

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

ANNEE: 2010

THESE N° :71

**APPLICATION DE CERTAINES APPROCHES
STATISTIQUES AU TRANSFERT DE LA CINETIQUE DE
DISSOLUTION cas du diclofénac sodique**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
PAR
M^eLLe RIDOUAN KHADIJA

NEE LE 26 / 04 / 1983

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOST CLES : transfert des procédures analytiques, validation par le profil d'exactitude, cinétique de dissolution, chimométrie, diclofénac sodique.

JURY

Mr.Y.CHERRAH
Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr.A.BOUKLOUZE
Professeur des Applications Pharmaceutiques

RAPPORTEUR

Mr. R. ABOUQUAL
Professeur de Réanimation Médicale

Mr. M. DRAOUI
Professeur de Chimie Analytique

}
}

JUGES

Remerciements

Cette thèse s'appuie sur les travaux réalisés au sein du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, et le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Je voudrais remercier tout particulièrement le [Professeur A. Bouklouze](#) qui a dirigé ce travail. Il m'a incité à entreprendre ce travail de thèse. Il m'a ensuite suivi avec rigueur, apportant son soutien à ce travail.

Remerciements aux membres du jury :

J'exprime ma reconnaissance au [Pr. Y. Cherrah](#), chef du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Ma reconnaissance va aussi au [Pr. R. Abouqual](#), et au [Pr. M. Draoui](#), qui ont bien voulu participer au jury de cette thèse.

De même, je souhaite remercier M. Alkamarany, et M. ELKarbane pour leur soutien tout particulièrement dans la partie pratique.

Je remercie très vivement mes Parents, ma sœur Aicha, mes frères Hicham, et Hilal pour leur soutien dans la réalisation de ce travail.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction générale..... | 1 |
| PARTIE THEORIQUE | |
| Chapitre I:Contrôle qualité des médicaments | |
| 1. Introduction..... | 5 |
| 2. Définitions..... | 6 |
| 3. Réglementation..... | 7 |
| Chapitre II : la cinétique de dissolution | |
| 1. Introduction..... | 9 |
| 2. Mécanisme de la dissolution..... | 10 |
| 3. Facteurs intervenant dans la dissolution..... | 11 |
| 3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule..... | 11 |
| 3.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité..... | 11 |
| 3.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution..... | 13 |
| 3.2. Facteurs liés à la formulation..... | 17 |
| 3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication..... | 19 |
| 4. Comparaison des profils de dissolution in vitro..... | 20 |
| 4.1. Méthodes de comparaison..... | 21 |
| 5. Conclusion..... | 23 |
| Chapitre III : La validation par le profil d'exactitude | |
| 1. Introduction..... | 25 |
| 2. Principe de la validation par le profil d'exactitude..... | 26 |
| 3. Conclusion..... | 27 |
| Chapitre IV: Transfert des procédures analytiques | |
| 1. Introduction..... | 28 |
| 2. Définition..... | 29 |
| 3. Objectifs du transfert..... | 29 |
| 4. Réglementation..... | 30 |
| 5. Différents types du transfert..... | 31 |
| 6. Etapes du transfert..... | 33 |
| 7. Processus du transfert..... | 35 |
| 8. Evaluation du transfert..... | 38 |
| 8.1. Approches statistiques classiques..... | 38 |

| | |
|--|----|
| 8.1.1. Analyse statistique des résultats quantitatifs..... | 39 |
| 8.2. Nouvelle approche fondée sur l'erreur totale..... | 41 |
| 9. Conclusion..... | 41 |

PARTIE PRATIQUE

| | |
|---|----|
| I. Introduction..... | 44 |
| II. Matériels et méthodes..... | 46 |
| 1. Matériels | 46 |
| 2. Méthodes..... | 47 |
| 2.1. Validation de la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC..... | 47 |
| 2.1.1. Conditions chromatographiques..... | 47 |
| 2.1.2. Profil d'exactitude..... | 47 |
| 2.2. Protocole de la procédure du transfert..... | 48 |
| 2.2.1. Conditions de la cinétique de dissolution..... | 48 |
| 2.2.2. Procédure du transfert..... | 48 |
| III. Résultats et discussion..... | 50 |
| 1. Validation analytique par le profil d'exactitude..... | 50 |
| 2. Transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique..... | 53 |
| 2.1. Transfert basé sur les statistiques descriptives..... | 54 |
| 2.1.1. Test de student | 54 |
| 2.1.2. Intervalles de confiance..... | 56 |
| 2.2. Comparaison des profils de dissolution in vitro | 60 |
| 2.2.1. Comparaison des profils de dissolution des génériques 1 et 2 avec le profil de dissolution du princeps..... | 61 |
| 2.2.2. Transfert basé sur les fits facteurs..... | 63 |
| 2.3. Fidélité intermédiaire..... | 66 |
| 2.3.1. Transfert basé sur la fidélité intermédiaire..... | 68 |
| 2.4. Transfert basé sur la carte de contrôle de type R élaborée par l'étude de R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution..... | 70 |
| IV. Conclusion..... | 73 |
| Conclusion générale..... | 74 |
| Résumé..... | 76 |
| Références bibliographiques..... | 80 |
| Annexes..... | 84 |

Introduction générale

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution in vitro est pertinente pour la prédiction de la performance in vivo [1].

Au cours de ces dernières années, l'essai de dissolution a attiré plus d'intention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation [2]. Il est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits. Ces tests ont subi beaucoup d'améliorations, et ils sont utilisés comme un outil critique pour le contrôle qualité afin de garantir la performance des lots de production, la sélection de la formulation au cours du développement, et ils permettent de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament [3].

Le transfert des procédures analytiques est le processus complet qui consiste à transférer une procédure validée par un laboratoire d'envoi (appelé donneur), à un laboratoire d'accueil (appelé receveur), après avoir expérimentalement prouvé qu'il maîtrise également la procédure, et qu'il est en mesure d'obtenir des résultats fiables en routine [4-5]. Le transfert est de plus en plus utilisé à cause de la pression économique engendrée par la rationalisation des sites de production, la sous-traitance des analyses, et de la fusion des groupes pharmaceutiques [6-7].

Le transfert analytique d'un laboratoire à un autre par opposition à la validation analytique, est sans orientation réglementaire forte. En raison de cette absence de réglementation, une commission de la Société Française des Sciences Pharmaceutiques et Techniques (SFSTP) a fournie une ligne directrice pratique pour évaluer les transferts des méthodes analytiques, dédiés au contrôle qualité des produits pharmaceutiques. Une autre commission SFSTP a publié une ligne directive sur le transfert des méthodes biologiques, et qui a fournit des lignes directrices générales pour la mise en place du transfert des méthodes analytiques ainsi que certaines méthodes statistiques et des exemples d'applications.

Le transfert des méthodes analytiques a été largement discuté par Hubert et al [7]. La méthodologie et les outils pour mener à bien le transfert analytique ont été largement décrits. Récemment les mêmes auteurs ont appliqués la démarche de la validation analytique basée sur le profil d'exactitude pour réaliser des transferts de méthodes analytiques et bio-analytiques [6].

L'objectif principal de ce travail est l'application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, entre le laboratoire National de Contrôle des Médicaments de Rabat (donneur) qui répond aux normes d'accréditation ISO (9001,17025) et le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de Rabat (receveur). La méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC, a été validée a priori par le donneur, selon la nouvelle démarche basée sur l'erreur totale (erreur systématique + erreur aléatoire).

Ce transfert a été réalisé selon un plan expérimental, analogue à celui basé sur la méthodologie du transfert des méthodes analytiques validées par le profil

d'exactitude, ce qui va permettre de chiffrer la fidélité intermédiaire de la procédure, le paramètre clef pour évaluer la reproductibilité des mesures en routine.

En plus de l'approche statistique descriptive, d'autres outils statistiques ont été appliqués pour la validation de ce transfert, tels que les fits facteurs, l'intervalle de confiance basé sur le coefficient de variation de la fidélité intermédiaire (CV_{FI}), et la carte de contrôle de type R élaborée par l'intermédiaire de l'étude R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution.

Ce travail est réparti en deux parties, une théorique qui traite brièvement quatre chapitres : le contrôle qualité des médicaments, la cinétique de dissolution, la validation par le profil d'exactitude, et enfin le transfert des procédures analytiques ; et une partie pratique, réalisée au sein du laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de Rabat, qui décrit la procédure du transfert de la cinétique de dissolution de trois spécialités à base du diclofénac sodique, et les résultats obtenus après l'application des approches statistiques proposées pour la validation de ce transfert.

Partie Théorique

Chapitre I : Contrôle qualité des médicaments

1. Introduction:

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important dans le système de la santé, son activité et ses produits sont soumis aux lois, et aux règlements qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, et au contrôle qualité [8]. Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité, comme une bonne observance, un procédé de fabrication efficace reproductible, économique avec une bonne stratégie de contrôle ; et en amélioration continue pour assurer une qualité constante dans le temps [9].

Dans tous les domaines d'analyse les méthodes analytiques fiables sont requises pour assurer la conformité avec les réglementations nationales et internationales. Par conséquent, il est reconnu partout dans le monde qu'un laboratoire doit prendre des dispositions appropriées pour garantir qu'il est en mesure de fournir des données du niveau de qualité requis. De telles dispositions comprennent:

- L'utilisation de méthodes analytiques validées;
- L'utilisation de procédures de contrôle qualité;
- La participation à des programmes d'essai d'aptitude technique;
- L'obtention d'une accréditation selon une norme internationale, généralement l'ISO 17025 [8].

2. Définitions :

La qualité :

Selon l'ISO la qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites [10].

La qualité est une notion relative : jamais "élevée" ou "basse" dans un sens absolu, mais plutôt adéquate ou inadéquate en termes de la mesure dans laquelle un produit, ou un procédé, est conforme aux prescriptions fixées d'avance par un objectif ou par un client, l'importance est de savoir comment l'obtenir. La conformité à l'attente du client s'obtient par la satisfaction de 3 exigences :

- Les caractéristiques du produit ou du service
- Le prix
- Le délai acceptable (car un produit qui n'est pas disponible n'existe pas et ne saurait donc être conforme à un besoin)

Pour satisfaire ces trois exigences les entreprises disposent de plusieurs méthodes et c'est par là qu'elles vont se différencier les unes des autres [11].

Le contrôle qualité:

L'ICH a défini le contrôle qualité comme les techniques opérationnelles et les activités menées au sein du système d'assurance qualité afin de vérifier que les exigences de la qualité ont été remplies [10].

L'ISO 9000 précise que le contrôle qualité fait partie intégrante de la gestion de la qualité axée sur la satisfaction des exigences. Le contrôle qualité prévient les changements qui sont appliqués à la qualité, et empêche ceux indésirables qui touchent à la qualité du produit [12].

Le contrôle qualité consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée [13]. Le contrôle qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, il garantit que les essais nécessaires et pertinents sont effectivement réalisées et que les produits ne sont pas mis sur le marché qu'après que leur qualité soit jugée satisfaisante [14].

3. Réglementation :

Les industries chimiques et pharmaceutiques sont soumises à des réglementations très strictes, en raison des risques inhérents à leurs activités sur leurs plans de fabrication et dans leurs laboratoires de recherche. Des réglementations supplémentaires sont appliquées aux industries pharmaceutiques parce que leurs produits sont destinés à un usage direct et généralisé par le public, donc il est extrêmement important que l'innocuité, l'efficacité, et la qualité des produits soient garanties. Il existe deux types de réglementation ceux qui sont légaux et nécessaires pour fournir une licence de fabrication par exemple, les principes des bonnes pratiques de fabrication issus de la FDA (Food and Drug Administration) ; et ceux qui sont volontaires, mais doivent être mise en place afin de satisfaire les exigences du consommateur par un service ou produit de qualité comme l'ISO 9001 : cette norme porte avant tout sur le management de la qualité, pour des installations réalisant de la production ou assurant des services, et pour les analyses chimiques. L'ISO 17025(1999) : cette norme traitant la compétence technique des laboratoires pour effectuer des analyses et des étalonnages spécifiques. De plus il existe des approches de management de la qualité totale en vue d'une assurance qualité qui

mettent l'accent sur la recherche d'une amélioration permanente (la nouvelle norme ISO 9001 :2000 insiste sur cet aspect, ainsi que les lignes directrices Q (9,10) de l'ICH) [15].

Chapitre II : Cinétique de dissolution

1. Introduction :

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques, et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant [13].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité [16-17].

Au cours du développement d'un nouveau produit, les résultats de la dissolution *in vitro* peuvent être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, permettent de comparer les différentes formulations, évaluer la stabilité du produit, établir la corrélation *in vitro in vivo*, et évaluer la nécessité des études de bioéquivalence [16-17].

Bien que cet essai est initialement développé pour les formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate (IR), puis élargit aux formes orales solides à libération modifiée. Récemment l'essai de dissolution est appliqué à une variété spéciale de formes pharmaceutiques telles que les suspensions, les comprimés à dissolution orale, les comprimés à croquer, les gommes à mâcher, les timbres transdermiques, les formes semi-solide, les préparations topiques, les suppositoires, les implants les formes pharmaceutiques orales micro-particulaires solides, et les liposomes [18].

Les conditions des essais de dissolution, de qualification des appareils de dissolution, et les étapes de validation devraient être conformes aux lignes

directrices sur les essais de dissolution 1,2 ; publiées par FDA (Food and Drug Administration) [19].

2. Mécanisme de la dissolution :

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure 1 [20].

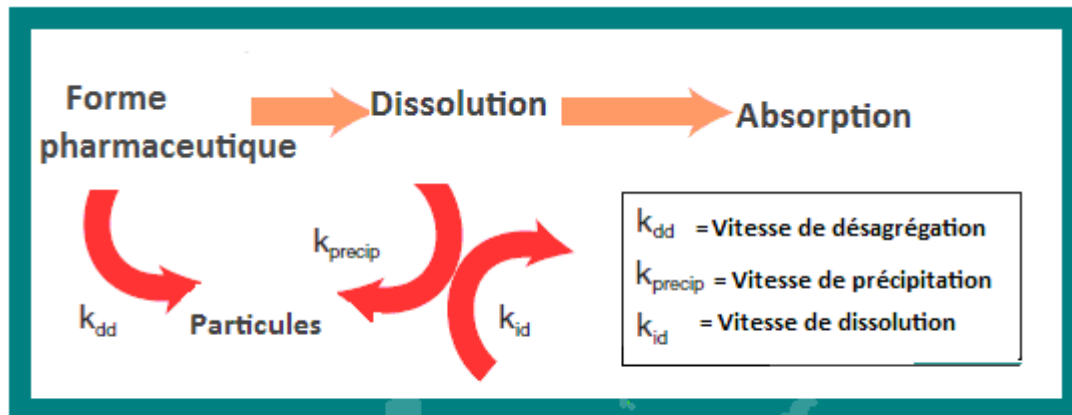


Figure 1 : le processus de dissolution du principe actif

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution.

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules [20].

3. Facteurs intervenant dans la dissolution :

3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule :

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

3.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité :

a. Nature chimique de la molécule:

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther, acétate d'éthyle) [13].

b. pH du milieu de dissolution :

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons

hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique, comme l'illustre l'exemple du sulfathiazole et du phénobarbital dans le tableau I [21].

Tableau I : Taux de dissolution du sulfathiazole et du phénobarbital sous forme acide et leurs sels.

| Molécule sous forme acide et son sel | pKa | Taux de dissolution (mg/100 min/cm ²) | |
|--------------------------------------|-----|---|--------|
| | | pH 1.2 | pH 9.0 |
| Sulfathiazole | 7.3 | < 0.1 | 8.5 |
| Sodium Sulfathiazole | 7.3 | 550 | 1300 |
| Phénobarbital | 7.4 | 0.24 | 22 |
| Phénobarbital sodium | 7.4 | 200 | 1430 |

c. Température :

Selon l'équation 1 de Stokes le coefficient de diffusion D d'une molécule en solution, dépend de la température T [23] :

$$D = kT/6\eta\pi r \quad (1)$$

Avec K est la constante de Boltzman ($k = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et ($6\eta\pi r$) est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5$ °C est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments [13-23].

d. Polymorphisme :

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCL 0.1N) à 25°C la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [22-23].

3.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution [24]. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide ; et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu de dissolution [13].

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation 2 [13-16-22-24] :

$$\frac{dc}{dt} = KS(C_s - C_t) \quad (2)$$

Avec dc/dt est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration.

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et la condition sink.

a. Taille des particules et la surface de contact :

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [22].

b. Vitesse d'agitation :

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface [13-23].

c. Viscosité du milieu de dissolution :

Selon la loi de Fick, représentée par l'équation 3 [13-23]:

$$K = D/hV \quad (3)$$

Avec D est le coefficient de diffusion, h est l'épaisseur de la couche de diffusion comme l'illustre la figure 2, V est le volume du milieu de dissolution, et K est la constante de la vitesse de dissolution.

Et sachant que dans l'équation 1, le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion [13].

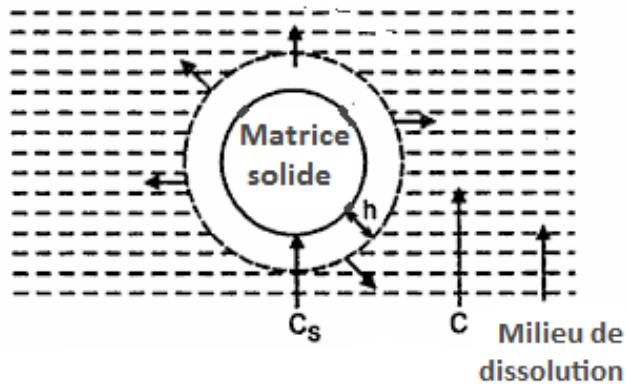


Figure2: Processus de dissolution

d. Tension superficielle:

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [22-23].

e. Condition Sink:

La modification de l'équation 2 en incluant la loi de diffusion (loi de Fick), avec D le coefficient de diffusion, (h) est l'épaisseur de la couche de diffusion et (V) le volume du milieu de dissolution donne l'équation 4 [22].

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 DS}{Vh} (C_s - C) \quad (4)$$

K_2 est la constante de la vitesse de dissolution, elle caractérise chaque composé chimique. A partir de l'équation 4, il est clair que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo le principe actif est absorbé instantanément au moment de son libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration cette condition est appelé condition sink [22].

Supposant qu'on travaille sous condition sink, le $C_s \gg C$, l'équation 4 devient 5[22]:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 DS}{Vh} C_s \quad (5)$$

Comme C_s et D de l'équation 5 sont constants donc l'équation 5 devient 6 :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_3 S}{Vh} \quad (6)$$

Si (S) et (V) sont maintenus constants pendant le test de dissolution, l'équation 6 devient 7:

$$\frac{dc}{dt} = K \quad (7)$$

L'équation 7 représente un processus cinétique d'ordre zéro, donc sous condition sink la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps.

In vitro les conditions sink peuvent être obtenus par:

- L'augmentation du volume du milieu de dissolution.
- L'augmentation de la solubilité du principe actif.
- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale.
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout [22].

3.2. Facteurs liés à la formulation :

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif [25].

a. Diluants :

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux [25].

La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [22].

b. Délitants ou désintégrants :

Leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés [25].

