

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

Faculté des sciences  
Département de chimie



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

## **Mémoire de Master**

Thème

**Validation de la méthode analytique du dosage, du comprimé  
pelliculé : Irbésartan /Amlodipine (300mg/5mg) par HPLC**

*Présenté par:*

***BOUBEKEUR Djawhara***

***HADDADI Lynda***

*Soutenu publiquement, le 27/juin/2024, devant le Jury composé de :*

<b><i>KICHOU Noura</i></b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b><i>OUAMROUCHE Amel</i></b>	<b>MAA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b><i>AMITOUCHE Dahbia</i></b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Promotrice</b>
<b><i>YAHIAOUI Idrice</i></b>	<b>QCS</b>	<b>EI KENDI</b>	<b>Co-promoteur</b>

*Session 2023 /2024*

## REMERCIEMENT


*Au nom d'Allah le tout miséricordieux qui nous a offert la force et l'audace pour dépasser toutes les difficultés et la capacité de mener à bon terme ce travail et d'honorer ce parcours.*

*La reconnaissance est la mémoire du cœur, le blé et la reconnaissance ne poussent qu'en bonne terre; nous inspirons de cet adage pour exprimer nos profonds et sincères remerciements à tous ceux qui par leur implication professionnel ont contribué à l'achèvement et à la réussite de ce mémoire.*

*Celui qui sème récolte, le bon travail paye toujours ça peut prendre du temps, mais ça fini par arriver, pour ce, on tient à remercier tous nos professeurs qui nous ont accompagné et encouragé tout au long de notre formation, on s'excuse humblement de ne pas pouvoir les citer nominativement.*

*On tient également à exprimer notre gratitude envers **Mme AMITOUCHE Dahbia** qui par sa qualité d'encadrement, son expertise, engagement, enthousiasme, sa patience et ainsi ses conseils prodigués et suggestions constructives ont colossalement amélioré ce travail.*

*Nos remerciements vont autant à **YAHIAOUI Idrice** superviseur contrôle qualité, de la société **ELKENDI Ms pharma** qui a accepté de nous orienter dans la conception et l'élaboration de ce mémoire et aussi pour son dévouement manifesté malgré toutes ses nombreuses occupations.*



*On tient à présenter notre reconnaissance à **ZENAI Kaouthar** et **GUEMMAMI Khaled** qui nous ont aidés dans ce projet, leur soutien indéfectible et leur engagement constant ont été des piliers essentiels dans cette réussite.*


*Arrivé au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions particulièrement le staff de la section MP à savoir **SENNANE Soumia, KEBCI Melha, KETATA Mohamed Salah, BENAFRI Mohamed, OUCI Smail, BEY Abdelatif, MEGNOUCHE Madani, NOURI Khaled, LAFRI Abdelkrim, ZAIOECHE Chafika et SENDJAKEDINE Ahmed, AYAD Said**, nous sommes constamment émerveillés par votre performance, votre dévouement et votre dur labeur, compassion et contribution ont été la clé du succès de notre travail.*

*Nos profonds remerciements s'étendent également à toute l'équipe responsable de la stabilité et du produit fini.*

*On tient également à remercier le pôle administratif : **GOUGAM Asma, BAIBEN Imad, MOUMENE Bouzid et BELALIA Mohamed** pour leur accueil chaleureux dans cette société.*

*Ce projet de recherche n'aurait pas pu aboutir sans la riche Collaboration et l'aide précieuse et soutien infaillible de nombreuses personnes, nous désirons leur témoigner notre gratitude.*

*Nous adressons nos remerciements les plus respectueux à Mme **OUAMROUCHE Amel** qui nous a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'être jurée.*



*Nos sincères remerciements vont aussi à Mme **KICHOU Noura**,  
pour avoir accepté de présider ce jury.*

*Nous tenons également à remercier nos amis et nos proches ainsi  
que les personnes qui nous ont soutenues par leurs  
paroles et leurs  
encouragements, qu'ils trouvent ici l'expression de nos  
remerciements les plus sincères.*

# DEDICACES

*A ma très chère maman **TASSADIT**,*

*A mon très cher papa **RACHID**,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez fournis pour mon bien-être que Dieu vous garde et vous protège. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.*

*Mes très chers frères : **MEBAREK, RAMDANE** et sa fiancée **KATIA, AMESTHENE** témoignage de mon affection fraternelle je vous souhaite une vie plein de bonheur et de succès que Dieu vous garde et vous protège.*

*Particulièrement à ma très chère grand-mère **OUABDESSELAM OUIZA**, décédée qui était une femme spéciale, qui a impacté positivement ma vie, repose en paix.*

*Mes tantes : nana**Houria** et **Tourkia**.*

*A une personne qui m'a soutenue tout au long de mon stage et de mon mémoire **A.K***

*A tous mes amis.*

**DJAWHARA**



## DEDICACES

*Au nom d'Allah et en terme de reconnaissance de leur sacrifices démesurés et leur amour indéfectible je dédie  
ce somptueux travail;*

*A ma famille, vos compassions inébranlables ont sculpté  
la personne que je suis aujourd'hui, comme les branches  
d'un arbre, nous grandissons tous dans différentes*

*Directions, mais nos racines ne font qu'un...*

*A mes parents Djamila et Arezki, qu'Allah vous accorde  
la santé et la longévité,*

*aucune expression ne saurait exprimer toute  
l'affection et l'amour que je vous porte...*

*A mon fil d'or ma très chère mère Djamila, quoi  
que je fasse ou que je dise je ne saurai trop te remercier  
comme il se doit; ta rigueur, ta bienveillance,  
ton soutien et ton encouragement ont été mes piliers de  
force pour surmonter  
les défis avec résilience, merci d'être le phare de ma vie*

*et pour chaque acte altruïste et prière silencieuse...*

*A mes chers frères **Noureddine, Idir et Nabil**, à travers les hauts et les bas votre confiance et votre soutien me rappellent constamment que je ne suis jamais seule, quel que soit le défi auquel je suis confrontée. Merci pour toutes les fois où vous avez placé mes besoins avant les vôtres...*

*A ma confidente ma chère sœur **KENZA**, tu as toujours été là à bras ouverts et à l'écoute, m'apportant des conseils, des encouragements, connaître l'étendue de ton dévouement me remplit d'une immense gratitude.*

*Merci d'être mon bastion je te chéris énormément...*

*A ma sœur de vie **SAIDA .B**, ta présence est une chance inouïe. Merci d'être là avec les bons mots et actes en bons moments, ta sagacité et ton soutien*

*Sont des points d'ancrages inestimables que tu as si généreusement versés dans tous les aspects de ma vie...*

*A mon binôme **Djawhara.B**, et à mes amies **Thanina.M, Chaïma.AB** et **Anissa.K**.*

**LYNDA**

# Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations et grandeurs physiques

Glossaire

INTRODUCTION ..... 1

## PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### Chapitre I : Présentation du médicament EXIRB «Amlodipine / Irbésartan » 5 mg / 300 mg.

<b>I.1. Généralités sur les anti-hypertenseurs.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1. Hypertension artérielle .....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.2. Définition des anti-hypertenseurs.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.3. Classification des anti-hypertenseurs.....</b>	<b>3</b>
I.1.3.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) .....	4
I.1.3.2. Bêtabloquants .....	4
I.1.3.3. Diurétiques thiazidiques .....	4
I.1.3.4. Inhibiteur calcique (IC) .....	4
I.1.3.5. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II .....	5
<b>I.2. Présentation d'anti-hypertenseur EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg .....</b>	<b>6</b>
<b>I.2.1. Forme pharmaceutique .....</b>	<b>6</b>
<b>I.2.2. Classe pharmaco thérapeutique .....</b>	<b>6</b>
<b>I.2.3. Substances actives .....</b>	<b>7</b>
<b>I.2.4. Indications thérapeutiques.....</b>	<b>9</b>
<b>I.2.5. Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>9</b>
<b>I.3. Contrôle qualité (QC) d'EXIRB d'ELKENDI MS pharma.....</b>	<b>11</b>
<b>I.3.1. Le contrôle qualité de la matière première.....</b>	<b>11</b>
<b>I.3.2. Le contrôle qualité du produit fini .....</b>	<b>11</b>

## Chapitre II : Chromatographie liquide à haute performance

<b>II.1. Définition</b> .....	14
<b>II.2. Appareillage de la chromatographie en phase liquide</b> .....	14
<b>II.2.1. La phase mobile</b> .....	14
<b>II.2.2. La pompe</b> .....	15
<b>II.2.3. L'injecteur</b> .....	15
<b>II.2.4. La colonne</b> .....	16
<b>II.2.5. Le détecteur</b> .....	16
<b>II.2.6. L'intégrateur</b> .....	16
<b>II.3. Principe</b> .....	16
<b>II.4. Paramètres chromatographiques</b> .....	17
<b>II.4.1. Le temps de rétention (<math>t_r</math>)</b> .....	18
<b>II.4.2. Le facteur de rétention ou de capacité (<math>K'</math>)</b> .....	18
<b>II.4.3. Le facteur de sélectivité (<math>\alpha</math>)</b> .....	19
<b>II.4.4. La résolution (<math>R_s</math>)</b> .....	20
<b>II.4.5. Efficacité d'une colonne (largeur du pic)</b> .....	21
<b>II.5. Facteurs influençant l'optimisation de la chromatographie</b> .....	22
<b>HPLC</b> .....	22
<b>II.5.1. La colonne</b> .....	22
<b>II.5.2. La phase mobile et les solvants mis en solution</b> .....	22
<b>II.5.3. Les conditions d'élution</b> .....	23

## Chapitre III : Validation analytique

<b>III.1. Généralités sur la validation d'une méthode analytique</b> .....	24
<b>III.1.1 Cycle de vie d'une méthode</b> .....	24
<b>III.1.2. Définition de la validation</b> .....	26
<b>III.1.3. Type de validation</b> .....	26
<b>III.1.3.1. La validation prospective</b> .....	26
<b>III.1.3.2. La validation rétrospective</b> .....	26
<b>III.1.3.3. La validation simultanée</b> .....	27
<b>III.1.3.4. La revalidation</b> .....	27
<b>III.1.3.5. La validation des méthodes analytique</b> .....	27

III.1.4. Aspect réglementaire de la validation .....	27
<b>III.2. Critères de la validation analytique .....</b>	<b>30</b>
III.2.1. Spécificité/Sélectivité.....	33
III.2.1.1. La spécificité .....	33
III.2.1.2. La sélectivité .....	33
<b>III.2.2. Linéarité.....</b>	<b>33</b>
<b>III.2.3.Exactitude et précision .....</b>	<b>34</b>
III.2.3.1. Exactitude .....	34
III.2.3.2. Précision.....	34
<b>III.2.4. Robustesse.....</b>	<b>35</b>

## **PARTIE II : PARTIE PRATIQUE**

### **L'organisme d'accueil**

1. À propos de MS Pharma .....	36
2. Présentation de la société ELKENDI MS pharma.....	36
3. Les objectifs d'ELKENDI MS pharma.....	37
4. Activités principales de l'entreprise .....	37
5. Différents compartiments de la société EL KENDI MS pharma .....	37
6. Description des activités du laboratoire de contrôle qualité.....	38

### **Chapitre IV : Matériels et méthodes**

<b>IV.1. Matériels.....</b>	<b>39</b>
<b>IV.1.1. Produits chimiques et réactifs .....</b>	<b>39</b>
<b>IV.1.2. Instruments, équipements et conditions.....</b>	<b>40</b>
IV.1.2.1. Verrerie et consommables .....	40
IV.1.2.2. Equipement .....	41
<b>IV.2. Méthode .....</b>	<b>42</b>
<b>IV.2.1. Préparations des solutions.....</b>	<b>42</b>
IV.2.1.1. Préparation de la phase mobile .....	42
IV.2.1.2. Préparation du diluant.....	43
IV.2.1.3. Solution mère concentrée d'amlodipine .....	43
IV.2.1.4. Solution mère concentrée d'Irbésartan .....	44
IV.2.1.5. Placebo (solutionE) : préparé à partir des excipients d'EXIRB. ....	44
IV.2.1.6. Standard [Amlodipine + Irbésartan] .....	44

<b>IV.3. Protocole de validation analytique de la méthode du dosage d'EXIRB</b>	<b>45</b>
IV.3.1. La spécificité	45
IV.3.2. La linéarité	46
IV.3.3. Précision-répétabilité	48
IV.3.4. Précision intermédiaire	48
IV.3.5. L'exactitude	49
IV.3.6. La robustesse	52

## Chapitre V : Résultats et discussions

<b>V.1. Choix de la composition de la phase mobile</b>	<b>54</b>
<b>V.2. Résultats et discussions de la validation</b>	<b>54</b>
V.2.1. La spécificité	54
V.2.2. La Linéarité	60
V.2.3. Précision-répétabilité	63
V.2.4. La précision intermédiaire	64
V.2.4.1. Premier analyste	64
V.2.4.2. Deuxième analyste	66
V.2.5. L'exactitude	67
V.2.6. La robustesse-stabilité	70
V.2.6.1. La stabilité	70
V.2.6.2. La robustesse	71
<b>V.3. Etude comparative des deux méthodes analytiques (proposée et ancienne)</b>	<b>74</b>
Conclusion générale	77
Références bibliographiques	
Liste des annexes	
Résumé	

## Liste des figures

<b>Figure I.1</b> : Médicament EXIRB ( Irbésartan / Amlodipine ) 300 mg / 5 mg.....	6
<b>Figure II.1</b> : Position de la boucle d'échantillonnage dans un injecteur.....	15
<b>Figure II.2</b> : Schéma du principe d'une chaîne HPLC.....	17
<b>Figure II.3</b> : Temps de rétention d'un échantillon. ....	18
<b>Figure II.4</b> : Graphe indiquant les paramètres utilisés pour déduire le facteur de capacité. .	19
<b>Figure II.5</b> : Paramètres décrivant l'efficacité d'une colonne chromatographique.....	21
<b>Figure III.1</b> : Cycle de vie d'une méthode d'analyse.....	25
<b>Figure 1</b> : Emplacement de l'entreprise EL KENDI MS pharma. ....	36
<b>Figure IV.1</b> : Préparation de la solution standard ( amlodipine + irbésartan )......	44
<b>Figure IV.2</b> : Schéma de différentes solutions préparées pour le critère « Linéarité »......	47
<b>Figure IV.3</b> : Préparation des solutions pour le critère « Précision intermédiaire » . ....	49
<b>Figure IV.4</b> : Schéma de différentes solutions préparées pour le critère« Exactitude» . ....	50
<b>Figure V.1</b> : Chromatogramme du STD. phase mobile ; ACN- méthanol-tampon triéthylamine ( 3;7;10; V/V/V ), ph = 3, débit = 1 ml/min, T= 30 C° .....	52
<b>Figure V.2</b> : Chromatogramme du placebo, phase mobile : ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3;7; V/V/V ), ph= 3, débit = 1 ml/min, T=30 C°.....	52
<b>Figure V.3</b> : Chromatogramme du placebo + STD, phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1ml/min, T= 30 C° .....	53
<b>Figure V.4</b> : Chromatogramme du méthanol, phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1 ml/min, T= 30 C°.....	53
<b>Figure V.5</b> : Chromatogramme de la phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1ml/min, T = 30 C° .....	54
<b>Figure V.6</b> : Superposition des chromatogrammes figures V.1, V.2, V.3, V.4 et V.5.....	56
<b>Figure V.7</b> : Droite de régression linéaire d'amlodipine.....	58
<b>Figure V.8</b> : Droite de régression linéaire d'irbésartan.....	58
<b>Figure V.9</b> : Comparaison des deux chromatogramme du dosage d'amlodipine / irbésartan obtenus par HPLC selon deux méthode différentes par changement de la colonne.....	74

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1</b> : Renseignements pharmaceutiques sur l'irbésartan et l'amlodipine.....	8
<b>Tableau I.2</b> : Propriétés pharmacocinétiques d'amlodipine et d'irbésartan.....	10
<b>Tableau III.1</b> : Caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés pour les attribus de produit mesurés.....	31
<b>Tableau IV.1</b> : Les principaux réactifs et produits utilisés.....	40
<b>Tableau IV.2</b> : Les paramètres chromatographiques de l'HPLC.....	41
<b>Tableau IV.3</b> : Préparation des solutions pour le paramètre « spécificité» .	45
<b>Tableau IV.4</b> : Préparation des solutions pour le paramètre «linéarité ».....	46
<b>Tableau IV.5</b> : Les masses de 5 comprimés d'EXIRB pesées par deux analystes.....	49
<b>Tableau IV.6</b> : Préparation des solutions d'amlodipine et d'irbésartan pour trois niveaux avec trois pesées différentes.....	51
<b>Tableau IV.7</b> : Préparation des solutions pour le paramètre Exactitude.....	52
<b>Tableau V.1</b> : Les temps de rétention et les aires de pics dans les différentes solutions ; placebo, méthanol, phase mobile et STD + placebo.....	58
<b>Tableau V.2</b> : Les différents niveaux de concentrations d'amlodipine et d'irbésartan concernant le test linéarité.....	60
<b>Tableau V.3</b> : Données brutes de l'étude de la linéarité.....	62
<b>Tableau V.4</b> : Paramètres de l'équation de régression de linéarité.....	62
<b>Tableau V.5</b> : Résultats de répétabilité ; temps de rétention d'amlodipine et d'irbésartan.....	63
<b>Tableau V.6</b> : Résultats de répétabilité ; aires de pics d'amlodipine et d'irbésartan.....	64
<b>Tableau V.7</b> : Résultats de la précision intermédiaire obtenus par le premier analyste.....	65
<b>Tableau V.8</b> : Résultats de la précision intermédiaire obtenus par le deuxième analyste.....	66
<b>Tableau V.9</b> : Comparaison des coefficients de variation ( RSD %) pour le paramètre précision intermédiaire.....	67
<b>Tableau V.10</b> : Résultats du traitement statistique de l'exactitude pour la gamme STD d'amlodipine.....	68
<b>Tableau V.11</b> : Résultats du traitement statistique de l'exactitude pour la gamme STD irbésartan.....	69
<b>Tableau V.12</b> : Les données statistiques de la stabilité d'irbésartan / amlodipine.....	71
<b>Tableau V.13</b> : Les données statistiques obtenues avec des faibles variations dans les conditions expérimentales chromatographiques.....	72

## Liste des abréviations

**ACN** : Acétonitrile.

**BQCSS** : Contrôle Qualité Superviseur Senior.

**CEI** : Commission Electrotechnique Internationale.

**EDMQ** : Européenne Directorate for the Quality of Medicines.

**FR** : Forme pharmaceutique reconstituée.

**ICH** : International Council for Harmonisation

**IR** : Infrarouge.

**ISO** : Organisation Internationale de normalisation.

**LOD** : Loss on Drying (perte à la dessiccation).

**m** : Masse.

**MAA** : Maître Assistant classe A.

**MCB** : Maîtres de Conférences classe B.

**NF** : Norme Française.

**P-450** : Cytochromes.

**PA** : Principe Actif.

**PE** : Point d'Ébullition.

**PH** : Potentiel d'hydrogène.

**PM** : Poids Moléculaire.

**QC** : Contrôle Qualité.  
**ROI** : Résidu on ignition (cendre sulfurique).  
**SST** : Système Suivi Stabilité.  
**STD** : Standard.  
**UV** : Ultraviolet.  
**V** : Volume.

### Liste des grandeurs physiques

**L** : Litre.  
**ml** : Millilitre.  
**M** : Masse molaire.  
**Min** : Minute.  
**µl** : Microlitre.  
**Mm** : Millimètre.  
**Cm** : Centimètre.  
**µm** : Micromètre.  
**Nm** : Nanomètre.  
**G** : Gramme.  
**Mol** : Moléculaire.  
**C°** : Degré Celsius.  
**Mg** : Milligramme.

**Bits** : Binary digit.

**Bar** : Baryl.

## Glossaire

**La biotechnologie** : est l'application de processus biologiques, de systèmes ou d'organismes vivants pour développer des produits ou des technologies utiles à divers domaines, tels que : la médecine, l'agriculture, l'industrie et l'environnement.

**Un viscosimètre** : est un instrument utilisé pour mesurer la viscosité d'un fluide. Il est utilisé pour assurer la qualité et la performance des produits. La viscosité est une mesure de la résistance d'un fluide à l'écoulement, et elle peut varier en

**Morbi-mortalité** : Cumul de morbidité et de mortalité pour une maladie donnée, dans une population donnée, pendant une période donnée.

**La glycuco-conjugaison** : est un processus biochimique par lequel une molécule, une toxine ou un médicament, est liée à l'acide glucuronique. Cela rend la molécule plus hydrosoluble, facilitant ainsi son élimination de l'organisme par l'urine ou la bile.

**Une isoenzyme** (ou isozyme) : est une variante d'une enzyme qui catalyse la même réaction chimique, mais qui diffère par sa structure et ses propriétés physico-chimiques. Les isoenzymes permettent la régulation fine des réactions métaboliques dans différents tissus ou conditions physiologiques.

**La méthode Karl Fischer** : est une technique analytique utilisée pour déterminer la teneur en eau d'un échantillon. Elle repose sur une réaction chimique spécifique entre l'eau et le réactif de Karl Fischer, permettant une mesure précise et directe de l'humidité.

**Isocratique** : en chromatographie c'est une référence à une technique où la composition du solvant mobile reste constante tout au long de l'analyse. Cela signifie que le mélange de solvants utilisé pour éluer les composés à travers la colonne chromatographique, ne change pas en termes de proportions pendant toute la durée de l'expérience.

**Un sonicateur** : est un appareil utilisé en laboratoire pour appliquer des ultrasons à des échantillons liquides. Ces ultrasons créent des ondes mécaniques de haute fréquence dans le liquide, ce qui peut être utilisé pour disperser, homogénéiser, ou extraire des substances des échantillons.

**Un granulomètre** : est un instrument utilisé pour mesurer la distribution granulométrique des particules dans un échantillon solide ou liquide. Il utilise



***INTRODUCTION GENERALE***



Le médicament ne peut être considéré comme un produit ordinaire, il est destiné à la consommation humaine et animale et doit répondre à des critères spécifiques. La santé et le bien-être de la personne sont au cœur des préoccupations des entreprises du médicament, c'est pourquoi il est nécessaire de fournir une preuve documentée de sa qualité et de sa sécurité avant d'être enregistré (1).

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business. L'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour but d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits. Pour cette raison les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps (2). Chaque industrie pharmaceutique doit mettre en place un système d'assurance qualité efficace. Ce système doit garantir la conformité de toutes les opérations effectuées dans l'entreprise pharmaceutique, que ce soit au niveau du département de production ou du laboratoire de contrôle qualité. Cependant, il est nécessaire de valider toute méthode d'analyse utilisée au sein du laboratoire afin de garantir la fiabilité et l'exactitude des résultats obtenus.

Le noyau de la validation d'une méthode d'analyse repose sur l'évaluation de certains critères, dont l'éventail est en fonction du type de méthode, de son utilisation mais aussi des référentiels choisis. Et à l'heure actuelle, la réalisation d'une méthodologie d'une validation, au niveau de l'Algérie, s'effectue selon des recommandations ou des "guidelines" tel que l'ICH (3).

Le premier objectif de ce travail, s'inscrit dans ce contexte, c'est de valider la méthode analytique utilisée pour le dosage du médicament EXIRB (Irbésartan /Amlodipine) 300mg/5mg par la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), en se basant sur les ICH Q2 (R2). Une ligne directrice récente, éditée en 2023, fournit des conseils et des recommandations sur la manière de dériver et évaluer les différents tests de validation pour chaque procédure analytique.

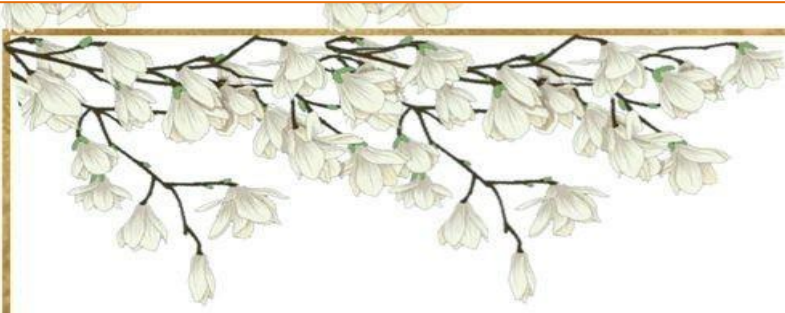
L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque de morbi-mortalité dans le monde. En Algérie, l'hypertension est la maladie chronique la plus courante avec une prévalence estimée à 23,6 % selon l'étude de Nibouche (4). En effet, le médicament choisi

pour notre étude est un anti-hypertenseur. L'EXIRB (Irbésartan /Amlodipine) 300mg/5mg est un médicament générique développé au sein du laboratoire pharmaceutique El KENDI MS Pharma, installé au niveau du pôle biotechnologique de SIDI ABDELLAH, RAHMANIA ALGER, où la totalité de notre travail a été effectuée.

Concernant l'HPLC, c'est un système qui a été conçu pour répondre aux besoins actuels et futur des scientifiques spécialisés dans la séparation. Actuellement, le développement de méthodes d'HPLC s'est amélioré grâce aux avancées dans le domaine de la technologie des colonnes et de l'instrumentation, ce développement permet aux entreprises d'améliorer la productivité en améliorant la qualité des informations chromatographiques (5). Donc le second objectif est de comparer les résultats de la méthode de validation par HPLC, aux résultats de la même méthode de validation mais par un changement de la colonne afin de réduire le temps d'analyse.

A cet égard nous allons structurer notre travail en deux parties principales:

- La première partie (partie théorique) sera dédiée à la présentation de quelques références bibliographiques sur l'hypertension, contrôle de la qualité du médicament, la validation des méthodes analytiques, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), ainsi qu'à un aperçu des deux principes actifs qui composent notre médicament, à savoir l'Amlodipine et l'Irbésartan.
- La seconde partie (partie pratique) sera consacrée à la présentation du matériel et méthodes utilisés dans notre étude, ainsi qu'à la discussion des résultats obtenus.
- Et enfin, nous allons terminer ce manuscrit par une conclusion générale à propos de notre étude analytique, ainsi qu'une perspective estimée dans le prochain futur.



***PARTIE I:***

***REVUE***

***BIBLIOGRAPHIQUE***





***CHAPITRE I: Présentation du  
médicament EXIRB***

***«Irbésartant /Amlodipine»300mg/5mg***



L'hypertension artérielle est une pathologie fréquente. Dans la grande majorité des cas, les mécanismes physiopathologiques exacts restent incertains car multifactoriels. Cependant, les anti-hypertenseurs sont nombreux et appartiennent à différentes classes médicamenteuses divergeant par leur mécanisme d'action et leurs effets indésirables. L'administration de médicaments anti- hypertenseurs a pour objectif principal de réduire la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire associée à l'HTA (6).

## **I.1. Généralités sur les anti-hypertenseurs**

### **I.1.1. Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle également connue sous le nom d'hypertension, est une condition médicale dans laquelle la pression sanguine est élevée (7). Il est reconnu comme facteur de risque de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde, de maladie congestive, d'insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral et dysfonctionnement rénal (8). L'hypertension artérielle est causée par une pression excessive du sang dans les artères, qui peut être due à l'âge et à la présence de plaques d'athérome dans les artères. Les facteurs de risques incluent une consommation excessive de sel, le stress, le tabac, l'obésité, et l'inactivité physique (7, 8). Son traitement peut inclure des médicaments tels que les anti-hypertenseurs, qui sont généralement prescrits en fonction du degré d'hypertension et la présence des facteurs de risques supplémentaires.

