

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES



Faculté des Technologie

Département Génie des procédés

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie Chimique

Thème:

*Analyse physico chimique d'un produit pharmaceutique par
chromatographie liquide (HPLC)*

Présenté et soutenu publiquement

Le 02/07/2024

Par Mlles Chafai Asmaa et

Amari Asma

Devant le jury composé de :

F.Boumechhour	MCA	UMBB	Présidente
H.Baloul	MCA	UMBB	Examinateur
Z.Yahia	MAB	USTHB	Examinatrice
N.Ouazene	MCA	UMBB	Promotrice
A.Mechtaoui	Ingénieur	ANPP	Co promotrice

Année universitaire: 2023–2024

Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité du produit fini est crucial pour garantir sa conformité aux normes réglementaires avant sa commercialisation. Ainsi notre stage effectué au niveau de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), a porté sur le contrôle physico-chimique d'un médicament sous forme sèche noté dans ce travail, comprimé X, ce dernier est prélevé au niveau des stocks d'une usine de production.

L'objectif principal de ce travail est de vérifier la conformité du comprimé X (principe actif, produit fini et impuretés) selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Les contrôles effectués indiquent que le médicament, objet de l'étude, est conforme aux normes de qualité prescrites, garantissant ainsi qu'il peut être utilisé en toute sécurité par les patients. Ces conclusions positives valident l'efficacité des procédés de fabrication et expriment l'importance des processus de contrôle qualité avant la mise sur le marché d'un médicament,

Mots clés : Contrôle qualité, ANPP, laboratoire physico-chimie, principe actif, impuretés, HPLC

ملخص

في صناعة الأدوية، يعد ضمان جودة المنتج النهائي أمرًا حاسمًا لضمان الامتثال للمعايير التنظيمية قبل طرحه في السوق. لذلك، تركزت فترة تدريبنا في الوكالة الوطنية للمنتجات الصيدلانية (ANPP) على الفحص الفيزيائي والكيميائي لدواء في شكل جاف مذكور في هذا العمل، وهو قرص X، تم أخذه من مخزون مصنع الإنتاج. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو التحقق من مطابقة قرص X (المادة الفعالة، المنتج النهائي والشوائب) وفقًا لتوصيات دستور الأدوية الأوروبي الإصدار التاسع.

تشير الفحوصات التي تم إجراؤها إلى أن الدواء موضوع الدراسة يتوافق مع معايير الجودة المحددة، مما يضمن أنه يمكن استخدامه بأمان من قبل المرضى. تؤكد هذه النتائج الإيجابية فعالية عمليات التصنيع وتبرز أهمية عمليات مراقبة الجودة قبل طرح الدواء في السوق.

الكلمات المفتاحية: مراقبة الجودة، ANPP، مخبر الفيزيائي والكيميائي، المادة الفعالة، الشوائب،

HPLC

Summary

In the pharmaceutical industry, quality control of the finished product is crucial to ensure its compliance with regulatory standards before it is marketed. Our internship at the National Agency for Pharmaceutical Products (ANPP) focused on the physicochemical control of a dry form medication referred to in this work as tablet X, which was sampled from the production plant's stocks.

The main objective of this work is to verify the compliance of tablet X (active ingredient, finished product, and impurities) according to the recommendations of the European Pharmacopoeia 9th edition.

The tests performed indicate that the medication under study complies with the prescribed quality standards, thus ensuring it can be safely used by patients. These positive conclusions validate the effectiveness of the manufacturing processes and highlight the importance of quality control procedures before a medication is released to the market.

Keywords: Quality control, ANPP, physicochemical laboratory, active ingredient, impurities, HPLC



Remerciements

Louange à Allah, Dieu le tout-puissant qui nous a guidés dans la bonne vie de la science et de la connaissance et qui nous a donné la patience et la force pour poursuivre et dépasser tous les obstacles.

Nous adressons nos profondes gratitudes et nos sincères remerciements à notre promotrice Mm Ouazene Naima. D'avoir accepté de nous encadrer et nous orienter tout au long de notre travail, on la remercie pour le soutien qu'elle nous a apporté, sa grande disponibilité, sa confiance, sa patience, sa gentillesse et ses remarques.

*Nous remercions particulièrement notre Co-promotrice Mm **Mechtaoui Areej**, ingénieur au niveau de laboratoire Chimie 1 de ANPP, de nous avoir guidés tout au long de la réalisation de ce travail. On la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire. Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans son aide.*

*Nos vifs remerciements vont également à Mm **F Boumechhour**. Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire, ainsi qu'à Mr **H Baloul** et Mm **Z Yahia**. Pour avoir pris le temps d'examiner ce mémoire.*

Sans oublier de remercier vivement l'équipe de laboratoire de notre département, nos remerciements à l'ensemble des enseignants et particulièrement le chef d'option de génie chimique et le chef de département de génie des procédés, les travailleurs de l'administration et les agents de la faculté, pour leur effort durant notre cursus universitaire.

À tous les étudiants de master de la promotion 2024.

Nous adressons nos remerciements à toutes les personnes de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage.

J'exprime ma reconnaissance pour toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.

Merci à tous et à toutes.



Dédicace

Après un parcours académique de plusieurs années rempli de nombreuses difficultés et obstacles, me voici aujourd'hui debout sur le seuil de ma remise de diplôme de Master, fière de mes efforts et de mes réussites.

Louange à Dieu pour ce succès, et que ta satisfaction après avoir été satisfait soit la meilleure des récompenses. À toi, j'offre ce succès, la réalisation de mon rêve.

À celui qui a embelli mon nom avec les plus belles épithètes, m'a soutenue sans limites et m'a donné sans compter.

À celui qui m'a donné le courage de défier le monde et m'a guidée vers la connaissance et la morale. Mon premier soutien moral dans ma vie, ma force et mon refuge après Dieu... à ma fierté et mon honneur mon père Mohammed.

À celle pour qui Dieu a fait du paradis la récompense pour ses pieds, m'a tenue et embrassée sur son cœur, m'a facilité les épreuves avec ses prières, ma lumière dans les moments de tristesse, et la chandelle qui éclairait mes nuits sombres, mon énergie et ma réussite ma mère Samira.

À mon frère Rachid, ce succès, je te le dédie avec tout mon amour. Merci d'être le frère extraordinaire que tu es. Ta présence et ton soutien inconditionnel sont ce qui me donne la force d'avancer. Je suis reconnaissante de t'avoir comme frère, et je ne pourrais pas demander mieux. Ta gentillesse, ton humour et ta sagesse font de toi une personne exceptionnelle, et je suis fière de t'avoir à mes côtés.

À ma seule sœur Nadia, tu es plus qu'une sœur pour moi, tu es une amie précieuse, une confidente et une complice. Ta présence dans ma vie est un cadeau inestimable et je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés. Que cette dédicace soit le reflet de mon amour pour toi, de mon admiration pour la personne extraordinaire que tu es. Ta force, ta gentillesse et ta générosité illuminent ma vie et celle de tant d'autres.

À mon amie précieuse, Asma, et sa famille, qui ont été une source inestimable de soutien et de motivation tout au long de mon parcours universitaire. Sans toi, ce voyage n'aurait pas été aussi riche et mémorable.

À toute ma famille et mes amis, je vous offre cette réussite, le fruit de mon succès tant désiré.

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre amour.

Aujourd'hui, j'ai achevé le premier fruit de mes efforts. Je prie Dieu de m'enseigner ce que j'ignore et de faire de mon savoir un argument en ma faveur, et non contre moi.

Chafai Asmaa

Dédicace

Après des années de travail acharné et de persévérance, je me tiens aujourd'hui sur le point de recevoir mon diplôme de Master, remplie de fierté pour les obstacles surmontés et les succès obtenus. Je remercie Dieu pour cette réussite et espère que Sa satisfaction sera ma plus belle récompense. Ce succès, la réalisation de mon rêve, est dédié à tous ceux qui m'ont soutenue.

À mon père, Nourredine, qui a toujours embelli mon nom avec des mots bienveillants, m'a soutenue sans limites et m'a donné sans compter. Tu m'as inculqué le courage de défier le monde, guidée vers la connaissance et la morale. Mon premier soutien moral, ma force et mon refuge après Dieu... À toi, papa, mon honneur et ma fierté, je dédie ce succès. Ta sagesse, ton amour et tes encouragements ont été mes piliers tout au long de ce voyage.

À ma mère, Akila, à qui Dieu a attribué le paradis sous ses pieds, qui m'a tenue et embrassée sur son cœur, et a facilité mes épreuves par ses prières. Tu as été ma lumière dans les moments sombres, la chandelle éclairant mes nuits difficiles, mon énergie et ma réussite.

Maman, ta tendresse, ton amour et ta foi inébranlable en moi m'ont donné la force de persévérer. Je te dois tout et te dédie ce diplôme avec toute mon affection et ma reconnaissance.

À mes frères bien-aimés, Abderrahmane, Yasser et Islam, qui ont été des sources constantes de soutien et de motivation dans les moments les plus difficiles. Abderrahmane, ta sagesse et ton calme m'ont souvent guidée. Yasser, ton humour et ta joie de vivre ont souvent remonté mon moral. Islam, ta détermination et ton énergie m'ont inspirée. Chacun de vous a contribué à mon parcours, et je vous remercie de tout cœur.

Ma petite sœur Nada, Tu es mon rayon de soleil, on sourire et ton amour inconditionnel ont toujours été une source de réconfort pour moi. Ce succès, je te le dédie avec tout mon amour. Merci d'être la sœur merveilleuse que tu es.

À mon amie précieuse, Asmaa, et sa famille généreuse, qui m'ont soutenue tout au long de mes études, ce diplôme est également le vôtre. Votre loyauté, votre écoute et votre gentillesse ont été un cadeau inestimable.

À toute ma famille et mes amis, je vous dédie cette réussite, fruit de mon travail et de votre soutien indéfectible. Aujourd'hui, je récolte les fruits de mes efforts et je prie Dieu de faire de mon savoir un atout pour moi.

Amari Asma

Résumé

Remerciement

Dédicace

Sommaire	I
Liste des tableaux	IV
Liste des figures	V
Liste des abréviations	VII
Introduction Générale.....	1

Chapitre I : Généralités sur Les Médicaments

I.1 Définition.....	6
I.2 Composition médicamenteuse	6
I.2.1 Principe actif.....	6
I.2.2 Excipient	6
I.3 Différentes formes médicamenteuses	6
I.3.1 La forme solide	7
I.3.2 forme liquide.....	8
I.4 Classification des médicaments	9
I.5 La consommation mondiale des médicaments	10
I.6 La réglementation Algérienne des médicaments	11
I.7 L'industrie pharmaceutique	12
I.7.1 Historique.....	12

CHAPITRE II : Contrôle qualité des médicaments

II.1 Qualité	15
II.1.1 Définition.....	15
II.1.2 La qualité pharmaceutique.....	15
II.1.3 Assurance qualité.....	16
II.2 Définition de la norme	17

Sommaire

II.2.1 Les normes ISO	17
II.2.2 La norme AFNOR	18
II.3 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire	18
II.3.1 Définition.....	18
II.3.2 Processus des inspections BPL.....	18
II.4 Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	18
II.4.1 Définition.....	18
II.4.2 Les objectifs des BPF	19
II.5 La pharmacopée.....	19
II.5.1 Définition.....	19
II.5.2 La pharmacopée européenne	19
II.6 Contrôle qualité des médicaments	20
II.6.1 But du contrôle de la qualité.....	20
II.6.2 Caractéristique physico-chimique	20
II.6.3 Contrôle microbiologique.....	20
II.6.4 Contrôle toxicologique	20
II.9 Autorisation de mise sur le marché.....	21
II.10 Présentation de l'entreprise (ANPP).....	21
II.10.1.Organigramme	24

CHAPITRE III : Matériel et méthodes

III.1 Contrôle physico chimique de produit fini.....	26
III.2 Matériel du travail	26
III.2.1 Filtration sous vide	26
III.2.2 Nettoyeur à ultrasons.....	27
III.2.3 pH-mètres	27
III.2.4 Filtre seringue.....	28

Sommaire

III.2.5 Chromatographie liquide à haute performance	29
III.3 Méthodes	31
CHAPITRE IV : Résultats et discussion	
IV Identification et dosage du PA dans le comprimé X	38
IV.1 Dosage du PA par HPLC	38
IV.2 Identification de PA	39
IV.3 Les impuretés.....	44
Conclusion Générale	52
Références Bibliographique	53
Annexes	59

Liste des Tableaux

Chapitre I : Généralités sur Les Médicaments

Tableau I.1 : Classification thérapeutiques des médicaments	9
---	---

CHAPITRE III : Matériel et méthodes

Tableau III.1 : Conditions chromatographiques pour le dosage.....	32
---	----

Tableau III.2 : Condition chromatographie pour les impuretés de PA1	35
---	----

Tableau III.3 : Conditions chromatographiques pour les impuretés de PA2	36
---	----

CHAPITRE IV : Résultats et discussion

Tableau IV.1 : Résultat de chromatogramme dosage de PA dans la solution standard1	39
---	----

Tableau IV.2 : Résultats de chromatographie de standard1	41
--	----

Tableau IV.3: Résultats de chromatographie de l'échantillon	43
---	----

Tableau IV.4: Comparaison de l'échantillon au standard.....	43
---	----

Tableau IV.5 : Résultats chromatographiques (échantillon imp PA1)	45
---	----

Tableau IV.6 : Résultats chromatographiques (échantillon imp PA2)	46
---	----

Tableau IV.7 : les impuretés de PA1	48
---	----

Tableau IV.8 : les impuretés de PA2	50
---	----

Annexe

Tableau 1 : Résultat Chromatographique de solvant imp PA1 à 268nm.....	61
--	----

Tableau 2 : Résultat chromatographique de phase mobile imp PA1	61
--	----

Tableau 3 :Résultat chromatographique de Std imp PA1	62
--	----

Tableau 4 : Résultats chromatographique de phase mobile imp PA2	63
---	----

Tableau 5 : Résultat chromatographique de Std imp PA2.....	64
--	----

Liste des Figures

Chapitre I : Généralités sur Les Médicaments

Figure I.1 : Répartition de la consommation mondiale de médicament [15]	11
FigureI.2 : Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique [17]	12
FigureI.3 : Composantes et articulations temporelles d'un processus d'innovation [19]	13

CHAPITRE II : Contrôle qualité des médicaments

Figure II.1 : Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M)	16
FigureII.2 : Représentation d'un processus d'amélioration de la qualité : La roue de Deming.	17

CHAPITRE III : Matériel et méthodes

Figure III.1 : Système de filtration sous vide	26
Figure III.2 : Nettoyeur à ultrasons	27
Figure III.3 : PH-mètre	28
Figure III.4 : filtre seringue 0.45 µm	29
Figure III .5 : Appareil HPLC utilisé	30
Figure III.6: Schéma d'une installation HPLC	31
Figure III.7: Schéma simplifié des composantes de l'HPLC	31
Figure III.9 : Flacons vials remplis	32
Figure III.10 : disposition des flacons vials	33
Figure III.11 : Homogénéisation et de gazéification de l'échantillon du comprimé X	34

CHAPITRE IV : Résultats et discussion

FigureIV.1 : Chromatogramme dosage de PA dans la solution standard1	38
FigureIV.2 : Chromatogramme du dosage de PA dans la solution standard2	38
FigureIV.3 : Chromatogrammes des standards1	40
Figure IV.4 : Chromatogrammes (échantillon à examiner)	42
FigureIV.5 : Chromatogramme d'échantillon impureté PA1	44
Figure IV.6 : Chromatogramme d'échantillon impureté PA2	44

Liste des Figures

Annexe

Figure 1 : Chromatogramme de la phase mobile	60
Figure 2 : Chromatogramme de phase mobile imp PA1	61
Figure 3 : Chromatogramme de Std imp PA1	61
Figure 4 : Chromatogramme de phase mobile imp PA2	63
Figure 5 : chromatogamme de Std imp PA2	64

Liste des Abréviations

J.C	Jésus-Christ
MTC	Médecine Traditionnelle Chinoise
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
IQVIA	IMS Health, Quintiles, Way (via)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ISO	International Organization for Standardization
AFNOR	Association Française de la Normalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
5M	Milieu, Main d'œuvre, Méthodes, Matériel, Matières
PCDA	Plan, Do, Check, Act
BPL	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPF	Les Bonnes Pratiques de Fabrication
USP	Pharmacopée Américaine
JP	Pharmacopée Japonaise
PE	Pharmacopée Européenne
BP	Pharmacopée Britannique
ATU	Autorisations Temporaires d'Utilisation
ANPP	Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICP	Institut Catholique de Paris
PA	Principe Actif
PH	Potentiel Hydrogène
UV	Ultra-Violet
MP	Matière Première

Introduction Générale

Introduction Générale

Autrefois, les humains recouraient aux plantes, aux minéraux et même au règne animal pour trouver des remèdes. Avec le temps et surtout face à l'émergence de maladies de plus en plus graves, ces remèdes naturels se sont révélés inefficaces, ce qui a conduit au développement de nouveaux médicaments variés en termes d'origine, de forme et de spécificités.

