

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJIMOKHTAR-ANNABAUNIVERSITY  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences de l'Ingénierat

Année 2018

Département de Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutique

## MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

# Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® (400mg/ 20 mg).

Présenté par :

Rayene ZIDI

**DIRECTEUR DE MEMOIRE : Nassim SAYOUD, Docteur, Université Badji Mokhtar- Annaba**

**Devant le jury :**

**Président : Tifouti LAKHDER,**

Professeur, Université Badji Mokhtar-Annaba

**Membre : Zougar SAIDA,**

Docteur, Université Badji Mokhtar-Annaba

## **Résumé :**

Ce travail est une étude comparative de deux médicaments : CO-PARALGAN ® (400mg / 20mg) (de Sidal –Algérie-) et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg) (de Sanofi–France-), le contrôle de qualité physico-chimique de ces deux produits finis montre leurs équivalence, et leurs conformité aux normes internationales exigées par la pharmacopée européenne.

L'étude statistique de la place des médicaments produits par des entreprises pharmaceutiques algériennes dévoile que ces produits trouvent des difficultés pour s'imposer dans le marché national. Les résultats obtenus montrent qu'il y'a plusieurs facteurs influençant le choix de l'origine des médicaments par les consommateurs tels que : la culture de consommation, la qualité et la stratégie de production et de marketing.



*Dédicace :*

*Je dédie ce mémoire:*

*A tous ceux qui m'ont supporté, encouragé et soutenu.*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du  
secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien,  
tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son  
assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi  
modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle  
gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de  
sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse  
Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ;*

*Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu  
de toi.*

*La présence et le soutien de mes sœurs m'ont permis de relativiser les  
obstacles de la vie et m'ont encouragée à toujours aller vers l'avant*

*La patience et l'encouragement de mon fiancé m'ont aidé à surmonter  
toutes les difficultés rencontrées au cours de cette mémoire. Pour avoir  
être si patient, un grand merci*

*A toute ma Famille*

*A tous mes Amies*



*Remerciement*

*Louange à Dieu*

*Je tiens tout d'abord à remercier*

*le bon Dieu le tout puissant qui m'a éclairé  
le bon chemin et qui m'a donné la santé et m'a  
permis de réaliser ce modeste travail dans les  
meilleures conditions*

*Je remercie particulièrement :*

*Tout l'équipe de groupe SAJDAL -ANNABA-*

*Docteur Sayoude NASSIME*

*Un très grand merci à mes chers parents pour leurs  
innombrables sacrifices,*

*mes sœurs et mon neveu Arselene,*

*mon fiancé,*

*mes amies et spécialement ASMA*

*A tous la promotion de Master -Génie des Procédés*

*2018*



**Liste des Figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction générale.....12**

**Chapitre 1**

Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN<sup>®</sup> et CO-DOLIPRANE<sup>®</sup> (400mg / 20mg)

I. Généralité sur les médicaments.....14

I.1. Définition du médicament .....14

I.2. Constitution du médicament .....14

I.3. Dénomination des médicaments .....15

I.4. Différents types des médicaments.....15

I.5. Formes galéniques des médicaments.....16

I.6. Contrôle qualité des médicaments .....19

I.7. Assurance qualité des médicaments.....19

I.8. Les référentiels .....20

I.9. La pharmacopée.....20

I.10. L'autorisation de la mise sur marché AMM .....21

I.11. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF) .....21

**II Présentation du générique Co-PARALGAN<sup>®</sup>400mg/20mg**

**(Paracétamol/ Codéine)..... 21**

II.1. Définition .....22

II.2. Structure chimique des principes actifs.....22

II.3. Indications .....22

II.4. Posologie.....22

**III Présentation du princeps Co-doliprane<sup>®</sup> 400mg / 20mg.....23**

III.1. Définition du CO-DOLIPRANE®.....23

III.2. Posologie.....24

III.3. Les effets indésirables.....24

**Chapitre 2**

**Partie expérimental**

Introduction.....27

**I. Essais pharmaco-techniques.....27**

I.1. Dureté et dimensions.....27

I.2. Poids moyen.....28

I.3. Uniformité de masse.....28

I.4. Test de friabilité.....29

I.5. Taux d'humidité.....30

I.6. Détermination du temps désagrégation ou délitement.....30

**II. Essais liés à la nature du principe actif.....30**

II.1. Test de la dissolution.....30

II.2. Identification et dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® et  
CO- DOLIPRANE® par HPLC.....31

**Chapitre 3**

**Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®**

Introduction.....36

**I. Essais pharmaco-techniques.....36**

I.1. Test de dureté.....36

I.2. Dimension des Comprimés .....37

I.3. Taux d'humidité.....	38
I.4. Uniformité de masse.....	38
I.5. Test de friabilité.....	40
I.6. Poids moyen.....	40
I.7. Test de délitement.....	41
<b>II. Essais liés à la nature du principe actif.....</b>	<b>41</b>
II.1. Test de dissolution.....	41
II.2 Dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® par HPLC.....	42
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>47</b>

