

Contrôle Qualité

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2024-2025**

Examen écrit du 7 janvier 2025

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend 6 pages recto.

- Les réponses doivent être courtes, synthétiques et justifiées
- L'utilisation des calculatrices simples (sans mémoire) est autorisée selon la liste approuvée en commission pédagogique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques

Dans le but de doser une substance active libérée lors d'un test de dissolution, une méthode de dosage par spectrophotométrie UV/Visible a été développée. Dans le but de valider la méthode, les recouvrements à différents niveaux ont été calculés (Tableau 1).

Tableau 1 – Données brutes et recouvrements sur l'intervalle de mesure

Concentration (mg/L)	Absorbance	Recouvrement (%)	Variance Recouvrement
37,850	1,655	100,69	0,20
40,300	1,751	100,07	
39,500	1,712	99,83	1,37
30,200	1,298	98,90	
29,700	1,304	101,03	1,37
30,400	1,309	99,13	
18,182	0,796	100,64	5,55
20,120	0,866	98,90	
20,040	0,882	101,13	1,04
10,100	0,426	96,53	
9,960	0,438	100,71	0,06
9,940	0,436	100,50	
4,030	0,180	101,00	1,04
4,010	0,179	100,97	
4,040	0,184	102,75	0,06
2,004	0,090	99,55	
2,008	0,090	99,70	0,06
2,004	0,091	100,01	

Les recouvrements sont calculés avec l'équation $y = 0,0433 x + 0,0037$ avec des écarts types de 0,000146 et 0,003236 pour la pente et l'ordonnée à l'origine, respectivement. La moyenne de tous les recouvrements est 100,11% avec un écart type de 1,30%. La p-value pour le test d'homogénéité des moyennes des recouvrements vaut 0,363.

Un autre étalonnage est effectué sur le même nombre d'expériences avec la substance active seule et permet d'obtenir l'équation $y = 0,0432 x + 0,0003$ avec des écarts types de 0,000199 et 0,004474 pour la pente et l'ordonnée à l'origine, respectivement.

Question 1

Sachant que le pourcentage de libération à 100% de la substance active correspond à la concentration de 30 mg/L, quel est l'intervalle mesure pour lequel est faite la validation ?

Question 2

Pour quelle caractéristique de performance sont effectuées les expériences du tableau 1 ? En donner la définition.

Question 3

A l'aide du tableau 1, évaluer la caractéristique de performance en définissant tous les tests à faire pour son évaluation complète et donner toutes les étapes et résultats de ces tests. Un seuil de signification (α) de 5% sera considéré.

Question 4

Dans quel but est fait l'étalonnage avec la substance active seule ?

Question 5

Une fois la méthode complètement validée comment allez-vous effectuer l'étalonnage en routine ?

Question 6

Avant d'utiliser cet instrument, vous avez dû l'acquérir et le qualifier au travers de plusieurs étapes. Pouvez-vous les nommer et les décrire chacune en quelques mots ?

Question 7

Si la lampe de ce spectrophotomètre ne s'allume plus et qu'elle est changée, que faut-il faire après son changement ?

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2023-2024**

Examen écrit du 9 janvier 2024

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend 6 pages recto.

Justifier toutes vos réponses.

Pour les tests statistiques, un seuil de signification de 5% sera considéré.

On souhaite doser la quantité de substance active dans des comprimés de SPASFON-LYOC® 80 mg, appartenant à la classe thérapeutique des antispasmodiques. Pour cela, une méthode HPLC est développée et validée pour le dosage de la substance active, le phloroglucinol, selon la réglementation ICH Q2 (R1).

Pour l'analyse, l'équivalent en masse d'un comprimé est dissout dans 250,0 mL d'eau ultrapure. Pour l'étalonnage de la méthode, une gamme de 5 niveaux de concentrations en substance active est réalisée en présence des excipients (gamme de forme reconstituée, FR). Cette gamme est préparée et analysée une fois par jour pendant 3 jours.

- 1) Donner l'intervalle de mesure sur lequel valider la méthode d'analyse selon ICH Q2 (R1). (1 point)**
- 2) Calculer les masses théoriques de substance active à introduire pour chacun des 5 niveaux de l'intervalle de mesure. (2 points)**

Les données de la régression linéaire sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Forme	R ²	a	b	σ _a	σ _b	p-value (a)	p-value (b)
FR	0,9987	0,0944	-0,117	0,000953	0,0770	4,22.10 ⁻²⁰	0,151

- 3) Tester la linéarité. (4 points)**
- 4) Tester la spécificité. (2 points)**

Les résultats de l'étude de l'exactitude sont présentés dans le tableau ci-après :

Niveaux	Recouvrements, R _i (%)	Variances
1.1	98,6	0,943
1.2	97,3	
1.3	99,2	
2.1	99,2	0,373
2.2	100,0	
2.3	98,8	
3.1	98,7	0,173
3.2	99,5	
3.3	98,9	
4.1	99,1	0,173
4.2	99,9	
4.3	99,7	
5.1	98,7	0,120
5.2	99,3	
5.3	99,3	
Moyenne	99,1	
Ecart type	0,655	

- 5) Avant d'étudier l'exactitude de la méthode, réaliser les tests de Cochran et ANOVA ($F = 1,708$, p-value = 0,224). Donner l'intérêt de chaque test et les détailler. (4 points)
- 6) Etudier l'exactitude de la procédure analytique. (3 points)
- 7) Une nouvelle HPLC est commandée par le laboratoire pour faire cette analyse. Par quelles étapes devra passer l'HPLC avant d'être "libérée" et considérée comme utilisable en routine? Expliquez en une phrase chaque étape. (4 points)

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2021-2022**

Examen écrit du 6 janvier 2022

Durée de 45 min

Dans le but de doser le cuivre dans une spécialité pharmaceutique, on évalue les critères de validation d'une procédure d'analyse réalisée par spectrophotométrie d'absorption atomique.

Lors de l'étude de la fidélité, un expérimentateur prépare 6 fois une solution de même concentration et l'absorbance de chacune des solutions est mesurée sur un même appareil.

Les valeurs obtenues sont 0,524 ; 0,520 ; 0,516 ; 0,532 ; 0,533 ; 0,528 avec un écart type égal à 0,007.

Question 1

Quel est le niveau de fidélité étudiée ?

Question 2

Calculer le coefficient de variation des absorbances mesurées.

Pour vérifier la linéarité, on prépare 6 solutions à différentes concentrations en cuivre et l'absorbance de chaque solution est mesurée. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Concentration (mg/mL)	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Absorbance	0,254	0,422	0,627	0,785	0,980	1,25

L'équation de la droite est $y = 0,9731x + 0,0385$ avec un $R^2 = 0,9934$. Les écarts types pour la pente et l'ordonnée à l'origine sont de 0,0398 et 0,0310, respectivement.

$$\sigma_a \quad \sigma_b$$

Question 3

Donner les unités de x et y.

Question 4

Etablir la linéarité en détaillant les tests statistiques appropriés depuis l'hypothèse nulle. On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification.

Question 5

La p-value du test statistique associé à l'étude de la spécificité est de 0,28. Etudier ce critère pour cette méthode en précisant et détaillant le test statistique depuis l'hypothèse nulle. On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification.

Question 6

Donner la limite de quantification. Qu'est-ce que cette valeur implique ?

On réalise une mesure d'absorbance avec une solution de concentration inconnue. On obtient la valeur suivante d'absorbance : 0,056.

Question 7

A quelle concentration correspond cette valeur ? Et que pouvez-vous conclure sur l'utilisation de ce résultat ? Quelle information complémentaire peut-on avoir quant à cette concentration ?

ANNEXES

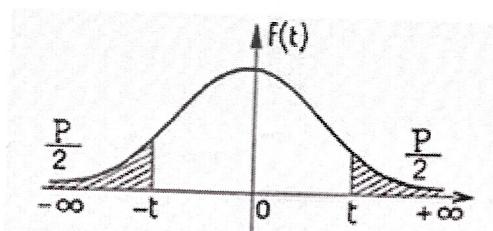
Table de Cochran

Valeur critique pour v nombre de degrés de liberté, n nombre d'échantillons, risque de 5%,

$n \backslash v$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	0,999	0,975	0,939	0,906	0,877	0,853	0,833	0,816	0,801	0,788
3	0,967	0,871	0,798	0,746	0,707	0,677	0,653	0,633	0,617	0,603
4	0,907	0,768	0,684	0,629	0,59	0,56	0,537	0,518	0,502	0,488
5	0,841	0,684	0,598	0,544	0,507	0,478	0,456	0,439	0,424	0,412
6	0,781	0,616	0,532	0,48	0,445	0,418	0,398	0,382	0,368	0,357
7	0,727	0,561	0,48	0,431	0,397	0,373	0,354	0,338	0,326	0,315
8	0,68	0,516	0,438	0,391	0,36	0,336	0,319	0,304	0,293	0,283
9	0,639	0,478	0,403	0,358	0,329	0,307	0,29	0,277	0,266	0,257
10	0,602	0,445	0,373	0,331	0,303	0,282	0,267	0,254	0,244	0,235
11	0,57	0,417	0,348	0,308	0,281	0,262	0,247	0,235	0,225	0,217
12	0,541	0,392	0,326	0,288	0,262	0,244	0,23	0,219	0,209	0,202
13	0,515	0,371	0,307	0,271	0,246	0,229	0,215	0,205	0,195	0,189
14	0,492	0,352	0,291	0,255	0,232	0,215	0,202	0,192	0,184	0,177
15	0,471	0,335	0,276	0,242	0,22	0,203	0,191	0,182	0,174	0,167
16	0,452	0,319	0,262	0,23	0,208	0,193	0,181	0,172	0,165	0,158
17	0,434	0,305	0,25	0,219	0,198	0,183	0,172	0,163	0,156	0,15
18	0,418	0,293	0,24	0,209	0,189	0,175	0,164	0,156	0,149	0,143
19	0,403	0,281	0,23	0,2	0,181	0,167	0,157	0,149	0,142	0,136
20	0,389	0,271	0,221	0,192	0,174	0,16	0,15	0,142	0,136	0,13
25	0,334	0,228	0,185	0,161	0,144	0,133	0,124	0,117	0,112	0,108
30	0,293	0,198	0,159	0,138	0,124	0,114	0,106	0,1	0,096	0,092
40	0,237	0,158	0,126	0,108	0,097	0,089	0,083	0,078	0,075	0,071
50	0,2	0,131	0,104	0,09	0,08	0,073	0,068	0,064	0,061	0,058
60	0,174	0,113	0,09	0,077	0,068	0,062	0,058	0,055	0,052	0,05
70	0,154	0,099	0,078	0,067	0,059	0,054	0,051	0,048	0,045	0,043
80	0,138	0,088	0,069	0,059	0,053	0,048	0,045	0,043	0,04	0,038
90	0,125	0,08	0,063	0,053	0,047	0,043	0,04	0,038	0,036	0,034
100	0,115	0,073	0,057	0,049	0,043	0,039	0,037	0,035	0,033	0,031
110	0,107	0,068	0,053	0,045	0,04	0,036	0,034	0,032	0,03	0,029
120	0,1	0,063	0,05	0,042	0,037	0,034	0,031	0,029	0,028	0,027