### **I.1.2. Définition des anti-hypertenseurs**

Les anti-hypertenseurs sont des médicaments qui ramènent à la normale la pression artérielle anormalement élevée, sans présenter d'effet hypotenseur (9).

### **I.1.3. Classification des anti-hypertenseurs**

Il existe de nombreux médicaments de différents types pour lutter contre l'HTA. Or chaque classe de médicament n'agit que sur un système spécifique de régulation de la tension artérielle (le système rénine-angiotensine, le système nerveux sympathique ou le système

de la volémie) (10). Pour obtenir une efficacité optimale du traitement anti-hypertenseur, aujourd'hui, il existe des produits pharmaceutiques qui associent dans un seul comprimé deux ou trois molécules différentes. À ce jour, les cinq classes principales couramment utilisées pour le traitement de routine de l'hypertension sont (7, 9, 10) :

#### **I.1.3.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Ces médicaments inhibent l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance intervenant dans la régulation de la pression artérielle. L'inhibition de cette enzyme empêche la fabrication de l'angiotensine et par conséquent, il y'aura une dilatation des vaisseaux.

#### **I.1.3.2. Bêtabloquants**

C'est l'une des plus anciennes classes d'antihypertenseurs. Ces médicaments réduisent la fréquence cardiaque et la tension artérielle en bloquant les effets de l'adrénaline. Elle agit essentiellement sur le système nerveux sympathique qui est l'un des systèmes du stress.

#### **I.1.3.3. Diurétiques thiazidiques**

Ces médicaments augmentent la production d'urine, réduisant ainsi le volume de liquide dans les vaisseaux sanguins. Plus on élimine de l'eau, plus on élimine du sel par la même occasion, il s'ensuit une baisse de la pression artérielle.

#### **I.1.3.4. Inhibiteurs calciques (IC)**

Les inhibiteurs calciques sont une classe de médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor stable et de certains troubles du rythme supra ventriculaire ou ventriculaire. Ils agissent en bloquant les canaux calciques de type L dans les cellules musculaires, ce qui entraîne une diminution du flux calcique entrant dans la cellule et une relaxation des muscles lisses.

La structure chimique des inhibiteurs calciques varie en fonction de leurs classes pharmacologiques:

- ✓ Les dihydropyridines (DHP) ; ex. Amlodipine : ont un effet vasodilatateur prédominant, avec peu d'effet sur la fréquence cardiaque.
- ✓ Les phénylalkylamines ; ex. Le vérapamil : ont un effet plus marqué sur le cœur, avec une diminution de la fréquence et de la contractilité cardiaques.
- ✓ Les benzothiazépines ; ex. Le diltiazem: ont un profil intermédiaire, avec des effets à la fois sur les vaisseaux et le cœur.

#### **I.1.3.5. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Ce sont des médicaments qui bloquent l'action de l'enzyme angiotensine II, responsable de la vasoconstriction (diminution du diamètre des vaisseaux). En présence d'un antagoniste, c'est l'inverse qui se produit : une vasodilatation, dont la conséquence est une baisse de la pression artérielle.

## **I.2. Présentation d'anti-hypertenseur EXIRB (Irbésartan/Amlodipine)**

### **300mg/5mg**

EXIRB (Irbésartan /Amlodipine) 300mg/5mg est un générique anti-hypertenseur produit par l'industrie pharmaceutique El KENDI MS pharma. Il est constitué de deux principes actifs qui sont l'amlodipine et l'irbésartan.



**Figure I.1** : Médicament EXIRB (Irbésartan / Amlodipine ) 300 mg / 5 mg.

### **I.2.1. Forme pharmaceutique**

L'EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg se présente sous forme de comprimé pelliculé rond de couleur blanche.

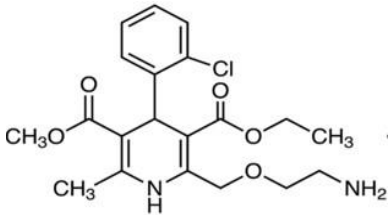
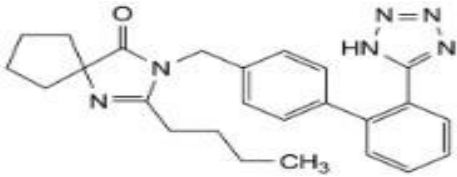
### **I.2.2. Classe pharmaco thérapeutique**

Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, associant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à un inhibiteur calcique (11).

### **I.2.3. Substances actives**

Les caractéristiques et renseignements pharmaceutiques des substances actives d'EXIRB, irbésartan et amlodipine, sont fournis dans le tableau I.1 :

Tableau I.1 : Renseignements pharmaceutiques sur l'irbésartan et l'amlodipine (12,13).

	AMLODIPINE	IRBESARTAN
Définition	<p>L'amlodipine appartient à la Classe « inhibiteurs calciques ».</p> <p>Il empêche le calcium de se déplacer dans la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne le relâchement des vaisseaux sanguins et donc une baisse de la PA.</p>	<p>L'irbésartan appartient aux « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ».</p> <p>Il agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II, ce qui entraîne le relâchement des vaisseaux sanguins et donc une baisse de la PA.</p>
Formule brute	$C_{26}H_{31}N_2O_8S$	$C_{25}H_{28}N_6O$
Masse molaire (g/mol)	567.1	428.5
Nom chimique	<p>3-Ethyl 5-méthyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy) méthyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-Dicarboxylate benzène sulfonate.</p>	<p>2-Butyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl] méthyl]-1,3-Diazaspiro [4.4] non-1-en-4-one.</p>
Structure chimique		
Caractéristiques	<p>Aspect : poudre blanche.</p> <p>Solubilité : légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, légèrement soluble dans le 2-propanol.</p>	<p>Aspect: poudre cristalline blanche.</p> <p>Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans le chlorure de méthylène.</p>

#### **I.2.4. Indication thérapeutique**

Le médicament EXIRB associe deux anti-hypertenseurs dotés de mécanisme complémentaire, pour contrôler la pression artérielle chez le patient présentant une HTA essentielle. L'association de ces deux substances présente un effet anti-hypertenseur synergique, diminuant, de manière plus importante l'HTA que chacun des composants administrés seuls (11).

#### **I.2.5. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique des deux substances actives d'EXIRB, amlodipine et irbésartan, est décrite dans le tableau ci-dessous (Tableau I.2) :

**Tableau I.2 :** Propriétés pharmacocinétiques d'amlodipine et d'irbésartan (12,13).

	AMLODIPINE	IRBESARTAN
Absorption	La concentration plasmatique maximale d'amlodipine est atteinte en 6 à 12 h après une administration orale de la dose thérapeutique.	La concentration plasmatique maximale d'irbésartan est atteinte en 6h après une administration orale.
Biodisponibilité	Absolue varie de 64 à 80 %	Absolue varie de 60% à 80%
Distribution	L'amlodipine circulante est liée à 97 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de: 21 L / Kg	Il se fixe aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à l'acide $\alpha_1$ -glycoprotéique à environ 96%. Le volume de distribution est entre 53 L et 93 L.
Biotransformation	90% métabolisé dans le foie en métabolites inactifs.	L'irbésartan est métabolisé par glycuconjugaison et par oxydation principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450.
Elimination	La demi-vie d'élimination est de 30 à 50 h. L'élimination plasmatique est bi-phasique. 10% de la molécule mère et de métabolites sont excrétés dans les urines.	La demi-vie d'élimination terminale de l'irbesartan est de 11 à 15 h. L'irbésartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale.

### **I.3. Contrôle qualité (QC) d'EXIRB d'ELKENDI MS pharma**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) : le contrôle de la qualité est défini comme étant toute mesure prise, mise au point des spécifications, échantillonnage, analyse et traitement des données analytiques afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques (14). C'est-à-dire que le QC des médicaments est un processus essentiel tout au long du cycle de vie du produit, de la réception des matières premières à la libération du lot final. Le comprimé EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg, produit à El KENDI MS pharma, subit de différents contrôles étant comme matière première, en cours de fabrication et aussi comme produit fini.

#### **I.3.1. Le contrôle qualité de la matière première**

Le contrôle qualité des matières premières est une étape essentielle pour assurer la qualité des produits pharmaceutiques finis. Les contrôles qui s'effectuent sur la matière première d'EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg sont des contrôles physico-chimiques : La description, la solubilité, l'identification (IR, HPLC, Réaction chimique), le dosage des impuretés, teneur en eau, cendre sulfurique (ROI), perte à la dessiccation (LOD), substance soluble dans l'eau, substance insoluble dans l'eau et le contrôle microbiologique.

#### **I.3.2. Le contrôle qualité du produit fini**

Le contrôle qualité des produits pharmaceutiques finis est essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. Les contrôles que subissent les comprimés d'EXIRB (produit fini) se manifestent en :

- Essai d'uniformité, englobe l'uniformité de masse et l'uniformité de la teneur,
- temps de désagrégation,
- vitesse de dissolution,

- friabilité et dureté,
- dosage,
- essai de conservation, et le test d'impureté, qui détermine les différents types d'impuretés susceptible de provenir de la substance active (organiques, inorganiques ou solvant résiduels).



## ***CHAPITRE II:***

# ***Chromatographie liquide à haute performance***



L'industrie pharmaceutique utilise de façon intensive la majorité des méthodes d'analyses physico-chimiques reconnues et ce la à chaque étape de la conception d'un médicament : recherche et développement, contrôle des matières premières, contrôle de production, et contrôle des produits finis. Pour chaque production, des milliers d'analyses sont réalisées quotidiennement au moyen de plusieurs procédures (15). Aujourd'hui, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est une technique analytique clé pour l'industrie pharmaceutique. Cette technique séparative peut être utilisée aussi bien pour des analyses purement qualitatives, que pour des applications quantitatives. Durant ces dernières années, les technologies employées en HPLC (phases stationnaires, phase mobiles, instrumentation ...) ont évolué de manière très rapide, afin de répondre à certaines exigences de qualité et de sécurité dans le secteur pharmaceutique (16).

## **II.1. Définition**

La chromatographie HPLC est une technique d'analyse qualitative et quantitative qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques (principe actif ou contaminant) dans un mélange liquide non volatil, thermosensible, de polarité différentes, même à l'état de traces, très utilisé dans la chimie analytique vu qu'elle permet l'obtention de la précision et l'étude complète d'une espèce chimique dans diverses matrices par fois complexe : produits cosmétiques, produits pharmaceutiques, ingrédients naturels, matrices biologiques,... (17).

## **II.2. Appareillage de la chromatographie en phase liquide**

L'appareille de la chromatographie en phase liquide se compose d'un réservoir contenant la phase mobile, d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (Thermostat) et d'un détecteur (18, 19) ;

### **II.2.1. La phase mobile**

C'est un éluant de composition constante (système isocratique) ou variable avec le temps (système gradient). La phase mobile est mise dans un réservoir qui est plus souvent

une bouteille en verre dans laquelle on plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon. Le dégazage se fait par agitation ou à l'aide d'un sonicateur.

### II.2.2. La pompe

Sa détermination se fait par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit et la stabilité du flux. Il existe plusieurs pompes, à savoir : les pompes à pression de gaz, les pompes électriques de type seringue et de type piston, mais les plus utilisées sont les pompes électriques. Actuellement les paramètres d'une pompe sont : débit de 0,01 à 10 ml/min, stabilité < 1 et pression maximale > 350 bar.

### II.2.3. L'injecteur

Couramment utilisé, il comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50  $\mu$ l, ...), cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne. La boucle possède deux positions dont la première permet le remplissage de la boucle avec une injection à volume fixe, la seconde permet la circulation de l'échantillon dans le système chromatographique.

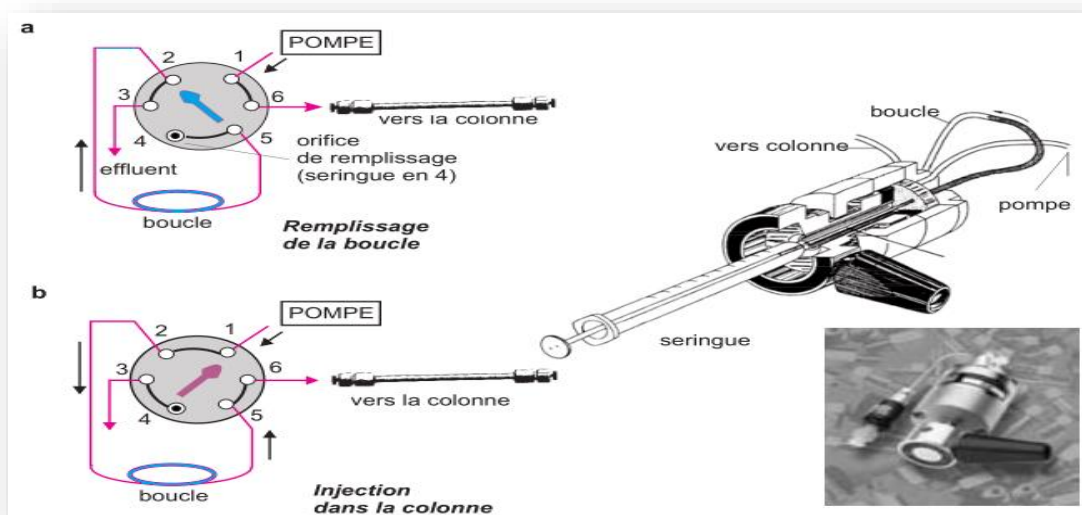


Figure II.1 : Position de la boucle d'échantillonnage dans un injecteur (20).

#### II.2.4. La colonne

C'est en inox généralement avec un diamètre interne de 4,6 mm et une longueur de 5, 10, 15 ou 25 cm, le remplissage à une granulométrie  $< 2 \mu\text{m}$  (silice, silice greffée ou particules polymériques).

#### II.2.5. Le détecteur

Il suit en continu l'apparition des solutés, pour détecter on opte à l'utilisation de plusieurs phénomènes physicochimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Le détecteur le plus utilisé c'est un spectrophotomètre d'absorption UV-Visible (190-600 nm) relie à la sortie de la colonne.

#### II.2.6. L'intégrateur

La chromatographie est une méthode de séparation, il faut donc avant tout chercher à séparer correctement les pics avant de les intégrer. Une intégration consiste à mesurer la surface sous un pic. La détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur dépend de deux paramètres:

- ✗ le seuil d'intégration (sensibilité),
- ✗ et la largeur attendue des pics.

### II.3. Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant), suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique.

Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. À la sortie de colonne grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (19).

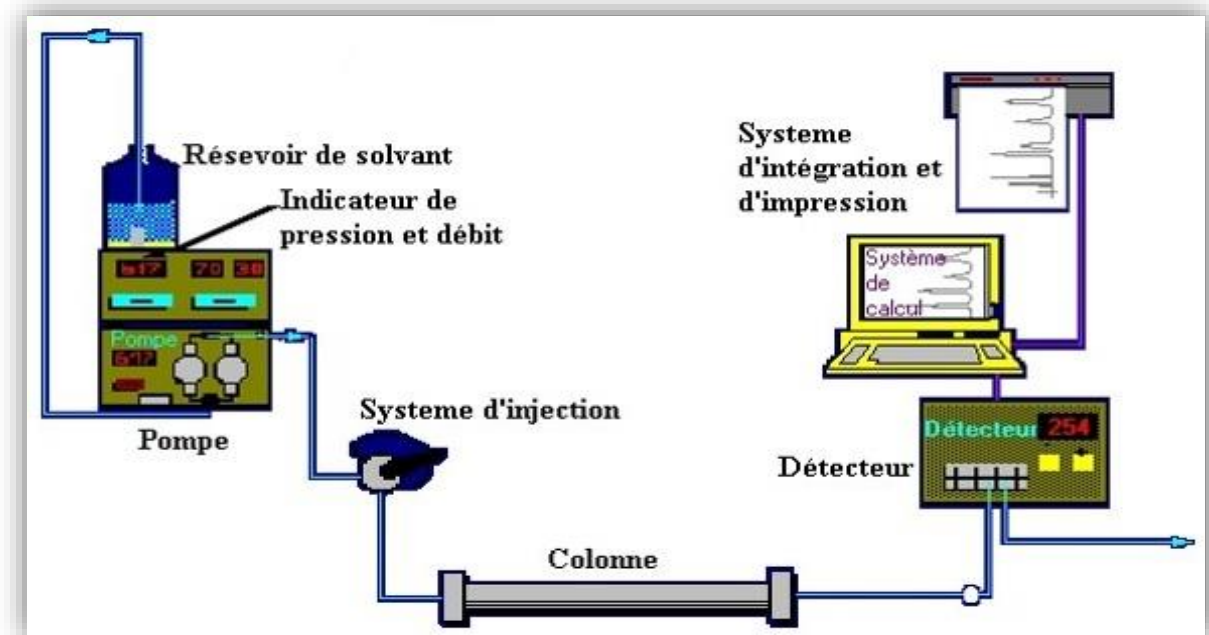


Figure II.2 : Schéma du principe d'une chaîne HPLC (19).

#### II.4. Paramètres chromatographiques

L'optimisation d'une méthode d'analyse dépend de l'accommodement entre les divers paramètres chromatographiques, en vue d'acquérir une séparation optimale et avoir un pic fin et symétrique, qui doit être obtenu dans un temps d'analyse le plus court, dont les paramètres sont cités comme suit (19, 21,22) :

### II.4.1. Le temps de rétention ( $t_r$ )

Il s'agit du temps mis par un soluté pour traverser la colonne et être détecté, ce temps est caractéristique d'un soluté dans les conditions d'analyse donnée. Il est déterminé dans le sommet du pic chromatographique qui correspond généralement à la moitié de l'élution du composé.

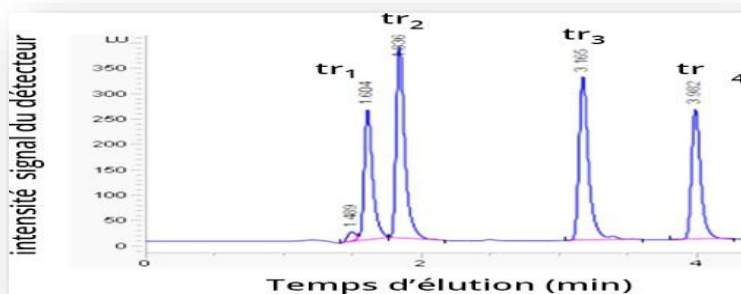


Figure II.3 : Temps de rétention d'un échantillon.

### II.4.2. Le facteur de rétention ou de capacité ( $K'$ )

Il est utilisé pour caractériser la rétention d'un produit, il permet d'appréhender la capacité de la colonne à retenir le composé dans les conditions d'élution.  $K'$  représente le rapport de la quantité d'un soluté dans la phase stationnaire et dans la phase mobile. Et

$$K' = \frac{C_s \times V_s}{C_m \times V_m} = K \times \frac{V_s}{V_m}$$

$$K' = \frac{t_r - t_m}{t_m}$$

aussi c'est le rapport du temps passé par un soluté dans la phase stationnaire / le temps passé dans la phase mobile.

$K'$  : Facteur de rétention ou de capacité.

$t_r$  : temps de rétention.

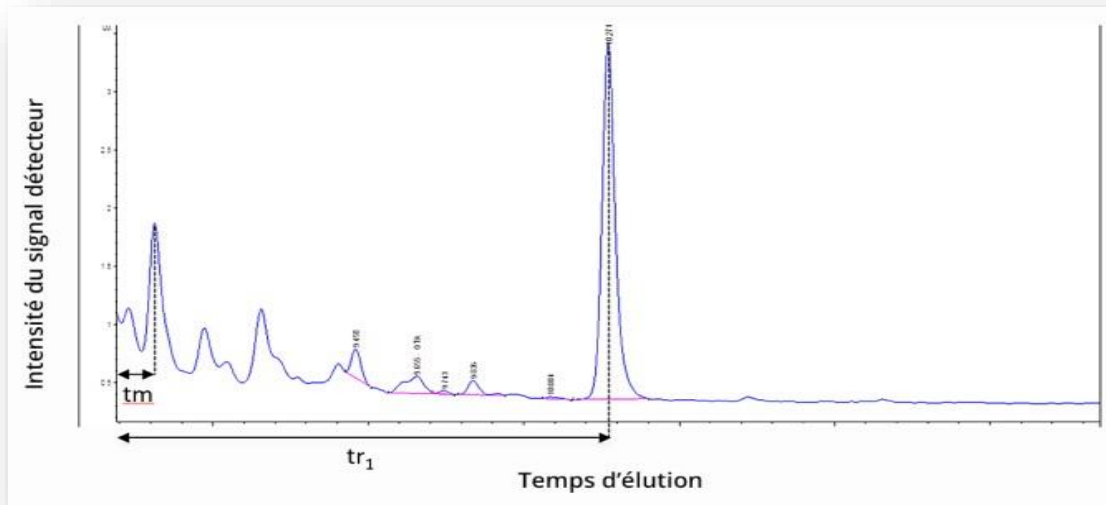
$C_s$  : Quantité d'un soluté dans la phase stationnaire.

$t_m$  : temps mort.

$V_s$  : Volume de la phase stationnaire.

$C_m$  : Quantité d'un soluté dans la phase mobile.

$V_m$  : Volume de la phase mobile.



**Figure II.4 :** Graphe indiquant les paramètres utilisés pour déduire le facteur de capacité.

#### II.4.3. Le facteur de sélectivité ( $\alpha$ )

Il est employé pour distinguer la distance qui sépare les sommets des deux pics, il s'agit du rapport des temps de rétentions qui doit être toujours  $>1$ . C'est une condition nécessaire pour déterminer une séparation. Elle est calculée à partir de l'équation suivante:

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0}$$

$\alpha$  : Facteur de sélectivité.

$t_{R1}$ ,  $t_{R2}$  temps de rétentions entre deux solutés.

$t_0$  : temps mort.

La sélectivité  $\alpha$  mesure aussi la différence de distribution thermodynamique des deux composés.

#### II.4.4. La résolution (Rs)

Il s'agit de l'évaluation quantitative de l'habilité d'une colonne à séparer deux analytes en explicitant, le fait qu'il y ait ou non un chevauchement de deux pics, elle se calcule selon la relation suivante:

$$R = 2 \frac{(t_{r2} - t_{r1})}{(\omega_1 + \omega_2)}$$

R : La résolution.

$t_{r1}$ ,  $t_{r2}$  : temps de retentions entre deux solutés.

$\omega$ : Largeur du pic à la base.

- Si  $R < 1$ : mauvaise résolution.
- Si  $1 < R < 1,4$ : résolution acceptable.
- Si  $1,4 < R < 1,6$  : résolution optimale.
- Si  $R > 1,6$  : résolution trop bonne,
- Plus R est grand plus la séparation est excellente.

#### II.4.5. Efficacité d'une colonne (largeur du pic)

l'efficacité d'une colonne chromatographique, dont dépend l'étalement des pics, est mesurée pour chaque composé par le nombre de plateaux théoriques de la colonne. Le nombre de plateaux théoriques définit la multitude de fois qu'un composé sera échangé entre la phase mobile et la phase stationnaire, ainsi que l'altération et le retour entre les deux phases. Il est donné selon la relation suivante :

$$N = 16 \left( \frac{t_R}{\omega} \right)^2 = 5,54 \left( \frac{t_R}{\delta} \right)^2 = \left( \frac{t_R}{\sigma} \right)^2$$

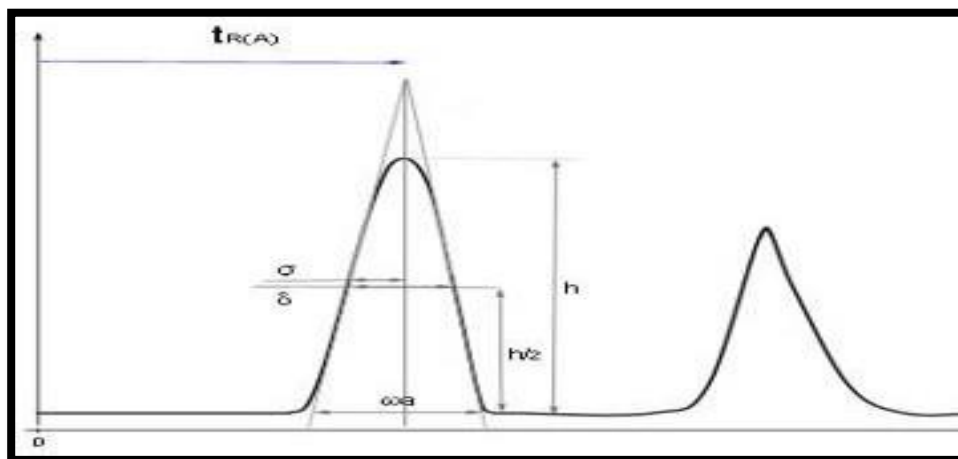
N : Nombre de plateaux théoriques.

$t_R$  : Temps de rétention.

$\sigma$  : Écart type.

$\delta$  : Largeur du pic à mi- hauteur.

$\omega$  : Largeur du pic à la base.



**Figure II.5 :** Paramètres décrivant l'efficacité d'une colonne chromatographique.

H : Hauteur du pic.

$H_{1/2}$  : Mi-hauteur.

## II.5. Facteurs influençant l'optimisation de la chromatographie HPLC

L'optimisation de la chromatographie HPLC permet l'obtention d'une réduction dans le temps d'analyse, la concentration du solvant et une amélioration dans les paramètres chromatographiques (23) :

### II.5.1. La colonne

À ce niveau, on peut opter à l'utilisation d'une nouvelle colonne donc modifier la phase stationnaire pour avoir plusieurs analyses en même temps (dosage du PA et ses impuretés), ainsi qu'améliorer sa sensibilité. En effet, la séparation dépend de la différence de solubilité des solutés dans la phase mobile et des différentes interactions des solutés avec les groupements organiques greffés dans la phase stationnaire (23).

### II.5.2. La phase mobile et les solvants mis en solution

Ces deux paramètres peuvent être modifiés afin d'être compatible pour les diverses analyses effectuées, ce qui permet un bénéfice du temps de préparation et diminuer l'achèvement de solvants, en utilisant généralement l'acétonitrile, le méthanol et les solvants organiques.

Il existe deux types d'élution :

- ☞ Le mode isocratique, où la composition de la phase mobile est fixe tout au long de l'analyse,
- ☞ et le mode gradient qui consiste à diminuer progressivement la polarité de la phase mobile en augmentant la concentration du solvant organique utilisé afin de séparer les solutés ayant une polarité différente.

Le pH de la phase mobile est aussi considéré comme un facteur primordial à contrôler. En effet, celui-ci va modifier l'ionisation des composés, ce qui a l'influence sur la balance hydrophobe /hydrophile. Le pH agit au niveau de la mise en solution, sur la stabilité des produits, car certains se dégradent (23).