L'industrie pharmaceutique se tient en perpétuel développement, elle avance au rythme de la progression des technologies mais aussi grâce à une meilleure compréhension du fonctionnement du corps humain.

Par ailleurs, le développement de l'industrie pharmaceutique s'accompagne d'un contrôle rigoureux des médicaments produits. En effet, Les médicaments, en tant que produits destinés à la santé et au bien-être des patients, doivent être soumis à des tests rigoureux, sur le plan bactériologique et physicochimique, afin de vérifier leur conformité avec les normes et les spécifications requises par les autorités réglementaires et les organismes de santé.

L'analyse physico-chimique d'un produit pharmaceutique est une étape essentielle dans le processus de contrôle qualité visant à garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments. Ces analyses permettent de détecter d'éventuelles impuretés, contaminants, variations de concentration des principes actifs, ainsi que des problèmes de stabilité du médicament, pouvant affecter sa sécurité et son efficacité clinique. En identifiant ces défauts, il devient possible de prendre les mesures correctives nécessaires pour garantir la qualité du produit pharmaceutique, avant sa mise sur le marché et sa distribution aux patients.

L'analyse physico-chimique implique l'utilisation de diverses techniques et méthodes d'analyse, telles que la spectroscopie, la chromatographie, la spectrométrie de masse, la calorimétrie, la dissolution, etc., pour évaluer la qualité du produit à différentes étapes de sa fabrication et de son contrôle.

Le présent travail s'inscrit dans le contexte de contrôle de la qualité physicochimique d'un produit pharmaceutique de forme sèche, et afin de préserver le secret professionnel le médicament étudié sera noté X, cela n'ôte rien de la valeur de ce travail qui a suivi rigoureusement la méthodologie utilisée dans les laboratoires de contrôle pharmaceutique.

Ce projet a été bien mené à au niveau des laboratoires de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), il porte sur l'analyse physico-chimique du comprimé X dans le cadre

Introduction Générale

du contrôle qualité, couvrant à la fois les matières premières et le produit final. Pour ce faire le présent mémoire a été structuré en quatre chapitres.

Le premier chapitre aborde des généralités sur les médicaments, tandis que le deuxième chapitre fournit des informations sur le contrôle qualité des médicaments. Le chapitre trois détaille le matériel et les méthodes utilisés pour l'étude, Enfin, le dernier chapitre exposera les résultats et les discussions de l'étude expérimentale réalisée dans le cadre de ce travail. Et enfin une conclusion générale exposera les résultats ainsi que les perspectives probables de cette étude.

Chapitre I
Généralités sur Les Médicaments

Chapitre I : Généralités sur Les Médicaments

I. Historique

La recherche en pharmacologie et en médecine a une histoire riche et ancienne, remontant aux civilisations anciennes qui utilisaient des remèdes à base de plantes, d'animaux et de minéraux pour traiter divers maux [1]. La médecine et la pharmacie ont longtemps été confondues. Nos ancêtres cherchaient avant tout à trouver des remèdes pour guérir et soulager, en utilisant des plantes, des animaux et des minéraux. Ces remèdes étaient souvent administrés dans un contexte "magico-mystique" par des prêtres, des magiciens, etc. La période antique de l'histoire du médicament commence avec l'invention de l'écriture en Mésopotamie et en Egypte à l'IV^e millénaire avant J.C. et se termine aux alentours du Ve siècle (entre 300 et 600). Les civilisations mésopotamiennes, l'Egypte antique, la Chine ancienne, l'Inde et la civilisation gréco-romaine sont des exemples de cette époque [2].

En Mésopotamie, la guérison était basée sur l'utilisation de substances naturelles telles que les plantes, les minéraux et les produits d'origine animale [3]. Respectivement vers 9000 et vers 8000 av. JC [2]. Les remèdes étaient préparés à partir de plantes cultivées dans des jardins médicaux ou obtenues dans des régions exotiques, reflétant une compréhension ancienne de la relation entre la nature et la santé. Les textes thérapeutiques détaillaient les procédures de préparation et d'application de ces substances sur le corps du patient, mettant en lumière la diversité de la pharmacopée mésopotamienne [3]. Dès 2200 av. JC, une pharmacopée sumérienne répertoriait des préparations à base de 250 espèces d'animaux et de végétaux [1].

La médecine dans l'Égypte antique, pratiquée de 4000 av. J.C. à 525 av. J.-C., a laissé un riche héritage de connaissances médicales. Les Egyptiens anciens ont transmis leurs savoirs à travers des papyrus, des récits de savants grecs et romains, des bas-reliefs et des ostraca. Les médecins étaient spécialisés dans des domaines spécifiques, comme les yeux, la tête ou les dents. Les manuscrits médicaux, tels que le célèbre Papyrus Ebers datant de 1550 av. J.-C., décrivent des rituels magiques, des cas pathologiques, des traitements et des recettes de médicaments. Ces écrits, rédigés en hiéroglyphes, fournissent des informations précieuses sur l'anatomie, la pathologie et la chirurgie de l'époque pharaonique [4].

La médecine traditionnelle chinoise (MTC) est un système de santé ancien axé sur l'équilibre et l'harmonie de l'énergie vitale, le Qi, ainsi que sur les concepts de Yin et Yang. Les praticiens de la MTC utilisent des herbes et des plantes pour créer des formules visant à rétablir l'harmonie du corps. En favorisant un flux sain de Qi et en équilibrant le Yin et le Yang, la MTC cherche à

promouvoir la santé et le bien-être. Cette approche holistique est utilisée depuis des milliers d'années en Chine pour traiter divers maux et maintenir la vitalité [5].

La médecine traditionnelle indienne a une longue histoire et est l'un des plus anciens systèmes médicaux traditionnels au monde. L'Inde se distingue par sa diversité de systèmes de médecine traditionnelle bien établis, tels que l'Ayurveda, le Siddha, l'Unani, le Yoga, la naturopathie et l'homéopathie [6].

Dans la période Gréco-Romane Le premier apport réel est celui d'HIPPOCRATE, La naissance d'Hippocrate en 460 avant J.-C. sur l'île de Cos marque le début de la médecine occidentale. Il se distingue par sa volonté de théoriser la pratique médicale en se basant sur l'observation des maladies et en établissant des principes généraux transmis à ses disciples. Les maximes d'Hippocrate sont enseignées et transmises jusqu'au XVIIIe siècle [7]. Sa pharmacopée, compilée après sa mort sous le nom de "Corpus hippocratum", comprend environ 250 plantes médicinales. Hippocrate est également connu pour la théorie des signatures, qui associe les caractéristiques physiques des plantes aux parties du corps qu'elles peuvent soigner, en suivant le principe "Les semblables soignent les semblables » [2].

La médecine arabe et musulmane a connu une période florissante, avec des avancées scientifiques importantes sous les dynasties Omeyyades et Abbassides, incluant la traduction des écrits grecs en arabe et le développement de la profession pharmaceutique [2].

Ibn al-Baytar a vécu au début du XIIIème siècle et a été nommé botaniste en chef de l'Égypte par le sultan. Installé au Caire, il a consacré ses études aux propriétés médicinales des plantes et a entrepris de nombreux voyages de recherche en compagnie de ses élèves. Mort en [8].

Au Moyen Âge et pendant la Renaissance, des progrès notables ont été réalisés en matière de pharmacopée, avec l'émergence d'antidotaires et la recherche de médicaments spécifiques pour chaque maladie, introduisant ainsi la notion de principe actif [1].

La transition de la médecine basée sur les plantes médicinales et les pratiques magiques vers l'utilisation de médicaments synthétiques élaborés grâce aux techniques chimiques a marqué un changement radical à la fin du XVIIIe siècle. François Chast explore l'évolution de cette transition, mettant en lumière le rôle des chimistes révolutionnaires dans la synthèse des médicaments. Cette avancée a ouvert la voie à la psychopharmacologie et à la chimiothérapie au milieu du XIXe siècle. L'utilisation de l'ingénierie cellulaire pour créer de nouveaux médicaments a été introduite avec les antibiotiques, transformant les relations entre l'homme et

la maladie [9]. Au début du XXe siècle Le médicament moderne, préparé scientifiquement avec une composition et une activité définie et contrôlée, est devenu un pilier essentiel de la médecine, offrant une protection contre la souffrance et la mort [10].

I.1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament est défini comme une substance ou une combinaison de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Les médicaments peuvent être d'origine végétale, minérale, chimique, biologique ou de synthèse, et peuvent être administrés par diverses voies telles que l'administration orale, l'injection, l'inhalation, etc [11].

I.2 Composition médicamenteuse

Un médicament est une combinaison d'une molécule biologiquement active, également appelée principe actif, avec d'autres substances connues sous le nom d'excipients. Ces excipients jouent un rôle essentiel dans la formation finale du médicament, sa distribution dans l'organisme et sa stabilité.

I.2.1 Principe actif

Le principe actif est la clé du traitement médicamenteux, agissant directement sur l'effet thérapeutique. Il peut provenir de différentes origines (végétale, animale, microbiologique, biotechnologique ou synthétique) et se présenter sous diverses formes cristallines ou dérivées (sels, hydrates, etc.) en fonction du mode d'administration et de la biodisponibilité [12].

I.2.2 Excipient

Un excipient est une substance sans activité thérapeutique qui est associée au principe actif d'un médicament ou utilisée dans sa fabrication. Son rôle est d'améliorer l'aspect, le goût, la conservation, la mise en forme et l'administration du médicament. Il contribue également à acheminer le principe actif vers son site d'action, contrôler son absorption par l'organisme et influencer sa stabilité. En résumé, un excipient est un composant essentiel des médicaments, même s'il ne confère pas de propriétés thérapeutiques ou préventives, et il est indispensable pour la formulation et l'efficacité du produit final [13].

I.3 Différentes formes médicamenteuses

Le médicament présente différentes formes pharmaceutiques qui doivent permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible.

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

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques en fonction de la voie d'administration :

I.3.1 La forme solide

Les formes médicamenteuses solides comprennent les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées. Ces formes solides ont l'avantage d'une conservation prolongée grâce à leur absence d'eau. De plus, elles permettent de résoudre plus facilement les problèmes d'incompatibilité et de masquer les goûts désagréables, tout en maintenant leur efficacité thérapeutique.

a. Comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une ou plusieurs substances actives, obtenues en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils peuvent être non enrobés, enrobés, effervescents ou gastro-résistants. Les comprimés peuvent avoir différentes formes de libération, comme la libération accélérée, la libération différée, la libération prolongée et la libération ralentie et répétée.

b. gélules

Les gélules à libération prolongée sont des capsules qui contiennent une substance active sous forme de poudre ou de granulés et qui permettent une libération prolongée de la substance dans l'organisme. Ces gélules sont conçues pour maintenir des concentrations thérapeutiques constantes sur une période de temps prolongée, ce qui peut améliorer la compliance au traitement en réduisant le nombre de prises nécessaires par jour.

c. dragées

Les dragées sont couramment utilisées en pharmacie pour rendre la prise de médicaments plus facile et agréable. En effet, le revêtement de cire qui enveloppe le comprimé permet de masquer le goût parfois désagréable des molécules actives. De plus, la couleur vive de la dragée peut servir à identifier facilement le médicament, facilitant ainsi sa prise et évitant toute confusion. Ces caractéristiques font des dragées un mode d'administration apprécié tant pour les patients que pour les professionnels de santé.

d. Autres formes

Telles que les **granulés, les poudres et les pâtes/gommes** à mâcher offrent des alternatives pratiques pour l'administration de médicaments. Les granulés peuvent être pris directement à la cuillère ou dissous dans de l'eau pour une ingestion plus aisée. Les poudres, disponibles en sachets dose ou en flacons multi doses, doivent être remises en suspension dans un liquide avant utilisation en agitant le flacon, bien que leur conservation soit limitée une fois reconstituées. Enfin, les pâtes et les gommes à mâcher constituent d'autres options intéressantes pour l'administration de médicaments, offrant une expérience sensorielle différente et parfois plus agréable pour le patient.

I.3.2 forme liquide

Les formes liquides des médicaments comprennent par exemple les sirops et les potions, qui sont des solutions dans lesquelles le principe actif est dissous dans un volume plus important de liquide. Les sirops et les potions sont généralement administrés à l'aide d'une cuillère à soupe ou d'une cuillère à café.

a. gouttes buvables

Les formes liquides concentrées sont des solutions riches en principes actifs, où ceux-ci sont dissous dans un solvant adapté par simple dissolution. Elles sont généralement administrées à l'aide d'un compte-gouttes intégré au bouchon du flacon, ou parfois remplacé par une seringue graduée ou une pipette pour permettre une mesure précise de la dose à administrer. Cette méthode d'administration garantit un dosage précis du médicament, essentiel pour assurer une efficacité thérapeutique optimale et minimiser les risques d'erreurs de dosage.

b. suspensions buvables

Les suspensions sont des systèmes colloïdaux dans lesquels des particules solides sont dispersées de manière homogène dans un liquide, formant une dispersion hétérogène.

c. Gouttes ophtalmiques

Les gouttes ophtalmiques sont des médicaments liquides administrés dans les yeux pour traiter les affections oculaires. Elles peuvent contenir des antibiotiques, des anti-inflammatoires, des antihistaminiques, des lubrifiants oculaires, etc.

d. gouttes auriculaires

Les gouttes auriculaires sont des médicaments liquides spécifiquement conçus pour être appliqués directement dans l'oreille. Leur objectif principal est de traiter divers problèmes

auriculaires tels que les infections, les inflammations, l'accumulation de cérumen et la douleur, offrant ainsi un traitement ciblé et un soulagement rapide.

e. gouttes nasales

Les gouttes nasales sont des solutions liquides médicamenteuses administrées par voie nasale pour traiter diverses affections du nez et des sinus. Elles contiennent souvent des médicaments tels que des décongestionnants, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des antibiotiques, adaptés à chaque condition. Les gouttes nasales sont utilisées pour soulager la congestion nasale, les éternuements, le rhume, les allergies, les sinusites et d'autres problèmes respiratoires.

Il existe d'autres formes de gouttes utilisées dans divers domaines médicaux, mais celles-ci sont parmi les plus courantes.

I.4 Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en différentes catégories thérapeutiques en fonction de leur mode d'action et de leurs indications. Voici quelques exemples de classes thérapeutiques

Tableau I.1 : Classification thérapeutiques des médicaments

Classe thérapeutique	Définition	Exemples
Analgésiques	Les analgésiques sont des médicaments utilisés pour soulager la douleur	L'aspirine, codéine, Le tramadol...
Antihypertenseurs	Les antihypertenseurs sont des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle	Captopril, métoprolol, l'hydrochlorothiazide ...
Antidépresseurs	Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles de l'humeur	Fluoxétine, Sertraline, Amitriptyline ...
Antibiotiques	Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes	Amoxicilline, Azithromycine, Ciprofloxacine...

Antidiabétiques	Les antidiabétiques sont des médicaments utilisés pour traiter le diabète	Metformine, Insuline, Gliclazide ...
Antihistaminiques	Les antihistaminiques sont des médicaments utilisés pour traiter les allergies et les symptômes allergiques	Loratadine, Cétirizine, Diphenhydramine...
Anti-inflammatoires	Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation et soulager la douleur	Ibuprofène, Prednisone, Naproxène...
Anticoagulants	Les anticoagulants sont des médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins	Warfarine, Héparine, Rivaroxaban...

Il existe de nombreuses autres classes thérapeutiques de médicaments, chacune ayant des indications spécifiques et des mécanismes d'action particuliers.

I.5 La consommation mondiale des médicaments

La consommation mondiale de médicaments a connu une évolution significative ces dernières années. Voici quelques points clés :

a. Dépenses pharmaceutiques mondiales :

Selon le rapport de l'IQVIA (IMS Health, Quintiles, Way) Institute sur l'utilisation des médicaments dans le monde en 2023, les dépenses pharmaceutiques mondiales devraient atteindre 1 967 milliards de dollars d'ici 2027[31]. Cela représente une hausse par rapport aux estimations de 2022 (1 574 milliards de dollars) [14].

b. Croissance par région :

La croissance des dépenses pharmaceutiques varie selon les régions. Les États-Unis et le Japon devraient progresser plus lentement que les marchés d'Europe de l'Est, d'Asie et d'Amérique latine.

