

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES

Faculté des sciences de l'ingénieur



Mémoire

De fin d'étude pour l'obtention du diplôme de master en génie des procédés organique et
macromoléculaire

Spécialiste :
Génie des procédés industriel

THEME

**Validation du médicament venlafaxine par
la méthode d'analyse UV visible par des
calculs statistiques**

Présenté par :

M^{lle} BEN BOUABDELLAH Amina
M^{lle} SAIDI Meriem

Membres du jury :

Pr HACHEMI Messaoud
Pr AKSAS .H
Dr OUSLIMANI

Promoteur :

Dr Aissat .fetta.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

Remerciements :

D'abord, nous remercions « Dieux », le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail et pour le mener à terme.

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et notre profonde respect à notre promotrice Madame **AISSAT FETTA** .pour avoir dirigé ce travail, pour ces conseils prodigieux, ses critiques constructives, ses encouragements, sa responsabilité, sa disponibilité ainsi que sa patience.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à Monsieur le **Pr HACHEMI MESSAOUD** doyen de **Faculté des Sciences de l'Ingénieur** d'avoir fait l'honneur d'évaluer ce mémoire.*

*Un remerciement s'adresse à Monsieur **AKSAS .H** le chef de département d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire.*

*Un grand merci au directeur de **CPCM PHARMA** d'Alger plage Monsieur **BOUZIDE** qui nous a accordé l'accès à l'entreprise ainsi que la responsable de laboratoire Madame **GOUSMI** et leur assistante Madame **GALLEZE MALIKA** pour ces encouragements, ces précieux conseils et son soutien moral.*

*Sans oublier également l'équipe de **CPCM PHARMA**.*

Un grand remerciement à tous ceux qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Ben bouabdellah Amina et Saïdi Meriem

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail avec grand amour et fierté :

*A mes chers parent **Abd el kader** et **Amina**, sources de tendresse,
que dieu les gardes et les protèges*

*A mon fiancé **Ali**, mon frère **Billel** et sa femme*

*A ma chère sœur la petite de ma famille **Faiza***

*A ma grande et proche sœur **Zineb** et son marie **Lyes***

*A mes neveux **Abderrahime** et **Abdessamed***

A mes cousines

*A tout membres des familles **Saidi** et **Boumehdi***

*A mon binôme **Amina** et tous **mes amies***

Et à tous ceux que j'aime dans le monde

SAIDI Meriem

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A mon soutien morale, mon exemple éternel, source de joie et de bonheur, celui qui est toujours sacrifier pour me voir réussir, celui qui me donne le courage et la patience pour continuer, que dieu te garde dans son vaste paradis ma meilleure père.

A la source de tendresse, la flamme de mon cœur, la lumière de mes jours la plus belle mère dans le monde ma mère que j'adore celui qui m'a tracé le chemin vers la réussite.

A mon frère Mohamed qui est présent toujours avec moi avec son grand soutien et sa femme Soumia.

A ma grande mère pour leur prières, la clé de mon succès et mon oncle m'hamed et sa femme et tout la famille mechtaoui.

A mes chères sœurs : ouarda, nabila, amel, faiza et soumia pour le témoignage de l'attachement de l'amour et de l'affection que je porte pour lui et leurs maris ainsi que mes nièces : riha, serine, wissam et rimasse et mes neveux : Abderrahmane, Mohamed El amine, et le petit Ali et aussi tout ma famille Ben Bouabdellah.

A ma belle mère HALIMI.M et mon beau père KALEM.M et a mon soutien et sablonneux mon fiancé SMAIL et tout la famille KALEM surtout Mes chères Iman et Hadjer.

A ma sœur et mon binôme Meriem et sa famille Saïdi.

A ma plus belle sœur Ouarda .

A mes amies qui ont toujours aidé et encouragé, qui était toujours a mes coté et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'étude supérieurs.

A notre promotion de Master II en génie des procédés organique.

A celle et ceux qui occupent une place dans mon cœur.

BEN BOUABDELLAH AMINA.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Matériels et matière première	page 29
Tableau 02 : DO de la spécificité	page 32
Tableau 03 : DO des solutions de la linéarité	page 34
Tableau 04 : DO des solutions de la r répétabilité	page 35
Tableau 05 : DO des solutions de la reproductibilité	page 35
Tableau 06 : Paramètres opératoires changés	page 36
Tableau 07 : DO des solutions à 90% de la robustesse	page 37
Tableau 08 : DO des solutions à 100% de la robustesse	page 38
Tableau 09 : DO des solutions à 110% de la robustesse	page 39
Tableau 10 : DO des solutions de la stabilité	page 41
Tableau 11 : Matériels et matière première	page 42
Tableau 12 : DO de la spécificité	page 44
Tableau 13 : DO des solutions de la linéarité	page 45
Tableau 14 : DO des solutions de la répétabilité	page 46
Tableau15 : Résultats des calculs statistiques de la linéarité	page 49
Tableau16 : Résultats des calculs statistiques de l'exactitude page	page 50
Tableau17 : Résultats des calculs statistiques de la répétabilité	page 50
Tableau18 : Résultats des calculs statistiques de la reproductibilité	page 51
Tableau19 : Résultats des calculs statistiques de la robustesse	page 52
Tableau 20 : Résultats des calculs statistiques des limites de détection et de quantification	page 52
Tableau 21 : DO de la spécificité	page 53
Tableau 22 : Résultats des calculs statistiques de la linéarité	page 54
Tableau 23 : Résultats des calculs statistiques de la répétabilité	page 55

Listes des figures

Figure 01 : Profil de spécificité	page 47
Figure 02 : Profil de linéarité jour 01.....	page 48
Figure 03 : Profil de linéarité jour 02.....	page 48
Figure 04 : Profil de linéarité jour 03.....	page 49
Figure 06 : Profil de linéarité jour 01.....	page 53
Figure 07 : Profil de linéarité jour 02.....	page 54
Figure 08 : Profil de linéarité jour 03.....	page 54

Liste des photos

Photo 01 : Formes galénique des médicaments.....	page 11
Photo 02 : Gélules.....	page 13
Photo 03 : Comprimés.....	page 14
Photo 04: Sirops.....	page 14
Photo 05 : Gouttes.....	page 15
Photo 06 : Solutions nasale.....	page 16
Photo 07 : Formes injectables.....	page 16
Photo 08 : Pommades et les gels.....	page 17
Photo 09 : Formes inhalées.....	page 17
Photo 010 : Suppositoires.....	page 18
Photo 11 : Gélule de venlafaxine	page 19
Photo 12 : Appareillage de spectrophotomètre UV visible.....	page 26
Photo 13 : Appareillage de dissolutest	page 28
Photo 14 : Principe actif Venlafaxine HCl et Placébo.....	page 29
Photo 15 : Eau ultra pure	page 30
Photo 16 : Préparation des solutions et analyse par spectrophotomètr.....	page 30,31
Photo 17 : Gélule venlafaxine.....	page 39
Photo 18 : Potassium dihydrogène phosphate et Sodium hydroxyde.....	page 40
Photo 19 : Préparation du milieu	page 40

Liste des abréviations :

SARL : Société à responsabilité limitée.

CPCM : Chimie pharmacie commerce multiple.

ART : Article.

SPA : Société par action.

MED : Médicale.

PHARM : Pharmacie.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

DCI : Dénomination commune international.

pH : Potentiel d'hydrogène.

DM : Dosage microbiologique.

CMPNS : Contrôle microbiologique des produits non stérile.

STE : Stérilité.

REB : Recherche d'entoxine bactérienne.

CP : Rompage particulière.

TIC : Technologies de l'information et de la communication.

FIFO : First in first out.

LIFO : Last in first out.

GED : Gestion électronique documents.

MS : Mouvement socialiste.

POS : Mlan d'occupation des sols.

DLG : Dark latin groove.

WIMAX : Woldwide interoperabilité for microwave Access.

MDA : Mail delivery agent.

L'U.P.A.C : Unité permanente anticorruption.

UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée.

UV : Ultraviolet.

VIS : Visible.

ml : Millilitre.

Mg : Milligramme.

M : Masse molaire.

DO : Densité optique.

[C] : Concentration.

ES : Essai.

ET : Etalon.

H : Heure.

µm : Micromètre.

l : Litre.

C° : Degré Celsius.

RPM : Rotation par minute.

Table de matières

Remerciement

Dédicace

Table de matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des potos

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction.....	page 01
Chapitre I : Représentation de la société SARL CPCM	
Historique de CPCM	page02
Bref historique de la SARL CPCM.....	page 02
La stratégie de CPCM	page 02
Présentation des produits.....	page 03
Le cadre juridique et réglementaire.....	page 03
Le marché algérien des produits pharmaceutiques.....	page 03
Consommation.....	page 03
Politique de produit.....	page 04
La Sarl CPCM est orienté à la production de médicament générique	page 04
Le parking du médicament	..page 04
La liste des produits CPCM depuis 2012 à 2017	...page 04
Les principaux clients	page 07
Représentation de laboratoire	page 07
Système d'information des laboratoires CPCM.....	page 09
Organisation commerciale.....	page 11

Chapitre II : généralités sur les médicaments

Définition	page 12
Composition d'un médicament	page 12
Substance active.....	page 12
Excipients.....	page 12
Les formes d'un médicament.....	page 13
Formes orale	page 13
Capsules ou gélules	page 13
Comprimés	page 14
Solutions.....	page 15
Sirop.....	page 15
Les gouttes.....	page 16
Forme nasale.....	page 16
Forme injectable.....	page 17
Forme dermique.....	page 18
Forme inhalées	page 18
Forme rectale.....	page 19
Classification des médicaments.....	page 19
Description sur la venlafaxine.....	page 20
Définition de venlafaxine	page 20
Schéma	page 20
Caractéristiques du médicament.....	page 21
Indication.....	page 22
Posologie.....	page 22

Chapitre III : validation par méthode d'analyse UV visible

La validation.....	page 22
Définition.....	page 22
Les étapes de la validation	page 22
La spécificité	page 22
La linéarité.....	page 23
L'exactitude et fidélité.....	page 23
Robustesse	page 23

Limite de détection.....	page 24
Limite de quantification	page 24
Méthodes d'analyses UV visible.....	page 24
Spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	page 24
Spectrophotomètre.....	page 24
Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV visible.....	page 25
Appareillage	page 26
La dissolution.....	page 27
Définition.....	page 27
Dissolutest.....	page 27
Appareillage.....	page 28

Partie II : étude expérimentale

Dosage

Matériels et méthodes.....	page 29
Matériels et matière première.....	page 29
Méthodologie.....	page 31
Méthode de préparation d'une solution.....	page 31
Identification et spécificité	page 32
Linéarité et exactitude.....	page 33
Répétabilité.....	page 34
Reproductibilité.....	page 35
La robustess.....	page 36
Limite de détection et de quantification	page 40
La stabilité.....	page 40

Dissolution

Matériels et matière première.....	page 42
Méthodologie.....	page 43
Spécificité.....	page 43
Le milieu tampon PH6,8.....	page 43
Linéarité et exactitude.....	page 44
Répétabilité.....	page 46

Partie III : Résultats et discussion

Dosage

Identification et spécificité.....	page47
Linéarité.....	page 48
Exactitude.....	page 50
Répétabilité.....	page 50
Reproductibilité.....	page 51
Robustesse.....	page 52
Limites de détection et de quantification.....	page 52
Stabilité.....	page 52

Dissolution

Spécificité.....	page 53
Linéarité.....	page 53
Répétabilité.....	page 55

Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherches, de fabrication, du conditionnement et de commercialisation des médicaments pour la prévention et le traitement des maladies, elle est parmi les plus rentables et importantes industrie au monde. Industrie pharmaceutique comme toutes les autres industries manufacturières impliquent une série d'étapes de traitement. Un processus complet de production de produits comprend des activités telles que la conception, la fabrication, l'extraction, la transformation, la purification, le conditionnement, la livraison et le stockage.

La mondialisation de l'économie suscite aujourd'hui une concurrence importante entre les entreprises. la recherche de la qualité est devenu un point-clé de la compétition du fait de l'importance de l'offre par rapport à la demande. Ainsi, l'obtention de la qualité de services et des produits passe le plus souvent par la mise en place d'un système d'assurance qualité et par l'utilisation des outils de la qualité tant au niveau de la conception que de la réalisation des produits. la maîtrise statistique des procédés, s'inscrit dans une stratégie de prévention et dont l'objectif est d'améliorer la qualité d'une production, d'accroître la robustesse de leurs procédés et d'élever ainsi leur performance industrielle.

L'absorption des médicaments, à partir d'une forme après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, le dosage et la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinale.

Le médicament est donc un produit de consommation particulière, il a une vocation de santé publique c'est un produit réglementé nécessaire à la santé, mais qui peut comporter des risques, c'est pourquoi la totalité de cycle de production du médicament est très étroitement encadrés par la direction de contrôle qualité, celle-ci couvre plusieurs analyses telles que les analyses microbiologique et les physico-chimique.

L'objectif principale de ce travail est de valider un médicament de forme gélule par méthode spécifique facile, économique (peu couteuse) et pratique le spectrophotométrie ultraviolet visible pour un contrôle de routine de avisine gélule de 37.5mg avec dénomination international (DI) venlafaxine.

Au niveau de CPCM PHARMA plusieurs produit sont fabriqués et analysée de façon alternative. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à l'étude de maîtrise statistique de la mise au point d'un protocole de validation de gélule de venlafaxine 37.5 mg au niveau de CPCM pharma.

I. Historique de CPCM

I.1. Bref historique de la SARL CPCM

La Sarl CPCM a été créée en 1997 avec une extension d'activités en 2013. Est une société constituée de cinq associés (à part s'égalées de 20%), chacun désassociés sont les membres de la même famille, dont trois sont impliqués directement dans les activités de la société.