**II.5.3. Les conditions d'élution**

En plus de l'influence des deux phases, d'autres facteurs peuvent avoir un impact sur la rétention et la sélectivité tels que:

- Le débit qui est lié à la pression, doit être toléré par la colonne et l'appareillage ;
- La température appliquée à la colonne lors de l'analyse permet aussi l'optimisation de la séparation. Plus la température est élevée, plus y'aura une dégradation des composés thermosensibles, donc il est indispensable de contrôler ce paramètre ;
- Et la pente du gradient qui influence la rétention des composés, une pente élevée permet d'éluer rapidement les composés et de diminuer la résolution, ce qui permet de jouer sur ce paramètre (23).



## ***CHAPITRE III:***

### ***Validation analytique***



Le contexte industriel actuel exige à de nombreuses entreprises de démontrer que l'ensemble des procédures et des méthodes utilisées dans l'élaboration d'un produit conduisent effectivement aux résultats recherchés. Dans l'industrie pharmaceutique, la validation des méthodes peut être considérée comme l'un des domaines les plus connus de la chimie analytique. La validation est indispensable et également un outil fondamental, permettant d'avoir confiance dans la qualité et la sécurité du médicament fabriqué et d'assurer la crédibilité des laboratoires (24).

### III.1. Généralités sur la validation d'une méthode analytique

#### III.1.1 Cycle de vie d'une méthode

La vie d'une méthode d'analyse est un cycle évolutif qui suit différentes étapes (Voire figure III.1) ;

- Etape préliminaire (étape « 0 ») : expression du déploiement et de la mise en œuvre d'une méthode pour un client / prescripteur et/ou pour un usage spécifié sous la forme d'un cahier des charges;
- Etape 1: phase de sélection des outils, des analytes,...;
- Etape 2 : phase de développement / optimisation de la méthode (en l'absence de méthode préexistante pour le domaine d'application considéré) ;
- Etape 3: caractérisation intra-laboratoire et au besoin, inter-laboratoires, de la méthode;
- Etape 4: validation de la méthode développée au regard de l'usage attendu ;
- Etape 5 : à l'issue de ces étapes précédentes, l'utilisation en routine de la méthode peut être envisagée ;
- Etape 6: La revue périodique de la méthode peut donner lieu à un besoin de revalidation ou d'un nouveau développement (25).

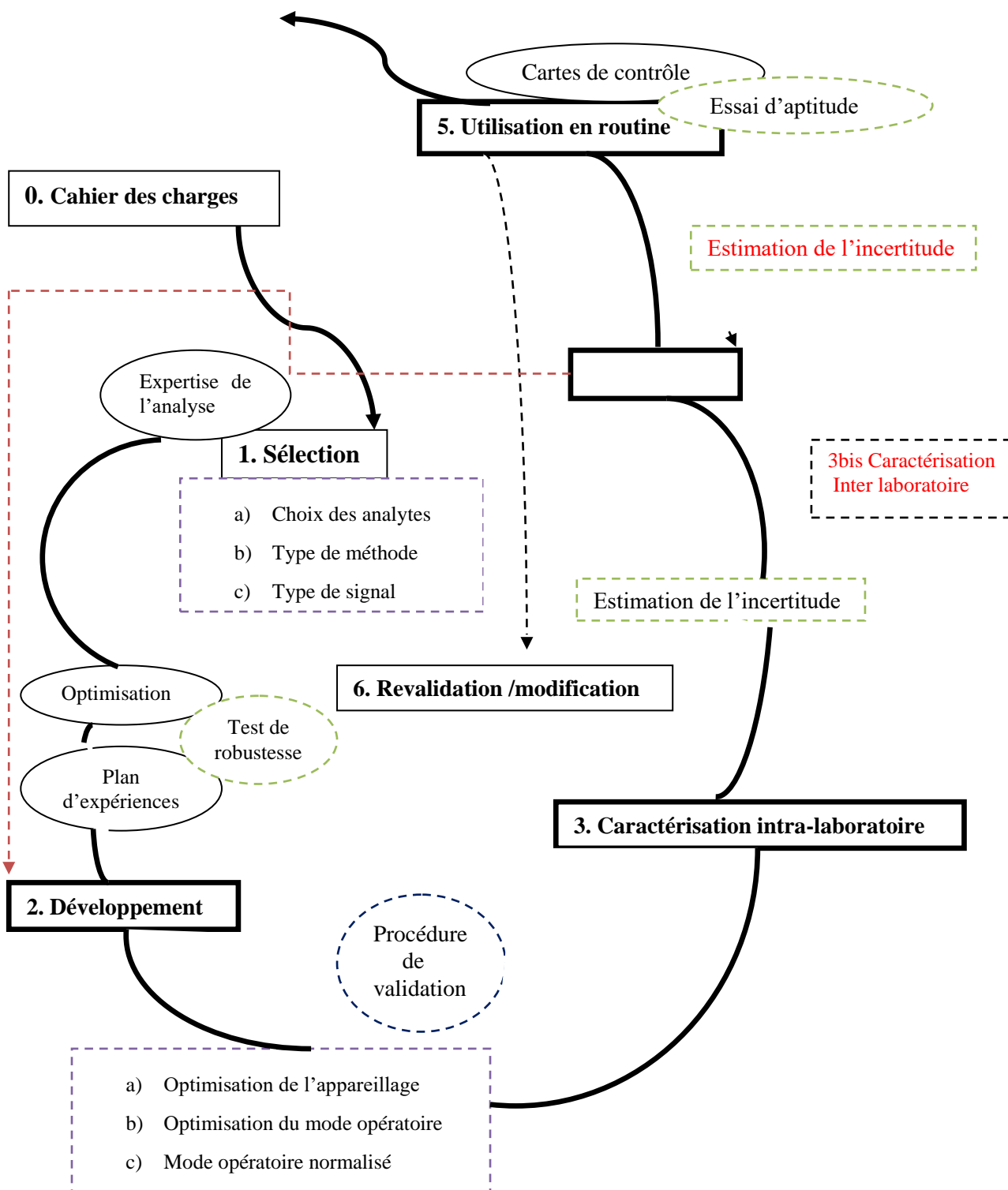


Figure III.1 : Cycle de vie d'une méthode d'analyse (25).

### **III.1.2. Définition de la validation**

Selon la norme NF EN ISO / CEI 17025, il s'agit de la « confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies ». En fait, selon la norme U47-600-1, cette confirmation «consiste à comparer les valeurs des critères de performance déterminées au cours de l'étude de caractérisation de la méthode à celles attendues ou assignées au préalable (limites d'acceptabilité, objectifs à atteindre), puis à déclarer la méthode d'analyse valide ou non valide» (25).

### **III.1.3. Type de validation**

Le processus de validation est souvent classé en fonction du moment où il est effectué le calendrier de production, afin de réaliser au mieux la validation des méthodes, le laboratoire d'analyse fixe pour chaque examen la nature des opérations à mettre en place. Sur la base de cette description il existe 4 types de processus (26,27) :

#### **III.1.3.1. La validation prospective**

Ce type est mis en œuvre lorsqu'un produit est fabriqué avec une nouvelle formule ou dans une nouvelle installation. Également connue sous le nom de validation avant commercialisation, la validation prospective est généralement effectuée avant de commencer la production de routine. Elle est également considérée comme le type de validation fondamentale car elle constitue le point de départ de tout produit qui sera lancé dans de nouvelles conditions (26).

#### **III.1.3.2. La validation rétrospective**

Elle n'est effectuée que lorsque le processus industriel n'a pas fait l'objet d'une validation formelle documentée. La validation rétrospective s'effectue normalement par l'utilisation de données historiques et l'analyse des tendances afin de prouver que le processus se trouve dans l'état dans lequel il est censé se trouver. Dans la plupart des cas, ce n'est plus une approche acceptable de la validation des processus, car tout produit devrait déjà avoir été validé avant sa distribution commerciale (26).

### **III.1.3.3. La validation simultanée**

Cette validation est effectuée au cours de la production pharmaceutique régulière pour démontrer que le processus fonctionne au niveau qu'il devrait atteindre au cours de son exécution réelle (26).

### **III.1.3.4. La revalidation**

C'est largement utilisé pour les dispositifs médicaux que pour les médicaments. Elle est exécutée lorsque la validation prospective arrive à la conclusion que le processus industriel est incapable de produire le produit de manière constante. En outre, un critère de revalidation peut être indiqué dans le protocole de validation original. Le processus de revalidation peut ne pas être aussi complet que la validation initiale, surtout si la situation ne nécessite que la répétition de certains aspects (26).

### **III.1.3.5. La validation des méthodes analytique**

Il concerne l'évaluation d'attributs de qualité du produit par des essais, pour prouver que la fiabilité est bien perpétuer tout au long du cycle de vie du produit et que les critères de la validation n'ont pas été modifiés. Ces méthodes doivent être validées ou revalidées avant leur utilisation en routine:

- Chaque fois que les conditions pour laquelle la méthode a été validée changent ;
- Quand le contrôle qualité indique qu'une méthode institué change avec le temps (27).

### **III.1.4. Aspect réglementaire de la validation**

Les industries en Algérie ont recours à la réglementation internationale, à savoir:

- Des guidelines ICH: Elle est définie comme étant un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain, depuis sa création en 1990, l'ICH a progressivement évolué afin de répondre aux développements de plus en

plus mondiaux dans le secteur pharmaceutique. Sa mission est d'amplifier le degré d'harmonisation international pour acquérir des médicaments de bonne qualité, soient développés, enregistrés et maintenus dans les conditions les plus strictes.

Deux guidelines ont été dédiés à la validation analytique : Q2 « Analytical validation» (28):

- ☞ **Q2A** : « Text on Validation of Analytical Procedures »: dont l'objectif est de déterminer les critères et les caractéristiques qui doivent être prises en considération au cours de la validation des méthodes analytiques.
  
- ☞ **Q2B** :« Methodology » : son but est de fournir des conseils et recommandations sur la matière, de concevoir les différentes caractéristiques de la validation pour chaque méthode analytique. En sus de, le document fournit une indication sur les données qui devraient être présentées dans un dossier d'enregistrement.

En 2005, les deux guidelines Q2A et Q2B ont été raliées en une seule ligne : Q2(R1) intitulée «Validation des procédures analytiques : « Text and Methodology». Et la ligne directrice Q2(R2) «Validation des procédures analytiques » est une révision complète de la ligne directrice Q2 pour inclure plus les applications récentes des procédures analytiques.

C'est une approbation par les membres de l'assemblée de l'ICH et publié pour consultation publique en Mars 2022 (28, 29).

- **Pharmacopée** : la pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé, régulièrement mis à jour, qui présente sous forme de monographies les critères de pureté des matières premières ou des apprêts entrant dans la fabrication des médicaments, aussi bien que les méthodes d'analyse à utiliser pour garantir leur contrôle. Toutes les méthodes représentées dans la pharmacopée sont considérées comme étant validées, suivies par des notations qui sont données dans les divers chapitres relatifs pour chaque méthode, permettant au laboratoire d'assurer son aptitude à les mettre en œuvre, la pharmacopée comprend (30) :

- ✓ Pharmacopée Européenne, élaborée et publiée par l'EDMQ ;
- ✓ Pharmacopée Européenne, élaborée et publiée par l'ANSM (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France ;
- ✓ Pharmacopée Américaine, élaborée et publiée chaque année par l'US dont il existe plusieurs textes qui font référence à la validation des méthodes.

### **III.2. Critères de la validation analytique**

Il est important de bien comprendre l'objectif d'une analyse, car c'est d'après ce facteur qu'on détermine quelles caractéristiques de validation doivent être évaluées. Vu le but convoité dans notre étude, nous allons se focaliser aux critères de performance des méthodes analytiques approvisionné dans des publications comme les guidelines ICH, particulièrement le guideline ICH Q2 (R2) édité en 2020. Dans l'ambition de fournir des recommandations sur la manière de concevoir les diverses caractéristiques de la validation Les caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés sont fournis dans le tableau III.1 (29).

**Tableau III.1** : Caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés pour les attribus de produit mesurés (29).

Type d'attribution de Produit mesuré	Identité	Impureté, pureté		Essai Contenu/puissance
		Autres mesures quantitatives(1)		Autres mesures quantitatives(1)
Procédure Analytique Caractéristiques de performance à démontrer (2)		Quantitative	Limite	
		Spécificité (3) Test de spécificité	+	+
Plage de fonctionnement Convenance du modèle d'étalonnage Vérification de la limite inférieure de la Plage	-	+	-	+
	-	QL(DL)	DL	-
Exactitude(4) Test de l'exactitude	-	+	-	+
Précision(4) Test de répétabilité Test de précision intermédiaire	-	+	-	+
	-	+(5)	-	+(5)

- : Signifie que ce test n'est normalement pas évalué.

+ : Signifie que ce test est normalement évalué.

() : Signifie que ce test n'est normalement pas évalué, mais dans certains cas complexes recommandés.

QL, DL: limite de quantification, limite de détection.

- (1) : d'autres mesures quantitatives peuvent suivre le schéma de test d'impuretés, si la plage de travail est proche des limites de détections ou de quantifications de la technologie, si non suivre le schéma du dosage est conseillé.
- (2) : Certaines caractéristiques de performance peuvent être remplacées par une justification inhérente à la technologie ou qualification dans le cas de certaines procédures analytiques, pour les propriétés physico-chimiques.
- (3) : une approche combinée peut être utilisée alternativement pour évaluer l'exactitude et la précision séparément.
- (4) le manque de spécificité d'une procédure analytique pourrait être compensé par une ou plusieurs autres procédures analytiques.
- (5) La reproductibilité et la précision intermédiaire peuvent être réalisées comme un seul ensemble d'expériences.

### III.2.1. Spécificité/Sélectivité

#### III.2.1.1. La spécificité

La spécificité c'est la capacité d'une procédure de permettre une évaluation univoque de l'analyte en présence de composés susceptibles d'être présents. Elle peut être vérifiée par les paramètres suivants (29):

- Absence d'interférence : démontrée que l'identification et/ou la quantification d'un analyte n'est pas affectée par la présence d'autres substances (ex. impuretés, produits de dégradation, substances apparentées, matrice ou autres composants présents dans l'environnement).
- Comparaison orthogonale des procédures : il s'agit de vérifier que le résultat mesuré d'un analyte est comparable au résultat mesuré d'une deuxième procédure analytique bien caractérisée.
- Justification inhérente à la technologie : il s'agit de prédire la spécificité de la technologie par des paramètres techniques.
- Donnée recommandé :
  - Identification : C'est de vérifier l'identité de la substance analysée ;
  - Pureté : Il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.).

#### III.2.1.2. La sélectivité

La sélectivité est l'aptitude d'un élément d'analyse à discerner un analyte donné dans un mélange complexe (29).

### III.2.2. Linéarité

La linéarité d'une méthode analytique est sa capacité à donner des résultats qui sont directement dans certaines limites proportionnelles à la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon (29).

### **III.2.3.Exactitude et précision**

#### **III.2.3.1. Exactitude**

L'exactitude d'un procédé analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre une valeur généralement admise comme valeur vraie ou comme valeur de référence et la valeur trouvée (une moyenne obtenue en appliquant le procédé analytique un certain nombre de fois) (29).

#### **III.2.3.2. Précision**

Le degré d'accord entre les mesures obtenues à partir d'analyses séparées de plusieurs échantillons du même échantillon homogène dans des conditions spécifiées. La précision peut être évaluée à trois niveaux : répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité (29).

- **Répétabilité**

Conditions dans lesquelles des résultats de test indépendants sont obtenus sur le même individu testé par la même méthode, dans le même laboratoire, par le même opérateur, en utilisant le même équipement et dans un court intervalle de temps (29).

- **Précision intermédiaire**

Conditions dans lesquelles des résultats de tests indépendants sont obtenus par la même méthode sur les mêmes individus testés dans le même laboratoire, en utilisant des opérateurs différents et en utilisant des équipements différents et à des intervalles de temps donnés (29).

- **Reproductibilité**

Conditions dans lesquelles les résultats des tests sont obtenus par la même méthode dans différents laboratoires, différents opérateurs et les mêmes personnes de test en utilisant des équipements différents. Habituellement appliquée à la normalisation des méthodes (29).

**III.2.4. Robustesse**

La capacité du protocole à être immunisé contre les changements mineurs mais introduits intentionnellement dans les paramètres de la méthode ; fournit une indication de sa fiabilité dans des conditions normales d'utilisations afin de réduire le nombre de tests à effectuer, un plan expérimental factoriel doit être utilisé (29).



***PARTIE II:***

***PARTIE PRATIQUE***





## *L'Organisme d'accueil*



## 1. À propos de MS Pharma

MS Pharma est une société pharmaceutique régionale leader dans la région MEA (Moyen-Orient et Afrique), avec une équipe de direction qui reste basée à Amman, en Jordanie. L'entreprise emploie plus de 2 000 personnes dans 12 pays (31). MS Pharma commercialise une large gamme de produits génériques et biotechnologiques pour plusieurs domaines thérapeutiques.



## 2. Présentation de la société ELKENDI MS pharma

El Kendi, qui fait partie de MS Pharma, est la principale société de fabrication de produits pharmaceutiques génériques en Algérie et le pionnier dans la fabrication locale de médicaments destinés au traitement des maladies chroniques (cardiologie, rhumatologie, neurologie...). Les deux sites de production, d'El Kendi part of MS Pharma, installés au niveau du pôle biotechnologique de SIDI ABDELLAH, RAHMANIA ALGER, approvisionne le marché algérien en plus de 175 produits différents (32,33).



**Figure1 :** Emplacement de l'entreprise EL KENDI MS pharma.

### **3. Les objectifs d'ELKENDI MS pharma**

L'entreprise a consacré ses 10 années d'existence à l'acquisition de technologies nouvelles afin de développer sa production de génériques à forte valeur ajoutée et à enrichir son portefeuille avec des produits hospitaliers, des traitements oncologiques et ceux issus de la biotechnologie. En tant que leader du marché, l'objectif ultime d'El Kendi est d'améliorer la qualité de vie de leurs communautés en augmentant l'accès à des produits abordables et de hautes qualités.

### **4. Activités principales de l'entreprise**

El Kendi part of MS Pharma réunit différents secteurs d'activités. Les principales formes médicamenteuses fabriquées sont les :

- ✓ Formes solides (comprimés, gélules,...) ;
- ✓ Formes liquides à usage orale ;
- ✓ Formes semi solides (gels, pommades,...) à usage cutané.

### **5. Différents compartiments de la société EL KENDI MS pharma**

L'agencement des zones au sein de l'entreprise EL KENDI MS pharma est comme suit:

- a. Département de production :
  - Formes solides et semi solides.
  - Formes liquides.
  - Pesée.
- b. Département qualité :
  - Laboratoire de microbiologie.
  - Laboratoire de physico-chimie
  - Assurance qualité.
- c. Zone de maintenance et logistique.

- d. Atelier de recherches et développement.
- e. Département commercial.

## **6. Description des activités du laboratoire de contrôle qualité**

Le laboratoire de contrôle qualité (QC) comprend une:

- ✓ salle d'instrumentation : dont on trouve la section du produit fini, stabilité, matière première et validation. Les équipements de contrôle utilisés pour ces différentes sections sont : la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC), la Spectroscopie Ultraviolet-Visible (UV-Visible) et Infrarouge (IR), le dissolu-test, le tambour rotatif pour le test de friabilité et l'appareil à désagrégation,
- ✓ salle de stabilité : où les médicaments sont mis sous surveillance de dégradation selon la température et l'humidité,
- ✓ salle d'échantillons : où les échantillons de matières premières (MP) et du produit fini (PF) sont maintenus pour le contrôle,
- ✓ salle de préparation pour : la mesure du pH, le potentiomètre, la centrifugation, la préparation des solutions (solution standard, dilution,...) et la conservation des réactifs.
- ✓ salle de pesée,
- ✓ salle réservée pour les sonicateurs et les étuves,
- ✓ salle de packaging : là où les tests sur les articles de conditionnements primaires et secondaires sont effectués,
- ✓ bureau du superviseur de laboratoire et du manager QC.



## ***CHAPITRE IV:***

### ***Matériels et méthodes***



Dans cette partie empirique dont l'objectif est de mettre au point et de valider une nouvelle méthode analytique du dosage du médicament EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg, par HPLC, plusieurs produits et réactifs ont été utilisés ainsi que différents appareils appropriées, fiables et produisent des résultats précis et reproductibles. On trouve dans ce chapitre en détail, le protocole de la validation suivi lors de notre étude qui a été réalisée au sein du laboratoire de contrôle qualité, au niveau de l'entreprise EL KENDI MS pharma, installée auprès du pôle biotechnologique de SIDIABDELLAH, RAHMANIA ALGER et cela conformément au protocole de validation élaboré par les guidelines ICH, notamment ICH Q2 (R2), en mettant l'accent sur une comparaison entre la méthode de validation de routine et cette nouvelle méthode exploitée dans ce présent travail.

## **IV.1. Matériels**

Une collection de produits et réactifs, une variété de verrerie ainsi que différents appareils ont été utilisés.

### **IV.1.1. Produits chimiques et réactifs**

Pour la validation de la méthode du dosage d'EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg, nous avons eu recours aux produits et réactifs présentés dans le tableau suivant (Tableau IV.1).

**Tableau IV.1** : Les principaux réactifs et produits utilisés.

Réactifs		Quelques données physico chimiques
Triéthylamine (C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N)		PM:101,191 g / mol PE:89, 28 °C
Acétonitrile (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N)		PM:41,05 g / mol PE:82 °C
Méthanol (CH <sub>3</sub> OH)		PM:32,04 g / mol PE:65 °C
Acide Phosphorique (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )		PM:97,994 g / mol PE:213 °C
Eau purifiée		PM:18 g / mol
Produits	les PA <sub>s</sub> (Amlodipine besilate 5mg, Irbésartan300mg).	PM <sub>A</sub> : 408, 876 +/- 0,022 g / mol PM <sub>I</sub> : 428, 5294 +/- 0, 0235 g / mol

#### IV.1.2. Instruments, équipements et conditions

Toute la verrerie utilisée est en borosilicate de classe A, et tous les équipements sont qualifiés.

##### IV.1.2.1. Verrerie et consommables :

- Fioles jaugées (25ml, 50 ml, 100 ml et 250ml);
- Bêchers (50 ml, 100 ml, 1000 ml et 2000ml);
- Pipettes jaugées (4ml, 5 ml et 6 ml);
- Pipettes graduées (5ml, 10ml);
- Propipette;

- Eprouvette (1000 ml);
- Flacons de 2000 ml ;
- Seringues
- Et autres : Spatules, broyeur et filtre nylon de 4,5µm,

#### IV.1.2.2. Equipement :

L'équipement principal utilisé dans notre travail est l'HPLC Alliance Waters. Les conditions chromatographiques et les caractéristiques de la colonne HPLC Alliance Waters sont indiqués dans le tableau ci-dessous (Tableau IV.2).

**Tableau IV.2 :** Les paramètres chromatographiques d'HPLC.

<b>Fabricant</b>	<b>Waters</b>
<b>Modèle</b>	Alliance
<b>Système de données</b>	Empower version3
<b>Détecteur</b>	Détecteur à longueur d'onde variable
<b>Longueur d'onde (détection)</b>	237 nm
<b>Débit</b>	1,0ml/min
<b>Boucle d'injection</b>	10µl
<b>Caractéristiques de la colonne</b>	Colonne C 18:50 mm de longueur, 4,6 mm de diamètre et 5 µm de porosité.
<b>Température de la colonne</b>	30°C

Le système logiciel Empower version3 de Waters qui pilote l'HPLC comporte les éléments suivants :

- ✓ Instrumentation chromatographique;
  - ✓ Ordinateurs d'acquisition et de traitement de données chromatographiques;
  - ✓ Logiciel Empower, une application logicielle 32 bits d'acquisition et de gestion de données dotée d'une architecture de bases de données intégrée et avancée.
- 
- **Autres appareillage** : Hotte, balance, étuve, PH mètre et sonicateur.

## **IV.2. Méthode**

### **IV.2.1. Préparations des solutions**

Pour la validation de cette méthode d'analyse chromatographique par HPLC du dosage d'EXIRB (Irbésartan/Amlodipine) 300mg/5mg, nous avons préparé différentes solutions:

- Phase mobile,
- diluant,
- solution mère concentrée d'amlodipine,
- solution mère concentrée d'irbésartan,
- placebo ( Excipients d'EXIRB ),
- et le standard [Amlodipine + Irbésartan].

#### **IV.2.1.1. Préparation de la phase mobile**

Afin de préparer une solution tampon à pH= 3.0, on a versé 14 ml de triéthylamine dans un bécher de 2 l contenant 1800 ml d'eau purifiée et ajusté le pH jusqu'à 3.0 en utilisant l'acide phosphorique dilué, puis on a complété avec de l'eau purifiée jusqu'à 2000 ml et bien mélangé. Par la suite on a versé dans un autre bécher de 2 l : 1000 ml de la solution tampon à pH=3.0, 700 ml de méthanol et 300 ml d'acétonitrile et on les a mélangés puis on a filtré et dégazé le mélange (la phase mobile).

### IV.2.1.2. Préparation du diluant

Le diluant (solution B) est le méthanol (CH<sub>3</sub>OH).

### IV.2.1.3. Solution mère concentrée d'amlodipine

Dans une fiole de 50 ml on a introduit une masse de 17,4 mg d'Amlodipine besilate et on a rajouté 25 ml de méthanol, puis on a mis la solution dans l'appareil de sonication pendant quelques minutes, ensuite on a complété avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.

Dilution : on a transvasé 5 ml de la solution C (solution mère concentrée d'amlodipine) dans une fiole de 50 ml puis on a complété avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.

➤ Calcul des concentrations

$$\text{On a } C_{\text{mère d'Amlodipine}} = C_{\text{massique d'A}} / M_{\text{d'A}} \iff C_{\text{massique d'A}} = m_{\text{d'A}} / V_{\text{mère d'A}}$$

$$\begin{aligned} \text{Donc } C_{\text{mère d'Amlodipine}} &= m_{\text{d'A}} / V_{\text{mère d'A}} / M_{\text{d'A}} \\ &= 0,0174 \text{ g} / 0,025 \text{ l} / 408,876 \text{ g/mol} = 0,696 \text{ mol/l} \end{aligned}$$

$$C_{\text{mère d'Amlodipine}} = 0,696 \text{ mol/l}$$

➤ Calcul du facteur de dilution

$$\text{On a } F = V_{\text{fille}} / V_{\text{mère}} = (50 \text{ ml} - 5 \text{ ml}) / 5 \text{ ml}$$

$$F = 5$$

$$\text{Donc } C_{\text{fille d'A}} = C_{\text{mère d'Amlodipine}} / F = 0,696 \text{ mol/l} / 5 = 0,1392 \text{ g/mol}$$

$$C_{\text{fille d'Amlodipine}} = 0,1392 \text{ g/mol}$$

#### IV.2.1.4. Solution mère concentrée d'Irbésartan

On a pesé 75 mg d'Irbésartan et on l'a introduit dans une fiole de 50 ml, puis on a rajouté du méthanol jusqu'au trait de jauge.