Aux États-Unis, les ventes de médicaments devraient atteindre 763 milliards de dollars en 2027, mais cela ne tient pas compte des remises et rabais réclamés aux industriels [14].

Et Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé, la consommation mondiale de médicaments devrait continuer à augmenter dans les années à venir, en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de l'innovation continue dans le domaine pharmaceutique. Il est donc essentiel que les gouvernements et les acteurs de la santé travaillent ensemble pour garantir un accès équitable et abordable aux médicaments pour tous. (Source : Organisation mondiale de la santé [15].

La répartition mondiale de la consommation mondiale de médicament est donnée en pourcentage sur la **figure I.1** :

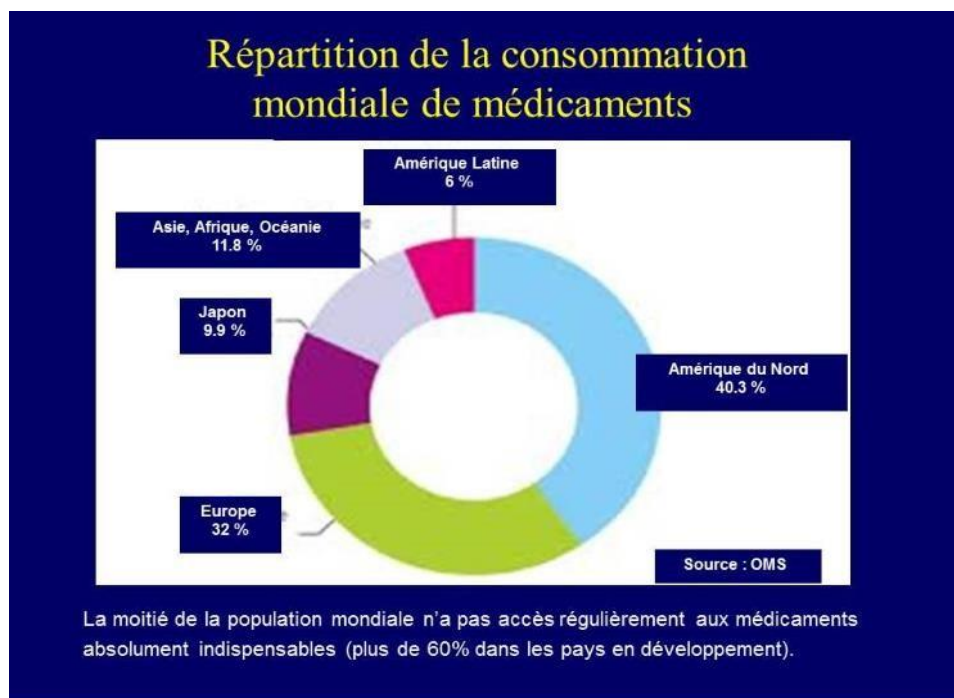


Figure I.1 : Répartition de la consommation mondiale de médicament [15]

I.6 La réglementation Algérienne des médicaments

- En Algérie le médicament est défini par la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, dans son article 170, est considéré comme médicament "toute substance ou composition présentée comme possédant les propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques".
- L'article 174 de la même Loi fait obligation aux praticiens de ne prescrire que les produits figurant sur la Nomenclature Nationale, établie par une Commission Nationale de Nomenclature.

- L'article 181, traite de l'acquisition d'un produit sur la base essentiellement d'une ordonnance [16].

I.7 L'industrie pharmaceutique

I.7.1 Historique

L'industrie pharmaceutique a connu une évolution significative au cours des décennies passées, passant de ses débuts modestes au 19^{ème} siècle à une industrie complexe et réglementée aujourd'hui. La recherche et le développement sont au cœur de cette industrie, combinant des connaissances en toxicologie et une expérience clinique pour créer de nouveaux médicaments. Les progrès fulgurants de la biologie moléculaire et de la chimie médicale au 20^{ème} siècle ont révolutionné la découverte de traitements plus efficaces. Les réglementations strictes ont contribué à améliorer la qualité et la sécurité des médicaments, tandis que les avancées scientifiques et technologiques continuent de stimuler l'innovation dans ce domaine. Les collaborations entre différents acteurs, tels que les centres de recherche, les hôpitaux et les grandes entreprises, sont de plus en plus courantes pour explorer de nouvelles voies thérapeutiques.

Sur la **figure I.2** est représenté un schéma qui explique les grandes étapes de fabrication d'un médicament.

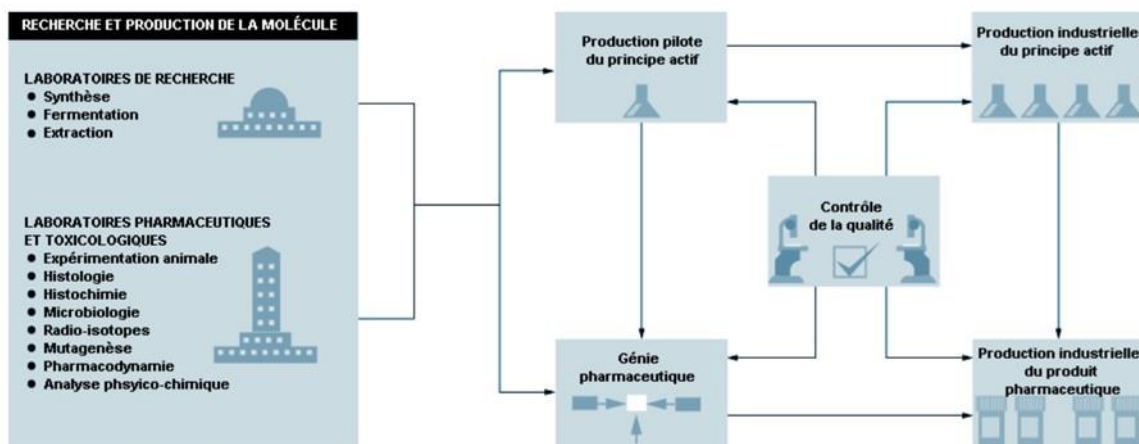


Figure I.2 : Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique [17]

I.7.2 L'innovation dans l'industrie pharmaceutique :

L'innovation dans l'industrie pharmaceutique L'industrie pharmaceutique est un secteur ancré dans l'innovation de par son activité. La mise sur le marché d'un nouveau produit passe par de longues et différentes phases [18].

Sur la **figure I.3** est donné un modèle de processus d'innovation dans l'industrie pharmaceutique.

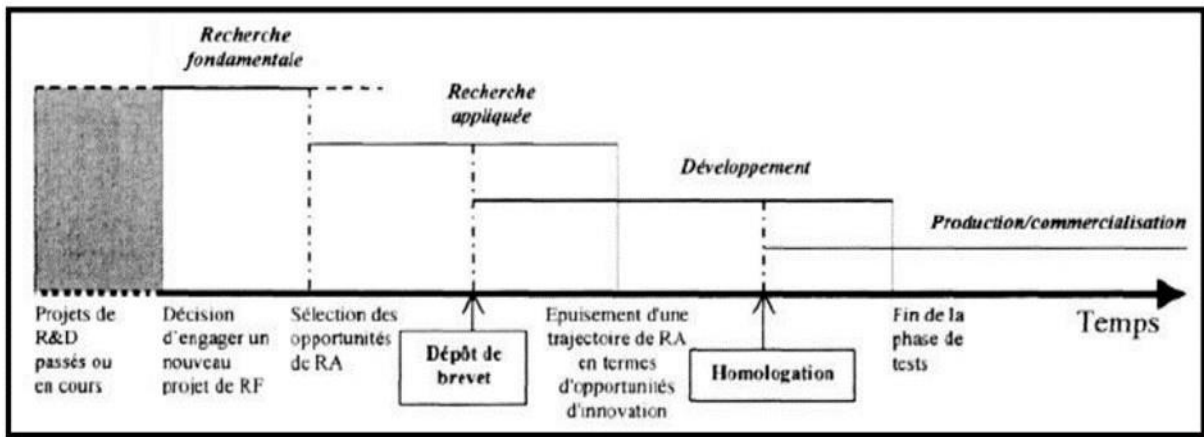


Figure I.3 : Composantes et articulations temporelles d'un processus d'innovation [19]

Cette présentation met en évidence l'importance de la notion du temps dans le processus de production dans l'industrie pharmaceutique et au-delà de toute production d'innovation. Sans oublier les coûts associés à ces différentes phases. Plus les phases s'étalent dans le temps, plus les coûts sont élevés. Dans la suite de leurs travaux, les auteurs rattachent chaque étape processus d'innovation à une stratégie d'interaction bien définie [18].

I.7.3 Les défis actuels et futurs de l'industrie pharmaceutique :

Depuis les années 80, l'Algérie vit une transition sanitaire marquée par l'essor des maladies chroniques, l'accroissement de l'espérance de vie et des changements de mode de vie. Cette évolution a entraîné une forte demande de soins, en particulier pour les maladies chroniques coûteuses nécessitant une assistance prolongée. La prise en charge à 100% par la sécurité sociale a stimulé la consommation de soins. Cette situation a conduit à une explosion du marché pharmaceutique en Algérie. Ainsi, l'impact de cette transition sur l'industrie pharmaceutique algérienne soulève des interrogations, notamment sur la capacité de production nationale par rapport aux besoins croissants et sur la technologie des médicaments destinés aux malades chroniques. Des recherches basées sur des sources variées sont nécessaires pour explorer ces hypothèses [20]

CHAPITRE II

Contrôle qualité des médicaments

CHAPITRE II : Contrôle qualité des médicaments

II.1 Qualité

II.1.1 Définition

Selon l'International Standard Organisation ISO et l'Association Française de la Normalisation AFNOR, la qualité est définie comme : « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » [21].

En résumé, la qualité d'un produit découle de sa mise sur le marché en tant que produit performant, disponible à un prix abordable et accompagné de services satisfaisants [22].

II.1.2 La qualité pharmaceutique

Dans le domaine pharmaceutique, la qualité se réfère à tous les éléments qui garantissent la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments, qu'ils agissent directement ou indirectement [23].

La qualité pour un médicament, est définie dans un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle comprend :[24]

- La qualité de conception.
- La qualité de l'exécution.
- La qualité de suivi.

Afin de garantir la qualité requise des médicaments fabriqués, chaque industrie pharmaceutique doit mettre en place une politique de qualité. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel de respecter la règle des 5M, qui vise à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Cette règle appelée diagramme d'Ishikawa est représentée sur **la figure II.1** :

- Milieu (maîtrise de l'environnement selon sa criticité) ;
- Main d'œuvre (qualification, motivation, formation des opérateurs...) ;
- Méthodes (importance de la documentation écrite)
- Matériel (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils) ;
- Matières (approvisionnements) [1] ;

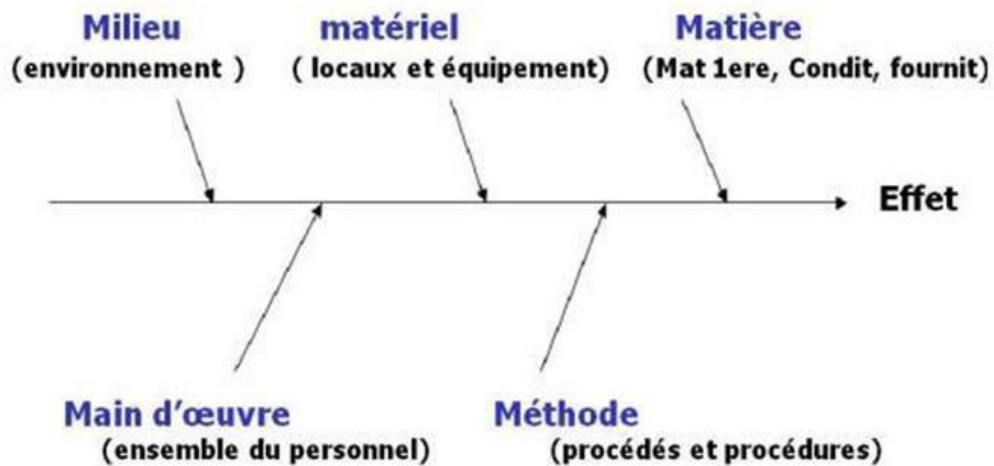


Figure II.1 : Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M)

II.1.3 Assurance qualité

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme : « un ensemble d'activités préétablies et systématiquement mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité »[25].

On a souvent décrit l'amélioration de la qualité selon un processus cyclique, représenté par la roue de Deming ou le cycle PDCAil se compose de quatre étapes (Plan, Do, Check, Act) [26]:

- Plan : préparer, planifier, comprendre (engagement, planification)
- Do : faire, exécuter, mettre en forme (implantation et mise en œuvre)
- Check : contrôler, vérifier, faire le suivi (mesure et évaluation)
- Act : agir, améliorer, réagir (la revue, l'amélioration)

Ce processus est représenté sur la figure II.2 :

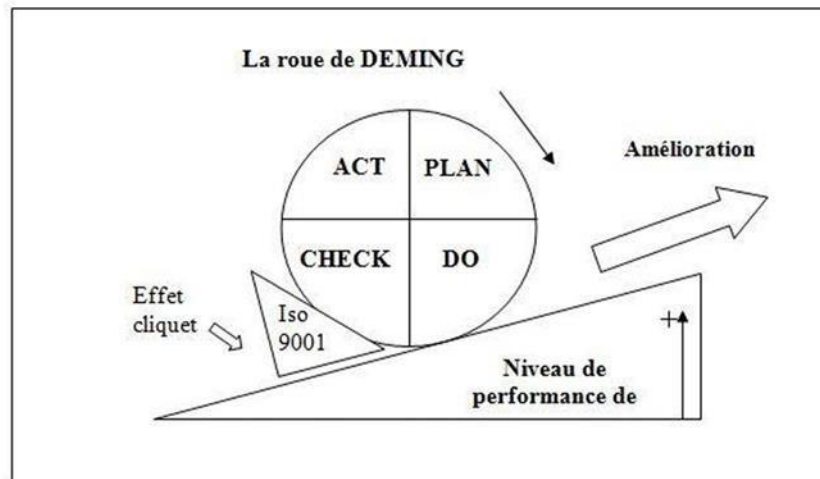


Figure II.2 : Représentation d'un processus d'amélioration de la qualité : La roue de Deming.

II.2 Définition de la norme

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international [26].

II.2.1 Les normes ISO

L'ISO est une organisation internationale indépendante composée de 161 membres, qui sont les organismes nationaux de normalisation. En collaborant avec des experts, elle élabore des normes internationales volontaires basées sur le consensus, adaptées au marché, favorisant l'innovation et répondant aux défis mondiaux [26].

La norme ISO 9001 est un référentiel qui concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits. La conformité du système qualité d'une entreprise à ce référentiel atteste de sa capacité à concevoir de nouveaux produits et à les fabriquer. L'entreprise, par sa fonction de développement et de recherche, a en quelque sorte, le potentiel pour s'adapter à de nouvelles situations.

En général, la norme ISO 9001 s'applique plutôt aux entreprises de produits complexes conçus et adaptés à chaque besoin ou de produits susceptibles d'être nocifs [27].

II.2.2 La norme AFNOR

La norme AFNOR est un référentiel technique élaboré par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) qui vise à définir des critères de qualité et de sécurité pour les produits, services et procédés utilisés dans différents secteurs d'activité. Ces normes sont élaborées en concertation avec les professionnels du secteur concerné et ont pour objectif de garantir la fiabilité et la performance des produits ou des services. Elles peuvent être adoptées volontairement par les entreprises ou être rendues obligatoires par la réglementation en vigueur[28].

II.3 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

II.3.1 Définition

Les bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL, sont des directives à suivre lors de tests non cliniques (précliniques) sur des animaux afin d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des résultats. Ces études portent sur l'efficacité et la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans des domaines tels que la santé (humaine ou animale) ou l'environnement [29].

II.3.2 Processus des inspections BPL

Des inspections sont réalisées de façon régulière, en principe tous les deux ans, pour constituer et tenir à jour les documents sur le respect des BPL des installations d'essai[30] :

- Entrée dans le programme d'inspection
- Notification d'inspection
- Inspection sur site
- Rapport d'inspection
- Conclusion de l'inspection sur le respect des BPL

II.4 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

II.4.1 Définition

Les bonnes pratiques de fabrication font partie de l'assurance qualité et assurent que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur usage prévu et conformément aux exigences de l'autorisation de commercialisation [31]. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont essentielles à chaque étape du cycle de vie des produits, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux jusqu'au transfert de technologie, à la production commerciale, et jusqu'à la cessation de la production du produit. [32].