La Sarl CPCM a entamée son activité principalement dans la promotion et la représentation médicale en misant sur des ressources humaines jeunes, et en promouvant ses propres ressources.

Ensuite, elle est passée au conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci a été la première étape, puis dans le cadre de son développement, l'entreprise c'est insérée dans un processus d'apprentissage et de maîtrise du métier de producteur de médicament générique, et ceci depuis 5 ans.

La Sarl CPCM s'est orientée vers la fabrication et le conditionnement des médicaments dans plusieurs domaines thérapeutiques telles que : psychiatrie, neurologie, Gastro-Entéro-Hépatologie, cardiologie et autres, afin de répondre à des besoins bien spécifiques et surtout à fin d'avoir une expertise dans des domaines thérapeutiques bien ciblés.

Les axes principaux de CPCM restent la fabrication des médicaments génériques à forte valeur ajoutée et miser sur la qualité et l'efficacité des produits fabriqués, à travers la création de départements Réglementaire et Assurance Qualité avec un responsable à leurs têtes: afin d'optimiser la qualité des produits.

II. La stratégie de CPCM :

Le gérant a pour stratégie d'acquérir et conserver une notoriété dans le domaine pharmaceutique par des produits de qualité et à forte valeur ajoutée. A ce titre, le management de la Sarl CPCM possède une vision stratégique assez claire et cohérente, dont les contours sont esquissés comme suit :

- Convaincre et rassurer les différents partenaires de l'entreprise (l'Etat, les fournisseurs, les prescripteurs, les officines et les consommateurs finaux) sur sa capacité à honorer ses engagements en termes de qualité de prix, et de quantité.
- Développer graduellement la gamme actuelle de médicaments générique en vue d'élargir l'offre de l'entreprise.
- Asseoir une organisation pertinente qui serve de support aux objectifs pour suivis par l'entreprise.
- Fidéliser le personnel qualifié pour la réalisation de ses objectifs.
- Compléter la formation du personnel de l'entreprise.
- Moderniser la gestion de l'entreprise en étoffant le système d'informations de nouveaux outils : système de management qualité, comptabilité analytique.
- Partir à la conquête de marché extérieurs dans le cadre d'exportation (dans le long terme).

A l'heure actuelle, la pérennisation et le développement de la part du marché demeurent les axes de développement privilégiés à court et moyen terme.

III. Présentation des produits

III.1. Le cadre juridique et réglementaire :

Le produit pharmaceutique, est défini par la loi algérienne n°85.05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, comme suit :

Art.169: Au sens de la présente loi, les produits pharmaceutiques comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les objets de pansement et tous les autres produits nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire.

Art.170 : On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.

Art.171 : Sont également assimilés à des médicaments: les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministère de la santé, les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine.

Les importateurs de médicaments devront se lancer dans la fabrication et la production pharmaceutiques.

Ce sont les dernières mesures annoncées récemment par le Ministre de la Santé dans le but de réduire la facture du médicament et la dépendance de l'Algérie et découvrir 70% de nos besoins

III.2. Le marché algérien des produits pharmaceutiques :

Le marché algérien des produits pharmaceutiques est porteur. L'Algérie veut développer son industrie pharmaceutique locale, afin de réduire la facture des importations et devenir ainsi une plate-forme de production de génériques. Actuellement, une large part du marché repose sur les importations.

III.3. Consommation :

La consommation de médicaments en Algérie est estimée à près de 40 à 45 euros par habitant, selon une étude réalisée en juillet 2008. Si le marché national de l'industrie des médicaments représentait 170 millions de dinars (1,450 milliard d'euros) en 2009, les importations se taillent la part du lion.

IV. Politique de produit

IV.1. La Sarl CPCM est orienté à la production de médicament générique :

Le générique est comparable sur bien des points sa princeps. Pourtant, deux caractéristiques les opposent la première concerne le prix, et la deuxième, l'organisation de l'offre qui, par structure, n'est plus monopolistique mais concurrentielle. Toutefois, puisque les molécules vendues en génériques sont «anciennes», la concurrence entre firmes ne porte pas sur le développement de nouveaux produits mais sur leur capacité à les produire à un coût faible.

IV.2. Le parking du médicament :

La Sarl CPCM donne à l'emballage pharmaceutique une véritable fonction qu'il se doit de remplir auprès des trois acteurs principaux qui jouent sur la scène du médicament : le médecin, le pharmacien et le patient.

- Le médecin a besoin d'un conditionnement adapté à la prescription;
- Le pharmacien d'un emballage fonctionnel, compact qui évite toute confusion et au contraire aide au repérage;
- Quant au patient la première mission du packaging est de l'informer, de le rassurer et de protéger le produit qui est à l'intérieur.

V. La liste des produits CPCM depuis 2012 à 2017

V.1. Année 2012

10 produits en conditionnement

- DIGOXINE CPCM, Digoxine 0,25 mg.
- DIFLUGE, Fluconazole 50 mg.
- IZONEX, Fluoxétine 20 mg.
- AMADVIL, Ibuprofène 200 mg..
- DIASSEL, Loperamide 2 mg.
- LORATADINE CPCM, Loratadine 10 mg.
- STATIX, Losartan 50 mg.
- PSYCHOLANZ, Olanzapine 10 mg.
- PHENYTOINE CPCM, Phénytoïne 100 mg.
- ZOGE, Simvastatine 20 mg.

02 produits en fabrication

- OMED 20, Omperazole 20 mg.
- SOLUGE, Prednisolone 20 mg.

V.2. Année 2013**10 produits en conditionnement**

- DIGOXINE CPCM, Digoxine 0,25 mg.
- DIFLUGE, Fluconazole 50 mg.
- IZONEX, Fluoxétine 20 mg.
- AMADVIL, Ibuprofène 200 mg.
- DIASSEL, Loperamide 2 mg.
- LORATADINE CPCM, Loratadine 10 mg.
- STATIX, Losartan 50 mg.
- PSYCHOLANZ, Olanzapine 10 mg.
- PHENYTOINE CPCM, Phénytoïne 100 mg.
- ZOGE, Simvastatine 20 mg.

01 produit en fabrication

- OMED 20, Omperazole 20 mg.

V.3. Année 2014**09 produits en conditionnement**

- DIGOXINE CPCM, Digoxine 0,25 mg.
- IZONEX, Fluoxétine 20 mg.
- AMADVIL, Ibuprofène 200 mg.
- DIASSEL, Loperamide 2 mg.
- LORATADINE CPCM, Loratadine 10 mg.
- STATIX, Losartan 50 mg.
- PSYCHOLANZ, Olanzapine 10 mg.
- PHENYTOINE CPCM, Phénytoïne 100 mg.
- ZOGE, Simvastatine 20 mg.

07 produits en fabrication

- OMED 20, Omperazole 20 mg.
- SOLUGE, Prednisolone 20 mg.
- DIFLUGE, Fluconazole 50 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 37,5 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 75 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 5 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 10 mg.

03 produits en conditionnement

- DIGOXINE CPCM, Dioxines 0,25 mg.
- DIASSEL, Loperamide 2 mg.
- PSYCHOLANZ, Olanzapine 10 mg.

09 produits en fabrication

- OMED 20, Omperazole 20 mg.
- SOLUGE, Prednisolone 20 mg.
- DIFLUGE, Fluconazole 50 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 37,5 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 75 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 5 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 10 mg.
- OMED RGO, Omeprazole 10 mg.
- OLSERAZ, Tamsulosine 0,4 mg.

V.4. Année 2016**01 produit en conditionnement**

- DIGOXINE CPCM, Digoxine 0,25 mg.

15 produits en fabrication

- OMED 20, Omperazole 20 mg.
- SOLUGE, Prednisolone 20 mg.
- DIFLUGE, Fluconazole 50 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 37,5 mg.
- AVISINE, Venlafaxine 75 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 5 mg.
- PSYCHOLANZ ODT, Olanzapine 10 mg.
- OMED RGO, Omeprazole 10 mg.
- OLSERAZ, Tamsulosine 0,4 mg.
- PSYDAL ODT, Risperidone 1 mg.
- PSYDAL ODT, Risperidone 2 mg.
- PSYDAL ODT, Risperidone 4 mg.
- SELOPRESS, Quetiapine 100 mg.
- SELOPRESS, Quetiapine 200 mg.
- SELOPRESS, Quetiapine 300 mg.

05 Produits en fabrication dont en va obtenir la Décision d'enregistrement en 2016

- SELOPRESS, Quetiapine 25 mg.
- WYSERIN, Duloxetine 30 mg Boîte de 30.
- WYSERIN, Duloxetine 30 mg Boîte de 31.
- WYSERIN, Duloxetine 60 mg.
- ADDNOK, Paroxétine 20 mg.

02 Produits qui vont être déposés à l'enregistrement en 2016

- XARIA, Hydroxychloroquine 200 mg.
- DIBIZID ODT, Donepezil 5 mg.

VI. Les principaux clients

- ❖ SPA ABC MED
- ❖ SPA HYDRA-PHARM
- ❖ BIOPURE
- ❖ SPA DEF-MED
- ❖ SPA GH MED.
- ❖ TIMLOUKA PHARM.
- ❖ SPA BAHIA PHARM.
- ❖ SARL PHARMA MEDIC.
- ❖ SPA SOME PHARM.
- ❖ SARL DIMED.
- ❖ SARL TLEMCEN PHARM.

VII. Représentation de Laboratoire de CPCM :

Toutes les analyses demandées dans les pharmacopées interactionnels sont réalisées dans laboratoire .il s'agit des analyses chromatographique, analyses électrochimique, analyses physicochimique, analyse pharmaco-technique.

Notre laboratoire de contrôle qualité de médicaments est pré-qualifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour son activité de contrôle qualité conformément aux pharmacopées de référence :

- Internationale.
- Européenne.
- Britannique.
- Américaine.

Le champ de compétences du laboratoire n'est pas limité en terme de DCI (Dénomination Commune Internationale), de classes thérapeutiques ou de formes pharmaceutiques (comprimés, gélules, préparations injectables, suspension orale ...).

Les critères d'analyses imposés par les pharmacopées de référence (Internationale, Européenne, Britannique et Américaine) sont d'ordres pharmaco-techniques, physico-chimiques et microbiologiques.

VII.1.Sale d'Analyses pharmaco-techniques : il permet de faire une analyses de :

- Uniformité de masse.
- Friabilité.
- Désagrégation.
- Densité.

VII.2.Sale d'Analyses physico-chimiques : il permet de faire une analyse de :

- Dosage.
- Dissolution.
- Substances apparentées.
- pH
- Identification.
- Teneur en eau.
- Uniformité de teneur.

VII.3.Sale Test Microbiologiques : il permet de faire une analyse de :

- Dosage microbiologique (DMA).
- Contrôle Microbiologique des Produits Non Stériles (CMPNS).
- Stérilité (STE).
- Recherche d'Endotoxine Bactérienne (REB).
- Comptage Particulaire (CP).

VIII. Système d'information des laboratoires CPCM :

VIII.1. Description du système d'information actuel :

La fonction système d'information est le fruit de la diffusion de la technologie informatique dans les entreprises.

Les recours aux technologies informatiques et numériques pour la gestion quotidienne sont devenus indispensables. Les entreprises exercent une multitude de métiers, chacun nécessitant des applications particulières.

L'objectif est de s'appuyer sur les nouvelles technologies internet et intrant et, pour rationaliser et dématérialiser les processus, et ainsi simplifier le travail des agents. Disposer d'un système d'information de qualité est une condition nécessaire, pour être performant et assurer le partage des données, car c'est une question stratégique qui touche à l'ensemble de l'organisation.

Remarquant, que l'information est la matière première du système d'information, et cette information diffère d'une entreprise à l'autre. Avec l'arrivée d'Internet et des nouvelles technologies de l'information et de la communication (TIC), la perception du rôle des technologies de l'information dans le management a considérablement évolué.

Le système d'information forme l'informatisé, il est structuré et fonctionne conformément à des règles prédéterminées et il fonde sur les technologies informatiques et de télécommunication, il se compose:

- D'un système de gestion de la force de vente prise en charge par le système CRMSESAM de WINTEX.
- D'un logiciel «IntelliXiCom», qui constitue la solution pour l'activité logistique et commerciale, il permet :

➤ La gestion commerciale :

De l'offre commerciale à la facture de vente en passant par la prise de commandes « iCom » couvre les besoins dans leur intégralité avec une intégration avancée de la gestion de trésorerie et des approvisionnements.

➤ La gestion de stock :

Un logiciel capable de gérer en même temps selon la méthode «premier entré/premier sorti (FIFO)» ou encore «dernier entré/premier sorti(LIFO)». Avec une prise en charge parfaite des lots, datés de péremption, PMP, numéros de série, infos-unité, multi-dépôts, scanners code-barre et terminaux inventaire...

➤ La sécurité et confidentialité :

Avec plus de 400 droits d'accès et une gestion avancée des profils utilisateurs, iCom intègre un système d'au dit capable de répondre à toute question relative à la traçabilité. La base de données est également protégée contre le piratage informatique grâce au gestionnaire de dossiers.

➤ Reporting et Analyse BI (Business Intelligence):

ICom intègre en standard Crystal Reports avec plus 400 rapports pour permettre une modification simple des états de sortie, suivez les plus importants indicateurs de gestion grâce

à IntelliX BeeEye : une plateforme avancée pour le Business Intelligence.

➤ **Importation /exportation des informations:**

Jamais l'exportation de données n'a été aussi simple il suffit de sélectionner pour faire un copier-coller vers tous (Excel, Word...etc.)Quant à l'importation de données : des assistants puissants et intuitifs sont disponible.