➤ Calcul des concentrations

De la même manière que précédemment on trouve les concentrations  $C_{\text{mère}}$  et  $C_{\text{fille}}$  d'irbésartan donc;

$$C_{\text{mère d'Irbésartan}} = 3 \text{ mol / l}$$

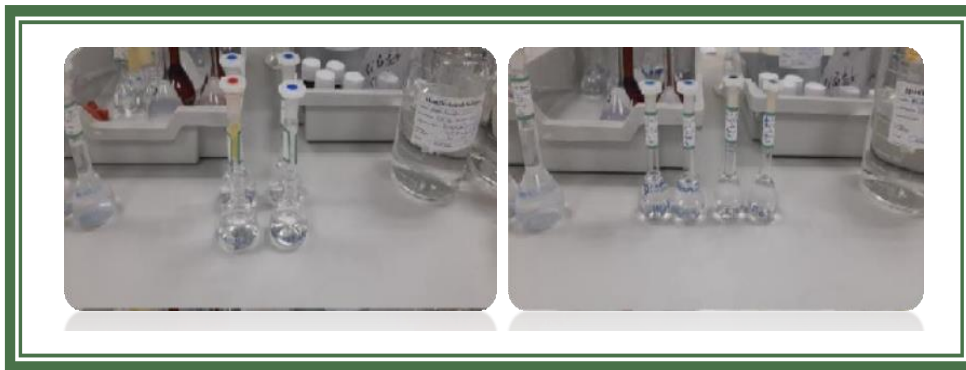
et

$$C_{\text{fille d'Irbésartan}} = 0,6 \text{ mol / l}$$

#### IV.2.1.5. Placebo (solution E) : préparé à partir des excipients d'EXIRB.

#### IV.2.1.6. Standard [Amlodipine + Irbésartan]

Dans une fiole de 25 ml, on a mélangé 5 ml de la solution diluée d'amlodipine besilate avec 5 ml de la solution mère d'irbésartan, avec 2,5 ml du placebo par la suite on a complété jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile.



**Figure IV.1 :** Préparation de la solution standard (amlodipine + irbésartan).

### IV.3. Protocole de validation analytique de la méthode du dosage d'EXIRB

La validation de la méthode du dosage d'EXIRB au sein du laboratoire de contrôle qualité El Kendi MS Pharma est basée sur l'évaluation des paramètres statistiques cités en ICH Q2 (R2). Les paramètres ou les critères qui seront évalués sont:

#### IV.3.1. La spécificité

La spécificité de la méthode d'analyse va être vérifiée en montrant que le pic mesuré ne provient que de composé à analyser, sans aucune interférence avec sa matrice. Pour le faire, on doit comparer les chromatogrammes des solutions (Tableau IV.3) de : standard, standard + placebo, placebo dans la phase mobile, phase mobile et méthanol. Et pour confirmer les résultats, deux séries d'injections des solutions seront effectuées.

**Tableau IV.3 :** Préparation des solutions pour le paramètre « spécificité ».

Préparations
Standard
Standard +Placebo
2,5 ml du placebo dans 25 ml de la phase mobile
Phase mobile
Méthanol (diluant)

### IV.3.2. La linéarité

Le but de ce critère est d'apporter la preuve que les résultats obtenus dans l'intervalle de mesure considéré sont directement proportionnelle à la concentration et de définir si cette méthode est linéaire, sur des domaines de dosage pré-défini selon l'ICH. L'évaluation de la linéarité est réalisée sur cinq niveaux de concentration : (50%, 80%, 100%, 120%, 150%) préparés à partir de la solution standard des cinq niveaux (un mélange de 5 ml d'amlodipine dilué + 5 ml d'irbésartan + 2,5 ml du placebo) dans une fiole de 25 ml, compléter jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile. (Voire tableau IV.4).

**Tableau IV.4 :** Préparation des solutions pour le paramètre « linéarité ».

Niveau (%)	50	80	100	120	150
Volume de la fiole	25 ml				
Volume transféré de la solution	2,5 ml	4 ml	5 ml	6 ml	7,5 ml
	Compléter avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge				

Le coefficient de détermination  $R^2$  doit être  $\geq 0.995$  pour les deux substances amlodipine et irbésartan (35).

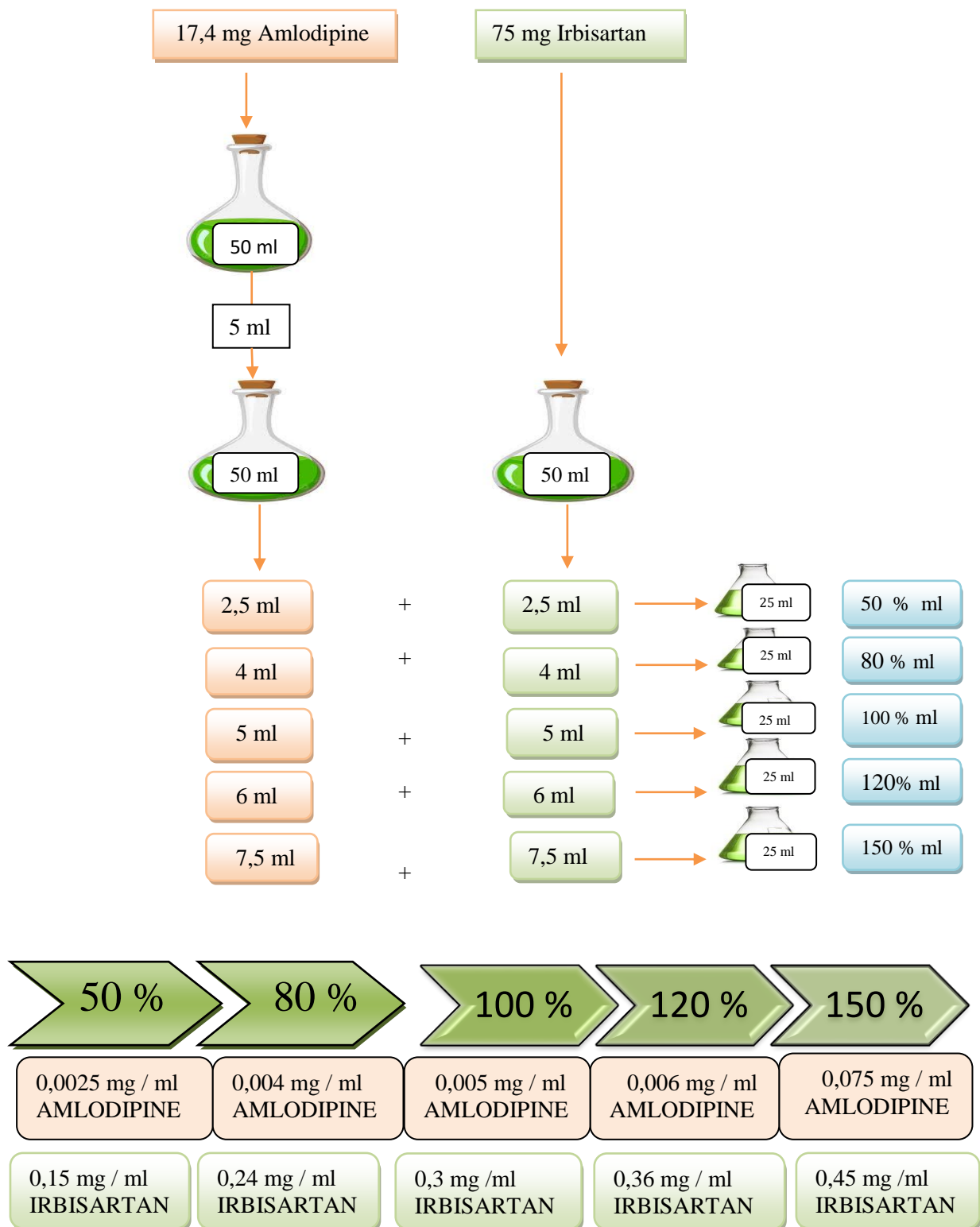


Figure IV.2 : Schéma de différentes solutions préparées pour le critère « Linéarité ».

**IV.3.3. Précision-répétabilité**

Ce paramètre correspond à la détermination de l'écart-type relatif pour les dix injections du standard.

**IV.3.4. Précision intermédiaire**

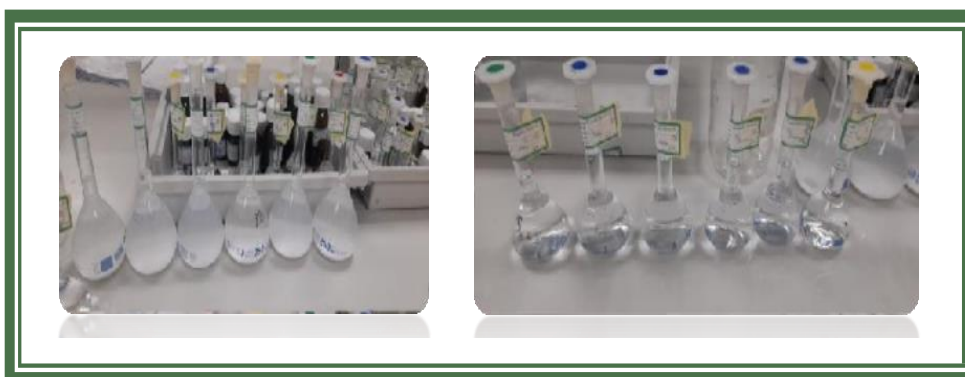
Ce critère correspond à la détermination de l'écart-type relatif du standard, dans un intervalle de temps donné. Le calcul du coefficient de variation doit être inférieur à 2 % (35).

Nous avons effectué l'étude de la précision intermédiaire entant que deux analystes différents dans deux périodes différentes, mais dans les mêmes conditions. On a pesé une masse de 13,7884 g d'EXIRB qui correspond à 20 comprimés.

On a préparé la solution dans une fiole de 250 ml à partir de la dissolution de 5 comprimés dans le méthanol, six dilutions (T1, T2, T3, T4, T5, T6) ont été préparées avec 5 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml et on a complété avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge. Les masses de 5 comprimés d'EXIRB qu'on a pesé pour les six préparations se trouvent dans le tableau ci-joint (Tableau IV.5).

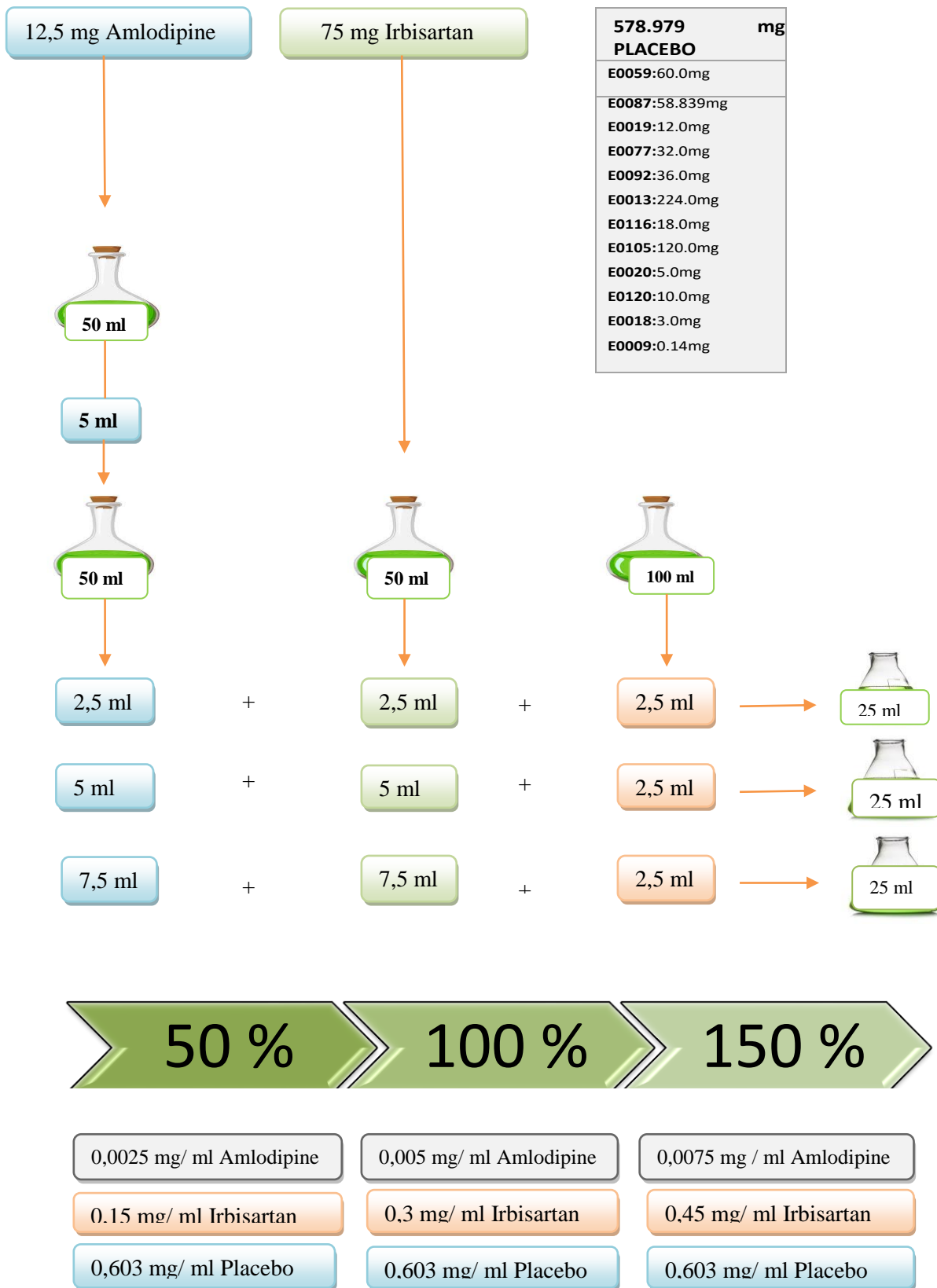
**Tableau IV.5** : Les masses de 5 comprimés d'EXIRB pesées par deux analystes.

	Premier analyste (H.L)	Deuxième analyste (B.DJ)
Les masses de 5 comprimés d'EXIRB pesées pour les six préparations	M <sub>1</sub> :3,4373g	M <sub>1</sub> :3, 4100
	M <sub>2</sub> :3, 4233 g	M <sub>2</sub> :3, 4188
	M <sub>3</sub> :3,4297g	M <sub>3</sub> :3, 4483
	M <sub>4</sub> :3,4412g	M <sub>4</sub> :3, 4262
	M <sub>5</sub> :3,4203g	M <sub>5</sub> :3, 4018
	M <sub>6</sub> :3,4102g	M <sub>6</sub> :3, 4301

**Figure IV.3** : Préparation des solutions pour le critère « Précision intermédiaire ».

#### IV.3.5. L'exactitude

Pour chaque principe actif, l'exactitude est évaluée à partir de 3 niveaux de concentrations différents (50%, 100% et 150%). Pour chaque principe actif et pour chaque niveau de concentration, trois pesées différentes ont été effectuées dans le but de préparer trois solutions mères à partir desquelles, les solutions filles seront préparées (dilution 5/50 pour la solution mère d'amlodipine).



**Figure IV.4 :** Schéma de différentes solutions préparées pour le critère « Exactitude ».

Les différentes solutions préparées d'amlodipine et d'irbésartan pour les trois niveaux concernant l'exactitude sont décrites dans le tableau suivant (Tableau VI.5).

**Tableau IV.5 :** Préparation des solutions d'amlodipine et d'irbésartan pour trois niveaux avec trois pesées différentes.

Niveaux (%)	Amlodipine	Irbésartan
50	<p>La solution mère : dissoudre 8,7 mg dans une fiole de 50ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge</p> <p>Solution 1(dilution: T1, T2 et T3):diluer 5ml de la solution mère avec du méthanol dans une fiole de 50ml. Dilution T'1, T'2 et T'3 : diluer 5 ml de la solution 1 avec du méthanol dans une fiole de 50ml.</p>	<p>Solution T1, T2 et T3 : dissoudre 37,5 mg dans une fiole de 50 ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.</p>
100	<p>La solution mère : dissoudre 17,4 mg dans une fiole de 50ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge. Solution 1 (dilution : T1, T2 et T3):diluer 5ml de la solution mère avec du méthanol dans une fiole de 50ml. Dilution T'1, T'2 et T'3 : diluer 5ml de la solution 1 avec du méthanol dans une fiole de 50ml.</p>	<p>Solution T1, T2 et T3 : dissoudre 75 mg dans une fiole de 50 ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.</p>
150	<p>La solution mère : dissoudre 26,1 mg dans une fiole de 50 ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.</p> <p>Solution 1(dilution: T1, T2 et T3) : diluer 5ml de la solution mère avec du méthanol dans une fiole de 50ml.</p> <p>Dilution T'1, T'2 et T'3 : diluer 5ml de la solution 1 avec du méthanol dans une fiole de 50ml.</p>	<p>Solution T1, T2 et T3 : dissoudre 112,5 mg dans une fiole de 50 ml et compléter avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.</p>

Les injections pour ce paramètre sont des préparations faites à partir d'un mélange d'amlodipine, d'irbésartan et de placebo, solutions préparés selon le tableau VI.5, suivant les volumes du tableau ci-dessous (Tableau VI.6).

**Tableau IV.6 :** Préparation des solutions pour le paramètre « Exactitude ».

Niveau (%)	Mélange			Volume de la fiole
	Amlodipine	Irbésartan	Placebo	
50	5ml	5ml	2,5 ml	25 ml
100				compléter avec
150				la phase mobile

#### IV.3.6. La robustesse

La robustesse d'une méthode d'analyse est sa capacité à rester stable (maintenir ses performances) face à de faibles variations des conditions expérimentales. La température, la longueur d'onde et le débit de la phase mobile sont les paramètres à étudier. Le calcul du coefficient de variation doit être toujours inférieur à 2 %.



***Chapitre V***  
***Résultats et discussions***



L'objectif de cette étude est d'effectuer une validation complète de la méthode analytique utilisée pour le dosage d'irbésartan / amlodipine (300mg /5mg) à El Kendi MS Pharma en essayant de réduire le temps d'analyse. Pour cela, nous avons choisi de travailler sur une colonne C18 de 50 mm de longueur, 4,6 mm de diamètre et 5  $\mu$ m de porosité. Sachant que le débit, le pH et la température de la colonne, qui influence le temps de rétention, ont été aussi fixés et décrits dans les chapitres précédents.

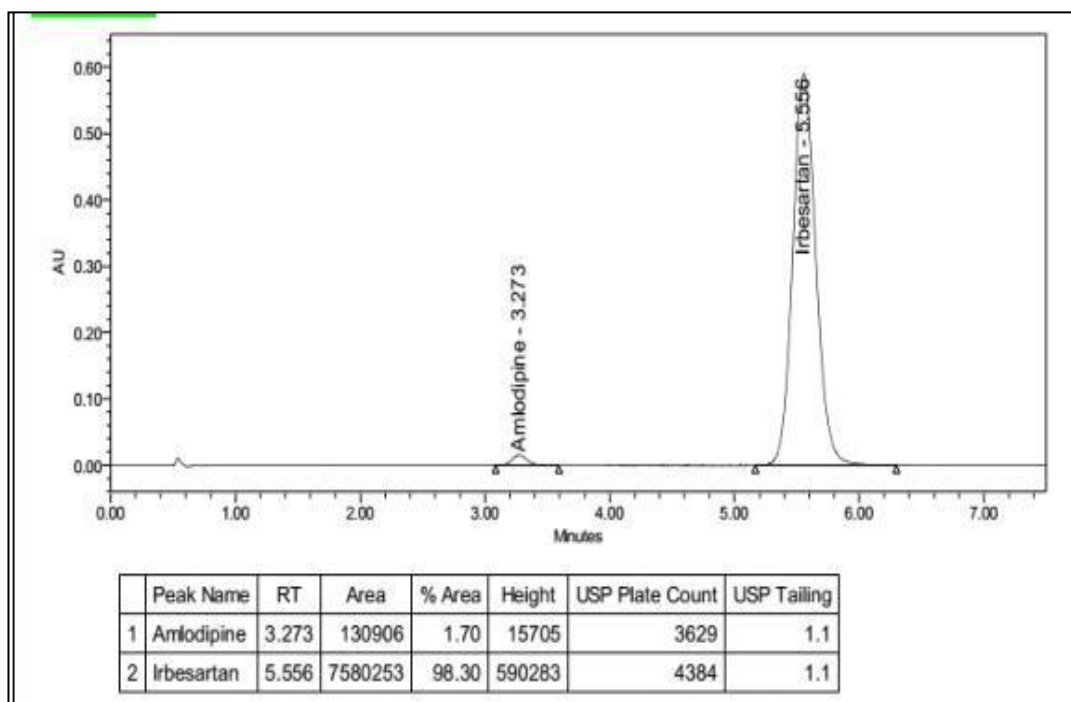
## **V.1. Choix de la composition de la phase mobile**

La variation de la composition de la phase mobile acétonitrile, méthanol, tampon triéthylamine, de  $\text{pH} = 3 \pm 1$ , possède un grand effet sur la rétention et la séparation de l'irbésartan /amlodipine. On choisit donc une phase mobile constituée d'un mélange isocratique de composition (3; 7; 10; v /v /v) pour le dosage.

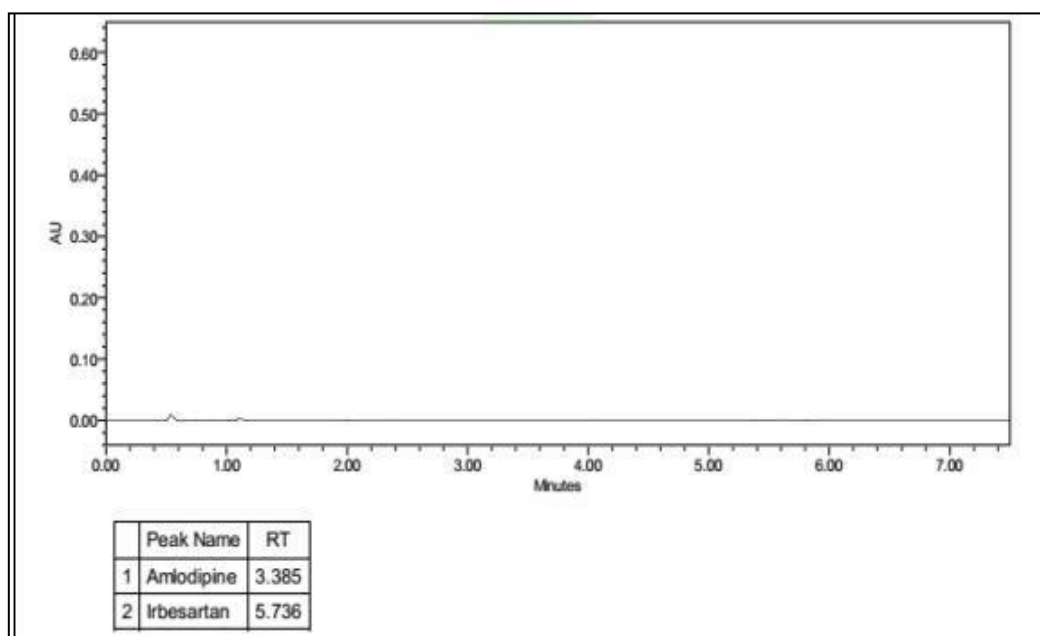
## **V.2. Résultats et discussions de la validation**

### **V.2.1. La spécificité**

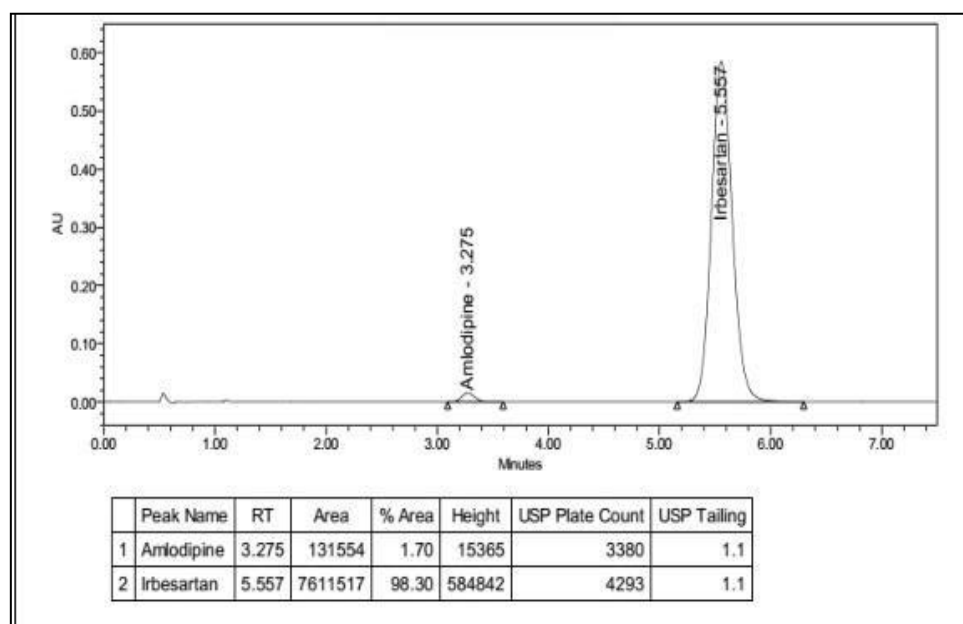
L'évaluation de la spécificité de cette méthode consiste à vérifier que les deux pics mesurés des deux substances actives d'EXIRB (Amlodipine et irbésartan) proviennent seulement du standard (substances à analyser). Les chromatogrammes d'analyse par HPLC des solutions préparés : standard (STD), placebo, placebo + STD, méthanol et phase mobile, pour ce paramètre, sont présentés sur les figures V.1, V.2, V.3, V.4 et V.5 respectivement.