La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution [22-23].

c. Liants ou agglutinants :

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG), et la gélatine...) [25].

Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [22].

d. Lubrifiants :

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids;
- Faciliter l'absorption du comprimé ;

- Donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium) [25].

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution [22].

3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :

a. La méthode de granulation :

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [22].

b. La compression :

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [22].

4. Comparaison des profils de dissolution in vitro :

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement

effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [26].

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo (IVIVC), la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution comme il est montré dans le tableau II [16-19-21-23-24-25-26-27].

Tableau II : Système de classification biopharmaceutique (BCS) [19]

| Conditions | Commentaire |
|------------|--|
| solubilité | Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250ml d'un milieu aqueux, et dans un intervalle de pH de 1 à 8. |

| | |
|---|---|
| Dissolution | Un médicament à libération rapide est considéré comme à dissolution rapide quand la quantité dissoute pendant 30 min n'est pas inférieure à 85% avec l'appareil I de l'USP à 100 tr/min (ou l'appareil II à 50 tr/min) dans un volume de 900ml. |
| Perméabilité | Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%. |
| Les milieux inclus : milieu acide 0.1N ou tampon à pH 4.5 : simulation du fluide gastrique avec enzymes selon USP (United States Pharmacopeia). tampon pH 6.8 : simulation du fluide intestinal avec enzymes selon USP. | |

Les 4 classes basées sur la BCS sont les suivantes :

- Classe I : solubilité élevée- perméabilité élevée
- Classe II : faible solubilité- perméabilité élevée
- Classe III : solubilité élevée-faible perméabilité
- Classe IV : solubilité faible-faible perméabilité

4.1. Méthodes de comparaison :

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques,
- Méthode modèle dépendant,
- Méthode modèle indépendant

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions

expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , ont été adoptées par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution [28].

Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation 8[28] :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad (8)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i , et T_i est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation 9:

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad (9)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i , T_i est le pourcentage dissout de l'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est [0-15] et du f_2 est [50-100]. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 [28] :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation ;

5. Conclusion :

Les industries pharmaceutiques et les organisations réglementaires ont fait tous les efforts dans le développement des tests de dissolution qui réunissent au moins deux objectifs : un outil de contrôle qualité pour assurer de façon continue la conformité des lots ; et l'établissement de la corrélation in vitro in vivo qui est bénéfique pour prédire la biodisponibilité des produits, réduire ainsi les études nécessaires sur l'homme et donc d'accélérer le développement des médicaments [29].

Afin d'évaluer et de prévoir la dissolution d'un comprimé in vivo, les essais de dissolution in vitro devrait imiter autant que possible les conditions physiologiques. Récemment, l'attention a été accordée au développement des modèles simulant la dissolution dans le tractus gastro-intestinal supérieur, tels que la vidange gastrique, et la composition du milieu de dissolution.

De plus, des tests de dissolution qui simulent l'écoulement du système gastro-intestinal et les conditions in vivo ont été développées à fin de mieux prévoir la dissolution in vivo. Malgré ces efforts et certains progrès, des difficultés et des défis énormes restent encore à prélever pour prédire véritablement la dissolution dans les conditions physiologiques selon les comportements de la dissolution in vitro [30].

Chapitre III: La validation par le profil d'exactitude

1. Introduction :

Dans les industries pharmaceutiques la validation des procédés de fabrication est la question fondamentale pour l'assurance de la qualité des produits. La démonstration de la capacité d'une méthode d'analyse a une grande importance pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Par conséquent, une méthode d'analyse doit être validée avant l'utilisation en routine.

La confusion entre la validation des méthodes analytiques et les critères de performances d'une méthode analytique est souvent observée. Par exemple dans la norme ISO 17025:2005 la validation est définie de la manière suivante : « la validation est 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 ». Il existe de nombreuses autres définitions, chaque domaine ayant défini par des textes réglementaires ou normatifs ce qu'était la validation des méthodes. Ce qui est moins bien défini est la détermination des critères de performance. Si généralement les critères sont communs et admis (sélectivité, linéarité, justesse, exactitude, fidélité), il n'est pas clairement précisé de protocoles ni de règles pour valider la méthode. Le concept de l'erreur totale permet de superposer un intervalle défini par les critères de performance à un intervalle d'acceptation résultant de spécifications réglementaires ou de laboratoires [31-32-33].

2. Principe de la méthode de validation par le profil d'exactitude :

Le profil d'exactitude est basé sur l'utilisation de l'erreur totale qui est la somme de l'erreur aléatoire (justesse) et l'erreur systématique (fidélité).

Une bonne méthode signifie que le résultat fourni ne s'écarte pas trop de la vraie valeur ce qui est illustré par l'équation 10 :

$$x - \mu_T \quad (10)$$

Avec μ_T la valeur vraie.

Pour accepter que cette différence soit faible, il faut que cette différence soit bornée par des limites d'acceptation notées $\pm \lambda$, montré par l'équation 11:

$$-\lambda < x - \mu_T < \lambda \iff |x - \mu_T| < \lambda \quad (11)$$

Deux notions distinctes apparaissent : (i) une limite d'acceptation de performance et (ii) une décision par l'analyste d'accepter ou de rejeter une méthode en fonction de ses performances.

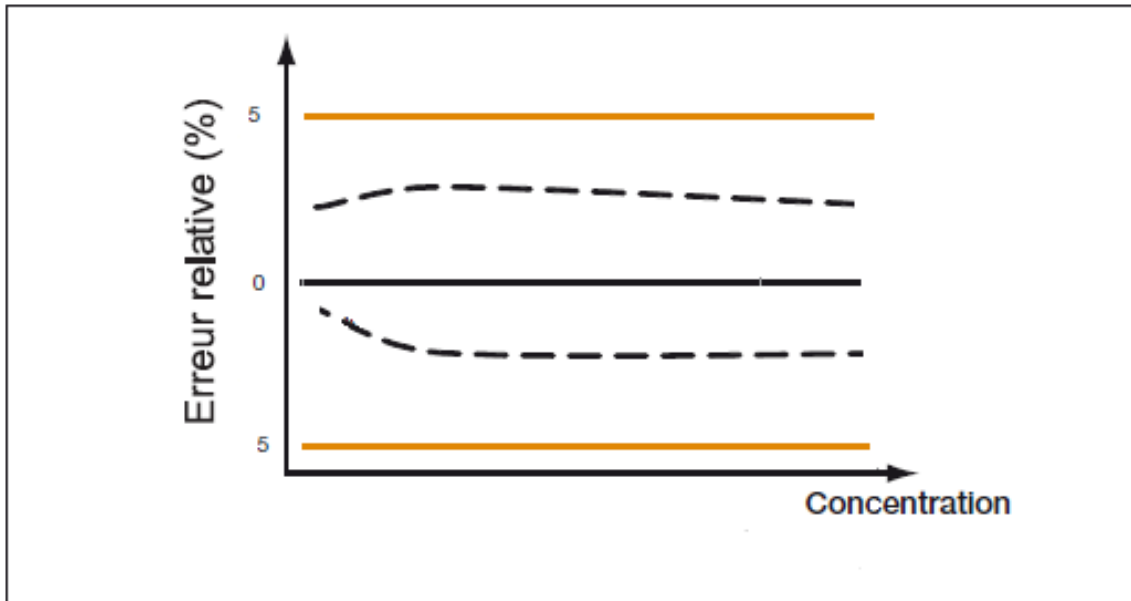
Garantir les résultats signifie de fixer le risque attendu de mesures en dehors des limites d'acceptation. Ce risque doit être fixé a priori et se traduira par une probabilité (équation 12) :

$$(P | x - \mu_T | < \lambda) \geq \beta \quad (12)$$

Avec β est la proportion de mesures dans les limites d'acceptation $\pm \lambda$. La réalisation du plan d'expérience pour évaluer les critères de performance implique généralement des répétitions et plusieurs niveaux de concentrations. De ce fait la garantie des résultats doit se faire pour un intervalle de concentration. Pour satisfaire cette condition il convient de construire un intervalle de tolérance de mesures attendues sur le domaine couvert par les concentrations. Cet intervalle de tolérance de mesures attendues au niveau β s'exprime par l'équation 13 :

$$E_{\hat{\mu}, \hat{\sigma}} \{ P[|x - \mu_T| < \lambda] / \hat{\mu}_M, \hat{\sigma}_M \} \geq \beta \quad (13)$$

Avec E signifiant « valeur attendue » calculée à l'instant des mesures en fonction des estimateurs du biais \hat{U}_M et de la variance (σ_M) à disposition de l'analyste. La figure 3 illustre un exemple de profil d'exactitude [31-32-33].



**Figure 3 : Les lignes continues marron délimitent l'intervalle d'acceptabilité à $\pm \lambda$, ici $\pm 5\%$.
Les lignes pointillées représentent l'intervalle de tolérance**

3. Conclusion :

La validation analytique est une étape obligatoire dans le cycle de vie des méthodes avant leur utilisation en routine. Pour obtenir la validation, il faut faire référence aux documents réglementaires.

Chapitre IV : Transfert des procédures analytiques

1. Introduction

Le transfert des procédures analytiques est devenu un problème pour l'industrie pharmaceutique au cours des années 1990. A cette époque, plusieurs autorités de réglementation, notamment la FDA et la MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), ont craint que les normes appliquées à la méthodologie du transfert pour le mouvement des nouveaux produits d'un site de recherche et développement (R & D) à un site de réception aient été insuffisantes. L'industrie a répondu à cette demande, en raison de la prise en conscience que cela devenait un domaine de concentration pour les organismes de réglementation lors des audits et les inspections [34].

Le transfert d'un site de (R & D) ou de fabrication à un autre a lieu pour différentes raisons, il peut se produire pendant le développement ou après le lancement du médicament. Dans le cas d'un programme de développement des médicaments dans la même entreprise ou le produit passe par la découverte puis le développement y compris les études cliniques, et éventuellement jusqu'à la commercialisation, dans ce modèle classique ou toutes les activités restent dans la même entreprise, le transfert se produit généralement entre le site de (R et D) et le site de fabrication. Pour les entreprises qui n'ont pas de site de (R et D), et / ou un manque des installations de fabrication d'un produit peuvent développer, fabriquer, et emballer leur produits dans d'autres laboratoires sous contrat, dont chaque étape peut impliquer le transfert, avant que les produits sont mis sur le marché ou après [35].

2. Définition:

Le transfert de procédure analytique est défini comme un processus qui admet à un laboratoire d'utiliser une procédure d'essai ou une méthode analytique [36].

C'est la situation dans laquelle la procédure est entièrement validée dans un seul laboratoire (donneur) puis transféré à un autre laboratoire (receveur) et nécessite au moins une validation partielle [37]. Avec recueil des preuves documentées que le laboratoire receveur est capable d'exécuter la procédure. Ceci est basé sur des expériences analytiques montrant l'équivalence des résultats d'analyse des deux laboratoires. Ces expériences sont mises en place selon un protocole de transfert qui devrait contenir des critères d'acceptation pré-approuvés [36].

En plus des documents requis (description de la méthode, le rapport de validation, et le certificat d'analyse), à la fin le donneur devrait fournir des informations sur les facteurs qui peuvent affecter la robustesse du dosage (réactifs, et matériel). Il n'est pas rare que le laboratoire donneur envoie du personnel pour réaliser une démonstration physique du protocole de travail, et pour former le personnel du laboratoire receveur [37].

3. Objectifs du transfert:

Les objectifs du transfert analytique est la réalisation d'un transfert efficace de connaissances, et de documentation vers le site de réception, et finalement, l'approbation réglementaire [35].

4. Réglementation:

Aucune ligne directrice officielle détaillée n'existe pour la méthodologie du transfert dans l'analyse pharmaceutique ou biopharmaceutique. Néanmoins, il

faut rappeler que, selon la directive Q9 de l'ICH, l'analyse des risques et la gestion devrait être intégré dans un processus du transfert. Dans les lignes directrices de la FDA pour la validation des méthodes bio-analytiques, le transfert des méthodes entre les laboratoires est considéré comme une validation partielle.

Aucune orientation concernant la conception des études lors du transfert de méthode, l'analyse des données, n'est présente ni dans la FDA, ni dans les documents de l'ICH. Face à ce manque d'orientation réglementaire, la FDA a collaboré avec la Société Internationale for Pharmaceutical Engineering (ISPE) pour publier une ligne directrice sur le transfert de compétences et de technologies liés aux méthodes analytiques.

En 2007, la FDA a publié un protocole sur la conduite des études pour le transfert de méthode concernant les aliments médicamenteux, intitulé (Protocols for the Conduct of Method Transfer Studies for Type C Medicated Feed Assay Methods); mais ce document ne présente aucune recommandation sur la façon de décider de l'acceptabilité du transfert ou comment sélectionner un échantillon de taille optimale.

Une commission de la Société Française des Sciences Pharmaceutiques et Techniques (SFSTP) a fournie une ligne directrice pratique pour évaluer les transferts des méthodes analytiques, dédiés au contrôle qualité des produits pharmaceutiques. Une autre commission SFSTP a publié une ligne directrice sur le transfert des méthodes biologiques, et qui a fournit des lignes directrices générales pour la mise en place du transfert des méthodes analytiques ainsi que certaines méthodes statistiques et des exemples d'applications [7].

5. Différents types du transfert:

Le transfert de procédure peut être réalisée et démontré par plusieurs approches. La plus courante est les essais comparatifs, effectuées sur des lots homogènes des matériaux cibles. D'autres approches incluent la covalidation entre les laboratoires, la validation complète ou partielle des procédures d'analyse par l'unité de réception, et la renonciation au transfert [38].

a. Etudes comparatives :

Les études comparatives est la méthode la plus courante pour réaliser un transfert, et nécessite l'analyse d'un ou plusieurs échantillons du même lot, par les deux laboratoires. Une telle analyse est basée sur un accord et un protocole de transfert pré-approuvé qui fournit les détails sur la procédure, les échantillons qui seront utilisés, et les critères d'acceptation prédéterminés. Les données générées par les deux parties sont comparés aux critères d'acceptation pour évaluer l'équivalence des résultats.

b. Co-validation entre deux ou plusieurs laboratoires:

Le laboratoire qui effectue la validation de la méthode est qualifié pour diriger cette méthode. Les fabricants peuvent impliquer l'unité de réception en une qualification inter-laboratoires, pour obtenir des données qui servent pour l'évaluation de la reproductibilité. Cette évaluation est réalisée selon un protocole pré-approuvé qui fournit les détails de la procédure, les échantillons qui doivent être utilisés, et les critères d'acceptation dans ce cas, ce n'est pas nécessaire d'effectuer la validation complète parce que le transfert vise à évaluer la capacité des laboratoires, et non pas à établir la validation.

c. La vérification ou la revalidation :

La vérification de la méthode ou la revalidation est une autre approche acceptable pour le transfert d'une procédure validée. Le processus du transfert est similaire entre le receveur et le donneur qui est responsable du développement et de la validation de la procédure. Dans les deux cas, les procédures à transférer et les critères d'acceptation sont étroitement liés au développement et au processus de validation. Après que la vérification ait réussi, le receveur est jugé apte à l'utilisation de la méthode. Cette approche nécessite plus de temps que les études comparatives.

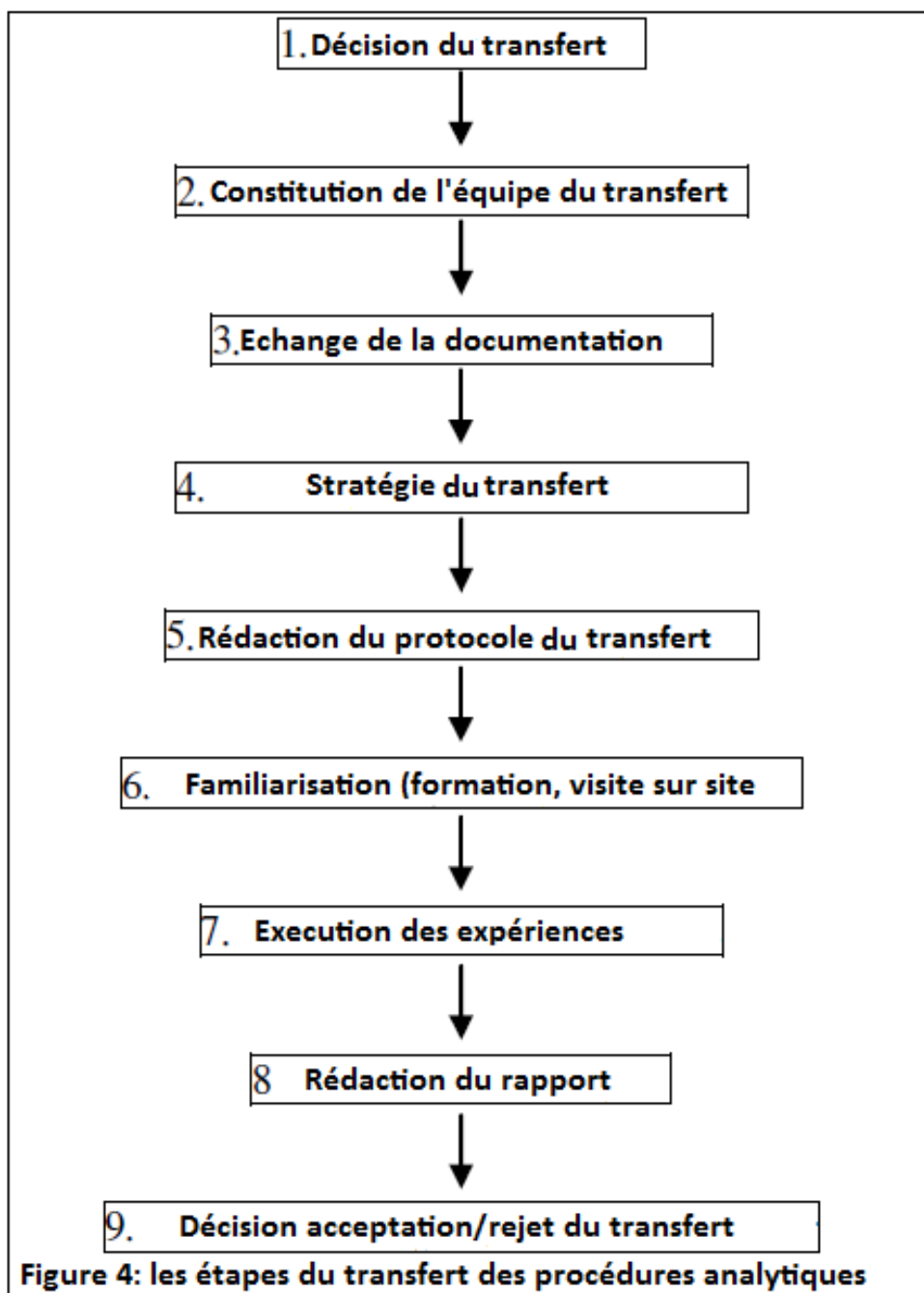
d. La renonciation au transfert:

Le transfert de la procédure peut être omis dans certaines circonstances. Dans ces cas, l'unité de réception est considérée comme qualifiée pour utiliser la méthode d'analyse sans comparaison et ni études comparatives inter-laboratoires. La liste suivante, bien qu'elle ne soit pas nécessairement exhaustive, donne des exemples qui justifient la renonciation au transfert:

- L'unité de réception a utilisé la procédure pendant une durée suffisante et elle a gagné les compétences et les connaissances nécessaires.
- Le nouveau produit a une composition comparable à celle d'un produit existant et / ou la concentration du principe actif est similaire à celle du produit existant, et il est analysé par des procédures pour lesquelles le receveur a déjà l'expérience.
- La méthode d'analyse est identique ou très semblable à une procédure déjà en usage.
- L'unité de réception a accueilli le personnel en charge du développement et de la validation.