➤ **Scannez et archivez en une seule opération :**

ICom est capable d'absorber tout type de document sp, xls, jpg, mp4...avec son module de gestion électronique de documents. Une GED présente partout à travers les formulaires clients, fournisseurs, produits et paiements.

➤ **Liaison Centrale d'achat points de vente :**

L'utilisateur qui dispose de plusieurs points de vente, la complexité de gestion freinée investissements et empêche l'extension de son réseau ?avec le module "Arrenia", libère les ambitions.

➤ **Personnaliser la terminologie est désormais possible**

Garder la simplicité tout en ayant une palette fonctionnelle très riche est notre défi quotidien. L'utilisateur peut Sélectionner les modules de gestion et personnaliser l'interface commerciale avec le jargon propre à son activité

➤ **Vente au Comptoir et périphériques POS**

Offre une interface comptoir intuitive et simplifie la relation avec les clients tout en intégrant les périphériques les plus récents comme scanners, tiroirs caisse, afficheurs, imprimantes de ticket ou codes barres et terminaux inventaire

- Pour l'administration des ressources humaine, la Sarl CPCM dispose du logiciel PC Paie de DLG, qui est un logiciel de paie, multi-dossiers. L'entreprise dispose aussi d'un système de pointage automatique.
- Pour la comptabilité, l'entreprise Sarl CPCM a acquis le logiciel PC compte à du même éditeur que PCP ait à savoir DLG .PCCOMPTA est un logiciel de comptabilité générale, auxiliaire et analytique, il est multi-dossiers, multi-exercices, le volume des données n'est limité que par la taille du disque dur. Versions réseau et monoposte avec même interface.

Au niveau du siège de l'entreprise, il est installé un réseau câblé avec un système WIMAX et un réseau WiFi pour permettre la connectivité. Pour les sites techniques, il est doté d'un réseau Wifi. Les deux sites sont connectés aux réseaux internet.

Pour les employés de la Sarl CPCM se servent de logiciels de traitement de texte «MS Office Word» pour rédiger des lettres ou des rapports, utilisent des logiciels de tableur «MS Office Excel» pour créer des rapports de synthèse, et conçoivent leurs présentation avec «MS Office PowerPoint ».

IX. Organisation commerciale

La Sarl CPCM dispose d'une structure commerciale à pour mission de mettre en œuvre une stratégie commerciale pour atteindre les objectifs de vente définie par le gérant.

Pour assurer cette mission, la structure commerciale assure les activités suivantes:

- ☐ Développer le portefeuille client.
- ☐ Faciliter l'écoulement des produits de la Sarl CPCM.
- ☐ Assurer la bonnerépartition des gammes de produit de l'entreprise sur le territoire national.
- ☐ Etablir, enregistrer et classer les factures de vente.
- ☐ Chercher à anticiper sur les fluctuations de la vente en organisant et en analysant en coordination avec la structure de la promotion médicale la veille concurrentielle.
- ☐ Suivre les créances des clients et les rejets de ces derniers.
- ☐ Gérer les contentieux.
- ☐ Suivre les conventions avec les grossistes.
- ☐ Etablir et suivre les polices d'assurances pour chaque produit vendu.
- ☐ Etablir et suivre les bonds de transport.
- ☐ Vérifier et suivre le cas échéant de la disponibilité des intrants de la production.
- ☐ Vérifier les états de stocks transmis par les grossistes répartiteurs.
- ☐ Faire le rapprochement entre l'état de la sous-traitance établi par la production et celui transmis par les clients.

L'entreprise Sarl CPCM commercialise actuellement 10 produits, ce nombre peut évoluer à 41 produits dans un futur très proche (procédures techniques d'enregistrements et de renouvellements pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments).

L'objectif commercial pour l'année 2017 est fixé par le gérant à ...MDA et qui doit augmenter pour les exercices futurs.

I. Définition [1]

Un médicament est toute substance ou composition présentant comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, un médicament comprend tout substances ou composition pouvant être utilisé chez l'homme ou l'animale ou pouvant leur être administrer, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer corrigé ou modifier leur fonction Physiologique en exercent un action pharmacologique, immunologique ou métabolique.



Photo N°1 : Formes galénique des médicaments

II. Composition d'un médicament [2]

II.1. Substance actif

Le terme substance active ou principe actif, désigne la substance chimique qui, dans un médicament (entendu comme produit pharmaceutique), possède un effet thérapeutique, elle est utilisé pour la fabrication d'un médicament, elle est destinée à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic l'atténuation le traitement la prévention des maladies ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

II.2. Excipients (c'est une substance auxiliaire)

Tout composant d'un médicament qui n'est pas une substance active, les adjuvant les stabilisants, les conservateurs antimicrobiens, les diluants et les antiaoxidants par exemple, sont des excipients.

III. Formes d'un médicament [3]

La forme pharmaceutique (également appelée forme galénique) doit permet à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible, c'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes : (orales, nasales, injectables, dermiques, inhalées, rectales).

III.1. Formes orale [2]

III.1.1. Capsules ou gélules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle de forme et de capacité variables contenant généralement une dose unitaire de substances actives, les capsules sont destinées à l'administration par voie orale.

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont consistance peut être adaptées par addition par exemple, de glycérol ou de sorbitol, d'autres excipients tels que des agents tensioactifs des conservateurs antimicrobiens ...etc.

Les contenu des capsules peut être solide, liquide ou la consistance pâteuse il est constitué d'une ou de plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipient tel que solvants, diluants, lubrifiant et désagrégeant, le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe en revanche.

Plusieurs catégories des capsules peuvent être distinguées :

- Les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- Les capsules à enveloppe molle.
- Les capsules gastro résistantes.
- Les capsules à libération modifiée.



Photo N°2 : Gélules

III.1.2. Comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances, ils sont destinés à la voie orale certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau ... etc. les particules sont constituées d'une ou de plusieurs substances actives d'additionner ou non d'excipient.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit. Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées.

- Les comprimés non enrobés.
- Les comprimés enrobés.
- Les comprimés gastro résistants.
- Les comprimés à libération modifiée.
- Les comprimés effervescents.
- Les comprimés solubles.
- Les comprimés croqués.
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.
- Les lyophilisats oraux.



Photo N°3 : Comprimés.

III.2. Solutions (sirop – gouttes) [2]

III.2.1. Sirop

Les sirops sont des préparations aqueuse, caractérisé par leur saveur sucré (il peut contenir de saccharose) et leur consistant visqueuse.

Il contient généralement des aromatisants ou autres agent de sapidité.



Photo N°4: Sirops

III.2.2. Les goutte

Une goutte est une forme galénique en gouttes. Le médicament est liquide, donné en flacon, instillé sous forme de goutte avec un compte-goutte : gouttes oculaire, gouttes nasales, gouttes auriculaire, gouttes buccale, et gouttes buvables (vois orale) les gouttes sont en générale des calmants prescrits particulièrement dans les maladies nerveuses.



Photo N°5 : Gouttes

III.3. Forme nasale [2]

Les préparations nasales sont des préparations liquides, semi solide ou solides destinées à l'administration dans les cavités nasales, en vue d'une action locale ou systématique, elle contient un ou plusieurs substances actives.

Plusieurs catégories de préparation nasales peuvent être destinées :

- Préparation liquide pour instillation ou pulvérisation nasale.
- Les poudres nasales.
- Les préparations nasales semi solides.
- Les solutions pour lavage nasale.
- Les bâtons pour usage nasale.



Photo N°6 : Solutions nasale

III.4. Forme injectable[2]

Certaines substances actives ne peuvent pas être absorbées par l'intestin (insuline, héparine, vaccin...) ; elles doivent donc être injectées. La voie injectable peut également être utilisée quand on veut obtenir un effet intense et rapide.

L'injection est, selon les produits, intramusculaire (pratiquée dans le muscle de la fesse, de l'épaule...), sous-cutanée (pratiquée sous la peau), intraveineuse (pratiquée dans une veine).

Il existe plusieurs types de formes injectables :

- Solution en ampoule ou en seringue pré remplie.
- Poudre (lyophilisat) en flacon à dissoudre au moment de l'emploi.
- Solution pour perfusion lente dans une veine.



Photo N°7 : Formes injectables

III.5. Forme dermique [2]

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres.



Photo N°8 : Pommades et gels

III.6. Forme inhalées [2]

Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols en vue d'une action locale ou systémique elle contiennent une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersée dans un excipient approprié le



Photo N°9 : Formes inhalées

III.7. Forme rectale[2]

Le suppositoire permet de traiter des personnes ayant des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines affections du rectum ou de l'anus.



Photo N°10 : Suppositoires

IV. Classification des médicaments [4]

Les médicaments sont classés selon :

Leur principe actif : Les principes actifs peuvent induire des réactions naturelles ou bien synthétique.

Leur nom chimique : cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclatures très strictes édictées par l'U.P.A.C elle est la traduction littérale de la formule développée leur DCI : leur mode d'absorption, cette DCI est attribuée par l'OMS , c'est –à– dire un organisme international , indépendante des firmes pharmaceutique , selon des directives générales permettant d'exclure tout influence commerciale pour le choix du nom , et permettant de regrouper ,selon des assonances voisines , des produits appartenant à la même voie classe pharmacologique .

Leur mode d'absorption :

- Voie médiate
- Voie immédiate
- Présentation du médicament

Leur type de préparation :

Médicaments officinaux : préparés par un pharmacien à partir d'un livre de préparation ; le codex ils sont adaptés à l'individu .durée de vie courte.

Médicament magistraux : préparé à partir de l'ordonnance du médecin ; adaptés à une personne.

Générique : Copie de la molécule d'une spécialité pharmaceutique dans le brevet est tombé dans les domaines publics.

V. Description sur la venlafaxine [5]

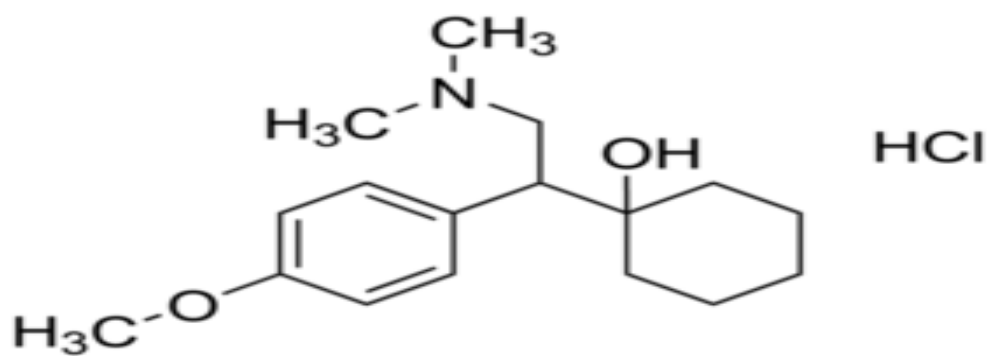
V.1. Définition de venlafaxine

La venlafaxine est un psychotrope utilisé pour le traitement de la dépression ou de troubles anxieux. C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.



Photo N°11 : Gélule de venlafaxine

V.2. Schéma



VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE)

Venlafaxini hydrochloridum La Formule brute : $C_{17}H_{28}ClNO_2$

V.3. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

La Masse molaire : 313,9

Nom UICPA : chlorhydrate de 1-[(1RS)-2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxy-phényl) éthyl] cyclohexanol.

La Dénomination : la venlafaxine

Le nom commercial : Effexor, avisine, pristiq, venlax ER, effexorXR, effexor LP.

La forme de présentation : capsule de 37,5 ; 75 ; 150 ; 225 .boite de 30.

Classe pharmaco thérapeutique : antidépresseur

Le dosage : 37,5, 75 et 150,225 mg, uniquement sur ordonnance.

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre, légèrement soluble ou pratiquement insoluble dans l'acétone.

Le principe actif : venlafaxine.

Excipient : sphère de sucre, silice colidalanhydre, saccharose, hypromellose, éthyl cellulose, magnésium stéarate, polyéthylène glycol, isopropanol, l'eau purifiée.....

L'enveloppe de la gélule : Gélatine, Fer oxyde (E172), Titane dioxyde(E171)

V.4. Indication [6]

- Ce médicament est utilisé au cas des dépressions ou des troubles anxieux.

V.6. Posologie [6]

- Venlafaxine doit être pris au cours d'un repas.
- Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement.
- Il ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18ans mais il est possible que le médecin décide de prescrire au cas de l'intérêt de patient (un risque accru d'effet indésirable, tel que tentative de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile).

I. Validation [7]

I.1. Définition

La validation est la confirmation par examen et apport de preuves objectives du fait que les exigences particulière en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies.

La validation analytique d'une méthode correspond à l'étude de plusieurs critères de validation.

Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels chers, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie : il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produiront le médicament ayant les qualités requises. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, pour l'assurance de la qualité, la réduction des coûts et les autorités réglementaires. De plus, une étude détaillée, un Contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité.

I.2. Etapes de validation

I.2.1. Spécificité

La spécificité est la capacité d'une méthode analytique à quantifier un analyte (substance à doser sans équivoque en présence de composé endogène de la matrice, la sélectivité est l'aptitude d'une méthode analytique à quantifier l'analyte et à le séparer des produits de dégradation.

L'examen de la sélectivité s'effectue par l'analyse d'un blanc matrice (plasma, urine.....) en démontrant l'absence de repense au temps de rétention de l'analyte par comparaison avec une solution pure de l'analyte, il est recommandé de l'évaluer sur au moins six sources différentes d'une même matrice.

