

# République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



## UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des procédés

Option: Pharmacie Industrielle

### Mémoire

de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génie des Procédés option pharmacie industrielle

**Thème :**

## **EFFICACITE DE LA METHODE D'ECHANTILLONNAGE ADOPTEE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

**Rédiger par :**

BOUDA Nesrine

**Encadrer par :**

KHADER Amel

**Devant les jurys :**

**Mme H. LARIBI**

USDB

Président

**M. H. BOUTOUMI**

USDB

Examineur

**Mme A. HAJZIANE ZAFOUR**

USDB

Examinatrice

Promotion 2015

## تلخيص:

في هذا العمل أول، سوف نتحقق من موثوقية منهجية أخذ العينات المعتمدة من قبل القطاع دار البيضاء مصنع صيدال عن طريق أخذ عينات المزيد من النقاط (زيادة عدد العينات) لزيادة فرصة وجود عينة تمثيلية، وثانياً سوف نطبق طريقة أخرى لأخذ العينات أين سنقارن طريقة أخذ العينات التي اعتمدها هذه الصناعة لتحديد فعاليتها

هذه الطريقة تسمح لنا لتحديد حجم العينة

هذا العمل سوف يتبع ذلك دراسة إحصائية نتمكن من حساب بعض المفاهيم الإحصائية لتحديد نوعية العينات

## Summary:

In this work first, we will check the reliability of the sampling methodology adopted by the Dar El Beida Sidal factory sector by sampling more points (increasing the number of sampling) to increase the chance of having a representative sample, and secondly we will apply another method of sampling or we will compare the sampling method adopted by the industry to determine their effectiveness.

This method will we afford to determine the sample size.

The work he'll beings followed by a statistical study that we can calculate some statistical concepts to determine the quality of the samples.

## Résumé :

Dans ce travail en premier lieu, nous allons vérifier la fiabilité de la méthode d'échantillonnage adoptée par l'usine saidal filière Dar El Beida par le prélèvement de plus de points (augmenter le nombre de prélèvement) pour augmenter la chance d'avoir un échantillon représentatif, et en deuxième lieu on va appliquer une autre méthode d'échantillonnage ou nous allons compare la méthode d'échantillonnage adopté par l'industrie pour déterminer leur efficacité.

Cette méthode va nous nous permettre de déterminer la taille de l'échantillon.

Le travail il va êtres suivi par une étude statistique qui nous a permet de calculer quelque notions statistique pour déterminer la qualité des échantillons.

# Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier Allah de m'avoir donné le courage.

Je remercie ma Promotrice M<sup>me</sup> KHADER.

Je remercie aussi tous le personnel de groupe saidal filiale Pharmal, je tien a remercier sincèrement M<sup>r</sup> DECHIRE.

Je remercie tous les enseignants du département Génie des procédées.

Est sincère considérations à tous les membres du jury pour avoir accepté de juger et dévaluer ce travail

Enfin, je remercie spécialement M<sup>me</sup> HADJ-ZIANE responsable de master pharmacie industrielle, Veuillez agréer Madame, mes expressions et ma profonde gratitude.

## DEDICACE

A mes chers parents qui ont toujours veillés sur moi et mon soutenu durant toute la période de mes études, et je leur souhaite la santé et tout le bonheur.

A mon cher frère ; Oussama

A toutes les familles BOUDA et HADDAD ; ma grande mère et grand père, mes oncles et mes tantes pour leurs soutient moral.

A la mémoire de ma chère grande mère Allah yarhamha

Sont oublier tous mes camarades de classe.

A tous mes amis.

Spécialement Hassiba, Zineb, Aouaouache et Salma,

A tous ceux qui me sont proches et chers.

NESRINE

## **LISTE DES FIGURE**

**Figure II.1** : schéma de prélèvement des matières premières

**Figure III.1** : SCR glycérol

**Figure III.2** : SCR captopril

**Figure III.3** : SCR econazole nitrate

**Figure VI.1** : la courbe de corrélation de la méthode d'échantillonnage N°1 en fonction de méthode d'échantillonnage N°2

**Figure VI.2** : la courbe de corrélation de la méthode d'échantillonnage systématique en fonction de méthode d'échantillonnage N°2

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau VI .1:** résultats contrôle qualité de glycérol

**Tableau VI .2:** résultats contrôle qualité de captopril

**Tableau VI .3:** résultats contrôle qualité de grain paralgan

**Tableau VI .4:** résultats contrôle qualité de Phanazol crème 1%

**Tableau VI .5:** résultats dosage de glycérol par la méthode d'échantillonnage N°2

**Tableau VI .6:** résultats dosage de captopril par la méthode d'échantillonnage N°2

**Tableau VI .7:** résultats dosage de grain paralgan par la méthode d'échantillonnage N°2

**Tableau VI .8:** résultats dosage de Phanazol crème 1% par la méthode d'échantillonnage N°2

**Tableau VI .9:** résultats dosage de econazole nitrate par la méthode d'échantillonnage systématique

**Tableau VI .10:** résultats dosage de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par la méthode d'échantillonnage systématique

**Tableau VI .11:** résultats dosage de Phanazol crème 1% par la méthode d'échantillonnage systématique

# Sommaire :

Présentation de l'industrie.....	1
Introduction .....	2
<b>Partie théorique</b>	
<b>Chapitre I : prélèvement et échantillonnage</b>	
I .le glossaire de l'échantillonnage .....	4
I.1. le lot .....	4
I.2. le lot homogène.....	4
I.3. l'individu.....	4
I.4. le prélèvement élémentaire.....	4
I.5.le prélèvement élémentaire non conforme.....	4
I.6.caractère.....	5
I.7.échantillonnage.....	5
I.8. échantillon.....	5
I.9. effectif de l'échantillon.....	5
I.10.échantillon pour laboratoire.....	5
I.11. échantillon pour essai .....	5
I.12.prise d'essai.....	5
I.13.erreur d'échantillonnage.....	5
a) erreur de préparation et de prélèvement.....	5
b) erreur de ségrégation.....	6
c) erreur fondamentale d'échantillonnage .....	6
II. Etape pour sélectionner un échantillon.....	6
III.les types d'échantillonnage.....	7
III.1.Autre types d'échantillons.....	8

IV. Approche d'échantillonnage et taille d'échantillon.....	8
IV.1.Echantillonnage cible.....	8
IV.2. Echantillonnage aléatoire.....	9
IV.3. Echantillonnage aléatoire simple.....	9
IV.4. Echantillonnage systématique.....	9
V. Contrôle statistique de la qualité.....	11
V.1. Contrôle du pourcentage d'individu non conforme d'un lot.....	11
V.2. Contrôle du pourcentage d'individu non conforme par attributs.....	11
V.3. Contrôle du pourcentage d'individu non conforme par mesures.....	12
<b>Chapitre II : ECHANTILLONNAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
I. Généralité.....	13
II. Echantillons à l'arrivée.....	13
III. Fiche de travail analytique .....	14
IV. Equipement de prélèvement.....	16
V. Echantillonnage des matières premières et articles de conditionnement.....	16
V.1.Principe .....	16
V.2Personnel.....	16
V.3. Matières premiers.....	17
V.4. Articles de conditionnement .....	17
VI. Méthode d'échantillonnage pour les produits pharmaceutiques fabriqués industriellement.....	18
VI.1.Considération générales .....	18
VI.1.1.But de l'échantillonnage .....	18
VI.1.2.Types de contrôles.....	18
VI.1.3.Catégories et types des substances.....	18
VI.1.4.Parties concernées par l'échantillonnage.....	19
VI.2. Termes utilisés.....	20



VI.2.1.Opérations d'échantillonnage.....	20
VI.2.2.Echantillons.....	20
VI.2.3.Personnel.....	21
VI.3.Précautions générales à observer au cours des opérations d'échantillonnage.....	21
VI.4.Emballage et étiquetage des échantillons .....	22
VI.5.Echantillonnage au cours des inspections pharmaceutiques .....	23
VI.6.Echantillonnage des formes pharmaceutiques dans le cadre des programmes des surveillances régulière de la qualité des médicaments dans les circuits commerciaux.....	23
VI.7.Echantillonnage des formes pharmaceutiques en vue des l'acceptation des arrivages.....	24
VI.8.Plans d'échantillonnage.....	25
VI.8.1.Généralité.....	25
VI.8.2.Plans d'échantillonnage pour les arrivages des matières premières livrés en plusieurs unité d'échantillonnage.....	25
➤ VI.8.2.1.Plans « n ».....	26
➤ VI.8.2.2. Plans « p ».....	26
➤ VI.8.2.3. Plans « r ».....	27

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre III : MATERIELS ET METHODES**

III.1. Equipement et matériel.....	28
A) Matériels de prélèvement.....	28
B) Equipements de prélèvement.....	28
C) Matériels utilisé en analyse physicochimique.....	28
E) Logiciel XLSTAT.....	29
III.1.2.Méthode d'analyse physicochimique.....	30
III.2.Méthodes d'échantillonnage.....	38
III.2.1.Méthode 1 : méthode d'échantillonnage utilisé dans l'industrie.....	38
III.2.1.1.Méthode échantillonnage des matières premières.....	38
I.2.1.2. Méthode échantillonnage des articles de conditionnement.....	40

III.2.1.3. Méthode échantillonnage produit en vrac.....	41
III.2.1.4.Méthode échantillonnage produit fini.....	41
III.2.2. Méthode d'échantillonnage N°2.....	42
III.2.3. Méthode d'échantillonnage systématique.....	45

## **Chapitre VI : Résultats et discussion**

I. Résultats de contrôle qualité des matières premières.....	46
II. Résultats de contrôle qualité des matières premières trouvé par la méthode d'échantillonnage N° 2.....	48
Résultats de contrôle qualité des matières premières trouvé par la méthode d'échantillonnage systématique.....	50
IV. Etude statistique.....	51
IV.1.Résultats de la méthode d'échantillonnage N°1.....	51
IV.2.Résultats de la méthode d'échantillonnage N°2.....	51
IV.3.Résultats de la méthode d'échantillonnage systématique .....	54
V. Les courbes de corrélation .....	55
Conclusion .....	58

Annexe

## **I. Présentation du groupe SAIDAL :**

Le groupe SAIDAL est le leader national en matière de production, de commercialisation et d'exportation de produit pharmaceutiques de différentes classes thérapeutique à usage humain répondant aux impératifs de la qualité sécurité et efficacité.

Le groupe SAIDAL compte 215 médicaments toutes formes et dosages confondus, représentés dans 21 classes thérapeutiques.

Le groupe SAIDAL dont le siège est situé dans la zone industrielle de oued smar , se divise en 04 filiales :

- ANTIBIOTICAL à Médéa ;
- BIOTIC à Mohammedia ;
- PHARMAL à Dar El Beida ;
- SOMEDIAL à Zone Industrielle Ouds Smar ;
- Un centre de recherche et développement à Mohammedia ;
- Une division commerciale à EL HARRACH ZMIRLI ;

Les 04 filiales du groupe SAIDAL ont comme activité principale la production des médicaments couvrant les besoins du marché national de 25 %.

PHARMAL est filiale qui m'accueilli pour la réalisation de mon stage

## **II. Présentation de la filiale pharmal :**

Le siège de pharmal se situe dans la zone industrielle de oued smar, il est mitoyen à celui de la société mère le groupe SAIDAL.

Pharmal compte dans son organisation 03 usines de production :

- ❖ Usine de Dar El Beida ;
- ❖ Usine d'Annaba ;
- ❖ Usine de Constantine.

L'usine de Dar El Beida est le site du déroulement de mon stage.

Pharmal fabrique 61 produits à différentes formes pharmaceutique (liquide, pâteuse, sèche, poudre orale).

L'usine de Dar El Beida est le plus importante usine des 03 usines de la filial pharmal en matière de nombre de produit, de superficie, d'effectif Et d'installation industrielle.



## INTRODUCTION GENERALE

---

L'industrie pharmaceutique est placée dans un environnement dynamique, en perpétuelle évolution ou elle est confrontée à des défis uniques et à des règles de sécurité et de qualité de plus en plus strictes, ce qui l'incite à user de diverses stratégies pour maintenir et accroître sa croissance économique. Comment être de taille pour faire face à une concurrence croissante et maîtriser les coûts? Comment élargir les opportunités du marché.

Les laboratoires de contrôle pharmaceutique ont moins souvent à procéder à l'échantillonnage de matières premières pharmaceutiques, mais ils peuvent être amenés à évaluer la qualité d'arrivages de produits importés. Là encore, cette évaluation doit se faire sur des échantillons prélevés selon une méthode appropriée, car un échantillon mal prélevé risque de donner des renseignements faux. La méthode d'échantillonnage doit tenir compte du fait que la substance peut être ou non considérée comme uniforme. Lorsqu'on soupçonne un manque d'uniformité, il faut employer une méthode d'échantillonnage plus complexe.

Dans bien des cas, l'objet dont on cherche à évaluer la composition moyenne le lot est trop étendu pour pouvoir, dans son ensemble, être soumis à l'analyse. En effet, les analyses sont à la fois coûteuses et destructrices. On doit alors avoir recours à un échantillon, souvent de masse infime, sur lequel l'analyse est effectuée par procuration.

Bien souvent, l'utilisateur ne prend conscience de l'existence des problèmes posés par l'échantillonnage que lorsqu'il est confronté à une flagrante erreur d'échantillonnage. La plus commune est de considérer comme échantillon une partie quelconque de l'objet à évaluer et, par exemple, la fraction la plus accessible. Pour un analyste, cette erreur consisterait à opérer le prélèvement de sa prise d'essai à la surface du flacon. C'est dans le but de rendre l'échantillon représentatif du lot dont il est issu que le théoricien est amené à définir et l'utilisateur à suivre un certain nombre de règles qui résultent du développement de la théorie de l'échantillonnage.

Les principaux avantages de la technique d'échantillonnage par rapport à une énumération complète sont le moindre coût, la rapidité, la portée et la précision accrue. Tous ceux qui soutiennent que le seul moyen d'obtenir des informations exactes sur une population est de faire un recensement exhaustif oublient que les sources d'erreurs sont nombreuses dans un dénombrement complet et qu'un recensement à cent pour cent peut non seulement être faussé par un grand nombre d'erreurs, mais être pratiquement irréalisable. En effet, avec un échantillon on peut obtenir des résultats plus exacts car il est plus facile de contrôler les sources d'erreurs liées à la fiabilité et à la formation des agents de terrain, à la clarté des instructions, aux mesures et à l'enregistrement, au mauvais entretien des instruments de mesure, à l'identification des unités d'échantillonnage, au travail des enquêteurs et au traitement et à l'analyse des données. Plus l'échantillon est petit, plus la supervision est efficace.

De plus, le degré de précision des estimations tirées de certains types d'échantillons, peut être estimé à partir de l'échantillon même. En fin de compte on obtient souvent avec une enquête par sondage une réponse plus exacte qu'avec un recensement complet, le tout en peu de temps, avec moins de personnel, moins de travail et moins d'argent. (3)

## INTRODUCTION GENERALE

---

Dans cette étude on s'intéresse à la vérification de la fiabilité de la méthode d'échantillonnage adopté au sein de saidal usine de Dar El Beida, le travail va être suivi par une étude statistique.

Dans ce mémoire il va y avoir deux principales parties, la première on la considère comme partie théorique, qui contient deux chapitres. L'un Contient des généralités et des notions de base sur l'échantillonnage et le prélèvement, et dans l'autre chapitre on va entamer l'échantillonnage dans l'industrie pharmaceutique (plans d'échantillonnage, personnel analyse etc. ...).

La deuxième partie est considérée comme partie expérimentale, qui contient deux grands chapitres.

Le troisième chapitre dans lequel on trouve les différentes opérations et méthodes adoptées au sein de l'industrie pharmaceutique, et le dernier chapitre destiné aux résultats.

On termine notre travail par une conclusion qui nous détermine l'intérêt de ce travail et déterminer l'efficacité des méthodes d'échantillonnage utilisées.

# **Partie Théorique**





## **I. Le glossaire de l'échantillonnage :**

### **I.1. Le lot :**

C'est une quantité définie de marchandise déterminée, fabriquée ou produite dans des conditions présumées uniformes.

Le terme lot signifie lot destiné au contrôle par échantillonnage, c'est à dire une quantité de matière ou un ensemble d'individus dont on prélève et on examine un échantillon.

Au sens de la présente fiche qui concerne les contrôles par échantillonnage « Qualité Sécurité». (1)

### **I.2. Le lot homogène :**

C'est un lot pour lequel aucune cause identifiable de variation des composants et des matières premières n'est intervenue lors de la production, l'élaboration, la fabrication, le transport et le stockage.

Au sens statistique, un lot est considéré comme homogène par rapport à une propriété donnée, si la distribution des valeurs observées des paramètres caractéristiques de cette propriété suit une loi de probabilité approximativement normale. Si cette distribution n'est pas normale ou si la valeur de son écart-type est élevée le lot doit être considéré comme hétérogène.

Les individus d'un lot peuvent être considérés simultanément comme homogènes pour une propriété donnée, et hétérogènes pour une autre propriété. (1)

### **I.3. L'individu :**

Il s'agit soit d'un objet ou d'une quantité définie de matière sur lequel un ensemble d'observations peut être fait, soient du résultat des observations précédentes qu'elles soient qualitatives (le prélèvement élémentaire est qualifié de conforme ou de non conforme) ou quantitative (résultat d'une mesure). (1)

### **I.4. Le prélèvement élémentaire :**

Si le lot est composé d'unités individualisées, il s'agit d'un individu du lot prélevé en vue de la constitution d'un échantillon.

Si le lot est une marchandise en vrac, il s'agit d'une quantité de matière prélevée en un point du lot et en une seule fois en vue de la constitution d'un échantillon ; cette quantité est ensuite individualisée de façon durable dans un récipient (boîte, cuillère, etc.) pour être l'objet d'observations ou de mesures. (1)

### **I.5. Le prélèvement élémentaire non conforme :**

Prélèvement élémentaire présentant un ou plusieurs défauts définis dans le plan d'échantillonnage sur la base de la réglementation ou de normes AFNOR ou d'usages professionnels. (1)

### **I.6. Caractère**

Propriété servant à distinguer les individus d'une population. Un caractère peut être qualitatif (attribut) ou quantitatif. Un caractère quantitatif est dit continu si dans son domaine de variation, ce caractère peut être assimilé à une variable continue au sens de l'analyse mathématique : par exemple, la teneur d'un aliment en protéines.