Table de Student

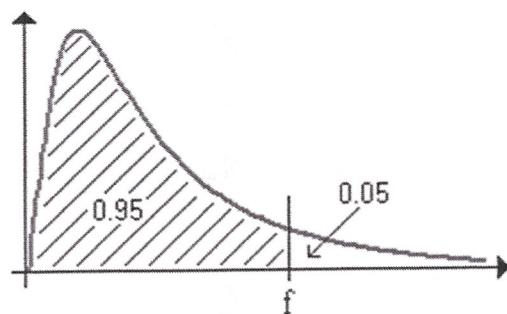
Valeur de t ayant la probabilité p d'être dépassée en module



$v \setminus p$	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Table de Fisher-Snedecor

Valeur de F° ($n_1 ; n_2$) ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2020-2020**

Examen écrit du 7 janvier 2021

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend 5 pages recto.

Exercice 1 :

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

On veut comparer la quantité en substance active (SA) dans 3 lots de comprimés.

On extrait de chaque lot 20 comprimés.

- a) Peut-on comparer les quantités moyennes de SA deux à deux avec un test t de Student (si les conditions d'application le permettent). Pourquoi ?
- b) Quel test statistique paramétrique peut-on utiliser pour comparer ces quantités moyennes ?
- c) A quelle(s) condition(s) peut-on utiliser ce test paramétrique ? Quels tests utilise-t-on pour vérifier ces conditions ? Si les conditions ne sont pas vérifiées, quel test pourrait-on faire ?
- d) Après avoir vérifié les conditions, on applique ce test paramétrique. On trouve une p-value = 0,01. Quelle(s) conclusion(s) peut-on en tirer (en donnant le risque).
- e) Que fait-on ensuite ?

Exercice 2 :

Nous souhaitons valider une méthode de dosage par chromatographie liquide haute performance pour la vérification de la teneur en substance active dans un lot de comprimés. Pour cela, une gamme d'étalonnage de formes reconstituées a été effectuée sur 5 niveaux de concentrations, répétés par quatre opérateurs différents.

Les paramètres de la régression linéaire ($Y = aX + b$) obtenue à partir de ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	valeur	Ecart-type
b	-0,560	0,299
a	80,324	0,373
Coefficient de corrélation	0,9836	

- a) Quels sont les critères de validation qui doivent être vérifiés pour valider cette méthode de dosage ?
- b) La gamme d'étalonnage de formes reconstituées est-elle linéaire, justifier ? Détailler les tests statistiques. On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification. Quelles valeurs de p-value seraient attendues dans ce cas ?
- c) Quel est l'intérêt de faire l'étude d'une gamme d'étalonnage constituée uniquement de substance active (sans les excipients) ? Est-ce nécessaire de faire cette dernière vérification lors d'une validation, et pourquoi ?

ANNEXES

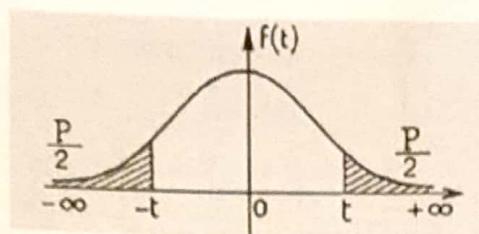
Table de Cochran

Valeur critique pour v nombre de degrés de liberté, n nombre d'échantillons, risque de 5%,

$n \backslash v$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	0,999	0,975	0,939	0,906	0,877	0,853	0,833	0,816	0,801	0,788
3	0,967	0,871	0,798	0,746	0,707	0,677	0,653	0,633	0,617	0,603
4	0,907	0,768	0,684	0,629	0,59	0,56	0,537	0,518	0,502	0,488
5	0,841	0,684	0,598	0,544	0,507	0,478	0,456	0,439	0,424	0,412
6	0,781	0,616	0,532	0,48	0,445	0,418	0,398	0,382	0,368	0,357
7	0,727	0,561	0,48	0,431	0,397	0,373	0,354	0,338	0,326	0,315
8	0,68	0,516	0,438	0,391	0,36	0,336	0,319	0,304	0,293	0,283
9	0,639	0,478	0,403	0,358	0,329	0,307	0,29	0,277	0,266	0,257
10	0,602	0,445	0,373	0,331	0,303	0,282	0,267	0,254	0,244	0,235
11	0,57	0,417	0,348	0,308	0,281	0,262	0,247	0,235	0,225	0,217
12	0,541	0,392	0,326	0,288	0,262	0,244	0,23	0,219	0,209	0,202
13	0,515	0,371	0,307	0,271	0,246	0,229	0,215	0,205	0,195	0,189
14	0,492	0,352	0,291	0,255	0,232	0,215	0,202	0,192	0,184	0,177
15	0,471	0,335	0,276	0,242	0,22	0,203	0,191	0,182	0,174	0,167
16	0,452	0,319	0,262	0,23	0,208	0,193	0,181	0,172	0,165	0,158
17	0,434	0,305	0,25	0,219	0,198	0,183	0,172	0,163	0,156	0,15
18	0,418	0,293	0,24	0,209	0,189	0,175	0,164	0,156	0,149	0,143
19	0,403	0,281	0,23	0,2	0,181	0,167	0,157	0,149	0,142	0,136
20	0,389	0,271	0,221	0,192	0,174	0,16	0,15	0,142	0,136	0,13
25	0,334	0,228	0,185	0,161	0,144	0,133	0,124	0,117	0,112	0,108
30	0,293	0,198	0,159	0,138	0,124	0,114	0,106	0,1	0,096	0,092
40	0,237	0,158	0,126	0,108	0,097	0,089	0,083	0,078	0,075	0,071
50	0,2	0,131	0,104	0,09	0,08	0,073	0,068	0,064	0,061	0,058
60	0,174	0,113	0,09	0,077	0,068	0,062	0,058	0,055	0,052	0,05
70	0,154	0,099	0,078	0,067	0,059	0,054	0,051	0,048	0,045	0,043
80	0,138	0,088	0,069	0,059	0,053	0,048	0,045	0,043	0,04	0,038
90	0,125	0,08	0,063	0,053	0,047	0,043	0,04	0,038	0,036	0,034
100	0,115	0,073	0,057	0,049	0,043	0,039	0,037	0,035	0,033	0,031
110	0,107	0,068	0,053	0,045	0,04	0,036	0,034	0,032	0,03	0,029
120	0,1	0,063	0,05	0,042	0,037	0,034	0,031	0,029	0,028	0,027

Table de Student

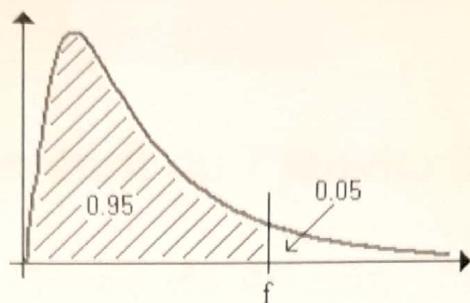
Valeur de t ayant la probabilité p d'être dépassée en module



$v \setminus p$	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Table de Fisher-Snedecor

Valeur de F° ($n_1 ; n_2$) ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2018-2019**

Examen écrit du 10 janvier 2019

Durée de 45 min

ATTENTION

Le document comprend 2 pages recto verso.

Détailler et justifier toutes vos réponses

L'utilisation des calculatrices simples (sans mémoire) est autorisée (se référer à la liste de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques)

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

On veut étudier l'exactitude d'une méthode analytique développée en spectrophotométrie UV/Visible pour le dosage d'une formulation pharmaceutique.

Le tableau ci-dessous résume les données obtenues pour cette étude :

	Masse pesée, x_i (mg)	Absorbance	x_i^*	Recouvrement R_i (%)	Variance des R_i par niveau
80%	15,8	0,695	15,72	99,49	$5,89 \cdot 10^{-2}$
	15,8	0,698	15,79	99,94	
	16,1	0,710	16,07	99,81	
	15,9	0,700	15,84	99,62	
	16,0	0,706	15,98	99,88	
	16,0	0,702	15,89	99,31	
90%	18,0	0,793	18,01	100,06	$1,13 \cdot 10^{-1}$
	17,8	0,788	17,89	100,51	
	18,3	0,805	18,29	99,95	
	17,8	0,788	17,89	100,51	
	18,0	0,799	18,15	100,83	
	18,0	0,794	18,03	100,17	
100%	20,2	0,899	20,48	101,39	$8,00 \cdot 10^{-1}$
	20,1	0,882	20,09	99,95	
	20,2	0,886	20,18	99,90	
	19,9	0,864	19,67	98,84	
	19,8	0,870	19,81	100,05	
	19,8	0,862	19,62	99,09	
110%	21,9	0,958	21,86	99,82	$4,61 \cdot 10^{-1}$
	22,2	0,962	21,95	98,87	
	22,2	0,958	21,86	98,47	
	22,0	0,954	21,77	98,95	
	22,1	0,971	22,16	100,27	
	21,8	0,952	21,72	99,63	
120%	24,3	1,072	24,52	100,91	$7,05 \cdot 10^{-1}$
	23,8	1,042	23,82	100,08	
	24,0	1,064	24,33	101,38	
	24,1	1,054	24,10	100,00	
	23,8	1,031	23,56	98,99	
	24,0	1,048	23,96	99,83	
Recouvrement Moyen				99,88	
Ecart type				0,71	

1. Donner la définition de l'exactitude.
2. Que représentent les valeurs x_i^* et comment sont-elles calculées ? Justifier.
3. Comment sont calculés les Recouvrements ?
4. Avant d'effectuer le test d'ANOVA, que faut-il vérifier et avec quel test statistique ?
5. Faire ce test et conclure.
6. Le test de l'ANOVA donne une valeur de p-value $> \alpha$. Détaillez ce test et conclure.
7. Evaluer l'exactitude. La méthode est-elle exacte ? Justifier.