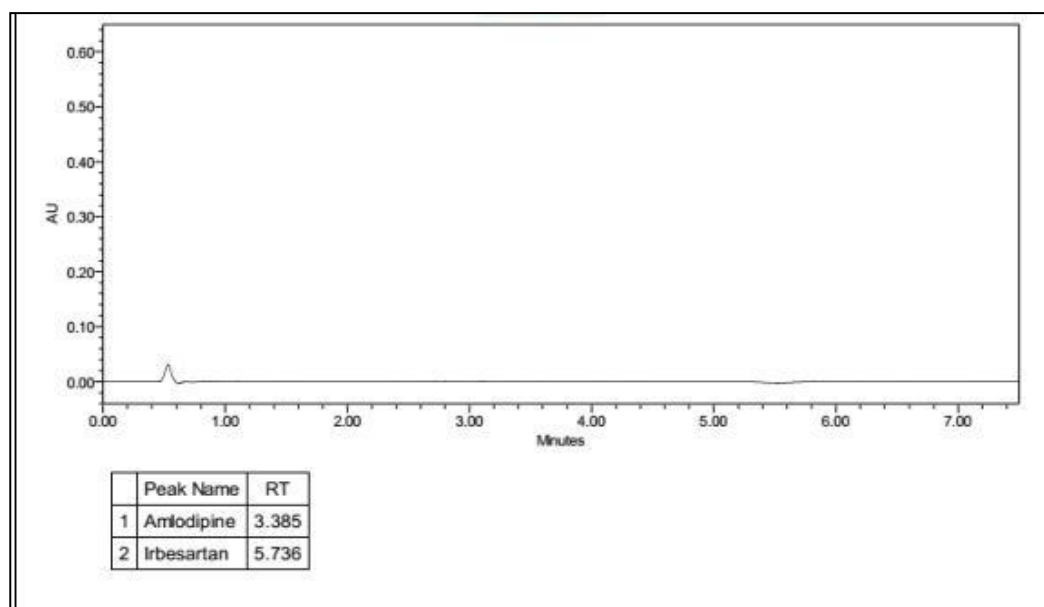
**Figure V.1 :** Chromatogramme du STD. phase mobile ; ACN- méthanol-tampon triéthylamine ( 3;7;10; V/V/V ), ph = 3, débit = 1 ml/min, T= 30 C°



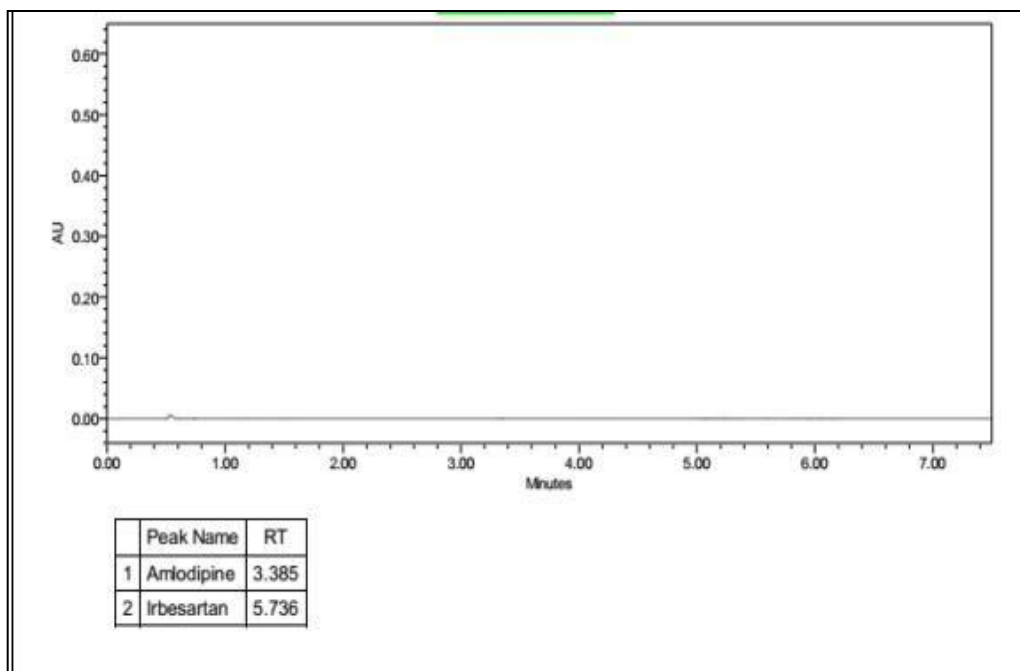
**Figure V.2 :** Chromatogramme du placebo, phase mobile : ACN- méthanol-tampon triéthylamine ( 3;7; V/V/V ), ph= 3, débit = 1 ml/min, T=30 C°.



**Figure V.3** : Chromatogramme du placebo + STD, phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1 ml/min, T= 30 C°.



**Figure V.4** : Chromatogramme du méthanol, phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1 ml/min, T= 30 C°.



**Figure V.5 :** Chromatogramme de la phase mobile ; ACN-méthanol-tampon triéthylamine ( 3; 7; 10; V/V/V ), ph = 3,débit = 1ml/min, T = 30 C°.

**Tableau V.1** : Les temps de rétention et les aires de pics dans les différentes solutions; placebo, méthanol, phase mobile et STD + placebo.

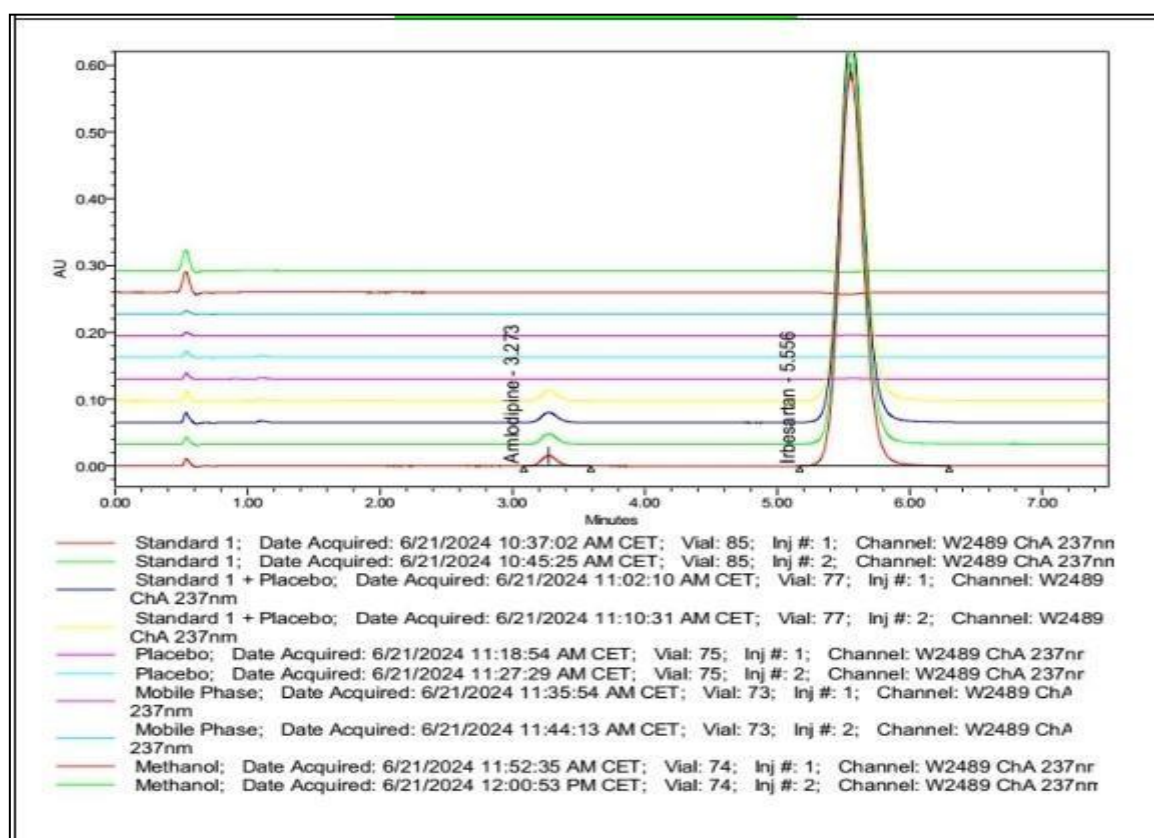
	Aire du pic		Temps de rétention ( min )	
	Amlodipine	Irbésartan	Amlodipine	Irbésartan
<b>Phase mobile</b>	/	/	3,385	5,736
<b>Méthanol</b>	/	/	3,385	5,736
<b>STD</b>	120906	78580253	3,275	5,556
<b>STD + placebo</b>	131554	7611517	3,275	5,557
<b>Placebo</b>	/	/	3,385	3,736

On constate, à partir des figures ci-dessus, que le chromatogramme du placebo ne représente aucun pic dans le temps de rétention des deux principes actifs (PAs) et le chromatogramme du placebo + STD (voire figure V.5) montre les même temps de rétention pour les pics des PAs, donc on peut déduire l'absence de l'effet matrice.

Les chromatogrammes du méthanol seul (voire figure V.4) et celui de la phase mobile (voire figure V.5) prouvent que le petit pic vers  $t_r = 0,5\text{min}$ , qui apparait sur le chromatogramme du STD (voire figure V.1) est un pic système.

Le chromatogramme de la solution du STD (voire figure V.1) présente une bonne sélectivité et démontre que la détection des pics correspondants bien aux PAs et sans présence d'interférences.

D'après la superposition des différents chromatogrammes (figures V.1, V.2, V.3, V.4, V.5) présentée sur la figure V.6 ci-dessous, on remarque qu'il n'y a pas d'interférences avec les PAs.



**Figure V.6 :** Superposition des chromatogrammes figures V.1, V.2, V.3, V.4 et V.5.

Nous pouvons conclure que chaque échantillon des solutions analysées, ne présente aucune interférence avec les pics des principes actifs irbésartan et amlodipine. Donc, la spécificité et la sélectivité de la méthode proposée pour le dosage d'EXIRB sont prouvées.

### V.2.2. La Linéarité

La linéarité de la méthode du dosage est la preuve que les résultats obtenus sont directement proportionnelles à la concentration. La linéarité de notre méthode analytique est vérifiée sur cinq niveaux de concentration (voire tableau V.2).

**Tableau V.2 :** Les différents niveaux de concentrations d'amlodipine et d'irbésartan concernant le test linéarité.

Nom du produit	Irbésartan / Amlodipine (300mg/5mg)				
Test	Linéarité				
Niveau de concentration (%)	50	80	100	120	150
Concentration d'amlodipine (mg/ml)	0,0025	0,004	0,005	0,006	0,0075
Concentration d'irbésartan (mg/ml)	0,15	0,24	0,3	0,36	0,45

A partir des cinq niveaux de concentration (50%, 80%, 100%, 120% et 150 %), on trace les droites de régression d’amlodipine (voire figure V.7) et d’irbésartan (voire figure V.8).

Les aires des pics et les concentrations de toutes les solutions sont présentées dans le tableau V.3

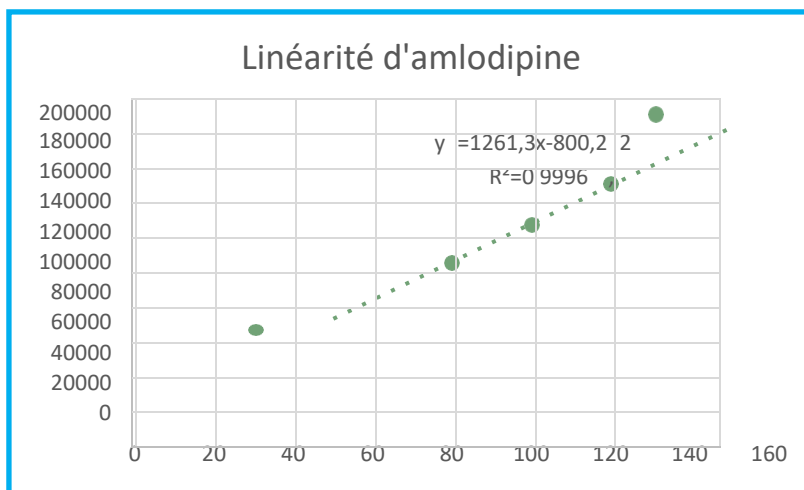


Figure V.7 : Droite de régression de la linéaire d'amlodipine

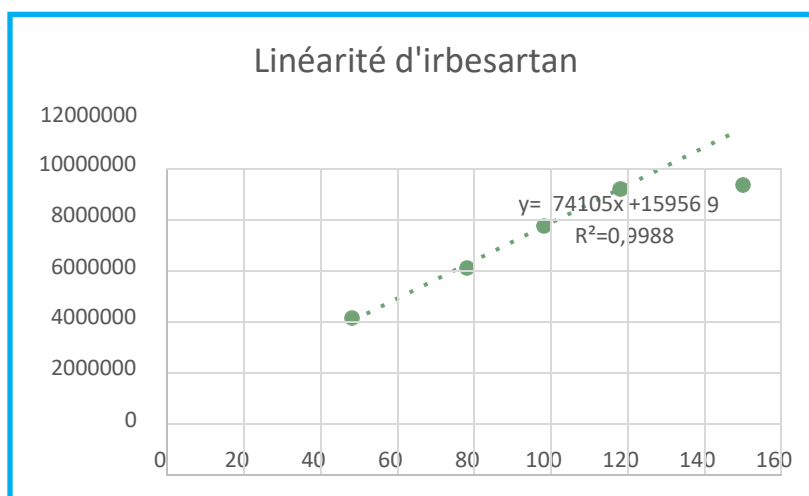


Figure V.8 : Droite de régression de la linéaire d'irbésartan.

La linéarité a été évaluée par comparaison visuelle des représentations graphiques des réponses (Y) en fonction des concentrations introduites (x) selon la fonction  $Y = f(x)$  pour l’amlodipine et l’irbésartan.

**Tableau V.3 :** Données brutes de l'étude de la linéarité.

Niveaux de concentration (%)	Amlodipine		Irbésartan	
	Masse introduite	Aires de pic	Masse introduite	Aires du pic
<b>50</b>	17,4	63222	75	39714221
<b>80</b>	17,4	99023	75	5932390
<b>100</b>	17,4	124415	75	7589402
<b>120</b>	17,4	151384	75	9027863
<b>150</b>	17,4	188583	75	11329456

Les résultats de notre étude présente une droite linéaire sur toute la gamme des concentrations, pour les deux PAs, qui est donnée selon l'équation suivant :

$$Y = ax + b$$

Où Y représente l'aire du pic et x représente la concentration introduite. Le a et b représente respectivement la pente de l'ordonnée à l'origine. La droite de régression a été ajustée sur les concentrations calculées en appliquant le modèle de régression linéaire, on utilisant le logiciel EXCEL pour laquelle le coefficient de corrélation  $R^2$ , la pente et l'origine de la droite sont représentés dans le tableau V.4.

**Tableau V.4 :** Paramètres de l'équation de régression de linéarité.

	Equation	Coefficient de corrélation
<b>Amlodipine</b>	$Y=1261,3x-800,22$	$R^2 = 0,9996$
<b>Irbesartan</b>	$Y= 74105x+159569$	$R^2 = 0,9988$

Le coefficient de détermination  $R^2 \geq 0.995$ , ce qui signifie que les résultats des aires de pics sont proportionnels aux concentrations. Par conséquent, la méthode d'analyse présente ainsi un profil linéaire.

### V.2.3. Précision-répétabilité

La répétabilité a été évaluée à partir de l'injection de la même solution STD dix fois. Les tableaux ci-dessous (V.5 et V.6) regroupent les résultats obtenus pour la répétabilité.

**Tableau V.5 :** Résultats de répétabilité ; temps de rétention d'amlodipine et d'irbésartan.

Nom du produit		Irbésartan / Amlodipine (300mg/5mg) comprimé pelliculé		
Test		Précision-répétabilité		
		Temps de rétention (min)		
Nom de l'échantillon	Injection	Amlodipine	Irbésartan	
STD1	1	3,312	5,505	
STD1	2	3,309	5,500	
STD1	3	3,311	5,503	
STD1	4	3,308	5,500	
STD1	5	3,308	5,501	
STD1	6	3,296	5,480	
STD1	7	3,285	5,478	
STD1	8	3,304	5,501	
STD1	9	3,314	5,507	
STD1	10	3,315	5,508	
	<b>Moyenne</b>	3,306	5,498	
	<b>Ecart type</b>	0,009	0,011	
	<b>RSD (%)</b>	0,3	0,2	

**Tableau V.6 :** Résultats de répétabilité ; aires de pics d'amlodipine et d'irbésartan.

<b>Air du pic</b>			
<b>Nom de l'échantillon</b>	<b>Injection</b>	<b>Amlodipine</b>	<b>Irbésartan</b>
<b>STD (300/5)</b>	1	133238	7549745
<b>STD (300/5)</b>	2	132444	7488272
<b>STD (300/5)</b>	3	132743	7504265
<b>STD (300/5)</b>	4	132520	7511225
<b>STD (300/5)</b>	5	132505	7505228
<b>STD (300/5)</b>	6	133077	7514424
<b>STD (300/5)</b>	7	132826	7501008
<b>STD (300/5)</b>	8	132522	7505295
<b>STD (300/5)</b>	9	133103	7515243
<b>STD (300/5)</b>	10	132893	7519699
	<b>Moyenne</b>	132787	7511420
	<b>Ecart type</b>	287	16107
	<b>RSD(%)</b>	0,2	0,2

A partir des résultats issus ci-dessus, lors de l'analyse effectuée sur l'amlodipine et l'irbésartan qui sont mentionnés dans les tableaux V.5 et V.6, on déduit que le coefficient de variation (RSD % / Relative Standard Déviation) est inférieur à 2 %. Ce qui prouve que cette méthode analytique du dosage par HPLC est répétable.

#### **V.2.4. La précision intermédiaire**

##### **V.2.4.1. Premier analyste (H.L)**

La précision intermédiaire étudiée par le premier analyste a été évaluée par l'injection de l'échantillon six fois. Le tableau (tableau V.7) ci-dessous regroupe les résultats obtenus

pour la précision intra-dosage de l'irbésartan /amlodipine (300 mg /5mg).

**Tableau V.7 :** Résultats de la précision intermédiaire obtenus par le premier analyste H.L.

Echantillon /injection	Amlodipine				Irbésartan			
	Résultat Echantillon	Moyenne	Ecart type	RSD %	Résultat échantillon	Moyenne	Ecart type	RSD %
T1/1	98,91569	99,01721	0,14343	0,14	101,94365	102,03952	0,13559	0,13
T1/2	99,11854				102,13540			
T2/1	99,55210	99,65187	0,14125	0,14	101,52087	101,51092	0,01407	0,01
T2/2	99,75185				101,50098			
T3/1	101,30777	101,31911	0,01603	0,02	103,43583	103,42536	0,01408	0,01
T3/2	101,33045				103,41489			
T4/1	102,06411	101,79525	0,38021	0,37	102,06222	102,08025	0,02549	0,02
T4/2	101,52640				102,09827			
T5/1	101,96489	102,33692	0,52613	0,51	101,31987	101,48333	0,23118	0,23
T5/2	102,70895				101,64680			
T6/1	98,56860	98,60202	0,04726	0,05	101,72831	101,77810	0,07041	0,07
T6/2	98,63544				101,82789			
Ecart type	1,50530	1,56400			0,68982	0,71809		
Moyenne	100,45373	100,45373			102,05291	102,05291		
RSD %	1,49850	1,55693			0,67594	0,70364		
Critère d'acceptation RSD% <2,0								

**V.2.4.2. Deuxième analyste (B.Dj)**

La précision intermédiaire obtenue par le deuxième analyste a été évaluée en effectuant six fois l'injection de l'échantillon. Le tableau V.8 ci-dessous regroupe les résultats obtenus de la précision intra-dosage de l'irbésartan / amlodipine (300 mg /5mg).

**Tableau V.8 :** Résultats de la précision intermédiaire obtenus par le deuxième analyste B.Dj.

Echantillon /injection	Amlodipine				Irbésartan			
	Résultat Echantillon	Moyenne	Ecart type	RSD %	Résultat échantillon	Moyenne	Ecart type	RSD %
T1/1	93,9835	94,04522	0,08730	0,09	103,35716	103,27846	0,11130	0,11
T1/2	94,1070				103,19975			
T2/1	98,0602	98,21359	0,21686	0,22	106,77700	106,77806	0,00149	0,00
T2/2	983669				106,77911			
T3/1	985239	98,60089	0,10888	0,11	104,29295	104,41540	0,17316	0,17
T3/2	986779				104,53784			
T4/1	925804	92,44299	0,19425	0,21	100,88747	100,97706	0,12670	0,13
T4/2	923056				101,06664			
T5/1	1016167	101,50277	0,16109	0,16	106,39909	106,38075	0,02593	0,02
T5/2	1013889				102,36242			
T6/1	964277	96,17365	0,35932	0,37	102,33610	102,23788	0,13891	0,14
T6/2	959196				102,13966			
Ecart type	3,14632	3,29596			2,189225	2,29440		
Moyenne	96,829885	96,82985			104,01127	104,01127		
RSD%	3,24933	3,40387			2,10482	3,40387		
Critère d'acceptation RSD % < 2,0								

À partir de ces données expérimentales issues de cette analyse, réalisée entre deux analystes différents dans des temps différents, de précision concernant le produit étudié qui est l'irbésartan / amlodipine, on constate que le RSD% est légèrement différent pour le deuxième analyste par rapport au premier. Cette différence est due forcément aux erreurs de manipulation.

**Tableau V.9 :** Comparaison des coefficients de variation (RSD %) pour le paramètre « Précision intermédiaire ».

	RSD% Amlodipine	RSD% Irbésartan
Premier analyste	1,55693	0,70364
Deuxième analyste	3,40387	3,40387

On peut conclure que le critère précision intermédiaire de cette méthode analytique est acceptable et valide vu que la méthode est déjà répétable.

### V.2.5. L'exactitude

L'exactitude a été évaluée sur trois niveaux de concentration couvrant le 100% (50%, 100%, 150%), réalisée sur des solutions l'irbesartan et d'amlodipine décrites dans le chapitre précédent (Matériels et méthodes). L'analyse a été évaluée sur trois préparations pour chaque niveau. Les résultats obtenus lors de l'étude de l'exactitude pour cette méthode du dosage sont regroupés dans les tableaux ci-dessous (Tableau V.10 et tableau V.11). « Précision intermédiaire».

**Tableau V.10** : Résultats du traitement statistique de l'exactitude pour la gamme STD d'amlodipine.

Amlodipine						
Préparation	Masse Amlodipine (mg)	Air du pic	Moyenne de l'air du pic	RSD% Du pic	Recouvrement	
Standard préparation	17,4	130459	130783	0,37578		
		130343				
		130906				
		131424				
Préparation 1	8,8	67161	67466	1,85205	102,0	
Préparation 1		67771				
Préparation 2	8,8	64764	64927			100,4
Préparation 2		65090				
Préparation 3	8,7	66948	67011			
Préparation 3	8,7	67073			102,5	
Préparation 1	17,3	125069	125559	1,45764	96,6	
Préparation1		126049				
Préparation2	17,2	127449	127608		98,7	
Préparation2		127767				
Préparation3	17,4	130030	129610		99,1	
Préparation3						
Préparation1	26,1	194315	194090	0,83298	98,9	
Préparation1		193864				
Préparation2	25,8	192873	191771		98,9	
Préparation2		190669				
Préparation3	26,2	195049	194873		99,0	
Préparation3		194697				
		Niveau1	Niveau2	Niveau3	Tous les niveaux	
		50%	100%	150%		
Ecart type		1,06260	1,36799	0,03349	1,81549	
Moyenne		101,64002	98,12350	98,92885	99,56413	
RSD%		1,04545	1,39415	0,03385	1,82344	
Critères d'acceptation		RSD% < 2,0%				

Tableau V.11 : Résultats du traitement statistique de l'exactitude pour la gamme STD irbésartan.

Irbésartan						
Préparation		Masse Irbésartan (mg)	Air du pic	Moyenne del'air du pic	RSD% du pic	Recouvrement
Standard préparation		75,0	7531602	7524662	0,75489	
			7539302			
			7496433			
			7531310			
50 %	Préparation1	37,5	3820877	3823175	0,89393	101,6
	Préparation1		3825472			
	Préparation2	37,7	3793087	3799239		100,4
	Préparation2		3805391			
	Préparation3	38,0	3742658	3750151		98,4
	Préparation3		3757644			
100 %	Préparation1	75,0	7516744	7534069	0,37536	100,1
	Préparation1		7551394			
	Préparation2	75,4	7565088	7565809		100,0
	Préparation2		7566529			
	Préparation3	75,0	7603861	7587605		100,8
	Préparation3		7566529			
150 %	Préparation1	112,5	11221351	11212820	0,99952	99,3
	Préparation1		11204288			
	Préparation2	113,0	11411751	11338951		100,0
	Préparation2		11266150			
	Préparation3	112,5	11450779	11450779		101,5
	Préparation3		11450779			
			Niveau1	Niveau2	Niveau3	Tousles
			50%	100%	150%	niveaux
Ecart type			1,64724	0,44664	1,07686	1,01226
Moyenne			100,14240	100,324998	100,26992	100,24577
RSD%			1,64490	0,44504	1,07396	1,00978
Critères d'acceptation			RSD% < 2,0%			

La vérification de l'exactitude de la méthode du dosage d'EXIRB est réalisée par rapport à l'écart maximale de l'intervalle de dosage, ou par rapport à la limite d'acceptation fixée à 2%. On trouve que le pourcentage de recouvrement moyen pour un nombre d'essai de N=15 est de 99,56 % avec un intervalle de confiance de 2%, d'où le pourcentage de recouvrement déduit à partir des résultats se trouve dans l'intervalle [98,4-100,6] pour l'irbésartan et l'intervalle de [99,1-102,5] pour l'amlodipine. Ces valeurs sont considérées très satisfaisantes dans l'intervalle [100% à 150%], ce qui fait que les valeurs sont exactes et précises.

### **V.2.6. La robustesse-stabilité**

#### **V.2.6.1. La stabilité**

Le test de la stabilité du système doit être effectué avec tout changement de paramètre de méthode, pour s'assurer que la validité de la procédure analytique est maintenue à chaque utilisation. Cette analyse a été évaluée par l'injection du même échantillon après 24h placé dans le réfrigérateur afin de changer la température, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau V.12).

**Tableau V.12** : Les données statistiques de la stabilité d'irbésartan / amlodipine.

Ech	Résultats initiales		Après 24heures		Résultats initiales avec RSD%	
	Irbésartan	Amlodipine	Irbésartan	Amlodipine	Irbésartan	Amlodipine
<b>T1</b>	102, 03952	99, 01712	102, 5064336	98, 8362195	0, 3	0, 1
<b>T2</b>	101 ,51092	99 ,65197	102, 586781	100, 6844928	0, 7	0, 7
<b>T3</b>	103, 42536	101,31911	103,0593984	100, 6593956	0,3	0, 5
<b>T4</b>	102, 08025	101,79525	100, 8529677	100 ,1699053	0, 9	1, 1
<b>T5</b>	101, 48333	102 ,33692	101, 9971059	102, 882568	0, 4	0, 4
<b>T6</b>	101, 77810	98, 60202	102,2770316	99 ,58321502	0, 3	0, 7
Critère d'acceptation RSD2%						

Les résultats du tableau V.12 montre que la méthode est validée pour le dosage de l'irbésartan et l'amlodipine, d'où on déduit que RSD% est inférieure à 2 pour les six préparations de l'irbesartan / amlodipine. On peut conclure que la stabilité de la méthode est validée.

#### V.2.6.2. La robustesse

La variation dans les paramètres chromatographiques est un moyen utilisé pour confirmer l'influence de la température, du débit et du changement de la longueur d'onde sur le temps de rétention et l'air du pic de notre échantillon irbésartan / amlodipine et d'évaluer la robustesse de notre méthode du dosage. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau V.13).

**Tableau V.13 :** Les données statistiques obtenues avec des faibles variations dans les conditions expérimentales chromatographiques.