6. Etapes du transfert:

Le processus du transfert d'une procédure analytique dans le cas le plus générale se compose de 9 étapes, comme l'illustre la figure 4 [39-40].



7. Processus du transfert

a. Echange de documentation :

Le donneur doit fournir au minimum au receveur les documents suivants :

La liste des méthodes à transférer, la description détaillée de ces méthodes.

Concernant le produit : la fiche de sécurité, les conditions de stockage des échantillons, les précautions de manipulations la procédure de décontamination, et la procédure d'élimination ; l'historique des méthodes, et l'ensemble des validations effectuées ; le dossier pharmaceutique et les données du développement du produit ; les spécifications du produit ; les données de la stabilité sur les lots analysés [40].

b. Stratégies du transfert :

Le choix de la stratégie du transfert a adopté est une étape importante du processus du transfert. Selon la difficulté de la méthode, et la qualification du laboratoire receveur quatre stratégies sont possibles :

La stratégie 1 comprend un simple échange de documentation.

La deuxième nécessite une familiarisation à la méthode où le personnel du laboratoire receveur doit être formé à la méthode par une équipe d'expert du donneur. Lors de la familiarisation seule le receveur peut mettre en œuvre la méthode.

Stratégie 3 : les résultats d'essais effectués par le receveur seront évalués sans que le donneur produise le même travail [40].

Stratégie 4 : c'est une étude comparative inter-laboratoires : c'est la confirmation que le laboratoire receveur est capable d'exécuter la procédure avec exactitude et fidélité, en comparaison avec le laboratoire d'origine. L'étendue et les détails de l'étude comparative, doivent être définis avec les critères d'acceptation dans un protocole d'accord entre le donneur et le receveur. La conception de l'étude comparative, comme le nombre de lots du produit utilisé, le nombre de déterminations, et les critères d'acceptation varient selon le type de l'essai et / ou le produit [34].

c. Protocole du transfert :

Afin de confirmer que le laboratoire a bien reçu la méthode analytique, le processus du transfert doit être documenté. Si le processus du transfert est contrôlé par le protocole de transfert; ce protocole devrait définir les modalités du transfert de la méthode, et les critères d'acceptation.

Le protocole du transfert est généralement écrit par le donneur avec examen et approbation par les deux laboratoires (receveur et donneur).

Le protocole du transfert des procédures analytiques comprend:

→ Le champ d'application : Le champ d'application décrit les méthodes qui seront transférés et ceux qui ne nécessitent pas le transfert.

→ La description du matériel, des méthodes, la liste des équipements, les numéros des lots qui seront utilisées, et les échantillons de référence à utiliser. La stabilité et l'homogénéité des échantillons sont importantes à décrire dans le protocole.

→ Le plan expérimentale : En raison de l'absence de directives officielles ou aux exigences réglementaires, plusieurs approches sont possible pour choisir le plan expérimentale, pour choisir la méthode du traitement des données statistiques et donc pour le processus de décision. Dans les domaines pharmaceutiques, un transfert analytique est généralement effectué avec des échantillons provenant d'un lot unique, afin de s'assurer que les deux laboratoires travaillent sur le même matériel. Mais si on transfère une méthode quantitative des produits de dégradation ainsi que les substances actifs, différents lots peuvent être utilisés afin d'avoir au minimum un lot avec présence de ces impuretés [35]. La détermination du nombre de séries d'expériences et des répétitions à effectuer [39], ainsi que le plan d'échantillonnage et le nombre d'injections de la préparation standard pour chaque série [35] dans chaque laboratoire, demeure la responsabilité du chef de l'équipe du transfert. Toutefois, le nombre de séries n'est pas nécessairement le même pour chaque laboratoire. En effet, en fonction des résultats de la validation de la méthode chez le donneur ou sur les données historiques, le donneur peut réaliser seulement une seule série. Toutefois, il est obligatoire que le receveur effectue plus d'une série afin d'évaluer sa fidélité intermédiaire, même si cela est rarement fait en pratique. Les recommandations de la littérature indiquent que le nombre de séries à effectuer devraient être d'au moins cinq avec au moins trois répétitions par série [39].

→ Les critères d'acceptation : les critères d'acceptation choisis dépendent de la méthode ; et permettent de vérifier l'équivalence des résultats [40] :

- Essais limites : Critères d'acceptation sont fixés à partir des résultats obtenus par le donneur
- Essais qualitatif : La conformité à la spécification (exemple : comparaison de la qualité des spectres dans les méthodes d'identification spectrales)

- Essai quantitatif : Analyse de la justesse et de la fidélité.

d. *Rapport du transfert:*

A la fin du protocole, les résultats des analyses sont comparés aux critères d'acceptation pré-approuvés pour déterminer si le laboratoire receveur est qualifié pour exécuter la méthode analytique. Le rapport du transfert devrait indiquer si le transfert est réussi. Tous les transferts de données doivent être enregistrés et examinés. Tout écart par rapport au protocole doit être documentés et discutés. Le rapport doit inclure la justification de l'écart sur le protocole et l'impact sur la méthode d'essai; et les explications des raisons pour lesquelles le receveur doit commencer les essais et la libération de la production, sans qu'il tienne compte de l'échec [36].

8. Evaluation du transfert:

Les principaux critères qui sont évalués au cours du transfert des méthodes d'analyse quantitatives sont la justesse, et la fidélité et surtout la fidélité.

8.1. Approches statistiques classiques :

a. *Approche descriptive :*

Elle est basée sur la comparaison des paramètres estimés du biais et de la fidélité intermédiaire avec les limites d'acceptation [5].

b. *Approche par la différence :*

Utilise le test t de student pour évaluer l'acceptabilité du biais des deux laboratoires [5].

c. Approche par l'équivalence :

Compare l'intervalle de confiance du biais, d'une part avec les limites d'acceptation spécifiques, et d'autre part avec la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la fidélité intermédiaire du laboratoire receveur [5].

8.1.1. Analyse statistique des résultats quantitatifs :

a. La fidélité :

→ Approche descriptive :

Elle est basée sur la comparaison de l'écart-type relatif de la fidélité intermédiaire (RSDIP) du laboratoire receveur avec une limite d'acceptation prédéfinis λ RSDIP. Le transfert est accepté si l'écart-type relatif de la fidélité intermédiaire est plus petit que cette limite si non elle est rejetée, voir annexe 1 [7].

→ Approche par l'équivalence :

La méthode d'équivalence consiste à effectuer un khi deux unilatérale [4]:

$$H_0: \hat{\sigma}_R \geq \hat{\sigma}_O \qquad H_1: \hat{\sigma}_R > \hat{\sigma}_O$$

Avec $\hat{\sigma}_O$ est la limite d'acceptation, $\hat{\sigma}_R$ est la fidélité du receveur.

b. La justesse :

→ Approche descriptive :

La justesse est évaluée par la comparaison du biais ou du biais relatif avec des limites d'acceptation $\pm\lambda$. Si le biais calculé est inclus dans les limites d'acceptation donc le transfert est accepté si non il est rejeté, voir annexe 2 [7].

→ Approche par la différence :

La comparaison des moyennes se base sur le test t de student classique [4-40] :

$$H_0: \mu_D = \mu_R ; \quad H_1: \mu_D \neq \mu_R$$

μ_D et μ_R : les moyennes respectives du donneur et du receveur.

Il est supposé que l'hypothèse H_0 est vraie dans la réalité, c'est-à-dire que les deux moyennes sont égales, et la décision s'effectue comme suit :

Si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les moyennes calculé sous H_0 contient 0, alors l'hypothèse H_0 n'est pas rejetée ; et aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Si non l'hypothèse H_0 est rejetée [40].

→ Approche par l'équivalence :

La méthode d'équivalence consiste à effectuer deux tests t de Student unilatérale [4]

$$H_{01}: \mu_D - \mu_R \leq -\Delta$$

$$H_{02}: \mu_D - \mu_R \geq \Delta$$

$$H_{11}: \mu_D - \mu_R > -\Delta$$

$$H_{12}: \mu_D - \mu_R < \Delta$$

μ_D : Moyenne du laboratoire donneur et μ_R : Moyenne du receveur ; Δ est la différence maximale qui est toléré entre la moyenne du receveur et du donneur;

H_{01} et H_{02} doivent être rejetés pour conclure que les moyennes sont comparables.

8.2. Nouvelle approche fondée sur l'erreur totale :

Pour cette méthode, le critère de décision est donc fait en regroupant à la fois la justesse et la fidélité dans une seule notion qui est l'exactitude [4-5-7]. Dans ce contexte, la règle de décision peut être faite par deux options :

La première consiste à comparer les limites supérieures et inférieures de l'intervalle de tolérance du receveur pour chaque niveau de concentration a étudié avec les limites d'acceptation ajustées en conséquence de l'incertitude des résultats du laboratoire d'origine [5]. Le transfert analytique sera accepté si l'intervalle de tolérance du receveur est inclus dans les limites d'acceptation ajustées par le donneur [4].

La deuxième option consiste à comparer la probabilité d'avoir des résultats hors limites d'acceptation avec le risque maximale $1-\beta$ prédéterminé [5].

9. Conclusion :

En conclusion, les principes de succès dans l'industrie pharmaceutique comprennent la collaboration, l'interaction, la concentration sur la qualité, l'équilibre entre les besoins immédiats et les objectifs ultimes, la validité scientifique, et la documentation conforme.

Les principaux risques impliqués au transfert analytique sont associés à des différences dans la manipulation et à l'exécution de la procédure analytique.

La réalisation d'un transfert acceptable exige une bonne relation de travail entre le donneur et le receveur, ce qui permet de mettre en évidence les questions et de les résoudre, avant qu'elles puissent avoir un impact sur les performances de l'entreprise.

Partie pratique

I. Introduction :

Les comprimés gastrorésistants sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer le ou les principes actifs dans

les sucs intestinaux. Ils sont obtenus en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastrorésistant, et font alors parties des comprimés enrobés. Utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac, ou pour les principes actifs qui peuvent être détruits en milieu acide.

Les systèmes à libération prolongée offrent plusieurs avantages cliniques, comme réduire la fréquence du dosage, réduire les fluctuations des concentrations plasmatiques du médicament avec une plus faible incidence d'effets secondaires et une meilleure efficacité possible.

Le diclofénac sodique dont la formule est présentée dans la figure 5, est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il est largement utilisé dans le traitement à long terme des maladies articulaires dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante. Néanmoins, il produit un nombre relativement élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux. En raison de ces effets indésirables, et sa courte demi-vie biologique, le diclofénac sodique est présent sous forme de comprimés à libération prolongée. La solubilité du diclofénac sodique dépend du pH du milieu. Il est peu soluble en milieu aqueux, très peu soluble dans un tampon phosphate à pH 6,8 et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à pH 1,1. Selon le Système de la Classification Biopharmaceutique (BCS), le diclofénac sodique appartient à la classe II, c'est à dire il possède une faible solubilité et une perméabilité élevée.

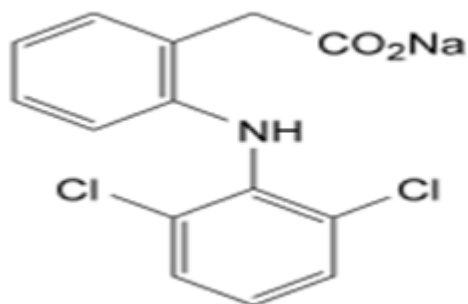


Figure 5 : structure du diclofénac sodique

Dans notre travail nous avons adapté la même démarche de la validation analytique basée sur le profil d'exactitude pour réaliser des transferts de méthodes analytiques et bio-analytiques [2], au procédure du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, entre le Laboratoire de Contrôle des Médicaments accrédité selon les normes ISO 9001 et 17025 (donneur), et le Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de Rabat (receveur).

En plus des méthodes statistiques descriptives basées sur le test de student, l'intervalle de confiance de la moyenne et de l'écart-type ; d'autres outils statistiques ont été testé pour la validation de ce transfert, tels que les fits facteurs, l'intervalle de confiance du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire ; la carte de contrôle de type R élaborée par l'étude R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution.

II. Matériels et méthodes :

1. Matériels :

L'essai de dissolution a été réalisé dans un dissolutest paddle 50tr/min (SR8 Hanson-Plus), multi-bols (n=6).

Le système chromatographique se compose de:

- Pompe 2695 waters;
- Echantillonneur automatique ; Colonne YMC C18-150 * 4.6mm 3 μ m ;
- Détecteur photodiode (PDA) de longueur d'onde 276 nm ;
- Traitement des données a été réalisé par le logiciel Empower registrationTM.
- Filtre millipore de 0,45 μ m (Durapore MC).

Les autres appareils utilisés lors du transfert sont :

- Appareil à ultrasons (Bioblock scientific) ;
- Balance (XB 120 A, Precisa) ;
- pH-mètre (Eutech instruments, Singapore) ;
- Distillateur (GFL 2001/4).

Les réactifs sont : diclofénac sodique Standard de l'USP (Novartis, Casablanca, Maroc), comprimés du diclofénac sodique (princeps, générique1, générique 2). Phosphate trisodique, acide chlorhydrique, phosphate monosodique R, phosphate dihydrogène sodique R, méthanol R, acide phosphorique R, et eau distillée.

2. Méthodes:

2.1. Validation de la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC :

La validation du dosage du diclofénac sodique par HPLC par le profil d'exactitude a été réalisée par le laboratoire donneur accrédité selon les normes ISO 9001 et 17025.

2.1.1. Conditions chromatographiques :

Les conditions chromatographiques sont les suivantes:

Colonne YMC C18-150 * 4.6mm 3 μ m, débit est de 1ml/min, volume d'injection est 20 μ l, température est de 30 ° C.

La phase mobile est un mélange de 30 ml d'une solution contenant 0.5g/l du phosphate monosodique R, et 1.4g/l du phosphate dihydrogène sodique R, le pH de cette solution a été ajusté à 2,5 par l'acide phosphorique R ; et 70 ml du méthanol R.

La phase mobile est filtrée à travers un filtre millipore, puis dégazée sous vide avant l'utilisation.

2.1.2. Profil d'exactitude :

Pour établir le profil d'exactitude, le donneur a réalisé 4 séries sur 5 niveaux de concentrations comprises entre 0,01mg/ml et 0,07mg/ml pour préparer les standards de validation et de calibration.

Le profil d'exactitude est obtenu par le calcul de l'intervalle de tolérance, pour chaque niveau de concentrations, et les limites d'acceptation sont fixées à $\pm 5\%$.

2.2. Protocole de la procédure du transfert:

2.2.1. Conditions de la cinétique de dissolution :

Le milieu de dissolution (tampon pH 6.8) a été obtenu par la dissolution de 76g de phosphate tri-sodique dans un litre de l'eau distillée, puis 250ml de cette solution a été mélangé avec 750ml de HCL 0.1N, ajustement du pH jusqu'au 6.8 ± 0.05 par HCL 2N.

La solution de référence a été préparée par la dissolution de 55mg du diclofénac sodique Standard USP dans un mélange du méthanol R et de l'eau distillée (70-30 V/V), puis 5ml de cette solution a été mélangé avec 50ml du tampon pH 6.8.

Le volume de dissolution a été fixé à 900ml, la température du milieu doit être maintenue à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, et la vitesse de rotation a été 50 tr/min. Le pourcentage de libération du diclofénac sodique, a été déterminé par la méthode du dosage du diclofénac sodique validée par le donneur sur des prélèvements réalisés à 10, 20, 30,45, et 60 min.

2.2.2. Procédure du transfert:

Dans les mêmes conditions opératoires chaque laboratoire doit effectuer 3 séries de dissolution, avec six répétitions, et chaque répétition est constituée par la dissolution d'un comprimé dans un bol du dissolutest comme illustré dans le tableau III.

Tableau III: Plan expérimental du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique

| Série | Pourcentages du diclofénac sodique libérés à plusieurs temps de prélèvement | | | | |
|-------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min | 60 min |
| 1 | X _{1,1} | X _{1,1} | X _{1,1} | X _{1,1} | X _{1,1} |
| 1 | X _{2,1} | X _{2,1} | X _{2,1} | X _{2,1} | X _{2,1} |
| 1 | X _{3,1} | X _{3,1} | X _{3,1} | X _{3,1} | X _{3,1} |
| 1 | X _{4,1} | X _{4,1} | X _{4,1} | X _{4,1} | X _{4,1} |
| 1 | X _{5,1} | X _{5,1} | X _{5,1} | X _{5,1} | X _{5,1} |
| 1 | X _{6,1} | X _{6,1} | X _{6,1} | X _{6,1} | X _{6,1} |
| 2 | X _{1,2} | X _{1,2} | X _{1,2} | X _{1,2} | X _{1,2} |
| 2 | X _{2,2} | X _{2,2} | X _{2,2} | X _{2,2} | X _{2,2} |
| 2 | X _{3,2} | X _{3,2} | X _{3,2} | X _{3,2} | X _{3,2} |
| 2 | X _{4,2} | X _{4,2} | X _{4,2} | X _{4,2} | X _{4,2} |
| 2 | X _{5,2} | X _{5,2} | X _{5,2} | X _{5,2} | X _{5,2} |
| 2 | X _{6,2} | X _{6,2} | X _{6,2} | X _{6,2} | X _{6,2} |
| 3 | X _{1,3} | X _{1,3} | X _{1,3} | X _{1,3} | X _{1,3} |
| 3 | X _{2,3} | X _{2,3} | X _{2,3} | X _{2,3} | X _{2,3} |
| 3 | X _{3,3} | X _{3,3} | X _{3,3} | X _{3,3} | X _{3,3} |
| 3 | X _{4,3} | X _{4,3} | X _{4,3} | X _{4,3} | X _{4,3} |
| 3 | X _{5,3} | X _{5,3} | X _{5,3} | X _{5,3} | X _{5,3} |
| 3 | X _{6,3} | X _{6,3} | X _{6,3} | X _{6,3} | X _{6,3} |

* X_{1,1} : pourcentage du diclofénac sodique libéré du comprimé 1 de la série 1

* les trois séries sont indépendantes

Ce protocole a été appliqué sur trois 3 spécialités, dont le princeps, et deux génériques 1 et 2, qui sont toutes dosées à 50 mg du diclofénac sodique.

III. Résultats et discussion:

1. Validation analytique par le profil d'exactitude:

Le profil d'exactitude traduit graphiquement l'incertitude de mesure déterminée lors de la validation. Ces incertitudes sont calculées selon le principe de l'erreur totale (erreur systématique + erreur aléatoire).

Dans les conditions chromatographiques appliquées le diclofénac sodique présente un $t_R = 8,766$, tel qu'illustré par la figure 6.