Un caractère quantitatif qui ne peut prendre que des valeurs entières est dit discret (par exemple, le nombre de préemballages dans un carton). (1)

### **1.7. Échantillonnage :**

C'est une procédure de prélèvement de marchandise pour constituer un échantillon. (2)

### **1.8. Échantillon :**

C'est un ensemble constitué d'un ou plusieurs prélèvements élémentaires prélevés dans un lot de marchandise destiné à fournir une information sur cette marchandise ou le procédé l'ayant produite ; cette information peut éventuellement servir de base à une décision. (2)

### **1.9. Effectif de l'échantillon :**

C'est le nombre d'individus ou de prélèvements élémentaires constituant l'échantillon. (2)

### **1.10. Échantillon pour laboratoire :**

Échantillon envoyé au laboratoire ou reçu par celui-ci. L'échantillon pour laboratoire est l'échantillon final du point de vue de la collecte d'échantillon, mais c'est l'échantillon initial du point de vue du laboratoire, donc en vue de l'analyse. (3)

### **1.11. Échantillon pour essai : (3)**

Lorsque l'échantillon pour laboratoire est l'objet d'une préparation par subdivision (réduction), mélange, broyage ou par une combinaison de ces opérations, le résultat est l'échantillon pour essai. Quand aucune préparation de l'échantillon pour laboratoire ne s'avère nécessaire, alors l'échantillon pour laboratoire devient l'échantillon pour essai.

### **1.12. Prise d'essai : (3)**

Une prise d'essai est extraite de l'échantillon pour essai pour effectuer une analyse.

### **1.13. Erreurs d'échantillonnage : (3)**

Entre le lot initial et l'échantillon destiné à l'analyse, il existe en fait non pas une, mais toute une série d'erreurs d'échantillonnage.

#### **a) Erreurs de préparation et de prélèvement :**

Certaines de ces erreurs peuvent être éliminées en apportant un soin particulier aux différentes manipulations lors de la constitution de l'échantillon proprement dit. Il s'agit des erreurs de préparation et de prélèvement. Elles sont dues à la perte ou à l'apport de matière (poussières, mauvais nettoyage des appareils, contamination par l'appareillage), à l'altération

## Chapitre I: PRELEVEMENT ET ECHANTILLONNAGE

---

chimique (échauffement, évaporation) ou physique (bris de fragments, entre autres) du paramètre étudié, à la négligence ou à la maladresse de l'opérateur (mélanges accidentels, oublis, mauvais étiquetage, etc.).

### b) Erreur de ségrégation :

D'autres erreurs peuvent être réduites, sinon annulées. C'est le cas de l'erreur de ségrégation, due à l'hétérogénéité de distribution (spatiale ou temporelle) des différents constituants au sein du lot.

L'homogénéisation de la totalité du lot à analyser (par mélange, par exemple) permet de la réduire, voire de l'annuler dans certains cas. Lorsqu'il n'est pas possible d'homogénéiser physiquement le lot par mélange, on s'attache à effectuer un maximum de prélèvements élémentaires sur l'intégralité de la matière, ce qui revient à faire un mélange "artificiel" (exemple des opérations de quartage).

### c) Erreur fondamentale d'échantillonnage :

Il existe enfin une erreur irréductible sans modification de l'état physique de la matière : l'erreur fondamentale d'échantillonnage. Elle est liée étroitement à l'hétérogénéité de constitution de la matière et correspond à une limite idéalement atteinte lorsque toutes les particules (ou fragments) ont une chance égale d'être prélevées dans l'échantillon.

De plus, elle est inversement proportionnelle à la masse d'échantillon prélevée. Seule l'erreur fondamentale d'échantillonnage peut être estimée assez simplement par un calcul a priori issu de la théorie de Pierre Gy et à partir de certains paramètres caractéristiques de la matière échantillonnée (taille, densité, forme, composition des particules ou des fragments qui composent le lot).

Toutefois, il importe de se souvenir qu'étant seulement une des composantes de l'erreur totale d'échantillonnage, l'erreur fondamentale est, dans tous les cas, inférieure à cette dernière, et ce, dans des proportions qui peuvent être considérables et imprévisibles si l'échantillonnage n'est pas effectué correctement. La valeur de l'erreur fondamentale d'échantillonnage correspond donc à un seuil au-delà duquel il devient illusoire de vouloir énoncer une précision sur la détermination de la grandeur suivie.

## II. Etapes pour sélectionner un échantillon : (4)

Il faut établir les objectifs de l'enquête :

### ➤ Définir la population cible

C'est la population totale pour laquelle on a besoin de l'information. Il faut définir les unités composant la population sous forme de caractéristiques l'identifiant :

#### • déterminer les données à recueillir

- définition des termes
- libellé des questions

#### • définitions des méthodes de mesures :

- s'assurer que les exigences de l'enquête seront respectées sur le plan opérationnel.

- **fixer le degré de précision**

Il y a un degré d'incertitude associé aux estimations établies à partir d'un échantillon qui dépend notamment de la méthode d'échantillonnage et de la taille de l'échantillon. Il faut établir un compromis entre le degré d'incertitude et le budget disponible pour l'enquête.

- **taille de l'échantillon :**

Elle repose notamment sur :

- la variabilité des caractéristiques mesurées ;
- la taille de la population ;
- la méthode d'échantillonnage ;

### III. Les types d'échantillonnage : (5)

Le cas échéant, les échantillonnages énumérés ci-après peuvent être utilisés pour mieux caractériser la marchandise à contrôler.

#### ➤ **Échantillonnage réalisé au hasard**

Il s'agit d'échantillon constitué d'individus du lot qui ont chacun la même chance de figurer dans l'échantillon. Si le lot n'est pas formé de parties individualisées, ce dernier est divisé fictivement (par la pensée) en individus fictifs.

Tous les individus du lot (réels ou imaginés) sont munis de numéros distincts :

- les numéros des individus figurant dans l'échantillon sont déterminés ou désignés au hasard, au moyen des nombres aléatoires générés par une table de nombres au hasard ou une calculatrice ou bien un logiciel de statistique ;
- toutes les combinaisons possibles de  $n$  individus d'un lot de  $N$  individus ont ainsi la même probabilité d'être prélevés ;

#### ➤ **Échantillonnage stratifié :**

Les strates sont les différentes parties en lesquelles on divise la population à échantillonner.

L'échantillonnage stratifié consiste à prélever dans chaque strate un échantillon d'individus ou de prélèvements élémentaires, l'ensemble de ces échantillons constituant l'échantillon destiné à l'analyse physicochimique.

#### ➤ **Échantillonnage à deux degrés ou plus :**

Pour des raisons de commodité, les individus constituant la marchandise à contrôler peuvent être regroupés en unités primaires (parfois appelées grappes) de telle sorte que tout individu appartienne à une unité primaire et à une seule. Les individus sont alors des unités secondaires. L'échantillonnage à deux degrés consiste à prélever, au premier degré, un échantillon d'unités primaires, puis au second degré, dans chaque unité primaire prélevée au premier degré, un échantillon d'unités secondaires.

L'échantillon primaire est l'échantillon pris dans un lot au premier degré d'un échantillonnage à plusieurs degrés.

En conséquence, l'échantillon pris dans l'échantillon primaire est appelé échantillon secondaire.

On peut envisager, selon un mécanisme analogue, des échantillons à plus de deux degrés, l'échantillon final correspondant au dernier degré de l'échantillonnage.

### III.1. Autres types d'échantillons :

Les échantillons définis ci-après, seront à réaliser selon les instructions du plan d'échantillonnage. (5)

#### ➤ Échantillon représentatif du lot contrôlé :

Échantillon qui reflète le mieux la marchandise contrôlée ; l'échantillon réalisé au hasard est un échantillon représentatif. (5)

#### ➤ Échantillon global :

C'est la quantité de marchandises constituée en réunissant tous les prélèvements élémentaires. (5)

#### ➤ Échantillon réduit :

C'est la quantité de marchandises provenant de la réduction de l'échantillon global ou d'un échantillon partiel dans des conditions garantissant la représentativité des échantillons ; cet échantillon reflète du mieux possible l'échantillon destiné à l'analyse physico-chimique ; la quantité de matière qu'il contient ne peut être inférieure à celle nécessaire à l'analyse physico-chimique. (5)

#### ➤ Échantillon pour laboratoire :

C'est une petite quantité de marchandise représentative de l'échantillon réduit et destinée à l'analyse physicochimique en laboratoire. (5)

### IV. Approches d'échantillonnage et taille d'échantillon :

L'expression « taille d'échantillon » fait référence au nombre d'échantillons prélevés qui sont utilisés à des fins de caractérisation ou de calcul. Essentiellement, la détermination de la taille de l'échantillon relève du contexte de l'échantillonnage et des objectifs de précision ou de certitude à atteindre. La taille d'échantillon est influencée par les approches d'échantillonnage utilisées. Le choix de l'une ou l'autre des trois approches décrites ci-dessous doit se faire au moment de la planification de la campagne.

Une bonne planification nécessite la compréhension et l'intégration des approches d'échantillonnage et de la notion de population. Le terme « population » se définit comme « une collection d'éléments possédant au moins une caractéristique commune et exclusive permettant de l'identifier et de la distinguer sans ambiguïté de toute autre » (1). Cette notion fondamentale doit être intégrée dans toutes les approches d'échantillonnage envisagées. (6)

#### IV.1. Échantillonnage ciblé :

L'échantillonnage ciblé consiste généralement à prélever des échantillons à des endroits où l'on soupçonne la présence de contaminants. Il est également possible d'effectuer un échantillonnage ciblé afin de connaître le bruit de fond ou de démontrer l'absence de contamination dans un secteur donné. Très souvent, les observations visuelles ou les données provenant d'une enquête ou de plaintes guident le préleveur vers la zone appropriée. Cette approche d'échantillonnage est largement utilisée, mais elle n'apporte généralement que peu de renseignements sur la contamination moyenne d'un secteur donné. (6)

### **IV.2.Échantillonnage aléatoire :**

L'échantillonnage aléatoire consiste à prélever des échantillons à des endroits choisis au hasard, de telle sorte que chaque point d'échantillonnage a la même probabilité d'être sélectionné. **(6)**

### **IV.3.Échantillonnage aléatoire simple :**

L'échantillonnage aléatoire simple consiste à prélever des échantillons à des endroits choisis au hasard sur le terrain, lorsqu'il s'agit d'un milieu statique (sol, résidus solides, etc.), ou à des périodes de temps choisies au hasard, lorsqu'il s'agit d'un milieu dynamique (rejets liquides, cours d'eau, convoyeur, etc.). Ce type d'échantillonnage permet d'évaluer la contamination moyenne d'un milieu ou d'un résidu. **(6)**

### **IV.4.Échantillonnage systématique :**

L'échantillonnage systématique consiste à sélectionner un premier point au hasard et à y ajouter une unité de longueur ou de temps choisie à l'avance. Cette unité ne peut être modifiée par la suite afin de préserver le caractère aléatoire de l'échantillonnage. **(6)**

## Chapitre I: PRELEVEMENT ET ECHANTILLONNAGE

Approche d'échantillonnage	Situation typique	Taille de l'échantillon	Échantillons composés	Commentaires
Ciblé	Présence d'indices visuels ou olfactifs Répartition hétérogène de la contamination	Généralement faible		Permet de démontrer la présence d'une contamination ou la teneur de fond
Aléatoire simple ou systématique	Contaminant dispersé ou très dispersé dans le milieu et contamination homogène	Variable selon le niveau de certitude désiré	Non recommandé lorsque des écarts importants sont suspectés dans les résultats d'analyse ou qu'il existe des risques d'atteindre la limite de quantification de la méthode même en présence d'une contamination	d'établir le rapport entre la surface (ou le volume) contaminé et la surface totale en utilisant une modélisation binomiale.
Aléatoire simple ou systématique	Contaminant peu dispersé dans le milieu	La taille de l'échantillon et le nombre de sous-prélèvements mélangés sont déterminés à partir de considérations statistiques	Recommandé afin d'améliorer la certitude dans la mesure où il n'y a pas de risque d'atteindre la limite de quantification de la méthode	Permet d'évaluer la contamination moyenne à l'aide d'une modélisation normale.
Aléatoire simple ou systématique	Contaminant concentré en un seul point (" <i>hot spot</i> ") dans un milieu	Généralement élevé	Généralement non recommandé mais cela dépend de la concentration prévue dans le " <i>hot spot</i> " et des risques d'atteindre la limite de quantification de la méthode	Utilise un maillage d'une grandeur donnée, dont la dimension peut être évaluée avec un modèle mathématique

Le **Tableau 2. 1** présente un résumé des principales approches d'échantillonnage ainsi que les relations de taille et d'échantillons composés.

### V. Contrôle statistique de la qualité :

Contrôle de la qualité utilisant les méthodes statistiques notamment les cartes de contrôle et les plans d'échantillonnage. (7)

#### V.1. Contrôle statistique du pourcentage d'individus non conformes d'un lot :

Le contrôle statistique du pourcentage d'individus non conformes d'un lot est une vérification qui vise à s'assurer par des méthodes statistiques, à partir de résultats obtenus sur l'échantillon, que la qualité du lot contrôlé est conforme au Niveau de Qualité Acceptable fixé par le plan d'échantillonnage. (7)

Le niveau de qualité acceptable d'un lot (NQA) est dans un plan d'échantillonnage un niveau de qualité qui correspond à une probabilité élevée d'acceptation des lots présentant ce niveau.

Le NQA est, sur une série continue de lots, le niveau de qualité qui constitue la limite acceptable pour la qualité moyenne d'une fabrication.

Le NQA est en fait une objective qualité et les plans de contrôle pour viser ce niveau vont être tels que les lots présentant ce niveau de qualité seront acceptés avec une probabilité élevée d'acceptation. Ainsi avec le plan de contrôle du *Codex Alimentarius* NQA 6,5 %, par comptage de la proportion d'individus non conformes dans des lots de denrées alimentaires préemballées,  $n = 13$ ,  $c = 4$ , les lots présentant un taux d'individus non conformes égal à 6,5 % sont acceptés au contrôle 96 fois sur 100 et refusés 4 fois sur 100.

#### V.2. Contrôle statistique du pourcentage d'individus non conformes d'un lot par attributs :

C'est une méthode d'estimation de la qualité d'un lot qui consiste à relever pour chacun des prélèvements élémentaires constituant un échantillon extrait d'un lot, la présence ou l'absence d'un certain caractère qualitatif appelé attribut puis à dénombrer combien d'entre eux possèdent cet attribut.

La règle d'acceptation du lot contrôlé fixée par le plan d'échantillonnage se base sur un nombre maximum de prélèvements élémentaires, possédant l'attribut défini ; ce nombre maximum est également fixé par le plan d'échantillonnage. La détermination de l'attribut peut se faire par un comptage ou par une mesure. (7)

#### Exemples :

Contrôle par attribut, à partir d'un échantillon de huit fruits de l'aspect d'un lot de fruit pour lequel le NQA est fixé à 1,5 % :

- le contrôle se fait à partir d'un échantillon de huit fruits ; le caractère conforme d'un fruit (son attribut) est le suivant : aucune tache sur sa peau ;

Dans cet exemple, et compte tenu de l'effectif de l'échantillon et de la valeur du NQA, la règle d'acceptation du lot contrôlé est la suivante : il n'y a pas de prélèvement élémentaire non conforme dans cet échantillon de huit fruits.

Il s'agit donc de dénombrer des prélèvements élémentaires non conformes dans l'échantillon de huit fruits ; dans cet exemple la détermination de la non-conformité du prélèvement élémentaire, son attribut, se fait par le comptage des taches sur la peau de chaque fruit. (6)



### V.3. Contrôle statistique du pourcentage d'individus non conformes d'un lot par mesures :

C'est une méthode d'estimation de la qualité qui consiste à mesurer un caractère quantitatif lié à chacun des prélèvements élémentaires constituant un échantillon extrait d'un lot. Cette méthode suppose que le caractère contrôlé soit mesurable et que les valeurs numériques prises par ce caractère soient distribuées selon la loi de probabilité de Laplace-Gauss, dite loi normale.

Différences avec le contrôle statistique par attributs de la proportion d'individus non conformes d'un lot :

- les prélèvements élémentaires ne sont plus qualifiés par un attribut ;
- la règle de décision n'est plus prise à la suite du résultat du dénombrement de prélèvements non conformes dans l'échantillon ;
- la décision est prise au vu des résultats de la comparaison de la valeur numérique de la moyenne arithmétique résultant des mesures effectuées sur chaque prélèvement élémentaire de l'échantillon, et de la valeur numérique d'une formule algébrique fixée par le plan d'échantillonnage ; cette formule est une fonction de l'estimateur de l'écart-type des résultats des mesures effectuées ; (7)

#### ► Moyenne arithmétique :

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum x_i$$

$x_i$  est la valeur de la grandeur déterminée dans le prélèvement élémentaire de rang  $i$  ( $i$  variant de 1 à  $n$ ) ;

$\sum x_i$  Est la somme des valeurs de la grandeur déterminée dans chacun des  $n$  prélèvements élémentaire de l'échantillon. (7)

$$\sum x_i = x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n$$

#### ► Estimateur de l'écart type :

C'est le nombre  $s$  égal à la racine carrée du quotient par  $(n-1)$  de la somme des carrés des écarts entre chaque. (6)

$x_i$  et  $\bar{X}$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

## Chapitre I: PRELEVEMENT ET ECHANTILLONNAGE

---

### ➤ Spécification :

Indication précise d'un ensemble de conditions à remplir par un produit, un matériau ou un procédé incluant si nécessaire les méthodes qui permettent de déterminer si ces conditions sont remplies. (7)

### ➤ Coefficient de variation :

Le coefficient de variation est le rapport, généralement exprimé en pourcentage, de l'écart type à la valeur de la moyenne arithmétique. (7)

$$CV = \frac{S}{\bar{X}}$$

Du fait qu'il est adimensionnel, le coefficient de variation est un instrument précieux pour comparer les variations de deux ou plusieurs populations ou ensembles d'observations.

### **I. Généralité :**

Pour qu'un laboratoire de contrôle puisse étayer efficacement l'action de l'organisme chargé de la réglementation pharmaceutique et de ses services d'inspection, il est indispensable que les résultats analytiques obtenus décrivent fidèlement les caractéristiques de l'échantillon et permettent de tirer des conclusions valables quant à la qualité du médicament afin de constituer une base solide pour toute décision administrative ou juridique.

Pour que la qualité d'un échantillon de médicament soit convenablement évaluée, il faut:

- soumettre au laboratoire un échantillon représentatif accompagné d'une indication précise des motifs de la demande d'analyse;
- planifier convenablement l'analyse et l'effectuer avec le plus grand soin;
- évaluer convenablement les résultats afin de déterminer si l'échantillon satisfait ou non à la norme fixée.

Des méthodes précises de documentation et l'adoption de modes opératoires efficaces sont nécessaires afin que chaque opération d'analyse soit aussi simple et aussi peu entachée d'erreur que possible.

Les présentes directives donnent des conseils sur l'analyse des formes galéniques et des matières premières pharmaceutiques, elles s'adressent particulièrement aux pays en développement souhaitant créer des laboratoires officiels de contrôle des médicaments ou dans lesquels la création de tels laboratoires est récente.