II.4.2 Les objectifs des BPF

L'objectif des bonnes pratiques de fabrication (BPF) est d'assurer que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière uniforme telle qu'elle est décrite dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché AMM, en respectant des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Cela implique que la qualité soit intégrée au produit dès sa fabrication, plutôt que simplement testée une fois le produit fini. L'assurance de la qualité vise à garantir que le produit est obtenu de manière cohérente, avec les mêmes méthodes et conditions à chaque fabrication [33].

II.5 La pharmacopée

II.5.1 Définition

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire conçu pour être utilisé par les professionnels de la santé. Elle établit les critères de pureté des matières premières ou des préparations utilisées dans la fabrication des médicaments (pour usage humain et vétérinaire), ainsi que les méthodes d'analyse nécessaires pour contrôler leur qualité. Ces critères de qualité sont regroupés et publiés sous forme de monographies [34].

Il existe plusieurs éditions de pharmacopées, telles que la Pharmacopée Américaine (USP), la Pharmacopée Japonaise (JP), la Pharmacopée Européenne (PE), ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, etc.

En Algérie, la pharmacopée en vigueur est pharmacopée Européenne [35].

II.5.2 La pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne (PE) est la référence principale en matière de normes de qualité officielles pour les médicaments et leurs ingrédients en Europe. Ces normes jouent un rôle essentiel en fournissant une base scientifique pour garantir la qualité des produits tout au long de leur cycle de vie, soutenant ainsi l'industrie pharmaceutique et les systèmes de santé. Conformément à la Convention du Conseil de l'Europe sur l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ainsi qu'aux législations pharmaceutiques nationales et de l'Union Européenne [36].

II.6 Contrôle qualité des médicaments

Le contrôle de qualité des médicaments englobe l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots. Ces mesures garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont été effectuées, et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas autorisés à être utilisés, vendus ou approvisionnés sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante [37].

II.6.1 But du contrôle de la qualité

Son but est d'identifier les erreurs qui dépassent les limites acceptables afin de les corriger ou de les prévenir. Il est indispensable dans tous les laboratoires pour vérifier le bon fonctionnement des équipements, des manipulations et la précision et l'exactitude des techniques utilisées [38].

II.6.2 Caractéristique physico-chimique

Sa mission consistera à examiner la composition moléculaire et à déterminer les caractéristiques physiques et chimiques. Son objectif est de confirmer l'identité de la substance annoncée (à travers des analyses qualitatives et des réactions d'identification les plus précises possibles) et de garantir sa bonne utilisation [39].

II.6.3 Contrôle microbiologique

Il est impératif de rechercher les micro-organismes présents dans tous les produits destinés à la consommation humaine, car certains d'entre eux peuvent causer des maladies infectieuses d'origine microbienne, des intoxications alimentaires collectives, ou altérer la qualité de certains produits. Cette recherche des bactéries et éventuellement des champignons dans les aliments, les eaux, les produits cosmétiques et pharmaceutiques est une exigence de la législation européenne et/ou française. Son but est de préserver la santé du consommateur ou de l'utilisateur en évitant toute contamination nocive [40].

II.6.4 Contrôle toxicologique

La toxicologie est le domaine qui se consacre à l'identification et à l'étude des effets des substances toxiques sur l'organisme. Étant donné que tous les médicaments qui peuvent agir comme des poisons à certaines doses, la toxicologie englobe également l'analyse de la toxicité des médicaments [41].

II.7 Enregistrement d'un médicament :

Les procédures d'enregistrement ont pour but de s'assurer qu'un produit pharmaceutique ne soit pas mis sur le marché dans le pays sans avoir obtenu l'autorisation nécessaire.

Ce type de procédure peut varier en rigueur, mais inclut presque toujours une inspection approfondie des installations du fabricant et une vérification de la qualité du produit, en particulier pour les produits génériques ou ceux destinés à l'exportation [42].

II.8 Homologation :

Pour homologuer un médicament, il est nécessaire de disposer de données complètes sur sa composition et son efficacité, ainsi que d'une équipe qualifiée pour les évaluer. Le processus d'homologation implique une analyse approfondie des données afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit, ainsi que de déterminer ses usages recommandés. Il inclut également une évaluation des procédés de fabrication et des installations associées [43].

II.9 Autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un dispositif essentiel présent dans la plupart des pays développés, permettant aux États de contrôler les marchés pharmaceutiques. Initialement, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) semble établir une distinction claire entre l'évaluation sanitaire et l'aspect économique des médicaments, en se basant sur une évaluation des risques et bénéfices. Elle représente la décision clé pour l'accès d'un médicament au marché, délimitant ainsi les responsabilités entre l'évaluation sanitaire étatique et le marché lui-même [44].

II.10 Présentation de l'entreprise (ANPP)

En vertu de la loi n°18-11 du 2 juillet 2018 concernant la santé, tel que stipulé à l'article 223, l'agence est établie en tant qu'entité publique à gestion spécifique, jouissant de la personnalité morale et de l'autonomie financière. Elle est placée sous la tutelle du ministère de la santé selon l'article 224 de ladite loi.

Cependant, cette autorité de tutelle a été transférée au ministère de l'industrie pharmaceutique par le biais de l'ordonnance n°20-02 du 30 août 2020, qui modifie et complète la loi n°18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé, conformément à l'article 1er de ladite ordonnance [43].

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), joue un rôle essentiel dans l'organisation, la régulation et la gestion des produits pharmaceutiques. Ses missions incluent

l'enregistrement des produits, l'homologation des dispositifs médicaux, le contrôle de la qualité, l'expertise des produits pharmaceutiques et la contribution au développement du secteur. L'ANPP collabore avec des organismes nationaux et internationaux pour renforcer ses capacités et garantir la qualité des produits pharmaceutiques sur le marché.

Le siège Principale de l'ANPP est situé à Dely Brahim à Alger, et elle a deux annexes, une à Oran et l'autre à Constantine [45].

Les missions de l'ANPP consistent à [46]:

- Enregistrement des produits pharmaceutiques
- Homologation des dispositifs médicaux
- Avis sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- Délivrance des attestations des prix des médicaments
- Évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique
- Contrôle de la qualité et expertise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux
- Audit et inspection selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Accord d'autorisations préalables pour la promotion et la publicité des produits pharmaceutiques
- Avis sur les demandes d'études cliniques et de bioéquivalence
- Contribution à l'élaboration du formulaire national des médicaments et de la pharmacopée
- Participation à l'élaboration de la liste des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux essentiels
- Contribution à l'établissement des nomenclatures
- Participation à l'élaboration de la liste des médicaments remboursables par les organismes de sécurité sociale
- Actions de coopération internationale et de conventions nationales
- Proposition de mesures pour préserver la santé publique
- Participe à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux
- Contribution au développement du secteur pharmaceutique.

L'enregistrement des médicaments se fait selon le schéma représenté sur la figure II.3

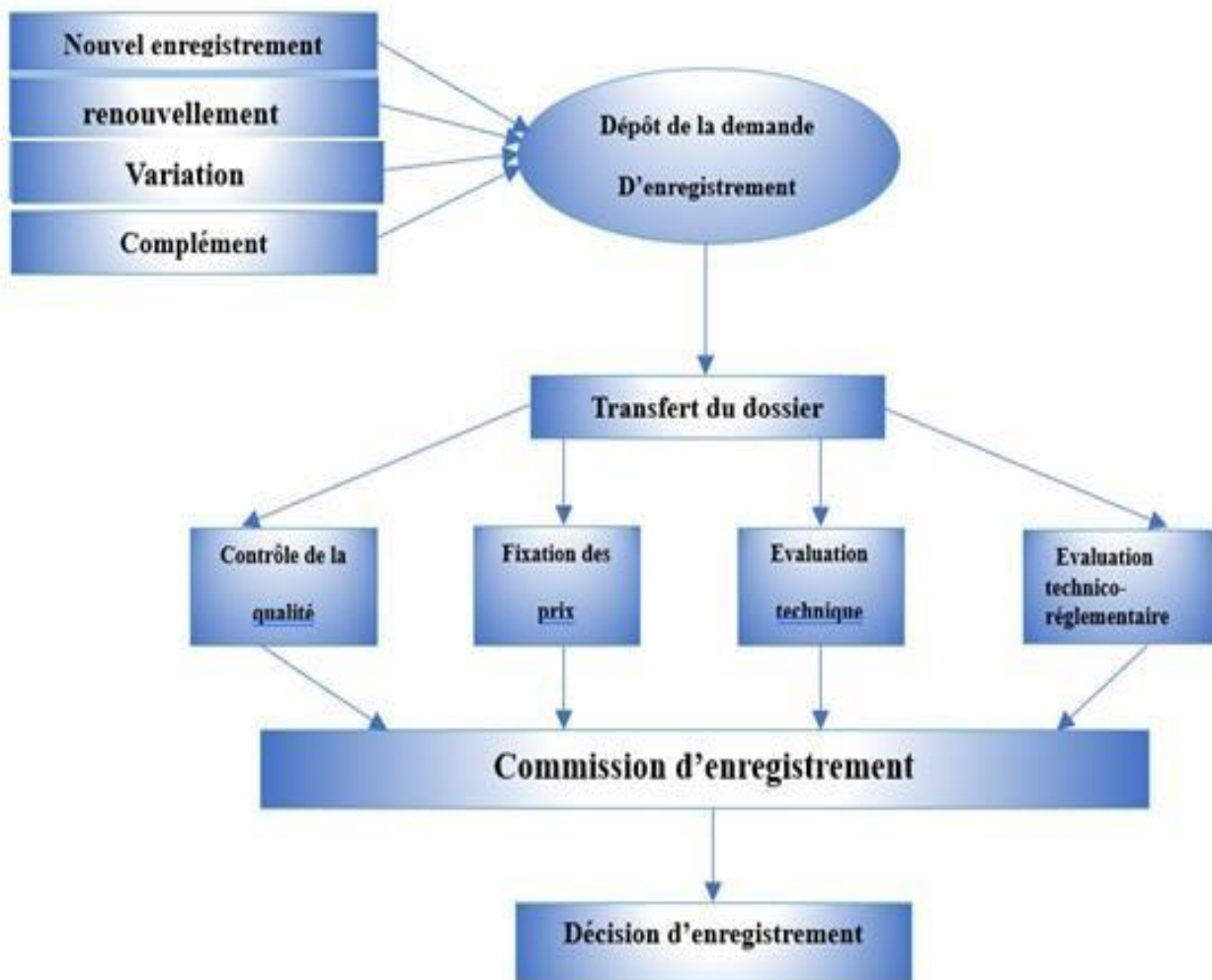
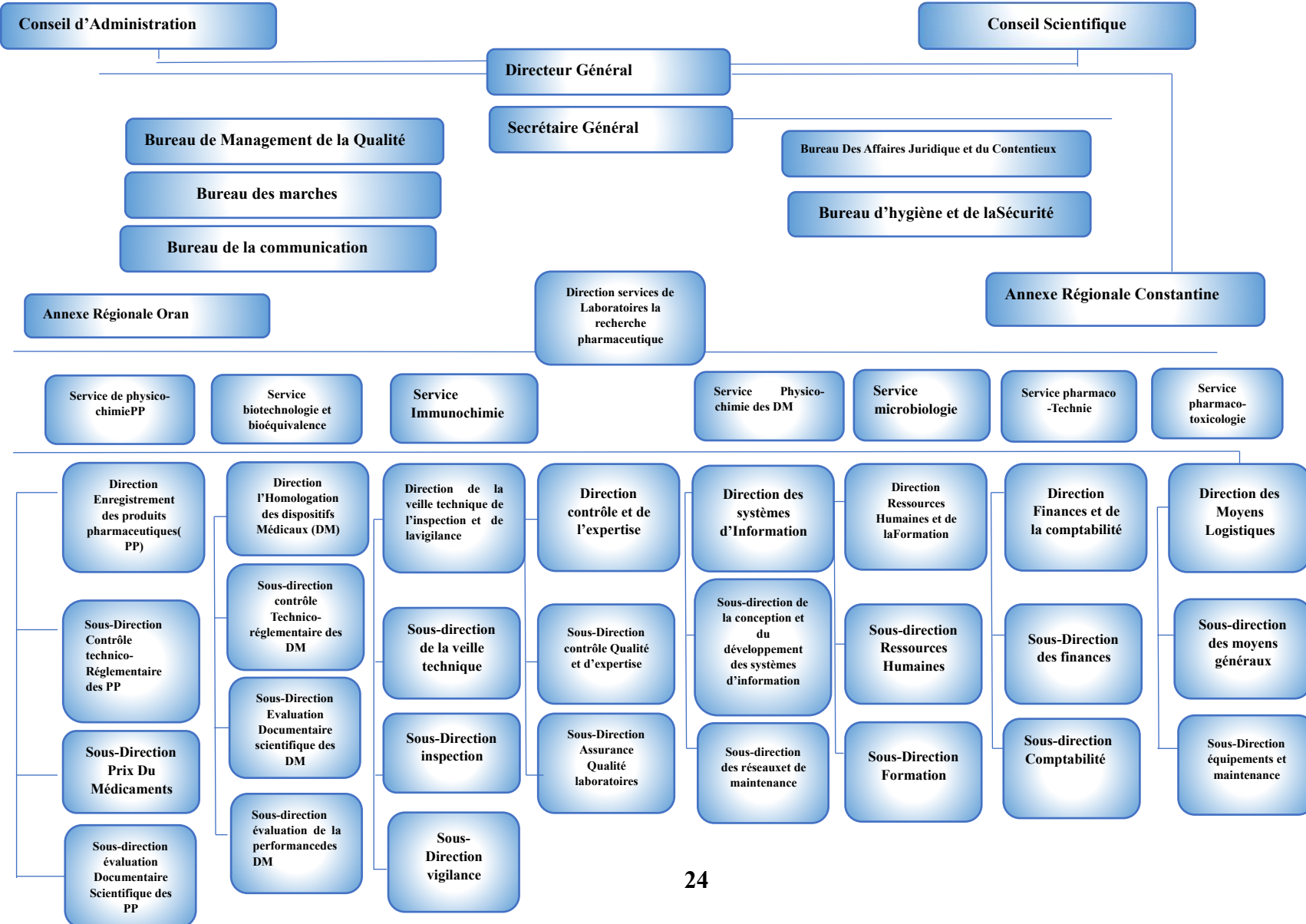


Figure II.3 : Enregistrement des médicaments

II.10.1. Organigramme

L'organigramme de l'agence est donné ci-dessous [47]



CHAPITRE III

Matériel et méthodes

CHAPITRE III : Matériel et méthodes

Le présent travail a été effectué au sein du laboratoire de chimie 1 de l'unité de l'ANPP. Durant 10 semaines nous avons suivi le contrôle qualité du Comprimé X grâce à des analyses physico-chimiques des comprimés et du principe actif.

Le contrôle s'est effectué sur un échantillon de sept comprimés, selon l'analyse, provenant d'une boîte prélevée au hasard dans les stocks de la production.

III.1 Contrôle physico chimique de produit fini

Pour le contrôle physico chimique, le prélèvement est réalisé dès la fin de la production, les boîtes sont prises au hasard à partir de magasin de stockage.

III.2 Matériel du travail

III.2.1 Filtration sous vide

La filtration sous vide fournit un moyen efficace d'éliminer les solides en suspension dans un liquide.

Lorsque l'eau s'écoule à travers la trompe à eau, elle crée une dépression dans le flacon de garde et la fiole à vide, aspirant ainsi l'air contenu à l'intérieur. Cette différence de pression entre l'environnement extérieur et l'intérieur des fioles permet au contenu de l'entonnoir Büchner d'être attiré vers la fiole à vide. Le filtre positionné au fond de l'entonnoir Büchner permet de séparer le solide du liquide. Le solide, appelé résidu de filtration, reste dans la partie supérieure de l'entonnoir Büchner et est récupéré de manière plus efficace qu'avec une filtration conventionnelle. De plus, il est notablement plus sec.

Sur la **figure III.1** est représentée l'installation de système de filtration sous vide utilisé dans notre travail.



Figure III.1 : Système de filtration sous vide

La filtration sous vide de marque heidolph et une technique efficace pour séparer rapidement des solides et des liquides en utilisant une différence de pression créée par un système à vide.

On a filtré de l'eau distillée pour récupérer de l'eau filtrée pour faire les analyses d'HPLC

III.2.2 Nettoyeur à ultrasons

Lorsque les liquides sont soumis à des ultrasons, les ondes sonores engendrent des cycles alternés de haute et basse pression. Durant les phases de basse pression, de petites bulles de vide se forment dans le liquide sous l'action des ultrasons. Les gaz dissous migrent vers ces bulles, les faisant croître en taille. Les ondes acoustiques favorisent la fusion des bulles, accélérant ainsi leur expansion. Les ultrasons contribuent également à agiter les bulles sur les parois des conteneurs, libérant ainsi le gaz captif.