ANNEXES

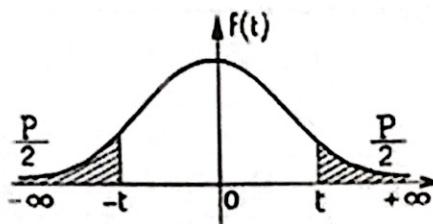
Table de Cochran

Valeur critique pour ν nombre de degrés de liberté, n nombre d'échantillons, risque de 5%,

$n \backslash \nu$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	0,999	0,975	0,939	0,906	0,877	0,853	0,833	0,816	0,801	0,788
3	0,967	0,871	0,798	0,746	0,707	0,677	0,653	0,633	0,617	0,603
4	0,907	0,768	0,684	0,629	0,59	0,56	0,537	0,518	0,502	0,488
5	0,841	0,684	0,598	0,544	0,507	0,478	0,456	0,439	0,424	0,412
6	0,781	0,616	0,532	0,48	0,445	0,418	0,398	0,382	0,368	0,357
7	0,727	0,561	0,48	0,431	0,397	0,373	0,354	0,338	0,326	0,315
8	0,68	0,516	0,438	0,391	0,36	0,336	0,319	0,304	0,293	0,283
9	0,639	0,478	0,403	0,358	0,329	0,307	0,29	0,277	0,266	0,257
10	0,602	0,445	0,373	0,331	0,303	0,282	0,267	0,254	0,244	0,235
11	0,57	0,417	0,348	0,308	0,281	0,262	0,247	0,235	0,225	0,217
12	0,541	0,392	0,326	0,288	0,262	0,244	0,23	0,219	0,209	0,202
13	0,515	0,371	0,307	0,271	0,246	0,229	0,215	0,205	0,195	0,189
14	0,492	0,352	0,291	0,255	0,232	0,215	0,202	0,192	0,184	0,177
15	0,471	0,335	0,276	0,242	0,22	0,203	0,191	0,182	0,174	0,167
16	0,452	0,319	0,262	0,23	0,208	0,193	0,181	0,172	0,165	0,158
17	0,434	0,305	0,25	0,219	0,198	0,183	0,172	0,163	0,156	0,15
18	0,418	0,293	0,24	0,209	0,189	0,175	0,164	0,156	0,149	0,143
19	0,403	0,281	0,23	0,2	0,181	0,167	0,157	0,149	0,142	0,136
20	0,389	0,271	0,221	0,192	0,174	0,16	0,15	0,142	0,136	0,13
25	0,334	0,228	0,185	0,161	0,144	0,133	0,124	0,117	0,112	0,108
30	0,293	0,198	0,159	0,138	0,124	0,114	0,106	0,1	0,096	0,092
40	0,237	0,158	0,126	0,108	0,097	0,089	0,083	0,078	0,075	0,071
50	0,2	0,131	0,104	0,09	0,08	0,073	0,068	0,064	0,061	0,058
60	0,174	0,113	0,09	0,077	0,068	0,062	0,058	0,055	0,052	0,05
70	0,154	0,099	0,078	0,067	0,059	0,054	0,051	0,048	0,045	0,043
80	0,138	0,088	0,069	0,059	0,053	0,048	0,045	0,043	0,04	0,038
90	0,125	0,08	0,063	0,053	0,047	0,043	0,04	0,038	0,036	0,034
100	0,115	0,073	0,057	0,049	0,043	0,039	0,037	0,035	0,033	0,031
110	0,107	0,068	0,053	0,045	0,04	0,036	0,034	0,032	0,03	0,029
120	0,1	0,063	0,05	0,042	0,037	0,034	0,031	0,029	0,028	0,027

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité p d'être dépassée en module



$v \setminus p$	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2017-2018**

Examen écrit du 11 janvier 2018

Durée de 45 min

Le document comprend :

- 4 pages recto verso,**
- 2 exercices.**

ATTENTION

Détailler et justifier toutes vos réponses

L'utilisation des calculatrices simples (sans mémoire) est autorisée (se référer à la liste de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques)

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

Exercice 1 :

On veut étudier la justesse d'un lot de comprimés, fabriqué par 3 machines à comprimer différentes, réglées pour produire des comprimés de masse nominale 200 mg.

Pour cela, on extrait 3 échantillons de 50 comprimés chacun, un par machine.

1. Pour pouvoir estimer la masse moyenne du lot par la moyenne de la masse de l'ensemble des 150 comprimés :
 - a. Que faut-il vérifier au préalable ?
 - b. Avec quel test ? Quelles sont les conditions d'application de ce test ?
 - c. Le test donne $p=0,53$. Conclure sur la possibilité de l'estimation.
2. Comment conclure à une différence significative ou non entre la moyenne observée et la masse nominale.

Exercice 2 :

On développe une procédure analytique pour une bioanalyse d'une substance active dans du plasma.

On prépare une gamme d'échantillons de plasma reconstitué avec 6 concentrations différentes. Pour chaque concentration, 3 solutions sont préparées et analysées.

On prépare une gamme d'échantillons sans plasma avec 6 concentrations différentes. Pour chaque concentration, 2 solutions sont préparées et analysées.

A partir des résultats d'analyse, les équations des droites de régression reliant la réponse y à la teneur en substance active, x , exprimée en mg/L sont du type :
 $y = ax + b$

Les paramètres associés aux régressions linéaires sont présentés ci-dessous :

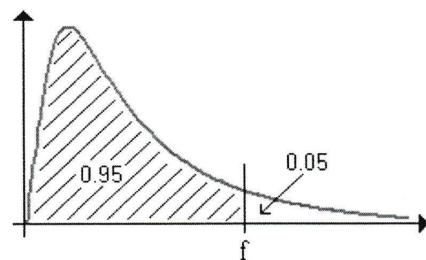
	R ²	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)	Ecart type sur (a)	p-value (Student sur a)	Ecart type sur (b)	p-value (Student sur b)
Substance active	0,9967	0,0437	-0,0210	0,00070	$2,705 \cdot 10^{-14}$	0,01412	0,168
Forme reconstituée	0,9972	0,0448	-0,0199	0,00066	$4,045 \cdot 10^{-21}$	0,01325	0,153

1. Donner le(s) critère(s) de validation qu'il faut vérifier pour cette procédure analytique ?
2. Vérifier la linéarité et la spécificité de cette procédure.
3. Pour les futurs dosages, peut-on utiliser indifféremment la droite de la forme reconstituée et de la substance active ?
4. Déterminer les seuils de quantification et de détection.

ANNEXES

Table de Fisher-Snedecor

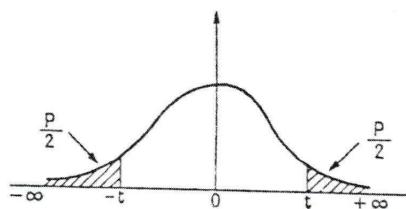
Valeur de F° ($n_1 ; n_2$) ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$v \setminus p$	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2017-2018**

Examen écrit du 24 mai 2018

Durée de 45 min

Le document comprend :

- **4 pages recto verso,**
- **2 exercices.**

ATTENTION

Détailler et justifier toutes vos réponses

L'utilisation des calculatrices simples (sans mémoire) est autorisée (se référer à la liste de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques)

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

Exercice 1 :

Lors de la validation d'une méthode d'analyse chromatographique, l'étude de la régression linéaire entre la concentration et l'aire du pic chromatographique est effectuée. Pour cela on réalise un test statistique.

- 1) Quelle hypothèse nulle (H_0) va-t-on tester (plusieurs expressions possibles) ?
- 2) On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification. A quoi correspond ce seuil ?
- 3) Quel test statistique va-t-on réaliser ?
- 4) On trouve une p -value = 0,002. Quelle(s) conclusion(s) peut-on donner (sur l'hypothèse et la corrélation linéaire) et à quel risque ?

Exercice 2 :

On développe une procédure analytique pour le contrôle qualité d'un médicament et plus particulièrement pour des tests de dissolution.

On prépare des échantillons de forme reconstituée pour faire une gamme d'étalonnage à 5 niveaux. Pour chaque niveau, 1 solution indépendante est préparée et analysée.

On prépare des échantillons de substance active pour faire une gamme d'étalonnage à 5 niveaux. Pour chaque niveau, 1 solution indépendante est préparée et analysée.

Ces deux gammes sont répétées sur 3 jours.

Après avoir analysé tous ces échantillons, les équations des droites de régression reliant la réponse y à la teneur en substance active, x , exprimée en mg/L sont du type : $y = ax + b$

Les paramètres associés aux régressions linéaires sont présentés ci-dessous :

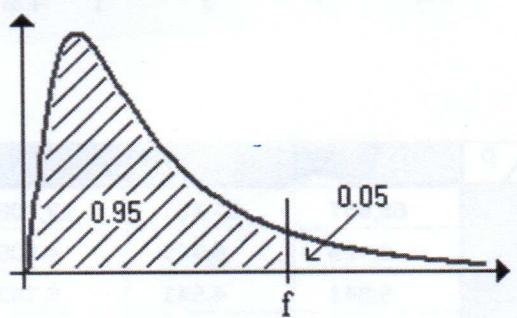
	R ²	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)	Ecart type sur (a)	Ecart type sur (b)
Substance active	0,9998	34056	496	140	240
Forme reconstituée	0,9996	31930	458	111	216

- 1) Donner le(s) critère(s) de validation qu'il faut vérifier pour cette procédure analytique ?
- 2) Vérifier la linéarité et la spécificité de cette procédure.
- 3) Pour les futurs dosages, peut-on utiliser indifféremment la droite de la forme reconstituée et de la substance active ?
- 4) Cette procédure analytique sera appliquée au test de dissolution, quel est l'intervalle de mesure à respecter dans ce cas ?

ANNEXES

Tables et annexes
Tableau de Fisher-Snedecor

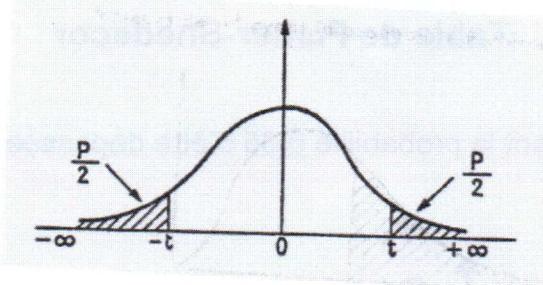
Valeur de F° ($n_1 ; n_2$) ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$v \setminus p$	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2016-2017**

Examen écrit du 11 janvier 2017

Durée de 45 min

Ces résultats sont issus d'une étude entre 7 laboratoires dans le cadre de la validation d'une méthode de dosage d'une substance active dans un produit fini. Le résultat du dosage est exprimé en pourcentage d'actif dans la forme pharmaceutique. Chaque laboratoire effectue 4 fois ce dosage.