Nombre de recommandations s'appliquent également à l'essai des médicaments dans les firmes pharmaceutiques, mais il s'agit alors de l'analyse répétitive d'un nombre limité de produits, tandis que les laboratoires officiels de contrôle doivent théoriquement examiner tous les médicaments vendus sur le marché national et donc utiliser des méthodes d'essai plus variées. (8)

### **II. Echantillons à l'arrivée :**

Avant de commencer tout travail d'évaluation de la qualité d'un échantillon, il faut l'enregistrer ainsi que les documents qui l'accompagnent. On numérottera chaque échantillon reçu et on l'inscrira dans un registre central qui peut être sous la forme d'un cahier, d'un fichier ou d'un système informatisé. On inscrira la date à laquelle l'échantillon a été reçu et le service central auquel il a été transmis. Pour faciliter la distribution et la recherche des échantillons, le service central d'enregistrement doit tenir une liste des services centraux correspondant à chaque médicament mis sur le marché.

Pour les produits ne figurant pas sur la liste, la distribution se fera au cas par cas selon les directives du chef de laboratoire. Toutes les personnes, notamment les inspecteurs des services pharmaceutiques, qui envoient fréquemment des échantillons pour analyse, devront recevoir des formulaires normalisés de demande d'analyse, formulaires qui devront accompagner chaque échantillon soumis au laboratoire et sur lesquels les informations suivantes devront être portées:

## **Chapitre II : ECHANTILLONNAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

---

- nom de l'établissement ou de l'inspecteur qui envoie l'échantillon;
- origine du produit;
- description détaillée du produit, avec composition, nom de marque, forme galénique, concentration ou activité, fabricant et numéro de lot (si possible);
- quantité de produit fournie en échantillon et motif de la demande d'analyse.

Souvent, la date de prélèvement de l'échantillon, la taille de l'arrivage dont il provient, la date limite d'utilisation et la spécification de la pharmacopée à utiliser comme référence pour l'essai doivent aussi être indiquées. Dès réception, l'échantillon doit être inspecté afin d'assurer que son étiquette est conforme aux données figurant dans la demande d'analyse. En cas de désaccord ou si l'échantillon est manifestement endommagé, on le notera immédiatement sur le formulaire de demande.

Aucun échantillon ne sera examiné avant réception de la demande d'analyse correspondante. Entre-temps, il devra être stocké dans de bonnes conditions. En cas d'urgence, il est possible d'accepter une demande d'analyse verbale. Dans ce cas, tous les détails devront être immédiatement consignés en attendant la réception d'une confirmation écrite.

Les échantillons soumis au laboratoire et les demandes d'analyse doivent être numérotés dans leur ordre d'arrivée. Une étiquette auto-adhésive portant le numéro d'enregistrement sera collée sur le récipient mais sans masquer d'autres inscriptions ou marques. Si une demande d'analyse se rapporte à deux ou plusieurs médicaments, à différentes formes galéniques ou à différents lots d'un même médicament, on attribuera à chaque échantillon un numéro d'enregistrement distinct. Des photocopies de la documentation jointe devront accompagner chaque échantillon ainsi numéroté lors de son envoi au service central. (8)

### **III. Fiche de travail analytique :**

L'analyste utilisera une fiche de travail imprimée comportant des blancs où il portera les informations ci-dessous; cette fiche servira à confirmer que l'échantillon a été examiné conformément aux spécifications et, si nécessaire, à donner tous renseignements à l'appui de mesures réglementaires:

- numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- date de la demande d'analyse;
- description de l'échantillon reçu;
- spécifications de qualité par rapport auxquelles l'échantillon a été éprouvé (indiquer toutes méthodes supplémentaires ou particulières employées);
- résultats obtenus, avec indication de tous les calculs;
- interprétation des résultats et conclusions.

## Chapitre II : ECHANTILLONNAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

---

La fiche de travail analytique comportera également un blanc dans lequel on inscrira si et quand des fractions de l'échantillon ont été distribuées aux autres unités en vue d'essais spéciaux (par exemple stérilité, spectre infrarouge), et la date de réception des résultats. Pour faciliter la circulation de l'information entre les diverses unités, il peut être utile de disposer de plusieurs jeux de formulaires pré-imprimés. Ceux-ci peuvent être envoyés en double par le service central avec l'échantillon correspondant. Un exemplaire sera retourné en temps utile au service central pour être joint à la fiche de travail, l'autre étant conservé par le service chargé de l'analyse.

On remplira une fiche de travail analytique pour chaque échantillon numéroté. Les fiches une fois remplies seront signées par l'analyste responsable, paraphées par son supérieur et classées avec tous les documents annexes, y compris les calculs et les enregistrements instrumentaux. Si toutes ces données sont centralisées dans un service d'enregistrement, le service central conservera une copie de la feuille d'analyse pour pouvoir s'y reporter facilement.

Il est encore d'usage dans de nombreux laboratoires que chaque analyste tienne un registre complet de son travail sous forme d'un cahier relié à pages numérotées. Bien que cette façon de faire ne soit pas dénuée d'intérêt, elle n'est guère commode en pratique dans un laboratoire moderne où les résultats obtenus sur des appareils enregistreurs ou sortis sur imprimante doivent être joints à la fiche de travail. Si l'on tient un tel registre, il ne doit être considéré que comme document d'appoint.

Le jour même de la réception de l'échantillon dans l'unité, on inscrira son numéro d'enregistrement, la date, le nom du produit et une description de la substance sur la fiche de travail analytique. Les renseignements contenus dans la demande d'analyse devront être confrontés aux données figurant sur l'étiquette, et on inscrira, datera et paraphera les observations. Tout désaccord trouvé dans la documentation fournie, ou toute discordance entre les données fournies et l'aspect de l'échantillon, sera noté. Le cas échéant, on s'adressera au fournisseur de l'échantillon pour lui poser toutes questions pertinentes.

L'analyste doit ensuite déterminer par rapport à quelle spécification sera évalué l'échantillon. Dans de nombreux cas, la demande d'analyse précisera la monographie de pharmacopée ou la spécification du fabricant; l'analyste devra alors vérifier s'il existe une version à jour de cette monographie ou spécification. Si aucune instruction particulière n'est donnée, on utilisera la norme de qualité figurant dans la pharmacopée nationale officiellement recommandée ou, à défaut, la spécification du fabricant officiellement approuvée ou toute autre norme officiellement reconnue au niveau national. Le numéro de référence de la norme doit être inscrit sur la fiche de travail et une photocopie du texte correspondant y sera jointe.

S'il n'existe aucune norme officiellement approuvée, on donnera la préférence à une monographie récente d'une pharmacopée étrangère. Si aucune monographie de pharmacopée convenable ne peut être trouvée, on établira les normes au laboratoire sur la base des données publiées et de toute autre documentation pertinente (1, 2). Sinon, si la politique générale du laboratoire l'autorise, la norme figurant dans la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit peut être demandée au fabricant. Quoi qu'il en soit, des notes détaillées sur la norme choisie et sur les méthodes d'évaluation doivent être portées sur la fiche de travail. (9)

### IV .Équipements de prélèvement :

Des équipements de prélèvement devraient être conçus :

- empêcher la contamination du récipient ouvert, les matériaux et l'opérateur ;
- empêcher la contamination transversale par d'autres matériaux, produits et environnement ;
- protéger l'individu qui prélève (échantillonneur) pendant le procédé de prélèvement.

Dans la mesure du possible, le prélèvement devrait être effectué dans un secteur ou une cabine conçu pour et consacré à ce but, bien que ce ne soit pas possible où des échantillons sont exigés pour être pris d'une production ligne (par exemple échantillons témoins de dans-processus). Le secteur dans lequel l'échantillon a été pris devrait être enregistré dans le disque de prélèvement et un séquentiel la notation devrait être gardée de tous les matériaux prélevés dans chaque secteur.

Prélèvement de grands récipients de produits de produit de départ ou en vrac peut présenter des difficultés. Autant que possible, ce travail devrait être porté hors dedans d'un compartiment séparé et fermé dans l'entrepôt, pour réduire le risque de contamination (par exemple par la poussière) ou de l'échantillon ou matériaux restants dans le récipient, ou de la contamination transversale.

Quelques matériaux devraient être prélevés dans les environnements spéciaux ou consacrés (par exemple en prélevant les articles pour lesquels contamination avec la saleté ou des particules de l'environnement devraient être évitées, comme l'aérosol valves, hormones et pénicillines).

Généralement, prenant les ventes originales emballent comme échantillon provenant des sorties tels car les pharmacies ou les hôpitaux ne présente pas des problèmes. Cependant, l'inspecteur devrait s'assurer que la quantité d'échantillon prise est suffisante pour les analyses prévues et pour les échantillons de conservation, et que tous des unités prélevées sont dérivées du même groupe et de préférence du même endroit. (10)

### V. Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement :

#### V.1. Principe :

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance. (11)

#### V.2. Personnel :

Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :

- Les plans d'échantillonnage ;
- Les procédures écrites d'échantillonnage ;
- Les techniques et le matériel de prélèvement ;
- Les risques de contamination croisée ;

- Les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles ;
- L'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes ;
- L'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle. (11)

### **V.3.Matières premières :**

L'identification d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.

Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- La nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique ;
- Le système d'assurance de la qualité de fabricant des matières premières ;
- Les conditions de production et de contrôle des matières premières ;
- La nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée disposant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- Des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit ;
- Des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procédé régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour des essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillon prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen. (11)

### **V.4.Articles de conditionnement :**

Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la qualité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant des ces articles, fondée sur des

audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. (11)

### **VI. Méthode d'échantillonnage pour les produits pharmaceutiques fabriqués industriellement :**

#### **VI.1. Considérations générales :**

L'échantillonnage est une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis. La méthode d'échantillonnage doit être adaptée au but recherché, aux types de contrôles à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner. La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit. (12)

#### **VI.1.1. But de l'échantillonnage :**

L'échantillonnage peut être nécessaire à diverses fins, par exemple: acceptation d'arrivages; autorisation de mise en circulation de lots; contrôle en cours de fabrication; inspection pour le dédouanement, pour la recherche d'une détérioration, d'une adultération, etc.; obtention d'un échantillon de dépôt. (12)

#### **VI.1.2 Types de contrôle :**

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types:

- a) vérification de l'identité d'une substance;
- b) essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue;
- c) exécution d'essais spéciaux. (12)

#### **VI.1.3 Catégories et types de substances**

Les substances à échantillonner peuvent appartenir aux catégories suivantes:

a) Substances en vrac, représentées par:

-Les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide ou pâteuse;

-Les médicaments d'origine végétale, tels que feuilles, herbes, fleurs, grains, fruits, racines, rhizomes et écorces, entiers ou en morceaux.

Un soin particulier doit être apporté à certaines substances en vrac, par exemple les substances très actives, toxiques, hygroscopiques, sensibles à la lumière ou qui exigent des précautions microbiologiques particulières.



b) Intermédiaires dans le processus de fabrication.

c) Médicaments (en cours de fabrication, avant conditionnement, après conditionnement). Pour les médicaments finis, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte des essais officiels et non officiels requis pour la forme pharmaceutique en cause (par exemple comprimés, préparations pour usage parentéral).

d) Récipients, matériaux d'emballage, étiquettes.

La méthode d'échantillonnage doit tenir compte de l'homogénéité et de l'uniformité du matériel.

**1. Homogénéité :** Un matériel est considéré comme homogène lorsqu'il provient d'une même source (par exemple du même lot) et comme non homogène lorsqu'il provient de sources différentes.

**2. Uniformité :** Une matière première peut être considérée comme uniforme lorsque des échantillons prélevés à différents niveaux ne présentent pas de différences significatives lors des essais de contrôle de la qualité. Les matériels suivants peuvent être considérés comme uniformes jusqu'à preuve du contraire: produits chimiques organiques et minéraux, produits naturels purifiés, produits naturels traités divers, comme les hiles et essences, extraits de plantes. La présomption d'uniformité est renforcée par l'homogénéité, c'est-à-dire lorsque l'arrivage est tiré d'un lot unique.

Les signes de non-uniformité consistent en différences de forme, de taille ou de couleur des particules dans les substances solides, cristallines, en granulés ou en poudre, en la présence d'une croûte humide sur les substances hygroscopiques, en dépôts de matière solide dans les produits liquides ou pâteux, en séparation des produits liquides. Ces changements, dont certains sont facilement réversibles, peuvent survenir au cours d'un stockage prolongé ou d'une exposition à des températures extrêmes au cours du transport.

Les formes pharmaceutiques peuvent être considérées comme uniformes lorsque différents échantillons d'un même lot satisfont aux essais d'uniformité.

Enfin, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte de l'expérience qu'on a du matériel en question et de son fournisseur, ainsi que du nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage.(12)

### **VI.1.4 Parties concernées par l'échantillonnage :**

Les parties concernées par l'échantillonnage sont:

a) les fabricants, dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication;

b) les clients, par exemple les organismes gouvernementaux ou non gouvernementaux chargés de l'achat des médicaments;

c) les autorités de contrôle pharmaceutique chargées de l'autorisation de mise en circulation des médicaments maintenus en quarantaine après leur fabrication ou leur importation, et de la détection des produits qui se sont détériorés ou ont été contaminés ou adultérés.

Ces directives sont essentiellement destinées aux autorités de contrôle pharmaceutique et aux organismes gouvernementaux d'approvisionnement, mais les principes généraux qu'elles contiennent peuvent également convenir pour les autres parties mentionnées ci-dessus. (13)

### VI.2. Termes utilisés :

On trouvera ci-dessous des définitions ou explications pour un certain nombre de termes utilisés dans le présent document. (13)

#### V.2.1 Opérations d'échantillonnage :

**A. Méthode d'échantillonnage:** opérations complètes d'échantillonnage à appliquer à des fins précises sur un matériel déterminé. La description écrite détaillée de la méthode d'échantillonnage constitue le protocole d'échantillonnage. (13)

**B. Méthode de prélèvement des échantillons:** partie de la méthode d'échantillonnage concernant la méthode prescrite pour prélever les échantillons.

**C. Plan d'échantillonnage:** description du nombre d'unités ou de la quantité de matériel à prélever. (13)

**D. Registre d'échantillonnage:** relevé écrit des opérations d'échantillonnage effectuées à des fins précises sur un matériel déterminé. Doivent figurer sur le registre d'échantillonnage la date et le lieu de l'échantillonnage, la méthode d'échantillonnage utilisée, une description des récipients et du matériel échantillonné, des notes concernant d'éventuelles anomalies, ainsi que toutes autres observations pertinentes, et le nom et la signature de l'inspecteur. (13)

#### VI.2.2 Echantillons

**1) Echantillon:** partie d'un matériel recueilli conformément à une méthode d'échantillonnage définie. La taille de tout échantillon doit être suffisante pour permettre d'effectuer tous les essais prévus, y compris les doubles. Si la quantité de matériel disponible n'est pas suffisante pour les analyses prévues et pour conserver un échantillon de dépôt, l'inspecteur doit noter que le matériel échantillonné est l'échantillon disponible (voir ci-dessous) et que l'évaluation des résultats doit tenir compte des limites inhérentes à l'insuffisance de sa taille.

Les échantillons doivent être conservés conformément aux instructions de stockage pour le médicament en question; la fermeture et l'étiquette du récipient doivent être d'un modèle qui permette de déceler toute ouverture non autorisée. (14)

- **Echantillon disponible:** quantité totale de matériel échantillonné disponible, quelle qu'elle soit.
- **Echantillon final:** échantillon prêt pour l'exécution des essais.
- **Echantillon original:** échantillon prélevé directement à partir du matériel.

- **Echantillon groupé:** échantillon résultant du groupage de tout ou partie de deux ou plusieurs échantillons du matériel.
- **Echantillon aléatoire:** échantillon dans lequel les différentes fractions du matériel sont représentées avec une probabilité égale.
- **Echantillon représentatif:** échantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à assurer que les différentes propriétés d'un matériel non uniforme sont proportionnellement représentées.
- **Echantillon de dépôt:** échantillon recueilli et réservé pour les contrôles ultérieurs. La taille de l'échantillon de dépôt doit être suffisante pour permettre au moins deux analyses de confirmation. Dans certains cas, la réglementation peut exiger le prélèvement d'un ou plusieurs échantillons de dépôt, chacun étant séparément conditionné et scellé.
- **Echantillon sélectionné:** échantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à choisir une fraction de la substance qui est susceptible d'avoir des propriétés spéciales. Un échantillon sélectionné qui consiste probablement en une substance détériorée, contaminée, adultérée ou inacceptable pour d'autres raisons est appelé échantillon extrême.

### VI.2.3 Personnel :

**Inspecteur d'échantillonnage:** responsable de l'exécution des opérations d'échantillonnage. L'inspecteur d'échantillonnage n'a pas besoin d'être un analyste qualifié. Cependant, toute personne chargée de prélever des échantillons devra avoir reçu une formation aux aspects pratiques de l'échantillonnage et avoir une connaissance suffisante des substances pharmaceutiques pour exécuter le travail efficacement et en toute sécurité. Il est indispensable que l'inspecteur d'échantillonnage soit quelqu'un de consciencieux, soucieux du détail comme de la propreté. L'inspecteur d'échantillonnage doit être toujours attentif à tout signe de contamination, de détérioration ou d'adultération. Tout signe suspect devra être consigné en détail dans le registre d'échantillonnage. (15)

### VI.3. Précautions générales à observer au cours des opérations d'échantillonnage :

Toutes les opérations relatives à l'échantillonnage doivent être effectuées avec soin, au moyen du matériel et des outils appropriés. Toute contamination de l'échantillon par de la poussière ou d'autres substances étrangères risque de compromettre la validité des analyses ultérieures.

Pour les produits situés dans des entrepôts, le ou la responsable doit avoir à sa disposition tous les outils nécessaires pour ouvrir les cartons, barils, récipients, etc., notamment couteaux, pinces, scies, marteaux, clés à écrous ainsi que des ustensiles pour enlever la poussière (par ex. brosses) et de quoi refermer les emballages (par ex. ruban adhésif) ainsi que des étiquettes autocollantes pour indiquer qu'une partie du contenu de l'emballage a été prélevée.

L'échantillonnage de matières premières uniformes n'exige pas de matériel compliqué. Diverses pipettes munies de poires, des tasses ou gobelets, et des louches et des entonnoirs sont nécessaires pour les liquides de faible viscosité. Une tige de verre peut être utilisée pour les liquides très visqueux; des spatules ou des pelles sont nécessaires pour les solides en

poudre et en granulés. Pour prélever les poudres stériles, on peut utiliser une cuillère en porcelaine ou en acier inoxydable stérilisé par la chaleur.