Dans le domaine industriel, le dégazage par ultrasons est largement employé pour optimiser le nettoyage, éliminer les poches d'air et améliorer la propagation des ondes ultrasonores dans les liquides. Ces pratiques permettent d'atteindre des résultats plus efficaces et de meilleure qualité.

Sur la **figure III.2** est représenté le nettoyeur à ultrasons



Figure III.2 : Nettoyeur à ultrasons

Le bain à ultrasons de marque FALC est utilisé dans le nettoyage des tamis de laboratoire, mais dans notre cas, il a été utilisé pour la dissolution de l'échantillon, l'homogénéisation des réactifs de la phase mobile, et le dégazage de cette dernière.

III.2.3 pH-mètres

Sur la **figure III. 3** est représenté le de pH-mètre utilisé



Figure III.3 : PH-mètre

Le pH-mètre de marque HANNA est utilisé pour prendre les mesures de pH avant chaque dosage.

III.2.4 Filtre seringue

Les filtres à seringue sont des dispositifs à membrane à usage unique utilisés pour éliminer les impuretés particulières des échantillons (liquides ou gazeux) avant certaines analyses. Cette précaution vise à éviter d'endommager l'équipement, tel que les systèmes HPLC, la chromatographie ionique, l'ICP et les tests de dissolution.

- Un filtre seringue se compose généralement d'un boîtier contenant une membrane filtrante. Ces filtres sont classés en fonction de leur composition, de leur diamètre et de la taille de leurs pores.
- Les deux composants (boîtier et membrane) doivent être compatibles avec l'application sur la solution à filtrer.

Sur la **figure III.4** est représentée une photo de filtre à seringue.

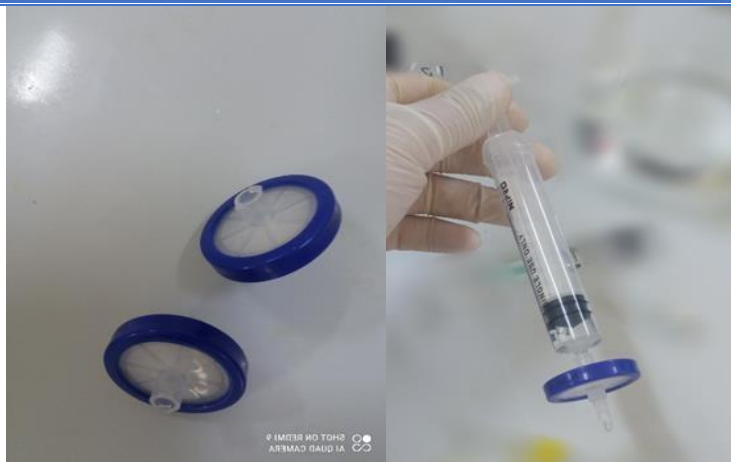


Figure III.4 : filtre seringue 0.45 μm

Lors de la préparation des échantillons pour la filtration, il est crucial de charger correctement l'échantillon.

Les filtres seringues de marque Teknokroma et de porosité 0.45 μm , sont utilisés dans ce travail pour augmenter la durée de vie des colonnes et des équipements en faisant une purification des échantillons destinés à l'analyse HPLC.

III.2.5 Chromatographie liquide à haute performance

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est une technique chromatographique largement utilisée en laboratoire pour l'analyse de composés chimiques. Elle permet une séparation précise des composés en agissant sur la sélectivité par le choix de la colonne et de l'éluant.

Sur la **figure III.5** est représenté l'appareil de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) de marque WATERS, utilisé dans ce travail.



Figure III .5 : Appareil HPLC utilisé

Un appareil d'HPLC est composé de différents modules ; un réservoir à solvant, une pompe pour les éluant, un injecteur, une colonne, un détecteur et un système d'acquisition de données. Ces composantes sont reliées par des canalisations de petit diamètre pour permettre la circulation de la phase mobile à débit constant à travers la colonne et le détecteur.

Le protocole de système HPLC pour l'analyse d'un comprimé X implique plusieurs étapes cruciales. Avant chaque analyse, on prépare notre équipement (système HPLC) par une purge, un processus de nettoyage des voies d'HPLC, en éliminant les solvants restants d'une analyse précédente.

Tout d'abord,

- Une quantité précise du comprimé est pesée et dissoute dans un solvant approprié pour obtenir une solution homogène. Cette solution est ensuite filtrée pour éliminer les particules insolubles.
- Le système HPLC est préparé en sélectionnant une phase mobile et une colonne de séparation adaptée aux composants du comprimé.
- L'échantillon est injecté dans le système HPLC, où il est entraîné par la phase mobile à travers la colonne.
- Les composants du comprimé sont séparés en fonction de leur interaction avec la phase stationnaire de la colonne.

- Un détecteur, souvent détecteur UV, identifie et quantifie les composants séparés en fonction de leur temps rétention et de leur réponse spectrale.
- Les données recueillies sont analysées pour déterminer la composition et la concentration des ingrédients actifs dans le comprimé.

Les figures III.6 et III.7 présentent des schémas relatifs au fonctionnement de l'HPLC

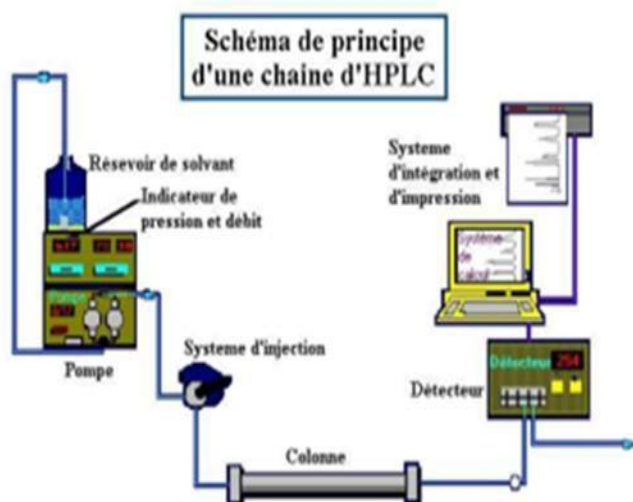


Figure III.6: Schéma d'une installation HPLC

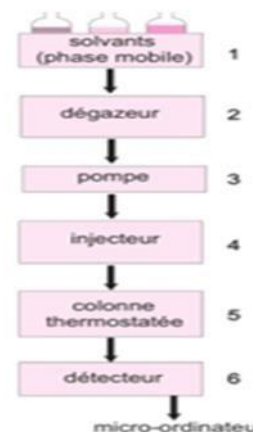


Figure III.7: Schéma simplifié des composantes de l'HPLC

III.3 Méthodes

Identification et dosage du PA dans le comprimé X par HPLC

✓ Préparation de la phase mobile A

- On pèse 7.8g de produit 1.
- On introduit dans une erlenmeyer de 1000ml, et on complète le volume avec 900ml avec de l'eau distillée filtrée.
- On ajuste le pH à 4.4 ± 0.1 avec l'acide acétique ou NaOH et on complète le volume avec l'eau distillée filtrée, jusqu'à 1000ml.

✓ Préparation des Standards (solution mère)

- On pèse le produit x (MP sous forme de poudre) deux fois séparément : $x_1 = 0.0362g$, $x_2 = 0.0374g$.

- On pèse le produit y (MP sous forme de poudre) deux fois séparément : $y_1=0.2496g$, $y_2=0.2506g$.
- On mélange (x_1+y_1) et (x_2+y_2) dans deux fioles de 250ml et on complète le volume avec de l'eau distillé filtrée puis on dégazéifie.
- On obtient deux standards 1 et 2

✓ **Préparation des Standards (solution fille)**

- Agitation des standard 1 et standard 2.
- On prélève 10ml des deux standards et on les met dans deux fioles différentes de

50ml et on complète le volume avec l'eau distillé filtrée.

✓ **Préparation des flacons vials**

- On filtre le standard'1, standard'2, phase mobile, à l'aide d'un filtre seringue de $0.45\mu m$ dans les flacons vials.
- Placées les Vial dans le carrousel d'HPLC afin d'être analysées. Les flacons vials

remplis sont représentés sur la **figure III.9**

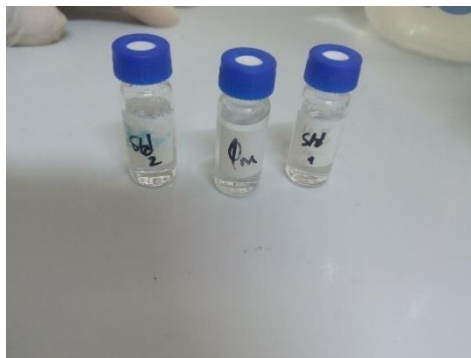


Figure III.9 : Flacons vials remplis

Condition chromatographique

Les conditions chromatographiques utilisées pour le dosage sont rassemblées dans le **tableau III.1** :

Tableau III.1 : Conditions chromatographiques pour le dosage

Colonne	Acier inoxydable d'une longueur de 25cm et d'un diamètre intérieur de 4.6 mm
Solvant (eau distillé filtrée)	Voie A
Phase mobile	Voie B

Méthanol	Voie C
Acétone méthyle	Voie D
Détecteur	UV 220nm
Débit	2ml/min
Volume d'injection	20µl
Température de colonne	25°C

Sur la **figure III.10** est présentée la disposition des flacons vials dans l'appareil



Figure III.10 : disposition des flacons vials

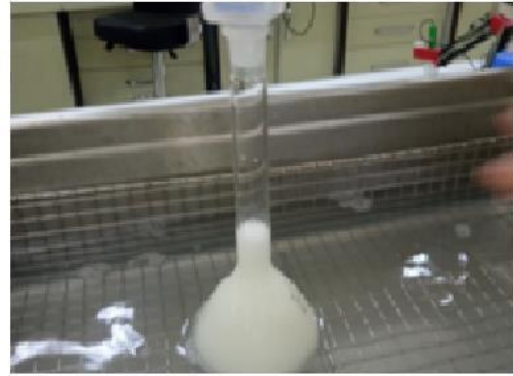
✓ **Préparation des échantillons**

- On pèse 3 comprimés X séparément.
- On broie les comprimés pour accélérer le processus de dissolution.
- Après broyage, on mélange la poudre avec 1500ml de l'eau distillé filtré dans une fiole de 2000ml.
- L'homogénéisation se fait pendant 45min, sous agitation, on complète le volume avec de l'eau distillé filtrée.
- On prélève 4ml à l'aide d'une éprouvette dans une fiole de 50ml et on dégazéifie, on complète le volume avec l'eau distillé filtrée.

Les étapes d'homogénéisation et de de gazéification sont illustrées sur la **figure III.11**



Homogénéisation



Degazeification

Figure III.11 : Homogénéisation et de gazéification de l'échantillon du comprimé X

Impuretés (PA1, PA2)

✓ Préparation de standard

- On pèse 6mg de PA1 et 40mg de PA2.
- On mélange PA1 et PA2 avec 50ml de l'eau distillé filtrée dans une fiole de 100ml et on dégazéifie, et on complète le volume avec l'eau distillé filtrée.

Principe Actif 1

✓ Préparation d'échantillons

- On pèse 101.6 mg de PA1.
- On mélange PA1 avec 50ml de l'eau distillé filtrée dans une fiole de 100ml et on dégazéifie, on complète le volume avec l'eau distillé filtrée.
- On ajuste le pH 4.0 ± 0.05 avec NaOH.

✓ Préparation de la phase mobile B a partir de la phase mobile A

- On prélève 1000 ml de phase mobile A dans une bouteille en verre de 1000 ml et on dégazéifie.
- On mélange 250 ml de Méthanol et 250 ml de phase mobile A dans une bouteille de verre de 1000ml puis on dégazéifie et complété le volume avec phase mobile A.
- On obtient la phase mobile B.

✓ Préparation des flacons Vials

- On filtre la phase mobile A, le standard 1 et l'échantillon à l'aide d'un filtre seringue de 0,45 μm dans les flacons Vials puis on les place dans le carrousel d'HPLC pour être analysées.

✓ Conditions chromatographiques

Les conditions de l'analyse pour les impuretés du principe actif PA1 sont rassemblées dans le tableau III.2 :

Tableau III.2 : Condition chromatographie pour les impuretés de PA1

Colonne	Intersil DSD-3(10.0× 4.6nm) 5 μm or équivalente
Solvant (phase mobile A)	Voie D
Phase mobile B	Voie B
Détecteur	230nm (pour standard), 268nm (pour solvant et échantillon)
Débit	1.0ml/min
Volume d'injection	25 μl
Température de colonne	40°C
Température of cooler	5°C

Principe Actif 2

✓ Préparation de standard

- On pèse 32 mg de PA2.
- On mélange PA2 avec de l'eau distillée filtrée dans une fiole de 100ml.
- On prélève 1 ml de solution à l'aide d'une pipette dans une fiole de 200ml est complète avec de l'eau distillé filtré.

✓ Préparation de l'échantillon :

- On pèse 2 comprimés X séparément.
- On broie les comprimés pour accélérer le processus de dissolution.
- On mélange 122.5 mg de poudre avec de l'eau distillée filtrée dans une fiole de 100ml.

✓ Préparation des flacons Vials

- On filtre les fioles à l'aide d'un filtre seringue de 0.45µm dans les Vial puis placé dans le carrousel d'HPLC afin d'être analysées.

✓ Conditions chromatographiques

Les conditions de l'analyse chromatographique pour les impuretés du principe actif PA2 sont rassemblées dans le **tableau III.3** :

Tableau III.3 : Conditions chromatographiques pour les impuretés de PA2

Colonne	Intersil DSD-3(10.0× 4.6nm) 5µm or équivalente
Solvant (phase mobile A)	Voie D
Phase mobile B	Voie B
Détecteur	230nm (pour standard), 268nm (pour solvant et échantillon)
Débit	1.0ml/min
Volume d'injection	25ul
Température de colonne	45°C
Température of cooler	5°C

CHAPITRE IV

Résultats et discussion

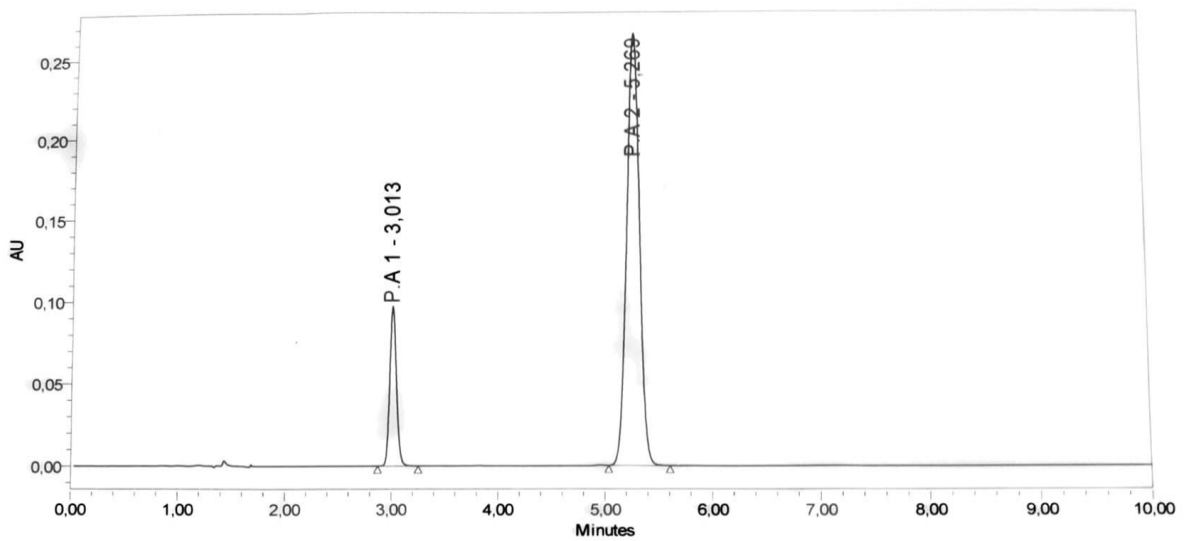
CHAPITRE IV : Résultats et discussion

IV Identification et dosage du PA dans le comprimé X

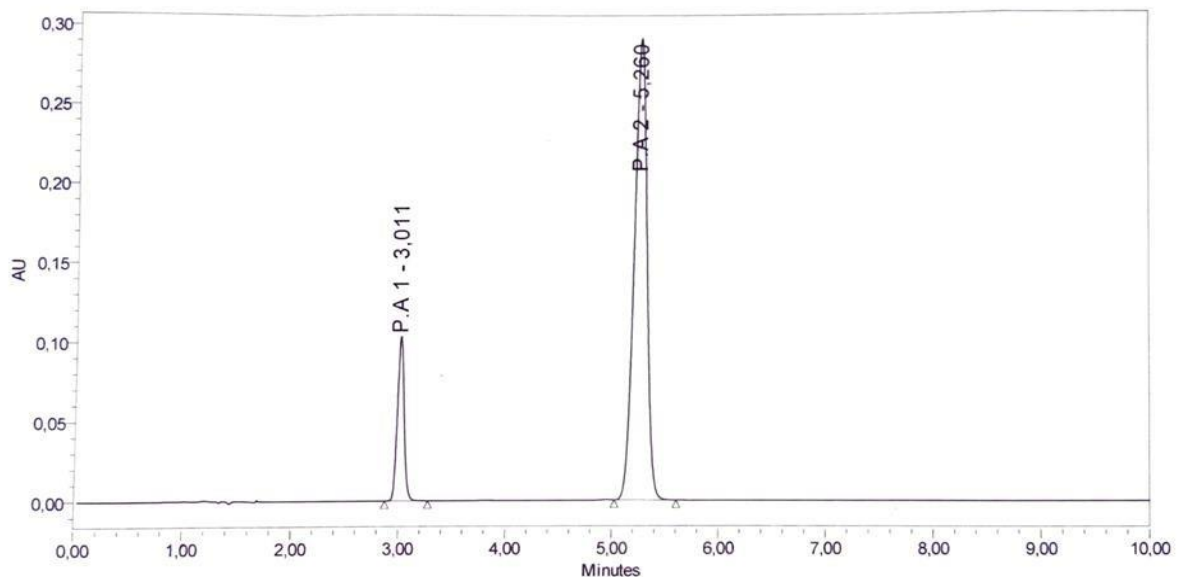
IV.1 Dosage du PA par HPLC

La préparation des solutions standard (std1, std2) a été effectuée selon le protocole présenté dans le chapitre III