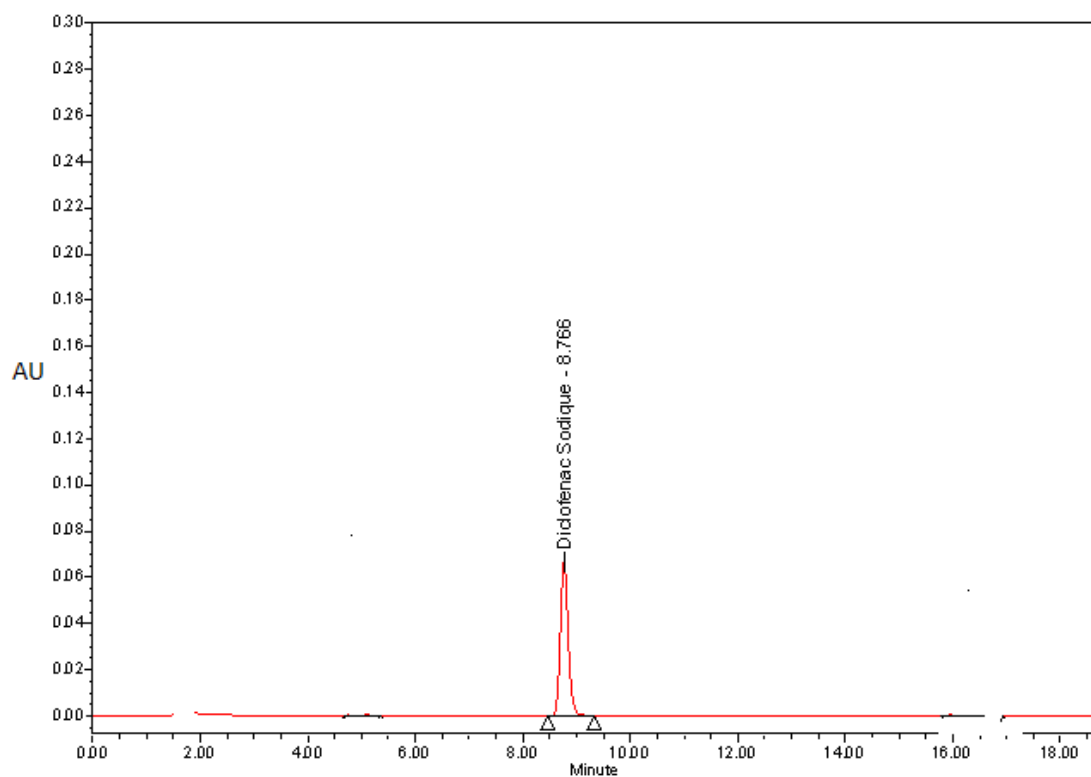


Figure 6 : chromatogramme du diclofénac sodique

La validation de la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC basée sur l'étude des critères de la validation sont présentés dans le tableau IV.

Le tableau IV montre que les biais relatifs sont proches du zéro, ce qui confirme que la méthode est juste. Les coefficients de variation de la fidélité intermédiaire, et ceux de la répétabilité de chaque niveau de concentration ne dépassent pas respectivement 2% et 1,3%, ce qui justifie la fidélité de la méthode.

Tableau IV : Critères de validation de la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC.

| Justesse | Biais absolu (mg/ml) | Biais relatif (%) |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 0.0005493 | 0.00000037 | 0.06818 |
| 0.005492 | - 0.00000005 | - 0.0008600 |
| 0.01357 | - 0.00000282 | - 0.02079 |
| 0.05489 | - 0.00000097 | - 0.001775 |
| 0.06844 | - 0.00000382 | - 0.005575 |
| Fidélité | Répétabilité (CV%) | Fidélité intermédiaire (CV%) |
| 0.0005493 | 0.06675 | 0.06675 |
| 0.005492 | 0.004907 | 0.004907 |
| 0.01357 | 0.01506 | 0.01506 |
| 0.05489 | 0.005576 | 0.007196 |
| 0.06844 | 0.009904 | 0.01327 |
| Exactitude | β-expectation | Limites de tolérance (%) |
| 0.0005493 | [0.0005484 , 0.0005502] | [-0.09512 , 0.2315] |
| 0.005492 | [0.005491 , 0.005493] | [-0.01286 , 0.01114] |
| 0.01357 | [0.01357 , 0.01358] | [-0.01606 , 0.05765] |
| 0.05489 | [0.05488 , 0.05490] | [-0.02224 , 0.01869] |
| 0.06844 | [0.06841 , 0.06846] | [-0.04430 , 0.03316] |
| Sensibilité (mg/ml) | | |
| LD (limite de détection) = 0.00000344 (mg/ml) | | |
| LOQ (limite de quantification) inférieure (mg/ml) = 0.0005489 | | |
| LOQ supérieure (mg/ml) = 0.06844 | | |

Ceci est confirmé par le profil d'exactitude réalisé par le logiciel [enoval[®] version 1.1a (Arlenda s.a, Liège, Belgium)], qui montre que l'intervalle de tolérance est compris à l'intérieur des limites d'acceptation de $\pm 5\%$, comme illustré dans la figure 7 ce qui affirme aussi l'exactitude de la méthode.

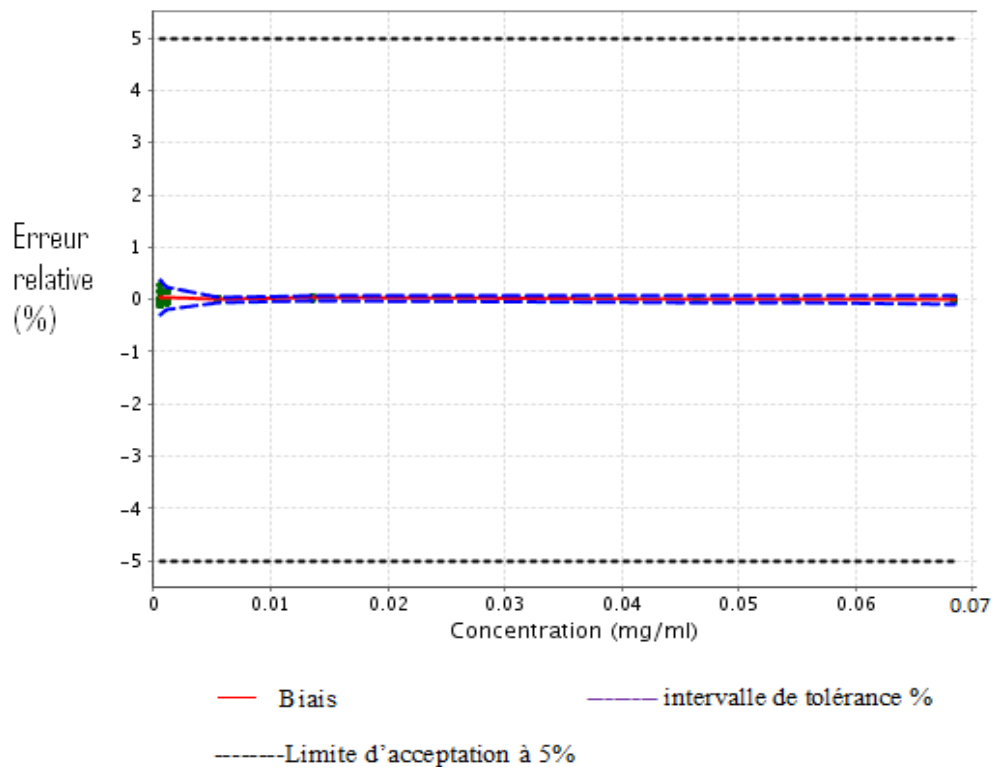


Figure 7 : profil d'exactitude obtenu en considérant une régression linéaire pondérée (1/X)

Ce profil a permis aussi le calcul de la limite de quantification qui est de $5,489 \cdot 10^{-7}$.

On conclut que la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC est validée.

2. Transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique:

La validation du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, a pour but de démontrer que le laboratoire receveur peut obtenir des profils de dissolution similaires, à ceux fournies par le donneur. La validation du transfert est réalisée par : les statistiques descriptives, les fits facteurs (f_1 et f_2),

l'intervalle de confiance du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire, et enfin la carte de contrôle de type R élaborée par l'intermédiaire de l'étude de la R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution.

Selon l'USP (United States Pharmacopeia) le pourcentage de libération du diclofénac sodique à 45 min ne doit pas être inférieur à 75%, c'est pour cette raison que nous avons préféré de traiter les données issus des pourcentages de libération du diclofénac sodique à 45 min, et leur appliquées les approches statistiques citées ci dessus, pour affirmer la validation du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique.

2.1. Transfert basé sur les statistiques descriptives :

2.1.1. Test de student :

Le calcul du t de student peut être effectué par l'équation 14:

$$t = \frac{|X_D - X_R|}{S \sqrt{\frac{1}{N_D} + \frac{1}{N_R}}} \quad (14)$$

Avec X_D est la moyenne du donneur, X_R est la moyenne du receveur, N est le nombre de résultats ($N_D= 18$; $N_R= 18$), et $S = \sqrt{S^2}$ est l'écart-type totale.

La variance totale S^2 peut être déterminée par l'équation 15:

$$S^2 = \frac{(N_D \times \sigma_D^2) + (N_R \times \sigma_R^2)}{(N_D + N_R) - 2} \quad (15)$$

Avec σ_D^2 est la variance du donneur, σ_R^2 est la variance du receveur.

Le calcul du t de student a été effectué selon l'équation 14 par le Microsoft Excel.

Détermination du $t_{\text{tabulé}}$ à partir de la table de la loi de student illustré dans l'annexe 3, pour un degré de liberté égal à 34 $[(N_D+N_R) -2 = (18 + 18)-2 = 34]$, et une probabilité $\alpha = 0,05$.

$$t_{\text{tabulé}}(0,05 ; 34) = 2,03$$

Les pourcentages de dissolution obtenus par les deux laboratoires pour les trois spécialités sont présentés dans les tableaux de l'annexe 4.

✧ **Cas du princeps:**

$$X_D = 101,06, X_R = 97,72$$

$$\sigma^2_D = 3,37, \sigma^2_R = 5,39.$$

$$S^2 = 4,64,$$

$$t_{\text{calculé}} = 2,16.$$

Conclusion : $t_{\text{calculé}} > t_{\text{tabulé}}$ on conclut que la différence entre les moyennes des deux laboratoires est significative au seuil de probabilité $\alpha=5\%$. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps n'est pas accepté.

✧ **Cas du générique 1:**

$$X_D = 103,06; X_R = 100,19$$

$$\sigma^2_D = 2,14; \quad \sigma^2_R = 2,12$$

$$S^2 = 2,25$$

$$t_{\text{calculé}} = 3,25$$

Conclusion : $t_{\text{calculé}} > t_{\text{tabulé}}$ ($p < 0,05$) nous pouvons conclure que la différence entre les moyennes des deux laboratoires est significative. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du générique 1 est rejeté.

✳ Cas du générique 2:

$$X_D = 64,28; X_R = 58,41$$

$$\sigma_D^2 = 58,83; \quad \sigma_R^2 = 27,57$$

$$S^2 = 45,74$$

$$t_{\text{calculé}} = 0,38$$

Conclusion: $t_{\text{calculé}} < t_{\text{tabulé}}$ ($p < 0,05$) donc la différence entre les moyennes des deux laboratoires n'est pas significative. En conséquent le transfert de la cinétique de dissolution du générique 2 est accepté.

2.1.2. Intervalles de confiance :

Le principe de la détermination de l'intervalle de confiance (IC) consiste à construire à partir des résultats expérimentaux un intervalle de confiance du donneur. Cet intervalle doit contenir les résultats du receveur pour conclure que le transfert est accepté.

➔ Détermination de l'intervalle de confiance de la moyenne :

L'intervalle de confiance de la moyenne peut être déterminé par l'équation 16 :

$$IC_{95\%} = \left[X - t_{1-\alpha/2; N-1} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, X + t_{1-\alpha/2; N-1} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right] \quad (16)$$

Avec X est la moyenne, σ est l'écart-type, n est le nombre de répétition qui est égal dans notre exemple à 6, p = 3 c'est le nombre de séries, N = n x p = 18 c'est le nombre total de résultats, N-1 = 17 est le degré de liberté, et α est égal à 0,05.

Et $t_{[1-\alpha/2=0,975; 17]} = 2,11$ est le t de student déterminé à partir de la table de la loi de student pour le degré de liberté 17 et la probabilité 0,975.

Les écart-types, et les moyennes calculés pour chaque laboratoire sont illustrés dans les tableaux de l'annexe 5.

✘ **Cas du princeps :**

$$X_D = 101,06 ; \sigma = 1,61$$

$$IC_{95\% X(D)} = [99,67 ; 102,44]$$

$$X_R = 97,72$$

Conclusion : la moyenne du receveur n'est pas incluse dans l'IC de la moyenne du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps n'est pas accepté.

✘ **Cas du générique 1:**

$$X_D = 103,06 ; \sigma = 1,44$$

$$IC_{95\% X(D)} = [101,82 ; 104,30]$$

$$X_R = 100,62$$

Conclusion : la moyenne du receveur n'est pas incluse dans l'IC de la moyenne du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du générique 1 est rejeté.

✘ **Cas du générique 2:**

$$X_D = 63,3 ; \sigma = 6,59$$

$$IC_{95\% X(D)} = [58,60 ; 69,95]$$

$$X_R = 58,41$$

Conclusion : la moyenne du receveur n'est pas incluse dans l'IC de la moyenne du donneur. Nous pouvons conclure que le transfert de la cinétique de dissolution du générique 2 est rejeté.

→ Construction de l'IC de l'écart-type:

Le calcul de l'intervalle de confiance de la variance fait intervenir la valeur du khi-deux. L'intervalle de confiance de la variance [IC (σ^2)] peut être calculé par l'équation 17:

$$IC_{(\sigma^2)} = \left[\sigma^2 \times \frac{(N-1)}{\chi^2_{(1-\alpha/2)}}, \sigma^2 \times \frac{(N-1)}{\chi^2_{(\alpha/2)}} \right] \quad (17)$$

L'écart-type étant la racine carrée de la variance, donc l'intervalle de confiance de l'écart-type [IC (σ)] peut être déterminé par l'équation 18.

$$IC_{(\sigma)} = \left[\sigma \times \sqrt{\frac{(N-1)}{\chi^2_{(1-\alpha/2)}}}, \sigma \times \sqrt{\frac{(N-1)}{\chi^2_{(\alpha/2)}}} \right] \quad (18)$$

Avec σ est l'écart-type, $n=6$, $p=3$, $N = n \times p = 18$, et les valeurs $\chi^2_{1-\alpha/2}$ et $\chi^2_{\alpha/2}$ sont obtenus respectivement pour les probabilités 0,975 et 0,025 à partir de la table des centiles des distributions du khi deux illustrée dans l'annexe 6.

$$\chi^2_{1-\alpha/2} = (1-\alpha/2 ; v = N-1) = (0,975 ; 17) = 30,191$$

$$\chi^2_{\alpha/2} = (\alpha/2, v = N-1) = (0,025 ; 17) = 7,564$$

Les valeurs des écart-type de chaque laboratoire et pour chaque spécialité, sont présentées aux tableaux de l'annexe 5.

✘ **Cas du princeps :**

$$\sigma_D = 1,61$$

$$IC_{95\%}; \sigma_D = [1,21 ; 2,41]$$

$$\sigma_R = 1,98$$

Conclusion : l'écart-type du receveur est inclus dans l'IC de l'écart-type du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps est alors accepté.

✘ **Cas du générique 1 :**

$$\sigma_D = 1,44$$

$$IC_{95\%}; \sigma_D = [1,08 ; 2,16]$$

$$\sigma_R = 1,22$$

Conclusion : l'écart-type du receveur est inclus dans l'IC de l'écart-type du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du générique 1 est accepté.

✘ **Cas du générique 2 :**

$$\sigma_D = 6,59$$

$$IC_{95\%}; \sigma_D = [4,94 ; 9,88]$$

$$\sigma_R = 4,42$$

Conclusion : l'écart-type du receveur est inclus dans l'IC de l'écart-type du donneur du générique 2. En conclusion le transfert de la cinétique de dissolution du générique 2 est accepté.

Comme nous venons de le constater, il est difficile de prendre une décision fiable sur l'acceptabilité du transfert de la cinétique de dissolution des trois spécialités, en se basant sur les résultats issus des approches descriptives, puisque les résultats obtenus par le calcul du t de student et de l'intervalle de

confiance de la moyenne, ne sont pas en concordance avec les résultats fournis après détermination de l'intervalle de confiance de l'écart-type.

En vue de démontrer que le receveur a maîtrisé la procédure de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, nous avons utilisé d'autres outils statistiques robustes tels que les fits facteurs, et surtout la fidélité intermédiaire qui constitue le paramètre clef de l'intervalle de tolérance.

2.2. Comparaison des profils de dissolution in vitro :

La comparaison des profils de dissolution obtenus in vitro, est réalisée par le calcul du facteur de différence f_1 qui mesure l'erreur relative entre deux courbes de dissolution, et le facteur de similarité f_2 qui peut être utilisé pour l'estimation de la similarité de deux profils de dissolution. Sachant que deux profils de dissolution sont considérés similaires si f_1 est compris entre 0 et 15, et si f_2 est compris entre 50 et 100. Les f_1 et f_2 sont calculés respectivement selon les équations (8,9) par le Microsoft Excel. Les résultats de la cinétique de dissolution sont présentés dans les tableaux de l'annexe 7.

2.2.1. Comparaison des profils de dissolution des génériques 1 et 2 avec le profil de dissolution du princeps:

Chez le donneur :

Les résultats présentés dans le tableau V, montrent que la valeur du f_2 est inférieure à 50, et celle du f_1 est supérieure à 15, ce qui justifie l'absence de similarité entre les profils de dissolution du générique 1, et 2 en comparaison avec ceux du princeps, comme l'illustre la figure 8.

Tableau V: les valeurs du f_1 et f_2 des génériques (1 et 2) des deux laboratoires.

| | Donneur | | Receveur | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Générique 1 | Générique 2 | Générique 1 | Générique 2 |
| $0 \leq f_1 \leq 15$ | 21,62 | 51,11 | 25,61 | 51,10 |
| $50 \leq f_2 \leq 100$ | 32,4 | 18,7 | 29,95 | 19,734 |

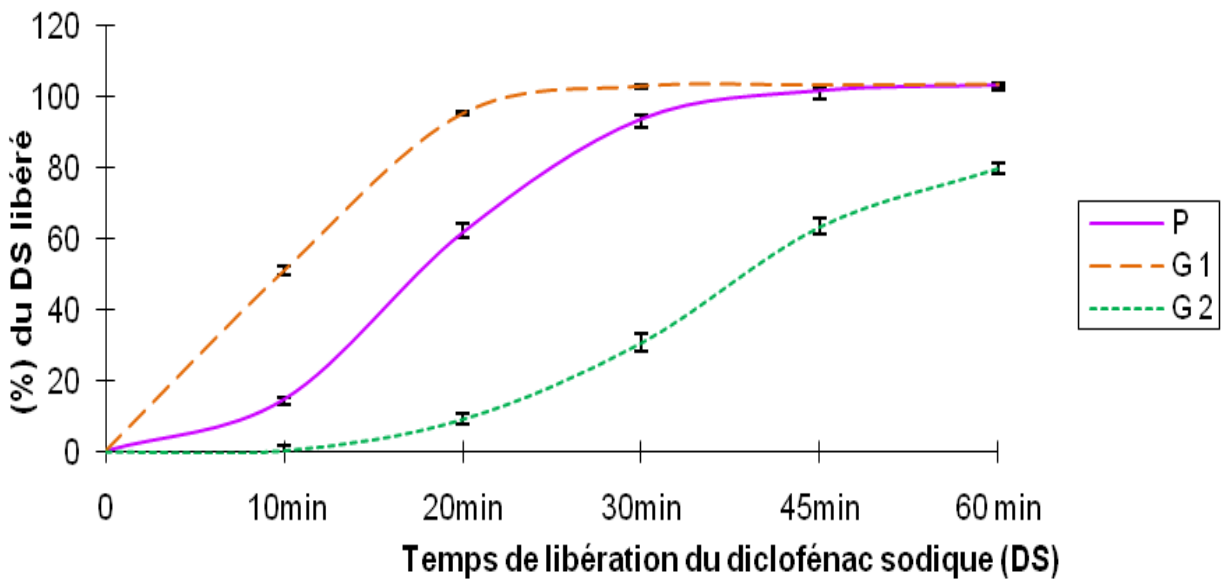


Figure 8 : Cinétique de dissolution du princeps (P) et des génériques 1,2 (G1,G2) du donneur.

