



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة صالح بونيدر قسنطينة 3  
UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3  
كلية الطب - قسم الصيدلة  
FACULTE DE MEDECINE - DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme  
de  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

***TRANSFERT DES METHODES ANALYTIQUES***

**Encadré par :**

Pr. LALAOUNA Abd El Djalil

**Présenté par :**

- BAGHANA Alla Eddine
- FANIT Zouheyr
- ZAAF Aimene

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020 - 2021**

# Sommaire

## REMERCIEMENTS

## DÉDICACES

## SOMMAIRE

### LISTE DES FIGURES..... I

### LISTE DES TABLEAUX ..... II

### LISTE DES ANNEXES ..... III

### LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES ..... IV

### NOTATIONS ET NOMENCLATURE..... V

### DÉFINITIONS ..... VII

### INTRODUCTION GÉNÉRALE ..... 1

### PARTIE I. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE..... 2

### CHAPITRE I. SPECTROPHOTOMÉTRIE D'ABSORPTION MOLÉCULAIRE DANS L'UV ET LE VISIBLE ..... 2

#### CHAPITRE I. SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION MOLECULAIRE DANS L'UV ET LE VISIBLE ..... 3

##### 1. INTRODUCTION ..... 3

##### 2. DOMAINE SPECTRAL ..... 3

##### 3. PRINCIPE DE LA TECHNIQUE ..... 4

###### 3.1. Spectre d'absorption ..... 5

##### 4. INSTRUMENTATION ..... 6

###### 4.1. Spectrophotomètre UV-Visible ..... 6

###### 4.1.1. Spectrophotomètre mono-faisceau ..... 6

###### 4.1.2. Spectrophotomètre à double-faisceau ..... 7

###### 4.2. Sources de rayonnement ..... 7

###### 4.3. Monochromateurs et spectrographes (polychromateurs) ..... 8

###### 4.4. Cuves (Cellules d'absorption) ..... 8

###### 4.5. Détecteur ..... 8

###### 4.6. Traitement des données ..... 8

##### 5. Choix du solvant ..... 8

##### 6. APPLICATIONS DE LA METHODE ..... 9

6.1. Applications qualitatives .....	9
6.2. Applications quantitatives .....	10
6.2.1. Loi de Beer -Lambert .....	10
6.2.2. Limitations de la loi de Beer -Lambert .....	11
<b>7. AVANTAGES ET LIMITES.....</b>	<b>11</b>
7.1. Avantages .....	11
7.2. Limites .....	11

## **CHAPITRE II. CYCLE DE VIE D'UNE MÉTHODE ANALYTIQUE..... 12**

### **CHAPITRE II. CYCLE DE VIE D'UNE METHODE ANALYTIQUE..... 13**

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>2. ÉTAPES DU CYCLE DE VIE D'UNE METHODE ANALYTIQUE .....</b>	<b>14</b>
2.1. Sélection de la méthode .....	14
2.2. Développement de la méthode .....	14
2.3. Validation de la méthode.....	14
2.4. Estimation de l'incertitude et vérification de l'aptitude .....	15
2.5. Utilisation en routine .....	15
2.6. Revalidation .....	15

## **CHAPITRE III. TRANSFERT DES MÉTHODES ANALYTIQUES..... 16**

### **CHAPITRE III. TRANSFERT DES METHODES ANALYTIQUES..... 17**

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>2. DEFINITION .....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJECTIFS DU TRANSFERT.....</b>	<b>18</b>
<b>4. CONTEXTE REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>19</b>
<b>5. CRITERES DE LA VALIDATION .....</b>	<b>20</b>
5.1. Spécificité-Sélectivité .....	20
5.2. Fidélité.....	20
5.2.1. Répétabilité.....	20
5.2.2. Fidélité intermédiaire .....	21
5.2.3. Reproductibilité.....	21
5.3. Justesse.....	21
5.4. Exactitude .....	21
5.5. Limite de détection .....	22
5.6. Limite de dosage .....	22
<b>6. TYPES D'APPROCHES STATISTIQUES APPLIQUEES AU TRANSFERT.....</b>	<b>24</b>
6.1. Evaluation de la justesse et de la fidélité.....	24
6.1.1. Justesse .....	25
A. Approche descriptive .....	25
B. Approche par équivalence.....	25
6.1.2. Fidélité .....	26
A. Approche descriptive .....	26
B. Approche par l'équivalence .....	27
<b>7. ÉTAPES DU TRANSFERT DE METHODE ANALYTIQUE .....</b>	<b>28</b>