Les résultats du dosage des principes actifs dans les solutions standards sont présentés par les chromatogrammes sur les **figures IV.1, IV.2** :



FigureIV.1 : Chromatogramme dosage de PA dans la solution standard1



FigureIV.2 : Chromatogramme du dosage de PA dans la solution standard2

Les pics présents sur les chromatogrammes indiquent la présence de deux composés distincts avec des temps de rétention différents.

En identifiant les pics en fonction de leurs temps de rétention, il est possible de reconnaître les composés spécifiques présents dans l'échantillon.

Les résultats des différents paramètres sont donnés par la chaîne de mesure, et présentés dans le tableau IV.1:

Tableau IV.1 : Résultat de chromatogramme dosage de PA dans la solution standard1

	Nom de pic	TR	Aire	%Aire	Hauteur	Facteur de symétrie
Std1						
1	P.A1	3.013	422419	16.12	97003	1.166301e+000
2	P.A2	5.269	2198201	83.88	265382	9.827331e-001
Std2						
1	P.A1	3.011	450792	15.69	103229	1.171021e+000
2	P.A2	5.260	2422791	84.31	292195	9.794595e-001

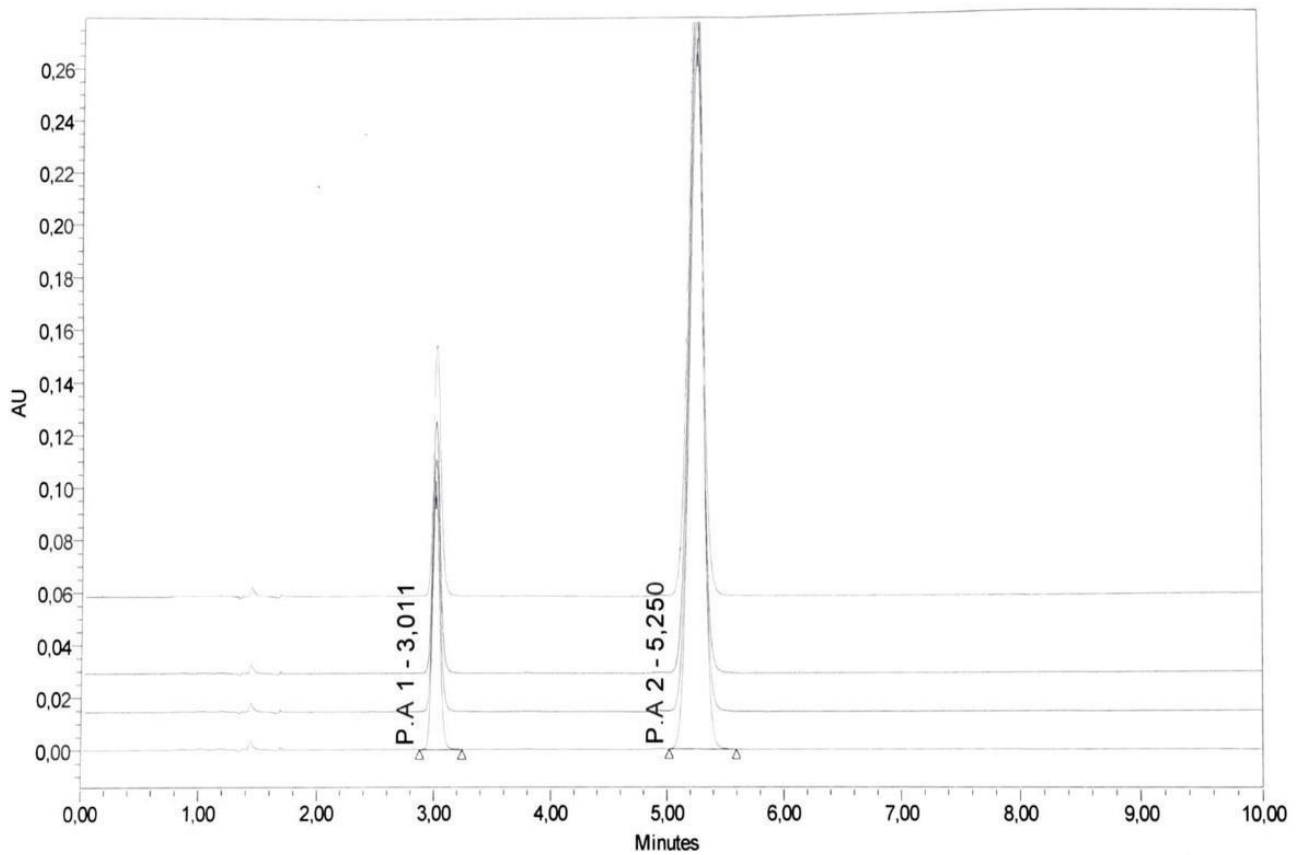
L'analyse HPLC vise à séparer et identifier les composés des standards "std1 et std2" en fonction des temps de rétention (TR), comme le montrent les pics à 3,013 minutes et 5,269 minutes dans le chromatogramme IV.1 et les pics observés à 3.011 minutes et 5.269 minutes. En mesurant les aires sous les pics, on peut quantifier les concentrations des composés dans l'échantillon.

En employant un échantillon standard appelé "std2", il devient possible de contrôler la précision et la reproductibilité de la méthode analytique mise en œuvre. Cette évaluation est centrée sur un unique échantillon standard, identifié par "std2".

IV.2 Identification de PA

Pour s'assurer de la superposition des pics et donc de la reproductibilité des résultats et donc de la précision de la mesure la pharmacopée européenne 9^{ème} édition recommande l'injection d'un même standard std1 cinq fois

Les chromatogrammes obtenus sont représentés sur la même figure (figure IV.3) :



FigureIV.3 : Chromatogrammes des standards1

Les résultats obtenus à partir de chromatogramme de standard1 de l'analyse de HPLC est présenté dans les **tableaux IV.2** :

Tableau IV.2 : Résultats de chromatographie de standard1

Résumé de composant pour le temps de rétention

	Nom de l'échantillon	Inj	Vial	TR P.A 1	TR P.A 2
1	Std1	1	2	3.011	5.250
2	Std1	2	2	3.011	5.245
3	Std1	3	2	3.011	5.242
4	Std1	4	2	3.011	5.238
5	Std1	5	2	3.016	5.241
Moyen				3.012	5.243
Ecart type				0.002	0.005
%RSD				0.1	0.1

Résumé du composant pour l'Aire

	Nom de l'échantillon	Inj	Vial	P.A 1	P.A 2
1	Std1	1	2	422581	2199918
2	Std1	2	2	422472	2198983
3	Std1	3	2	422782	2196605
4	Std1	4	2	422390	2193711
5	Std1	5	2	422539	2194258
Moyen				422553	2196695
Ecart type				147	2760
%RSD				0.0	0.1

D'après les chromatogrammes obtenus et les résultats présentés dans le tableau il y a une excellente reproductibilité des valeurs ce qui renseigne sur le bon fonctionnement de l'équipement et la bonne préparation des solutions au laboratoire.

Pour examiner l'échantillon de médicament, une préparation pour injection HPLC a été effectuée selon le protocole donné dans le chapitre III.

Selon les recommandations l'injection se fait en double et les résultats obtenus sous formes de chromatogrammes sont présentés sur la figure IV.4 :

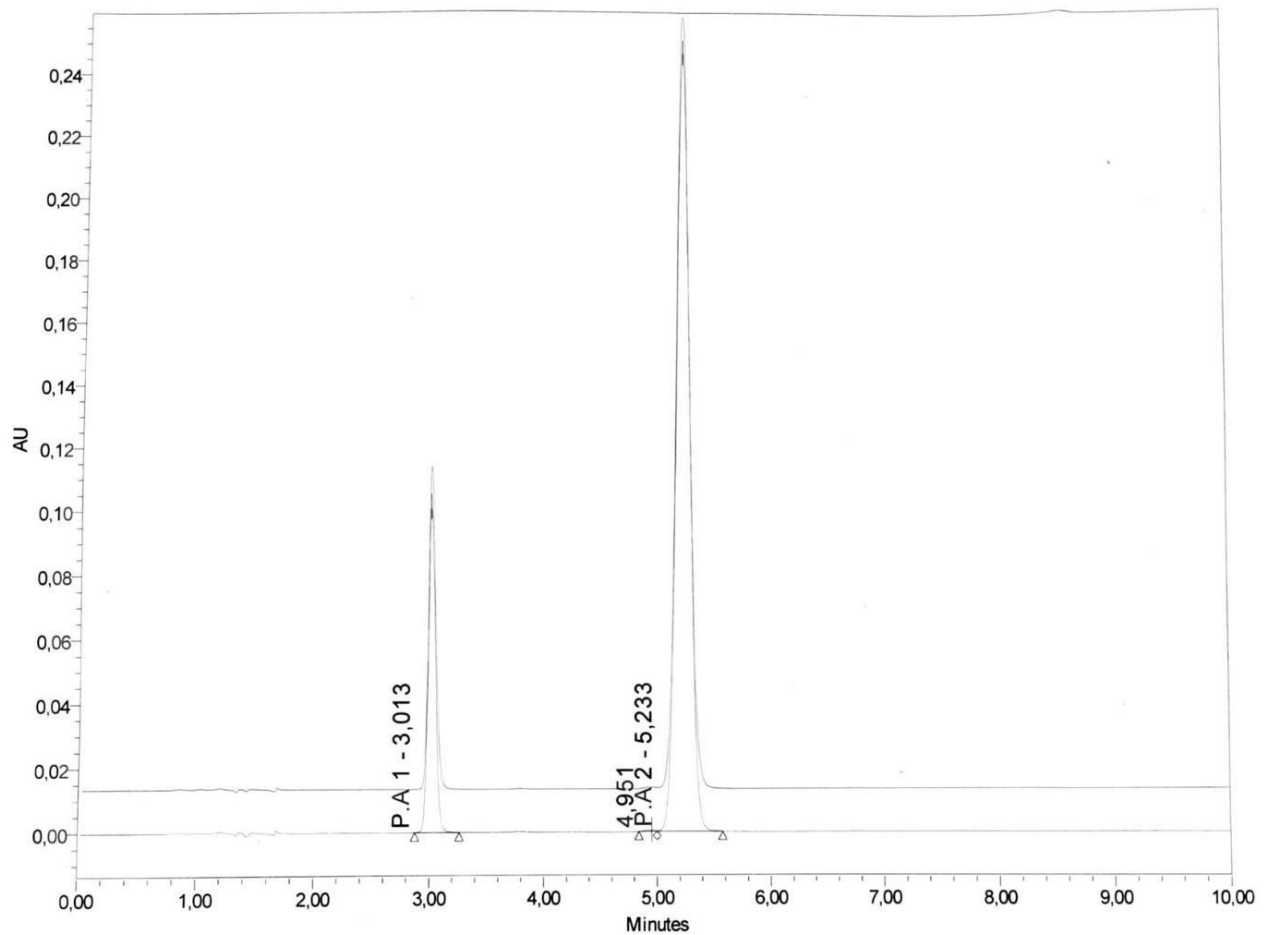


Figure IV.4 : Chromatogrammes (échantillon à examiner)

Les différents paramètres sont présentés dans les tableaux IV.3 :

**Tableau IV.3: Résultats de chromatographie de l'échantillon
Résumé de composant pour le temps de rétention**

	Nom de l'échantillon	Inj	Vial	P.A 1	P.A 2
1	Echt	1	4	3.013	5.233
2	Echt	1	5	3.015	5.231
Moyen				3.014	5.232
Ecart type				0.001	0.001
%RSD				0.0	0.0

Résumé du composant pour la surface

	Nom de l'échantillon	Inj	Vial	P.A 1	P.A 2
1	Echt	1	4	446802	2045556
2	Echt	1	5	447560	2043645
Moyen				447181	2044601
Ecart type				536	1352
%RSD				0.1	0.1

Le temps de rétention obtenus pour chaque échantillon est proche de la solution standard, ce qui confirme l'identité des deux principes actifs.

Tableau IV.4: Comparaison de l'échantillon au standard

	Pic1		Pic2	
	TR	Aire	TR	Aire
M std	3.012	422553	5.243	2196695
M echt	3.014	447181	5.232	2044601

D'après les résultats du tableau IV.4 Ou on peut voir une comparaison de l'échantillon au standard, on constate une parfaite conformité en qualité (les temps de rétention) et en quantité (les aires des pics).

Ceci nous renseigne sur les pratiques rigoureuses adoptées leurs de la production du comprimé X (Object de l'examen).

IV.3 Les impuretés

Pour l'analyse des impuretés, toutes les préparations et conditions de travail sont détaillées dans le chapitre III.

Les impuretés du principe actif 1 et principe actif 2 ont été analysées.