Cette étape de validation comprend l'identification (garantir de l'identité de la substance analysée), test de pureté (garantir de toute la procédure d'analyse exécutée pour permettre une évaluation de la teneur en impureté de la substance à analyser), dosage (garantir que le signal mesuré provient uniquement de la substance à analyser).

I.2.2. Linéarité

Est la capacité d'une méthode de dosage à obtenir des résultats directement proportionnelle à la concentration en substance à doser dans l'échantillon à analyser et dans l'intervalle de mesure considéré.

I.2.3. Exactitude et fidélité

Mesurant l'erreur de la mesure analytique et sont les premières critères étudier pour apprécier la qualité d'une méthode, l'exactitude est une valeur absolue, elle correspond au pourcentage retrouvé par rapport à la concentration théorique (concentration recalculé / concentration théorique) $\times 100$

- La fidélité et l'exactitude sont déterminées par le dosage d'échantillon contrôle-qualité de concentration connue de produit à doser dans la matrice para port à une gamme d'étalonnage 6 fois le même jour et au moins 6 fois à des jours différents.
- La fidélité s'exprime par la mesure de la répétabilité de la fidélité intermédiaire et la reproductibilité.
- Répétabilité : exprime la fidélité de la méthode dans des conditions identique :
 - Même analystes.
 - Même équipement.
 - Court intervalle de temps entre deux mesures.
 - Même réactifs.
- Fidélité intermédiaires : exprime la fidélité de la méthode intra laboratoire dans des conditions variables :
 - Analystes différents.
 - Equipements différents (dans la mesure du possible).
 - Dosage réalisées sur plusieurs jours.
 - Réactifs de différentes origines.
- Reproductibilité : exprime la fidélité de la méthode intra laboratoire.

I.2.4. Robustesse

Est la capacité d'une méthode analytique à rendre des résultats valable à la présence de modification limité des conditions expérimentales ou environnementales, ces changements délibérer reflètent ceux qui peuvent se produire quand la méthode est utilisé par un autre laboratoire, un autre manipulateur et lorsqu'il Y a un changement de l'appareillage .la limite d'analyse.

I.2.5. Limite de détection

La limite d'analyse d'une procédure d'analyse et la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon peuvent être détecté mais non quantifier comme une valeur exacte dans les conditions expérimentale décrite de la procédure.

I.2.6. Limite de quantification

Est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon peuvent être dosé dans la condition expérimentales décrite avec une exactitude définie.

II. Méthode d'analyses UV visible [8]

II.1. Spectroscopie d'absorption UV-Visible

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution .plus l'échantillon est concentré plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Bee- Lambert.

La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier.

II.2. Spectrophotomètre

L'instrument utilisé pour effectuer un spectre UV-visible est appelé spectrophotomètre UV-visible. Il mesure l'intensité de la lumière (I) passant au travers d'un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière passant dans un échantillon de référence contenant le même solvant que celui utilisé pour l'échantillon, dans une cuve identique (I_0). Le rapport I/I_0 , appelé *transmittance* T , est habituellement exprimé en pourcent (%). L'absorbance, A , est exprimée à partir de la transmittance : $A = -\log T$

Les éléments de base du spectrophotomètre sont : source lumineuse, un support pour l'échantillon, un monochromateur (généralement équipé d'un réseau de diffraction) afin de séparer les différentes longueurs d'ondes de la lumière, et un détecteur.

Un spectrophotomètre est le plus souvent à *double faisceau*. Cependant, certains instruments bon marché ou anciens peuvent être à simple faisceau. Dans un instrument à simple faisceau, toute la lumière passe par la cellule contenant l'échantillon. L'intensité de référence I_0 est mesurée en remplaçant l'échantillon par une référence (même cuve et même solvant). Ce dispositif est le premier qui fut utilisé. Il se rencontre encore dans les spectrophotomètres conçus pour l'enseignement ou pour des mesures dans l'industrie. Dans un instrument à double faisceau, la lumière est séparée en deux faisceaux avant d'atteindre l'échantillon. L'un des faisceaux est utilisé comme référence et traverse un « blanc » (même cuve et même solvant que l'échantillon), l'autre passe par l'échantillon. Certains instruments à double faisceau ont deux détecteurs (photodiodes ou photomultiplicateurs),

Et les faisceaux de Référence et d'échantillonnage sont mesurés en même temps. Dans d'autres instruments équipés d'un seul détecteur, les deux faisceaux passent par un séparateur optique, qui bloque l'un des faisceaux à la fois. Le détecteur alterne entre la mesure du faisceau échantillon et celui du blanc.

Les échantillons pour la spectrophotométrie UV-visible sont la plupart du temps des solutions, bien que l'absorbance de gaz ou de solides puisse également être mesurée. Les échantillons sont typiquement placés dans des cellules transparentes, connues parfois sous le nom de cuvettes. Avec un trajet optique souvent de l'ordre du 1 cm (correspondant à la longueur ℓ dans la loi de Beer-Lambert). Les cuvettes les plus utilisées sont en général en silice fondue de haute qualité ou en quartz car elles sont transparentes dans les régions UV-VIS.

II.3. Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV visible

Une source de lumière est rendue monochromatique à travers un système dispersant (prisme) ou un système diffractant (réseau).le faisceau est doublé. Un faisceau traverse la cuve et l'autre sert de référence (passe à travers une cuve de solvant).un photomultiplicateur enregistre le spectre de transmission $T=I/I_0$ puis traite l'information de façon à donner l'absorption. Le spectre est ensuite affiché et traité par un ordinateur qui détermine les différentes longueurs d'onde d'absorption maximale ainsi que les absorptions correspondantes.

II.4. Appareillage

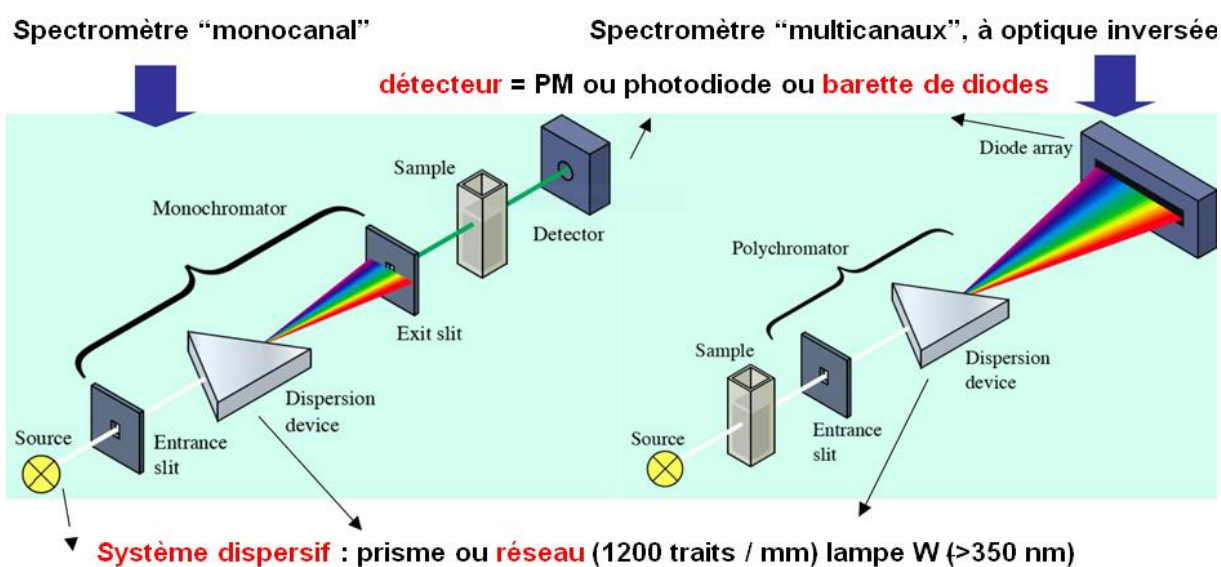
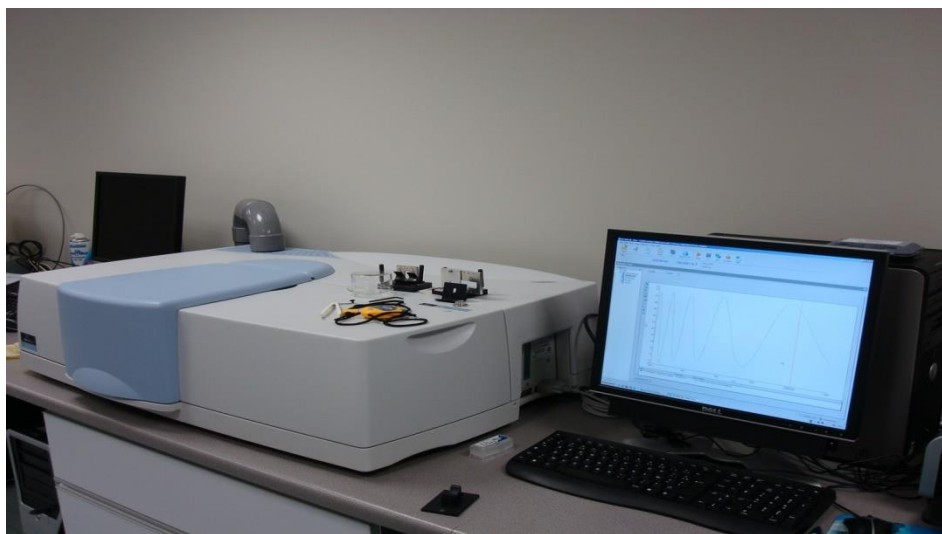


Photo N°12 : Appareillage de spectrophotomètre UV visible

III. Dissolution [9]

III.1. Définition

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté est dissous dans un solvant pour former un mélange homogène appelé solution formellement, la dissolution est définie comme le mélange de deux phases avec formation d'une nouvelle phase homogène.

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 dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution).

Il existe plusieurs Facteurs qui intervenant dans la dissolution on peut sites les suivant :

- Nature chimique de la molécule
- PH du milieu de dissolution
- Température

III.2. Dissolutest [10]

Le dissolutest est un appareil utilisé pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides

Les pharmacopées préconisent 2 types de dissolutest : l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant sont quant à eux plus adaptés pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutique orale

Le dissolutest compose de :

- Un récipient : sous forme cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000 millilitres, en verre borosilicaté ou en un autre matériau transparent.
- Un agitateur : constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans parallèles.
- Un bain d'eau thermostaté : qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ pendant l'essai

On utilise le dissolutest pour :

- Déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes galéniques.
- Estimer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.
- Garantir une qualité uniforme des formes solides.

III.3. Appareillage



Photo N°13 : Appareillage de dissolutest

I. Introduction

Dans cette partie de l'étude expérimentale, nous avons d'abord effectué le dosage des solutions de principe actif de venlafaxine et de placebo, ainsi que de la forme pharmaceutique reconstituée, afin de faire une comparaison des résultats.

Ce dosage se fait par l'étude de (identification, spécificité, linéarité, exactitude, répétabilité, reproductibilité, robustesse).

Dans la deuxième partie, nous avons effectué la dissolution de gélule de venlafaxine, afin les analyses spectrales.

II. Dosage

II.1. Matériels et matières premières

Pour la réalisation de notre travail, nous avons utilisé les matériels et les matières premières suivants :

Tableau 01 : Matériels et matières premières

Matières premières	Matériels
Venlafaxine HCl 37.5mg et 75mg Placébo eau ultra pure	Fiole de 100ml Fiole de 50ml balance et Spatules Micropipette 3ml Barres d'agitation Agitateur magnétique Spectrophotomètre UV visible



Photo N° 14 : Principe actif Venlafaxine HCl et Placébo



Photo N° 15 : Eau ultra pure

II.2. Méthodologie

Pour effectuer les étapes de la validation, on prépare des solutions avec des dilutions précises et chaque solution sera analysée par l'UV visible.

II.2.1. Méthode de préparation d'une solution

On pèse la matière première à doser, on la met dans une fiole de 100ml et on complète par une eau ultra pure, on fait sonifier cette solution et on laisse la refroidir, après le refroidissement on prélève 3ml de solution qu'on met dans une fiole de 50ml et on complète par l'eau ultra pure pour obtenir une solution à faible concentration.



Photo N° 16 : Préparation des solutions et analyse par spectrophotomètre

II.2.2. Identification et spécificité

- **La préparation des 03 solutions**

Solution 1 : principe actif

On prépare une Solution contenant la substance à doser (venlafaxineHCl) comme matière première entrant dans la préparation de la forme pharmaceutique reconstituée.

Solution 2 : placebo

On prépare une Solution contenant le placebo (excipients)

Solution 3 : forme pharmaceutique reconstitué

Solution contenant le principe actif et le placebo.

- **Analyse spectrale des solutions par spectrophotomètre UV visible**

On fait une analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible pour obtenir des spectres et on les spécifie dans un tableau.

Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible

Tableau N°2 : DO de la spécificité

	Solution 1	Solution 2	Solution 3
La masse de PA dans la solution (mg)	20,02	20,00	00,00
La concentration (mg/ml)	0,012012	0,012	00,00
La densité optique	0,429	0,431	0,013

II.2.3. Linéarité et exactitude

- **Préparation des gammes**

On prépare deux gammes de solutions avec des concentrations variantes (80% - 90%- 100%- 110%- 120%).