Chez le receveur :

Dans le même tableau V, les valeurs de f_2 sont inférieures à 50, et celles de f_1 sont supérieures à 15, ce qui confirme la non similarité entre les profils de dissolution des générique 1, 2 en comparaison avec ceux du princeps, comme le montre la figure 9.

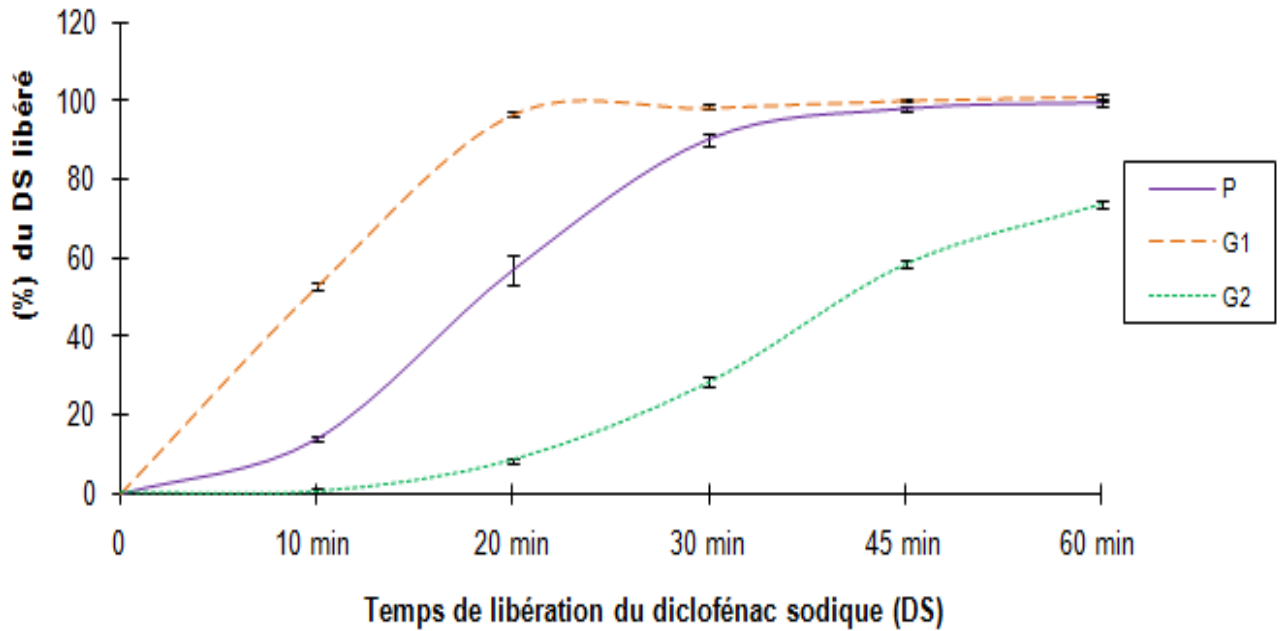


Figure 9 : Cinétique de dissolution du princeps (P) et des génériques 1,2(G1,G2) du receveur.

2.2.2. Transfert basé sur les fits facteurs :

Le transfert par les fits facteurs, consiste à comparer les profils de dissolution du donneur avec ceux du receveur de chaque spécialité, en se basant sur les résultats du f_1 et f_2 .

Cas du princeps :

Comme le montre le tableau VI, la valeur du $f_2 = 66,33$ et celle du $f_1 = 4,57$ sont incluses dans les fourchettes acceptables, c'est-à-dire : $50 \leq f_2 \leq 100$, et

$0 \leq f_1 \leq 15$, ce qui affirme la similarité des profils de dissolution du princeps obtenu par le donneur avec ceux du receveur, telle qu'illustrée par la figure 10. En conclusion le transfert de la cinétique de dissolution du princeps est accepté.

Tableau VI : les valeurs de f_1 et f_2 calculés par spécialité.

| | Princeps | Générique 1 | Générique 2 |
|-------|----------|-------------|-------------|
| f_1 | 4,57 | 1,6 | 11,18 |
| f_2 | 66,33 | 72,29 | 64,05 |

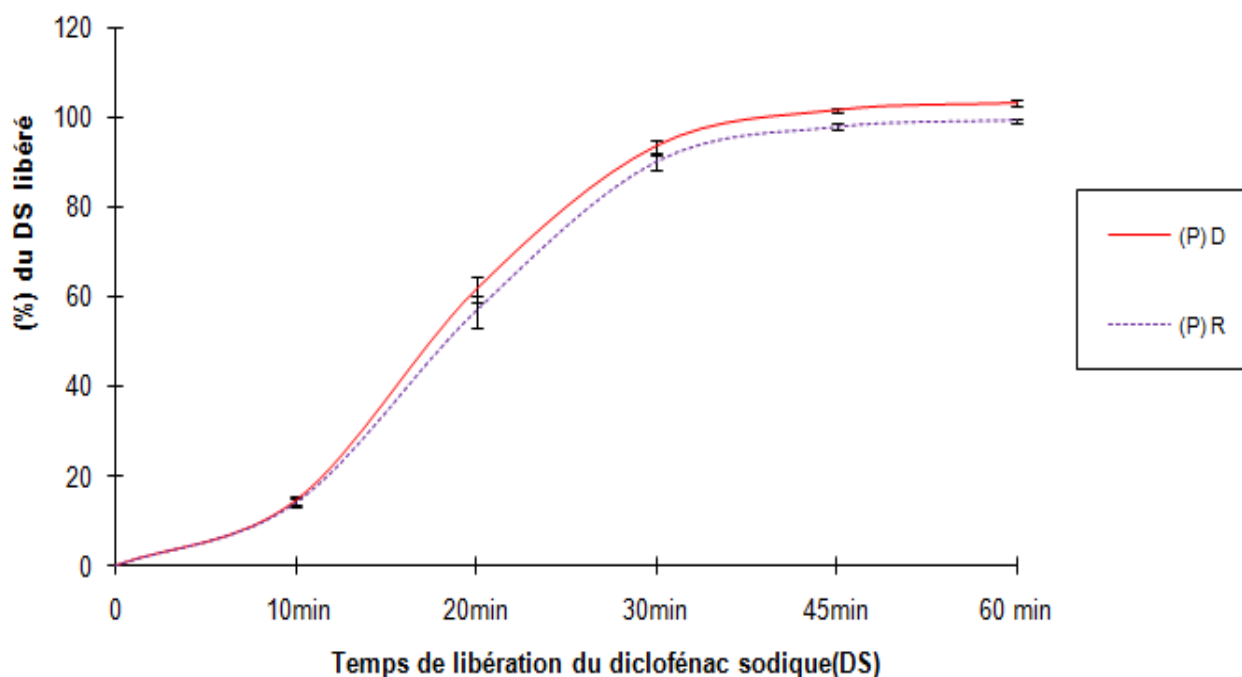


Figure 10 : profils de dissolution du princeps (P) du donneur (D) et du receveur (R).

Cas du générique 1 :

La valeur de $f_2 = 72,29$ est supérieure à 50, et celle de $f_1 = 1,6$ est inférieure à 15, telles qu'illustrées par le même tableau VI, ce qui justifie la similarité des profils de dissolution du générique 1 des deux laboratoires présentés dans la figure 11. En conclusion la cinétique de dissolution du générique 1 est transférable.

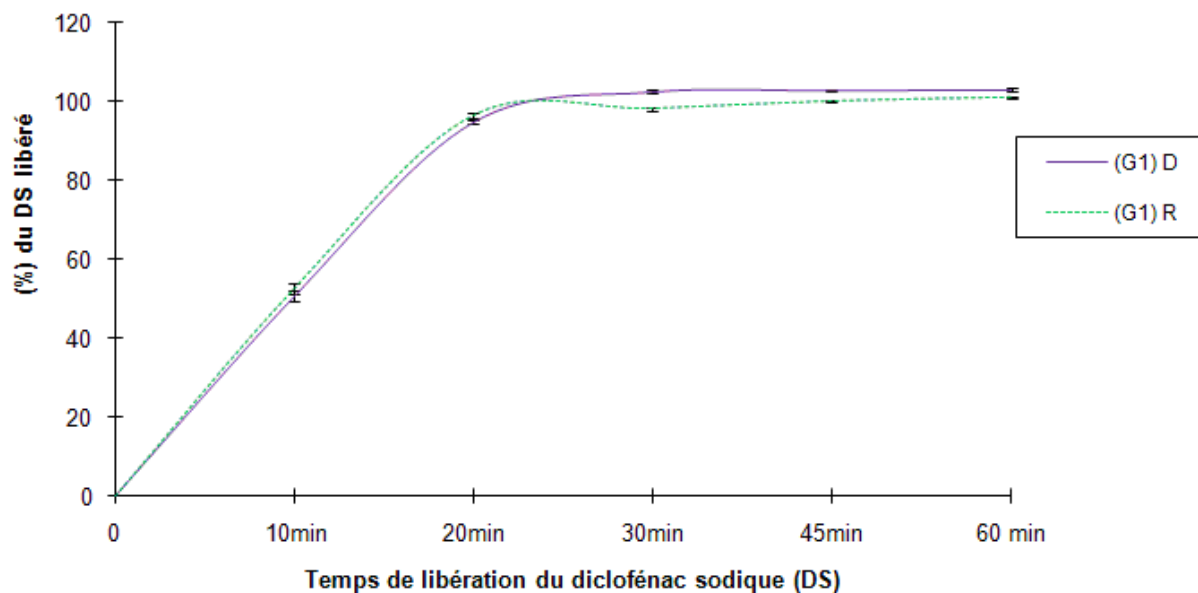


Figure 11 : profils de dissolution du générique 1(G1) du donneur (D) et du receveur (R).

Cas du générique 2 :

Au vu des résultats présentés dans le même tableau VI, la valeur du $f_2 = 64,047$ est supérieure à 50, et celle du $f_1 = 11,18$ est inférieure à 15, ce qui justifie la similarité des profils de dissolution du générique 2 obtenus par les deux laboratoires, comme l'illustre la figure 12. En conclusion le transfert de la cinétique de dissolution du générique 2 est accepté.

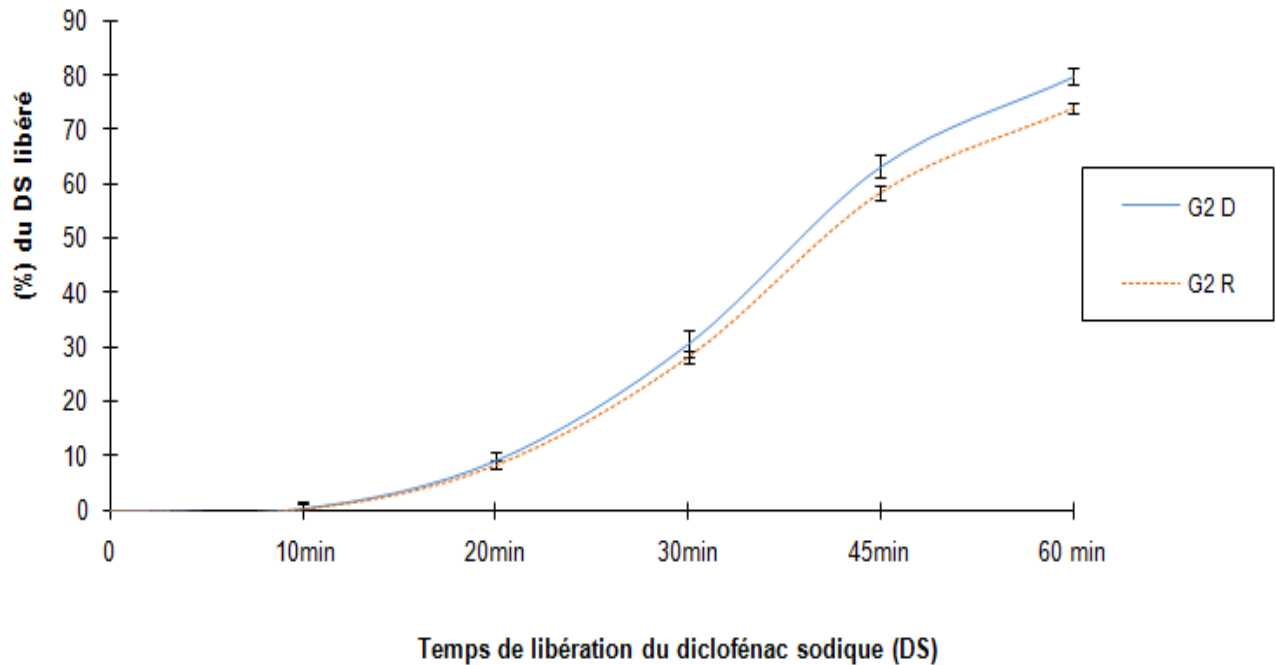


Figure 12 : profils de dissolution du générique 2(G2) du donneur (D) et du receveur (R).

2.3. Fidélité intermédiaire :

La fidélité intermédiaire se réfère à l'accord entre les résultats des variations inter-laboratoire en raison d'événements aléatoires, qui pourraient normalement se produire lors de l'utilisation d'une procédure analytique, tels que des jours différents, analystes différents, ou équipements différents.

La variance de la fidélité intermédiaire dans chaque laboratoire peut être estimée en utilisant l'équation 19 :

$$\hat{\sigma}_{FI}^2 = \hat{\sigma}_B^2 + \hat{\sigma}_W^2 \quad (19)$$

Avec $\hat{\sigma}^2_{FI}$ est la variance de la fidélité intermédiaire, $\hat{\sigma}^2_B$ est la variance inter-séries (reproductibilité), et $\hat{\sigma}^2_W$ est la variance intra-séries (répétabilité).

La variance intra-séries peut être évaluée par l'équation 20 :

$$\hat{\sigma}^2_W = \frac{1}{N-p} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \quad (20)$$

Avec p est le nombre de série ; n est le nombre de répétition ; N= (n x p) est le nombre total des mesures ; y_{ij} est le résultat j de la série i ; et \bar{y}_i est la moyenne de la série i, elle peut être déterminée par l'équation 21.

$$\bar{y}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{n_i} \quad (21)$$

La variance inter-séries peut être estimée par l'équation 22 :

$$\hat{\sigma}^2_B = \frac{\left[\frac{\sum_{i=1}^p n_i (\bar{y}_i - \bar{\bar{y}})^2}{(p-1)} - \hat{\sigma}^2_W \right]}{n} \quad (22)$$

Mais si $\hat{\sigma}^2_W > \frac{\sum_{i=1}^p n_i (\bar{y}_i - \bar{\bar{y}})^2}{(p-1)}$ alors $\hat{\sigma}^2_B = 0$

Avec \bar{y} est la moyenne générale des trois séries qui peut être calculée par l'équation 23 :

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (23)$$

Le coefficient de variation de la fidélité intermédiaire peut être déterminé par l'équation 24 :

$$CV_{FI} = 100 \frac{\sqrt{\hat{\sigma}_W^2 + \hat{\sigma}_B^2}}{\bar{y}} \quad (24)$$

2.3.1. Transfert basé sur la fidélité intermédiaire :

On va construire un intervalle de confiance du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire du donneur dans le quel le CV_{FI} du receveur doit être inclus, pour conclure que le transfert de la cinétique de la dissolution soit accepté.

En se basant sur l'équation 17, et sachant que le coefficient de variation est la racine carrée de la variance divisée par la moyenne et multiplié par 100, l'intervalle de confiance du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire $[IC_{(CV_{FI})}]$ peut être déterminée par l'équation 25:

$$IC_{(CV_{FI})} = \left[CV_{FI} \times \sqrt{\frac{(N-1)}{\chi^2_{(1-\alpha/2)}}}, CV_{FI} \times \sqrt{\frac{(N-1)}{\chi^2_{(\alpha/2)}}} \right] \quad (25)$$

Avec CV_{FI} est le coefficient de variation de la fidélité intermédiaire, $N = 18$; et les valeurs $\chi^2_{1-\alpha/2}$; $\chi^2_{\alpha/2}$ sont obtenus respectivement pour les probabilités 0,975 et 0,025, à partir de la table des centiles des distributions du khi deux illustrée dans l'annexe 4.

$$\chi^2_{1-\alpha/2} = (1-\alpha/2 ; v = N-1) = (0,975 ; 17) = 30,191$$

$$\chi^2_{\alpha/2} = (\alpha/2, v = N-1) = (0,025 ; 17) = 7,564$$

Cas du princeps :

$$CV_{FI(D)} = 1,9$$

$$L'IC_{95\% FI(D)} = [1,42 ; 2,84]$$

$$CV_{FI(R)} = 2,50$$

Conclusion : le CV_{FI} du receveur est inclus dans l'intervalle de confiance du CV_{FI} du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps est accepté.

Cas du générique 1 :

$$CV_{FI(D)} = 1,5$$

$$L'IC_{95\% FI(D)} = [1,12 ; 2,25]$$

$$CV_{FI(R)} = 1,5$$

Conclusion : le CV_{FI} du receveur est inclus dans l'intervalle de confiance du CV_{FI} du donneur. Ce qui affirme que le transfert de la cinétique de dissolution du générique 1 est approuvé.

Cas du générique 2 :

$$CV_{FI(D)} = 12,3$$

$$L'IC_{95\% FI(D)} = [9,2 ; 18,44]$$

$$CV_{FI(R)} = 9,2$$

Conclusion : le CV_{FI} du receveur est inclus dans l'intervalle de confiance du CV_{FI} du donneur. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du générique 2 est accepté.

2.4. Transfert basé sur la carte de contrôle R, obtenue par l'étude de R&R de l'appareil de dissolution:

Nous avons appliqué l'étude de R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution au transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, pour pouvoir construire la carte de contrôle de type R, par le logiciel minitab version 15. L'étude de R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution a été considérablement discutée dans la référence 41.

L'étude de R&R estime la variation totale des résultats issus de l'appareil de dissolution. Cette variation due à l'appareil de dissolution se compose des éléments suivants : la répétabilité et la reproductibilité. Pour cela, la ligne directrice ISO 5725-1 qui traite la métrologie des études inter-laboratoires nous a servi de guide en vue d'évaluer la répétabilité et la reproductibilité.