Groupe (Laboratoire)	% substance active (n = 4)			
	Dosage 1	Dosage 2	Dosage 3	Dosage 4
1	0,53	0,53	0,57	0,50
2	0,53	0,49	0,52	0,51
3	0,49	0,50	0,49	0,50
4	0,54	0,51	0,53	0,51
5	0,50	0,51	0,51	0,50
6	0,48	0,56	0,44	0,50
7	0,48	0,55	0,49	0,49

Tableau 1 : résultats du dosage

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	p-value	F°(0,05, 6, 21)
Entre Groupes	0,004786	6	0,000798	1,131757	0,378378	2,572712
A l'intérieur des groupes	0,014800	21	0,000705			
Total	0,019586	27				

Tableau 2 : analyse de la variance

- 1) Donner la définition de la fidélité d'une méthode analytique.
- 2) Expliquer brièvement la différence entre répétabilité et reproductibilité et quelles études mettre en œuvre pour évaluer ces critères.
- 3) Quel test statistique va-t-il falloir mettre en œuvre pour comparer les moyennes des 7 groupes ?
- 4) Avant de mettre en œuvre ce test statistique, quelles sont les deux conditions qui doivent être vérifiées et par quels tests statistiques ?
- 5) Le tableau 2 regroupe les résultats du test statistique de la question 3. Au seuil $\alpha = 5\%$, a-t-on une différence significative entre les moyennes des 7 groupes ? Pour ce faire on détaillera le raisonnement à partir de l'hypothèse nulle.
- 6) Si on dit qu'il y a une différence significative entre les moyennes des 7 groupes, quel risque de se tromper prend-on ?
- 7) Sachant que la variance à l'intérieur des groupes est de 0,000705 et la moyenne pour l'ensemble des résultats des 7 laboratoires est de 0,509286, calculer le coefficient de variation de répétabilité pour ce dosage. Conclure quant à la répétabilité de la méthode.

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

3^{ème} année des études pharmaceutiques
2015-2016

Examen écrit du 11 janvier 2015

Durée de 45 min

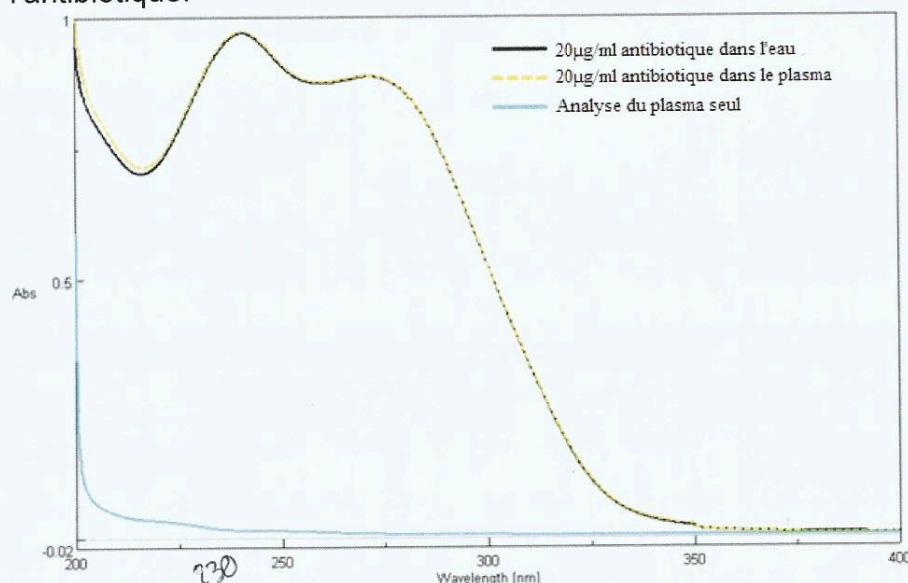
Recommandations :

- Vérifier que le document comprend 5 pages recto verso.
- Pour tous les tests statistiques que vous utiliserez, il vous est demandé d'énoncer l'hypothèse nulle, le seuil de signification choisi, les conditions d'application du test (et de les vérifier si cela est possible) ainsi que la conclusion avec le risque associé.

On dose un antibiotique dans des échantillons de plasma par spectrophotométrie dans l'UV après une étape d'extraction de l'antibiotique. La première étape de la validation est de vérifier la spécificité de la procédure analytique.

Pour cela on vous fournit les résultats suivants :

- La figure ci-dessous présente les spectres d'absorbance en UV de l'antibiotique seul dans l'eau, de l'antibiotique dans le plasma analysé après son extraction et l'analyse du plasma seul après extraction en absence de l'antibiotique.



- La procédure analytique est appliquée sur une solution d'antibiotique avec et sans plasma. Le tableau ci-dessous représente les valeurs d'absorbance obtenues dans les deux cas :

	Sans plasma	Avec plasma
	1.41	1.37
	1.47	1.35
	1.43	1.35
	1.44	1.36
	1.41	1.27
Moyenne	1.43	1.34
Ecart type	0.02	0.04

- Une droite d'étalonnage est obtenue à partir de 7 niveaux de concentration différents en antibiotique mis en solution dans le plasma. Les données de régression linéaire obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous :

$Y = ax + b$	
a	1.08
b	-0.10
σa	0.0039
σb	0.250
F	75874.566

Question 1 : Définition de la spécificité.

Question 2 : Quel maximum d'absorbance de l'antibiotique choisiriez-vous pour assurer la spécificité de la procédure analytique ? Justifier.

Question 3 : Conclure quant à la spécificité de la procédure analytique avec les résultats d'analyse avec et sans plasma. Justifier.

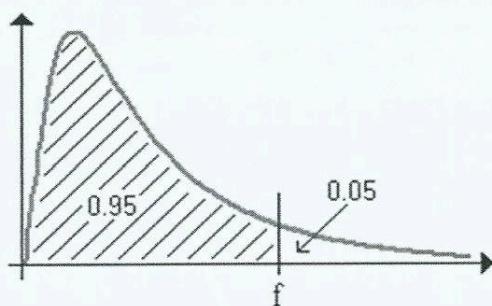
Question 4 : D'après les données de la régression linéaire, pouvez-vous conclure que la procédure analytique est spécifique ? Justifier.

Question 5 : Quels sont les différents paramètres à évaluer pour la qualification du spectrophotomètre UV-visible.

ANNEXES

Table de Fisher-Snedecor

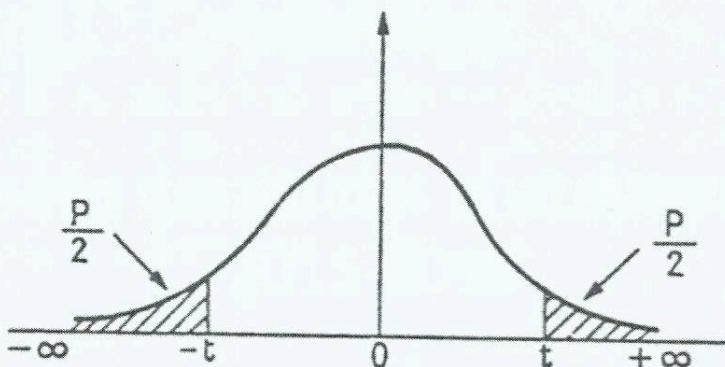
Valeur de $F^*(n_1 ; n_2)$ ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$v \setminus P$	0.90	0.80	0.70	0.60	0.50	0.40	0.30	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01
1	0,158	0,325	0,510	0,727	1,000	1,376	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657
2	0,142	0,289	0,445	0,617	0,816	1,061	1,386	1,686	2,920	4,303	6,965	9,925
3	0,137	0,277	0,424	0,584	0,765	0,978	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841
4	0,134	0,271	0,414	0,569	0,741	0,941	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604
5	0,132	0,267	0,406	0,559	0,727	0,920	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032
6	0,131	0,265	0,404	0,553	0,718	0,906	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707
7	0,130	0,263	0,402	0,549	0,711	0,896	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499
8	0,130	0,262	0,399	0,546	0,706	0,889	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355
9	0,129	0,261	0,398	0,543	0,703	0,883	1,100	1,363	1,833	2,262	2,821	3,250
10	0,129	0,260	0,397	0,542	0,700	0,879	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169
11	0,129	0,260	0,396	0,540	0,697	0,876	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106
12	0,128	0,259	0,395	0,539	0,695	0,973	0,673	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055
13	0,128	0,259	0,394	0,538	0,694	0,870	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012
14	0,128	0,258	0,393	0,537	0,692	0,668	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977
15	0,128	0,258	0,393	0,536	0,691	0,866	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947
16	0,128	0,258	0,392	0,535	0,690	0,865	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921
17	0,128	0,257	0,392	0,534	0,689	0,863	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898
18	0,127	0,257	0,392	0,534	0,688	0,862	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878
19	0,127	0,257	0,391	0,533	0,688	0,861	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861
20	0,127	0,257	0,391	0,533	0,687	0,860	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845
21	0,127	0,257	0,391	0,532	0,686	0,859	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831
22	0,127	0,256	0,390	0,532	0,686	0,858	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819
23	0,127	0,256	0,390	0,532	0,685	0,858	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807
24	0,127	0,256	0,390	0,531	0,685	0,857	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797
25	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787
26	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779
27	0,127	0,256	0,389	0,531	0,684	0,855	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771
28	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,855	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763
29	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756
30	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750
∞	0,12566	0,25335	0,38532	0,52440	0,67449	0,84162	1,03643	1,28155	1,64485	1,95996	2,32634	2,57582

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2015-2016**

Examen écrit du 25 mai 2016

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend :

- 3 pages recto verso,

Afin de valider une méthode de dosage de l'Ibuprofène dans le RhinAdvil®, deux gammes d'étalonnage ont été réalisées : une avec la substance active seule (SA) et l'autre avec la forme pharmaceutique reconstituée (FR).

Cinq solutions de concentrations variables (16, 18, 20, 22 et 24 mg/ml) ont été préparées et analysées par HPLC et détection UV. Cette opération a été répétée sur trois jours, à raison d'une fois par jour.