Les ustensiles de prélèvement de substances non uniformes sont plus complexes et plus difficiles à nettoyer. Un tube de prélèvement doté d'un dispositif de fermeture à la partie inférieure sert à prélever des échantillons de liquide dans des bidons ou d'autres grands récipients. On plonge le tube verticalement jusqu'au fond du bidon, on ferme la partie inférieure et on extrait le contenu du tube. Pour l'échantillonnage de produits solides, on emploie un tube à encoche à bout pointu. On l'insère horizontalement, l'encoche vers le bas, puis on le tourne à 180° avant de le sortir, ce qui réalise un prélèvement de matière sur toute sa longueur. Une sonde à double tube peut également être utilisée pour prélever de la matière dans toute la longueur d'un récipient. Enfin, il faut réduire en poudre dans un mortier les matières solides contenant des agrégats avant de procéder à l'échantillonnage.

Tous les ustensiles doivent être tenus parfaitement propres. Avant réutilisation, il faut les laver soigneusement, les rincer à l'eau ou avec un solvant approprié, et les sécher. Il devrait y avoir des installations de nettoyage dans les entrepôts; dans le cas contraire, les inspecteurs devront apporter pour chaque produit une série d'ustensiles propres.

L'échantillonnage de grands récipients de matières premières ou de produits en vrac peut poser des problèmes. Si possible, ce travail sera effectué dans un local séparé à l'intérieur de l'entrepôt afin de réduire le risque de contamination croisée ou de contamination de l'échantillon ou du reste de la substance par de la poussière. Pour les substances stériles, l'échantillonnage devra être fait dans des conditions d'asepsie.

L'échantillonnage de médicaments dans les récipients destinés à la vente au détail dans une pharmacie ou un hôpital ne pose en général pas de problème; l'inspecteur doit toutefois vérifier que le produit prélevé suffit pour les analyses prévues et pour constituer l'échantillon de dépôt, et que toutes les unités d'échantillonnage proviennent du même lot. (16)

### **VI.4. Emballage et étiquetage des échantillons :**

Le récipient utilisé pour conserver un échantillon ne doit pas interagir avec le matériel échantillonné ni permettre sa contamination. Il doit également protéger l'échantillon de la lumière, de l'air, de l'humidité, etc., selon les indications de stockage pour le produit en question. D'une façon générale, le récipient devra être scellé et à l'épreuve de toute ouverture frauduleuse. Le récipient doit être convenablement étiqueté.

Les échantillons de matériel en vrac, qu'ils soient solides ou liquides, devront être introduits dans un ou plusieurs récipients propres. Les échantillons liquides devront être transportés dans des flacons en verre fermés par des bouchons à vis doublés d'un matériau inerte offrant une bonne étanchéité à la vapeur et à l'humidité. Pour les substances solides ou pâteuses, des flacons en verre à bouchon à vis sont également préférables, mais on peut utiliser des bidons métalliques s'il n'y a pas de risque d'interaction chimique. Dans ce cas, le couvercle sera fixé par du ruban adhésif. L'emploi de récipients en plastique est déconseillé. Les substances sensibles à la lumière seront protégées par des récipients en verre jaune ou en enveloppant les récipients en verre blanc dans du papier noir.

Les formes pharmaceutiques solides, par exemple les comprimés ou les granulés, devront être protégées au cours du transport, soit en remplissant complètement le récipient avec le produit, soit en remplissant l'espace restant avec un matériau approprié. Tous les récipients devront être scellés et étiquetés et tous les échantillons d'une unité d'échantillonnage d'un même arrivage devront être transportés dans une boîte fermée unique convenablement emballée afin d'éviter les dégâts pendant le transport.

Tous les récipients en deux parties (par exemple flacons à bouchon à vis, bidons métalliques avec couvercle séparé) devront être étiquetés sur chaque partie afin d'éviter toute contamination croisée lors de leur ouverture pour examen.

Si un échantillon est réparti dans plusieurs récipients, ceux-ci doivent être transportés dans une boîte unique, fermée hermétiquement et portant une étiquette sur laquelle on inscrira le nom du produit, l'arrivage d'où l'échantillon a été tiré, la taille de l'échantillon, le lieu et la date de l'échantillonnage et le nom de l'inspecteur. Si la totalité de l'échantillon se trouve dans un récipient déjà muni d'une fermeture de sécurité, l'étiquette portant les renseignements nécessaires peut être fixée directement sur le récipient.

Les salles dans lesquelles les échantillons sont conservés doivent répondre aux normes de sécurité et offrir des conditions de stockage appropriées.

On devra également assurer la supervision de tout le processus d'échantillonnage. (17)

### **VI.5. Echantillonnage au cours des inspections pharmaceutiques :**

Les inspecteurs pharmaceutiques peuvent être chargés de prélever des échantillons dans des pharmacies d'officine ou des pharmacies hospitalières, ou encore chez le fabricant et le grossiste, soit périodiquement, soit dans diverses circonstances, par exemple:

- après la découverte de produits qui présentent des signes d'une éventuelle détérioration, contamination ou adultération;
- lorsqu'un produit particulier est soupçonné d'être inefficace ou d'être à l'origine de réactions indésirables;
- lorsque les produits sont préparés sur place.

Pour un médicament préparé individuellement sur ordonnance médicale, on prend habituellement le récipient tout entier avec son contenu.

Pour les formes pharmaceutiques détériorées, l'échantillon consistera en un ou plusieurs récipients destinés à la vente au détail, qui présentent des signes visibles de détérioration.

Lorsqu'une réclamation a été formulée au sujet d'un produit, l'échantillon doit comprendre le récipient d'origine et, si possible, un ou plusieurs récipients du même produit, avec leur contenu, portant le même numéro de lot. (18)

### **VI.6. Echantillonnage des formes pharmaceutiques dans le cadre des programmes de surveillance régulière de la qualité des médicaments dans les circuits commerciaux :**

Il incombe aux autorités nationales de contrôle pharmaceutique de surveiller la qualité de tous les médicaments commercialisés sur le territoire relevant de leur compétence. L'accent sera mis sur la surveillance de routine, ou sur l'évaluation de produits suspects, en fonction des possibilités du laboratoire national de contrôle de la qualité, de la mesure dans laquelle la qualité des produits est contrôlée avant leur homologation, du degré de mise en œuvre des règles de bonne pratique de fabrication, et du nombre de produits importés de l'étranger.

Un programme systématique de surveillance de la qualité des médicaments doit avoir pour objet l'échantillonnage périodique de tous les produits commercialisés, qu'ils soient homologués pour la vente ou préparés en pharmacie. Chaque produit doit être évalué au moins tous les deux à trois ans mais on s'intéressera plus particulièrement aux produits d'importance majeure pour les programmes de santé publique ou à ceux qui sont potentiellement dangereux, instables ou de préparation délicate.

Le programme d'échantillonnage devra être établi par le laboratoire responsable, si nécessaire avec l'aide de l'autorité de contrôle pharmaceutique, à raison d'une fois ou deux par an. Le programme doit non seulement énumérer les produits à échantillonner sur une période donnée mais également préciser les méthodes d'échantillonnage et la taille des échantillons à prélever, en tenant compte de la nécessité de conserver des échantillons de dépôt. Le programme devra spécifier dans quelle mesure toutes les marques d'un produit déterminé devront être échantillonnées et quel sera le service ou l'inspecteur local qui sera responsable de chaque opération d'échantillonnage, et il devra de plus indiquer à quel laboratoire (s'il en existe plusieurs) chaque échantillon doit être envoyé. Un tel programme permet d'utiliser au mieux les installations de chaque laboratoire. (19)

### **VI.7. Echantillonnage des formes pharmaceutiques en vue de l'acceptation des arrivages :**

Il est souvent nécessaire de vérifier la qualité des arrivages de produits pharmaceutiques finis au moment de leur importation ou de leur achat. L'échantillonnage devra être réalisé selon une méthode appropriée et compte tenu de l'homogénéité ou de la non-homogénéité ainsi que de l'uniformité ou de la non-uniformité présumée des arrivages. Ainsi, un arrivage d'un produit d'un seul fabricant portant un seul et même numéro de lot est présumé homogène. Dans le cas de produits importés, l'hypothèse d'homogénéité est encore renforcée par la présentation d'un certificat de lot établi dans le pays d'origine conformément au Système OMS de Certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

Dans ces conditions et si le lot est de taille raisonnable, il suffira de prendre un échantillon pour les analyses prévues et un échantillon de dépôt. La taille des échantillons sera déterminée par les besoins de la méthode d'analyse servant à éprouver le produit. Les essais d'uniformité de poids, de volume ou de teneur, de même que les essais de stérilité, pratiqués sur des formes pharmaceutiques unitaires, peuvent exiger un nombre considérable d'unités. Selon le type de substance et la taille de l'arrivage, et aussi selon le mode de conditionnement et d'emballage, on peut considérer comme unité d'échantillonnage non pas un flacon ou un bocal individuel de comprimés mais un carton de flacons ou de bocaux. Le nombre nécessaire de formes pharmaceutiques unitaires est alors prélevé dans chaque récipient du carton retenu.

Si l'arrivage est un lot de très grande taille, ou si on ne connaît pas bien le produit à échantillonner, il peut être prudent de procéder à deux analyses indépendantes. Il faudra donc prélever deux échantillons finaux indépendants provenant d'unités d'échantillonnage différentes. Inversement, lorsqu'un arrivage de taille moyenne se compose de deux ou trois lots d'un même fabricant, un seul échantillon peut suffire lorsqu'on a déjà une expérience favorable du produit et lorsqu'il apparaît, d'après la date de péremption ou d'après d'autres informations, que les lots ont été fabriqués à peu près au même moment.

Les formes pharmaceutiques livrées en vrac peuvent également devoir être examinées. Il s'agit de substances liquides et pâteuses, de solides en poudre ou de granulés, transportés dans des récipients de grande taille et destinés soit à un traitement ultérieur soit à un conditionnement direct dans les récipients définitifs, et de formes pharmaceutiques unitaires (comprimés, capsules) livrées en vrac avant reconditionnement dans des récipients plus petits.

Sauf preuve du contraire, les produits de cette sorte portant le nom du fabricant et un seul et même numéro de lot peuvent être présumés uniformes s'ils ont été fabriqués conformément aux règles de bonne pratique de fabrication et s'ils sont munis d'un certificat délivré dans le pays d'origine conformément au Système OMS de certification. Dans ces conditions, il suffit de prélever un seul échantillon de taille suffisante pour les analyses prévues. (19)

### **VI. Plans d'échantillonnage :**

#### **VI.8.1 Généralités :**

Les laboratoires de contrôle pharmaceutique ont moins souvent à procéder à l'échantillonnage de matières premières pharmaceutiques, mais ils peuvent être amenés à évaluer la qualité d'arrivages de produits importés. Là encore, cette évaluation doit se faire sur des échantillons prélevés selon une méthode appropriée, car un échantillon mal prélevé risque de donner des renseignements faux. La méthode d'échantillonnage doit tenir compte du fait que la substance peut être ou non considérée comme uniforme. Lorsqu'on soupçonne un manque d'uniformité, il faut employer une méthode d'échantillonnage plus complexe.

Si le matériel d'un arrivage peut être considéré comme uniforme, l'échantillon peut être prélevé dans n'importe quelle partie de l'arrivage. Si, toutefois, le matériel n'est pas physiquement uniforme, il peut être nécessaire d'utiliser des ustensiles spéciaux pour obtenir une fraction transversale du produit. Dans quelques cas, on peut cependant essayer de rétablir l'uniformité du produit avant de procéder à l'échantillonnage. On peut ainsi ré-mélanger un liquide séparé, ou dissoudre un dépôt solide dans un liquide en chauffant légèrement et en agitant. Ces interventions sont difficiles à pratiquer sur de grands récipients et on ne les tentera pas sans avoir une connaissance suffisante des propriétés du contenu.

Tous les produits naturels partiellement traités, qu'il s'agisse de plantes (plantes séchées et leurs différentes parties) ou de produits minéraux, doivent être traités comme des produits intrinsèquement non uniformes. Il existe des procédés spéciaux, qui exigent une très grande expérience, pour préparer des échantillons représentatifs de tels arrivages, notamment le prélèvement d'une fraction conique, l'échantillonnage par quarts et le traitement des fines particules. Ces méthodes ne sont pas décrites ici. (20)



### VI.8.2 Plans d'échantillonnage pour les arrivages de matières premières livrés en plusieurs unités d'échantillonnage :

Comme on l'a déjà vu, les présentes directives sont essentiellement destinées aux autorités de contrôle pharmaceutique et aux organismes officiels et ne conviennent pas nécessairement à d'autres parties telles que les fabricants qui ont l'expérience des méthodes d'échantillonnage. Les fabricants ayant moins d'expérience peuvent toutefois suivre certaines des recommandations ci-dessous.

Théoriquement, chaque unité d'échantillonnage devrait être examinée afin de vérifier que le récipient est intact, et le contenu inspecté (uniformité) et soumis à des essais chimiques (identité). On vérifiera l'uniformité sur des échantillons prélevés en différents points du produit sans mélange préalable. Toutefois, cette méthode «idéale» n'est pas toujours réalisable ni justifiée; on sélectionnera donc au hasard un certain nombre d'unités d'échantillonnage. De plus, il n'est pas prudent d'ouvrir tous les récipients de produits sujets à détérioration sous l'influence de l'humidité ou de l'oxygène lorsqu'ils séjournent dans un entrepôt de transit. Toutefois, les substances contenues dans des récipients endommagés ou trouvés non uniformes doivent soit être rejetées, soit être individuellement échantillonnées en vue d'un contrôle de qualité complet. Les unités d'échantillonnage non étiquetées doivent être rejetées.

Pour un échantillonnage aléatoire, on numérotera dans l'ordre, si possible, chaque unité d'échantillonnage et on sélectionnera le nombre requis d'unités en utilisant des tables de nombres au hasard. Le nombre d'unités à retenir repose sur diverses hypothèses. On trouvera ci-dessous trois plans d'échantillonnage correspondants. Chez les fabricants, les laboratoires de contrôle sont chargés d'analyser et d'autoriser ou de rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées pour fabriquer un médicament. Pour cela ils doivent avoir des échantillons de chaque unité d'échantillonnage d'un médicament ou d'un excipient afin de pouvoir vérifier l'identité de la substance. Ces échantillons peuvent être ensuite regroupés d'une façon ou d'une autre avant d'être soumis à une analyse complète. Cette méthode doit toujours être observée pour les principes actifs, mais elle peut être jugée superflue ou peu pratique pour certains excipients. (20)

#### VI.8.2.1 Le «plan n» :

Le «plan n» doit être utilisé avec prudence et uniquement lorsque la substance est jugée uniforme et provient d'un fabricant bien connu. Les échantillons peuvent être prélevés dans n'importe quelle partie du récipient (généralement dans la couche supérieure). Le «plan n» est fondé sur la formule  $n = \sqrt{N}$ ,  $N$  étant le nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage. La valeur de  $n$  est arrondie à l'unité supérieure. Suivant ce plan, les échantillons originaux sont prélevés dans  $n$  unités d'échantillonnage choisies au hasard puis mis dans des récipients individuels. Le laboratoire de contrôle examine l'aspect de la substance et vérifie l'identité de chaque échantillon original en fonction des normes pertinentes; si les résultats concordent, les échantillons originaux sont groupés en un échantillon final à partir duquel on prépare un échantillon d'analyse, et on conserve le reste comme échantillon de dépôt. Le «plan n» n'est pas recommandé pour les laboratoires de contrôle des fabricants, qui doivent analyser et autoriser ou rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament. (20)



### VI.8.2.2 Le «plan p» :

Le «plan  $p$ » peut être utilisé lorsque la substance est uniforme, qu'elle provient d'une source bien connue et que l'objectif principal du contrôle est la vérification de l'identité du produit. Le «plan  $p$ » est fondé sur la formule  $P=0,4\sqrt{N}$ ,  $N$  étant le nombre d'unités d'échantillonnage. Suivant ce plan, des échantillons sont prélevés dans chacune des  $N$  unités d'échantillonnage de l'arrivage puis mis dans des récipients individuels. Ces échantillons originaux sont expédiés au laboratoire de contrôle, soumis à une inspection visuelle et à un essai d'identité (on peut utiliser des méthodes simplifiées) et, si les résultats sont concordants, ils sont regroupés de manière appropriée pour donner  $p$  échantillons finaux. (11)

### VI.8.2.3 Le «plan r» :

Le «plan  $r$ » peut être utilisé lorsqu'on soupçonne la substance de n'être pas uniforme et/ou lorsqu'elle provient d'une source mal connue. Le «plan  $r$ » peut également être utilisé pour des matières premières végétales. Il est fondé sur la formule  $n=1,5\sqrt{N}$ ,  $N$  étant le nombre d'unités d'échantillonnage. Des échantillons sont prélevés dans chacune des  $N$  unités d'échantillonnage de l'arrivage puis mis dans des récipients individuels. Ces échantillons originaux sont envoyés au laboratoire de contrôle où ils sont soumis à un essai d'identité. Si les résultats sont concordants,  $r$  échantillons sont choisis au hasard et soumis individuellement à des essais. Si les résultats sont de nouveau concordants, les  $r$  échantillons sont groupés pour constituer l'échantillon de dépôt. (20)

# **Partie Expérimentale**

### III.1.Equipements et matériels:

#### A) Matériels de prélèvement :

- Ciseaux, cutter, stylo, marqueur, étiquettes, scotch ;
- Pour les poudres : spatules ;
- Pour les liquides : pipettes, seringues, sonde ;
- Les sachets/flacons pour les échantillons, doivent être propres et secs ;
- Le préleveur doit vérifier leur propreté, l'absence d'humidité et d'odeur ;
- Les flacons pour contrôle microbiologie sont des flacons préalablement stérilisés et en cours de validation ou des flacons stériles ;

#### B) Equipement de prélèvement : la hotte à flux laminaires.

#### C) Matériels utilisé en échantillonnages des produits vrac et finis :

Gants, stylo, sacs de prélèvement propre et / ou stériles ou flacons propre et / ou stériles étiquettes de prélèvement, spatule stérile, spatule propre alcool à 70%, la gaze.

#### D) Equipements d'analyse physicochimique :

##### 1. UV visible :

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm -1 400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide.

Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde. Le spectre est le plus souvent présenté comme une fonction de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. Il peut aussi être présenté comme le coefficient d'extinction molaire en fonction de la longueur d'onde.

Cette technique est complémentaire de la spectroscopie de fluorescence qui mesure l'intensité lumineuse émise par un échantillon quand il est éclairé à une longueur d'onde où il absorbe. La fluorescence met en jeu des transitions depuis l'état excité jusqu'à l'état fondamental alors que la spectroscopie d'absorption traite des transitions entre état fondamental et état excité (26).