On prend 20mg de matière représentant la solution de 100% pour les autres concentrations on calcule les masses :

100% → 20mg

80% → M

$$M = 80 \times 20 / 100$$

$$M = 16\text{mg}$$

De la même façon on calcule les autres masses, on trouve :

80% → 16mg

90% → 18mg

100% → 20mg

110% → 22mg

120% → 24mg

Gamme 1 : Solution de l'étalon

Contenant le principe actif seul

On effectue une prise d'essai du principe actif ramené par dilution pour chacune des concentrations choisies, on répète cette étape pendant «3 jours »

Gamme 2 : Solution de l'essai (forme pharmaceutique reconstitué)

Contenant le principe actif et le placebo

On réalise 5 solutions homogènes de la forme pharmaceutique reconstituée de différentes concentrations pour faire l'analyse spectrale, on fait cette étape pendant 3 jours.

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°3 : DO des solutions de la linéarité

		80%	90%	100%	110%	120%
Jour 1	Masse (mg)	16,13	18,14	20,22	22,00	24,06
	Concentration (mg/ml)	0,009678	0,010884	0,012132	0,0132	0,014436
	DO gamme 1	0,348	0,392	0,430	0,471	0,517
	DO gamme 2	0,346	0,386	0,433	0,477	0,517
Jour 2	Masse (mg)	16,21	18,07	20,14	22,13	24,09
	Concentration (mg/ml)	0,009726	0,010842	0,012084	0,013278	0,014454
	DO gamme 1	0,351	0,392	0,430	0,481	0,518
	DO gamme 2	0,354	0,394	0,440	0,484	0,519
Jour 3	Masse (mg)	16,19	18,19	20,09	22,04	24,03
	Concentration (mg/ml)	0,009714	0,010914	0,012054	0,013224	0,014418
	DO gamme 1	0,354	0,397	0,438	0,476	0,518
	DO gamme 2	0,350	0,388	0,429	0,472	0,512

II.2.4.Répétabilité

- **Préparation de la gamme de solution de 100%**

On prépare une gamme de solutions à 100% de concentration

Gamme de solution : Solution de l'essai (forme pharmaceutique reconstitué) On réalise 6 solutions de la forme pharmaceutique reconstituée à concentration de 100%, pour savoir les DO à partir d'une analyse spectrale, on répète cette étape pendant « 3 jours ».

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°4 : DO des solutions de la r répétabilité

	Jour 1			Jour 2			Jour 3		
	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO
ES1	20,04	0,012024	0,430	20,06	0,012036	0,433	20,03	0,012018	0,433
ES2	20,04	0,012024	0,433	20,01	0,012006	0,430	20,05	0,01203	0,435
ES3	20,04	0,012024	0,435	20,04	0,012024	0,433	20,03	0,012018	0,432
ES4	20,00	0,012	0,433	20,00	0,012	0,435	20,08	0,012048	0,436
ES5	20,04	0,012024	0,434	20,06	0,012036	0,433	20,04	0,012024	0,434
ES6	20,03	0,012018	0,434	20,07	0,012042	0,435	20,02	0,012012	0,431

II.2.5.Reproductibilité

On effectue les mêmes étapes de la répétabilité mais au niveau d'un autre laboratoire et par un autre manipulateur :

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°5 : DO des solutions de la reproductibilité

	Jour 1			Jour 2			Jour 3		
	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO	M (mg)	[C] (mg/ml)	DO
ES1	20	0,012	0,430	20,08	0,012048	0,435	20	0,012	0,433
ES2	20,04	0,012024	0,434	20,03	0,012018	0,433	20,05	0,01203	0,434
ES3	20,03	0,012018	0,432	20	0,012	0,431	20	0,012	0,431
ES4	20,02	0,012012	0,430	20,08	0,012048	0,434	20,07	0,012042	0,430
ES5	20,01	0,012006	0,430	20,01	0,012006	0,430	20,05	0,01203	0,432
ES6	20,01	0,012006	0,431	20,02	0,012012	0,433	20,05	0,01203	0,433

II.2.6. La robustesse

On fait un faible changement de conditions expérimentales susceptibles de se produire dans l'utilisation de la technique.

Changement de paramètres opératoire

- Concentration de la solution, notée paramètre A
- Longueur d'onde, notée paramètre B

Tableau N°6 : Paramètres opératoires changés

	Paramètre A	Paramètre B
valeur normale	100%	224
Variation	$\pm 10\%$	$\pm 2 \text{ nm}$
Niveau bas	90%	222
Niveau haut	110%	226

- **Préparation des 03 gammes de solutions**

Gamme 1 : on réalise 6 solutions d'essai à concentration de 90%

Gamme 2 : on réalise 6 solutions d'essai à concentration de 100%

Gamme 3 : aussi 6 solution d'essai à 110% de concentration

Et 3 solutions d'étalons de concentrations différentes (90%, 100%, 110%).

Et après on fait l'analyse spectrale à 3 longueurs d'ondes (222nm, 224nm, 226nm).

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°7 : DO des solutions à 90% de la robustesse

	Longueur d'onde (nm)		Masse (mg)	Concentration (mg/ml)	Densité optique
Solution d'étalon à 90%	222	ET	18	0,0108	0,351
	224	ET	18	0,0108	0,377
	226	ET	18,01	0,010806	0,383
Solution d'essai à 90%	222	ES1	18,01	0,010806	0,357
		ES2	18,08	0,010848	0,358
		ES3	18,02	0,010812	0,358
		ES4	18,05	0,01083	0,359
		ES5	18,06	0,010836	0,359
		ES6	18,07	0,010842	0,359
	224	ES1	18,01	0,010806	0,383
		ES2	18,08	0,010848	0,384
		ES3	18,02	0,010812	0,384
		ES4	18,05	0,01083	0,384
		ES5	18,06	0,010836	0,386
		ES6	18,07	0,010842	0,385
	226	ES1	18,01	0,010806	0,385
		ES2	18,08	0,010848	0,386
		ES3	18,02	0,010812	0,386
		ES4	18,05	0,01083	0,385
		ES5	20,05	0,01203	0,387
		ES6	20,04	0,012024	0,387

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°8 : DO des solutions à 100% de la robustesse

	Longueurs d'onde (nm)		Masse (mg)	Concentration (mg/ml)	Densité optique
Solution d'étalon	222	ET	20	0,012	0,403
	224	ET	20,01	0,012006	0,430
	226	ET	20	0,012	0,431
Solutions D'essais à 100%	222	ES1	20,03	0,012018	0,403
		ES2	20,01	0,012006	0,402
		ES3	20,01	0,012006	0,404
		ES4	20,03	0,012018	0,404
		ES5	20,05	0,01203	0,404
		ES6	20,04	0,012024	0,404
	224	ES1	20,03	0,012018	0,431
		ES2	20,01	0,012006	0,430
		ES3	20,01	0,012006	0,431
		ES4	20,03	0,012018	0,434
		ES5	20,05	0,01203	0,431
		ES6	20,04	0,012024	0,432
	226	ES1	20,03	0,012018	0,432
		ES2	20,01	0,012006	0,430
		ES3	20,01	0,012006	0,432
		ES4	20,03	0,012018	0,435
		ES5	20,05	0,01203	0,433
		ES6	20,04	0,012024	0,433

- Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible

Tableau N°9 : DO des solutions à 110% de la robustesse

	Longueurs d'onde (nm)		Masse (mg)	Concentration (mg/ml)	Densité optique
Solution d'étalon	222	ET	22	0,0132	0,431
	224	ET	22,03	0,013218	0,467
	226	ET	22,01	0,013206	0,469
Solution à 110%	222	ES1	22,03	0,013218	0,446
		ES2	22,01	0,013206	0,443
		ES3	22,03	0,013218	0,446
		ES4	22,05	0,01323	0,443
		ES5	22,02	0,013212	0,436
		ES6	22,01	0,013206	0,435
	224	ES1	22,03	0,013218	0,477
		ES2	22,01	0,013206	0,473
		ES3	22,03	0,013218	0,477
		ES4	22,05	0,01323	0,475
		ES5	22,02	0,013212	0,467
		ES6	22,01	0,013206	0,466
	226	ES1	22,03	0,013218	0,478
		ES2	22,01	0,013206	0,475
		ES3	22,03	0,013218	0,479
		ES4	22,05	0,01323	0,476
		ES5	22,02	0,013212	0,470
		ES6	22,01	0,013206	0,469

II.2.7. Limite de détection et de quantification

On fait cette étape juste par calculer l'exactitude des résultats

II.2.8. La stabilité

On prépare deux solutions à 100% de concentration, l'une c'est l'étalon, l'autre c'est la solution de la forme pharmaceutique reconstituée à partir de ces deux solutions, on prépare les solutions mères et les solutions de la dilution.

- **Préparation des solutions**

Solution mère :

C'est une solution diluée « prélèvement de 3ml de solution dans une fiole de 50ml » chaque heure on fait une analyse spectrale pour la solution même.

Solution de la dilution :

C'est une solution diluée de 3ml dans 50ml, mais on fait une nouvelle dilution chaque heure avant de faire l'analyse spectrale.

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible**

Tableau N°10 : DO des solutions de la stabilité

	Masse (mg)	Concentration (mg/ml)		Densité optique
Solution mère de l'étalon	20,03	0,012018	ET	0,439
			ET1H	0,438
			ET2H	0,435
			ET3H	0,435
			ET4H	0,436
			ET5H	0,439
			ET24H	0,431
Solution de mère de l'essai	20,02	0,012012	ES	0,430
			ES1H	0,429
			ES2H	0,428
			ES3H	0,428
			ES4H	0,427
			ES5H	0,428
			ES24H	0,428
Solution dilution de l'étalon	20,03	0,012018	ET	0,439
			ET1H	0,438
			ET2H	0,440
			ET3H	0,438
			ET4H	0,438
			ET5H	0,439
			ET 24H	0,439
Solution de dilution de l'essai	20,02	0,012012	ES	0,430
			ES1H	0,431
			ES2H	0,436
			ES3H	0,432
			ES4H	0,432
			ES5H	0,431
			ES24H	0,432

III. Dissolution

III.1. Matériels et matière première

Pour la réalisation de notre travail, nous avons utilisé les matériels et les matières premières suivants :

Tableau 11 : Matériels et matière première

Matière première	Matériels
Gélules de Venlafaxine 37.5mg et 75mg. Gélule vide de venlafaxine. Placébo. L'eau ultra pure. Potassium dihydrogène phosphate. Sodium hydroxyde.	Fiole de 100ml. Fiole de 50ml. Fiole de 5 ml. Spatules balance. Micropipette 3ml et de 2 ml. Eprouvette graduée de 1000ml. Filtre 45µm. Seringues. Bonbonne de 20l tubes à essai. Barres d'agitation. Agitateur magnétique. Le dissolutest.



Photo N° 17 : Gélule de venlafaxine

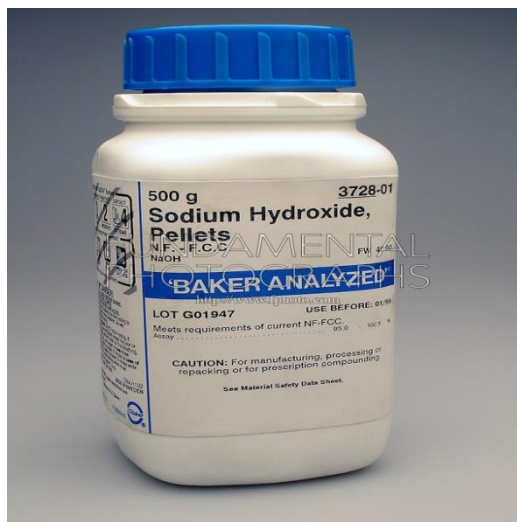
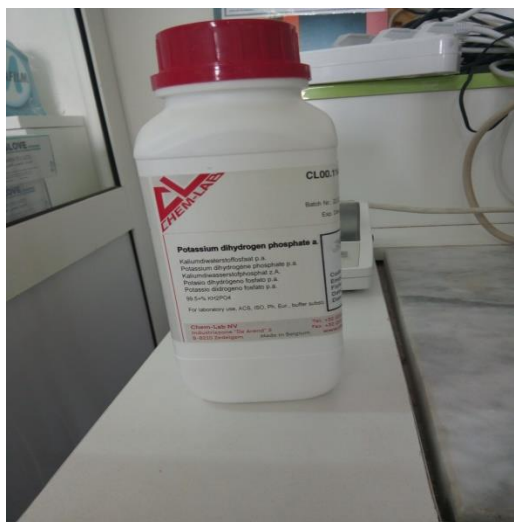


Photo N° 18 : Potassium dihydrogène phosphate et Sodium hydroxyde

III.2. Méthodologie

III.2.1. Spécificité

Avant de préparer les 4 solutions, on commence d'abord par la préparation du milieu tampon comme solvant.

- **Préparation du milieu tampon à pH6,8**

On prépare le milieu qui contient l'eau ultra pure et le potassium dihydrogène phosphate et on ajuste par une solution de sodium hydroxyde pour obtenir une solution à pH6,8.



Photo N° 19 : Préparation du milieu

Solution 1 : placebo

Solution contenant le placebo comme un soluté et le milieu comme solvant.

Solution 2 : Gélule vide

Solution contenant la gélule vide et le milieu.

Solution 3 : Produit

Solution contenant les pillétes de la gélule préparé par le milieu.

Solution 4 : Gélule+ Produit

Solution de milieu +gélule avec produit

On fait une analyse spectrale par spectrophotométrie UV visible pour chaque solution qu'on a préparée, on obtient des spectres pour l'identification et des DO pour la spécificité.

Tableau N°12 : DO de la spécificité

	Solution 1	Solution 2	Solution 3	Solution 4
La Masse (mg)	16,26	50,94	130,3	181,24
La Densité optique	0,005	0,239	0,293	0,447

III.2.2.Linéarité et exactitude

- **Préparation des 02 gammes des solutions**

On prépare deux gammes de solutions :

Gamme 1 : Etalon

C'est le principe actif soluble dans le milieu.