1) Quel est l'intervalle de mesure choisi ? Justifier la conformité de cet intervalle ?

Le laboratoire souhaite étudier la régression linéaire entre la concentration et l'absorbance pour la SA et la FR. Pour les deux formes SA et FR, les droites de régression obtenues donnent les résultats suivants :

	R ²	p-value régression	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)	Ecart type sur (a)	Ecart type sur (b)
SA	0,9950	1,88.10 ⁻¹⁴	0,0464	-0,0167	0,00128	0,02577
FR	0,9984	1,08.10 ⁻¹⁷	0,0456	-0,0385	0,00071	0,02425

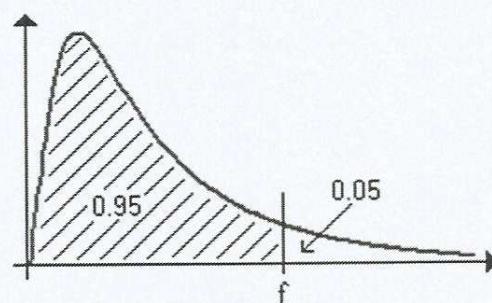
Un seuil de signification, α , de 5% sera pris pour tous les tests statistiques. **Pour chaque question, vous préciserez les hypothèses statistiques et les tests utilisés.**

- 2) A quoi correspond le seuil de signification $\alpha = 5\%$?**
- 3) Testez la régression pour les deux relations SA et FR. Quel est le risque associé pour chacune ?**
- 4) Définissez la spécificité d'une méthode.**
- 5) Évaluez la spécificité de la méthode décrite.**
- 6) Les deux droites sont-elles comparables ?**

ANNEXES

Table de Fisher-Snedecor

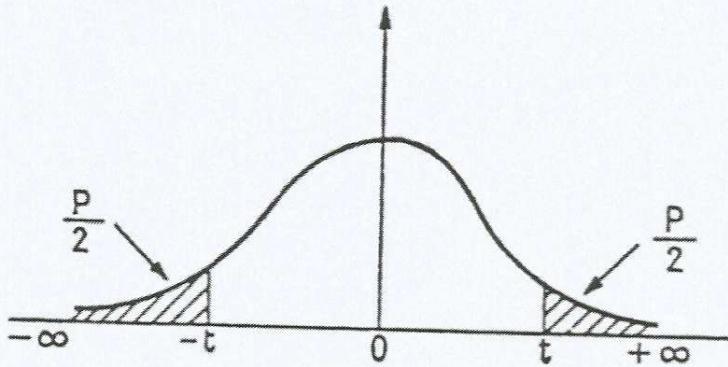
Valeur de $F^{\circ}(n_1 ; n_2)$ ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$\frac{P}{v}$	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01
1	0,158	0,325	0,510	0,727	1,000	1,376	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657
2	0,142	0,289	0,445	0,617	0,816	1,061	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925
3	0,137	0,277	0,424	0,584	0,765	0,978	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841
4	0,134	0,271	0,414	0,569	0,741	0,941	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604
5	0,132	0,267	0,406	0,559	0,727	0,920	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032
6	0,131	0,265	0,404	0,553	0,718	0,906	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707
7	0,130	0,263	0,402	0,549	0,711	0,896	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499
8	0,130	0,262	0,399	0,546	0,706	0,889	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355
9	0,129	0,261	0,398	0,543	0,703	0,883	1,100	1,363	1,833	2,262	2,821	3,250
10	0,129	0,260	0,397	0,542	0,700	0,879	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169
11	0,129	0,260	0,396	0,540	0,697	0,876	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106
12	0,128	0,259	0,395	0,539	0,695	0,973	0,573	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055
13	0,126	0,259	0,394	0,538	0,694	0,870	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012
14	0,128	0,258	0,393	0,537	0,692	0,868	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977
15	0,128	0,256	0,393	0,536	0,691	0,866	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947
16	0,128	0,258	0,392	0,535	0,690	0,865	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921
17	0,128	0,257	0,392	0,534	0,689	0,863	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898
18	0,127	0,257	0,392	0,534	0,688	0,862	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878
19	0,127	0,257	0,391	0,533	0,688	0,861	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861
20	0,127	0,257	0,391	0,533	0,687	0,860	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845
21	0,127	0,257	0,391	0,532	0,686	0,859	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831
22	0,127	0,256	0,390	0,532	0,686	0,858	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819
23	0,127	0,256	0,390	0,532	0,685	0,858	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807
24	0,127	0,256	0,390	0,531	0,685	0,857	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797
25	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,315	1,708	2,060	2,485	2,787
26	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779
27	0,127	0,256	0,389	0,531	0,684	0,855	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771
28	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,855	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763
29	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756
30	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750
∞	0,12566	0,25335	0,38532	0,52440	0,67449	0,84162	1,03643	1,28155	1,64485	1,95996	2,32634	2,57582

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2014-2015**

Examen écrit du 9 janvier 2015

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend :

- **3 pages recto verso,**
- **2 exercices.**

Exercice 1 :

Lors de la validation d'une méthode d'analyse chromatographique, l'étude de la régression linéaire entre la concentration et l'aire du pic chromatographique est effectuée.

- 1) Quelle hypothèse statistique va-t-on tester (plusieurs formulations possibles) ?**
- 2) On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification. A quoi correspond ce seuil ?**
- 3) Quel test statistique va-t-on réaliser ?**
- 4) On trouve une p-value = 0,3. Que représente cette valeur par rapport au paramètre observé ?**
- 5) Quelle(s) conclusion(s) peut-on donner (sur l'hypothèse et l'association) ?**
- 6) Que peut-t-on dire de la droite de régression en précisant à quoi correspondrait ses coefficients ?**

Exercice 2 :

Afin de valider sa méthode de dosage de l'Ibuprofène dans le RhinAdvil®, un laboratoire X a réalisé deux gammes d'étalonnage : une avec la substance active seule (SA) et l'autre avec la forme pharmaceutique reconstituée (FR).

Pour cela, des solutions de concentrations variables ont été préparées et analysées par spectrophotométrie UV. Cette opération a été répétée sur trois jours, à raison d'une fois par jour.

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats des analyses.

	C° (SA) mg/mL	C° (FR) mg/mL	Absorbance (SA)	Absorbance (FR)
Jour 1	15,9	16,0	0,661	0,697
Jour 2	15,8	16,2	0,644	0,707
Jour 3	16,0	16,2	0,648	0,712
Jour 1	18,0	18,0	0,740	0,785
Jour 2	17,8	17,9	0,733	0,784
Jour 3	18,0	17,8	0,763	0,777
Jour 1	19,8	20,3	0,830	0,877
Jour 2	20,1	20,3	0,842	0,888
Jour 3	20,0	20,1	0,831	0,876
Jour 1	21,9	21,9	0,915	0,957
Jour 2	22,0	22,0	0,925	0,950
Jour 3	21,9	21,8	0,915	0,956
Jour 1	24,1	23,8	1,009	1,056
Jour 2	23,8	23,8	0,989	1,054
Jour 3	24,0	23,8	1,015	1,047

- 1) Quel est l'intervalle de mesure choisi par le laboratoire X ? Justifier la conformité de cet intervalle ?**

Pour les deux formes SA et FR, les droites de régression obtenues donnent les résultats suivants :

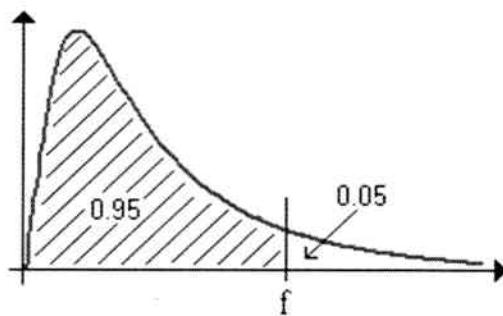
	R ²	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)	Ecart type sur (a)	Ecart type sur (b)	Statistique t sur (a)	Statistique t sur (b)
SA	0,9967	0,0437	-0,0410	0,00070	0,01412	62,36	-2,90
FR	0,9972	0,0448	-0,0199	0,00066	0,01325	68,18	-1,50

- 2) Etudiez la validité des régressions.**
- 3) Définissez la spécificité d'une méthode.**
- 4) Evaluez la spécificité de la méthode décrite.**
- 5) Les deux droites sont-elles comparables ?**
- 6) De la conclusion de la question 5) qu'en déduisez-vous pour l'utilisation de cette méthode en routine ?**

ANNEXES

Table de Fisher-Snedecor

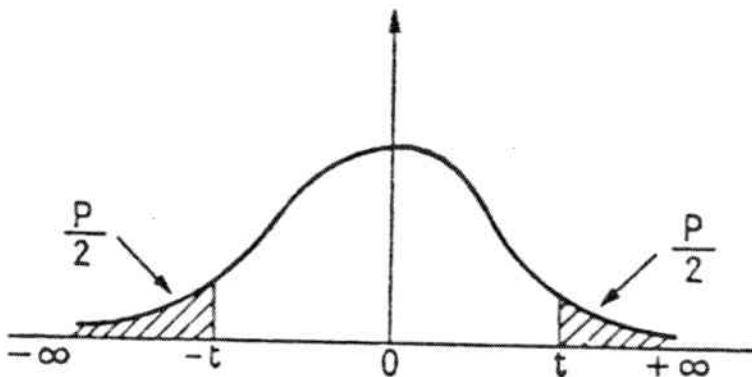
Valeur de $F^{\circ}(n_1 ; n_2)$ ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$v \setminus P$	0.90	0.80	0.70	0.60	0.50	0.40	0.30	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01
1	0.158	0.325	0.510	0.727	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657
2	0.142	0.289	0.445	0.617	0.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925
3	0.137	0.277	0.424	0.584	0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841
4	0.134	0.271	0.414	0.569	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604
5	0.132	0.267	0.406	0.559	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032
6	0.131	0.265	0.404	0.553	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707
7	0.130	0.263	0.402	0.549	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499
8	0.130	0.262	0.399	0.546	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355
9	0.129	0.261	0.398	0.543	0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250
10	0.129	0.260	0.397	0.542	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169
11	0.129	0.260	0.396	0.540	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106
12	0.128	0.259	0.395	0.539	0.695	0.973	0.873	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055
13	0.128	0.259	0.394	0.538	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012
14	0.128	0.258	0.393	0.537	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977
15	0.128	0.256	0.393	0.536	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947
16	0.128	0.258	0.392	0.535	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921
17	0.128	0.257	0.392	0.534	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898
18	0.127	0.257	0.392	0.534	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878
19	0.127	0.257	0.391	0.533	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861
20	0.127	0.257	0.391	0.533	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845
21	0.127	0.257	0.391	0.532	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831
22	0.127	0.256	0.390	0.532	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819
23	0.127	0.256	0.390	0.532	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807
24	0.127	0.256	0.390	0.531	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797
25	0.127	0.256	0.390	0.531	0.684	0.856	1.058	1.315	1.708	2.060	2.485	2.787
26	0.127	0.256	0.390	0.531	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779
27	0.127	0.256	0.389	0.531	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771
28	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763
29	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756
30	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750
∞	0.12566	0.25335	0.38532	0.52440	0.67449	0.84162	1.03643	1.28155	1.64485	1.95998	2.32634	2.57582

Examen UE PL3.9 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2014-2015**

Examen écrit du 28 mai 2015

Durée de 45 min

Recommandations :

Le document comprend :

- **4 pages recto verso**

Afin de valider une méthode de dosage de l'Ibuprofène dans le RhinAdvil®, un laboratoire X a réalisé deux gammes d'étalonnage : une avec la substance active seule (SA) et l'autre avec la forme pharmaceutique reconstituée (FR).