### 2. L'Infrarouge :

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosages non destructifs basés sur l'absorption, ou la réflexion, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques comprises entre 1 et 50  $\mu\text{m}$ . Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2,5  $\mu\text{m}$ ) et en moyen infrarouge (2,5-50  $\mu\text{m}$ ). Bien que le domaine du proche infrarouge soit pauvre en absorptions spécifiques, il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative. Le moyen infrarouge est, par contre, plus riche en informations sur les structures des composés examinés. De ce fait, il est utilisé pour l'identification des molécules organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte digitale.

Pour effectuer ces analyses, on dispose d'une panoplie d'appareils allant des spectromètres à transformée de Fourier aux divers analyseurs industriels de type dispersifs ou non, spécialisés dans le dosage de composés prédéfinis (analyse des gaz par exemple) ou qui permettent de faire des mesures en continu avec des sondes à immersion sur les unités de production. La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier, qui a remplacé la méthode dispersive initiale, offre de nombreuses possibilités de traitement des spectres et permet des applications dans l'analyse de microéchantillons structurés (microanalyse infrarouge).

Dans le proche et le moyen infrarouge, l'absorption de la lumière par la matière a pour origine l'interaction entre les radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques. Plus précisément, on sait que les atomes situés aux deux extrémités d'une liaison sont animés d'un mouvement de vibration l'un par rapport à l'autre et que s'ils sont différents, ils forment un dipôle électrique oscillant à cette même fréquence. Si on irradie une telle liaison non symétrique par une source lumineuse monochromatique dont la fréquence est la même que la fréquence de vibration, il va naître une interaction avec le dipôle électrique de la liaison. Autrement dit la composante électrique de l'onde pourra transmettre son énergie à la liaison à condition qu'il y ait accord entre sa fréquence mécanique de vibration et la fréquence électromagnétique de la radiation. Cette approche simplifiée explique qu'en l'absence de dipôle permanent, ce qui est le cas des molécules telles O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>, aux liaisons non polaires, il n'y ait pas couplage avec l'onde électromagnétique et qu'aucune absorption d'énergie ne se produise. Ces liaisons sont dites « transparentes » dans le moyen infrarouge (27).

#### E) Logiciel XLSTAT :

C'est le logiciel d'analyse de données et de statistiques pour Microsoft Excel le plus complet et le plus utilisé. Offre de très nombreuses fonctionnalités qui font d'Excel un outil performant et facile d'accès pour répondre à la majorité de vos besoins en analyse de données et modélisation. (28)

### III.1.2.Méthode d'analyse physicochimique :

#### III.1.2.1.Définitions des matières premières :

##### a) Captopril :

###### 1- Définition :

Est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Il agit en empêchant la production par l'organisme de molécules qui régulent la tension en provoquant une vasoconstriction. La tension artérielle est en effet entre autres contrôlée par la régulation de la volémie, c'est-à-dire le volume du système vasculaire. L'angiotensine II est le peptide qui est responsable de ce mécanisme, issu de la conversion de l'Angiotensine I. (30)

###### 2- Indications :

Cette classe de médicament est utilisée principalement dans l'hypertension artérielle. Le captopril est aussi utilisé dans l'insuffisance cardiaque et prévention secondaire après un infarctus du myocarde. (31)

##### b) Glycérol :

###### 1- Définition :

Le glycérol, ou glycérine, est un composé chimique de formule  $\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ . C'est un liquide incolore, visqueux et inodore au goût sucré et faiblement toxique, utilisé dans de nombreuses compositions pharmaceutiques. Sa molécule possède trois hydroxyles correspondant à trois fonctions alcool responsables de sa solubilité dans l'eau et de sa nature hygroscopique. Un résidu glycérol constitue l'articulation centrale de tous les lipides de la classe des triglycérides et des phosphoglycérides. (32)

###### 2- Propriétés :

###### ✓ Propriétés physiques

Le glycérol se présente sous la forme d'un liquide transparent, visqueux, incolore, inodore, non toxique et au goût sucré.

Le glycérol peut se dissoudre dans les solvants polaires grâce à ses trois groupes hydroxyles. Il est miscible dans l'eau et l'éthanol ; et insoluble dans le benzène, le chloroforme et le tétrachlorométhane. (33)

###### ✓ Propriétés chimiques

Dans les organismes vivants, le glycérol est un composant important des glycérides (graisses et huiles) et des phospholipides. Quand le corps utilise les graisses stockées comme source d'énergie, du glycérol et des acides gras sont libérés dans le sang. (33)

### c) Econazole nitrate :

#### 1- Définition

L'econazole est une substance antifongique (ou antimycosique), utilisée en applications locales dans le traitement des mycoses cutanées.

#### 2- Utilisations :

Cette molécule est utilisée sous forme de nitrate d'econazole pour traiter des affections de la peau, des muqueuses ou des ongles liées à des mycoses et des infections fongiques de différents types (candidoses et autres levures, dermatophyties, pityriasis versicolore, perlèche ou encore érythrasmas pour les plus courantes). L'econazole possède des propriétés antifongiques et antibactériennes et son mode d'action est membranaire, cytoplasmique et nucléaire. (34)

#### 3- Effets indésirables :

Les effets indésirables sont rares mais des symptômes d'intolérance (rougeurs, prurit, sensations de brûlure) peuvent être observés localement sur les zones cutanées traitées par des médicaments contenant l'econazole. Cela n'entraîne que rarement l'arrêt du traitement. (34)

### d) Le peroxyde d'hydrogène :

#### 1- Définition :

Le peroxyde d'hydrogène est un composé chimique de formule  $H_2O_2$ . Sa solution aqueuse est appelée eau oxygénée. Elle est incolore et légèrement plus visqueuse que l'eau.

Le peroxyde d'hydrogène possède à la fois des propriétés oxydantes par exemple vis-à-vis d'ions iodure et des propriétés réductrice par exemple vis-à-vis des ions permanganate. C'est un agent de blanchiment efficace. Il est utilisé comme antiseptique.

La concentration des solutions de peroxyde d'hydrogène est parfois indiquée en volumes ou en  $mol.L^{-1}$ . Une solution à  $x$  volumes correspond au dégagement de  $x$  litres d' $O_2$  par la décomposition d'un litre de solution. La correspondance est approximativement de 10 volumes pour  $1 mol.L^{-1}$ . (34)

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

### III.1.2.2.Méthode de contrôle qualité utilisée à l'industrie pharmaceutique :

Le contrôle qualité des matières premières et les produits vrac et fini, ils se font selon la pharmacopée européenne 2014 édition 7 (monographie).

#### a) Captopril

Paramètres	Méthode de contrôles	Résultats
Aspect	poudre cristalline, blanche sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène dans le méthanol le captopril dissout dans les solutions dilués d'hydroxyde alcalin	Eau : soluble Méthanol : soluble Chlorure de méthylène : soluble Hydroxyde alcalin : soluble
Identification	spectrophotomètre d'adsorption dans l'infrarouge, Comparaison : captopril SCR	Identique au spectre de référence captopril SCR
Essai : Solution S : Dissolvez 0,5 g de captopril dans l'eau exempté de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant	⇒Aspect de la solution  ⇒PH : [2,0 à 2,6] pour la solution S	solution S est limpide est incolore
Métaux lourd	0,5 g de poudre dans 20 ml d'eau, ajouter 2 ml solution tampon ph=3,5 .1, 2ml réactif A thioacétamide 0,2 Nacl ou thioacétamide Solution témoin dans les mêmes conditions on ajoute 1ml de solution 10 ppm de Plomb Filtrer les deux solutions sur un filtre 0,45μ.	La tache de la solution témoin sur le filtre présente une coloration noir-brun
perte à la dessiccation	au maximum 1% déterminé sous vide passé à 60°C pendant 3h sur 1g de captopril	≤ 1%
Cendre sulfurique	au maximum 0,2% déterminé sur de captopril	$C = \frac{F3-F2}{F1} \times 100$

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

<b>Dosage</b>	<p>dissolvez 0,150 g de captopril dans 30ml d'eau R</p> <p>Titrez par l'iode 0,05M déterminé le point de fin de titrage par potentiomètre.</p> <p>Utilisez une électrode combinée de platine</p> <p>1ml d'iode 0,05M correspond à 21,73mg de C<sub>3</sub>H<sub>13</sub>No<sub>3</sub>S</p>	$T = \frac{70 \times 2173 \times 10021 \times 100}{1503(10(-Fd))} \times 100$ <p>T=101,4%</p>
---------------	---	---

### b) Glycérol :

Paramètres	Méthode de contrôles	Résultats
<b>Aspect</b>	liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide très hygroscopique	liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide très hygroscopique
<b>Solubilité</b>	miscible à l'eau et à l'éthanol 96%, peu soluble dans l'acétone, pratiquement soluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles	Eau ⇒ miscible Alcool ⇒ miscible Acétone ⇒ peu soluble 1g ⇒ 1000 ml Huile grasse ⇒ pratiquement insoluble Huile essentielles ⇒ pratiquement insoluble
<b>Spectrophotomètre d'adsorption dans l'infrarouge</b>	Préparation : à 5 ml de glycérol, ajoutez 1 ml d'eau R et mélangez soigneusement Comparaison : spectre de référence du glycérol à 85%	Identique au spectre de référence du glycérol
<b>Acidité :</b> on alcalinité $V_{NaOH}$ 0,1M < 0,2	50 ml de la solution S ajouter 0,5ml phénolphtaléine et titrer avec NaOH 0,1M jusqu'au virage au rose <b>Solution S :</b> Dissolvez 0,5 g de captopril dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant	La solution est incolore le virage au rose ne nécessite pas plus de 2 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 ml
<b>Ester :</b> $V_{HCl}$ 0,1M ≥ 80ml	La solution obtenue à la fin de l'essai d'acidité ou alcalin ajouter 10 ml NaOH 0,1M, chauffer à reflux pendant 5min, refroidir ajouter, 5ml phénolphtaléine et	Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8ml d'HCl 0,1M



## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

	titrer par HCl 0,1M	
<b>Sucre</b>	: 10 ml de la solution S ajouter 1 ml (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ), chauffer au bain marie pendant 5 min. ajouter solution diluée de NaOH exempte de carbonate, mélanger et ajouter goutte à goutte la solution de sulfate de cuivre agiter	la solution bleue et limpide
<b>Chlorure ≤ 10ppm :</b>	Après 5min la solution essai est moins opalescente que la solution témoin	La solution bleue et pas de précipité
<b>Cendre sulfurique ≤ 0.01% :</b>	Dans un creuset (p <sub>2</sub> ) pesé 5g de glycérol (p <sub>1</sub> ) ajouter H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , chauffer sur la plaque chauffante pendant 5h, mettre au fort à moufle à 900°C pendant 2h, retirer, refroidir et peser (p <sub>3</sub> )	$CS \frac{r^3 - r^2}{r^1} \times 100$
<b>Métaux lourds ≤ 5ppm</b>	<p><b>Procédé A :</b></p> <p><b>Solution essai :</b> 12ml solution S ajouter 2 ml solution tampon PH=3,5, ajouter 1,2 ml réactif au-thiocétamide mélanger</p> <p><b>Solution témoin :</b> 10 ml solution à 1ppm de Pb, ajouter 2ml de la solution S et 2 ml solution tampon ph=3,5, ajouter 1,2 ml réactif au-thiocétamide</p> <p><b>Solution blanc :</b> 10 ml d'eau ajouter 2ml de la solution S et 2ml de la solution tampon PH=3,5, ajouter 1,2ml de réactif au-thiocétamide ⇨ mélanger</p> <p>Comparaison des 3 solutions après 2min la solution témoin est plus sombre que la solution à blanc</p>	Les 3 solutions essai sont toutes moins sombres que les solutions témoin

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

<b>Dosage : [98,0 101,0]</b>	Mélangez soigneusement 0,075g de glycérol avec 45 ml d'eau R .ajoutez 25ml d'un mélange de 1 volume d'acide sulfurique 0,1M et 20 volumes de périodate de sodium 0,1 M laissez reposer a labri de la lumière pendant 15 min . Ajoutez 5 ml d'une solution d'éthylène glycol R à 500g/L et laissez reposer à labri de la lumière pendant 20 min	$T_1 = \frac{(V_e - V_b) \times F_{NaOH} \times \text{cof}}{100} \times \frac{pe}{10(-eau)} \times 100$
----------------------------------	--	---

### c) Econazole nitrate :

Caractères	Méthodes	Résultats
<b>Aspect</b>	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
<b>Solubilité</b>	très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure méthylène, peu soluble dans l'alcool	Conforme
<b>Identification</b>	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24). Comparaison : spectre de référence du nitrate d'econazole	Identique au spectre de référence SCR econazole nitrate
<b>Point de fusion</b>	Environ 165°C avec décomposition	165,3
<b>Essai</b>	Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nitrate d'econazole dans du méthanol R et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.  Solution témoin (a) : Dissolvez 10 mg d'econazole pour conformité du système SCR dans du méthanol R et complétez à 1,0 ml avec le même solvant.  Solution témoin (b) : Prélevez 1,0 ml solution à examiner et complétez à 20,0 avec du méthanol R. Prélevez 1,0 ml complétez à 25,0 ml avec du méthanol R	
<b>Perte à la dessiccation</b>	au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étu à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de nitr d'econazole	Poids=2,1699 g Prise d'essai= 1,0027 g $PE = \frac{21699 + 10027 - 31700}{10027} \times 100$ Pd= 0,259+0,26

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

<b>Cendres sulfuriques</b>	au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate d'econazole.	Creuset vide= 21,6641 g PE= 1,0037 $CS = \frac{216650 - 216641}{10037} \times 100$ CS=0,089%
<b>Dosage [99 à 101,5]</b>	Dissolvez 0,400 g de nitrate d'econazole dans 50 ml d'acide acétique anhydre R. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiomètre (2.2.20). Effectuez un titrage à blanc. 1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond 44,47 mg de C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	V b=0,05 ml V écha=9,104 $T = \frac{9104 - 005 \times 100}{4008(10(-026))}$ T=100,7 g

### d) Hydrogène (peroxyde) solution de, à 30% « H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> »

Caractères	Méthode	Résultats
<b>Aspect</b>	liquide incolore, limpide	Conforme
<b>Identification</b>	a) A 1 l de solution à examiner, ajoutez 0,2ml d'ac sulfurique dilué R et 0,25 ml de permanganate de potassium 0,02 M. la solution devient incolore, avec dégagement de gaze. b) A 1ml de solution à examiner, ajoutez 0,1 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 ml solution d'iodure de potassium R. une coloration brune apparait. Des particules noires peuvent se former. c) La solution à examiner satisfait à l'exigence de teneur en H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .	Conforme
<b>Essai :</b>		
<b>Acidité :</b>	A 10ml de solution à examiner, ajoutez 100 ml d'eau R et 0,25 ml de solution de rouge de méthyle R. le virage l'indicateur ne nécessite pas moins de 0,05ml et pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,1.	coloration rose
<b>Stabilisations organiques : au maximum 500ppm</b>	Agitez 20 ml de solution à examiner avec 10 ml chloroforme R, puis avec 2 fois 5 ml de chloroforme R. Réunissez-les chloroformique et évaporez- les sous pression réduite à une température qui ne dépasse pas 25°C, puis desséchez dessiccateur.	La masse du résidu est au maximum de 10 mg. S <sub>0</sub> =510908 – 510896 S <sub>0</sub> =1,2 mg

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

<b>Résidu non volatil : au maximum 2g/L</b>	Dans une capsule de platine, laissez reposer jusqu'à cessation de toute effervescence 10 ml de solution à examiner en refroidissant nécessaire. Evaporez ensuite au bain-marie à siccité, puis desséchez à 100 – 105°C.	La masse de résidu est maximum de 20 mg. T=21,3838 -21,3830 T=0,8 ≤ 20 mg
<b>Dosage : [29 - 31]</b>	Diluez 1 g de solution à examiner dans de l'eau R et complétez à 100 ml avec le même solvant. Prélevez 10ml de cette solution et ajoutez 20 d'acide sulfurique dilué R. titrez par le permanganate de potassium 0,02 M jusqu'à coloration rose 1ml de permanganate de potassium 0,02 correspond à 1,701mg de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ou à 0,56 d'oxygène	$T = \frac{V \times 1701 \times 100 \times F}{\frac{Pe}{100} \times 10}$ $T = \frac{183 \times 1701 \times 100 \times 102}{\frac{10256}{100} \times 10}$ T= 30,95 g

### e) produit semi fini « Grain paralgan » :

**Aspect :** poudre granuleuse blanche

**Dosage :** [475 525 ]

#### ❖ Echantillon :

Dissoudre 140 mg de grain dans 10 ml de méthanol et complétez à 500 ml avec l'eau distillé R. prélevez 5 ml de la solution et complétez avec l'eau distillé R jusqu'à 100 ml.

#### ❖ Témoin :

Dissoudre 120,5 mg de grain dans 10 ml de méthanol et complétez à 500 ml avec l'eau distillé R.

Prélevez 5 ml de la solution et complétez avec l'eau distillé R jusqu'à 100 ml.

### f) contrôle qualité produit fini « Phanazol crème 1% » :

**Aspect :** Une crème onctueuse de couleur blanche.

**Point moyen :** le poids doit étre compris entre 27 g et 33g.

Echantillons	Point moyen
Echantillon 1	29,0721
Echantillon 2	29,7232
Echantillon 3	32,9295
Echantillon 4	32,0002
Echantillon 5	28,4922

**PH :** A l'aide d'un ph mètre on mesure directement le ph de la crème.

Norme [2,8 4,2]

<b>Echantillons</b>	<b>Ph</b>
Echantillon 1	3,20
Echantillon 2	2,30
Echantillon 3	2,88
Echantillon 4	2,80
Echantillon 5	2,83

**Dosage d'econazole nitrate [0,9 à 1,1]% :**

**Solution essai :**

Dans un bécher, on introduit une prise d'essai de 1 g du produit, on ajoute 40 ml de chloroforme et porter à ébullition, transférer dans une fiole jaugée de 100 ml et complété au trait de jauge avec le chloroforme. Procéder à une filtration en utilisant du papier whatman récupérer le filtra (solution A).

**Solution témoin :**

Dans une fiole jaugée de 100ml introduire une prise d'essai de 100 ml d'econazole nitrate et ajouter avec précision 10 mg de nipagine et complété au trait de jauge avec du chloroforme (solution B) dans une fiole jaugée de 50 ml introduit 5 ml de (solution B) et compléter au trait de jauge avec chloroforme (solution c) .

### III.2.Méthodes d'échantillonnages :

**III.2.1.Méthode d'échantillonnage N°1 :** Description de la méthode d'échantillonnage adoptée par l'industrie pharmaceutique.

**III.2.1.1.Méthode d'échantillonnage des matières premières :**

**1. Echantillonnage :**

L'échantillonnage se fait pour chaque lot de matière première reçu

Un lot est défini comme étant la quantité d'une même matière produite et livrée en une seule fois par le même fournisseur.