Gamme 2 : Essai (forme pharmaceutique reconstitué)

Le principe actif et le placebo solubles dans le milieu.

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible des solutions**

On fait l'analyse spectrale, on répète cette analyse pendant 3 jours

Tableau N°13 : DO des solutions de la linéarité

		15%	50%	80%	100%	120%
Jour 1	Masse (mg)	7,95	26,51	42,44	53,02	63,62
	Concentration (mg/ml)	0,00318	0,010604	0,016976	0,021208	0,025448
	DO gamme 1	0,348	0,365	0,582	0,732	0,881
	Masse (mg)	7,97	26,54	42,44	53,06	63,66
	Concentration (mg/ml)	0,0032	0,0106	0,0169	0,0212	0,0254
	DO gamme 2	0,097	0,372	0,590	0,746	0,888
Jour 2	Masse (mg)	7,95	26,52	42,45	53,08	63,61
	Concentration	0,0031	0,0106	0,0169	0,0212	0,0254
	DO gamme 1	0,113	0,356	0,583	0,740	0,887
	Masse (mg)	7,98	26,51	42,40	52,96	63,64
	Concentration	0,0031	0,0106	0,0169	0,0211	0,0254
	DO gamme 2	0,113	0,375	0,611	0,749	0,885
Jour 3	Masse (mg)	7,97	26,56	42,42	53,02	63,62
	Concentration	0,0031	0,0106	0,0169	0,0212	0,0254
	DO gamme 1	0,107	0,368	0,592	0,726	0,886
	Masse (mg)	7,97	26,54	42,48	53,02	63,60
	Concentration	0,0031	0,0106	0,0169	0,0212	0,0254
	DO gamme 2	0,108	0,368	0,587	0,744	0,867

III.2.3.Répétabilité

Cette étape est réalisée dans un dissolutest aux conditions suivantes :

- Température de $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Appareil de dissolutest a palette tournante.
- Vitesse de 100 Rpm
- Temps 2H, 4H, 8H, 10H, 12H, 18H.

On utilise les gélules de venlafaxine (forme pharmaceutique de médicament) ; on remplit 7 back avec 1000ml de milieu tampon et on met dans les 06 bacs une gélule pleine des pillètes et dans le 7^{ème} une gélule vide.

- **Analyse spectrale par spectrophotomètre UV visible des solutions**

Tableau N°14 : DO des solutions de la répétabilité

		Masse (mg)	DO 2H	DO 4H	DO 8H	DO10H	DO12H	DO18H
JOUR 1	ET	53,03	0,733	0,733	0,733	0,733	0,733	0,733
	Gélule vide	50,49	0,205	0,197	0,222	0,231	0,229	0,222
	ES01	130,300	0,465	0,761	0,556	0,616	0,619	0,720
	ES02	131,360	0,504	0,805	0,573	0,626	0,629	0,724
	ES03	130,170	0,482	0,810	0,569	0,619	0,569	0,726
	ES04	124,420	0,476	0,773	0,537	0,593	0,594	0,699
	ES05	127,750	0,496	0,794	0,543	0,601	0,594	0,699
JOUR 2	ET	53,04	0,746	0,746	0,746	0,746	0,746	0,746
	Gélule vide	49,88	0,243	0,244	0,244	0,232	0,225	0,226
	ES01	127,770	0,540	0,863	0,566	0,590	0,658	0,722
	ES02	127,940	0,487	0,792	0,558	0,596	0,632	0,706
	ES03	131,560	0,538	0,858	0,577	0,635	0,651	0,728
	ES04	131,830	0,505	0,801	0,556	0,609	0,645	0,718
	ES05	128,400	0,456	0,751	0,553	0,597	0,627	0,713
JOUR 3	ET	53,07	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730
	Gélule vide	48,78	0,222	0,221	0,229	0,220	0,219	0,216
	ES01	129,760	0,494	0,787	0,490	0,612	0,617	0,694
	ES02	133,800	0,498	0,753	0,516	0,604	0,603	0,696
	ES03	129,480	0,479	0,770	0,505	0,603	0,621	0,706
	ES04	129,990	0,495	0,807	0,506	0,584	0,611	0,668
	ES05	129,440	0,460	0,792	0,489	0,578	0,612	0,680
	ES06	132,360	0,493	0,795	0,500	0,574	0,621	0,704

I. Identification et Spécificité

I.1. Résultats

Le test qu'on a fait sur le principe actif, le placebo et la forme pharmaceutique reconstituée sont analysés par le spectrophotomètre UV visible dans le domaine de 200nm à 300nm, est donné sur le graphe ci-dessous :

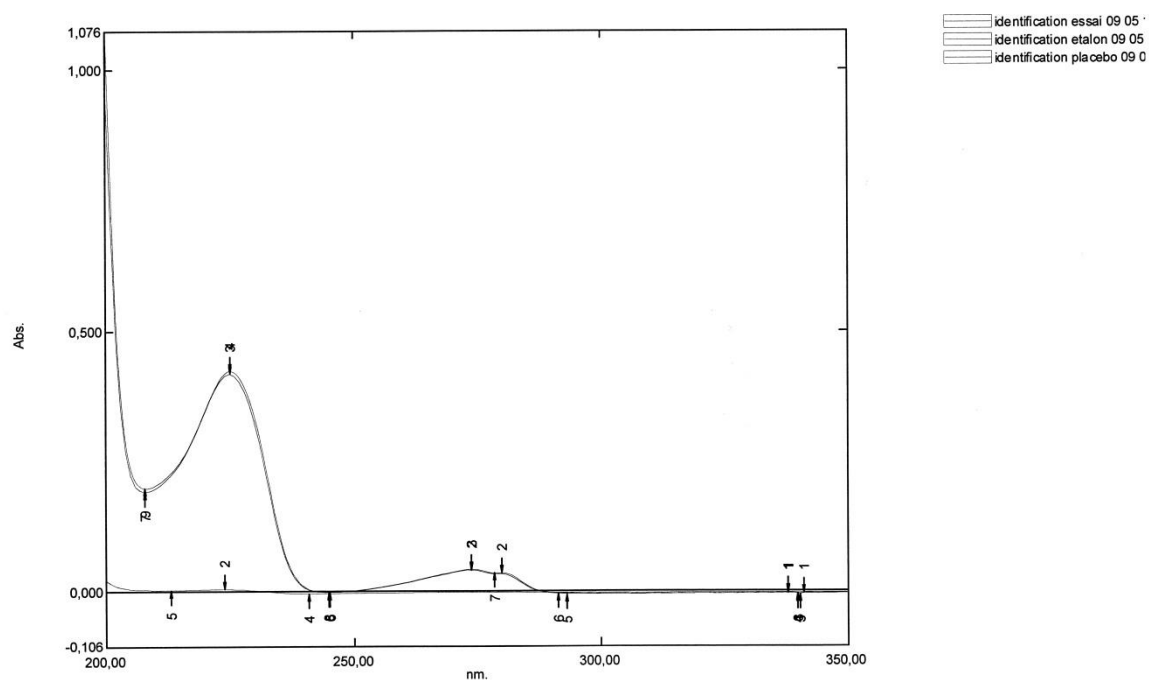


Figure 01 : Profil de spécificité

I.2. Interprétation

On remarque qu'il y a aucun pic d'absorbance dans le domaine de longueurs d'ondes choisie et précisément $\lambda = 225\text{nm} \pm 2\text{nm}$ à la courbe de placebo, mais le principe actif et la forme pharmaceutique reconstituée ayant le même pic d'absorbance maximale.

D'après ces résultats on peut conclure que le principe actif est le seul qui absorbe à la longueur d'onde $\lambda = 224\text{ nm}$, ce qui implique que le principe actif est spécifique par rapport au placebo.

II. Linéarité

II.1. Résultats

Après l'analyse spectrale, on a obtenu les résultats qui sont cités dans le tableau N°3 page 35, et les graphes ci-dessous :

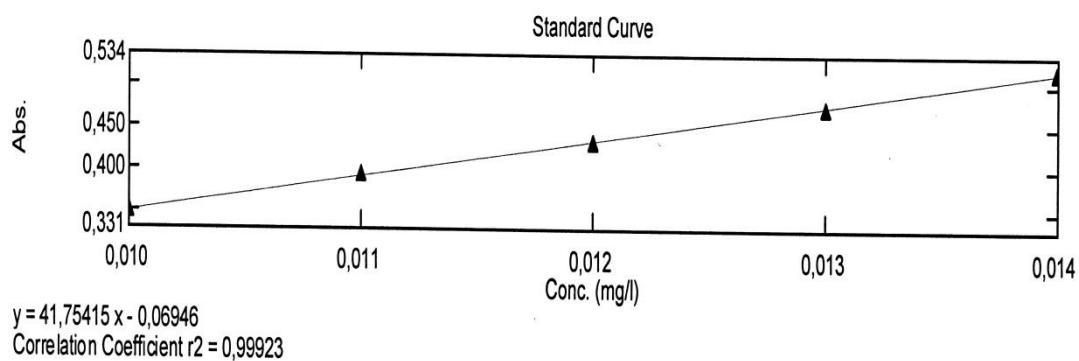


Figure N° 02 : Profil de linéarité jour 01

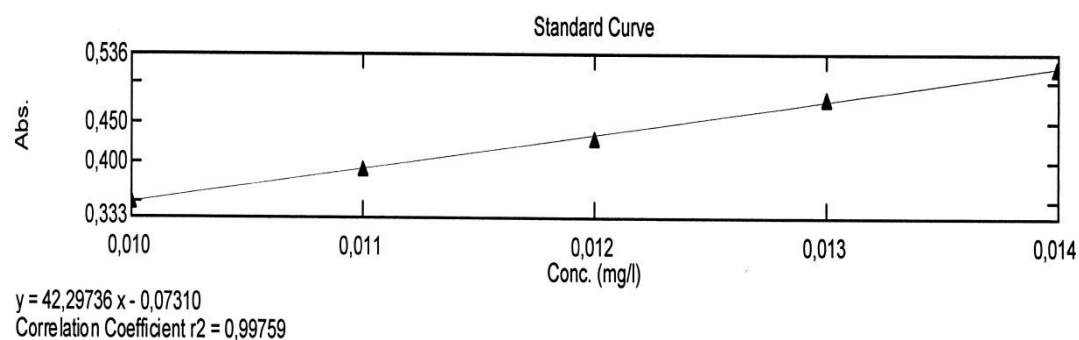


Figure N° 03 : Profil de linéarité jour 02

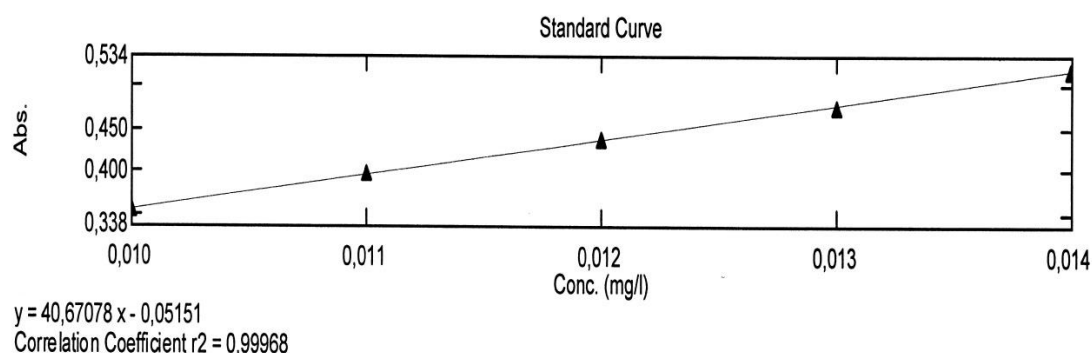


Figure N° 04 : Profil de linéarité jour 03

D'après les DO qu'on a trouvés, on fait les calculs de plusieurs paramètres pour les comparer avec les conditions de la linéarité.

II.2. Conditions de la linéarité

- $R^2 \geq 0,99$: existence d'une corrélation entre x_{ij} et y_{ij}
- $F_1 \text{ Calculé} \geq 4,67$: existence d'une pente significative
- $C_{exp} \leq 0,6838$: variances homogènes
- $F_2 \text{ exp} \leq 3,71$: ajustement à la droite de régression
- $F_{\text{rég}} \text{ linéaire} \geq 4,67$: pente significativement différente de zéro
- Les pentes, les principes actif et forme pharmaceutique reconstitué ne sont significativement différentes : $t_{\text{obs}} \leq 2,056$
- Les ordonné à l'origine, principe actif et forme pharmaceutique reconstitué ne sont significativement différentes : $t_{\text{obs}} \leq 2,056$

Tableau N° 15 : Résultats des calculs statistiques de la linéarité

	Valeurs critères	valeurs calculées	Observation
Coefficient de détermination R^2	$\geq 0,99$	0,997	Conforme
Contant de Fisher F_1	$\geq 4,67$	4908,762993	Conforme
C_{exp}	0,6838	0,5824	Conforme
Contant de Fisher F_2	3,71	0,66	Conforme
Contant de Fisher $F_{\text{rég}}$	4,67	4907,50	Conforme
t_{obs} pour la pente	2,056	0,3116	Conforme
t_{obs} pour l'ordonné à l'origine	2,056	0,2876	Conforme

II.3. Interprétation

D'après la comparaison entre les valeurs calculées et les valeurs critères, on remarque que tous les résultats sont conformes donc y a une bonne linéarité.

III. Exactitude

III.1. Résultats

L'exactitude est réalisée par la détermination de l'erreur totale entre les valeurs cibles et celles retrouvées.