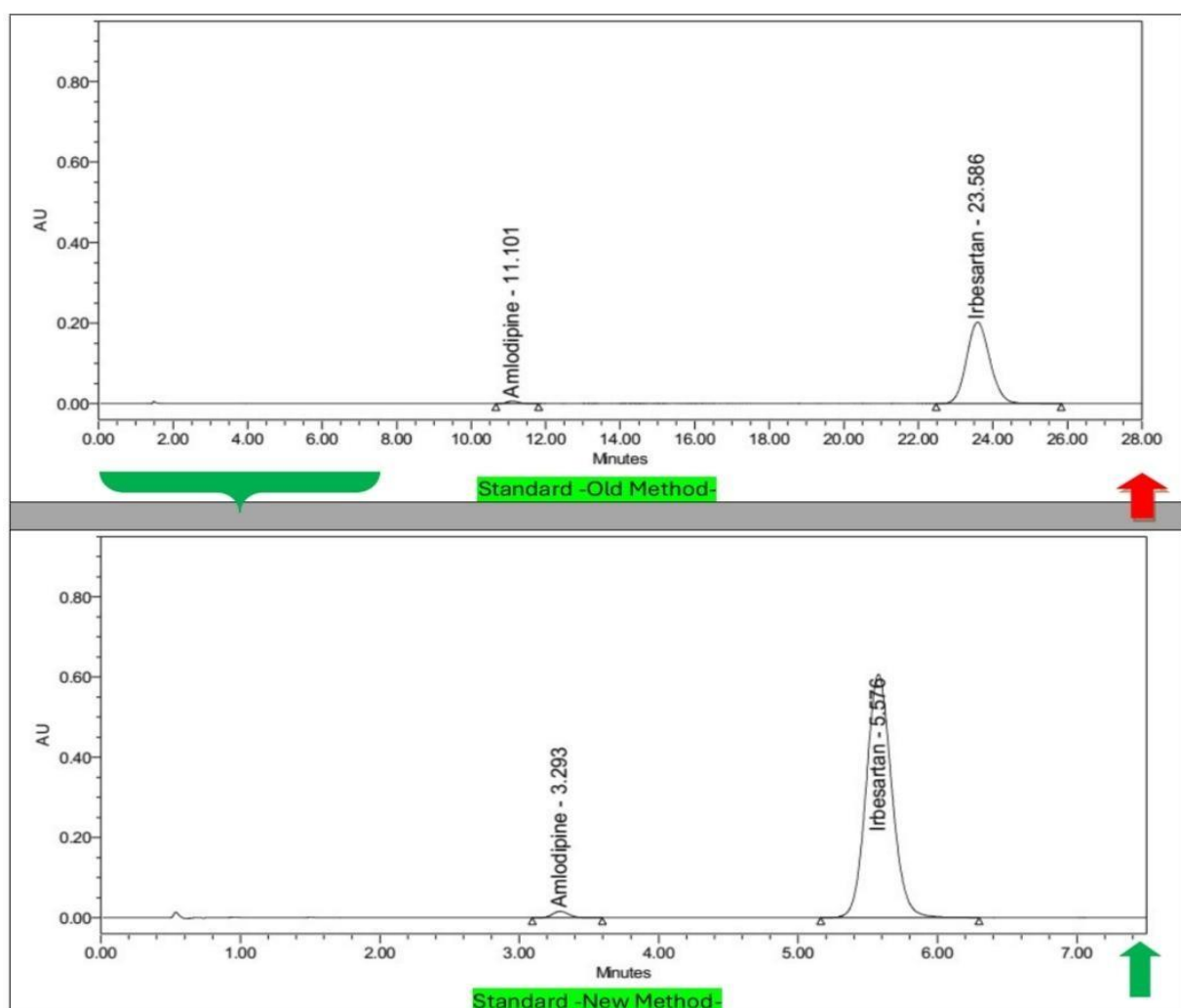
Description		Amlodipine				Irbésartan			
		Tr (min)		Air du pic		Tr (min)		Air du pic	
Conditions normales	Longueur d'onde: 232nm	3,292	Rsd %	133390	Rsd %	5,575	Rsd%	7790350	Rsd %
	T°:30°C								
	Débit: 1,0ml/min								
Changement de conditions	Longueur d'onde : 235nm (-2)	3,350	1,2	131674	0,5	5,632	0,7	8432902	2,8
	Longueur d'onde: 239nm (+2)	3,341	1,0	136968	0,9	5,624	0,6	7463492	1,5
	T°:28°C (-2)	3,433	3	136674	0,9	5,736	2,0	7967897	0,8
	T°:32°C (-2)	3,199	2,0	138691	1,4	5,457	1,5	8052056	1,2
	Débit:0,8ml/min (-20%)	4,193	17	182507	11,0	7,054	16,6	10549269	10,6
	Débit:1,2ml/min (+20%)	2,788	13	1166448	4,8	4,646	12,9	6816497	4,7

D'après les résultats du tableau V.13, on peut conclure que les paramètres de température, débit et longueur d'onde jouent un rôle important sur le temps de rétention et l'air du pic. On remarque que le RSD d'irbésartan et d'amlodipine sont en moyenne inférieure à 2, avec les variations en température et en longueur d'onde. Cependant, le RSD dépasse le 2 avec de très faibles variations dans le débit de la phase mobile. Ce qui fait que notre méthode est de robustesse acceptable (deux paramètres valides sur un paramètre non valide).

### V.3. Etude comparative des deux méthodes analytiques (proposée et ancienne)

Pour effectuer cette étude, il suffit de comparer les chromatogrammes du standard obtenus à partir de chaque méthode analytique (Voire figure V.9).

Dans l'ancienne méthode du dosage, on a utilisé une colonne C18 (150 \* 6 mm, 5 $\mu$ m), en revanche dans la nouvelle méthode d'analyse, nous avons utilisé une autre colonne avec de plus petites dimensions (un diamètre interne plus faible et des particules plus petites) ; C18 (50 \* 4,6 mm, 5 $\mu$ m).



**Figure V.9 :** Comparaison des deux chromatogrammes du dosage d'irbésartan / amlodipine obtenus par HPLC selon deux méthode différentes par changement de la colonne.

On constate, selon les chromatogrammes obtenus, que la nouvelle méthode produit des résultats en trois fois moins de temps (un temps d'analyse plus court) en réduisant le temps de rétention ; allant de 28 min pour l'ancienne méthode jusqu'au 7 min par la nouvelle méthode. Il en est du même cas pour les airs du pic de notre produit ; on a remarqué une large diminution allant de 11,101 jusqu'à 3,293 pour l'amlodipine et de 23, 586 jusqu'à 5,576 pour l'irbésartan.

Les résultats obtenus par la nouvelle méthode proposée ont répondu à toutes les exigences et performances spécifiques élaborées dans cette approche harmonisée, ce qui atteste que la nouvelle méthode exploitée est vérifiée et valide pour son usage prévu et son aptitude à être utilisée et appliquée en routine par les laboratoires de contrôle qualité d'EL KENDI MS pharma, pour le dosage d'irbésartan /amlodipine dans les comprimés d'EXIRB 300mg/5mg.

➤ **Conclusion**

Les paramètres de validation de cette nouvelle méthode, utilisant une nouvelle colonne chromatographique, obtenus lors de notre étude reflètent:

- Une bonne spécificité qui se manifeste par l'absence d'interférence entre le placebo, la phase mobile, le diluant, et nos deux principes actifs.
- Une linéarité acceptable dans l'intervalle de concentration choisit pour les deux principes actifs, avec des coefficients de corrélation qui s'approchent de 1.
- Une exactitude prouvée avec des coefficients de variations inférieurs à 2.0% pour chaque niveau de concentration et un taux de recouvrement compris entre 95 et 105% pour chaque préparation.
- Le test de précision a montré des résultats dans les normes.
- Robustesse de la méthode vérifiée.

Par conséquent, il est possible de conclure que la méthode analytique du dosage du médicament EXIRB® réalisée par HPLC est approuvée et peut être employé pour contrôler les lots de routine. Grâce à cette validation, EL-KENDI industrie des médicaments pourra réduire le temps d'analyse et réduire la quantité de réactif utilisée, ce qui entraînera une économie de temps et d'argent.



## ***Conclusion générale***



## *Conclusion générale*

---

La validation des méthodes analytiques est une étape indispensable et primordiale pour le système d'assurance qualité, elle permet d'avoir des résultats fiables et exacts, et donc elle contribue à l'obtention d'un médicament qui répond aux exigences de qualité, d'efficacité, et de sécurité.

Les méthodes analytiques sont validées en se basant sur des critères établis par l'ICH (spécificité, linéarité, précision, exactitude, etc.). L'évaluation de ces critères est effectuée en utilisant des outils statistiques prédéfinis tels que le coefficient de variation, le coefficient de corrélation, le recouvrement, etc.

La validation de notre méthode analytique choisie par HPLC a été effectuée conformément aux recommandations de l'ICH Q2 R2 et ce, en utilisant une autre colonne avec de plus petites dimensions et les résultats fournis par ce protocole expérimental apportent preuve que ce dernier convient aux fins d'analyse prévues et y est acceptable.

En outre et comme perspective de demain on peut utiliser une autre méthode analytique et la validée qui garantit la qualité, la sécurité d'un médicament et en une période de temps réduite, que la société EL KENDI MS pharma nous a suggéré dès le début de notre pratique mais, sous prétexte d'un contre temps nous n'avons pas pu la réaliser, il s'agit du dosage d'EXIRB 300 mg / 5 mg par UPLC ; une approche holistique faisant intervenir des innovations simultanées dans la technologie des particules et la conception des instruments a été tentée pour relever les défis du laboratoire.

Des avancées significatives en instrumentation tel que le système ACQUITY UPLC et technologie de colonne ont permis d'augmenter de façon spectaculaire la résolution, la vitesse et la sensibilité de la chromatographie liquide. Depuis son lancement en 2004, le système UPLC, de plus en plus utilisé permet aux entreprises d'améliorer la productivité en améliorant la qualité des informations chromatographiques et en réduisant le temps nécessaire pour acquérir ces informations.

La nouvelle technologie UPLC peut être utilisée comme plateforme de routine remplaçant ainsi l'HPLC classique (36).



***Références  
bibliographiques***



## Références bibliographiques

---

- (1) CODEEM. (2016) Dispositions déontologiques professionnelles applicables aux entreprises du médicament adhérentes du LEEM. (LEEM, Éd.) Les entreprises du médicament , p. 3. [https://www.leem.org/sites/default/files/DDP%20ApplicablesAu12%20janv%202016\\_0.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/DDP%20ApplicablesAu12%20janv%202016_0.pdf) ( Consulté le 15 Mai. 2024).
- (2) D<sup>r</sup> A. ABERKANE. (2020) les bases de l'assurance qualité UNIVERSITÉ BATNA -2- MOSTFA BENBOULAIID Faculté de Médecine – Département de Pharmacie P 2 .pdf [https://pharmacie.univbatna2.dz/sites/default/files/pharmacie/files/les\\_bases\\_de\\_lassurance\\_qualite\\_dr\\_aberkane.pdf](https://pharmacie.univbatna2.dz/sites/default/files/pharmacie/files/les_bases_de_lassurance_qualite_dr_aberkane.pdf) (Consulté le 16 .Juin.2024).
- (3) Richard, A. (2000). Contribution à l'optimisation des méthodologies, la validation analytique et ses limites; pré-requis, exigences, méthodes, application. 12. Pharmacie Université de LIMOGES .thèse ( Consulté le 17.Juin.2024 ).
- (4) D.Nibouche, S. Belhamidi, T. Amara, K. Larbi, A. Ziani. Etude du niveau de pression artérielle en consultation chez l'hypertendu algérien traité ( PACT II ). Annales de cardiologie et d'angiologie. Volume (72), 2023.
- (5) Torontech, North, America group. (2024), Comprendre le test HPLC, Explication des principes, des normes et des applications. HIGH (HPLC). Disponible sur: <https://torontech.com/fr/understanding-hplc-test/>. (Consulté le 9. Avril 2024 ).
- (6) BOUTOUYRIE, Pierre. (2024), Site du collège national de pharmacologie médicale Bordeaux.pharmaco-médicale.org. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-points-essentiels> (Consulté le 10. Avril 2024 ).
- (7) Service de l'évaluation économique et de la santé publique, service de l'évaluation des médicaments. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs.Haute Autorité de santé,2013. (Consulté le 10. Avril 2024 ).

## *Références bibliographiques*

---

- (8) V. Basavegowda Raghavendraa, N. Sagarb, L. M. Kushab ; K. L. Krishnac, M. Sharmad, K. Sridhare, R. Puttasiddaiahb. (2024). Recent advances on *Nigella sativa* A promising herb : Antihypertensive properties, thimoquinone manoformulations and health applications, *Pharmacological Research- Natural Products*, Volume (3).
- (9) K. Abdelhadi. Les médicaments du système cardiovasculaire : les antihypertenseurs. [file:///C:/Users/adam/Downloads/chimie therapeutique les medicaments antihypertenseurs- 1.pdf](file:///C:/Users/adam/Downloads/chimie%20therapeutique%20les%20medicaments%20antihypertenseurs-1.pdf). (Consulté le 13. Avril 2024).
- (10) J.J. Mourad, A. Cremer, L. Azernour Bnnefoy, N.Evrard, J.F. Lemoine. (2017). *Le grand livre de l'hypertention artérielle*. Paris : Groupe Eyrolles.
- (11) Vidale vademecum source. (2022). EXIRB, comprimé pelliculé 300 mg /5 mg. Disponible sur: [Vademecum.translate.google.com/argelia/medicamento/2003993/exirb-film-coated-tablet-300-mg-5-mg?\\_x\\_tr\\_sl=es&\\_x\\_tr\\_tl=fr&\\_x\\_tr\\_hl=fr&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://vademecum.translate.google.com/argelia/medicamento/2003993/exirb-film-coated-tablet-300-mg-5-mg?_x_tr_sl=es&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc). (Consulté le 23. Mai 2024).
- (12) Mint Pharmaceuticals Inc. Monographie du produit IRBESARTAN. Comprimés d'irbésartan, à 75, 150 et 300 mg, Bloqueur des récepteurs A T1 de l'angiotensine I. USP. 215661. Mississauga Ontario (L5T1J6), 2018.
- (13) Jubilant Generics Limited. Monographie de product. (2018). AMLODIPINE, Amlodipine Bésylate, Comprimés : 2,5 mg, 5mg et 10 mg d'amlodipine ( sous forme de bésylate d'amlodipine ), Agent antihypertenseur anti anginal. JAMP Pharma Corporation. 216778. Quebec (JAB 5H3),
- (14) Ebauche ligne directrice à l'intention de l'industrie. Impuretés dans les substances et produits médicamenteux existants. Santé Canada, 2005.
- (15) Perkin. E. (Janvier 2002), HTDS. Analyses pharmaceutiques, Massy en France. Disponible sur:

## Références bibliographiques

---

- [https://www.htds.fr/wp-content/uploads/2019/11/Bro\\_Analyses\\_Pharmaceutiques\\_FR-1.pdf](https://www.htds.fr/wp-content/uploads/2019/11/Bro_Analyses_Pharmaceutiques_FR-1.pdf) (Consulté le 24. Mai 2024).
- (16) D. Guillarme. (2023), Technique de l'ingénieur, Expertise technique et scientifique de référence. Evolution majeurs en chromatographie liquide. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/edito/mieux-nous-connaître/>. (Consulté le 24. Mai 2024).
- (17) Jasco. (2018 ), Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC). JASCO2029 PLUS. Faculté des sciences RABAT. Disponible sur : <http://www.fsr.ac.ma/content/chromatographieliquide%C3%A0-haute-performance-hplcjasco2029Cplus0#:~:text=La%20chromatographie%20HPLC%20est%20une,%C3%A0%20l'%C3%9at%20de%20traces.> (Consulté le 8. Avril 2024).
- (18) C. Terrai, N. Zekkari, S. Amranil. CAICHIE. (2020). Optimisation de la méthode du dosage par HPLC de l'amiodarone dans les comprimés dosés à 200 mg. Mémoire de fin d'étude, médecine. Université de Blida, Algérie.
- (19) F. COLOMB. (2010), HPLC. Principe et appareillage. Académie de Normandie. Disponible sur: <https://sms-bse-bgb.ac-normandie.fr/HPLC-Principe-et-appareillage>. (Consulté le 30. Avril 2024).
- (20) AYOUB. B. Toxicité des substances chimiques, analyse toxicologique. HPLC. (2016). Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/chromatographie-liquide-haute-performance-hplc/> (Consulté le 7. Septembre 2024).
- (21) CUQ. Jean Louis. (2019). Académie des sciences et lettres de Montpellier, Chromatographie Liquide. Pp 6-10,
- (22) CHIMACTIV. Les paramètres chromatographiques (2016). Disponible sur: [:https://chimactiv.agroparistech.fr/fr/bases/hplc/savoir-plus/3](https://chimactiv.agroparistech.fr/fr/bases/hplc/savoir-plus/3). (Consulté le 17. mai 2024).

## *Références bibliographiques*

---

- (23) Douglas, A. Skoog, F. James Holler, et A. Niema Tiothy. (2003). Principes d'analyse instrumentale. 5<sup>ème</sup>. Amerique : de boeck,
- (24) Hubert, BAZIN. Validation de méthode analytiques. Hubert BAZIN Conseil et formation, 2016. <http://bazinconseil.fr/validation-de-methodes.html> (Consulté le 18. Mai 2024).
- (25) Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Guide de validation des méthodes d'analyses. ANSES / PR3 / 07 / 01, version a, pp 1- 67, 2015.(Consulté le 20. Mai 2024).
- (26) L. Anear. (2024), Processus de validation. SAFETY CULTURE. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/processus-de-validation/>. (Consulté le 18. Mai 2024).
- (27) M. Raynaud. (2011), Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales. Thèse de doctorat, département de pharmacie. Université de Limoges.
- (28) ICH guideline Q2 (R1), on validation of analytical procedures : Text and Methodology, 2005.
- (29) ICH guideline Q2 (R2), on validation of analytical procedures, 2023.
- (30) Qu'est ce que la Pharmacopée (2017). ANS <https://archive.ansm.sante.fr/Activites>. (Consulté le 16. Mai 2024).
- (31) K. Nekak (2018). Maghreb Emergent, EL KENDI <https://maghrebemergent.net/el-kendi-10-annees-d-activite-au-service-de-la-sante-du-citoyenalgerien/>. (Consulté le 15. Mars 2024).
- (33) MS pharma <https://www.mspharma.com/fr/portefeuille-produits>. (Consulté le 20. Mai 2024).

## *Références bibliographiques*

---

- (34) EL KENDI organizes its second press Club (2022). MS pharma. Disponible sur: <https://www.mspharma.com/el-kendi-organizes-its-second-press-club>. (Consulté le 20. Mai 2024).
- (35) Related documentation : E003GC. Suitability, Rev, 1, 2, 2022
- (36) J. Waters, (2024). Amélioration de la productivité grâce à la technologie UPLC. Waters corporation, all rights reserved, Massachusetts. Disponible sur ; <https://www.waters.com/nextgen/xg/fr/education/primers/beginner-s-guide-to-uplc/improving-productivity-with-uplc-technology.html#:~:text=Depuis%202004%2C%20un%20nombre%20incalculable,capacit%C3%A9s%20actuelles%2C%20mais%20%C3%A9galement%20futures>. (Consulté le 16. Septembre 2024).



## ***Liste des annexes***

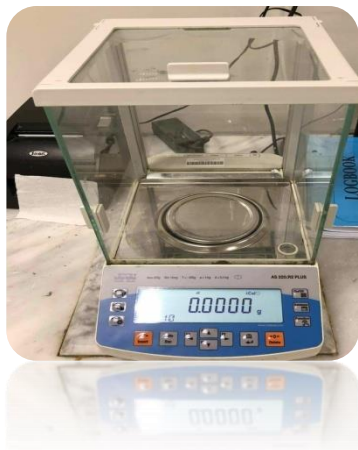


### 1. Certaines appareilles et réactifs utilisés lors de notre étude



#### HPLC Alliance Waters

Equipé d'un système logiciel Empower version 3 : sert comme appareil du dosage d'EXIRB (300 mg / 5 mg).



#### Balance

Instrument de mesure des différentes masses de nos échantillons analysés.

#### Broyeur

Utilisé afin de broyer les comprimés d'EXIRB (300 mg/ 5mg)



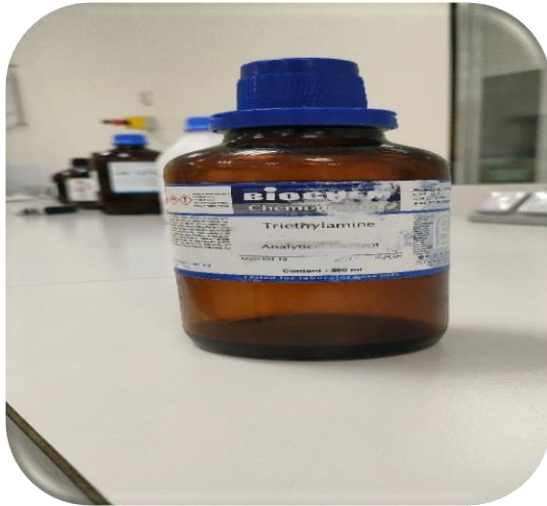
#### Méthanol

Utilisé comme diluant des solutions mères concentrées d'amlodipine besilate et d'ibésartan.

#### Acétonitrile

Utilisé comme constituant de la phase mobile associé au méthanol et au tampon triéthylamine.

## Listes des annexes



Triéthylamine

Utilisé comme constituant de la phase mobile



Sonicateur

Utilisé comme source d'ultrasons en créant des ondes mécanique à haute fréquence pour, la préparation de la solution concentrée d'amlodipine.

➤ La formule utilisée pour le calcul du pourcentage de dosage

$$RF = \frac{W_s \times P}{A_s \times 100} \qquad MBRF = \frac{RF1 + RF2}{2}$$

$$\text{Content (\%)} = \frac{A_u \times D_{fu} \times MBRF \times F \times M \times f \times 100}{W_u \times D_{fs} \times LC}$$

where:

As	Peak area or height of standard solution ( <i>mean of two bracketing standard injections, in the USP sequence</i> )
Au	Peak area or height of sample solution ( <i>mean of the two injections if present</i> ).
Dfu	Dilution factor of the sample solution.
Dfs	Dilution factor of the standard solution.
Ws	Weight of the standard.
Wu	Weight of the sample.
P	Purity of the standard.
M	Product factor either specific gravity or average weight.
F	Conversion factor to convert from base to salt or vice versa.
f	Factor to calculate the content for either solid preparations or wets preparation.
LC	Label claim.
RF	Response Factor
MBRF	Mean Bracketing Response Factor

## Listes des annexes

### 2. Résultats de la précision issues par le premier analyste H.L

El kendi Pharmaceutical Manufacturing Company									
Quality Control Department									
Project	Analytical Method Validation								
Product Name	Irbesartan/Amlodipine (300mg/5mg) Film Coated Tablet								
Test	Assay Test								
Parameter	Precision (Intra-Assay Precision)								
Amlodipine					Irbesartan				
Sample#/ Injection#	Samples Test Results	Mean Result	Std. Dev	% RSD	Sample#/ Injection #	Samples Test Results	Mean Result	Std. Dev	% RSD
T1/1	98,91569	99,01712	0,14343	0,14	T1/1	101,94365	102,03952	0,13559	0,13
T1/2	99,11854				T1/2	102,13540			
T2/1	99,55210	99,65197	0,14125	0,14	T2/1	101,52087	101,51092	0,01407	0,01
T2/2	99,75185				T2/2	101,50098			
T3/1	101,30777	101,31911	0,01603	0,02	T3/1	103,43583	103,42536	0,01480	0,01
T3/2	101,33045				T3/2	103,41489			
T4/1	102,06411	101,79525	0,38021	0,37	T4/1	102,06222	102,08025	0,02549	0,02
T4/2	101,52640				T4/2	102,09827			
T5/1	101,96489	102,33692	0,52613	0,51	T5/1	101,31987	101,48333	0,23118	0,23
T5/2	102,70895				T5/2	101,64680			
T6/1	98,56860	98,60202	0,04726	0,05	T6/1	101,72831	101,77810	0,07041	0,07
T6/2	98,63544				T6/2	101,82789			
Std. Dev	1,50530	1,56400			Std. Dev	0,68982	0,71809		
Average	100,45373	100,45373			Average	102,05291	102,05291		
% RSD	<b>1,49850</b>	<b>1,55693</b>			% RSD	<b>0,67594</b>	<b>0,70364</b>		
Acceptance Criteria			%RSD ≤ 2.0		Acceptance Criteria			%RSD ≤ 2.0	

## Listes des annexes

### 3. Résultats de la précision issues par le deuxième analyste B.DJ

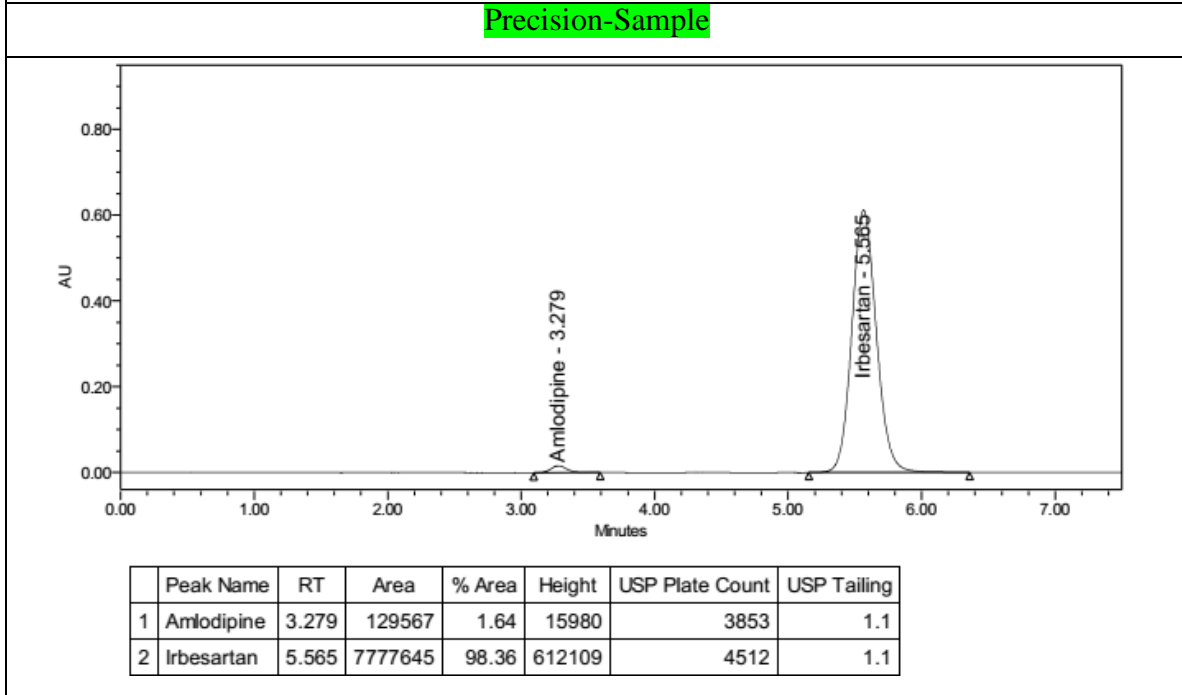
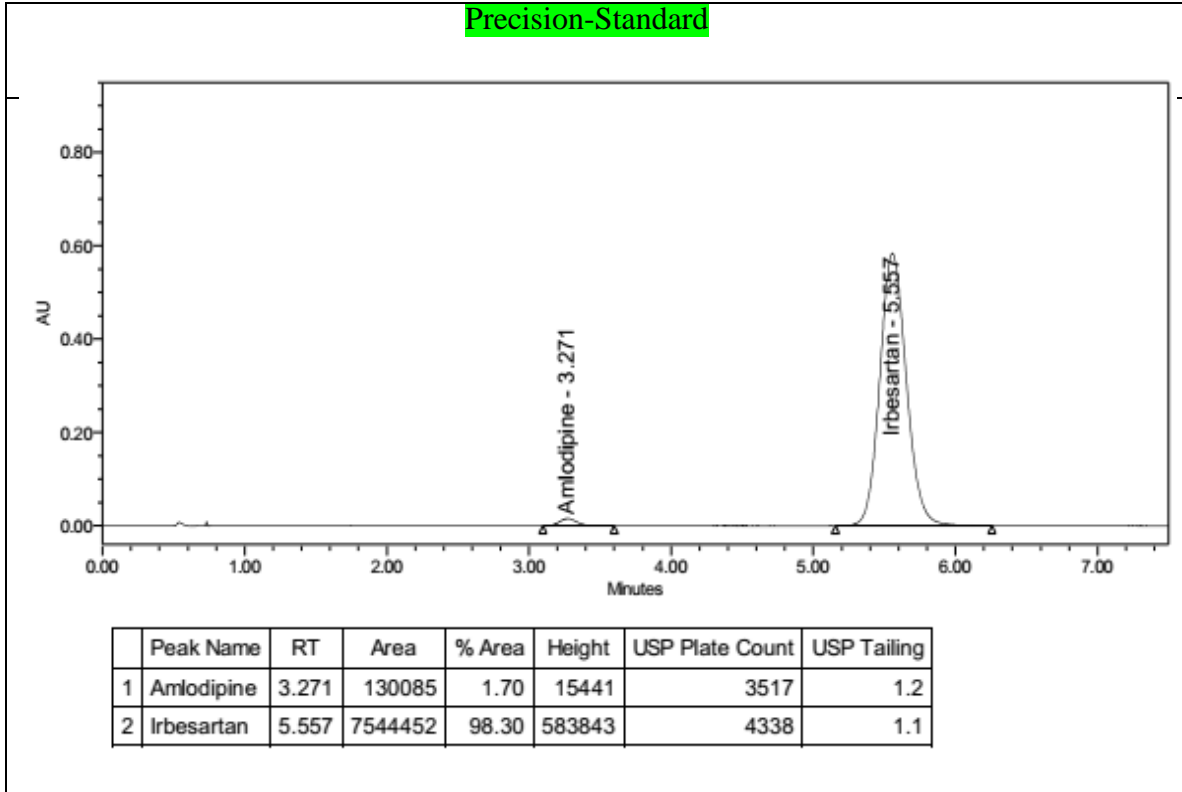
#### 3.1 Amlodipine