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

**Mode de regroupement des échantillons :** pour l'échantillon physicochimique le nombre de récipients ou unité à prélever par lot est défini dans le tableau ci-dessous.

<b>matière première active (principe actif)</b>					
<b>Nombre de récipients à l'envoi</b>	2 à 15	16 à 25	26 à 90	91 à 150	151 et plus
<b>Nombre de récipients à l'échantillon</b>	2	3	4	8	13

<b>Excipient</b>								
<b>Nombre de récipients ou unité</b>	2 à 8	9 à 15	16 à 25	20 à 26	51 à 90	91 à 150	151 à 280	281 à 500
<b>Nombre à l'échantillon</b>	2	3	5	8	13	20	32	50

### 2. Enregistrement :

Dès la réception, le préleveur doit renseigner le registre de prélèvement des matières premières et registre de l'équipement « hotte ».

### 3. Méthode :

Enregistrer la demande d'analyse après réception dans le registre de réception des demandes d'analyse matières premières.

- Les produits sensibles à la lumière seront mis dans des récipients en verre brun enveloppé dans du papier aluminium. Les conditions particulières de stockage sont décrites dans chaque mode opératoire de MP et la liste des consignes de sécurité ;
- Refermer le plus tôt possible les contenants ayant fait l'objet des opérations de prélèvement pour éviter toute perte ou souillure antérieure ;

### III.2.1.2.Méthode échantillonnage des articles de conditionnement :

#### 1/ instruction à respecter avant le prélèvement :

##### a) Lieu de prélèvement :

- Pour les articles de conditionnement primaire le prélèvement est réalisé dans la zone à atmosphère contrôlée (sous hottes à flux laminaire dans la salle de prélèvement) ;
- Pour les articles de conditionnement primaire le prélèvement est réalisé au magasin de stockage des articles de conditionnement.

##### b) Réception de la demande d'analyse :

- Le laboratoire contrôle qualité reçoit la demande d'analyse du magasin des articles de conditionnement ;
- Le préleveur vérifie que tous les champs de la demande sont complétés ;
- Chaque lot d'articles de conditionnement primaire réceptionné doit avoir un certificat d'analyse fournisseur, ce dernier est comparé par le prélèvement aux spécifications requises ;
- En cas d'absence du certificat, le responsable contrôle qualité informe le sous directeur approvisionnement qui se charge de la réclamation dans les brefs délais.

**f) Méthode de prélèvement :** Le plan d'échantillonnage suivi est indiqué dans la technique de contrôle de chaque article.

- Numéro d'emballage à ouvrir est en fonction du nombre d'emballage total ;

-Nombre d'unité à prélever : nombre d'article est fonction du plan d'échantillonnage.

#### a- prélèvement de colis « tableau a » :

Schéma de prélèvement de l'échantillon	
N° de colis par lot	N° de colis à contrôler
0 à 1	1
2 à 3	2
4 à 5	3
6 à 10	4
11 à 15	5
16 à 20	8
31 à 40	10
41 à 65	12

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

66 à 125	15
126 à 250	20
251 à 550	25

### b- prélèvement des articles de conditionnement primaire :

L'inspection s'effectue sur le nombre d'emballage à contrôler mentionnés sur le tableau a  
**Exemple** : si on a un nombre d'emballage à contrôler mentionne 4 colis (selon le tableau a), et si par exemple le nombre de pièce dans les 4 colis varie entre 3201 et 10000 selon le tableau (b).

Inspection générale niveaux I	
Nombre de pièces	Nombre de pièce prélevé
3201/10000	200
10001/35000	315
35001/150000	500
150001/500000	800
500001 et plus	1250

### III.2.1.3.Méthode échantillonnage produits en vrac et produits fini :

#### 1) But :

Cette opération décrit la technique de prélèvement et d'échantillonnage du produit vrac et produit fini. Conformément à la réglementation on vigueur.

#### 2) Domaine d'application :

S'applique au prélèvement et à l'échantillonnage du produit vrac et du produit fini du site de production.

#### 3) Définition et abréviation :

##### a) Définition :

➤ **Produit vrac** : médicament qui n'a pas subit toutes les étapes de la fabrication (grains, Comprimé, pate et sirops au niveau des cuves).

➤ **Produit fini** : médicament qui à subit toutes les étapes de la fabrication, y compris le Conditionnement.

##### b) Abréviation :

D : début

M : milieu

F : fin



### ➤ Prélèvement physicochimique :

#### A. Echantillonneur :

Prélevez à l'aide d'une spatule propre un échantillon du produit vrac de chaque fut sur cinq points déferents.

#### B. Quantité à prélever :

##### Forme sèche :

- Grains 10g ;
- Comprimé 60 CP (20 CP D, M, et F de la compression).

**Forme liquide :** 1 flacon.

**Forme pâteuse :** 2 tubes.

Etiqueter chaque fut par une étiquette de prélèvement du produit vrac préalablement renseignée. Renseigner systématiquement après chaque prélèvement du produit vrac, le registre de suivi de prélèvement.

### III.2.2.Méthode d'échantillonnage N°2 : notre méthode de travail

#### III.2.2.1.But :

Notre travail c'est d'évaluer la méthode d'échantillonnage adoptée par l'industrie pharmaceutique à fin d'assurer la fiabilité de la méthode, par l'élargissement de la taille de l'échantillon prélevé par rapport à la méthode de l'industrie afin d'avoir un maximum de précision (voir annexe 1).

#### III.2.2.2.Plans d'échantillonnage :

##### A) Méthode d'échantillonnage des matières premières :

Dans cette étape on va essayer de doubler la quantité des matières premières (actives et excipients) par rapport à celle prélevé par l'industrie (annexe 1).

L'annexe explique comment on prélève dans 10 points déferents pour donner plus de précision aux échantillons, comparativement à saidal qui prélèvent dans un seul endroit.

matière première active (principe actif)					
Nombre de récipients à l'envoi	2 à 15	16 à 25	26 à 90	91 à 150	151 et plus
Nombre de récipients à l'échantillon Par la méthode de l'industrie	2	3	4	8	13
Nombre de récipients à l'échantillon par la méthode de travail	4	6	8	16	26

<b>Excipient</b>								
<b>Nombre de récipients ou unité</b>	2 à 8	9 à 15	16 à 25	20 à 26	51 à 90	91 à 150	151 à 280	281 à 500
<b>Nombre à l'échantillon Par la Méthode de L'industrie</b>	2	3	5	8	13	20	32	50
<b>Nombre à l'échantillon Par la méthode 2</b>	4	6	10	16	26	40	64	100

### **B) Méthode d'échantillonnage des articles de conditionnement :**

L'opération d'échantillonnage des articles de conditionnement passe par deux principale étapes, le prélèvement se fait pas de même façon que les matières premières, puisque les articles sont des pièces individuelle.

#### **Etapes de prélèvement :**

- Sélectionner le nombre de Fux à prélever selon le tableau « a » ;
- Sélectionner le nombre d'article à prélever selon le nombre d'article dans le Fux. « tableau b ».

## Chapitre III : MATERIELS ET METHODES

### a- prélèvement de colis « tableau a » :

Schéma de prélèvement de l'échantillon		
	Méthode de l'industrie	Méthode de travail
N° de colis par lot	N° de colis à contrôler	N° de colis à contrôler
0 à 1	1	2
2 à 3	2	4
4 à 5	3	6
6 à 10	4	8
11 à 15	5	10
16 à 20	8	16
31 à 40	10	20
41 à 65	12	24
66 à 125	15	30
126 à 250	20	40
251 à 550	25	50

### b- prélèvement des articles de conditionnement primaire :

Inspection générale niveaux I		
	Méthode de l'industrie	Méthode de travail
Nombre de pièces	Nombre de pièce prélevé	Nombre de pièce prélevé
3201/10000	200	400
10001/35000	315	630
35001/150000	500	1000
150001/500000	800	1600
500001 et plus	1250	2500

### C) Méthode d'échantillonnage de produit fini

Le prélèvement se fait selon 3 étapes : On prélève dans chaque étape 3 échantillons :

- ❖ Prélèvement au début de conditionnement ;
- ❖ Prélèvement au milieu de conditionnement ;
- ❖ Prélèvement à la fin de conditionnement.

#### III.2.2.3. Comparaison entre la méthode 1 et la méthode 2 :

**Exemple :** un lot des matières active qui contient 80 Fux.

Méthode 1	Méthode 2
Prélèvement dans un seul point	Prélèvement maximum de point
prélever 4 Fux	prélever 8 Fux
4 résultats	8 résultats
Erreur aléatoire indétectable	Erreur aléatoire détectable
Moins de précision	Plus de précision

### III.2.3. Méthode d'échantillonnage systématique :

La méthode d'échantillonnage systématique obéit à une règle simple, dans laquelle chaque  $k$ -ème unité est sélectionnée à partir d'un nombre, de 1 à  $k$ , choisi au hasard comme point de départ aléatoire. Supposons que  $N$  unités d'échantillonnage dans la population soient numérotées de 1 à  $N$ . Pour sélectionner un échantillon systématique de  $n$  unités, on choisit une unité au hasard parmi les  $k$  premières, puis on sélectionne chaque  $K$ -ème unité d'échantillonnage pour former l'échantillon. La constante  $k$  est appelée le *pas d'échantillonnage*, et considérée comme étant le nombre entier le plus proche de  $N / n$ , l'inverse du taux d'échantillonnage. (35)

Ce type d'échantillonnage est souvent pratique pour contrôler les travaux de terrain. A part ces considérations opérationnelles, il est démontré que la procédure de l'échantillonnage systématique fournit des estimateurs plus efficaces que l'échantillonnage aléatoire simple, dans des conditions normales. La propriété de l'échantillonnage systématique, à savoir la répartition uniforme des unités d'échantillonnage sur la population peut être exploitée en recensant les unités de manière à regrouper les unités homogènes ou de manière à ce que les valeurs de la caractéristique relative aux unités soient rangées par ordre croissant ou décroissant. (36)

#### III.2.3.1. Avantages et inconvénients de la méthode d'échantillonnage systématique : (37)

##### 1) **Avantage :**

- l'échantillonnage systématique est facile et pratique à sélectionner les échantillons ;
- démontré que la procédure de l'échantillonnage systématique fournit des estimateurs plus efficaces que l'échantillonnage aléatoire simple ;
- On peut obtenir une bonne précision parce que la méthode permet de répartir l'échantillon dans l'ensemble de la liste.

##### 2) **Inconvénients :**

- un échantillon systématique ne permet pas en lui-même d'obtenir une évaluation valide de la précision des estimations. Pour en avoir, on peut avoir recours à des échantillons partiellement systématiques,
- Dans le cas d'un échantillon systématique bidimensionnel, on peut obtenir les estimations et une approximation de l'erreur d'échantillonnage,
- Les données peuvent être biaisées à cause de la périodicité.

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

### I. Résultats de contrôle qualité des matières premières :

#### I.1. Glycérol :

Caractère	Normes	Normes
Aspect	Liquide sirupeux, onctueux incolore, limpide, très hygroscopique	Conforme
Solubilité : Eau, l'éthanol à 96% Acétone, huile grasse, huile essentielles	Miscible Peu soluble	Conforme
Identification : Première identification A, B		
A-Indice de réfraction	1,470 à 1,475	1,474
B-spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence <b>(annexe 2)</b>	Conforme
Essai		
Aspect de la solution	La solution est limpide et la solution est incolore	Conforme
Acide ou alcalinité	La solution est incolore le virage au rose ne nécessite pas plus de 2 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 ml	Conforme
Esters	Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8ml d'HCl 0,1M	Conforme
Impureté A et substance apparentées CPG		
Impureté	Au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin(C) 0,1%	Conforme
Toute autre impureté dont le temps de rétention est inférieure à celui de glycérol	Au maximum la surface du pic du a l'impureté AU chromatogramme obtenu avec la solution témoin (C) 0,1%	Conforme
Total de toute l'impureté dont le temps de rétention est supérieur à celui de glycérol	Au maximum 5 fois la surface du pic du à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin(C) 0,5%	Conforme
Limite d'exclusion	0,05 fois la surface témoin(e) 0,05%	Conforme
Sucre	La solution bleue et il ne se forme pas de précipité	Conforme
Chlorure ppm	≤ 10	Conforme
Métaux lourds ppm	≤ 5	Conforme
Teneur en eau %	≤ 2	0,41
Cendre sulfurique %	≤ 0,01	0,009
Dosage	98 à 101	Lot1=99,20 Lot2=100,11

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

### I.2.Captopril :

Paramètre	Normes	Résultats
Aspect	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité :		
Eau, méthanol, éthanol 96% et chloroforme	Facilement soluble	Conforme
Point de fusion	104 à 110	
Identification		
A) Pouvoir rotatoire spécifique	$\pm 125$ à 134	-128,3
B) Spectrophotomètre d'adsorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence captopril SCR (annexe 3)	Conforme
Essai		
Perte à la dessiccation	<1	0,37
Résidu à la calcination	<0,2	0,12
Métaux lord	<0,03	
Dosage	97,5 à 102,0	Lot1=101,65 Lot2=109,28 LOT3=101,41

### I. 3. GRAINS PARALGAN :

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	poudre granuleuse blanche	Conforme
Dosage : Teneur en paracétamol par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (mg/CP)	475 à 525	$T = \frac{08198}{08294} \times \frac{1206}{1403} \times 594,48$ T=505,09 T=492,09 T=494,4

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

### I.4. Phanazol crème 1% :

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Crème onctueuse blanche	Conforme
Ph	2,8 à 4,2	2,88
Poids moyen du tube (g)	27 à 33	29,0721
<b>Dosage :</b> Teneur en nitrate d'econazole par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (%)	0,90 à 1,10	0,984% 0,963% 0,964%

## II. Résultats de contrôle qualité des matières premières trouvé par la méthode d'échantillonnage N° 2 :

Dans cette méthode on n'a pas refait tous les contrôles de la monographie, on s'est basé sur le dosage, car c'est un paramètre qui dépend de la qualité des matières premières et même des produits fini.

### II.1.Résultats de dosage de glycérol :

Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
98,80	85,9	98,14
98,80	98,80	98,14
98,80	99	98,00
101,3	100	99,29
104,7	98,17	98,00
101	98,80	100,8
98,80	98,80	99,82
92,26	98,80	101
98,80	98,80	99,20
98,80	98,80	98,00

### II.2.Résultats de dosage de captopril :

Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
100,8	100,7	101
101,1	100,7	101
100,7	101,1	101,1
101,1	100,7	101
101	100,7	101
101	101,1	101

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

101,1	100,8	101
101,1	100	101
101,1	101,1	101
101	100	101,1

### II.3. Grain paralgan :

$$\left. \begin{array}{l} \text{DOT}=0,7913 \\ \text{DOT}=0,989 \end{array} \right\} \text{DOT m}=0,89025$$

Echantillons	Masses	Densité optimale	Dosage
Echantillon 1	140	0,7913	455,0
Echantillon 2	140	0,8198	470,5
Echantillon 3	140,3	0,7987	458,4

### II.4. Phanazol crème 1% :

#### Lecture :

Lire les densités optique des deux solutions A et C au spectrophotomètre à une Longueur d'onde  $\lambda = 271\text{nm}$  en utilise chloroforme comme blanc

$$\left. \begin{array}{l} \text{DOT} = 0,4935 \\ \text{DOT} = 0,4937 \\ \text{DOT} = 0,4945 \end{array} \right\} \Rightarrow \text{DOT m} = 0,4939$$

Echantillons	Masses g	Densité optimale	Dosage %
Echantillon 1	1,0045	05351	1,079
Echantillon 2	1,0029	05267	1,064
Echantillon 3	1,0027	05192	0,939
Echantillon 4	1,0006	05290	1,071
Echantillon 5	1,0134	0,57915	0,963



## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

### III. Résultats de contrôle qualité des matières premières trouvé par la méthode d'échantillonnage systématique :

#### III.1.Résultats de dosage d'econazole nitrate :

Echantillons	Dosage
Echantillon 1	99,28
Echantillon 2	99,95
Echantillon 3	100,3
Echantillon 4	98,97

#### III.2.Résultats de dosage de H202 :

Echantillon N°1	Echantillon N°2
30,09	30,52
31,04	30,56
30,86	30,82
31,40	29,44
30,11	30,76

#### III.3.Phanazol crème 1% :

**Lecture :** lire les densités optique des deux solutions A et C au spectrophotomètre à une Longueur d'onde  $\lambda = 271\text{nm}$  en utilise chloroforme comme blanc

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{DOT}=0,6016 \\ \text{DOT}=0,6014 \quad \Rightarrow \text{DOT}_m=0,6016 \\ \text{DOT}=0,6018 \end{array} \right.$$

Echantillons	Masses	Densité optimale	Dosage %
Echantillon 1	1,0038	0,59245	0,984
Echantillon 2	1,0116	0,57955	0,965
Echantillon 3	1,0014	0,5891	0,99
Echantillon 4	1,0134	0,5869	0,977
Echantillon 5	1,0068	0,5945	0,995
Echantillon 6	1,003	0,6024	1,012
Echantillon 7	1,0142	0,59805	0,993
Echantillon 8	1,0018	0,5892	0,985
Echantillon 9	1,0152	0,5785	0,962
Echantillon 10	1,0018	0,58215	0,979

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

---

### IV. Etude statistique :

A l'aide de logiciel « XLSTAT » qui nous a permet de calculer des termes qui vont nous donnés une estimation précise sur les résultats.

Les coefficients de variation donnent souvent une image plus nette de la qualité des résultats que l'écart types.

#### IV.1. Résultats de la méthode d'échantillonnage N°1 :

##### a) Glycérol :

Moyenne	99,105
Ecart-type (n)	1,005
Coefficient de variation	0,010

##### b) Captopril :

Moyenne	105,345
Ecart-type	3,935
Coefficient de variation	0,037

##### c) Grain paralgan :

Moyenne	493,245
Ecart-type	1,155
Coefficient de variation	0,002

##### d) Phanazol :

Moyenne	0,964
Ecart-type	0,001
Coefficient de variation	0,001

#### IV.2. Résultats de la méthode d'échantillonnage N° 2 :

##### A. Glycérol :

	Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
Moyenne	99,251	98,886	99,139
Ecart type	3,106	0,449	1,135
Coefficient de variation	0,031	0,005	0,011

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

---

### B. Captopril :

	Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
Moyenne	101,022	100,689	101,022
Ecart type	0,123	0,404	0,042
Coefficient de variation	0,001	0,004	0,0004

### C. Produit semi fini « grains paralgan » :

Moyenne	46,445
Ecart type	0,605
Coefficient de variation	0,013

### D. produit fini « Phanazol crème 1% » :

Moyenne	1,009
Ecart type	0,059
Coefficient de variation	0,058

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

---

### Interprétation des résultats :

La méthode d'échantillonnage adoptée par l'industrie présente 4 résultats statique (coefficient de variation) précis.