La carte de contrôle de type R, permet de suivre au cours du temps la variation totale des résultats issus de l'appareil de dissolution par le donneur et le receveur. La ligne centrale de la carte R correspond à l'étendue moyenne (\bar{R}), et les limites de contrôle : LCS (la limite de contrôle supérieure) et LCI (la limite de contrôle inférieure) sont déterminées à $\pm 3 \sigma_R$ de l'étendue moyenne, comme illustrées dans l'équation 26.

$$\begin{aligned} \text{LCI} &= \bar{R} - 3 \sigma_R = D3 \bar{R} \\ \text{LCS} &= \bar{R} + 3 \sigma_R = D4 \bar{R} \end{aligned} \quad (26)$$

Cas du princeps :

La figure 13 montre que les étendues des pourcentages de dissolution du princeps dans les deux laboratoires (D : donneur, R : receveur) sont incluses dans les limites de contrôle (LC) : [0 ; 9,17] de la carte R, ce qui signifie que la cinétique de dissolution du princeps dans les deux laboratoires est sous contrôle. En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps est accepté.

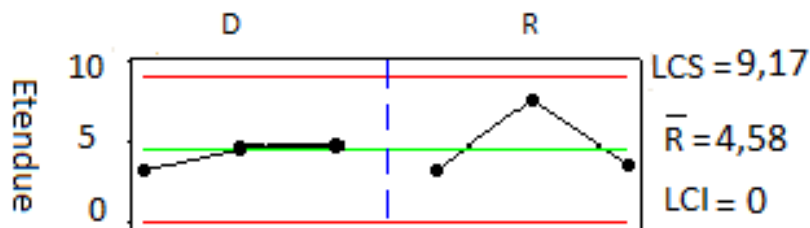


Figure 13: Carte de contrôle R appliquée au princeps.

Cas du générique 1 :

Les étendues des pourcentages de dissolution du générique 1 dans les deux laboratoires sont incluses dans les LC : [0 ; 7,127], telles qu'illustrées par la figure 14. En conclusion le transfert de la cinétique de dissolution du générique 1 est accepté.

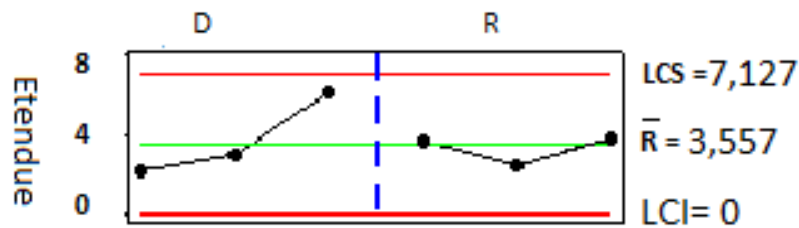


Figure 14: Carte R appliqué au générique 1.

Cas du générique 2 :

Les étendues des pourcentages de dissolution du générique 2 chez le donneur et le receveur sont incluses dans les LC : [0; 30,46], comme le montre la figure 15, ce qui justifie l'acceptabilité du transfert de la cinétique de dissolution du générique 2.

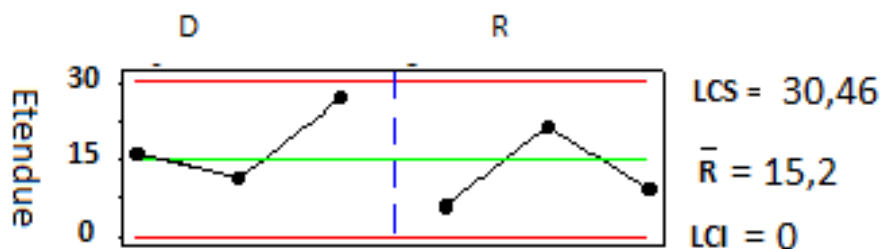


Figure 15: Carte de contrôle R appliqué au générique 2.

IV. Conclusion :

Les résultats obtenus par les approches statistiques descriptives ne permettent pas de formuler une décision vis-à-vis la transférabilité de la cinétique de dissolution des trois spécialités. Mais le transfert a été montré acceptable puisque les résultats obtenus par les autres approches statistiques sont satisfaisants.

Conclusion générale

Le transfert des procédures analytiques est le processus qui consiste à transférer une procédure validée par un laboratoire donneur, à un laboratoire d'accueil après avoir expérimentalement prouvé que ce dernier maîtrise également la procédure, et qu'il est capable d'obtenir des résultats analytiques fiables.

En se basant sur la méthodologie du transfert des méthodes analytiques validées selon la nouvelle approche basée sur l'erreur total (erreur systématique+ erreur aléatoire), nous avons pu élaborer une procédure du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, vue que le donneur (laboratoire National de Contrôle des Médicaments de Rabat) qui répond aux normes d'accréditation ISO 9001 et 17025, a validé la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC pour la détermination de la cinétique de dissolution, par le profil d'exactitude ce qui permettra d'évaluer la proportion des mesures qui seront comprises dans les limites d'acceptation lors de l'utilisation de la méthode analytique par le receveur (Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat).

La validation de ce transfert a été réalisée par différents outils statistiques dont les approches descriptives font partie. Mais en se basant sur les résultats obtenus par ces approches descriptives, il est difficile de prendre une décision concernant l'acceptabilité du transfert de la cinétique de dissolution des trois spécialités, puisque les résultats obtenus par le calcul du t de student et de l'intervalle de confiance de la moyenne, ne sont pas en accord avec les résultats obtenus par la détermination de l'intervalle de confiance de l'écart-type.

Par contre il a été clairement démontré que le receveur a maîtrisé la procédure, puisque les résultats obtenus par les autres outils statistiques appliqués pour évaluer ce transfert tels que les fits facteurs, l'intervalle de confiance du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire, et la carte de contrôle de type R élaborée par l'étude de R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution, sont en accord avec les critères de la validation du transfert, où le laboratoire receveur doit garantir que les résultats fournis ne sont pas significativement différents de ceux du donneur.

En conséquence le transfert de la cinétique de dissolution du princeps et des deux génériques est accepté.

Titre de thèse N°71 : Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique.

Auteur : Khadija Ridouan

Mots clés : Transfert des procédures analytiques, profil d'exactitude, cinétique de dissolution, chimiométrie, diclofénac sodique.

Résumé

Le transfert des procédures analytiques est un processus qui consiste à transférer une procédure analytique validée par un laboratoire d'envoi (appelé émetteur) à un laboratoire de réception (appelé receveur), après avoir démontré qu'il maîtrise également la procédure. Ce laboratoire d'accueil est celui qui va utiliser la procédure en routine. Le transfert devrait donc démontrer que ce laboratoire fournit des résultats analytiques précis et exacts. L'interprétation et l'évaluation des résultats analytiques doivent être fondées sur des bases statistiques fiables.

Le transfert analytique est aujourd'hui une tâche importante dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, pas de lignes directrices réelles sont disponibles. En se basant sur la méthodologie du transfert des méthodes analytiques, nous avons pu élaborer une procédure du transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, et afin d'évaluer ce transfert nous avons appliqué certaines approches statistiques telles que, les statistiques descriptives, les fit facteurs, l'intervalle de confiance basée sur la variance de la fidélité intermédiaire, et la carte de contrôle élaborée par l'étude de R&R (répétabilité et reproductibilité) de l'appareil de dissolution.

En raison de l'accréditation du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments de Rabat, suivant les normes ISO 9001 et 17025, il a été choisi

comme donneur, et le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat a été le receveur.

La validation de la méthode du dosage du diclofénac sodique par HPLC, pour la détermination des pourcentages de libération du diclofénac sodique a été réalisée à priori par le donneur par le profil d'exactitude.

Les résultats obtenus par le receveur ont montré qu'il maîtrise la cinétique de dissolution du diclofénac sodique, et qu'il est capable de l'utiliser en routine. Par conséquent le transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique est accepté.

Thesis title N°71: Application of statistical approaches to the transfer of the kinetics of dissolution of diclofenac sodium.

Author: Khadija Ridouan

Keywords: Transfer of analytical procedures, profile accuracy, dissolution kinetics, chemometrics, diclofenac sodium.

Abstrat

The transfer of analytical procedures is a process of transferring a validated analytical procedure by a sending laboratory (called sender) to a receiving laboratory (called receiver), after demonstrating that he has also mastered the procedure. This laboratory is the one that will use the procedure routinely. The transfer should therefore demonstrate that the laboratory provides accurate analytical results. The interpretation and evaluation of analytical results must be based on reliable statistical basis.

The analytical transfer is now an important task in the pharmaceutical industry, however, no actual guidelines are available. Based on the methodology of the transfer of analytical methods, we were able to develop a procedure for the transfer of the kinetics of dissolution of diclofenac sodium, and to assess the transfer we apply certain statistical approaches such as the descriptive statistics, the fits factors, the confidence interval based on the variance of intermediate precision, and control chart developed by the study of R & R (repeatability and reproducibility) of the dissolution apparatus.

Due to the accreditation of the National Laboratory for the Control of Drugs in Rabat, according to ISO 9001 and 17025, he was selected as a sender, and the laboratory of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat was the receiver.

The validation of the method of determination of diclofenac sodium by HPLC for the determination of the percentages of release of diclofenac sodium was carried out prior by the sender by the accuracy profile.

The results showed that the receiver mastering the kinetics of dissolution of diclofenac sodium, and is able to use it routinely. Therefore the transfer of the dissolution kinetics of diclofenac sodium is accepted.

عنوان الأطروحة رقم 71: تطبيق بعض النهج الإحصائية لنقل حركية ذوبان الديكلوفيناك صوديوم

الكاتبة: خديجة رضوان

الكلمات الرئيسية: نقل الإجراءات التحليلية، التحقق من صحة التحليل، حركية ذوبان، الكيميومترى، الديكلوفيناك صوديوم .

تلخيص

نقل الإجراءات التحليلية هو عملية شاملة لنقل طريقة مثبتة من طرف المختبر المرسل إلى المختبر المستقبل بعد أن أثبتت التجربة أنه يجيد استخدام الطريقة. المختبر المضيف هو الذي من شأنه استخدام الطريقة بشكل روتيني. وينبغي أن يثبت النقل بأن المختبر المستقبل يوفر نتائج تحليلية موثوق بها. يجب أن يستند تفسير وتقييم النتائج التحليلية على أسس إحصائية يمكن الاعتماد عليها.

أصبح النقل يمثل مهمة هامة في مجال الصناعات الدوائية. ومع ذلك، ليس هناك مبادئ توجيهية فعلية متاحة. ولكن باعتمادنا على طريقة نقل الأساليب التحليلية تمكنا من إيجاد طريقة لنقل حركية ذوبان ديكلوفيناك صوديوم ولتقييم هذا النقل طبقنا بعض الأساليب الإحصائية مثل حساب عملي الاختلاف والتشابه بين مخططات حركية الذوبان، تحديد فاصل الثقة للدقة الوسيطة، وتأسيس لوحة التحكم لجهاز الذوبان.

نظرا لاعتماد المختبر الوطني لمراقبة الأدوية في الرباط، وفقا للأيزو 17025، 9001 فقد تم اختياره هو المختبر المانح، ومختبر علم الأدوية والسموم، لكلية الطب والصيدلة بالرباط هو المتلقي

وجرى التحقق من طريقة تحديد الديكلوفيناك الصوديوم من قبل المختبر المانح من أجل تحديد معدل الإنحلال للديكلوفيناك صوديوم. وأظهرت النتائج أن المتلقي يتقن عملية انحلال الديكلوفيناك الصوديوم، وهو قادر على استخدامها بشكل روتيني. ولذلك فإن نقل حركية انحلال الديكلوفيناك الصوديوم مقبول

Références bibliographiques :

- (1): C. Rossi, L. Dias, M. Donato, A. Martins, M. Bergold, and E. Froehlich. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. *International Journal of Pharmaceutics* 2007
- (2): J.Menegola, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007
- (3): V.Garcia, S.Paim, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006
- (4) : W.Dewé, B.Govaerts, B.Boulanger, E.Rozet, P.Chiap, Ph.Hubert. Using total error as decision criterion in analytical method transfer; *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2007
- (5): E.Rozet, W.Dewé, R.Morello, P.Chiap, F.Lecomte, E.Ziemons, K.S.Boos, B.Boulanger, J.Crommen, Ph.Hubert. Risk-based approach for the transfer of quantitative methods: Bioanalytical applications. *Journal of Chromatography A* 2008
- (6) : E. Rozet, B.Mertens, W. Dewe, A. Ceccato, B. Govaerts, B. Boulanger, P. Chiap, B. Streel, J. Crommen, Ph. Hubert. The transfer of a LC-UV method for the determination of fenofibrate and fenofibric acid in Lidoses: Use of total error as decision criterion. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006
- (7): E. Rozet, W. Dewé, E. Ziemonsa, A. Bouklouze, B. Boulanger, Ph. Hubert. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. *Journal of Chromatography B* 2009
- (8): Jeanne Mager Stellman. *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail*. 3^{ème} édition 2000
- (9): Jack Zheng. *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products* 1^{ière} édition 2009

(10): Lionel D. Edwards. Principles and practice of pharmaceutical medicine 2^{ème} édition 2007

(11): Jean-Pierre Hubérac. Guide des méthodes de la qualité: choisir et mettre en œuvre une démarche qualité qui vous convienne dans l'industrie ou les services. 2^{ème} édition 2001

(12): David Hoyle. ISO 9000 quality systems handbook. 4^{ème} édition 2006

(13): Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009

(14): Mr. Manohar A. Potdar. Pharmaceutical Quality Assurance 2^{ème} édition 2007

(15): Peter Bamfield. Research and development in the chemical and pharmaceutical industry 3^{ème} édition 2006

(16): Shayne Cox Gad. Production and Processes 1^{ière} édition 2008

(17): Mark R. Berry, Michael D. Likar Pfizer. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach Global. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007

(18): Shirzad Azarmi, Wilson Roac, Raimar L'obenberg. Review Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of Pharmaceutics 2007

(19): James swarbrick. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3^{ème} édition 2007

(20): Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; Pharmaceutical Technology 2004

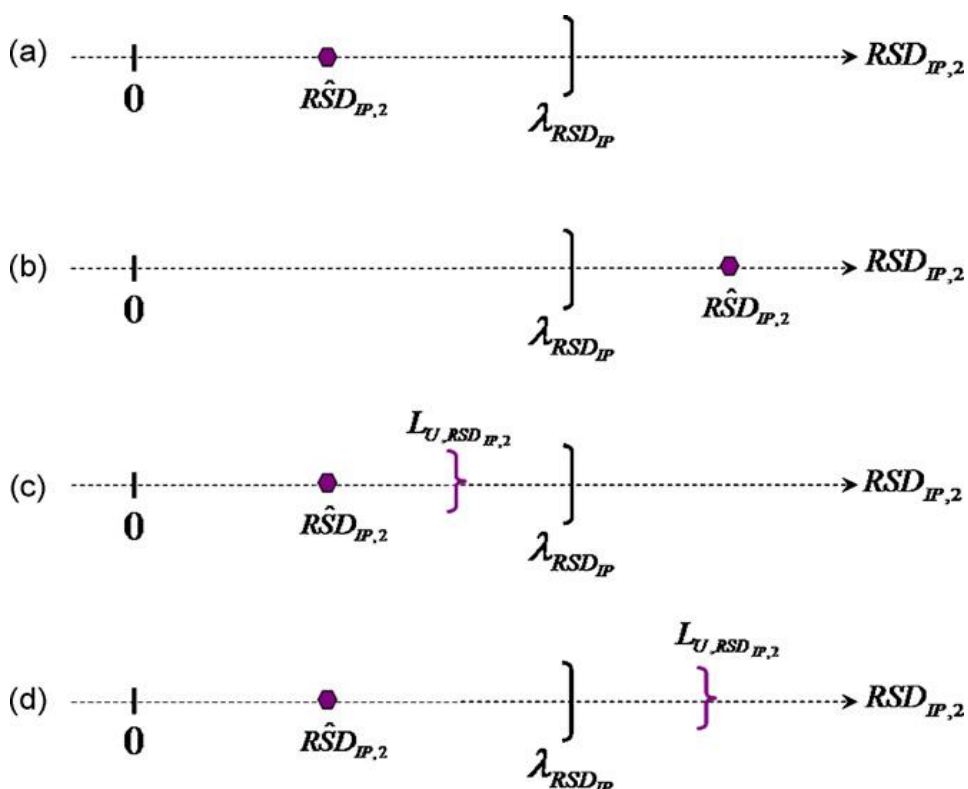
- (21): Han van de Waterbeemd, Hans Lennernas, Per Artursson. Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability 1^{ière} édition 2003
- (22): A. R. Paradkar. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics 3^{ème} édition 2008.
- (23): David B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy 21^{ème} édition 2005
- (24): Anne Collignon, Robert Farinotti, Martine Beljean-Leymarie, Christian Doutremepuich. Medicaments. 3^{ème} édition 2007
- (25) : Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmaso. Pharmacie galénique BP. 2^{ème} édition 2005
- (26): Shein-Chung Chow, Jen-Pei Liu. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} édition 2008
- (27): Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2000
- (28): Panos Macheras, Athanassios Iliadis. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches 1^{ière} édition 2006
- (29): Rong Liu. Water-Insoluble Drug Formulation 2^{ème} édition 2008
- (30) : Hua Zhang, Lawrence X. Yu. Dissolution Testing for Solid Oral Drug Products: Theoretical Considerations Pharmaceuticals LP, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs. American Pharmaceutical Review. 2004
- (31) : A. Bouklouze, Y. Cherrah. Validation des procédures analytiques selon la nouvelle approche basée sur l'erreur totale (profil d'exactitude). Les technologies de laboratoires. 2009

- (32): Max Feinberg. Approche globale et harmonisée de la validation. Spectra analyse n° 249. 2006
- (33): A. Bouabidi, E. Rozet, M. Fillet, E. Ziemons, E. Chapuzet, B. Mertens, R. Klinkenberg, A. Ceccato, M. Talbi, B. Streef, A. Bouklouze, B. Boulanger, Ph. Hubert. Critical analysis of several analytical method validation strategies in the framework of the fit for purpose concept; Journal of Chromatography A 2009
- (34): Joachim Ermer, John H. McB. Miller. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice 1^{ière} édition 2004
- (35): Kim Huynh-Ba. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, methodologies, and best practices. 1^{ière} édition 2008
- (36): Satinder Ahuja, Stephen Scypinski. Handbook of modern pharmaceutical analysis 1^{ière} édition 2001
- (37): Shayne C. Gad. Handbook of pharmaceutical biotechnology 1^{ière} édition 2007
- (38): O. Quattrocchi, G. Martin, D. Runser, R. Iser, F. Xi, H. Pappa. Transfer of analytical procedures: A proposal for a new general information chapter. Pharmacopeial Forum vol. 35(5) [Sept–Oct. 2009]
- (39): Eric Rozet Improvement of the predictive character of test results issued from analytical methods life cycle. Thesis academic year 2007-2008
- (40): F. Minois-Offroy. Transfert des méthodes analytiques : méthodologie. Commission SFSTP. STP Pharma Pratiques 2002
- (41): Zongming Gao, Terry Moore, Anjanette P. Smith, William Doub, Benjamin Westenberger, and Lucinda Buhse. Gauge repeatability and reproducibility for accessing variability during dissolution testing: A technical note. AAPS PharmSciTech 2007

Annexes :

Annexe 1 :

Règle de décision pour les approches statistiques destinées à l'évaluation de la fidélité du transfert analytique :



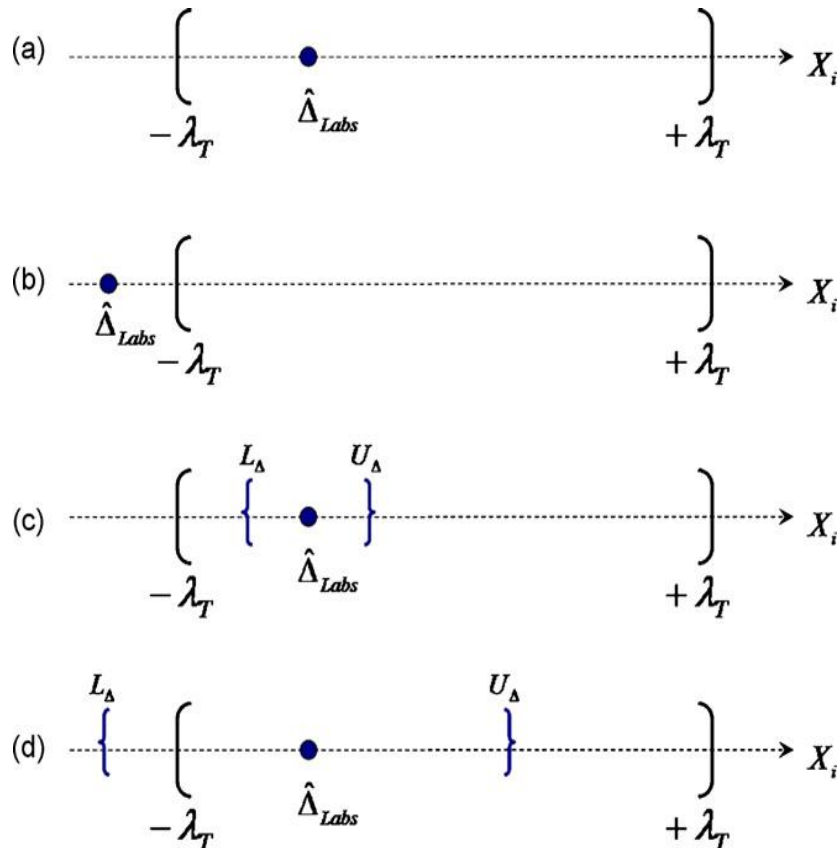
(A et b) L'approche descriptive, où (a) est acceptable et (b) non.