Les résultats sont donnés dans les chromatogrammes des **figure IV.5 et IV.6.**

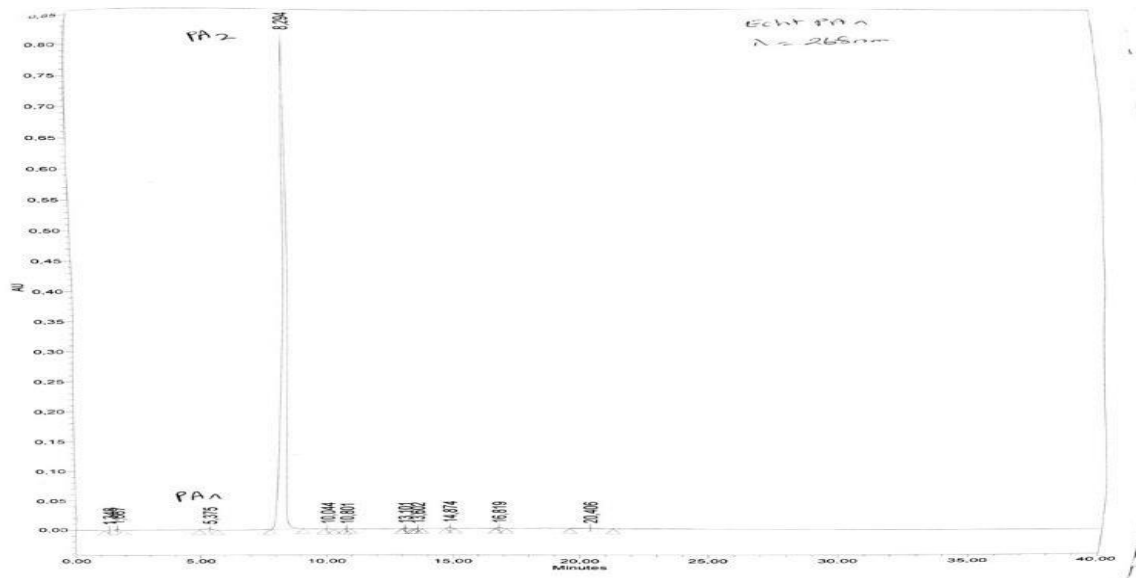


Figure IV.5 : Chromatogramme d'échantillon impurifié PA1

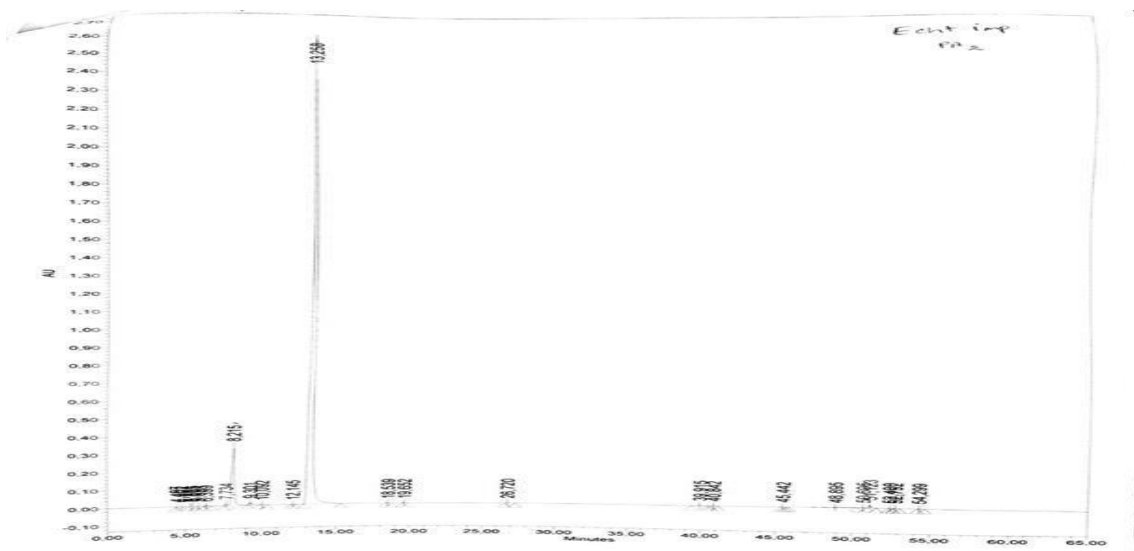


Figure IV.6 : Chromatogramme d'échantillon impurifié PA2

Les différents paramètres sont donnés dans les **tableau IV.5 et IV.6:**

Tableau IV.5 : Résultats chromatographiques (échantillon imp PA1)

	TR (min)	Aire	%Aire	Hauteur	Type de pic
1	1.348	19890	0.21	14181375	Inconnu
2	1.667	15295	0.16	2013	Inconnu
3	5.375	32781	0.34	1375	Inconnu
4	8.294	9526563	96.33	815502	Inconnu
5	10.044	9668	0.10	889	Inconnu
6	10.801	3973	0.04	564	Inconnu
7	13.101	10163	0.10	995	Inconnu
8	13.602	2605	0.03	360	Inconnu
9	14.874	20167	0.21	2280	Inconnu
10	16.819	13236	0.14	1254	Inconnu
11	20.406	33632	0.35	783	Inconnu

Tableau IV.6 : Résultats chromatographiques (échantillon imp PA2)

Les teneurs des impuretés connues du principe actif 1 contenues dans le comprimé X

	Nom	TR (min)	Aire	%Aire	Hauteur	Type de pic
1		4.497	2379	0.00	270	inconnu
2		4.802	7235	0.01	547	Inconnu
3		5.361	7407	0.02	619	Inconnu
4		5.535	5848	0.01	617	Inconnu
5		5.891	10112	0.02	1292	Inconnu
6		6.399	16626	0.03	1359	Inconnu
7		7.734	113430	0.23	10806	Inconnu
8		8.215	4052979	8.36	340538	Inconnu
9		9.301	173372	0.36	12832	Inconnu
10		10.092	28572	0.06	2249	Inconnu
11		12.145	4275	0.01	450	Inconnu
12		13.258	43603637	89.93	2624732	Inconnu
13		18.539	10745	0.02	922	Inconnu
14		19.652	6390	0.01	590	Inconnu
15		26.720	10248	0.02	482	Inconnu
16		39.915	61865	0.13	2172	Inconnu
17		40.842	10569	0.02	636	Inconnu
18		45.442	2183	0.00	256	Inconnu
19		48.895	141197	0.29	940	Inconnu
20		50.695	36671	0.08	1509	Inconnu
21		51.123	149679	0.31	16531	Inconnu
22		52.400	4247	0.01	593	Inconnu
23		52.752	11586	0.02	1089	Inconnu
24		54.299	14004	0.03	1069	Inconnu

sont calculées par la formule :

$$Imp\ connue = \frac{Aire\ echt\ imp\ à\ 286\ nm}{Aire\ std\ (PA1)\ à\ 230nm} \times \frac{Cstd}{Cecht} \times RRF \times 100$$

Cette formule est utilisée pour déterminer la concentration d'une substance connue dans un échantillon

- **Imp connue** : la concentration de la substance connue dans l'échantillon.
- **Aire echt imp à 286 nm** : l'aire du pic de la substance connue à une longueur d'onde de 286 nm dans l'échantillon.
- **Aire std (PA1) à 230 nm** : l'aire du pic de la substance standard à une longueur d'onde de 230 nm dans l'étalon.
- **Cstd**: la concentration de la substance standard dans l'étalon.
- **Cecht**: la concentration réelle de la substance standard dans l'étalon, après correction pour la dilution.
- **RRF** : le facteur de réponse relatif, qui est un facteur de correction qui tient compte des différences de réponse du détecteur pour les différentes substances.

Résultats :

On a une seule impureté connue.

$$imp\ connue = \frac{2605}{4553901} \times \frac{0.46}{1.0166} \times 1 \times 100 = 0.02\%$$

D'après le résultat ci-dessus, l'impureté connue de PA1 est ≤1.5% ceci est conforme à la norme.

- Les impuretés inconnues de principe actif 1 contenues dans un comprimé X sont calculées par la formule :

$$Imp\ inconnue = \frac{Aire\ echt\ imp\ à\ 268nm}{Aire\ std\ (PA1) + Aire\ std\ (PA2)à230nm} \times \frac{Cstd}{Cecht} \times 100$$

Cette formule est utilisée pour calculer la concentration d'un composé inconnu dans un échantillon.

- **Imp inconnue** : La concentration du composé inconnu à déterminer dans l'échantillon.
- **Aire echt imp à 268nm** : L'aire du pic du composé inconnu à une longueur d'onde de 268 nm dans le spectre de l'échantillon.
- **Aire std (PA1) + Aire std (PA2) à 230nm** : La somme des aires des pics des deux standards (PA1 et PA2) à une longueur d'onde de 230 nm dans le spectre de l'étalon.
- **Cstd**: La concentration du standard dans l'étalon.

- **Cecht:** La concentration réelle du standard dans l'étalon après correction pour la dilution.

Résultats :

Sept impuretés inconnues sont obtenues.

Exemple de calcul :

$$Imp\ inconnue1 = \frac{15295}{4553901 + 42044069} \times \frac{0.46}{1.0166} \times 100 = 0.01\%$$

Les impuretés de PA1 sont rassemblées dans le tableau IV.7:

Tableau IV.7: les impuretés de PA1

Impureté	Pourcentage
Imp inconnue 1	0.01%
Imp inconnue 2	0.009%
Imp inconnue 3	0.003%
Imp inconnue 4	0.009%
Imp inconnue 5	0.01%
Imp inconnue 6	0.01%
Imp inconnue 7	0.03%
La somme	0.071%

D'après le résultat ci-dessus, le total des impuretés inconnues de PA1 est ≤5% ce qui est conforme à la norme.

Les impuretés connues de principe actif 2 contenue dans un comprimé X calculé par la Formule :

$$Imp\ connue = \frac{Aire\ imp}{Aire\ std} \times \frac{Cstd}{Cimp} \times RRF \times 100$$

Résultats :

On a deux impuretés connues.

$$Imp\ connue\ 1 = \frac{16626}{97149} \times \frac{0.0016}{1.22} \times 0.63 \times 100 = 0.01\%$$

D'après le résultat ci-dessus, l'impureté connue 1 de PA1 est ≤1.5% donc c'est conforme à la norme.

$$Imp\ connue\ 2 = \frac{11586}{97149} \times \frac{0.0016}{1.22} \times 1 \times 100 = 0.02\%$$

D'après le résultat ci-dessus, l'impureté connue 2 de PA1 est ≤1% donc est conforme à la norme.

- Les impuretés inconnues de principe actif 2 contenue dans un comprimé X sont calculées par la formule :

$$Imp\ inconnue = \frac{Aire\ imp}{Aire\ std} \times \frac{Cstd}{Cimp} \times 100$$

Résultats :

On obtient 18 impuretés inconnues.

Exemple de calcul :

$$Imp\ inconue = \frac{2379}{97149} \times \frac{0.0016}{1.22} \times 100 = 0.003\%$$

Les impuretés de PA2 sont rassemblées dans le **tableau IV.8:**

Tableau IV.8 : les impuretés de PA2

Impureté inconnue	Pourcentage
1	0.003%
2	0.009%
3	0.007%
4	0.01%
5	0.15%
6	0.23%
7	0.005%
8	0.01%
9	0.008%
10	0.01%
11	0.08%
12	0.01%
13	0.002%
14	0.19%
15	0.04%
16	0.2%
17	0.005%
18	0.01%
La somme	0.979%

D'après le résultat ci-dessus, le total des impuretés inconnues de PA2 est $\leq 5\%$ ce qui est conforme à la norme.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Avant la commercialisation d'un médicament, il est impératif de procéder à des contrôles physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques rigoureux. Notre stage à l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques nous a fourni une compréhension approfondie des bonnes pratiques et des normes de l'industrie pharmaceutique. L'objectif de ce mémoire est le contrôle physico-chimique d'un médicament de forme comprimé noté X. Ce contrôle est essentiel pour garantir la sûreté et l'efficacité des médicaments disponibles sur le marché.

Cette étude pratique a été menée au laboratoire de Chimie 1, où nous avons pu suivre les différentes étapes de contrôle.

Les analyses physico-chimiques réalisées sur le principe actif et le produit fini ont porté sur plusieurs paramètres, incluant le dosage, l'identification du principe actif, et la présence d'impuretés. Les résultats de l'identification et du dosage du principe actif ont confirmé la conformité du comprimé X avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

De plus, la conformité des résultats obtenus des contrôles physico-chimiques aux normes de la pharmacopée européenne atteste de la qualité des matières premières utilisées et de la maîtrise des processus de fabrication. Ces contrôles revêtent une importance cruciale, puisque la libération des lots de médicaments est conditionnée par la conformité de ces résultats, garantissant ainsi la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

Notre expérience à l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques nous a offert l'opportunité d'acquérir, d'une part ; une expérience très intéressante dans les pratiques analytiques utilisées dans le contrôle de qualité des médicaments ainsi qu'une bonne connaissance de la réglementation et des normes relatives aux produits pharmaceutiques.

Et d'autre part, cette expérience nous a permis de nous imprégner la rigueur et du professionnalisme mis en œuvre par l'Agence pour assurer la qualité des médicaments destinés aux patients.

Références Bibliographique

Références Bibliographique

[1] «https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729866563_extrait.pdf»

[2].Dr. M.H.Belmahi."histoire-de-la-pharmacie.pdf" ,cours . univ-constantine3.Algerie. 2021.

[3] L Johanna." EXPLORATION DE LA MÉDECINE DANS LE CROISSANT FERTILE DE LA MÉSOPOTAMIE".MEDECINS DU MONDE. 13/02/2024.Disponible sur site :

«<https://medecinesdumonde.com/exploration-de-la-medecine-dans-le-croissant-fertile-de-lamesopotamie>» . consulté le :29/04/2024 à 15 :06.

[4] L'équipe de Orientale.fr." La médecine dans l'Egypte antique".20 Mai 2020.disponible sur site :

«https://www.orientale.fr/page_1310_fr_11409_La-medecine-dans-l-Egypte-antique.htm » .consulté le : 29/04/2024 à 15 :14.

[5] Anonyme." Quelle est l'idée derrière la médecine traditionnelle chinoise ?". 1 juil 2020. J'ai pas trouvée pays. disponible sur site : « <https://hellocare.com/blog/medecine-traditionnelle-chinoise> ». consulté le : 29/04/2024 à 15 : 16.

[6] Véronique." Tout sur la médecine traditionnelle indienne : histoire, composantes".on se dit tout sante. 11 juillet 2019. J'ai pas trouvée le volume ou numero de journal

Site : <https://www.santepratique.fr/tout-sur-medecine-traditionnelle-indienne>

[7].M Bariéty ,CH Coury ."Histoire de la Médecine". Librairie Arthème Fayard , pages 67-215.1963. Disponible sur site :

«https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/divers_institutions/medecine_1_grecoromaine.html» . consulté le :29/04/2024 à 15 :30.

[8].Anonyme." La pharmacologie et la botanique expérimentale d'Ibn al-Baytar". Fondation La main à la pâte .paris. Disponible sur site :

«https://www.editions-ladecouverte.fr/histoire_contemporaine_des_medicaments-9782707172563» . consulté le : 29/04/2024 à 16 :02.

[9] F Chast." Histoire contemporaine des médicaments",2002.Disponible sur site : «https://www.editions-ladecouverte.fr/histoire_contemporaine_des_medicaments-9782707172563 » .consulté le : 29/04/2024 à 16 :29.

[10].Pétienne. BHMOSSE et J NAU et M PARIS et R R PARIS." MÉDICAMENTS". Universalis.fr . N°1.

Site : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/>

Références Bibliographique

- [11]. Organisation mondiale de la santé. (2013). Médicaments essentiels. disponible sur site : [«https://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/fr/»](https://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/fr/). consulté le : 24/04/2024 à 14 :45.
- [12]. H GUIDOUM ." Analyse et contrôle physico-chimique de la matière première sulpiride". Mémoire master , université KASDI MERBAH, OUARGLA. Algerie ,2019.
- [13].«https://sciences-courses.univ-setif.dz/pluginfile.php/81151/mod_resource/content/1/Chapitre%202%20P1.pdf»
- [14]. PRESS RELEASE ."Consommation de médicaments".IQVIA. janv. 30, 2023 .disponible sur site :<https://www.iqvia.com/fr-fr/locations/france/newsroom/2023/01/consommation-de-medicaments> . consulté le : 29/04/2024 à 16 : 37.
- [15]. "L'OMS actualise ses orientations mondiales sur les médicaments et les outils de diagnostic pour répondre à certains problèmes de santé, privilégier les traitements très efficaces et rendre les traitements plus abordables".Organisation mondiale de la santé.2019.diponible sur site :«<https://www.who.int/fr/news/item/09-07-2019-who-updates-global-guidance-on-medicines-anddiagnostic-tests-to-address-health-challenges-prioritize-highly-effective-therapeutics-and-improveaffordable-access>» . Consulté le : 29/04/2024 à 16 :40.
- [16]. Z Zaidi. "les médicament Génériques". Cours de médecine . université stif. Algerie.disponible sur site : [«https://fmedecine.univsetif.dz/ProgrammeCours/03.05.%20M%C3%A9dicaments%20g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf»](https://fmedecine.univsetif.dz/ProgrammeCours/03.05.%20M%C3%A9dicaments%20g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf). Consulté le : 08/03/2024 à 22.30.
- [17]. K D. Tait." Chapitre 79 - L'industrie pharmaceutique et parachimiques".3e édition française, Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. disponible sur site : [«https://www.ilocis.org/fr/contilo12.html](https://www.ilocis.org/fr/contilo12.html) » .consulté le :24/03/2024 à 21:27.
- [18]. M Thierry ." L'étude des déterminants des opérations de fusions et acquisitions pour les entreprises innovantes : le cas de l'industrie pharmaceutique".thèse, Economies et finances. Université de Lorraine, 2017. Français.
- [19]. A Hamdouch et D Perrochon ."Revue d'économie industrielle" . Année 2000, 93 pp. 29-50 .Dispoible sur site : «https://www.persee.fr/doc/rei_0154-3229_2000_num_93_1_1023 » . consulté le : 17/03/2024 à 15 :45.
- [20]. kh AZRI et B BRAHAMIA . "Les Défis De L'industrie Pharmaceutique Face À La Transition Sanitaire En Algérie (theses-algerie.com) ".N°56 ,université Hadj Lakhdar Batna1 ,2018.