Pour cela, des solutions de concentrations variables ont été préparées et analysées par spectrophotométrie UV. Cette opération a été répétée sur trois jours, à raison d'une fois par jour. Le tableau ci-dessous regroupe les résultats des analyses.

	C° (SA) mg/mL	C° (FR) mg/mL	Absorbance (SA)	Absorbance (FR)
Jour 1	15,9	16,0	0,719	0,697
Jour 2	15,8	16,2	0,725	0,707
Jour 3	16,0	16,2	0,723	0,712
Jour 1	18,0	18,0	0,810	0,785
Jour 2	17,8	17,9	0,815	0,784
Jour 3	18,0	17,8	0,812	0,777
Jour 1	19,8	20,3	0,905	0,877
Jour 2	20,1	20,3	0,910	0,888
Jour 3	20,0	20,1	0,915	0,876
Jour 1	21,9	21,9	1,005	0,957
Jour 2	22,0	22,0	1,010	0,950
Jour 3	21,9	21,8	1,015	0,956
Jour 1	24,1	23,8	1,085	1,056
Jour 2	23,8	23,8	1,082	1,054
Jour 3	24,0	23,8	1,083	1,047

1) Quel est l'intervalle de mesure choisi par le laboratoire X ? Justifier la conformité de cet intervalle ?

Le laboratoire souhaite étudier la régression linéaire entre la concentration et l'absorbance pour la SA et la FR.

Pour les deux formes SA et FR, les droites de régression obtenues donnent les résultats suivants :

	R ²	p-value régression	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)	Ecart type sur (a)	Ecart type sur (b)	Statistique t sur (a)	Statistique t sur (b)
SA	0,9960	5,37.10 ⁻¹⁷	0,0456	-0,0021	0,0008	0,0161	57,10	-0,13
FR	0,9972	5,40.10 ⁻¹⁸	0,0448	-0,0199	0,0007	0,0133	68,18	-1,50

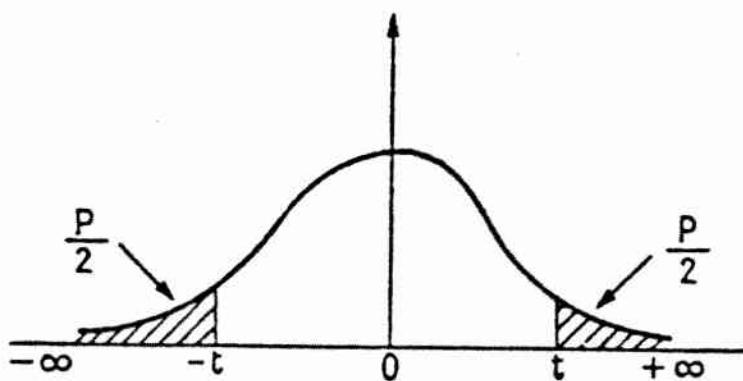
Un seuil de signification, α de 5% sera pris pour tous les tests statistiques. Pour chaque question, vous préciserez les hypothèses statistiques et les tests utilisés.

- 2) A quoi correspond le seuil de signification $\alpha = 5\%$?
- 3) Testez la régression pour les deux relations SA et FR. Quel est le risque associé pour chacune ?
- 4) Définissez la spécificité d'une méthode.
- 5) Evaluatez la spécificité de la méthode décrite.
- 6) Les deux droites sont-elles comparables ?
- 7) De la conclusion de la question 6) qu'en déduisez-vous pour l'utilisation de cette méthode en routine ?

ANNEXES

Table de Student

Valeur de t ayant la probabilité P d'être dépassée en module



$\frac{P}{2}$	0.90	0.80	0.70	0.60	0.50	0.40	0.30	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01
1	0.156	0.325	0.510	0.727	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657
2	0.142	0.189	0.445	0.617	0.816	1.061	1.366	1.656	2.920	4.303	6.9e5	9.925
3	0.137	0.277	0.424	0.584	0.765	0.976	1.250	1.638	2.353	3.162	4.541	5.641
4	0.134	0.271	0.414	0.569	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604
5	0.132	0.267	0.408	0.559	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032
6	0.131	0.265	0.404	0.553	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707
7	0.130	0.263	0.402	0.549	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499
8	0.130	0.262	0.399	0.546	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355
9	0.129	0.261	0.398	0.543	0.703	0.883	1.100	1.363	1.833	2.262	2.821	3.250
10	0.129	0.260	0.397	0.542	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169
11	0.129	0.260	0.396	0.540	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106
12	0.128	0.259	0.395	0.539	0.695	0.973	0.673	1.356	1.762	2.179	2.681	3.055
13	0.128	0.259	0.394	0.538	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012
14	0.128	0.258	0.393	0.537	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977
15	0.128	0.258	0.393	0.536	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947
16	0.128	0.258	0.392	0.535	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921
17	0.128	0.257	0.392	0.534	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898
18	0.127	0.257	0.392	0.534	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878
19	0.127	0.257	0.391	0.533	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861
20	0.127	0.257	0.391	0.533	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845
21	0.127	0.257	0.391	0.532	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831
22	0.127	0.256	0.390	0.532	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819
23	0.127	0.256	0.390	0.532	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807
24	0.127	0.256	0.390	0.531	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.777
25	0.127	0.256	0.390	0.531	0.684	0.856	1.058	1.315	1.708	2.060	2.485	2.757
26	0.127	0.256	0.390	0.531	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779
27	0.127	0.256	0.389	0.531	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771
28	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763
29	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756
30	0.127	0.256	0.389	0.530	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750
31	0.12566	0.25335	0.38532	0.52440	0.67449	0.84162	1.03643	1.28155	1.64485	1.95996	2.32634	2.57582

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2013-2014**

Examen écrit du 15 janvier 2013

Durée de 45 min

Exercice 1 :

On veut estimer la masse moyenne d'un lot de comprimés, fabriqué par 3 machines différentes à comprimer (réglées pour produire des comprimés de même masse nominale, figurant sur le conditionnement).

Pour cela, on extrait 3 échantillons de 50 comprimés chacun, un par machine.

1. Par quoi va-t-on estimer la masse moyenne du lot ? Expliciter (sans formule).
2. Pour pouvoir faire cette estimation :
 - a. Que faut-il vérifier au préalable ?
 - b. Avec quel test ?
 - c. Le test donne $p=0,53$. Conclure sur la possibilité de l'estimation.

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

Exercice 2 :

On développe une procédure analytique pour déterminer le profil pharmacocinétique d'un antibiotique dans le plasma.

On prépare une gamme constituée de 7 niveaux de concentrations différentes dans le plasma. Pour chaque niveau, 4 solutions sont préparées et analysées. La régression linéaire obtenue à partir de ces analyses est calculée et on obtient les valeurs résumées dans le tableau suivant :

$Y=aX+b$	valeur	ecartype	Statistique t
b	0,1728	0,2488	0,6943
a	0,9987	0,0014	695,9378

Y=Réponse et X= concentration en mg/L

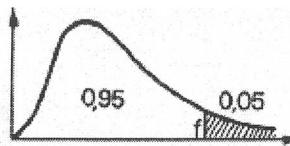
1. Dans ce cas de procédure analytique, quels sont les critères de validation qu'il faut vérifier ?
2. La pente et l'ordonnée à l'origine obtenues à partir des résultats de ces analyses, sont-elles statistiquement valides ?
3. Quelles sont les définitions littérale et mathématique de la limite de quantification ?
4. La solution de concentration la plus basse est égale à 0,65mg/L. Est-ce que cette concentration peut être utilisée dans l'intervalle de mesure ? justifier.
5. Quelles sont les concentrations minimum et maximum qui doivent être choisies pour l'intervalle de mesure de cette procédure analytique ?