(C et D) L'approche par l'équivalence, le cas (c) accepté et (d) rejeté.

$RSD_{IP, 2}$: l'écart type relatif de la fidélité intermédiaire (IP) du laboratoire receveur; $\lambda_{RSD_{IP}}$ est la limite d'acceptation de la fidélité et $L_{U, RSD_{IP, 2}}$ est la limite supérieure de l'intervalle de confiance du $RSD_{IP, 2}$.

Annexe 2 :

Règle de décision pour les approches statistiques dédiées à l'évaluation de la justesse du transfert.



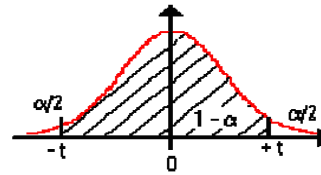
(A et b) L'approche descriptive, où (a) est acceptable et (b) non.

(C et D) L'approche d'équivalence, le cas (c) le transfert est acceptable et (d) non. Δ_{Labs} : Bias entre les deux laboratoires; $[-\lambda_T, +\lambda_T]$ sont les limites d'acceptation pour la justesse et $[L_{\Delta}, U_{\Delta}]$ est l'intervalle de confiance du biais.

Annexe 3 :

Table de la Loi de Student

Cette table donne les fractiles de la loi de Student à v degrés de liberté : valeur t ayant la probabilité α d'être dépassée en valeur absolue :
 $P(-t < T < t) = 1 - \alpha$.
 Ou : $P(T < -t) = \alpha/2 = P(T > t)$



| | α bilatéral | | | | 1 - α / 2 (unilatéral) | | | | v (degré de liberté) | | | | | | |
|----|-------------|--------|--------|--------|------------------------|--------|--------|--------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| | 0.9 | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.05 | 0.02 | 0.01 | 0.005 | 0.001 | |
| | 0.55 | 0.6 | 0.65 | 0.7 | 0.8 | 1.3764 | 0.85 | 0.9 | 0.95 | 0.975 | 0.99 | 0.995 | 0.9975 | 0.9995 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.1584 | 0.3249 | 0.5095 | 0.7265 | 1 | 1.3764 | 1.9626 | 3.0777 | 6.3137 | 12.706 | 31.821 | 63.656 | 127.32 | 636.58 | |
| 2 | 0.1421 | 0.2887 | 0.4447 | 0.6172 | 0.8165 | 1.0607 | 1.3862 | 1.8856 | 2.92 | 4.3027 | 6.9645 | 9.925 | 14.089 | 31.6 | |
| 3 | 0.1366 | 0.2767 | 0.4242 | 0.5844 | 0.7649 | 0.9785 | 1.2498 | 1.6377 | 2.3534 | 3.1824 | 4.5407 | 5.8408 | 7.4532 | 12.924 | |
| 4 | 0.1338 | 0.2707 | 0.4142 | 0.5686 | 0.7407 | 0.941 | 1.1896 | 1.5332 | 2.1318 | 2.7765 | 3.7469 | 4.6041 | 5.5975 | 8.6101 | |
| 5 | 0.1322 | 0.2672 | 0.4082 | 0.5594 | 0.7267 | 0.9195 | 1.1558 | 1.4759 | 2.015 | 2.5706 | 3.3649 | 4.0321 | 4.7733 | 6.8685 | |
| 6 | 0.1311 | 0.2648 | 0.4043 | 0.5534 | 0.7176 | 0.9057 | 1.1342 | 1.4398 | 1.9432 | 2.4469 | 3.1427 | 3.7074 | 4.3168 | 5.9587 | |
| 7 | 0.1303 | 0.2632 | 0.4015 | 0.5491 | 0.7111 | 0.896 | 1.1192 | 1.4149 | 1.8946 | 2.3646 | 2.9979 | 3.4995 | 4.0294 | 5.4081 | |
| 8 | 0.1297 | 0.2619 | 0.3995 | 0.5459 | 0.7064 | 0.8889 | 1.1081 | 1.3968 | 1.8595 | 2.306 | 2.8965 | 3.3554 | 3.8325 | 5.0414 | |
| 9 | 0.1293 | 0.261 | 0.3979 | 0.5435 | 0.7027 | 0.8834 | 1.0997 | 1.383 | 1.8331 | 2.2622 | 2.8214 | 3.2498 | 3.6896 | 4.7809 | |
| 10 | 0.1289 | 0.2602 | 0.3966 | 0.5415 | 0.6998 | 0.8791 | 1.0931 | 1.3722 | 1.8125 | 2.2281 | 2.7638 | 3.1693 | 3.5814 | 4.5868 | |
| 11 | 0.1286 | 0.2596 | 0.3956 | 0.5399 | 0.6974 | 0.8755 | 1.0877 | 1.3634 | 1.7959 | 2.201 | 2.7181 | 3.1058 | 3.4966 | 4.4369 | |
| 12 | 0.1283 | 0.259 | 0.3947 | 0.5386 | 0.6955 | 0.8726 | 1.0832 | 1.3562 | 1.7823 | 2.1788 | 2.681 | 3.0545 | 3.4284 | 4.3178 | |
| 13 | 0.1281 | 0.2586 | 0.394 | 0.5375 | 0.6938 | 0.8702 | 1.0795 | 1.3502 | 1.7709 | 2.1604 | 2.6503 | 3.0123 | 3.3725 | 4.2209 | |
| 14 | 0.128 | 0.2582 | 0.3933 | 0.5366 | 0.6924 | 0.8681 | 1.0763 | 1.345 | 1.7613 | 2.1448 | 2.6245 | 2.9768 | 3.3257 | 4.1403 | |
| 15 | 0.1278 | 0.2579 | 0.3928 | 0.5357 | 0.6912 | 0.8662 | 1.0735 | 1.3406 | 1.7531 | 2.1315 | 2.6025 | 2.9467 | 3.286 | 4.0728 | |
| 16 | 0.1277 | 0.2576 | 0.3923 | 0.535 | 0.6901 | 0.8647 | 1.0711 | 1.3368 | 1.7459 | 2.1199 | 2.5835 | 2.9208 | 3.252 | 4.0149 | |
| 17 | 0.1276 | 0.2573 | 0.3919 | 0.5344 | 0.6892 | 0.8633 | 1.069 | 1.3334 | 1.7396 | 2.1098 | 2.5669 | 2.8982 | 3.2224 | 3.9651 | |
| 18 | 0.1274 | 0.2571 | 0.3915 | 0.5338 | 0.6884 | 0.862 | 1.0672 | 1.3304 | 1.7341 | 2.1009 | 2.5524 | 2.8784 | 3.1966 | 3.9217 | |
| 19 | 0.1274 | 0.2569 | 0.3912 | 0.5333 | 0.6876 | 0.861 | 1.0655 | 1.3277 | 1.7291 | 2.093 | 2.5395 | 2.8609 | 3.1737 | 3.8833 | |
| 20 | 0.1273 | 0.2567 | 0.3909 | 0.5329 | 0.687 | 0.86 | 1.064 | 1.3253 | 1.7247 | 2.086 | 2.528 | 2.8453 | 3.1534 | 3.8496 | |
| 21 | 0.1272 | 0.2566 | 0.3906 | 0.5325 | 0.6864 | 0.8591 | 1.0627 | 1.3232 | 1.7207 | 2.0796 | 2.5176 | 2.8314 | 3.1352 | 3.8193 | |
| 22 | 0.1271 | 0.2564 | 0.3904 | 0.5321 | 0.6858 | 0.8583 | 1.0614 | 1.3212 | 1.7171 | 2.0739 | 2.5083 | 2.8188 | 3.1188 | 3.7922 | |
| 23 | 0.1271 | 0.2563 | 0.3902 | 0.5317 | 0.6853 | 0.8575 | 1.0603 | 1.3195 | 1.7139 | 2.0687 | 2.4999 | 2.8073 | 3.104 | 3.7676 | |
| 24 | 0.127 | 0.2562 | 0.39 | 0.5314 | 0.6848 | 0.8569 | 1.0593 | 1.3178 | 1.7109 | 2.0639 | 2.4922 | 2.797 | 3.0905 | 3.7454 | |
| 25 | 0.1269 | 0.2561 | 0.3898 | 0.5312 | 0.6844 | 0.8562 | 1.0584 | 1.3163 | 1.7081 | 2.0595 | 2.4851 | 2.7874 | 3.0782 | 3.7251 | |
| 26 | 0.1269 | 0.256 | 0.3896 | 0.5309 | 0.684 | 0.8557 | 1.0575 | 1.315 | 1.7056 | 2.0555 | 2.4786 | 2.7787 | 3.0669 | 3.7067 | |
| 27 | 0.1268 | 0.2559 | 0.3894 | 0.5306 | 0.6837 | 0.8551 | 1.0567 | 1.3137 | 1.7033 | 2.0518 | 2.4727 | 2.7707 | 3.0565 | 3.6895 | |
| 28 | 0.1268 | 0.2558 | 0.3893 | 0.5304 | 0.6834 | 0.8546 | 1.056 | 1.3125 | 1.7011 | 2.0484 | 2.4671 | 2.7633 | 3.047 | 3.6739 | |
| 29 | 0.1268 | 0.2557 | 0.3892 | 0.5302 | 0.683 | 0.8542 | 1.0553 | 1.3114 | 1.6991 | 2.0452 | 2.462 | 2.7564 | 3.038 | 3.6595 | |
| 30 | 0.1267 | 0.2556 | 0.389 | 0.53 | 0.6828 | 0.8538 | 1.0547 | 1.3104 | 1.6973 | 2.0423 | 2.4573 | 2.75 | 3.0298 | 3.646 | |
| 31 | 0.1267 | 0.2555 | 0.3889 | 0.5298 | 0.6825 | 0.8534 | 1.0541 | 1.3095 | 1.6955 | 2.0395 | 2.4528 | 2.744 | 3.0221 | 3.6335 | |
| 32 | 0.1267 | 0.2555 | 0.3888 | 0.5297 | 0.6822 | 0.853 | 1.0535 | 1.3086 | 1.6939 | 2.0369 | 2.4487 | 2.7385 | 3.0149 | 3.6218 | |

Annexe 4 :

| Princeps | |
|----------|----------|
| Donneur | Receveur |
| 98,98 | 95,97 |
| 100,1 | 94,88 |
| 101,49 | 97,41 |
| 101,94 | 98,15 |
| 102,18 | 96,72 |
| 102,32 | 96,62 |
| 96,88 | 96,68 |
| 101,49 | 101,36 |
| 99,95 | 94,44 |
| 101 | 98,21 |
| 100,74 | 102,19 |
| 98,71 | 102,17 |
| 100,4 | 95,25 |
| 102,72 | 98,77 |
| 102,21 | 95,89 |
| 102,21 | 98,88 |
| 105,26 | 98,39 |
| 100,46 | 96,94 |
| Moyenne | 101,06 |
| Variance | 3,37 |

| Générique 1 | | |
|-------------|---------|----------|
| | Donneur | Receveur |
| | 102,16 | 100,49 |
| | 103,16 | 102,16 |
| | 102,69 | 103,15 |
| | 101,37 | 100,28 |
| | 103,38 | 99,8 |
| | 103,53 | 99,46 |
| | 103,25 | 99,96 |
| | 103,58 | 99,49 |
| | 103,81 | 100,03 |
| | 101,25 | 99,56 |
| | 103,6 | 97,71 |
| | 100,82 | 100,17 |
| | 104,05 | 103,72 |
| | 104,76 | 101,98 |
| | 104,63 | 99,86 |
| | 103,42 | 100,78 |
| | 99,68 | 101,09 |
| | 105,96 | 101,48 |
| Moyenne | 103,06 | 100,62 |
| Variance | 2,34 | 2,10 |

| Générique 2 | | |
|-------------|---------|----------|
| | Donneur | Receveur |
| | 75,82 | 56,78 |
| | 68,68 | 60,17 |
| | 59,7 | 54,55 |
| | 61,43 | 57,12 |
| | 63,05 | 54,28 |
| | 71 | 56,27 |
| | 58,92 | 72,32 |
| | 59,67 | 66,09 |
| | 56,85 | 58,52 |
| | 65,69 | 50,51 |
| | 58,04 | 59,61 |
| | 54,35 | 63,57 |
| | 71,35 | 52,52 |
| | 75,74 | 61,18 |
| | 65,63 | 57,94 |
| | 48,62 | 52,26 |
| | 72,2 | 59,6 |
| | 70,28 | 58,13 |
| Moyenne | 64,28 | 58,41 |
| Variance | 58,83 | 27,57 |

Annexe 5:

| Princeps (Donneur) | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|----------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 98,98 | 96,88 | 100,4 | |
| | 100,1 | 101,49 | 102,72 | |
| | 101,49 | 99,95 | 102,21 | |
| | 101,94 | 101 | 102,21 | |
| | 102,18 | 100,74 | 105,26 | |
| | 102,32 | 98,71 | 100,46 | Moyenne totale |
| Moyenne | 101,17 | 99,795 | 102,21 | 101,06 |
| Variance | 1,79 | 2,98 | 3,18 | |
| Ecart-type | 1,34 | 1,73 | 1,78 | |
| Ecart-type (total) | 1,61 | | | |
| Variance (totale) | 2,61 | | | |

| G1 (Donneur) | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|----------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 102,16 | 103,25 | 104,05 | |
| | 103,16 | 103,58 | 104,76 | |
| | 102,69 | 103,81 | 104,63 | |
| | 101,37 | 101,25 | 103,42 | |
| | 103,38 | 103,6 | 99,68 | |
| | 103,53 | 100,82 | 105,96 | Moyenne totale |
| Moyenne | 102,72 | 102,72 | 103,75 | 103,06 |
| Variance | 0,68 | 1,75 | 4,68 | |
| Ecart-type | 0,83 | 1,32 | 2,16 | |
| Ecart-type (total) | 1,44 | | | |
| Variance (totale) | 2,07 | | | |

| G2 (Donneur) | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|----------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 75,82 | 58,92 | 71,35 | |
| | 68,68 | 59,67 | 75,74 | |
| | 59,7 | 56,83 | 65,63 | |
| | 61,43 | 65,68 | 48,62 | |
| | 63,05 | 58,04 | 72,2 | |
| | 71 | 54,33 | 70,2 | Moyenne totale |
| Moyenne | 66,61 | 58,92 | 67,30 | 64,28 |
| Variance | 39,13 | 14,46 | 94,45 | |
| Ecart-type | 6,25 | 3,80 | 9,72 | |
| Ecart-type (total) | 6,59 | | | |
| Variance (totale) | 43,46 | | | |

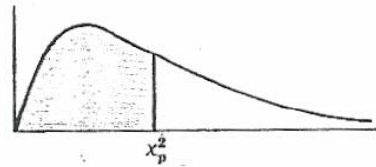
| Princeps (Receveur) | | | | |
|---------------------|---------|---------|---------|------------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 95,968 | 96,68 | 95,25 | |
| | 94,88 | 101,36 | 98,77 | |
| | 97,41 | 94,44 | 95,89 | |
| | 98,15 | 98,21 | 98,88 | |
| | 96,72 | 102,19 | 98,39 | |
| | 96,62 | 102,17 | 96,94 | Moyenne générale |
| Moyenne | 96,62 | 99,17 | 97,35 | 97,72 |
| Variance | 1,29 | 10,48 | 2,43 | |
| Ecart-type | 1,13 | 3,24 | 1,56 | |
| Ecart-type (total) | 1,98 | | | |
| Variance (totale) | 3,91 | | | |

| G1 (Receveur) | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|------------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 100,49 | 99,96 | 103,72 | |
| | 102,16 | 99,49 | 101,98 | |
| | 103,15 | 100,03 | 99,86 | |
| | 100,28 | 99,56 | 100,78 | |
| | 99,8 | 97,71 | 101,09 | |
| | 99,46 | 100,17 | 101,48 | Moyenne générale |
| Moyenne | 100,89 | 99,48 | 101,48 | 100,62 |
| Variance | 2,10 | 0,83 | 1,71 | |
| Ecart-type | 1,45 | 0,911 | 1,31 | |
| Ecart-type (total) | 1,22 | | | |
| Variance (totale) | 1,49 | | | |

| G2 (Receveur) | | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|------------------|
| | Série 1 | Série 2 | Série 3 | |
| | 56,78 | 72,32 | 52,52 | |
| | 60,17 | 66,09 | 61,18 | |
| | 54,55 | 58,52 | 57,94 | |
| | 57,12 | 50,51 | 52,26 | |
| | 54,28 | 59,61 | 59,6 | |
| | 56,27 | 63,57 | 58,13 | Moyenne générale |
| Moyenne | 56,53 | 61,77 | 56,94 | 58,41 |
| Variance | 4,54 | 55,04 | 13,78 | |
| Ecart-type | 2,13 | 7,42 | 3,71 | |
| Ecart-type (total) | 4,42 | | | |
| Variance (totale) | 19,54 | | | |