El kendi Pharmaceutical Manufacturing Company				
Quality Control Department				
Project		Analytical Method Validation		
Product Name		Exirb 300mg/5mg FC Tabletr		
Test		Assay Test		
Parameter		Precision (Intra-assay Precision)		
Precision (Intra-assay Precision)				
Sample#/ Injection#	Samples Test Results	Mean Result	Std. Dev	% RSD
T1/1	93,9835	94,04522	0,08730	0,09
T1/2	94,1070			
T2/1	98,0602	98,21359	0,21686	0,22
T2/2	98,3669			
T3/1	98,5239	98,60089	0,10888	0,11
T3/2	98,6779			
T4/1	92,5804	92,44299	0,19425	0,21
T4/2	92,3056			
T5/1	101,6167	101,50277	0,16109	0,16
T5/2	101,3889			
T6/1	96,4277	96,17365	0,35932	0,37
T6/2	95,9196			
Std. Dev	3,14632	3,29596		
Average	96,82985	96,82985		
% RSD	3,24933	3,40387		
Acceptance Criteria			%RSD ≤ 2.0	

## 3.2 Irbésartan :

El kendi Pharmaceutical Manufacturing Company				
Quality Control Department				
<b>Project</b>	<b>Analytical Method Validation</b>			
<b>Product Name</b>	<b>Exirb 300mg / 5mg FC Tabletr</b>			
<b>Test</b>	<b>Assay Test</b>			
<b>Parameter</b>	<b>Precision (Intra-assay Precision)</b>			
Precision (Intra-assay Precision)				
Sample#/Injection#	Samples Test Results	Mean Result	Std. Dev	% RSD
T1/1	103,35716	103,27846	0,11130	0,11
T1/2	103,19975			
T2/1	106,77700	106,77806	0,00149	0,00
T2/2	106,77911			
T3/1	104,29295	104,41540	0,17316	0,17
T3/2	104,53784			
T4/1	100,88747	100,97706	0,12670	0,13
T4/2	101,06664			
T5/1	106,39909	106,38075	0,02593	0,02
T5/2	106,36242			
T6/1	102,33610	102,23788	0,13891	0,14
T6/2	102,13966			
Std. Dev	2,18925	2,29440		
Average	104,01127	104,01127		
% RSD	2,10482	2,20591		
Acceptance Criteria			%RSD ≤ 2.0	

4. Chromatogrammes du comprimé pelliculé (Irbésartan/Amlodipine) 300 mg /5mg



Chromatograms Comparison New Method vs Old Method

5. Résultats obtenus pour le critère spécificité

Specificity Test				
Name	Amlodipine		Irbesartan	
	Area	RT min	Area	RT
Standard	130906	3,273	7580253	5,556
Standard + Placebo	131554	3,275	7611517	5,557
Placebo	No Peak	No Peak	No Peak	No Peak
Mobile Phase	No Peak	No Peak	No Peak	No Peak
Methanol	No Peak	No Peak	No Peak	No Peak

6. Résultats obtenus pour le critère linéarité

Product Name	Irbésartan/Amlodipine (300mg/5mg) Comprimé Pelliculé				
Test	Linearity				
Concentration Level (%)	50	80	100	120	150
Amlodipine Concentration (mg/ml)	0,0025	0,004	0,005	0,006	0,0075
Irbésartan Concentration (mg/ml)	0,15	0,24	0,3	0,36	0,45

Concentration Level (%)	Amlodipine Area
50	63222
80	99023
100	124415
120	151384
150	188583

Concentration Level (%)	Irbesartan Area
50	3971421
80	5932390
100	7589402
120	9027863
150	11329456

## 7. Résultats obtenus pour le critère répétabilité

### 7.1. Les temps de rétentions

Product Name		Irbesartan/Amlodipine (300mg/5mg) Comprimé Pelliculé	
Test		Precision - Repeatability	
Retention Time			
Sample Name	Injection #	Amlodipine	Irbesartan
Standard 1 (300/5)	1	3,312	5,505
Standard 1 (300/5)	2	3,309	5,500
Standard 1 (300/5)	3	3,311	5,503
Standard 1 (300/5)	4	3,308	5,500
Standard 1 (300/5)	5	3,308	5,501
Standard 1 (300/5)	6	3,296	5,480
Standard 1 (300/5)	7	3,285	5,478
Standard 1 (300/5)	8	3,304	5,501
Standard 1 (300/5)	9	3,314	5,507
Standard 1 (300/5)	10	3,315	5,508
<b>Mean</b>		<b>3,306</b>	<b>5,498</b>
<b>Std. Dev.</b>		<b>0,009</b>	<b>0,011</b>
<b>% RSD</b>		<b>0,3</b>	<b>0,2</b>

### 7.2. Les airs de pics

Area Summarized			
Sample Name	Injection #	Amlodipine	Irbesartan
Standard 1 (300/5)	1	133238	7549745
Standard 1 (300/5)	2	132444	7488272
Standard 1 (300/5)	3	132743	7504265
Standard 1 (300/5)	4	132520	7511225
Standard 1 (300/5)	5	132505	7505028
Standard 1 (300/5)	6	133077	7514424
Standard 1 (300/5)	7	132826	7501008
Standard 1 (300/5)	8	132522	7505295
Standard 1 (300/5)	9	133103	7515243
Standard 1 (300/5)	10	132893	7519699
<b>Mean</b>		<b>132787</b>	<b>7511420</b>
<b>Std. Dev.</b>		<b>287</b>	<b>16107</b>
<b>% RSD</b>		<b>0,2</b>	<b>0,2</b>

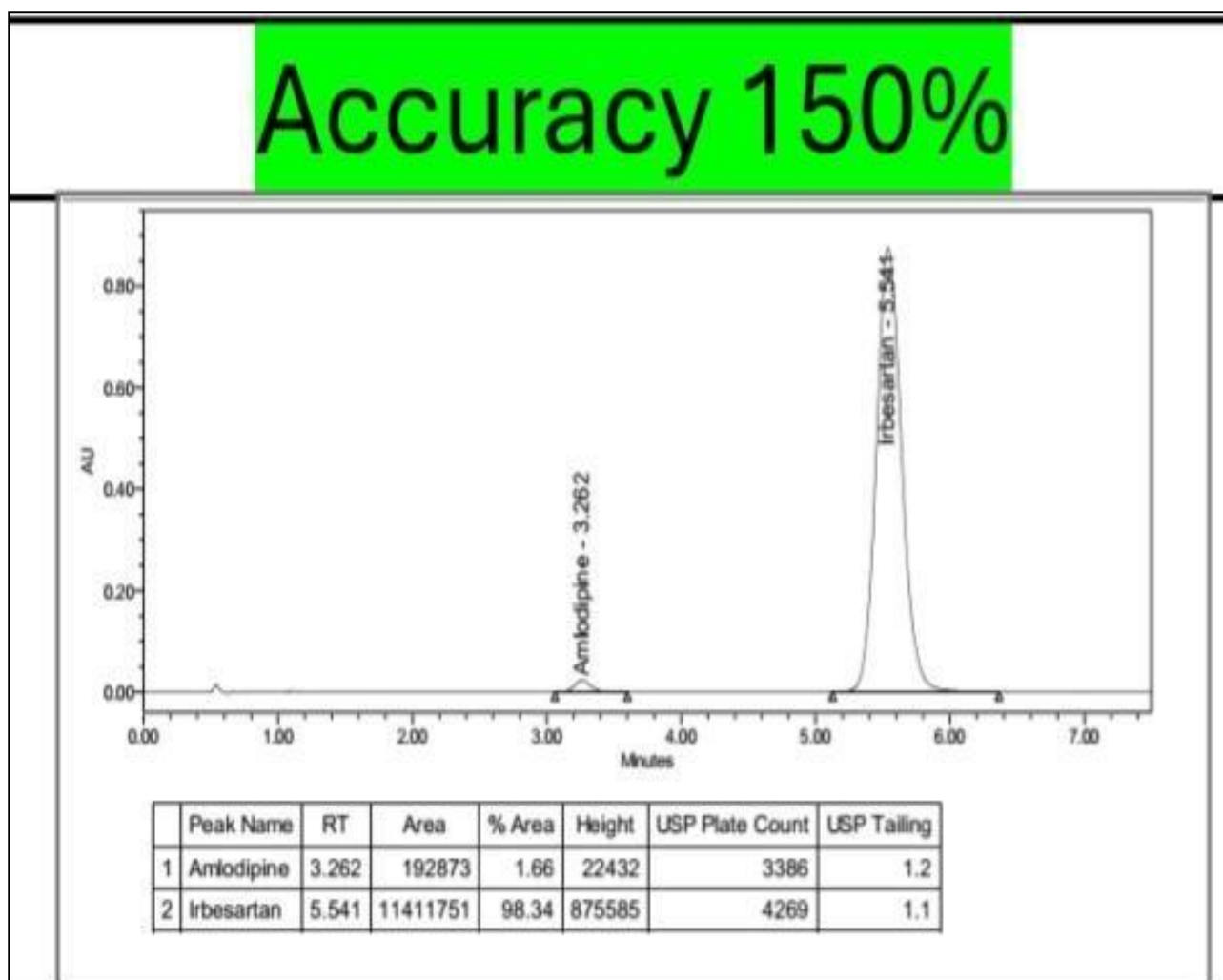
**Listes des annexes**

**8. Résultats issus pour le critère robustesse par changement de paramètre**

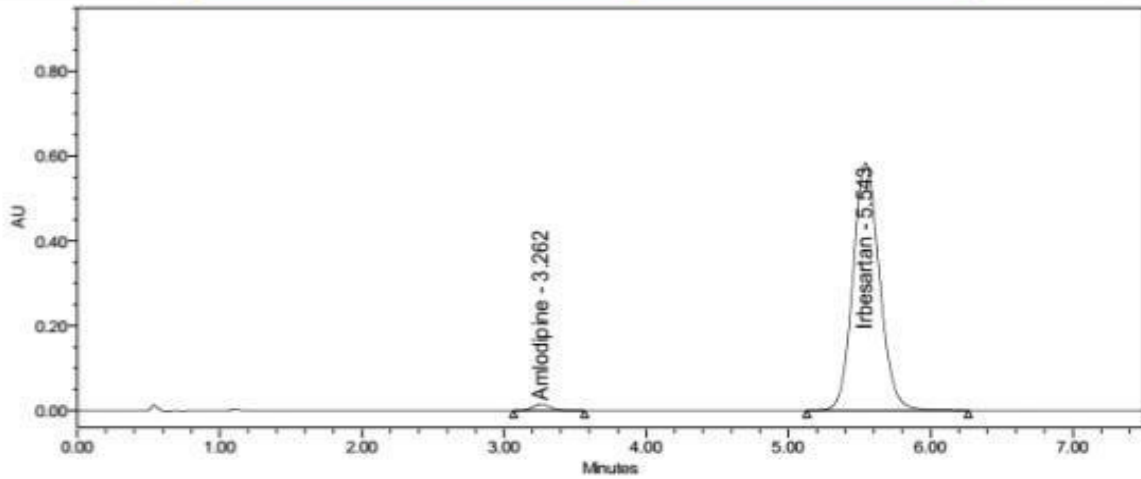
El Kendi Pharmaceutical Manufacturing Company																					
Quality Control Department																					
Project		Analytical Method Validation																			
Product Name		Irbesartan /Amlodipine (300 mg / 5mg) Film Coated Tablet																			
Test		Assay Test																			
Parameter		Robustness- Method Parameters Change-																			
Description		Amlodipine								Irbesartan											
	Parameters	Retention time (min) (Mean Time)		US Plate Count in Standard (Mean)		Symmetry Factor in Standard (Mean)		Area in Standard (Mean Area)		Retention time (min) (Mean Time)		US Plate Count in Standard (Mean)		Symmetry Factor in Standard (Mean)		Area in Standard (Mean Area)					
			RSD %		RSD %		RSD %		RSD %		RSD %		RSD %		RSD %		RSD %				
Normal Conditions	237nm	3,292		3672	1,1	133390	5,575	4501	7790350	30°C	1,0 ml/min										
Parameter changed	235 nm (- 2nm)	3,350	1,2	3050	13,1	1,1	0,0	131674	0,5	5,632	0,7	4148	5,8	1,1	0,0	8432902	2,8				
	239 nm (+2 nm)	3,341	1,0	3015	13,9	1,1	0,0	136968	0,9	5,624	0,6	4147	5,8	1,1	0,0	7463492	1,5				
	28°C (-2°C)	3,433	3,0	3644	0,5	1,1	0,0	136674	0,9	5,736	2,0	4447	0,9	1,1	0,0	7967897	0,8				
	32°C (+2°C)	3,199	2,0	3643	0,6	1,2	6,1	138691	1,4	5,457	1,5	4507	0,1	1,1	0,0	8052056	1,2				
	0,8 ml/min (- 20%)	4,193	17,0	3820	2,8	1,2	6,1	182507	11,0	7,054	16,6	4697	3,0	1,1	0,0	10549269	10,6				
	1,2 ml/min (+ 20%)	2,738	13,0	3373	6,0	1,2	6,1	116448	4,8	4,646	12,9	4148	5,8	1,1	0,0	6816497	4,7				
	Acceptance criteria : % RSD ≤ 2, 0 % for each parameter																				

Robustness-Stability-						
Sample#	InitialResults		After24Hoursinplates		% RSDwithInitialResults	
	Amlodipine	Irbesartan	Amlodipine	Irbesartan	Amlodipine	Irbesartan
T1	99,01712	102,03952	98,8362195	102,506434	0,1	0,3
T2	99,65197	101,51092	100,684493	102,586781	0,7	0,7
T3	101,31911	103,42536	100,659396	103,059398	0,5	0,3
T4	101,79525	102,08025	100,169905	100,852968	1,1	0,9
T5	102,33692	101,48333	102,882568	101,997106	0,4	0,4
T6	98,60202	101,77810	99,583215	102,277032	0,7	0,3
Acceptance Criteria					%RSD ≤2.0	

### 9. Chromatogrammes de critère exactitude

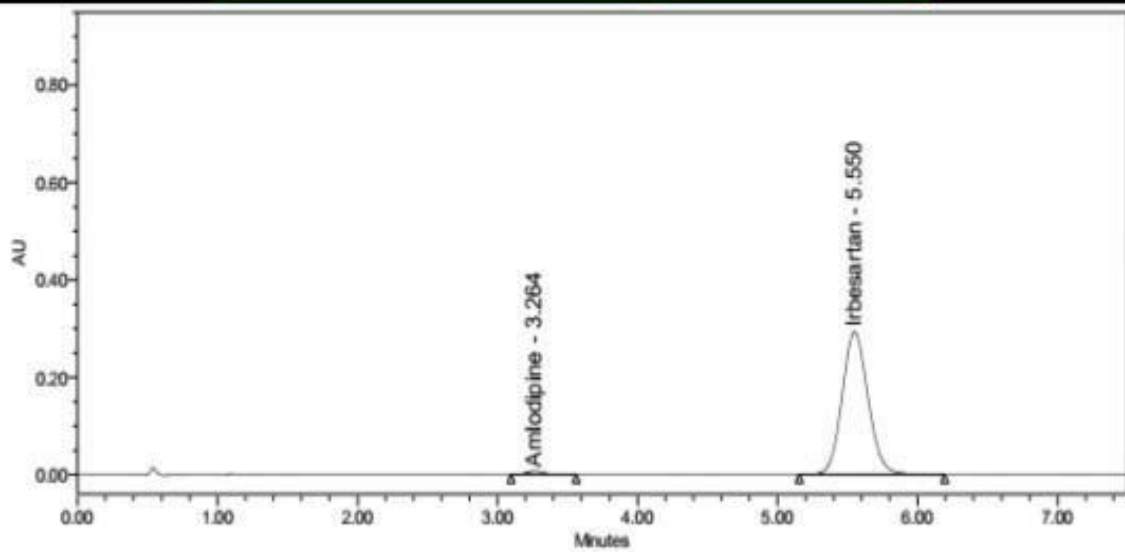


# Accuracy 100%



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	USP Plate Count	USP Tailing
1	Amlodipine	3.262	127449	1.66	14938	3345	1.2
2	Irbesartan	5.543	7565088	98.34	583677	4295	1.1

# Accuracy 50%



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	USP Plate Count	USP Tailing
1	Amlodipine	3.264	64764	1.68	7641	3408	1.2
2	Irbesartan	5.550	3793087	98.32	293759	4307	1.1

## Liste des annexes

### 10. Résultats obtenus pour le critère exactitude

Accuracy Test													
Amlodipine						Irbesartan							
Preparations		Actual Weight of Amlodipine Besylate (mg)	Area	Mean Area	% RSD of Area	Recovery	Preparations		Actual Weight of Irbesartan (mg)	Area	Mean Area	% RSD of Area	Recovery
Standard Preparation		17,4	130459	130783	0,37578		Standard Preparation		75,0	7531602	7524662	0,25489	
			130343							7539302			
			130906							7496433			
			131424							7531310			
Level1at50%	Preparation1	8,8	67161	67466	1,85205	102,0	Level1at50%	Preparation1	37,5	3820877	3823175	0,89393	101,6
	Preparation1		67771					3825472					
	Preparation2	8,6	64764	64927		100,4		Preparation2	37,7	3793087	3799239		
	Preparation2		65090					3805391					
	Preparation3	8,7	66948	67011		102,5		Preparation3	38,0	3742658	3750151		
	Preparation3		67073					3757644					
Level1at100%	Preparation1	17,3	125069	125559	1,45764	96,6	Level1at100%	Preparation1	75,0	7516744	7534069	0,37536	100,1
	Preparation1		126049					7551394					
	Preparation2	17,2	127449	127608		98,7		Preparation2	75,4	7565088	7565809		
	Preparation2		127767					7566529					
	Preparation3	17,4	130030	129610		99,1		Preparation3	75,0	7603861	7587605		
	Preparation3		129190					7571348					
Level1at150%	Preparation1	26,1	194315	194090	0,83298	98,9	Level1at150%	Preparation1	112,5	11221351	11212820	0,99952	99,3
	Preparation1		193864					11204288					
	Preparation2	25,8	192873	191771		98,9		Preparation2	113,0	11411751	11338951		
	Preparation2		190669					11266150					
	Preparation3	26,2	195049	194873		99,0		Preparation3	112,5	11450779	11450779		
	Preparation3		194697										
			Level1 (50%)	Level2 (100%)	Level3 (150%)	AllLevels				Level1 (50%)	Level2 (100%)	Level3 (150%)	AllLevels
Std.Dev			1,06260	1,36799	0,03349	1,81549	Std.Dev			1,64724	0,44648	1,07686	1,01226
Average			101,64002	98,12350	98,92886	99,56413	Average			100,14240	100,32498	100,26992	100,24577
%RSD			1,04545	1,39415	0,03385	1,82344	%RSD			1,64490	0,44504	1,07396	1,00978
Acceptance Criteria			%RSD≤2,0%				Acceptance Criteria			%RSD≤2,0%			

### 11. Quality by design

#### 1. La qualité par conception dans les produits pharmaceutiques

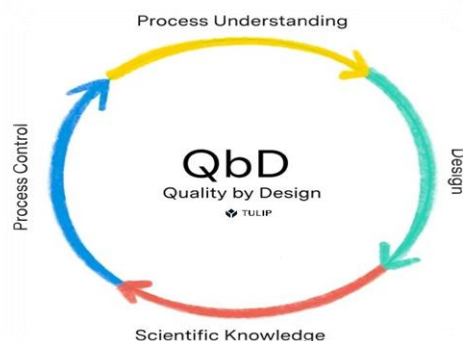
La qualité par la conception est largement utilisée dans l'espace pharmaceutique. La QbD définit une approche systémique de la prédéfinition des objectifs et de la gestion des processus dans la fabrication des médicaments, fondée sur la science et la recherche.

La sécurité et l'efficacité du médicament délivré au consommateur s'en trouvent renforcées.

Afin de garantir l'existence d'une norme industrielle en matière de sécurité et d'efficacité, la Conférence internationale sur l'harmonisation a établi plusieurs lignes directrices qui décrivent le processus de qualité par la conception.

#### 2. Les étapes clés de Q b D

- \* Définir les cibles et les objectifs de conception du produit ;
- \* Définir le marché idéal et les clients ;
- \* Etudier le besoin du marché et les clients ;
- \* Développer les caractéristiques du produit qui répondront à ces besoins ;
- \* Produire ces caractéristiques ;
- \* Développer des contrôles de processus pour transférer les nouvelles conceptions dans les opérations.



L'ICH Q8 est la ligne directrice qui décrit la qualité par conception.

#### 3. Les éléments constitutifs du Q b D

- Définir le profil de qualité cible du produit (QTPP) qui identifie les attributs de qualité critiques (AQC) du médicament
- Conception initiale du produit et recherche identifiant les attributs matériels critiques (CMA)
- Conception du processus et recherche identifiant les paramètres critiques du processus (CPP)
- Comprendre les liens entre les AQC, CMA, CPP
- Une stratégie de contrôle qui comprend les spécifications de la substance médicamenteuse, des excipients et les contrôles pour chaque étape du processus de fabrication
- Capacité des processus et amélioration continue.

## 12. Fiche technique des données de sécurité des réactifs utilisés

### ↪ Méthanol

	<p><b>I. Identificateur de produit</b></p> <p>* Identification de la substance                      Methanol</p> <p>* Numéro CAS    67-56-1</p> <p>* Nom(s) alternatif(s)                                  methanol</p> <p>* Numéro d'article                                         A0287913</p> <p><b>II. Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées ;</b></p> <p>*Utilisations identifiées pertinentes              Emploi général</p> <p><b>III. Les principaux effets néfastes physicochimiques, pour la santé humaine et pour l'environnement</b></p> <p>Des effets immédiats sont à craindre après une exposition de courte durée. Le produit est combustible et il peut s'enflammer au contact avec des sources d'inflammation potentielles.</p>
<p><b>IV. Étiquetage selon le règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)</b></p> <p>- Mention d'avertissement                      Danger</p> <p>- Pictogrammes                                        GHS02, GHS06, GHS08</p> <p>    ➤ Mentions de danger</p> <p>H225    Liquide et vapeurs très inflammables.</p> <p>H301+H311+H331                                  Toxique par ingestion, par contact cutané ou par inhalation.</p> <p>H370    Risque avéré d'effets graves pour les organes.</p> <p>    ➤ Conseils de prudence</p> <p>P210    Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute.</p> <p>P260    Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.</p> <p>P280    Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des Yeux /du visage.</p> <p>P301+P310    EN CAS D'INGESTION: Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin.</p> <p>P308+P311    EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin.</p> <p>P370+P378    En cas d'incendie: Utiliser du sable, du carbone dioxyde ou un extincteur à poudre pour l'extinc<sup>o</sup></p> <p>P403+P233    Stocker dans un endroit bien ventilé. Maintenir le récipient fermé de manière étanche.</p> <p>P403+P235    Stocker dans un endroit bien ventilé. Tenir au frais.</p>	
<p><b>V. Description des premiers secours</b></p> <p>Notes générales</p> <p>Ne pas laisser la personne concernée sans surveillance. Éloigner la victime de la zone de danger. Tenir la personne concernée tranquille, au chaud et couvert. Enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin. En cas de perte de conscience, mettre en position latérale de sécurité et ne rien administrer par la bouche.</p> <p>Après inhalation ;</p> <p>En cas de respiration irrégulière ou d'arrêt de respiration, envoyer immédiatement chercher un médecin et ordonner les premiers secours. Fournir de l'air frais.</p> <p>Après contact cutané ; Laver abondamment à l'eau et au savon.</p>	

## Liste des annexes

### ↵ Acétonitrile



#### I. Identificateur de produit

Identification de la substance	Acétonitrile ROTISOLV®
*HPLC Gradient Grade	
*Numéro d'article	8825
*N° d'enregistrement (REACH)	01-2119471307-38-xxxx
*Numéro index dans l'annexe VI du CLP	608-001-00-3
*Numéro	CE 200-835-2
*Numéro CAS	75-05-8

#### II. Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées pertinentes: Substance chimique de laboratoire Utilisation en laboratoire et à des fins d'analyse

Utilisations déconseillées: Ne pas utiliser pour des fins privés (ménage). Aliments, boissons et y compris ceux pour animaux.

#### III. Les principaux effets néfastes physicochimiques, pour la santé humaine et pour l'environnement

- Le produit est combustible et il peut s'enflammer au contact avec des sources d'inflammation potentielles.
- Mentions de danger  
H225 Danger Liquide et vapeurs très inflammables.  
H302+H312+H332 Nocif en cas d'ingestion, de contact cutané ou d'inhalation.  
H319 Provoque une sévère irritation des yeux.

#### IV. Conseils de prudence – prévention

- P210 Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation.
- P280 Porter des gants de protection/un équipement de protection des yeux

#### V. Conseils de prudence – intervention

\*P305+P351+P338  $\Sigma$  EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

\*P403+P235  $\Sigma$  Stocker dans un endroit bien ventilé. Tenir au frais

#### VI. Description des mesures de premiers secours

Enlever les vêtements contaminés.