D'après les calcules statistique, les résultats présenter par la méthode 2(méthode de travail) sont proche et dans le même intervalle.

La méthode adoptée par l'industrie présente des résultats statique pour 3 échantillons, contrairement à notre méthode de travail qui présente des résultats pour 3 échantillons aussi mais avec 10 prélèvements dans chacun c'est-à-dire la totalité de 30 prélèvements.

### Comparaison des résultats des deux méthodes :

Le coefficient de variation de glycérol de l'échantillon prélevé par l'industrie est égal au coefficient de variation de 3ème échantillon prélevé par notre méthode de travail. Le même pour les autres matières les coefficients de variation sont proches (dans le même intervalle).

Les résultats trouvés par la méthode 2 par rapport aux résultats trouvés par l'industrie sont proches et presque dans le même intervalle.

Si on calcule la somme des coefficients de variation des résultats de méthode 2 on trouve presque la même valeur que le coefficient de variation de méthode 1.

Les échantillons peuvent êtres regroupées de manière à obtenir une estimation d'écart type qui soit meilleure que la valeur de chaque sous-ensemble isolée.

- ✓ Ecart type groupé (glycérol) = 3,22 ;
- ✓ Ecart type groupé (captopril) =0,25.

D'après les résultats trouvés on peut dire que la méthode d'échantillonnage suivie par l'industrie pharmaceutique est fiable. Est-ce qu'a été assuré par les échantillons de grain de paralgan et Phanazol crème 1%.

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

---

### IV.3.résultats de la méthode d'échantillonnage systématique :

#### a) Econazole nitrate :

<b>Moyenne</b>	99,740
<b>Ecart type</b>	0,563
<b>Coefficient de variation</b>	0,006

#### b) H2O2 :

	<b>Echantillon N°1</b>	<b>Echantillon N°2</b>
<b>Moyenne</b>	30,853	30,395
<b>Ecart type</b>	0,471	0,560
<b>Coefficient de variation</b>	0,015	0,018

#### c) produit fini « Phanazol crème 1% » :

<b>Moyenne</b>	0,984
<b>Ecart type</b>	0,015
<b>Coefficient de variation</b>	0,015

### Interprétation des résultats :

Les résultats trouvés sont adéquats et justes, ce qu'implique la fiabilité de la méthode.

La méthode systématique présente des résultats qui ne sont pas déférentes a celle trouver par les deux méthodes auparavant mais avec plus de précision.

Si on compare le coefficient de variation de H2O2 à celui de Phanazol crème 1% on le trouve le même 0,015, ce n'est pas la condition qui nous permettant de déterminer la précision de la méthode systématique car sont deux échantillons déférent quantitativement et qualitativement mais aussi les résultats nous donnons une estimation plus claire sur la méthode systématique.

### Discussion :

La méthode de l'industrie est fiable mais dans le cas ou on prélève plusieurs point qui nous permet de bien détecté l'erreur aléatoire, car l'écart à la moyenne de la méthode 1 n'est pas vraiment petit ce qui signifie moins de précision contrairement que l'écart à la moyenne de la méthode 2 qu'est égale a zéro dans certain valeurs de même pour la méthode d'échantillonnage systématique .

Si pharmal adoptera la méthode d'échantillonnage systématique comme leur méthode d'échantillonnage elle aura des résultats plus précis sur les échantillons car la méthode permet de choisir de façon mathématique les échantillons prélevés de la quantité totale.

### V. Les courbes de corrélation :

En problématique et en statistique, étudier la corrélation entre deux ou plusieurs variable aléatoire c'est étudier l'intensité de la liaison qui peut exister entre ces variable .Le coefficient de corrélation linéaire est entre -1 et 1.

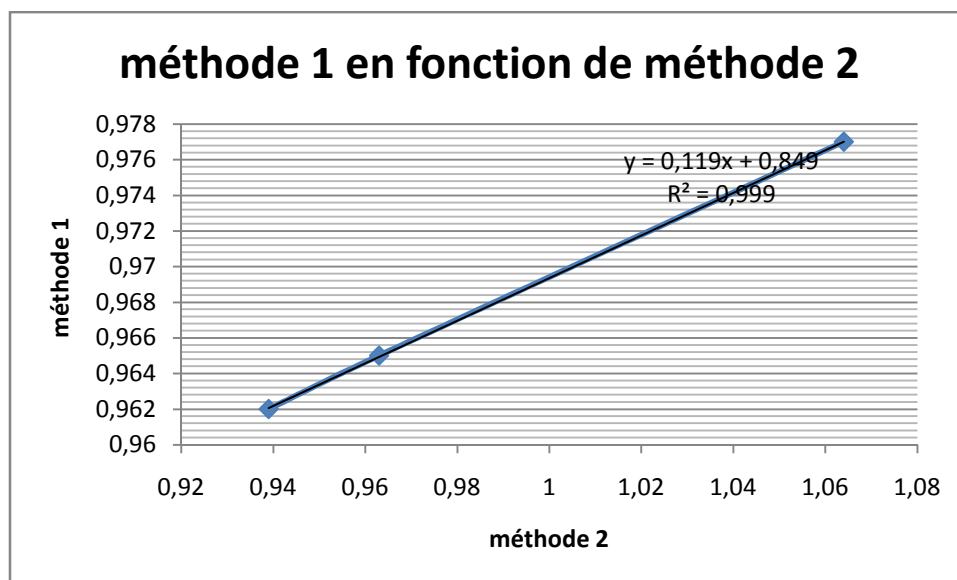
Comme dans ce travail qu'est basé sur l'évaluation de la fiabilité de la méthode d'échantillonnage adoptée par pharmal et après la comparés avec une autre méthode d'échantillonnage et on veut détecter la liaison entres les méthodes étudier.

La première courbe va nous permet de voire la liaison entre la méthode d'échantillonnage de l'industrie (méthode1) et la méthode d'échantillonnage N°2(notre méthode de travail) et la deuxièmes entre la méthode d'échantillonnage systématique et notre méthode de travail.

#### a)La courbe de méthode 1 en fonction de méthode 2 :

Le graphe représente une courbe parabolique avec un coefficient de corrélation linéaire de 0,999.

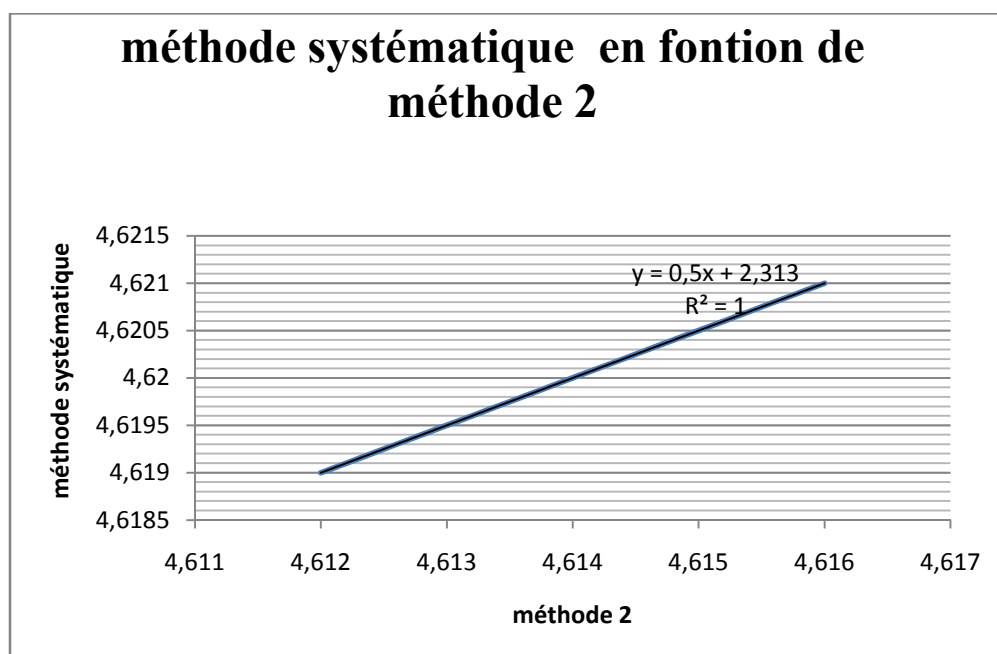
D'après le coefficient de corrélation linéaire qu'est proche de 1 on dit que la méthode d'échantillonnage adoptée par pharmal est fiable. Car le R dans l'intervalle de variation.



## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

### b) La courbe de méthode d'échantillonnage systématique en fonction de méthode d'échantillonnage 2 :

La courbe de corrélation de méthode d'échantillonnage systématique en fonction de méthode 2, elle présente une droite avec un coefficient de corrélation linéaire très proche de 1 c'est un résultat idéal car y a pas plus précis que cette résultat.



D'après ces courbes de corrélation on trouve qu'il n'y a pas une différence entre la méthode d'échantillonnage systématique et celle adoptée par l'industrie pharmaceutique car les coefficients de corrélation linéaire sont les mêmes.

La plus que cette méthode nous rapporte c'est de déterminer la taille de l'échantillon (nombres des échantillons) et aussi elle permet de répartir les échantillons dans l'ensemble de la liste

Par une petite comparaison entre la méthode d'échantillonnage systématique et la méthode d'échantillonnage de l'industrie.

méthode systématique	méthode de l'industrie
Un lot de 100 Fux	Un lot de 100 Fux
Prélever 10 Fux	Prélever 5 Fux
Le prélèvement se fait de façon mathématique	Le prélèvement se fait de façon aléatoire
Prélever de façon géométrique	Prélever par colis

## Chapitre IV: RESULTATS ET DESCUSION

---

### Conclusion :

D'après cette comparaison on trouve que la méthode systématique touche à tous les Fux dans le lot qui nous donne des échantillons représentatifs mais par contre par la méthode N°1 on risque de ne pas vraiment avoir les résultats attendus.

Former un échantillon n'est pas une tache simple .elle n'est pas à prendre à la légère. Il vaut mieux suivre une démarche systématique car il y a des taches à exécuter auxquelles on ne peut se soustraire .par conséquent, puisque ces taches doivent être effectuées, aussi bien les accomplir avec soin.



# CONCLUSION

---

## **Conclusion :**

Le stage de fin d'étude que j'ai effectué au niveaux de l'unité de production pharmal du groupe SAIDAL, ma permis d'avoir de bonnes connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Dans le cadre de ce travail nous avons élaboré dans un premier temps la vérification de la fiabilité de la méthode d'échantillonnage adoptée par l'industrie, en passant à la comparaison où on va comparer la méthode d'échantillonnage de l'industrie à une méthode d'échantillonnage systématique.

L'échantillonnage est une opération importante à l'industrie pharmaceutique, plus on augmente le nombre de prélèvements plus on aura la chance d'avoir un échantillon représentatif, c'est la procédure suivie dans ce travail pour vérifier la fiabilité de la méthode d'échantillonnage utilisée dans l'industrie pharmaceutique (Méthode1) par l'application de la méthode 2 qui exige à prélever dans de différents endroits.

D'après l'étude statique suivie, on va calculer des différents facteurs qui vont permettre de déterminer la qualité des échantillons car la qualité des échantillons influence sur la qualité des produits de l'industrie en générale. La comparaison de la méthode 1 avec la méthode d'échantillonnage systématique nous assure la fiabilité de la méthode 1 et d'après les résultats trouvés on peut dire que la méthode 1 est fiable, mais aussi la méthode d'échantillonnage systématique est plus précise. (Plus l'écart type est petits plus la méthode est précise), Et aussi elle nous permet de prélever des échantillons de façon scientifique (mathématique) pour assurer qu'on a touché à toute la population.

Les courbes de corrélation montreront que les coefficients de corrélation linéaire de la méthode d'échantillonnage systématique est proche de 1 que celui de la méthode d'échantillonnage N°1 en fonction de la méthode d'échantillonnage N°2 aussi.

On conclue que la méthode d'échantillonnage adopté par la filière pharmal fiable et précise, mais si l'industrie adopte la méthode d'échantillonnage systématique elle va améliorer la qualité des échantillons et les échantillons seront représentatifs plus qu'avant.

## Référence bibliographique :

[1] : EDES : des aliments sur ENACP, un programme financé par l'union européenne « cahier de charge » THÈME 9

[2] : chimie générale

[3] : Hétérogénéité, échantillonnage, homogénéisation, pierr Gy, édité par Masson décembre 1997, EAN : 9782225813139

[4] : les procédures d'échantillonnage MDT 8601 benoit durgury 2014

[5] : Ministre du développement durable de l'environnement et de parcs du que bec juillet 2008, guide d'échantillonnage à des fins d'analyses enviromentales cahier 1-généralité

[6] : centre d'expertise en analyse en analyse environnementale du Québea , guide d'échantillonnage à des fin d'analyse environnementales cahier 8 échantillonnage des matières dangereuse

[7]: MANUEL DE STATISTIQUE POUR LA RECHERCHE FORESTIERE *de K. JAYARAMAN Kerala Forest Research Institute Peechi, Thrissur, Kerala (Inde)*

[8] : Hétérogénéité, échantillonnage, homogénéisation, pierre Gy, édité par Masson décembre 1997, EAN : 9782225813139

[9] : Instructions on Codex Sampling Procedures". Document CX/MAS 1 - 1987. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires: Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage

[10] : world Heath organisations technical report série No 929,2005 annexe 4 « who guidelines for sampling of pharmaceutical produits and related materials »

[11] : Ministère de la santé et du sport, agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (BPF) bulletin officiel N°2009/9 bis fascicule spécial

[12] : guidelines for drug sampling USPDQI drug quality monitoring program . use for the basic tests at the périphéral level August 2006.

[1 3] : STP Pharma 12(4) 139-168-2002

[1 4] : définition donnée dans les règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité (acte officiels de l'organisation mondiale de la santé N° 226 1975)

[1 5] : organisation mondiale de la santé , OMS, série de rappels techniques N°975 , 2010 , règles OMS de bonne pratique applicables par les laboratoires de contrôles qualité pharmaceutique

[1 6 ] : guide technique : pratiques d'échantillonnage et de conditionnement en vue de la recherche de micropolluant émergents et prioritaires en assainissant collectif industriel.

[1 7 ] : sampling of starting and packaging materials. Annexe 8

[1 8 ] : Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).

[1 9 ] : comité OMS d'experts de spécification relative aux préparations pharmaceutiques, rapport Genève organisation mondiale

[20] : Des méthodes d'échantillonnage pour les produits naturels bruts sont indiquées dans plusieurs documents, dont: *General control methods for vegetable drugs*, document OMS non publié WHO/PHARM/80.502; *The United States Pharmacopeia XXI*, seventh supplément. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention Inc., 1988, p. 2859; *[Pharmacopée d'Etat de l'Union des Républiques socialistes soviétiques]*, onzième édition. Moscou, Medicina, 1987, pp. 267-274.

[21] : chimie analytique : échantillonnage instrumentation, métrologie . technique de l'ingénieur 2<sup>ème</sup> édition [info.client@Teching.com](mailto:info.client@Teching.com)

[22] : Initiation \_a la th\_eorie de l'\_echantillonnage Jean VAILLANT Octobre 2005

[23] : Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. Dragana Mutavdz'ic' Pavlovic' , Sandra Babic' , Alka J.M. Horvat, Marija Kas'telan-Macan , Trends in Analytical Chemistry, Vol. 26, No. 11, 2007

[24] : **WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories.** World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 Annex 1

[25] : : **WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials.** World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 929, 2005 Annex 4

[26] : principes de spectroscopie UV-visible cour Pr Jean-François Nicoud, faculté chimie université de Strasbourg

[27] : F. roussac, A. Roussac « analyse chimique méthode et technique instrumentation modernes cours et exercices résolution »4<sup>ème</sup> édition , dunod, paris 1998

[28] : This page (<http://www.boomer.org/c/p4/c24/c2401.html>) was last modified: Wednesday 26 May 2010 at 09:02 AM. Material on this website should be used for Educational or Self-Study Purposes Only Copyright © 2001-2014 David W. A. Bourne ([david@boomer.org](mailto:david@boomer.org))

[29] : <http://www.xlstat.com>

[30] : [http:// www.abcam.com/captopril-ab\\_141333.htm](http://www.abcam.com/captopril-ab_141333.htm)

[31 ] : KRZESINSKI, J.M. et SCHEEN, A.J., « LE MÉDICAMENT DU MOIS : Olmésartan Médoxomil (Belsar® ou Olmetec®) », Rev Med Liege, vol. 59, no 10, octobre 2004,

[32 ] : chimie de glycérol pour la synthèse de dérivés du glycérol applicables comme solvant ou diluant réactifs 30 mars 2005 sophie Mireille samboo.

[33 ] : pichlorhydrine. In Chimie Industrielle. Perrin, R. et Scharff, J.-P., Ed. Dunod, Paris, 1999, p562. ISBN 2 10 004753 1.

[33 ] : econazole nitrate –posologie et effets secondaires ,santé-médecine.net docteur pierrick HORDE Juillet 2015.

[34 ] : D.R.LIDE, CRC handbook of chemistry and physics , CRC press, juin 2008, 89<sup>ème</sup> édition .

[35 ] : MANUEL DE STATISTIQUE POUR LA RECHERCHE FORESTIERE de K.JAYARAMAN Kerala Forest Research Institute Peechi, Thrissur, Kerala (Inde)

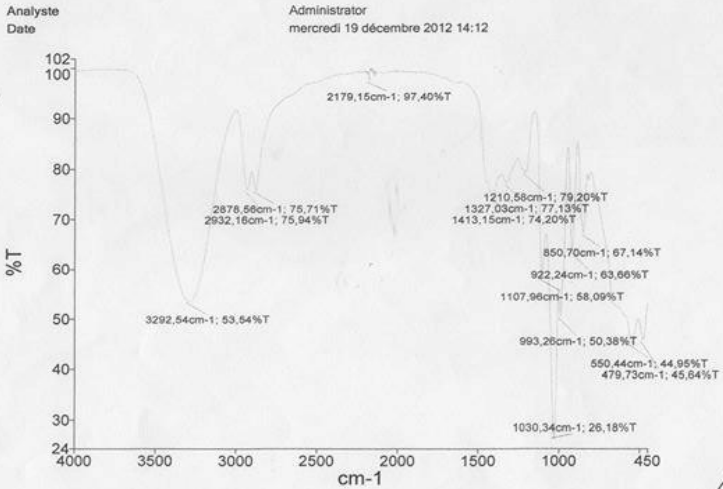
[36 ] : Les techniques de sondage P. Ardilly, édition TECHNIP 1994.