Annexe 6 :

VALEURS DES CENTILES (χ_p^2)
pour la
DISTRIBUTION du KHI-DEUX
en fonction du nombre ν de degrés de liberté
(aire en grisé = p)



| ν | $\chi_{0,995}^2$ | $\chi_{0,99}^2$ | $\chi_{0,975}^2$ | $\chi_{0,95}^2$ | $\chi_{0,90}^2$ | $\chi_{0,75}^2$ | $\chi_{0,50}^2$ | $\chi_{0,25}^2$ | $\chi_{0,10}^2$ | $\chi_{0,05}^2$ | $\chi_{0,025}^2$ | $\chi_{0,01}^2$ | $\chi_{0,005}^2$ |
|-------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| 1 | 7,88 | 6,63 | 5,02 | 3,84 | 2,71 | 1,32 | 0,455 | 0,102 | 0,0158 | 0,0039 | 0,0010 | 0,0002 | 0,0000 |
| 2 | 10,6 | 9,21 | 7,38 | 5,99 | 4,61 | 2,77 | 1,39 | 0,575 | 0,211 | 0,103 | 0,0506 | 0,0201 | 0,0100 |
| 3 | 12,8 | 11,3 | 9,35 | 7,81 | 6,25 | 4,11 | 2,37 | 1,21 | 0,584 | 0,352 | 0,216 | 0,115 | 0,072 |
| 4 | 14,9 | 13,3 | 11,1 | 9,49 | 7,78 | 5,39 | 3,36 | 1,92 | 1,06 | 0,711 | 0,484 | 0,297 | 0,207 |
| 5 | 16,7 | 15,1 | 12,8 | 11,1 | 9,24 | 6,63 | 4,35 | 2,67 | 1,61 | 1,15 | 0,831 | 0,554 | 0,412 |
| 6 | 18,5 | 16,8 | 14,4 | 12,6 | 10,6 | 7,84 | 5,35 | 3,45 | 2,20 | 1,64 | 1,24 | 0,872 | 0,676 |
| 7 | 20,3 | 18,5 | 16,0 | 14,1 | 12,0 | 9,04 | 6,35 | 4,25 | 2,83 | 2,17 | 1,69 | 1,24 | 0,989 |
| 8 | 22,0 | 20,1 | 17,5 | 15,5 | 13,4 | 10,2 | 7,34 | 5,07 | 3,49 | 2,73 | 2,18 | 1,65 | 1,34 |
| 9 | 23,6 | 21,7 | 19,0 | 16,9 | 14,7 | 11,4 | 8,34 | 5,90 | 4,17 | 3,33 | 2,70 | 2,09 | 1,73 |
| 10 | 25,2 | 23,2 | 20,5 | 18,3 | 16,0 | 12,5 | 9,34 | 6,74 | 4,87 | 3,94 | 3,25 | 2,56 | 2,16 |
| 11 | 26,8 | 24,7 | 21,9 | 19,7 | 17,3 | 13,7 | 10,3 | 7,58 | 5,58 | 4,57 | 3,82 | 3,05 | 2,60 |
| 12 | 28,3 | 26,2 | 23,3 | 21,0 | 18,5 | 14,8 | 11,3 | 8,44 | 6,30 | 5,23 | 4,40 | 3,57 | 3,07 |
| 13 | 29,8 | 27,7 | 24,7 | 22,4 | 19,8 | 16,0 | 12,3 | 9,30 | 7,04 | 5,89 | 5,01 | 4,11 | 3,57 |
| 14 | 31,3 | 29,1 | 26,1 | 23,7 | 21,1 | 17,1 | 13,3 | 10,2 | 7,79 | 6,57 | 5,63 | 4,66 | 4,07 |
| 15 | 32,8 | 30,6 | 27,5 | 25,0 | 22,3 | 18,2 | 14,3 | 11,0 | 8,55 | 7,26 | 6,26 | 5,23 | 4,60 |
| 16 | 34,3 | 32,0 | 28,8 | 26,3 | 23,5 | 19,4 | 15,3 | 11,9 | 9,31 | 7,96 | 6,91 | 5,81 | 5,14 |
| 17 | 35,7 | 33,4 | 30,2 | 27,6 | 24,8 | 20,5 | 16,3 | 12,8 | 10,1 | 8,67 | 7,56 | 6,41 | 5,70 |
| 18 | 37,2 | 34,8 | 31,5 | 28,9 | 26,0 | 21,6 | 17,3 | 13,7 | 10,9 | 9,39 | 8,23 | 7,01 | 6,26 |
| 19 | 38,6 | 36,2 | 32,9 | 30,1 | 27,2 | 22,7 | 18,3 | 14,6 | 11,7 | 10,1 | 8,91 | 7,63 | 6,84 |
| 20 | 40,0 | 37,6 | 34,2 | 31,4 | 28,4 | 23,8 | 19,3 | 15,5 | 12,4 | 10,9 | 9,59 | 8,26 | 7,43 |
| 21 | 41,4 | 38,9 | 35,5 | 32,7 | 29,6 | 24,9 | 20,3 | 16,3 | 13,2 | 11,6 | 10,3 | 8,90 | 8,03 |
| 22 | 42,8 | 40,3 | 36,8 | 33,9 | 30,8 | 26,0 | 21,3 | 17,2 | 14,0 | 12,3 | 11,0 | 9,54 | 8,64 |
| 23 | 44,2 | 41,6 | 38,1 | 35,2 | 32,0 | 27,1 | 22,3 | 18,1 | 14,8 | 13,1 | 11,7 | 10,2 | 9,26 |
| 24 | 45,6 | 43,0 | 39,4 | 36,4 | 33,2 | 28,2 | 23,3 | 19,0 | 15,7 | 13,8 | 12,4 | 10,9 | 9,89 |
| 25 | 46,9 | 44,3 | 40,6 | 37,7 | 34,4 | 29,3 | 24,3 | 19,9 | 16,5 | 14,6 | 13,1 | 11,5 | 10,5 |
| 26 | 48,3 | 45,6 | 41,9 | 38,9 | 35,6 | 30,4 | 25,3 | 20,8 | 17,3 | 15,4 | 13,8 | 12,2 | 11,2 |
| 27 | 49,6 | 47,0 | 43,2 | 40,1 | 36,7 | 31,5 | 26,3 | 21,7 | 18,1 | 16,2 | 14,6 | 12,9 | 11,8 |
| 28 | 51,0 | 48,3 | 44,5 | 41,3 | 37,9 | 32,6 | 27,3 | 22,7 | 18,9 | 16,9 | 15,3 | 13,6 | 12,5 |
| 29 | 52,3 | 49,6 | 45,7 | 42,6 | 39,1 | 33,7 | 28,3 | 23,6 | 19,8 | 17,7 | 16,0 | 14,3 | 13,1 |
| 30 | 53,7 | 50,9 | 47,0 | 43,8 | 40,3 | 34,8 | 29,3 | 24,5 | 20,6 | 18,5 | 16,8 | 15,0 | 13,8 |
| 40 | 66,8 | 63,7 | 59,3 | 55,8 | 51,8 | 45,6 | 39,3 | 33,7 | 29,1 | 26,5 | 24,4 | 22,2 | 20,7 |
| 50 | 79,5 | 76,2 | 71,4 | 67,5 | 63,2 | 56,3 | 49,3 | 42,9 | 37,7 | 34,8 | 32,4 | 29,7 | 28,0 |
| 60 | 92,0 | 88,4 | 83,3 | 79,1 | 74,4 | 67,0 | 59,3 | 52,3 | 46,5 | 43,2 | 40,5 | 37,5 | 35,5 |
| 70 | 104,2 | 100,4 | 95,0 | 90,5 | 85,5 | 77,6 | 69,3 | 61,7 | 55,3 | 51,7 | 48,8 | 45,4 | 43,3 |
| 80 | 116,3 | 112,3 | 106,6 | 101,9 | 96,6 | 88,1 | 79,3 | 71,1 | 64,3 | 60,4 | 57,2 | 53,5 | 51,2 |
| 90 | 128,3 | 124,1 | 118,1 | 113,1 | 107,6 | 98,6 | 89,3 | 80,6 | 73,3 | 69,1 | 65,6 | 61,8 | 59,2 |
| 100 | 140,2 | 135,8 | 129,6 | 124,3 | 118,5 | 109,1 | 99,3 | 90,1 | 82,4 | 77,9 | 74,2 | 70,1 | 67,3 |

Annexe 7:

| Donneur | Princeps | | | | |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 8,36 | 49,51 | 84,66 | 98,98 | 101,55 |
| Série 1 | 10,04 | 67,88 | 93,57 | 100,10 | 101,24 |
| Série 1 | 15,99 | 71,83 | 96,39 | 101,49 | 102,91 |
| Série1 | 18,12 | 75,49 | 97,41 | 101,94 | 102,58 |
| Série1 | 15,53 | 71,95 | 96,52 | 102,18 | 103,33 |
| Série1 | 15,62 | 73,17 | 97,95 | 102,32 | 102,88 |
| Série 2 | 11,51 | 37,85 | 82,62 | 96,88 | 99,53 |
| Série 2 | 16,95 | 55,97 | 95,46 | 101,49 | 103,77 |
| Série 2 | 16,42 | 55,18 | 93,38 | 99,95 | 100,86 |
| Série 2 | 18,82 | 55,73 | 84,03 | 101,00 | 102,48 |
| Série 2 | 20,25 | 57,07 | 90,48 | 100,74 | 102,63 |
| Série 2 | 16,60 | 64,47 | 92,83 | 98,71 | 100,29 |
| Série 3 | 6,89 | 40,37 | 85,29 | 100,40 | 104,02 |
| Série 3 | 12,40 | 61,96 | 97,49 | 102,72 | 104,36 |
| Série 3 | 21,01 | 79,52 | 98,83 | 102,21 | 103,31 |
| Série 3 | 14,79 | 68,32 | 105,76 | 102,21 | 111,67 |
| Série 3 | 13,81 | 69,97 | 99,05 | 105,26 | 106,77 |
| Série 3 | 8,85 | 51,70 | 92,39 | 100,46 | 101,40 |

| Receveur | Princeps | | | | |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 9,44 | 41,51 | 79,49 | 95,968 | 97,56 |
| Série 1 | 11,71 | 57,70 | 87,91 | 94,88 | 97,81 |
| Série 1 | 15,39 | 60,26 | 90,11 | 97,41 | 98,84 |
| Série1 | 17,17 | 60,97 | 94,10 | 98,15 | 96,42 |
| Série1 | 16,92 | 61,02 | 95,36 | 96,72 | 98,16 |
| Série1 | 14,64 | 62,50 | 90,38 | 96,62 | 94,51 |
| Série 2 | 6,89 | 34,07 | 78,74 | 96,68 | 98,84 |
| Série 2 | 10,69 | 69,80 | 95,28 | 101,36 | 101,84 |
| Série 2 | 17,22 | 40,65 | 71,13 | 94,44 | 100,17 |
| Série 2 | 10,83 | 60,05 | 88,65 | 98,21 | 101,49 |
| Série 2 | 19,84 | 71,94 | 99,70 | 102,19 | 102,26 |
| Série 2 | 17,81 | 80,89 | 99,01 | 102,17 | 101,94 |
| Série 3 | 8,62 | 25,13 | 83,54 | 91,17 | 91,17 |
| Série 3 | 13,74 | 37,12 | 92,04 | 96,43 | 96,43 |
| Série 3 | 17,65 | 57,76 | 95,38 | 98,15 | 98,15 |
| Série 3 | 15,88 | 78,31 | 97,25 | 98,11 | 98,11 |
| Série 3 | 15,90 | 58,96 | 91,37 | 97,37 | 97,37 |
| Série 3 | 11,92 | 63,04 | 90,99 | 96,69 | 96,69 |

| Générique 1 | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Donneur | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 51,41 | 92,17 | 101,70 | 102,16 | 102,94 |
| Série 1 | 50,59 | 93,93 | 102,98 | 103,17 | 103,58 |
| Série 1 | 53,74 | 97,29 | 102,68 | 102,69 | 103,68 |
| Série1 | 51,41 | 93,81 | 101,35 | 101,37 | 102,13 |
| Série1 | 51,52 | 95,16 | 103,07 | 103,38 | 104,07 |
| Série1 | 49,68 | 93,59 | 103,14 | 103,53 | 103,67 |
| Série 2 | 58,45 | 97,71 | 103,77 | 103,25 | 103,41 |
| Série 2 | 53,85 | 95,38 | 104,05 | 103,58 | 103,86 |
| Série 2 | 51,99 | 99,21 | 104,46 | 103,81 | 103,86 |
| Série 2 | 59,13 | 98,68 | 99,73 | 101,25 | 100,91 |
| Série 2 | 54,27 | 95,81 | 103,21 | 103,60 | 103,78 |
| Série 2 | 59,39 | 96,26 | 102,00 | 100,82 | 100,24 |
| Série 3 | 49,61 | 91,04 | 100,80 | 104,05 | 104,46 |
| Série 3 | 41,70 | 91,18 | 104,14 | 104,76 | 105,12 |
| Série 3 | 41,62 | 93,48 | 104,60 | 104,63 | 105,47 |
| Série 3 | 46,30 | 96,63 | 103,09 | 103,42 | 104,00 |
| Série 3 | 44,80 | 92,11 | 98,86 | 99,68 | 98,56 |
| Série 3 | 44,91 | 97,24 | 105,27 | 105,86 | 105,36 |

| Générique 1 | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Receveur | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 57,12 | 98,29 | 98,48 | 100,49 | 101,71 |
| Série 1 | 53,39 | 98,64 | 96,56 | 102,16 | 100,32 |
| Série 1 | 54,41 | 98,76 | 100,81 | 103,15 | 104,30 |
| Série1 | 58,45 | 97,12 | 101,57 | 100,28 | 100,03 |
| Série1 | 53,02 | 92,79 | 95,54 | 99,80 | 100,11 |
| Série1 | 58,66 | 96,55 | 101,62 | 99,46 | 101,06 |
| Série 2 | 51,76 | 96,00 | 93,66 | 99,96 | 100,89 |
| Série 2 | 47,01 | 96,58 | 93,99 | 99,49 | 101,04 |
| Série 2 | 50,08 | 97,60 | 99,79 | 100,03 | 101,53 |
| Série 2 | 51,32 | 96,67 | 99,67 | 99,56 | 99,87 |
| Série 2 | 50,53 | 92,41 | 98,28 | 97,71 | 99,48 |
| Série 2 | 48,46 | 97,43 | 97,53 | 100,17 | 99,98 |
| Série 3 | 57,34 | 97,87 | 99,90 | 103,72 | 104,49 |
| Série 3 | 50,93 | 97,02 | 99,12 | 101,98 | 105,56 |
| Série 3 | 46,58 | 95,55 | 95,77 | 99,86 | 100,43 |
| Série 3 | 55,09 | 98,40 | 101,64 | 100,78 | 102,30 |
| Série 3 | 52,62 | 99,04 | 100,07 | 101,09 | 102,70 |
| Série 3 | 51,87 | 91,71 | 95,47 | 101,49 | 95,14 |

| | Générique 2 | | | | |
|---------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Donneur | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 1,53 | 20,95 | 36,79 | 75,82 | 88,55 |
| Série 1 | 0,37 | 6,73 | 26,44 | 68,68 | 81,07 |
| Série 1 | 0,18 | 5,01 | 25,51 | 59,70 | 73,77 |
| Série1 | 0,20 | 10,73 | 32,60 | 61,43 | 74,94 |
| Série1 | 0,20 | 8,91 | 27,44 | 63,05 | 79,39 |
| Série1 | 0,40 | 10,38 | 33,64 | 71,01 | 85,74 |
| Série 2 | 0,17 | 0,23 | 9,90 | 58,92 | 69,05 |
| Série 2 | 0,14 | 7,40 | 30,24 | 59,67 | 78,75 |
| Série 2 | 0,12 | 3,83 | 19,73 | 56,84 | 76,55 |
| Série 2 | 0,12 | 8,23 | 30,62 | 65,69 | 81,00 |
| Série 2 | 0,09 | 4,51 | 23,44 | 58,04 | 75,07 |
| Série 2 | 0,10 | 1,89 | 18,20 | 54,34 | 74,44 |
| Série 3 | 0,19 | 12,39 | 40,52 | 71,35 | 87,24 |
| Série 3 | 0,15 | 11,12 | 43,28 | 75,74 | 88,01 |
| Série 3 | 0,13 | 7,66 | 33,06 | 65,63 | 82,21 |
| Série 3 | 0,11 | 2,76 | 21,66 | 48,62 | 71,35 |
| Série 3 | 0,23 | 23,09 | 51,81 | 72,20 | 85,97 |
| Série 3 | 0,18 | 17,90 | 46,09 | 70,28 | 83,42 |

| | Générique 2 | | | | |
|----------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Receveur | 10 minutes | 20 minutes | 30 minutes | 45 minutes | 60 minutes |
| Série 1 | 0,83 | 10,29 | 22,66 | 56,78 | 76,39 |
| Série 1 | 0,24 | 6,63 | 26,60 | 60,17 | 74,95 |
| Série 1 | 0,14 | 4,13 | 21,16 | 54,55 | 70,38 |
| Série1 | 0,14 | 8,52 | 28,41 | 57,12 | 70,08 |
| Série1 | 0,13 | 6,01 | 22,80 | 54,28 | 69,24 |
| Série1 | 0,23 | 5,55 | 23,33 | 56,27 | 71,84 |
| Série 2 | 0,84 | 16,34 | 38,02 | 72,32 | 86,40 |
| Série 2 | 0,24 | 8,14 | 31,81 | 66,09 | 77,38 |
| Série 2 | 0,15 | 5,92 | 27,35 | 58,52 | 72,83 |
| Série 2 | 0,14 | 6,12 | 24,85 | 50,51 | 67,29 |
| Série 2 | 0,19 | 14,04 | 34,83 | 59,61 | 72,90 |
| Série 2 | 0,26 | 12,69 | 35,81 | 63,57 | 76,13 |
| Série 3 | 0,17 | 5,95 | 23,63 | 52,52 | 72,74 |
| Série 3 | 0,13 | 8,35 | 33,17 | 61,18 | 75,46 |
| Série 3 | 0,12 | 5,43 | 24,96 | 57,94 | 75,12 |
| Série 3 | 0,15 | 4,99 | 23,89 | 52,26 | 72,17 |
| Série 3 | 0,14 | 12,52 | 34,28 | 59,60 | 73,74 |
| Série 3 | 0,13 | 9,26 | 30,03 | 58,13 | 73,62 |

تطبيق بعض النهج الإحصائية لنقل حركية ذوبان الديكلوفيناك صوديوم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية :

من طرف

السيدة: رضوان خديجة

المزداة في: 26 / 04 / 83

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقل الإجراءات التحليلية. تثبيت تحليفي. حركية الذوبان. كيميومي. ديكلوفيناك صوديوم

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد: عبد العزيز بوكروز

أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية

أعضاء

السيد: رضوان أبوقال
أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد: مصطفى الدراوي
أستاذ في الكيمياء التحليلية