Après inhalation Fournir de l'air frais. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin. Après contact cutané Rincer la peau à l'eau/se doucher. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin. Après contact oculaire Tenir les paupières ouvertes et rincer abondamment les yeux pendant 10 minutes à l'eau courante. En cas d'irritation oculaire, consulter un ophtalmologue. Après ingestion Rincer la bouche avec de l'eau (seulement si la personne est consciente). Appeler un médecin



### ↪ Triéthylamine



#### 1. Identificateur de produit

Description du produit:	Triéthylamine
Cat No. :	BP616-500
Synonymes	TETN
Numéro d'index	612-004-00-5
Numéro	CAS 121-44-8
N° CE	204-469-4
Formule moléculaire	C6 H15 N
Numéro d'enregistrement REACH	-

#### 2. Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisation recommandée	⇒ Substances chimiques de laboratoire.
Secteur d'utilisation SU3 -	⇒ Utilisations industrielles : Utilisations de substances en tant que telles ou en préparations sur sites industriels
Catégorie de produit PC21 -	⇒ Substances chimiques de laboratoire
Catégories de processus PROC15 -	Utilisation en tant que réactif de laboratoire
Catégorie de rejet dans l'environnement ERC6a -	Utilisation industrielle ayant pour résultat la fabrication d'une autre substance (utilisation d'intermédiaires)
Utilisations déconseillées	⇒ Pas d'information

#### 3. Eléments d'étiquetage

H225 - Liquide et vapeurs très inflammables

H302 - Nocif en cas d'ingestion

H311 + H331 - Toxique par contact cutané ou par inhalation

H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux

H335 - Peut irriter les voies respiratoires

#### \*\*Conseils de prudence \*\*

P210-Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer

P280 - Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage P301 + P330 + P331 - EN CAS D'INGESTION : Rincer la bouche. NE PAS faire vomir P303 + P361 + P353 -

EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : Enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau ou se doucher P305+P351+P338-EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer P310 - Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

#### 4. Quelques premiers secours

Conseils généraux ; Présenter cette fiche de données de sécurité au médecin responsable. Consulter immédiatement un médecin.

Contact oculaire ; Rincer immédiatement et abondamment à l'eau, y compris sous les paupières, pendant au moins 15 minutes. Consulter immédiatement un médecin.

Contact cutané ; Rincer immédiatement et abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes. Consulter immédiatement un médecin.

Ingestion NE PAS faire vomir. Consulter immédiatement un médecin ou un centre antipoison. Inhalation ; Transporter la victime à l'air frais. En cas de difficultés respiratoires, administrer de l'oxygène. Ne pas pratiquer le bouche -à -bouche si la victime a ingéré ou inhalé la substance ; pratiquer la respiration artificielle à l'aide d'un masque raccordé à un insufflateur manuel muni d'une valve anti-retour, ou autre dispositif médical respiratoire approprié. Consulter immédiatement un médecin.

## Liste des annexes

### ☞ Acide phosphorique



#### 1. Identificateur de produit

Identification de la substance Acide phosphonique à 85%  
Numéro d'enregistrement (REACH) cette information n'est pas disponible  
Numéro CAS 7664-38-2  
Nom(s) alternatif(s) acide orthophosphorique à 85%  
Numéro d'article A0216944

#### 2. Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées pertinentes	Emploi général
Utilisations déconseillées	Ne pas utiliser pour l'injection ou vaporisation. Ne pas utiliser pour des produits qui sont destinés au contact direct avec la peau.

#### 3. Éléments d'étiquetage

Étiquetage selon le règlement (CE) no 1272/2008 (CLP) –

Mention d'avertissement danger –

Pictogrammes GHS05 –

H290 ; Peut être corrosif pour les métaux.

H314 ; Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux. - Conseils de prudence

P260 ; Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P280 ; Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/une protection auditive/...

P301+P330+P331 ; EN CAS D'INGESTION: rincer la bouche. NE PAS faire vomir.

P303+P361+P353 ; EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux): Enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau ou se doucher.

P305+P351+P338 ; EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P310 ; Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P390 Absorber toute substance répandue pour éviter qu'elle attaque les matériaux environnants. P501 Éliminer le contenu/récipient dans des installations de combustion industrielles.

#### 4. Description des premiers secours

##### Notes générales

Ne pas laisser la personne concernée sans surveillance. Éloigner la victime de la zone de danger. Tenir la personne concernée tranquille, au chaud et couvert. Enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin. En cas de perte de conscience, mettre en position latérale de sécurité et ne rien administrer par la bouche.

##### Après inhalation

En cas de respiration irrégulière ou d'arrêt de respiration, envoyer immédiatement chercher un médecin et ordonner les premiers secours.

Dans les cas de l'irritation des voies respiratoires consulter un médecin. Fournir de l'air frais.

##### Après contact cutané

Laver abondamment à l'eau et au savon. Après contact oculaire Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Tenir les paupières ouvertes et rincer abondamment les yeux pendant 10 minutes à l'eau courante.

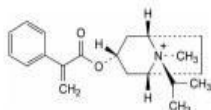
##### Après ingestion

Rincer la bouche avec de l'eau (seulement si la personne est consciente). NE PAS faire vomir.

## 13. Monographie d'Irbesartan décrite dans la pharmacopée européenne

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.0

Irbesartan



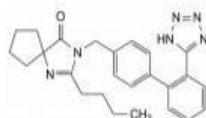
F. (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-methyl-8-(1-methylethyl)-3-[(2-phenylpropenyl)oxy]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane.



04/2021:2465

## IRBESARTAN

## Irbesartanum



$C_{25}H_{28}N_6O$   
[138402-11-6]

M, 428.5

## DEFINITION

2-Butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (anhydrous substance).

## PRODUCTION

As *N*-nitrosamines are classified as probable human carcinogens, their presence in irbesartan should be avoided or limited as much as possible. For this reason, manufacturers of irbesartan for human use are expected to perform an assessment of the risk of *N*-nitrosamine formation and contamination during their manufacturing process; if this assessment identifies a potential risk, the manufacturing process should be modified to minimise contamination and a control strategy implemented to detect and control *N*-nitrosamine impurities in irbesartan. The general chapter 2.5.42. *N*-Nitrosamines in active substances is available to assist manufacturers.

## CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: practically insoluble in water, sparingly soluble in methanol, slightly soluble in methylene chloride.

It shows polymorphism (5.9).

## IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: irbesartan CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in methanol *R*, evaporate to dryness at 60 °C and record new spectra using the residues.

## TESTS

**Appearance of solution.** The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution B<sub>1</sub> (2.2.2, Method II).

Dissolve 0.50 g in a mixture of 1 volume of 2 *M* sodium hydroxide *R* and 9 volumes of methanol *R*2 and dilute to 10 mL with the same mixture of solvents.

**Impurity B.** Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use.

**Test solution.** Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 5.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution.** Dissolve 25.0 mg of sodium azide *R* (sodium salt of impurity B) in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. Dilute 0.25 mL of the solution to 200.0 mL with the mobile phase.

**Precolumn** (used to prevent saturation of the column with irbesartan):

- size:  $l = 0.05$  m,  $\varnothing = 4$  mm;
- stationary phase: strongly basic anion-exchange resin for chromatography *R* (8.5  $\mu$ m).

**Column:**

- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4$  mm;
- stationary phase: strongly basic anion-exchange resin for chromatography *R* (8.5  $\mu$ m).

**Mobile phase:** 4.2 g/L solution of sodium hydroxide *R* in carbon dioxide-free water *R*.

**Flow rate:** 1.0 mL/min.

**Detection:** conductivity detector with a sensitivity of 3  $\mu$ S; use a self-regenerating anion suppressor.

**Neutralisation of the eluent:** either chemical or electrochemical:

- chemical: by continuous countercurrent circulation in a neutralising micromembrane, performed before detection;
  - neutralising solvent: 0.025 *M* sulfuric acid;
  - flow rate: 10 mL/min;
  - pressure: about 100 kPa.
- electrochemical: 300 mA (for example).

**Injection:** 200  $\mu$ L; after each injection of the test solution, rinse the precolumn with a mixture of mobile phase and methanol *R* (40:60 V/V) for 10 min; equilibrate to initial conditions as necessary; a switch valve can be used to avoid disconnecting the precolumn from the column.

**Run time:** 25 min.

**Retention time:** impurity B = about 14 min.

**System suitability:** reference solution:

- signal-to-noise ratio: minimum 10 for the peak due to impurity B.

**Limit:**

- impurity B: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with the reference solution (10 ppm).

**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29).

**Buffer solution pH 3.2.** Mix 5.5 mL of phosphoric acid *R* and 950 mL of water for chromatography *R* and adjust to pH 3.2 with triethylamine *R*.

**Test solution.** Dissolve 50 mg of the substance to be examined in methanol *R*2 and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

**Reference solution (a).** Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with methanol *R*2. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with methanol *R*2.

**Reference solution (b).** Dissolve 5 mg of the substance to be examined and 5 mg of irbesartan impurity A CRS in methanol *R*2 and dilute to 10 mL with the same solvent. Dilute 1 mL of the solution to 10 mL with methanol *R*2.

## Irinotecan hydrochloride trihydrate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.0

### Column:

- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4$  mm;
- stationary phase: end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m).

Mobile phase: acetonitrile R1, buffer solution pH 3.2 (33:67 V/V).

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm.

Injection: 10  $\mu$ L.

Run time: 1.4 times the retention time of irbesartan.

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peak due to impurity A.

Relative retention with reference to irbesartan (retention time = about 23 min): impurity A = about 0.7.

System suitability: reference solution (b):

- resolution: minimum 3.0 between the peaks due to impurity A and irbesartan.

### Limits:

- impurity A: not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.15 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.10 per cent);
- total: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);
- disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Water (2.5.12): maximum 0.5 per cent, determined on 1.00 g.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

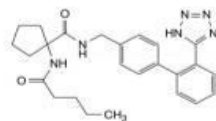
### ASSAY

Dissolve 0.300 g in 50 mL of anhydrous acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 42.85 mg of  $C_{23}H_{30}ClN_7O_4 \cdot 3H_2O$ .

### IMPURITIES

Specified impurities: A, B.



A. 1-(pentanoylamino)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]cyclopentane-1-carboxamide,

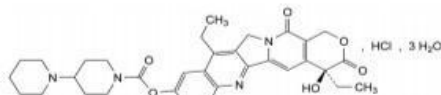
B.  $N_3$ : trinitride (azide).



01/2017:2675  
corrected 11.0

## IRINOTECAN HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE

Irinotecani hydrochloridum trihydricum



$C_{23}H_{30}ClN_7O_4 \cdot 3H_2O$   
[136572-09-3]

M, 677

### DEFINITION

(4S)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl 1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate hydrochloride trihydrate.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

### CHARACTERS

Appearance: pale yellow or yellow, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, in ethanol (96 per cent) and in methanol.

It shows polymorphism (5.9).

### IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: irinotecan hydrochloride trihydrate CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in methanol R, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

B. Water (see Tests).

C. It gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

Dissolve 0.10 g in water R and dilute to 50 mL with the same solvent.

### TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY<sub>2</sub> (2.2.2, Method II).

Dissolve 0.200 g in water R with heating at 80 °C and dilute to 20 mL with the same solvent.

Enantiomeric purity. Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture: diethylamine R, anhydrous ethanol R (0.4:100 V/V).

Test solution. Dissolve 15.0 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b). Dissolve the contents of a vial of irinotecan for system suitability 1 CRS (containing impurity L) in 1 mL of the solvent mixture.

### Column:

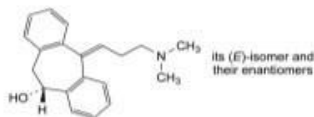
- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4.6$  mm;
  - stationary phase: cellulose derivative of silica gel for chiral separation R (10  $\mu$ m).
- Mobile phase: diethylamine R, anhydrous ethanol R, hexane R (0.2:50:50 V/V/V).

# 14. Monographie d'Amlodipine décrite dans la pharmacopée européenne

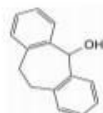
EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.0

Amlodipine besilate

Monographs  
A



F. (5E,10RS)-5-[3-(dimethylamino)propylidene]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-10-ol.



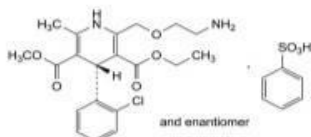
G. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol (dibenzosuberol).



04/2016:1491

## AMLODIPINE BESILATE

Amlodipini besilas



C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  
[111470-99-6]

M<sub>r</sub> 567.1

### DEFINITION

3-Ethyl 5-methyl (4R*S*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate.

Content: 97.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

### PRODUCTION

It is considered that alkyl benzenesulfonate esters are genotoxic and are potential impurities in amlodipine besilate. The manufacturing process should be developed taking into consideration the principles of quality risk management, together with considerations of the quality of starting materials, process capability and validation. The general method 2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances is available to assist manufacturers.

### CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: slightly soluble in water, freely soluble in methanol, sparingly soluble in anhydrous ethanol, slightly soluble in 2-propanol.

### IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: amlodipine besilate CRS.

### TESTS

Optical rotation (2.2.7):  $-0.10^{\circ}$  to  $+0.10^{\circ}$ .

Dissolve 0.250 g in methanol R and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29). Carry out the test protected from light.

Test solution (a). Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase.

Test solution (b). Dilute 5.0 mL of test solution (a) to 100.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 100.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dissolve 2.5 mg of amlodipine impurity B CRS and 2.5 mg of amlodipine impurity G CRS in the mobile phase and dilute to 25.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of the solution to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (c). Dissolve 2.5 mg of amlodipine for peak identification CRS (containing impurities D, E and F) in 5 mL of the mobile phase.

Reference solution (d). Dissolve 5.0 mg of amlodipine impurity A CRS in acetonitrile R and dilute to 5.0 mL with the same solvent. Dilute 1.0 mL of the solution to 100.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (e). Dissolve 50.0 mg of amlodipine besilate CRS in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 5.0 mL of the solution to 100.0 mL with the mobile phase.

Column:

- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4.0$  mm;
- stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m);
- temperature: 30 °C.

Mobile phase: 2.3 g/L solution of ammonium acetate R, methanol R (30:70 V/V).

Flow rate: 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 237 nm.

Injection: 20  $\mu$ L of test solution (a) and reference solutions (a), (b), (c) and (d).

Run time: twice the retention time of amlodipine.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with amlodipine for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peaks due to impurities D, E and F; use the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peak due to impurity A.

Relative retention with reference to amlodipine (retention time = about 20 min): impurity G = about 0.21; impurity B = about 0.25; impurity D = about 0.5; impurity F = about 0.8; impurity E = about 1.3.

System suitability: reference solution (b):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurities G and B.

Limits:

- correction factors: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity D = 1.7; impurity F = 0.7;
- impurity D: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.3 per cent);
- impurity A: not more than 1.5 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.15 per cent);
- impurities E, F: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.15 per cent);

## Ammonia solution, concentrated

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.0

- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.10 per cent);
- *total*: maximum 0.8 per cent;
- *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent); disregard any peak due to benzene sulfonate (relative retention = about 0.14).

**Water** (2.5.12): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g.

**Sulfated ash** (2.4.14): maximum 0.2 per cent, determined on 1.0 g.

### ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

*Injection*: test solution (b) and reference solution (c).

Calculate the percentage content of  $C_{28}H_{31}ClN_2O_6S$  taking into account the assigned content of *amlodipine besilate CRS*.

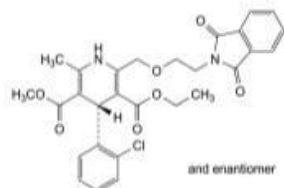
### STORAGE

In an airtight container, protected from light.

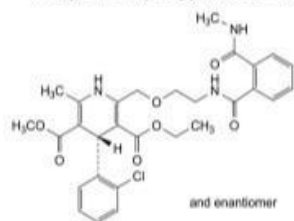
### IMPURITIES

*Specified impurities*: A, D, E, F.

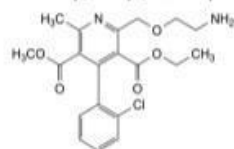
*Other detectable impurities* (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): B, G, H.



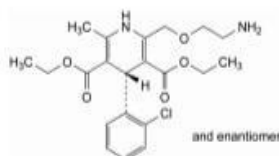
- A. 3-ethyl 5-methyl (4RS)-4-(2-chlorophenyl)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethoxy]methyl]-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate,



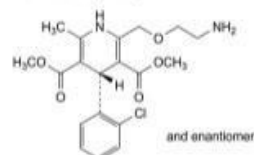
- B. 3-ethyl 5-methyl (4RS)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-2-[[2-[[2-(methylcarbamoyl)benzoyl]amino]ethoxy]methyl]-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate,



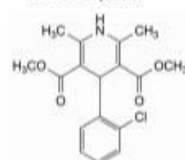
- D. 3-ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate,



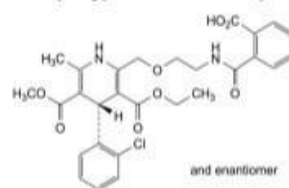
- E. diethyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate,



- F. dimethyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate,



- G. dimethyl 4-(2-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate,



- H. 2-[[2-[[[(4RS)-4-(2-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy]ethyl]carbamoyl]benzoic acid.

01/2017:0877



## AMMONIA SOLUTION, CONCENTRATED

### Ammoniae solutio concentrata

$NH_3$   $M_r$  17.03

### DEFINITION

*Content*: 25.0 per cent *m/m* to 30.0 per cent *m/m*.

### CHARACTERS

*Appearance*: clear, colourless liquid, very caustic.

*Solubility*: miscible with water and with ethanol (96 per cent).

### IDENTIFICATION

A. Relative density (2.2.5): 0.892 to 0.910.

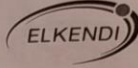
B. It is strongly alkaline (2.2.4).

# Liste des annexes

## 15. La notice d'EXIRB ( Irbésartan / Amlodipine ) 300 mg / 5mg

# EXIRB<sup>®</sup>

Irbésartan / Amlodipine



**Irbésartan/ Amlodipine, comprimé pelliculé à 150mg/5mg / voie orale.**  
**Irbésartan/ Amlodipine, comprimé pelliculé à 300mg/5mg / voie orale.**  
**Irbésartan/ Amlodipine, comprimé pelliculé sécable à 300mg/10mg / voie orale.**

**1- QU'EST-CE QUE EXIRB<sup>®</sup> ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**  
L'Irbésartan est un antihypertenseur, antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. L'Amlodipine est un antihypertenseur, bloqueur des canaux de calcium d'action prolongée.  
**EXIRB<sup>®</sup>** est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.  
**EXIRB<sup>®</sup>** est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas convenablement contrôlée par l'Irbésartan ou l'amlodipine en monothérapie.

**2- QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXIRB<sup>®</sup> ?**  
**Contre-indications :**  
**Ne prenez jamais EXIRB<sup>®</sup> dans le cas :**

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux dihydropyridines.
- Choc cardiogénique, sténose aortique cliniquement significative, angor instable (à l'exception de l'angor de Prinzmetal).
- Grossesse et allaitement.

**Ne pas co-administrer EXIRB<sup>®</sup> avec des médicaments contenant aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée à sévère.**  
**Ne pas co-administrer EXIRB<sup>®</sup> avec IECAs (Inhibiteurs de l'enzyme convertisseur de l'angiotensine) chez les patients atteints de néphropathie diabétique.**

**Précautions d'emploi / mises en garde spéciales :**  
**Faites attention avec EXIRB<sup>®</sup> :**

- Chez les patients avec hypotension-déplétion volémique.
- Chez les femmes enceintes
- Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.
- Chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique.
- Crise hypertensive.

**Interactions avec d'autres médicaments**  
Aliskiren : La combinaison d'EXIRB<sup>®</sup> avec des médicaments qui contiennent aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à sévère et n'est pas recommandée chez les autres patients.  
IECAs (Inhibiteurs de l'enzyme convertisseur de l'angiotensine) : l'utilisation d'EXIRB<sup>®</sup> en association avec IECAs est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est pas recommandée chez les autres patients.  
L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments de potassium, les substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium avec irbésartan, peut engendrer des augmentations du potassium sérique, qui peut être sévère, c'est pourquoi, un étroit suivi du potassium sérique est requis.  
Chez les patients en âge avancé, avec déplétion de volume (y compris ceux traités avec une thérapie diurétique), ou avec une fonction rénale compromise, la co-administration des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, avec des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, y compris l'Irbésartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. Il est recommandé de surveiller périodiquement la fonction rénale des patients qui reçoivent irbésartan et une thérapie avec AINS. L'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'Irbésartan, peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.  
Lithium : il a été rapporté une augmentation des niveaux plasmatiques de lithium et de la toxicité par le lithium avec l'utilisation concomitante de l'Irbésartan et le lithium. Il faut surveiller les niveaux plasmatiques de lithium chez les patients qui reçoivent l'Irbésartan et le lithium.

**Interactions avec les aliments et les boissons**  
EXIRB<sup>®</sup> peut être administré avec les aliments ou à jeun

**Utilisation chez l'enfant et l'adolescent**  
La sécurité et l'efficacité d'EXIRB<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez cette population.

**Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement**  
EXIRB<sup>®</sup> est contre-indiqué pendant la grossesse.  
Lorsqu'une grossesse est détectée, l'administration d'EXIRB<sup>®</sup> devrait être arrêtée dès que possible.  
EXIRB<sup>®</sup> est contre-indiqué pendant l'allaitement.

**Effet sur la conduite de véhicules et utilisation de machines**  
Lors de la conduite des véhicules ou l'utilisation des machines, il faudra prendre en compte qu'occasionnellement, peuvent survenir des vertiges ou une sensation de fatigue durant le traitement de l'hypertension.

**Liste des excipients à effet notoire**  
Ce médicament contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé que vous présentez une maladie héréditaire rare tel qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, vous ne devez pas utiliser ce médicament.

**3- COMMENT PRENDRE EXIRB<sup>®</sup> ?**  
**Posologie, Mode et/ou voie d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement**  
Respectez toujours la dose prescrite par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée d'EXIRB<sup>®</sup> est d'un comprimé par jour.  
EXIRB<sup>®</sup> doit être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas convenablement contrôlée avec la monothérapie avec irbésartan ou amlodipine ou pour la poursuite du traitement chez les patients qui reçoivent irbésartan et amlodipine sous forme de comprimés séparés. La dose doit être individualisée en fonction de la réponse au traitement avec les composants individuels et la réponse antihypertensive requise. La dose maximale recommandée d'EXIRB<sup>®</sup> est de 300 mg / 10 mg par jour.

**Symptômes et instructions en cas de surdosage**  
En cas de prise excessive, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

**Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses**  
Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que possible, sauf s'il est déjà l'heure de la prise de la dose suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.  
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4- QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**  
Comme tous les médicaments, EXIRB<sup>®</sup> est susceptible de provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.  
EXIRB<sup>®</sup> peut provoquer les effets indésirables suivants :

- Troubles généraux et affections dans le site d'administration : Œdème périphérique, œdème, asthénie.
- Troubles de l'oreille : Vertige
- Troubles cardiaques : Palpitations, bradycardie sinusale.
- Troubles du système nerveux : Vertiges, céphalée, somnolence parasthésie.
- Troubles de l'appareil reproductif : Dysfonctionnement érectile.
- Troubles respiratoires : Toux.
- Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique, hypotension.
- Troubles gastro-intestinaux : Tuméfaction gingivale, nausées, douleur abdominale supérieure, constipation.
- Troubles rénaux et urinaires : Protéinurie, azotémie, hyper-créatinine
- Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyperkaliémie.
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Raideur articulaire, arthralgie, myalgie.

**5- COMMENT CONSERVER EXIRB<sup>®</sup> ?**  
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.  
Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.  
EXIRB<sup>®</sup> doit être conservé dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité à une température inférieure à 30°C.

**6- QUE CONTIENT EXIRB<sup>®</sup> ?**  
Les substances actives sont : Irbésartan et Amlodipine.  
EXIRB<sup>®</sup> 150mg/5mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 150mg d'Irbésartan et 5mg d'Amlodipine.  
EXIRB<sup>®</sup> 300mg/5mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 300mg d'Irbésartan et 5mg d'Amlodipine.  
Excipients : Cellulose microcristalline, Lactose, Povidone K30, Croscarmellose de sodium, Poloxamer, Cellulose microcristalline silicifiée, Stéarate de magnésium, SEPIFILM, Dioxyde de titane, Emulsion de siméthicone.  
EXIRB<sup>®</sup> 300mg/10 mg, comprimés pelliculés sécables : Chaque comprimé contient 300mg d'Irbésartan et 10mg d'Amlodipine.  
Excipients EXIRB<sup>®</sup> 300mg/10 mg : Cellulose microcristalline, Croscarmellose de sodium, Hypromellose, Dioxyde de silice colloïdal, Stéarate de magnésium, Opadry blanc II.

**7- OU OBTENEZ-VOUS EXIRB<sup>®</sup> ? QUELS SONT LES EMBALLAGES MIS A DISPOSITION SUR LE MARCHÉ ?**  
En pharmacie, uniquement sur ordonnance médicale.  
EXIRB<sup>®</sup> existe sous forme de :

- Comprimés pelliculés à 150mg/5mg : Chaque boîte de carton contient 30 comprimés.
- Comprimés pelliculés à 300mg/5mg : Chaque boîte de carton contient 30 comprimés.
- Comprimés pelliculés sécable à 300mg/10mg : Chaque boîte de carton contient 30 comprimés.

**Liste I**

Décision d'enregistrement N° :  
EXIRB<sup>®</sup> 150mg/5mg, comprimés pelliculés : 22/17/06 E 310/352  
EXIRB<sup>®</sup> 300mg/5mg, comprimés pelliculés : 22/17/06 E 311/352  
EXIRB<sup>®</sup> 300mg/10 mg, comprimés pelliculés sécable :

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée : 09/2022.

Fabricant, conditionneur et détenteur de la décision d'enregistrement :  
SPA EL KENDI Industrie du médicament  
N°19 Zone d'activité El Boustane, commune de Rahmania, Wilaya d'Alger – Algérie.



## **Résumé**

Il est essentiel de valider les méthodes analytiques dans un domaine aussi réglementé que l'industrie pharmaceutique, afin d'assurer que les médicaments fabriqués répondent aux exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité. Notre présent travail vise à valider la méthode analytique du dosage par HPLC du médicament EXIRB<sup>®</sup>, un générique anti-hypertenseur fabriqué au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'industrie pharmaceutique El KENDI, et de comparer les résultats de la même méthode de validation pour deux colonnes différentes, afin d'étudier le temps d'analyse et la productivité de la méthode. En se référant aux directives de l'ICH, on a réalisé plusieurs tests, à savoir la spécificité, la précision, la linéarité, l'exactitude et la robustesse. Ces tests visent à démontrer la validité de notre méthode. Les résultats obtenus montrent que notre méthode présente une spécificité et une linéarité adéquates, avec une bonne précision et exactitude, ce qui confirme que la méthode est validée. De ce fait, cette méthode analytique, peut être utilisée dans le contrôle routinier de ce médicament.

## **Abstract**

*It is essential to validate analytical methods in a field as regulated as the pharmaceutical industry, in order to ensure that the drugs manufactured meet quality, efficacy and safety requirements. The aim of our work is to validate the HPLC analytical method for the determination of EXIRB<sup>®</sup>, a generic anti-hypertensive drug manufactured in the quality control laboratory of the El KENDI pharmaceutical industry, and to compare the results of the same validation method for two different columns, in order to study the analysis time and productivity of the method. Referring to the ICH guidelines, several tests were performed, namely specificity, precision, linearity, accuracy and robustness. These tests were designed to demonstrate the validity of our method. The results show that our method has adequate specificity and linearity, with good precision and accuracy, confirming that the method is validated. As a result, this analytical method can be used in the routine control of this drug.*