III.2. Condition d'acceptation

Estimation satisfaisante de l'intervalle de confiance de la valeur moyenne des pourcentages de recouvrement, la valeur 100% doit se trouver à l'intérieure de l'intervalle de confiance.

$$\text{Borne inférieure} < 100\% < \text{Borne supérieure}$$

Tableau N° 16 : Résultats des calculs statistiques de l'exactitude

	Valeurs critères	valeurs calculées	Observation
Constant de Cochran C_{exp}	0,6838	0,323764468	conforme
Constant de Fisher F_1	3,48	0,178282417	conforme
Borne inférieure	<100%	99,63	conforme
Borne supérieure	>100%	101,62	conforme

III.3. Interprétation

L'exactitude est valide, car tous les résultats sont conformes.

IV. Répétabilité

IV.1. Résultats

L'analyse des solutions de 100% de concentration qu'on a fait, se donne après les calculs des pourcentages de recouvrement et le biais qui nous Assure qu'avec ces changements des paramètres opératoires notre méthode reste valide. Les valeurs absolue des biais doit être inférieur de 2%.

Tableau N° 17 : Résultats des calculs statistiques de la répétabilité

	Pourcentage de recouvrement	Biais	Observation
Jour 1	101,683	1,683	conforme
Jour 2	100,110	0,110	conforme
Jour 3	98,105	-1,895	conforme

IV.2. Interprétation

La valeur absolue du biais relative ne dépasse pas 2% donc la méthode est juste.

V. Reproductibilité (Fidélité intermédiaire)

V.1. Résultats

Pour valider cette méthode, on va faire la comparaison entre les coefficients de variation de la répétabilité et celle de la reproductibilité.

V.2. Critères d'acceptation

- $CV_r \leq 2\%$
- $CV_R \leq 2\%$

	Valeurs critères	valeurs calculées	Observation
Constant de Cochran C_{exp}	0,7071	0,5441	Conforme
Coefficient de variation de répétabilité CV_r	$\leq 2\%$	0,826	Conforme
Coefficient de variation de reproductibilité CV_R	$\leq 2\%$	1,950	Conforme

Tableau N° 18 : Résultats des calculs statistiques de la reproductibilité

I.3. Interprétation

Les coefficients de variation sont inférieures à 2% donc cette méthode est fidèle.

VI. Robustesse

VI.1. Résultats

Dans cette étape, on fait une comparaison entre les CV des différentes analyses faites sur les solutions à paramètres opératoire qu'on a changés :

Tableau N° 19 : Résultats des calculs statistiques de la robustesse

	Pourcentage de recouvrement	Différence de pourcentage	Valeur critère différence de pourcentage	Observation
DO= 222	100,08	0,28	$\leq 2\%$	Conforme
DO= 224	100,36			Conforme
DO= 226	100,31	0,05	$\leq 2\%$	Conforme

VI.2. Interprétation

Les différences de pourcentages sont très faibles donc les résultats sont robustes

VII. Limite de détections et de quantification

Tableau N° 20 : Résultats des calculs statistiques des limites de détection et de quantification

	Résultats
Limite de détection	0,553015355
Limite de Quantification	1,675804106

- Le résultat de limite de quantification nous permettons de savoir la plus petite quantité de substance à examiner pouvant être dosée avec une fidélité et une exactitude définie.
- Le résultat de limite de détection permet de connaître la plus petite quantité de substance à examiner pouvant être détectée mais non quantifiée de façon exacte.

VIII. Stabilité

I.1. Interprétation

Les résultats du tableau N°10 des étalons des différents heures sont très proche donc on conclut que nos solutions (de l'étalon et de l'essai) sont stables jusqu'à 24H.

I. Spécificité

I.1. Résultats

L'analyse spectrale nous permet de savoir la spécificité de la matière à doser (notre produit , pellets de venlafaxine)

Tableau N°21 : DO de la spécificité

	Solution 1	Solution 2	Solution 3	Solution 4
La Masse (mg)	16,26	50,94	130,3	181,24
La Densité optique	0,005	0,239	0,293	0,447

I.2. Interprétation

A partir de ces DO, le produit n'est pas spécifié par rapport à la gélule vide, les deux absorbent à $\lambda = 224\text{nm}$, mais il est spécifié par rapport au placebo.

II. Linéarité

II.1. Résultats

L'analyse spectrale des solutions qu'on a utilisées pour cette étape, nous donne les graphes ci-dessous :

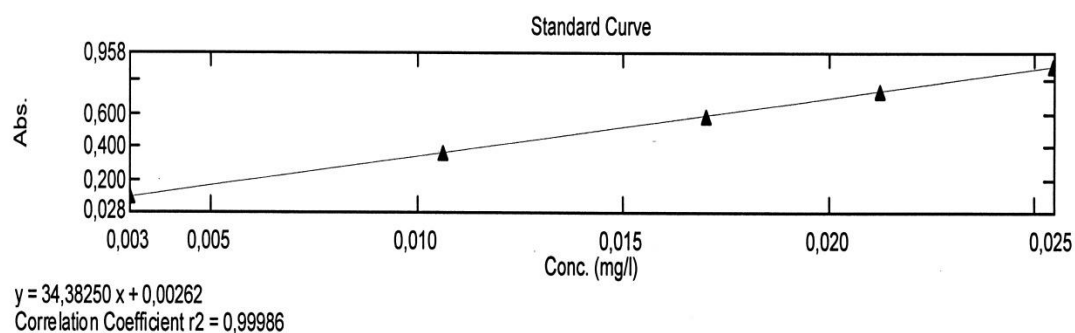


Figure N° 06 : Profil de linéarité jour 01

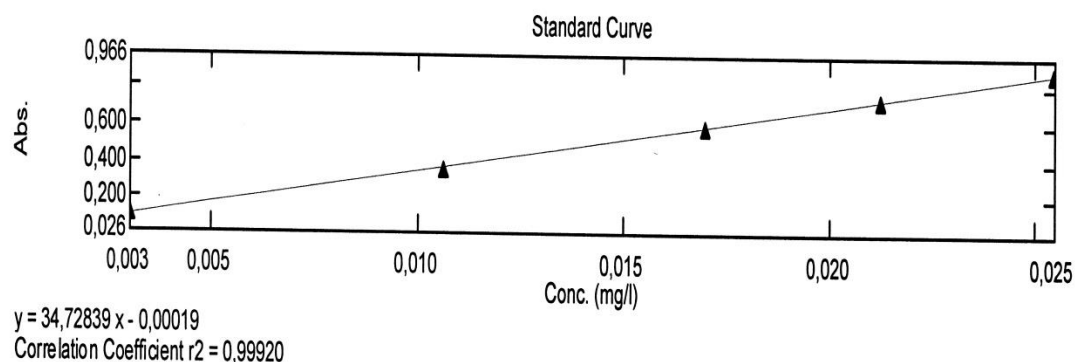


Figure N° 07 : Profil de linéarité jour 02

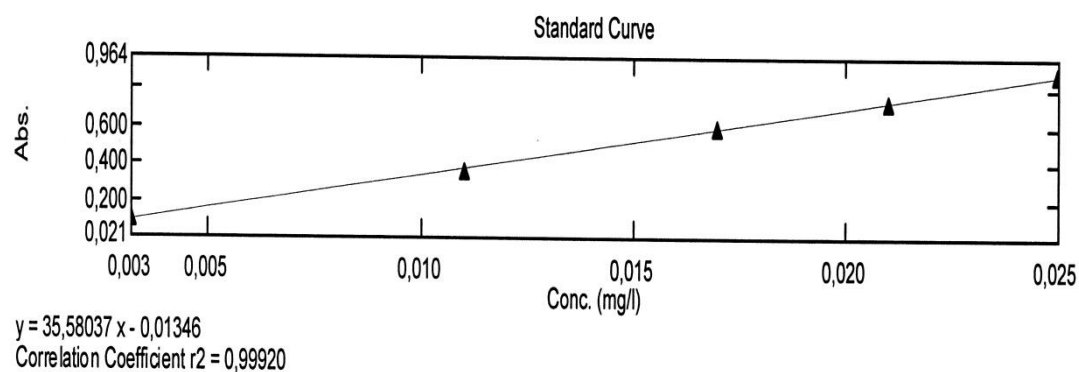


Figure N° 08 : Profil de linéarité jour 03

Condition d'acceptation de la linéarité

Tableau N°22 : Résultats des calculs statistiques de la linéarité

	Valeurs critères	valeurs calculées	Observation
Coéfficient de détermination R^2	$\geq 0,99$	0,999	Conforme
Contant de Fisher F_1	$\geq 4,67$	41856,20858	Conforme
C_{exp}	$\leq 0,6838$	0,3206	Conforme
Contant de Fisher F_2	$\leq 3,71$	0,96	Conforme
Contant de Fisher $F_{rég}$	$\geq 4,67$	41856,00	Conforme
t_{obs} pour la pente	$\leq 2,056$	1,3444	Conforme
t_{obs} pour l'ordonné à l'origine	$\leq 2,056$	0,1202	Conforme

II.2. Interprétation

Tous les résultats sont conformes donc y a une existence de la linéarité.

II. Répétabilité

II.1. Résultats

Les calculs de la répétabilité au cas de la dissolution sont basés sur les écarts type et les CV de chaque jour et les CV entre les trois jours.

Les CV doit être $\leq 5\%$.

Tableau N°23 : Résultats des calculs statistiques de la répétabilité

	CV J1	CV J2	CVJ3	CV entre les 3jours	Valeur	Interprétation
2H	4,78	3,38	4,28	1,86818173	$\geq 5\%$	conforme
4H	2,97	4,69	4,06	0,43000808	$\geq 5\%$	Conforme
8H	2,70	3,41	2,04	0,8240874	$\geq 5\%$	Conforme
10H	2,18	2,06	3,37	1,72812012	$\geq 5\%$	Conforme
12H	1,38	2,16	1,08	1,59612852	$\geq 5\%$	Conforme
18H	0,96	1,70	1,91	1,83062358	$\geq 5\%$	conforme

II.2. Interprétation

Les résultats de la répétabilité sont conformes, tous les cv sont inférieur à 5%.

Conclusion

Notre travail a porté sur la validation d'un médicament sous forme de gélule (la venlafaxine) avec une méthode d'analyse par UV- visible.

Dans la première partie nous avons validé la méthode par dosage, nous avons pu montrer que la méthode adoptée est spécifique, linéaire, exacte, fidèle et robuste.

Au cours de la validation, nous avons noté que :

- La longueur d'onde $\lambda = 224 \text{ nm}$ et spécifique à la substance à dosé (principe actif)
- Les résultats qu'on a trouvé après les calculs sont conformes pour la linéarité, l'exactitude, la répétabilité, la reproductibilité, la robustes
- Pour la stabilité on a trouvé que notre solution est stable jusque 24H après la préparation.

Dans la deuxième partie, nous avons validé la méthode par dissolution on a trouvé que cette méthode est linéaire et fidèle.

Donc on conclut que notre méthode est valide.

Références bibliographique

- [1]: Encyclopédie encarta 2005.
- [2] : pharmacopée européenne. 3^{ème} édition, 1997. p316.
- [3] : pacificchristophe, les formes pharmaceutiques, 2006.
- [4] : bayle isabelle, classement des médicaments. 2009. p108.
- [5] :<http://fr.wikipedia.org/wiki/venlafaxine>.
- [6] :venlafaxine CPCPM pharma gélule de 37.5mg(NOTICE).
- [7] : Annales de toxicologie analytique, vol.XVI, n°2,2004.
- [8] : CM-Denat-2010-UV Vis-PDF-XChange Viewer.
- [9] : Cynthia K.Brown., HiteshP.chokshi., Beverly Nickerson., robertA.Ree.d, Brian R.
- [10] :JONVAL.P le guide d'assurance qualité .guide technique pour la mise en place de bonne pratique de laboratoire, pp46-49.