[37 ] : [www.uvp5.univ-paris5.fr/staticmed/E-STAT/.../echantillonnage.ppt](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/staticmed/E-STAT/.../echantillonnage.ppt)

ANNEXE



**Figure II.1** : schéma de prélèvement des matières premières

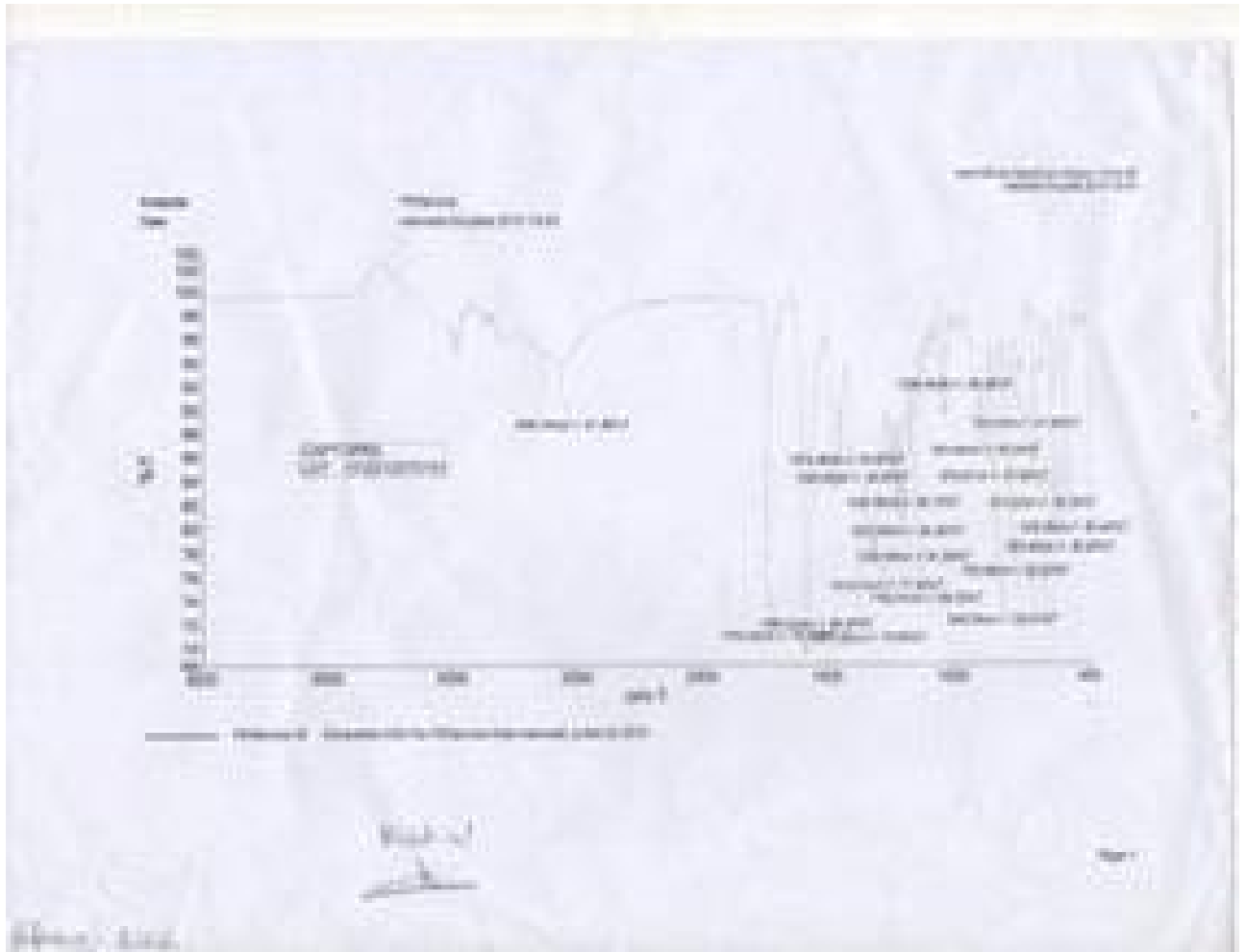


glucérine lot D101013,13,1

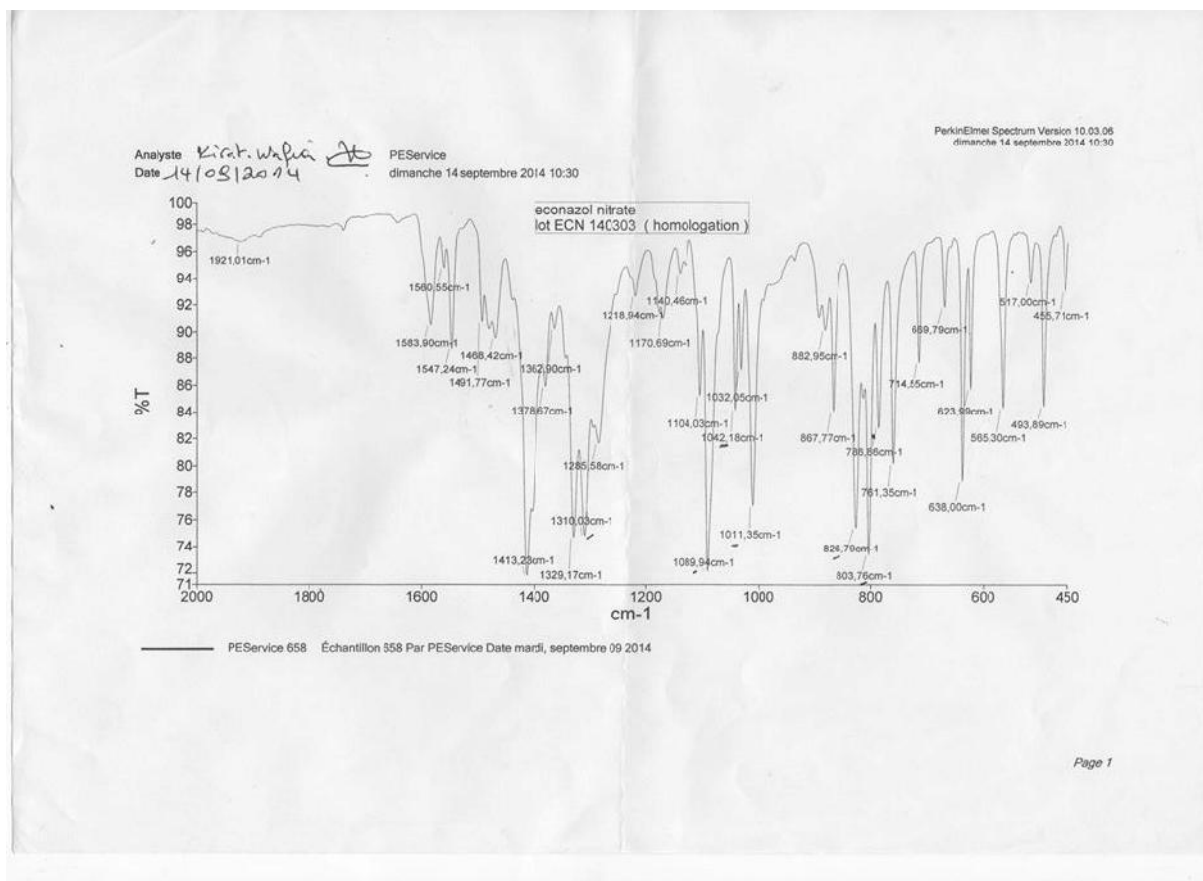
Analyse : Chaleon.

*Signature*  
Ecole Pharmacie Unité  
DAR EL-REHDA

Figure III.1 : SCR glycérol



**Figure III.2 : SCR captopril**



**Figure III.3 : SCR econazole nitrate**

## I. Résultats de contrôle trouvé par méthode d'échantillonnage N° 1:

### I.1. Glycérol :

Caractère	Normes	Normes
Aspect	Liquide sirupeux, onctueux incolore, limpide, très hygroscopique	Conforme
Solubilité : Eau, l'éthanol à 96% Acétone, huile grasse, huiles essentielles	Miscible Peu soluble	Conforme
Identification :		
Première identification A, B		
A-Indice de réfraction	1,470 à 1,475	1,474
B-spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence <b>(annexe 2)</b>	Conforme
Essai		
Aspect de la solution	La solution est limpide et la solution est incolore	Conforme
Acide ou alcalinité	La solution est incolore le virage au rose ne nécessite pas plus de 2 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 ml	Conforme



Esters	Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8ml d'HCl 0,1M	Conforme
Impureté A et substance apparentées CPG		
Impureté	Au maximum la surface du pic correspondant dans le chronogramme obtenu avec la solution témoin(C) 0,1%	Conforme
Toute autre impureté dont le temps de rétention est inférieure à celui de glycérol	Au maximum la surface du pic du a l'impureté AU chronogramme obtenu avec la solution témoin (C) 0,1%	Conforme
Total de toute l'impureté dont le temps de rétention est supérieur à celui de glycérol	Au maximum 5 fois la surface du pic du à l'impureté A dans le chronogramme obtenu avec la solution témoin(C) 0,5%	Conforme
Limite d'exclusion	0,05 fois la surface témoin(e) 0,05%	Conforme
Sucre	La solution bleu et il ne se forme pas de précipité	Conforme
Chlorure ppm	$\leq 10$	Conforme
Métaux lourds ppm	$\leq 5$	Conforme
Teneur en eau %	$\leq 2$	0,41
Cendre sulfurique %	$\leq 0,01$	0,009
Dosage	98 à 101	Lot1=99,20 Lot2=100,11

## I.2.Captopril :

Paramètre	Normes	Résultats
Aspect	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité :		
Eau, méthanol, éthanol 96% et chloroforme	Facilement soluble	Conforme
Point de fusion	104 à 110	
Identification		
A) Pouvoir rotatoire spécifique	$\pm 125$ à 134	-128,3
B) Spectrophotomètre d'adsorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence captopril SCR (annexe 3)	Conforme
Essai		
Perte à la dessiccation	<1	0,37
Résidu à la calcination	<0,2	0,12
Métaux lord	<0,03	
Dosage	97,5 à 102,0	Lot1=101,65 Lot2=109,28 LOT3=101,41

### I. 3. GRAINS PARALGAN :

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	poudre granuleuse blanche	Conforme
Dosage : Teneur en paracétamol par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (mg/CP)	475 à 525	$T = \frac{08198}{08294} \times \frac{1206}{1403} \times 594,48$ T=505,09 T=492,09 T=494,4

### I.4. Phanazol crème 1% :

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Crème onctueuse blanche	Conforme
pH	2,8 à 4,2	2,88
Poids moyen du tube (g)	27 à 33	29,0721
Dosage : Teneur en nitrate d'econazole par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (%)	0,90 à 1,10	0,984% 0,963% 0,964%

## II. Résultats de contrôle trouvé par la méthode d'échantillonnage N° 2 :

Dans cette méthode on n'a pas refait tous les contrôles de la monographie, on s'est basé sur le dosage, car c'est un paramètre qui dépend de la qualité des matières premières et même des produits fini.

### II.1. Résultats de dosage de glycérol :

Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
98,80	85,9	98,14
98,80	98,80	98,14
98,80	99	98,00
101,3	100	99,29
104,7	98,17	98,00
101	98,80	100,8
98,80	98,80	99,82
92,26	98,80	101
98,80	98,80	99,20
98,80	98,80	98,00

## II.2.Résultats de dosage de captopril :

Echantillon N°1	Echantillon N°2	Echantillon N°3
100,8	100,7	101
101,1	100,7	101
100,7	101,1	101,1
101,1	100,7	101
101	100,7	101
101	101,1	101
101,1	100,8	101
101,1	100	101
101,1	101,1	101
101	100	101,1

## II.3.Grain paralgan :

$$\left. \begin{array}{l} \text{DOT}=0,7913 \\ \text{DOT}=0,989 \end{array} \right\} \text{DOT m}=0,89025$$

Echantillons	Masses	Densité optimale	Dosage
Echantillon 1	140	0,7913	455,0
Echantillon 2	140	0,8198	470,5
Echantillon 3	140,3	0,7987	458,4

## II.4.Phanazol crème 1% :

### Lecture :

Lire les densités optique des deux solutions A et C au spectrophotomètre à une Longueur d'onde  $\lambda= 271\text{nm}$  en utilise chloroforme comme blanc

$$\left. \begin{array}{l} \text{DOT} =0,4935 \\ \text{DOT} = 0,4937 \\ \text{DOT} =0,4945 \end{array} \right\} \Rightarrow \text{DOT m}=0,4939$$

Echantillons	Masses g	Densité optimale	Dosage %
Echantillon 1	1,0045	05351	1,079
Echantillon 2	1,0029	05267	1,064
Echantillon 3	1,0027	05192	0,939
Echantillon 4	1,0006	05290	1,071
Echantillon 5	1,0134	0,57915	0,963

### III. Résultats de contrôle trouvé par la méthode d'échantillonnage systématique :

#### III.1. Résultats de dosage d'econazole nitrate :

Echantillons	Dosage
Echantillon 1	99,28
Echantillon 2	99,95
Echantillon 3	100,3
Echantillon 4	98,97

#### III.2. Résultats de dosage de H202 :

Echantillon N°1	Echantillon N°2
30,09	30,52
31,04	30,56
30,86	30,82
31,40	29,44
30,11	30,76

#### III.3. Phanazol crème 1% :

**Lecture :** lire les densités optique des deux solutions A et C au spectrophotomètre à une Longueur d'onde  $\lambda = 271 \text{ nm}$  en utilise chloroforme comme blanc

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{DOT} = 0,6016 \\ \text{DOT} = 0,6014 \quad \Rightarrow \quad \text{DOT}_m = 0,6016 \\ \text{DOT} = 0,6018 \end{array} \right.$$

Echantillons	Masses	Densité optimale	Dosage %
Echantillon 1	1,0038	0,59245	0,984
Echantillon 2	1,0116	0,57955	0,965
Echantillon 3	1,0014	0,5891	0,99
Echantillon 4	1,0134	0,5869	0,977
Echantillon 5	1,0068	0,5945	0,995
Echantillon 6	1,003	0,6024	1,012
Echantillon 7	1,0142	0,59805	0,993
Echantillon 8	1,0018	0,5892	0,985
Echantillon 9	1,0152	0,5785	0,962
Echantillon 10	1,0018	0,58215	0,979

## VI. application de la méthode d'échantillonnage systématique au contrôle de routine :

4 Fux sélectionnés par prélèvement systématique, d'un Fux sur 20 sur un lot contenant 80 Fux, le premier élément sélectionné était le vingtième Fux, en prenant chaque vingtième Fux (20, 40, 60,80)

### IV.1.Méthode de contrôle de CARBOXY METHYL AMIDON SODIQUE :

Paramètres	Méthodes	Normes
Aspect	poudre fine fluide blanche ou sensiblement blanche. Très hygroscopique	Conforme
Solubilité :	Dissoudre 0,01 mg de Carboxyméthyl Amidon Sodique dans 100 ml d'eau	Pratiquement insoluble dans le chlorure de méthyle
Examen microscopique	<p>La substance à examiné donne avec l'eau une suspension translucide</p> <p>Examen microscopique : grain irrégulier, soit ovoïdes ou piriformes (30µm) ou ronds (10 – 35µm) on observe occasionnellement des grains composés formé de 2-4 éléments. Les grains comportant un hile excentré et des stries concentriques très apparentes, entre nicols croisés, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile. A la surface des grains apparaissent de petits cristaux, au contacte de l'eau, les grains gonflent de façon très notable</p>	Conforme
Identification :		
A : PH [5,5 à 7, 5]	Dispersez 1 g de substance à examiner dans 30ml d'eau R	PH= 6,34
Aspect de la solution S1 :	<p>Préparez à froid en agitant un mélange de 4g de carboxyméthylamidon sodique et de 20ml d'eau exempte dioxyde de carbone R. le mélange présente l'aspect d'un gel. Ajoutez 100 ml d'eau exempte dioxyde de carbone R et agitez. il se forme une suspension qui sédimente après repos(S1) Centrifuger la suspension obtenu à 2500 tr/min pendant 10 min recueillez avec précaution le surnageant</p>	la solution est limpide et incolore

C : a une solution acidifiée	, ajoutez de la solution d'iodure de potassium R1	la solution devient bleue ou violette
Métaux lourds : au maximum 20 ppm	1g de substance à examiner satisfait à laissai D, préparez la solution témoin 2 ml de solution à 10 ppm de plomb R	Conforme
Perte à la dessiccation : au maximum 10%	déterminé à l'étuve à 130°C pendant 1,5 h sur 1g de substance à examiner	$\frac{(P_{vid} + P_m) - p_{dessicn}}{P_m} \times 100$ $Pd = \frac{(21831 + 10094) - 31536}{10094} \times 100$ Perte à la dessiccation = 3,85%
Dosage : [2,8 à 4,2]	agiter 1g de substance à examiner avec 20 ml d'éthanol à 80% V/V R pendant 10 min et filtrez. Répéter l'opération jusqu'à extraction complète de chlorure et vérifier l'absence de chlorure avec la solution de nitrate d'argent R <sub>2</sub> . Séchez le résidu à 105°C jusqu'à masse constante. A0, 7 g du résidu séché, ajouter 80 ml d'acide acétique glacial R et chauffez à reflux pendant 2h Refroidissez la solution à température ambiante. titrez par l'acide perchlorique 0,1 M. déterminer le point de fin de titrage par potentiomètre, effectuez un	$T = \frac{(VE - VB) \times 2299 \times F}{Fe} \times 100$ $T = 4,12$

	titrage à blanc. 1ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 2 ,299 mg de Na	
--	---	--

## VI.2.Bulletin d'analyse carboxyméthyl amidon sodique :

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Poudre fine, fluide blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique	Conforme
Solubilités :		
Chlorure de méthylène	Pratiquement insoluble	Conforme
Eau	Suspension translucide	Conforme
Examen au microscope	La substance à examiner apparait composée de grain irréguliers, soit ovoïde ou piriformes (30 - 100µm), soit ronds (10 – 35µm).on observe occasionnellement des grains composés formés de 2-4 élément.les grains comportent un hile excentré et des stries concentrique très apparente ; entre nicols croix, les grains présente distinctement le phénomène de la croix noirs centrée sur le hile. A la surface des grains apparaissent des petits cristaux au contact de l'eau, les grains gonflent de façon très notable	Conforme
Identification		
A-pH	5,5 à 7,5	PH <sub>1</sub> = 6,34
B-Réaction chimique	Il se forme une suspension sédimente après repos	Conforme
C- Réaction chimique	Il se développe une coloration bleue ou violette	Conforme
D-Réaction du sodium	Il se forme un précipité blanc et dense	Conforme
Essai :		
Aspect de la solution S1	Limpide et incolore	Conforme
Ph	5,5 à 7,5	PH <sub>1</sub> = 6,34
Métaux lourds (ppm)	≤ 20	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 10	3,85%

<b>Dosage :</b> Teneur en Na (Ar 22,99) calculé par rapport à la substance lavée avec de l'éthanol à 80% et desséchée	2,8 à 4,2	3,5
--	-----------	-----