**PARTIE II. PARTIE PRATIQUE ..... 29**

**I. PRESENTATION DE L'ACEPRAL® 500 MG..... 30**

**1. PRESENTATION GENERALE DU MEDICAMENT ..... 30**

**2. COMPOSITION DU MEDICAMENT ..... 30**

**3. POSOLOGIE ..... 30**

**4. MODE D'ADMINISTRATION ..... 30**

**5. PRESENTATION DE PRINCIPES ACTIF ..... 31**

5.1. Caractéristiques générales ..... 31

5.2. Propriétés thérapeutiques ..... 31

5.3. Propriétés spectrales ..... 32

5.4. Stabilité de l'acide acétylsalicylique ..... 32

5.5. Pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ..... 32

**II. ÉQUIPEMENTS, LOGICIELS ET REACTIFS ..... 33**

**1. ÉQUIPEMENTS ..... 33**

**2. LOGICIELS ..... 34**

**3. REACTIFS ..... 34**

**III. VALIDATION DE LA METHODE ANALYTIQUE ..... 35**

**1. DESCRIPTION DE LA METHODE D'ANALYSE ..... 35**

1.1 Protocole d'analyse ..... 35

**2. PREPARATION DES SOLUTIONS ..... 36**

2.1. Préparation du blanc ..... 36

2.2. Préparation des solutions d'étalonnage ..... 36

2.3. Préparation des solutions de validation ..... 37

2.4. Préparation des séries ..... 37

2.5. Evaluation de la linéarité de la fonction de réponse ..... 39

**3. ÉVALUATION DES CRITERES DE PERFORMANCE DE LA METHODE..... 40**

3.1. Évaluation de la spécificité ..... 40

3.2. Évaluation de la justesse, de la fidélité et de la linéarité ..... 42

3.2.1. Fonction de réponse ..... 42

3.2.2. Prédications inverses..... 42

3.2.3. Calcul de la justesse, de la fidélité et de l'erreur totale..... 43

3.2.4. Profil d'exactitude ..... 44

3.2.5. Evaluation de la linéarité ..... 45

3.3. Calcul des limites de détection et de quantification ..... 47

**IV. TRANSFERT DE LA METHODE ANALYTIQUE..... 48**

**1. JUSTESSE..... 50**

1.1. Approche descriptive ..... 50

1.2. Approche par équivalence ..... 50

**2. FIDELITE..... 51**

1.1. Approche descriptive ..... 51

1.2. Approche par équivalence ..... 51

**PARTIE III. BILAN DE L'ÉTUDE ..... 53**

**I. DISCUSSION GENERALE..... 54**

**II. CONCLUSION GENERALE ..... 54**

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 29**

**ANNEXES.....I**

## TRANSFERT DES METHODES ANALYTIQUES

### Résumé

**Introduction.** Le contrôle analytique avant libération d'un médicament sur le marché est une étape importante pour garantir la qualité du produit qui va être délivré aux patients. Les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de prouver que les méthodes utilisées lors de ce contrôle sont parfaitement fiable en procédant à leur validation. Une méthode analytique validée peut-être utilisé par plusieurs laboratoires en faisant un transfert analytique. Notre étude se situe dans ce cadre, elle a pour objectif de comparer la fiabilité de deux approches de transfert analytique après revalidation d'une méthode analytique pour le dosage l'acide acétylsalicylique dans le produit fini Acepral® 500 mg.

**Méthodes.** La revalidation de la méthode analytique est faite selon les démarches proposées par les guidelines de la SFSTP (1992, 2003 et 2006). Les paramètres testés lors de la revalidation sont la spécificité, la linéarité de la méthode, la justesse et la fidélité. Les limites de dosage et de détection sont calculées en utilisant les formules proposées par l'ICH. L'évaluation de la réussite du transfert de la méthode analytique est réalisée en utilisant deux approches statistiques : l'approche descriptive et l'approche par l'équivalence.

**Résultats et discussion.** Concernant la linéarité de la fonction de réponse, le coefficient de détermination de la courbe de régression de la fonction de réponse ( $R^2$ ) est supérieur à 0,99. Le test de signification de la pente a montré que la pente est significativement différente de 0. Donc la courbe est linéaire et valide. Un test de comparaison de l'ordonnée à l'origine à 0 a été réalisé sur les données des trois séries de validation. Les résultats ont montré qu'il n'y a aucune différence significative entre les valeurs des ordonnées à l'origine et le 0. Par conséquent, la méthode est spécifique. L'évaluation de la linéarité de la méthode, de la justesse et de la fidélité a été réalisée selon l'approche du profil d'exactitude. Le biais (%) est très faible ( $< 2\%$ ) pour les trois niveaux de concentration. Les recouvrements calculés pour les trois niveaux sont très proche de 100%. Ces résultats indiquent que la méthode est juste. Les CV(%) de répétabilité et de fidélité calculés pour les trois niveaux sont très faibles ( $< 3\%$ ). Donc la méthode est répétable et fidèle. Le profil d'exactitude est totalement inclus dans les limites d'acceptation, donc la méthode est exacte (juste et fidèle). La méthode est linéaire ( $R^2$  moyen  $> 0,99$ ). Les limites de détection et de quantification sont inférieures au niveau de concentration le plus bas (240 mg). Elles sont donc acceptables. Ces résultats montrent que la méthode est valide : spécifique, linéaire, juste et fidèle.

Le transfert analytique a été évalué en suivant deux approches statistiques : l'approche descriptive et l'approche par équivalence. Selon l'approche descriptive, le biais relatif entre les deux laboratoires -1.453 est inclus dans l'intervalle de décision [-5 ; 5%]. Le coefficient de variation de la fidélité intermédiaire du laboratoire receveur ( $RSD_{IP,2} = 2,023\%$ ) est inférieur à la limite d'acceptation ( $\lambda_{RSD_{IP}} = 5\%$ ). En se basant sur l'approche descriptive, le transfert est réussi. Selon l'approche par équivalence, l'intervalle de confiance à 90% du biais [-3,42; 0,52] est totalement inclus dans l'intervalle de décision [-5; 5%]. Le transfert est réussi en ce qui concerne la justesse. La limite de confiance unilatérale supérieure à 95% du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire ( $L_{U,RSD_{IP,2}} = 6.249\%$ ) est inférieure à la limite d'acceptation ( $\lambda_{RSD_{IP}} = 10\%$ ). Le transfert est réussi en ce qui concerne la fidélité.

**Conclusion.** Les résultats du transfert en utilisant les deux approches ont permis d'arriver à la même conclusion. De plus, ils sont en concordance avec ceux de la revalidation, ce qui prouve la fiabilité de ces approches. La réalisation d'un transfert efficace permet d'économiser du temps, de l'argent et des efforts.

**Mots clés :** revalidation, transfert analytique, approche descriptive, approche par équivalence, Acepral® 500 mg, acide acétylsalicylique, spectrophotométrie UV-Visible.