Annexe 1

Calcul de linéarité

A/Paramètre de l'équation de la droite de régression

$$y = bx + a$$

b = coefficient de régression

x = concentration mg/l

a = l'ordonnée à l'origine

y = réponse

1/Détermination de moyenne des pesées M_{xij} et des réponses M_{yij}

$$M_{xij} = 1/N \sum x_{ij}$$

$$M_{yij} = 1/N \sum y_{ij}$$

2/Calcul de la somme des carrées des x_{ij} et y_{ij}

$$SCE(x) = \sum (x_{ij} - M_{xij})^2$$

$$SCE(y) = \sum (y_{ij} - M_{yij})^2$$

3/Calcul de l'écart type des x_{ij} et y_{ij}

$$\text{Ecart type } x_{ij} = \sqrt{\sum (x_{ij} - M_{xij})^2 / (N-1)}$$

$$\text{Ecart type } y_{ij} = \sqrt{\sum (y_{ij} - M_{yij})^2 / (N-1)}$$

4/Calcul de la covariance COV(x, y) et la somme des produits des écarts SPE (xy)

$$COV(x, y) = \sum [(x_{ij} - M_{xij}) \times (y_{ij} - M_{yij})] / N$$

$$SPE(x, y) = N \times COV(x, y)$$

5/Détermination de la valeur de pente

$$b = SPE(x, y) / SCE(x)$$

6/Détermination de la valeur de l'ordonnée à l'origine

$$a = \sum y_{ij} - b \sum x_{ij} / N$$

7/Détermination de la valeur des coefficients de corrélation et de détermination

r =coefficient de corrélation

$$r = \text{SPE}(x, y) / \sqrt{\text{SCE}(x)} \times \sqrt{\text{SCE}(y)}$$

r^2 =coefficient de détermination =carré de r

8/Détermination la variance de Y pour fixer

$$S^2 = \text{SCE}(y) - \text{SPE}_{xy}^2 / \text{SCE}(x) / (N-2)$$

9/Détermination l'écart type de Y pour fixé

$$S = \sqrt{S^2}$$

10/Détermination de la valeur de l'écart type de la pente σ_b

$$\sigma_b = S \times \sqrt{1 / \sum (x_{ij} - M_{xij})^2}$$

11/Détermination de la valeur de l'écart type de l'ordonnée à l'origine

$$\sigma_a = S \times \sqrt{1/N + (M_{xij})^2 / \sum (x_{ij} - M_{xij})^2}$$

N =nombre totale d'observation=15

B/Test de l'existence d'une pente significative

Calcul de F1

1/Détermination pour chaque point, la quantité calculée Y au moyen de la droite de régression :

$$Y_{ij} = b \cdot x_{ij} + a$$

2/Calcule pour chaque point la valeur suivante

$$(Y_{ij} - M_{xij})^2$$

3/Calcule pour chaque point la valeur suivante

$$(y_{ij} - Y_{ij})^2$$

4/Calcule de la variation et la variance de la régression

$$\text{Variation de la régression} = \sum (Y_{ij} - M_{xij})^2$$

$$\text{Variance de la régression} = \sum (Y_{ij} - M_{xij})^2 / n$$

Avec $n=1$

5/Calcul de variation et la variance résiduelle

$$\text{Variation résiduelle} = \sum (y_{ij} - Y_{ij})^2$$

$$\text{Variance résiduelle} = \sum (y_{ij} - Y_{ij})^2 / (N-2)$$

6/Calcul de la variation totale

$$\text{Variation totale} = \sum (Y_{ij} - M_{xij})^2 + \sum (y_{ij} - Y_{ij})^2$$

7/ Calcul F1

$$F1 \text{ calculé} = \sum (y_{ij} - M_{yij})^2 / n / \sum (y_{ij} - Y_{ij})^2 / (N-2)$$

Avec $n=1$ et $N=15$

C/Transformation des données (changement de variable)

1/Calcul de $\bar{X}_i$ moyenne des x_{ij} dans le groupe

$$\bar{x}_i = 1/n \sum x_{ij}$$

Avec $n=3$

2/Calcul de Y_{ij}

$$Y_{ij} = y_{ij} + b (X_{ij} - \bar{x}_i)$$

Avec $\bar{x}_i$ = les prises d'essai

y_{ij} = les réponses

b = la pente

D/Test d'homogénéité des variances

Test de Cochran

1/Calcul des variances intra groupe de Y_{ij}

$$V_i = \sum (Y_{ij} - M_{xij})^2 / (n-1)$$

2/Relèvement de la variance maximale $V_{\max}$

3/Calcul de la somme des variances

$$\text{Somme des variances} = \sum V_i$$

4/Calcul de $C_{\exp}$

$$C_{\exp} = V_{\max} / \sum V_i$$

E/Test de validation de la droite de régression

Test de Fisher, calcul de F2

1/ Détermination de la moyenne des Xij et des Yij

Moyenne des Xij $M_{Xi} = \sum X_{ij} / N$

Moyenne des Yij $M_{Yi} = \sum Y_{ij} / N$

2/Calcul de la covariance COV_{XY}

$COV_{XY} = \sum [(X_{ij} - M_{Xi}) \times (Y_{ij} - M_{Yi})] / N$

3/Calcul de la somme des produits des écarts SPE_{XY}

$SPE_{XY} = N \times COV(X, Y)$

4/Calcul de la somme des carrés des écarts des xij

$SCE_X = \sum (X_{ij} - M_X)^2$

5/Calcul de la somme des carrés des écarts des yij

$SCE_Y = \sum (Y_{ij} - M_Y)^2$

6/Calcul de la somme des carrés des écarts de la régression

$SCE_{régl} = SPE_{XY}^2 / SCE_X$

7/Calcul de la somme des carrés des écarts factorielle

$SCE_{fact} = (\sum T_i)^2 / k / (\sum Y_{ij})^2 / N$

T_i = somme des Y_i dans le groupe

$K = 3$

$N = 15$

8/Calcul de la somme des carrés des écarts résiduelle

$SCE_{rés} = SCE_Y - SCE_{fact}$

9/Calcul de la somme des carrés des écarts de la régression

$L = SCE_{fact} - SCE_{régl}$

10/Calcul de la somme des carrés des écarts de Y pour X fixé

SCE de Y pour X fixé = $SCE_{rés} + L$

11/Calcul de la carrée moyen de l'écart à la linearité

$$CMI=L/n-3 \quad \text{avec } n=5$$

12/calcul de carrée moyen de la fluctuation résiduelle

$$CMres=SCErés/N-n$$

$$N=15 \quad n=5$$

13/calcul de carrées moyen du facteur groupe

$$CMfact=SCEfact/ddl$$

$$ddl =4$$

14/calcul de la variance de Y pour X fixé

$$S^2=SCE_Y.SPE_{XY}^2/SCE_X/N-2$$

15/calcul de F_{2exp} :

$$F_{2exp}=CMI/CMrés$$

F/test de la signification de la régression linéaire (comparaison de la pente de la droite de régression à la valeur zéro)

F.reg.linéaire

1/calcul de CM reg

$$CM \text{ reg}=SCErég/ddl \quad \text{avec } ddl =1$$

2/calcul de CM_{YX} :

$$CM_{YX}=L+SCErés/(N-2)$$

3/calcul de Freg.linéaire

$$Freg \text{ linéaire}=CMrég/CM_{YX}$$

G/comparaison des pentes des droites du principe actif seul et du principe actif dans le produit fini

Test t de student

Droite de régression du principe actif seul $y=b1.x+a1$

Droite de régression du principe actif forme pharmaceutique $y=b2.x+a2$

H/ vérification de l'égalité des variances liées

1/Calcule les variances respectives du Principe actif et la Forme pharmaceutique

Principe actif

$$S_1^2 = \text{SCE}_Y - \text{SPE}_{XY}^2 / \text{SCE}_x / N - 2$$

Forme pharmaceutique

$$S_2^2 = \text{SCE}_Y - \text{SPE}_{XY}^2 / \text{SCE}_x / N - 2$$

2/calcul de Fobs

$$F_{obs} = S^2 \text{ la plus grande} / S^2 \text{ la plus petite}$$

1/calcul de la variance commune liée

$$S^2_{com} = (N-2) \times (S_1^2 + S_2^2) / (N+N-4)$$

2/calcul de la variance du principe actif S^2_{b1}

$$S^2_{b1} = S^2_{com} / \text{SCE}_{xij} \text{ (principe actif)}$$

3/calcul de la variance de la forme pharmaceutique reconstituée S^2_{b2}

$$S^2_{b2} = S^2_{com} / \text{SCE}_{xij} \text{ (forme pharmaceutique)}$$

4/calcul de Tobs

$$T_{obs} = |b_1 - b_2| / \sqrt{S^2_{b1} + S^2_{b2}}$$

I/comparaison des ordonnées à l'origine des droites de régression du principe actif seul et du principe actif dans le produit fini

Test de Student

1/calcul de la variance du principe actif S^2_{a1}

$$S^2_{a1} = S^2_{com} \times (1/N + M^2_{xij} / \text{SCE}_x)$$

M^2_{xij} et SCE_x de principe actif

2/calcul de variance de la forme pharmaceutique S^2_{a2}

$$S^2_{a1} = S^2_{com} \times (1/N + M^2_{xij} / \text{SCE}_x)$$

M^2_{xij} et SCE_x de la forme pharmaceutique

3/calcul de Tobs

$$T_{obs} = |a_1 - a_2| / \sqrt{S^2_{a1} + S^2_{a2}}$$

J/ test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec zéro

Test de Student

Calcule de la valeur de « T » expérimentale

$T_{exp} = \frac{a}{\sigma_a}$ avec σ_a =écart type de l'ordonnée à l'origine

Annexe 2

Calcule de l'exactitude

Calcule des pourcentages de recouvrement

A/système de référence considérée : étalon 100% du principe actif

1/calcul de la pente bi pour chacun des 03 jours

$$b_i = y_{ij} / x_{ij}$$

2/calcul de la quantité recouvrée

$$x_i = y_{ij} / b_i$$

y_{ij} =réponse de la forme pharmaceutique reconstituée

3/calcul de le pourcentage du recouvrement

$$PR_i = X_i / x_{ij} \times 100$$

X_i =quantité recouvrée

x_{ij} =concentration en mg/ml

B/système de référence considérée : droite D2

1/calcul de pourcentage de recouvrement par la formule suivantes

$$PR_i = 100 \times (y_{ij} - a_2) / b_2 \times x_{ij}$$

Vérification de l'homogénéité des variances intragroupe :

1/calcul des variances V au sein de chaque groupe

$$V_i = \sum (PR_i - MPR_i)^2 / (n-1)$$

MPR_i =moyenne des MPR_i au sein du groupe

$$V_i = (PR_i - MPR_i)^2$$

MPR_i =moyenne des PR_i au sein du groupe

$$n=3$$

2/Relevement de variance maximale $V_{\max}$ des V_i

3/calcul de la somme des variances V

$$V = \sum v_i$$

4/ calcul de la valeur de Cochran $C_{\exp}$

$$C_{\exp} = V_{\max} / \sum V_i$$

Vérification de l'homogénéité des moyennes des pourcentages de recouvrement des 05 Groupes

1/ Calcul de la somme des carrés des écarts totale

$$SCE_{PR_{\text{totale}}} = \sum (PR_i - MPR)^2$$

MPR = moyenne générale des pourcentages de recouvrement

2/calcul de la somme des carrés des écarts au sein de chaque groupe

$$SCE_{PR_i} = \sum (PR_i - MP_{PR_i})^2$$

MP_{PR_i} = moyenne des pourcentages de recouvrement au sein des groupes i

3/ calcul de la somme des carrés des écarts résiduelle

$$SCE_{\text{rés}} = \sum SCE_{PR_i}$$

4/calcul de la somme des carrés des écarts factorielle

$$SCE_{\text{fact}} = SCE_{PR_{\text{totale}}} - SCE_{\text{rés}}$$

5/calcul de la variance de la fluctuation factorielle

$$CM_f = SCE_{\text{fact}} / \text{ddl}$$

Avec $\text{ddl} = 4$

6/détermination de la fluctuation résiduelle

$$CM_{\text{rés}} = SCE_{\text{rés}} / \text{ddl}$$

Avec $\text{ddl} = 10$

7/détermination de $F_{\exp}$

$$F_{\exp} = CM_f / CM_{\text{rés}}$$

Détermination de l'intervalle de confiance à 95% du pourcentage de recouvrement

1/ calcule de la moyenne M_{PR} des pourcentages de recouvrement

$$M_{PR} = 1/N \sum PR_{ij}$$

2/ calcule de l'écart type de pourcentage de recouvrement σ_{PR}

$$\sigma_{PR} = \sqrt{\sum (PR_{ij} - M_{PR})^2 / (N-1)}$$

3/ calcule de la confiance IC

$$IC = M_{PR} \pm t \times \sigma_{PR} \sqrt{N}$$

Avec $\alpha = 5\%$ et ddl=14 et N=15

-Borne inférieure :

$$Bi = M_{PR} - t \times \sigma_{PR} \sqrt{N}$$

Borne supérieure :

$$Bs = M_{PR} + t \times \sigma_{PR} \sqrt{N}$$

Annexe 3

Calcule de fidélité

Evaluation statistique de l'homogénéité des variances des données

Test de Cochran

Calcule des variances :

1/ calcule des variances V_i des PR_{ij} de chaque groupe

$$V_i = \sum (PR_{ij} - M_{PRi})^2 / (n-1)$$

M_{PRi} = moyenne des pourcentages de recouvrement au sein du groupe

2/ Relèvement de la valeur maximale V_{max}

3/ calcule de la somme des variances $\sum V$

$$V = \sum V_i$$

4/ calcule de C_{exp}

$$C_{exp} = V_{max} / \sum V$$

Annexe 4

Calcul de la répétabilité et la reproductibilité

Evaluation de la variance de repetabilité et de reproductibilité

1/ calcule de la variance de la répétabilité

$$S^2_r = \text{CMrés}$$

2/calcule de l'écart type de répétabilité

$$\sigma_R = \sqrt{S^2_r}$$

3/ calcule de coefficient de variation de la répétabilité CVr

$$\text{CVr} = \sigma_R / M_{\text{PR}} \times 100$$

4/calcule de la variance de entre groupe (inter laboratoire) S^2_L

Si $\text{CMfact} > \text{CMrés}$

$$S^2_L = \text{CMfact} - \text{CMrés}/n$$

Si $\text{CMfact} < \text{CMrés}$

$$S^2_L = 0$$

5/calcule de la variance de la reproductibilité S^2_{LR}

$$S^2_R = S^2_r + S^2_L$$

6/calcule de l'écart type de la reproductibilité σ_R

$$\sigma_R = \sqrt{S^2_R}$$

7/calcule du coefficient de variation de la répétabilité CV_R

$$\text{CV}_R = \sigma_R / M_{\text{PR}} \times 100$$

Annexe 5

Calcul de Limite de détection

$\text{LD} = 3.3 \times \text{écart type de l'ordonnée à l'origine} / \text{la pente}$

Annexe 6

Calcul de Limite de quantification

$\text{LQ} = 10 \times \text{écart type de l'ordonnée à l'origine} / \text{la pente}$

Annexe 7

Pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne (ph.Eur.) est un recueil de normes communes , à l'échelle européenne ,destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition .son objectif est d'assurer à tout les patients ,sur l'ensemble de contient européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

Annexe 8

Biais

Le biais étudie la différence entre la moyenne observée des mesures et une valeur de référence. Le biais indique le degré d'exactitude de l'instrumentation par rapport à une valeur de référence.