Références Bibliographique

- [21].A Le Hir et J.C Chaumeil et D Brossard ." pharmacie galénique : bonne pratique et bonne fabrication des médicaments ". Paris.France : ELSEVIER MASSON SAS, 9^{ème} édition .NP 382,Pp210-36,2009.
- [22]. J-P Huberac. "Guide des méthodes de la qualité". Paris.France : Maxima.p.23, 28, 2001.
- [23]. J-L Eurotext. "Les ateliers nationaux de la qualité". Paris.France : Grepic ,Agence du médicament, SNIP.P 15,1998.
- [24] . N Berkebi . "Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique". Thèse, Université HENRY POINCARE-NANCY.France,2009.
- [25]. E Giesen . "Démarche qualité et norme ISO 9001". Marseille :IRDéditions.p 20,2008. [26].
- Anonyme1. "assurance qualité des produits pharmaceutiques : recueil de directives et autres document". Genève :Organisation mondiale de la Santé(OMS).vol 1, Pp.12-13,1998.
- [27]. ISO 9001 ." Les exigences du système de management de la qualité". Suisse. 5^{ème} édition.2015.
- [28].Anonyme2."Normes et qualité: Développer des équipements plus performants et plus sûrs".Fance.AFNOR (Association Française de Normalisation) ?2020. Disponible sur le site officiel de l'AFNOR: <https://www.afnor.org>.
- [29].«https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal» Consulté le :02/05/2024 à 17 :30.
- [30]. Anonyme3." Bonnes pratiques de laboratoire". ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.disponible sure site :«[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-debonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-delaboratoire/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-debonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-delaboratoire/(offset)/3)».consulté le :02/05/2024 à 17 :38.
- [31]. Anonyme 4." a compendium of guidelines and relatedmaterials. Good manufacturing practices and inspection". Word HealthOrganization.vol 2 ,2^{ème} édition.p.16,17,2007.
- [32].TDiakh et F Dafri . "Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la FLUVASTATINE LDM 80 mg". Mémoire de Master, BioindustrieAnalyse et Contrôle, Université Frère Mentouri Constantine 1. Algérie,2017.
- [33]. Anonyme5." Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication".Genève :Organisation mondiale de la Santé (OMS), vol 1.p 2,1997.

Références Bibliographique

- [34].Anonyme6. "Pharmacopée Européenne".6eme édition. 2008. Disponible sur site : https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/pharmacopee-europeenne-6-ed-2008-versionfrancaise-inclus-6-0-6-2/descriptif_2471471 ». consulté le : 03 /05/2024 à 16 :45.
- [35].R GUERFA et N BOULAZREG ." Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un produit pharmaceutique non obligatoirement stérile sous forme d'un gel KETOPROFENE LDM® 2.5%".Mémoire de Master ,BioindustrieAnalyses et Contrôle,Université Frère Mentouri Constantine 1. Algérie,2020.
- [36].Anonyme7. "Pharmacopée Européenne".11eme édition. 2023. Disponible sur site : <https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>».consulté le : 02/05/2024 à 18 :54.
- [37]. A Le Hir et J.C Chaumeil et D Brossard." Pharmacie galénique :Bonnes pratiques de fabrication des médicaments". Paris. France. Elsevier Masson SAS, 9eme édition.NP 382,P 11,2009.
- [38]. B KARAI et NHAMOUDI." Procédé de fabrication et con_ trôle de qualité d'un sirop « ENCOFLUIDE Adulte @180mg » ".Du groupe Pharmaceutique SAIDAL. Mémoire de Master, Chimie pharmaceutique, Université Larbi BEN M'HIDI, Oum El Bouaghi.Algérie,2019.
- [39]. L Albert et A Cœur et CLespagnol et D Lesieur ."chimie des médicaments ".Tome 1.France : Entreprise moderne d'édition .P 234-324-403. 1974.
- [40].C Delarras ." Pratique en microbiologie de laboratoire :recherche de bactéries et levures moisissures". Paris. France :édition Céline poiteaux .NP 757,P38 , 2014.
- [41]. L Louis et M Ben Amara." Les psychotropes :pharmacologie et toxicomanie".canada : Les Presses de L'université de Montréal .NP 881,2002.
- [42].<https://legal-doctrine.com/edition/homologation-et-enregistrement-des-medicaments-en-algerie>
- [43]. <https://www.chmp.org/homologation/>
- [44]. PH Urfalino." L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique". Revue française des affaire sociale . P 85 à 9,2001.
- [45].Anonyme 7." Création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques". <https://anpp.dz/apropos/> ,2023.visiter le 09 /05/2024 à 16 :03.
- [46].<https://www.leschampionseconomiques.dz/agence-nationale-des-produits-pharmaceutiques-sesmissions-et-ses-prerogatives/>
- [47] Document de l'Agence Nationale des Produits pharmaceutiques.

Annexe

Annexes

Annexe 01 : Le détail des résultats de l'analyse HPLC est donné dans cet annexe Identification et dosage de PA1

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	std1	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name	mdt xy dosage
Vial:	2	Acq. Method Set:	Mdt XY ms
Injection #:	1	Processing Method	MEDICAMENT 2PA
Injection Volume:	20,00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Run Time:	10,0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Date Acquired:	11/03/2024 14:24:23 CET		
Date Processed:	12/03/2024 08:49:04 CET		

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	std2	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name	mdt xy dosage
Vial:	3	Acq. Method Set:	Mdt XY ms
Injection #:	1	Processing Method	MEDICAMENT 2PA
Injection Volume:	20,00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Run Time:	10,0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Date Acquired:	11/03/2024 14:35:06 CET		
Date Processed:	12/03/2024 08:49:04 CET		

Fiche de calcul- Dosage par HPLC

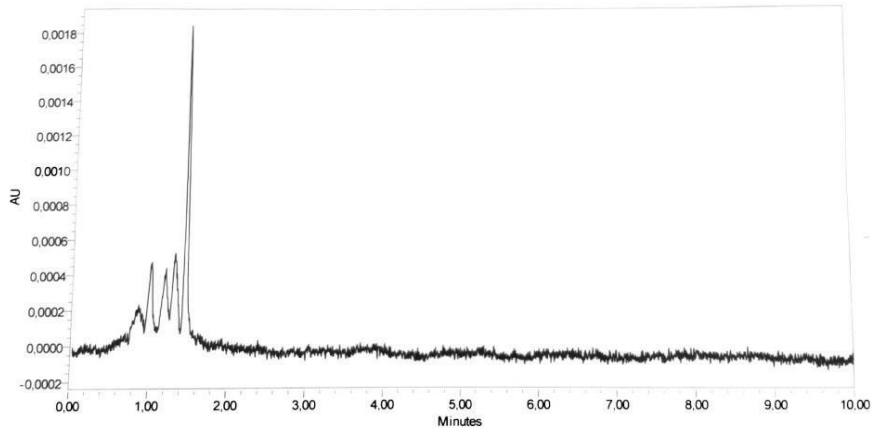
DOSAGE P.A 2

Masse du témoin [m std] (mg) =	249,6
Titre Etalon (%) =	87,1
Facteur de dilution témoins [F dil std] (ml) =	0,0008
Facteur de dilution essai [F dil essai] (ml) =	0,00004
Facteur de conversion[Fc] =	1
Masse moyenne [PM] (mg) =	1531,94
Masse volumique [Mvol](mg/ml) =	

Répétabilité STD

Solution témoin	Aires
1	2194258
2	2194258
3	2194258
4	2194258
5	2194258
6	
MOYENNE	2194258
ECART-TYPE	0
CV (%): ≤ 2,00	0
Conformité	conforme

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	phase mobile	Acquired By:	System
Sample Type:	Control	Sample Set Name:	mdt xy dosage
Vial:	1	Acq. Method Set:	Mdt XY.ms
Injection #:	1	Processing Method:	MEDICAMENT 2PA
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Run Time:	10.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Date Acquired:	11/03/2024 14:13:38 CET		
Date Processed:	12/03/2024 08:49:04 CET		



	Peak Name	RT
1	P.A 1	3,011
2	P.A 2	5,260

Figure 1 : Chromatogramme de la phase mobile

Annexe 02 : Impureté de PA1

Tableau 1 : Résultat Chromatographique de solvant imp PA1 à 268nm

Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	1,375	65694	87,79	1645	BV			Unknown	
2	2,438	9140	12,21	849	VB			Unknown	I08

Figure 2 : Chromatogramme de phase mobile imp PA1

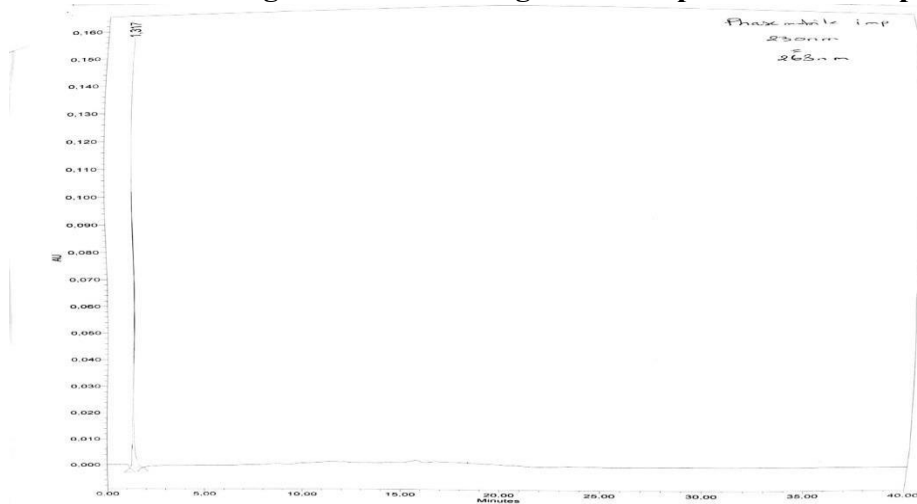


Tableau 2 : Résultat chromatographique de phase mobile imp PA1

Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	1,317	299658	100,00	158956	BB			Unknown	

Figure 3 : Chromatogramme de Std imp PA1

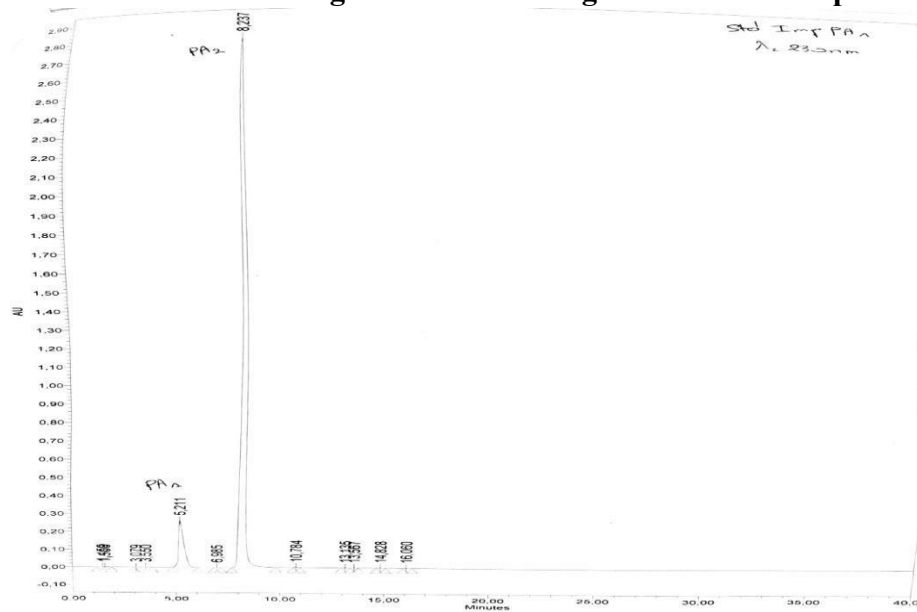


Tableau 3 : Résultat chromatographique de Std imp PA1

Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	1,459	62971	0,13	4505	BV			Unknown	
2	1,568	29886	0,06	2644	VB			Unknown	
3	3,079	3921	0,01	359	BV			Unknown	
4	3,550	13045	0,03	774	VB			Unknown	
5	5,211	4553901	9,73	262565	BB			Unknown	
6	6,985	5257	0,01	519	BB			Unknown	
7	8,237	42044069	89,85	2806531	BB			Unknown	
8	10,784	27696	0,06	3535	BB			Unknown	
9	13,135	15900	0,03	1395	BB			Unknown	
10	13,567	5459	0,01	595	BB			Unknown	
11	14,828	20414	0,04	1932	BB			Unknown	
12	16,060	11467	0,02	1073	BB			Unknown	

Annexe 03 : Impureté de PA2

Figure 4 : Chromatogramme de phase mobile imp PA2

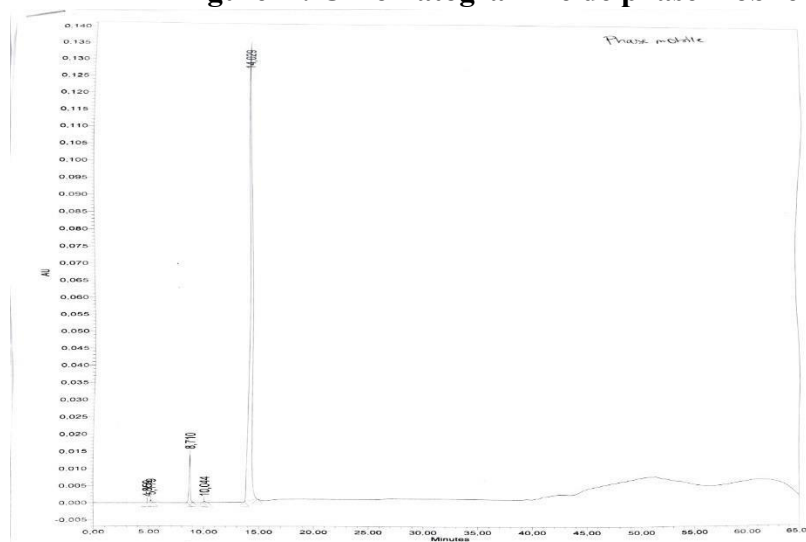


Tableau 4 : Résultats chromatographique de phase mobile imp PA2

Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	4.859	3265	0,15	358	BV			Unknown	
2	5.179	5786	0,26	825	VB			Unknown	
3	8.710	97270	4,40	14247	BB			Unknown	
4	10.044	3719	0,17	382	BB			Unknown	
5	14.029	2102362	95,03	134144	BB			Unknown	

Figure 5 : chromatogramme de Std imp PA2

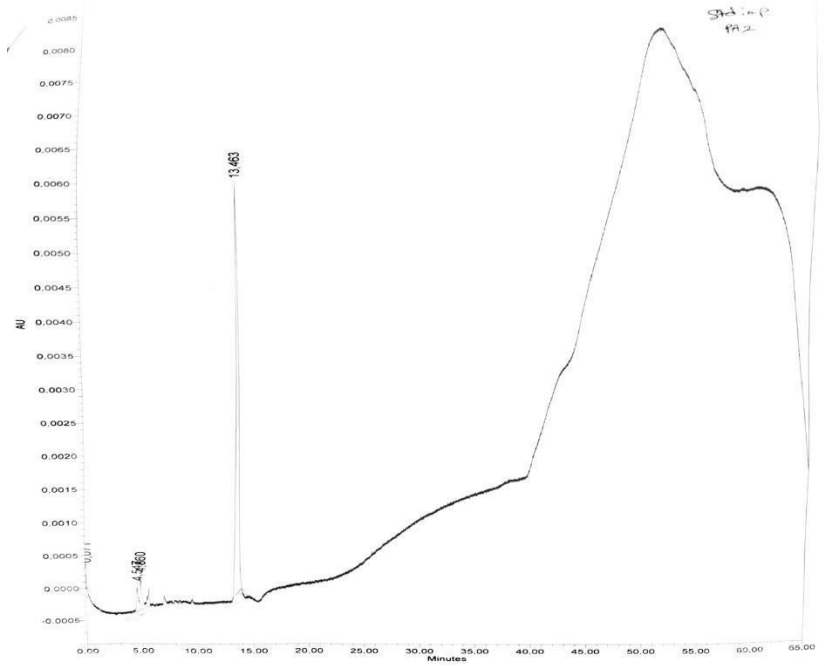


Tableau 5 : Résultat chromatographique de Std imp PA2

Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	0,071	995	0,89	307	BB			Unknown	
2	4,547	4854	4,32	383	BV			Unknown	
3	4,860	9420	8,38	492	VB			Unknown	
4	13,463	97149	86,42	6116	BB			Unknown	