Table de student

ddl	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Table : Loi de Fisher-Snedecor

$F(v_1; v_2)$ ayant la probabilité 0,05 d'être dépassées



$v_2 \backslash v_1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	246	247	247
2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4
3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,76	8,73	8,71	8,70	8,69	8,68	8,67	
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86	5,84	5,83	5,82
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62	4,60	4,59	4,58
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94	3,92	3,91	3,90
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51	3,49	3,48	3,47
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22	3,20	3,19	3,17
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01	2,99	2,97	2,96
10	4,90	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85	2,83	2,81	2,80
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72	2,70	2,69	2,67
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62	2,60	2,58	2,57
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53	2,51	2,50	2,48
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46	2,44	2,43	2,41
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40	2,38	2,37	2,35
16	4,49	3,03	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,46	2,42	2,40	2,37	2,35	2,33	2,32	2,30
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,41	2,38	2,35	2,33	2,31	2,29	2,27	2,26
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,37	2,34	2,31	2,29	2,27	2,25	2,23	2,22
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,34	2,31	2,28	2,26	2,23	2,21	2,20	2,18
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18	2,17	2,15
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18	2,16	2,14	2,12
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,26	2,23	2,20	2,17	2,15	2,13	2,11	2,10
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,23	2,20	2,18	2,15	2,13	2,11	2,09	2,07
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,21	2,18	2,15	2,13	2,11	2,09	2,07	2,05
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,20	2,16	2,14	2,11	2,09	2,07	2,05	2,04
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,18	2,15	2,12	2,09	2,07	2,05	2,03	2,02
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,17	2,13	2,10	2,08	2,06	2,04	2,02	2,00
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,15	2,12	2,09	2,06	2,04	2,02	2,00	1,99
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,14	2,10	2,08	2,05	2,03	2,01	1,99	1,97
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01	1,99	1,98	1,96
32	4,15	3,29	2,90	2,67	2,51	2,40	2,31	2,24	2,19	2,14	2,10	2,07	2,04	2,01	1,99	1,97	1,95	1,94
34	4,13	3,28	2,88	2,65	2,49	2,38	2,29	2,23	2,17	2,12	2,08	2,05	2,02	1,99	1,97	1,95	1,93	1,92
36	4,11	3,26	2,87	2,63	2,48	2,36	2,28	2,21	2,15	2,11	2,07	2,03	2,00	1,98	1,95	1,93	1,92	1,90
38	4,10	3,24	2,85	2,62	2,46	2,35	2,26	2,19	2,14	2,09	2,05	2,02	1,99	1,96	1,94	1,92	1,90	1,88
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92	1,90	1,89	1,87
42	4,07	3,22	2,83	2,59	2,44	2,32	2,24	2,17	2,11	2,06	2,03	1,99	1,96	1,93	1,91	1,89	1,87	1,86
44	4,06	3,21	2,82	2,58	2,43	2,31	2,23	2,16	2,10	2,05	2,01	1,98	1,95	1,92	1,90	1,88	1,86	1,84
46	4,05	3,20	2,81	2,57	2,42	2,30	2,22	2,15	2,09	2,04	2,00	1,97	1,94	1,91	1,89	1,87	1,85	1,83
48	4,04	3,19	2,80	2,57	2,41	2,29	2,21	2,14	2,08	2,03	1,99	1,96	1,93	1,90	1,88	1,86	1,84	1,82
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03	1,99	1,95	1,92	1,89	1,87	1,85	1,83	1,81
55	4,02	3,16	2,77	2,54	2,38	2,27	2,18	2,11	2,06	2,01	1,97	1,93	1,90	1,88	1,85	1,83	1,81	1,79
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,95	1,92	1,89	1,86	1,84	1,82	1,80	1,78
65	3,99	3,14	2,75	2,51	2,36	2,24	2,15	2,08	2,03	1,98	1,94	1,90	1,87	1,85	1,82	1,80	1,78	1,76
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,14	2,07	2,02	1,97	1,93	1,89	1,86	1,84	1,81	1,79	1,77	1,75
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,13	2,06	2,00	1,95	1,91	1,88	1,84	1,82	1,79	1,77	1,75	1,73
90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	2,20	2,11	2,04	1,99	1,94	1,90	1,86	1,83	1,80	1,78	1,76	1,74	1,72
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93	1,89	1,85	1,82	1,79	1,77	1,75	1,73	1,71
125	3,92	3,07	2,68	2,44	2,29	2,17	2,08	2,01	1,96	1,91	1,87	1,83	1,80	1,77	1,75	1,72	1,70	1,69
150	3,90	3,06	2,66	2,43	2,27	2,16	2,07	2,00	1,94	1,89	1,85	1,82	1,79	1,76	1,73	1,71	1,69	1,67
200	3,89	3,04	2,65	2,42	2,26	2,14	2,06	1,98	1,93	1,88	1,84	1,80	1,77	1,74	1,72	1,69	1,67	1,66
300	3,87	3,03	2,63	2,40	2,24	2,13	2,04	1,97	1,91	1,86	1,82	1,78	1,75	1,72	1,70	1,68	1,66	1,64
500	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,77	1,74	1,71	1,69	1,66	1,64	1,62
1000	3,85	3,00	2,61	2,38	2,22	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,76	1,73	1,70	1,68	1,65	1,63	1,61
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88	1,83	1,79	1,75	1,72	1,69	1,67	1,64	1,62	1,60

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2013-2014**

Examen écrit du 23mai 2014

Durée de 45 min

Partie 1 :

Définir et illustrer par un exemple les trois types de référentiels utilisés en Assurance et Contrôle qualité.

Partie 2 :

On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification des tests.

A l'aide d'un chromatographe, on mesure pour 5 solutions (de concentration respectivement 1 – 2,5 – 5 – 10 – et 15 mg.l⁻¹) une aire de pic.

On calcule l'équation de la droite de régression de l'aire de pic en fonction de la concentration.

On désire savoir si la prédition de la réponse de l'aire de pic par la régression linéaire pour une concentration nulle est compatible avec la valeur 0.

1. Pour cela, que compare-t-on ?
2. Formuler l'hypothèse nulle (H_0)
3. Quel test statistique peut-on utiliser ?
4. On trouve une p-value = 0,0001. Quelle conclusion peut-on donner (sur l'hypothèse et la prédition)

Partie 3 :

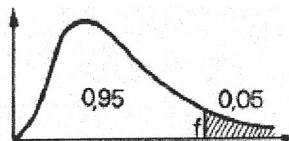
1. En quoi consiste la qualification d'un instrument de mesure ?
2. Pour évaluer la répétabilité des longueurs d'ondes d'un spectrophotomètre UV-visible, le laboratoire X a effectué des mesures d'absorbance à 257 nm d'une solution S de K₂Cr₂O₇ à 4mg/L dans l'acide sulfurique à 0,005M. A partir des données obtenues ci-dessous, évaluer la répétabilité de cet appareil, est-elle conforme ?

N° mesure	Absorbance de S
1	0,056
2	0,056
3	0,055
4	0,056
5	0,056
6	0,057

3. Quels autres paramètres doivent être vérifiés pour la qualification du spectrophotomètre UV/Visible ?

Table : Loi de Fisher-Snedecor

$F(v_1; v_2)$ ayant la probabilité 0,05 d'être dépassées



$v_2 \backslash v_1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	101	200	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	246	247	247
2	18.5	19.0	19.2	19.2	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	8.67
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	5.82
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	4.58
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	3.90
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	3.47
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	3.17
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	2.96
10	4.90	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	2.80
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	2.67
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	2.57
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	2.48
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.49	2.46	2.44	2.43	2.41
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	2.35
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.40	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	2.30
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	2.26
18	4.41	3.53	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	2.22
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	2.18
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	2.15
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	2.12
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	2.10
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.23	2.20	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.21	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07	2.05
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.20	2.16	2.14	2.11	2.09	2.07	2.05	2.04
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.18	2.15	2.12	2.09	2.07	2.05	2.03	2.02
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.17	2.13	2.10	2.08	2.06	2.04	2.02	2.00
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.15	2.12	2.09	2.06	2.04	2.02	2.00	1.99
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.14	2.10	2.08	2.05	2.03	2.01	1.99	1.97
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.13	2.09	2.06	2.04	2.01	1.99	1.98	1.96
32	4.15	3.29	2.67	2.51	2.40	2.31	2.24	2.19	2.14	2.10	2.07	2.04	2.01	1.99	1.97	1.95	1.94	
34	4.13	3.28	2.65	2.49	2.38	2.29	2.23	2.17	2.12	2.08	2.05	2.02	1.99	1.97	1.95	1.93	1.92	
36	4.11	3.26	2.67	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15	2.07	2.03	2.00	1.98	1.95	1.93	1.92	1.90	
38	4.10	3.24	2.65	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14	2.09	2.05	2.02	1.99	1.96	1.94	1.92	1.90	
40	4.08	3.23	2.64	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.04	2.00	1.97	1.95	1.92	1.90	1.89	
42	4.07	3.22	2.63	2.59	2.44	2.32	2.24	2.17	2.11	2.06	2.03	1.99	1.96	1.93	1.91	1.89	1.87	
44	4.06	3.21	2.62	2.58	2.43	2.31	2.23	2.16	2.10	2.05	2.01	1.98	1.95	1.92	1.90	1.88	1.86	
46	4.05	3.20	2.61	2.57	2.42	2.30	2.22	2.15	2.09	2.04	2.00	1.97	1.94	1.91	1.89	1.87	1.85	
48	4.04	3.19	2.60	2.57	2.41	2.29	2.21	2.14	2.07	2.02	1.99	1.96	1.93	1.90	1.88	1.86	1.84	
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03	1.99	1.95	1.92	1.89	1.87	1.85	1.83	
55	4.02	3.16	2.77	2.54	2.38	2.27	2.18	2.11	2.06	2.01	1.97	1.93	1.90	1.88	1.85	1.83	1.81	
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.95	1.92	1.89	1.86	1.84	1.82	1.80	
65	3.99	3.14	2.75	2.51	2.36	2.24	2.15	2.08	2.03	1.98	1.94	1.90	1.87	1.85	1.82	1.80	1.78	
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	2.23	2.14	2.07	2.02	1.97	1.93	1.89	1.86	1.84	1.81	1.79	1.77	
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95	1.91	1.88	1.84	1.82	1.79	1.77	1.75	
90	3.95	3.10	2.71	2.47	2.32	2.20	2.11	2.04	1.99	1.94	1.90	1.86	1.83	1.80	1.78	1.76	1.74	
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.97	1.93	1.89	1.85	1.82	1.79	1.77	1.75	1.73	
125	3.92	3.07	2.68	2.44	2.29	2.17	2.08	2.01	1.96	1.91	1.87	1.83	1.80	1.77	1.75	1.72	1.70	
150	3.90	3.06	2.66	2.43	2.27	2.16	2.07	2.00	1.94	1.89	1.85	1.82	1.79	1.76	1.73	1.71	1.69	
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88	1.84	1.80	1.77	1.74	1.72	1.69	1.67	
300	3.87	3.03	2.63	2.40	2.24	2.13	2.04	1.97	1.91	1.86	1.82	1.78	1.75	1.72	1.70	1.68	1.66	
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.81	1.77	1.74	1.71	1.69	1.66	1.64	
1000	3.85	3.00	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84	1.80	1.76	1.73	1.70	1.68	1.65	1.63	
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.79	1.75	1.72	1.69	1.67	1.64	1.62	1.60

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2012-2013**

Examen écrit du 16 janvier 2013

Durée de 45 min

Le document comprend 4 pages.

Question 1 :

Dans quels buts sont réalisés les contrôles et les validations de méthodes et de procédés tout au long du cycle de vie des médicaments?

Question 2 :

On prendra $\alpha=5\%$ comme seuil de signification des tests.

On veut comparer la quantité en substance active (s.a.) dans 3 lots de comprimés.

On extrait de chaque lot 20 comprimés.

- Peut-on comparer les quantités moyennes de s.a. 2 à 2 avec un test t de Student (si les conditions d'application le permettent). Pourquoi ?
- Quel test statistique peut-on utiliser ?
- A quelle(s) condition(s), et avec quel(s) test(s) les vérifier ? Si elles ne le sont pas, quel test pourrait-on faire ?
- On trouve une p-value = 0,01. Quelle(s) conclusion(s) peut-on en tirer et que faire par la suite ?

Question 3 :

Nous souhaitons valider une méthode de dosage par chromatographie liquide haute performance pour la vérification de la teneur en substance active dans un lot de comprimés. Pour cela une gamme de formes reconstituées a été effectuée en effectuant 5 niveaux de concentrations répétés sur 3 jours différents.

Les paramètres de la régression linéaire ($Y=aX+b$) obtenue à partir de ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	valeur	Ecart-type
b	0,10577	0,08605
a	3,32423	0,20325
Coefficient de détermination	0,9536	

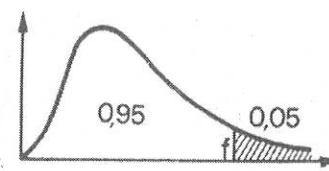
- Quels sont les critères de validation qui doivent être vérifiés pour valider la méthode de dosage ?
- La gamme de forme reconstituée est-elle linéaire, justifier ?

Table de student

d.d.l.\alpha	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,1584	1,0000	1,9626	3,0777	6,3137	12,7062	31,8210	63,6559	636,5776
2	0,1421	0,8165	1,3862	1,8856	2,9200	4,3027	6,9345	9,9250	31,5998
3	0,1366	0,7649	1,2498	1,6377	2,3534	3,1824	4,5407	5,8408	12,9244
4	0,1338	0,7407	1,1896	1,5332	2,1318	2,7765	3,7469	4,6041	8,6101
5	0,1322	0,7267	1,1558	1,4759	2,0150	2,5706	3,3649	4,0321	6,8885
6	0,1311	0,7176	1,1342	1,4398	1,9432	2,4469	3,1427	3,7074	5,9587
7	0,1303	0,7111	1,1132	1,4149	1,8946	2,3646	2,9979	3,4995	5,4081
8	0,1297	0,7064	1,1031	1,3968	1,8595	2,3060	2,8965	3,3554	5,0414
9	0,1293	0,7027	1,0937	1,3830	1,8331	2,2622	2,8214	3,2498	4,7809
10	0,1289	0,6998	1,0931	1,3722	1,8125	2,2281	2,7338	3,1693	4,5868
11	0,1286	0,6974	1,0877	1,3634	1,7959	2,2010	2,7181	3,1058	4,4369
12	0,1283	0,6955	1,0832	1,3562	1,7823	2,1788	2,6310	3,0545	4,3178
13	0,1281	0,6938	1,0735	1,3502	1,7709	2,1604	2,6503	3,0123	4,2209
14	0,1280	0,6924	1,0733	1,3450	1,7613	2,1448	2,6245	2,9768	4,1403
15	0,1278	0,6912	1,0735	1,3406	1,7531	2,1315	2,6025	2,9467	4,0728
16	0,1277	0,6901	1,0711	1,3368	1,7459	2,1199	2,5335	2,9208	4,0149
17	0,1276	0,6892	1,0630	1,3334	1,7396	2,1098	2,5369	2,8982	3,9651
18	0,1274	0,6884	1,0672	1,3304	1,7341	2,1009	2,5524	2,8784	3,9217
19	0,1274	0,6876	1,0655	1,3277	1,7291	2,0930	2,5395	2,8609	3,8833
20	0,1273	0,6870	1,0640	1,3253	1,7247	2,0860	2,5280	2,8453	3,8496
21	0,1272	0,6864	1,0627	1,3232	1,7207	2,0796	2,5176	2,8314	3,8193
22	0,1271	0,6858	1,0614	1,3212	1,7171	2,0739	2,5083	2,8188	3,7922
23	0,1271	0,6853	1,0603	1,3195	1,7139	2,0687	2,4999	2,8073	3,7676
24	0,1270	0,6848	1,0593	1,3178	1,7109	2,0639	2,4922	2,7970	3,7454
25	0,1269	0,6044	1,0534	1,3163	1,7001	2,0595	2,4051	2,7074	3,7251

Table : Loi de Fisher-Snedecor

VALEURS f DE LA VARIABLE DE FISHER-SNEDECOR $F(v_1; v_2)$
AYANT LA PROBABILITÉ 0.05 D'ÊTRE DÉPASSÉES



v_2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	10.1	20.0	21.6	22.5	23.0	23.4	23.7	23.9	24.1	24.2	24.3	24.4	24.5	24.5	24.6	24.6	24.7	24.7
2	18.5	19.0	19.2	19.2	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	8.67
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	5.82
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	4.58
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	3.90
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	3.47
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	3.17
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	2.96
10	4.90	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	2.80
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	2.67
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	2.57
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	2.48
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.48	2.46	2.44	2.43	2.41
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	2.35
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	2.30
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	2.26
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	2.22
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	2.18
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	2.15
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	2.12
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	2.10
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.23	2.20	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.21	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07	2.05
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.20	2.16	2.14	2.11	2.09	2.07	2.05	2.04
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.18	2.15	2.12	2.09	2.07	2.05	2.03	2.02
27	4.71	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.17	2.13	2.10	2.08	2.06	2.04	2.02	2.00
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.15	2.12	2.09	2.06	2.04	2.02	2.00	1.99
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.14	2.10	2.08	2.05	2.03	2.01	1.99	1.97
30	4.17	3.32	2.92	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.13	2.09	2.06	2.04	2.01	1.99	1.98	1.96	
32	4.15	3.29	2.90	2.67	2.51	2.40	2.31	2.24	2.19	2.14	2.10	2.07	2.04	2.01	1.99	1.97	1.95	1.94
34	4.13	3.28	2.88	2.65	2.49	2.38	2.29	2.23	2.17	2.12	2.08	2.05	2.02	1.99	1.97	1.95	1.93	1.92
36	4.11	3.26	2.87	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15	2.11	2.07	2.03	2.00	1.98	1.95	1.93	1.92	1.90
38	4.10	3.24	2.85	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14	2.09	2.05	2.02	1.99	1.96	1.94	1.92	1.90	1.88
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.04	2.00	1.97	1.95	1.92	1.90	1.89	1.87
42	4.07	3.22	2.83	2.59	2.44	2.32	2.24	2.17	2.11	2.06	2.03	1.99	1.96	1.93	1.91	1.89	1.87	1.86
44	4.06	3.21	2.82	2.58	2.43	2.31	2.23	2.16	2.10	2.05	2.01	1.98	1.95	1.92	1.90	1.88	1.86	1.84
46	4.05	3.20	2.81	2.57	2.42	2.30	2.22	2.15	2.09	2.04	2.00	1.97	1.94	1.91	1.89	1.87	1.85	1.83
48	4.04	3.19	2.80	2.57	2.41	2.29	2.21	2.14	2.08	2.03	1.99	1.96	1.93	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03	1.99	1.95	1.92	1.89	1.87	1.85	1.83	1.81
55	4.02	3.16	2.77	2.54	2.38	2.27	2.18	2.11	2.06	2.01	1.97	1.93	1.90	1.88	1.85	1.83	1.81	1.79
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.95	1.92	1.89	1.86	1.84	1.82	1.80	1.78
65	3.99	3.14	2.75	2.51	2.36	2.24	2.15	2.08	2.03	1.98	1.94	1.90	1.87	1.85	1.82	1.80	1.78	1.76
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	2.23	2.14	2.07	2.02	1.97	1.93	1.89	1.86	1.84	1.81	1.79	1.77	1.75
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95	1.91	1.88	1.84	1.82	1.79	1.77	1.75	1.73
90	3.95	3.10	2.71	2.47	2.32	2.20	2.11	2.04	1.99	1.94	1.90	1.86	1.83	1.80	1.78	1.76	1.74	1.72
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.97	1.93	1.89	1.85	1.82	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71
125	3.92	3.07	2.68	2.44	2.29	2.17	2.08	2.01	1.96	1.91	1.87	1.83	1.80	1.77	1.75	1.72	1.70	1.69
150	3.90	3.06	2.66	2.43	2.27	2.16	2.07	2.00	1.94	1.89	1.85	1.82	1.79	1.76	1.73	1.71	1.69	1.67
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88	1.84	1.80	1.77	1.74	1.72	1.69	1.67	1.66
300	3.87	3.03	2.63	2.40	2.24	2.13	2.04	1.97	1.91	1.86	1.82	1.78	1.75	1.72	1.70	1.68	1.66	1.64
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.81	1.77	1.74	1.71	1.69	1.66	1.64	1.62
1000	3.85	3.00	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84	1.80	1.76	1.73	1.70	1.68	1.65	1.63	1.61
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.79	1.75	1.72	1.69	1.67	1.64	1.62	1.60

Examen UE PL3.10 Contrôle Qualité : Approche statistique et validation de méthodes

**3^{ème} année des études pharmaceutiques
2012-2013**

Examen écrit du 5 juin 2013

Durée de 45 min

Exercice 1

On veut étudier l'association linéaire entre 2 quantités.

- a) Quel(s) paramètre(s) peut-on étudier.
- b) Quel test(s) statistique(s) peut-on utiliser ?
- c) Formuler l'hypothèse nulle (H_0) (plusieurs formulations possibles)
- d) On trouve une p-value = 0,01. Quelle(s) conclusion(s) peut-on donner (sur l'hypothèse et l'association)

On prendra $\alpha = 5\%$ comme seuil de signification des tests.

Exercice 2

Vous vous proposez de valider une procédure analytique utilisant une méthode de dosage spectrophotométrique du paracétamol dans des solutions injectables commercialisées par un laboratoire pharmaceutique.

Vous réalisez vous même le même jour, avec le même appareillage, 5 déterminations consécutives sur une solution injectable de référence dont la concentration théorique en paracétamol est de 10 mg/mL. La moyenne de vos 5 résultats est égale à 9,8 mg/mL et l'écart-type de ces 5 valeurs est de 0,1 mg/mL.

- a) Quel critère de validation testez-vous ? Donnez sa définition.
- b) Calculez ce critère. Que pensez-vous de la valeur obtenue.
- c) Avant de procéder à la validation de la procédure analytique que doit-on effectuer ?
- d) Dans ce contexte, citez un référentiel qui définit quels critères doivent être validés ?