### Chapitre 1 :

Figure 1.1. Constitution des médicaments.....	12
Figure 1.2. Différents forme des comprimés.....	15
Figure 1.3. Exemple de comprimé enrobé.....	16
Figure 1.4. Comprimé non enrobé.....	17
Figure 1.5. Diagramme des 5M.....	18
Figure 1.6. CO-PARALGAN® 400mg / 20 mg.....	20
Figure 1.7. Structure chimique de a : Paracétamol et b : la Codéine.....	20
Figure 1.8. CODOLIPRANE® 400mg / 20mg.....	21

### Chapitre 2 :

Figure 2.1. Appareil Duromètre.....	25
Figure 2.2. Différents étapes de réalisation du test de la dureté.....	25
Figure 2.3. Balance.....	26
Figure 2.4. Appareil Friabilimètre.....	27
Figure 2.5. Appareil de mesure du temps de désagrégation.....	28
Figure 2.6. Appareil de dissolution à palette tournante (dissolutest).....	30

### Chapitre 1 :

**Tableau 1.1 :** Classe des médicaments générique.....14

**Tableau 1.2 :** Les formes galéniques les plus courantes.....15

### Chapitre 2 :

**Tableau 2.1 :** Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.....26

### Chapitre 3 :

**Tableau 3.1 :** Dureté des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®...34

**Tableau 3.2 :** Epaisseur des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® .....35

**Tableau 3.3 :** Diamètre des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®.....36

**Tableau 3.4 :** Taux d'humidité de comprimé de CO-PARLGAN®.....36

**Tableau 3.5 :** Uniformité de masse des 20 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®.....37

**Tableau 3.6 :** Friabilité des comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®....38

**Tableau 3.7 :** Poids moyen des comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® .....38

**Tableau 3.8 :** Délitement de comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®...39

**Tableau 3.9 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN®400mg/20mg.....39

**Tableau 3.10 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE®400mg/20mg.....40

**Tableau 3.11 :** Dosage des principes actifs des comprimés de

CO-PARALGAN®400mg/20mg.....41

**Tableau 3.12 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de

CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.....41

**AMM** : Autorisation de la Mise sur Marché

**BPF** : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratiques De Laboratoire

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**Cp** : Comprimé

**DCI** : Dénomination Internationale Commune

**IOS**: International Organization of Standardization

**MM** : Masse moyenne

**mn** : Minute

**OMS**: L'Organisation Mondiale de la Santé

**ORL**: Oto-rhino-laryngologie

**PE** : Pharmacopée Européenne

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles. [1]

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique généralement conclu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un plus ou moins grand succès. L'industrie pharmaceutique en Algérie poursuit déjà sa lancée vers le succès, malgré l'existence de plusieurs zones d'ombre. L'industrie pharmaceutique en Algérie entend d'élargir ses activités à l'exploration, un développement logique si nous considérons les compétences et le capital humain déjà existant. [2]

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients. Ceci reste aussi un défi majeur pour la santé publique. Plusieurs mécanismes pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ont été développés au cours des années, appuyés par plusieurs directives. [3]

L'objectif de cette étude est de faire une comparaison en matière de qualité de deux produits pharmaceutiques équivalents : CO-PARALGAN® 400mg/20mg (de Sidal –Algérie) et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg (SANOFI –France-) qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif ainsi que la même forme pharmaceutique « comprimé »

- Le premier chapitre présente une recherche bibliographique sur l'industrie pharmaceutique, les médicaments et une présentation des deux médicaments, CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.
- Une partie expérimentale, comprend les différents tests effectués sur les comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.

Le dernier chapitre est consacré aux résultats de contrôle de qualité des médicaments de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.

# Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

## I. Généralité sur les médicaments

### I.1. Définition du médicament :

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne ; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, notamment en termes de réglementation et d'autorisation de Mise sur le Marché, formalisée par le dossier d'AMM.

Le médicament est défini, par l'article L.5111-1 du code de la Santé publique, comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » [1]

### I.2. Constitution du médicament :

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, c'est le principe actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (figure1.1).

- ❖ **Principe actif** : est une molécule biologique naturelle ou synthétique qui confère au médicament son activité thérapeutique.
- ❖ **Excipient** : c'est une substance inactive par elle-même mais qui facilite l'administration et la conservation du principe actif. Au lieu de terme excipient ceux de « véhicule » au « adjuvant » sont aussi utilisés.
  - ✓ Excipient : reçoit le principe actif
  - ✓ Véhicule : transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption
  - ✓ Adjuvant : aide le principe actif à jouer son rôle



Figure 1.1. Constitution des médicaments

# **Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)**

---

## **I.3. Dénomination des médicaments :**

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial. [2]

### **I.3.1 Nom chimique :**

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

### **I.3.2 Dénomination Commune Internationale (DCI) :**

La dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS.

Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

### **I.3.3 Nom commercial :**

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre

## **I.4. Différents types des médicaments :**

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

### **I.4.1 Princeps :**

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM). [3]

### **I.4.2 Générique :**

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original. [4]

#### **❖ Classes des médicaments génériques :**

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

On peut distinguer 03 grandes classes des génériques qui peuvent être présentés comme suit :

**Tableau 1.1** : Classe des médicaments générique

AUTO-GENÉRIQUE	ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	ASSIMILABLE
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Même forme galénique</li><li>❖ Même (s) excipient (s)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Même forme galénique</li><li>❖ Excipients différents</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA, sous une autre forme chimique</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Galénique différente</li></ul>

Néanmoins, Il faut différencier du générique la notion de “ générique plus ” (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments “ me-too ” (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d’enregistrement complet.

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps sont d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique. [5]

### I.5. Formes galéniques des médicaments :

#### I.5.1. Les différentes formes :

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés. [3]

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés et selon les excipients adaptés, comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient. [6]

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 1.2 :** Les formes galéniques les plus courantes [7]

Voies	Forme principale
Orale	Comprimés, gélule, solution ou suspension aqueuse
Parentérale	Solution aqueuse
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprimé, solution aqueuse
Ophthalmique	Solution aqueuse
ORL	Solution aqueuse pulvérisée ou non
Percutanée	Pommade et solution

### I.5.2. La forme comprimée :

La forme « comprimé » est la plus souvent adoptée pour la voie orale. C'est une dose unitaire solide qui a comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et un taux de rendement élevé. [7]

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés qui sont destinés à la voie orale ; certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. [8]

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

---



Figure 1.2. Différents forme des comprimés

### I.5.2.1. Comprimé enrobés :

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. [8]



Figure 1.3. Exemple de comprimé enrobée

### I.5.2.2. Comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des substances actives dans les sucs digestifs.

Les comprimés enrobés ou non enrobés peuvent être des formes à libération conventionnelle. Cette dernière est une préparation dont la libération de la (ou des)

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

---

substance(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. [8]



Figure 1.4. Comprime non enrobée

### I.6. Contrôle qualité des médicaments :

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

D'après la 9ème édition de l'abrégé de la pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes».

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. [9]

### I.7. Assurance qualité des médicaments :

Selon les BPF version 2011, l'Assurance de la qualité est considérée comme un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont destinés.

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)

Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament. [7]

- Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : environnement intérieur et extérieur.
- Méthode : procédés et procédures approuvés.
- Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.

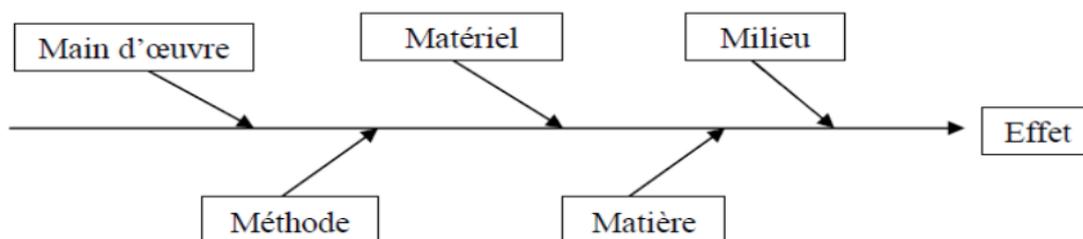


Figure 1.5. Diagramme des 5M

### I.8. Les référentiels :

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM. [10]

### I.9. La Pharmacopée :

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié

## **Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)**

---

sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. [11]

### **I.10. L'autorisation de la mise sur marché AMM :**

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [12]

### **I.11. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF) :**

Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une « personne qualifiée » qui, en France, doit-être un pharmacien : le pharmacien responsable dont l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype. Ce problème est apparemment semblable à celui de tout industriel. En réalité, il est d'une complexité rencontrée nulle part ailleurs en raison de la destination du produit-médicament et de l'infinie variété des facteurs qui interviennent dans l'activité de celui-ci.

Un pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.

Pour pouvoir le faire, pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments. [11]

## **II Présentation du générique Co-PARALGAN®400mg/20mg (Paracétamol / Codéine) [13]**

# Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® (400mg / 20mg)

## II.1. Définition :

Le CO-PARALGAN® 400mg / 20mg est un médicament antalgique et le générique de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg, il est sous forme des comprimés non enrobés blancs, et commercialisée dans des boîtes de 20 comprimés, sous plaquettes thermoformées.



Figure 1.6. CO-PARALGAN® 400mg / 20 mg

## II.2. Structure chimique des principes actifs:

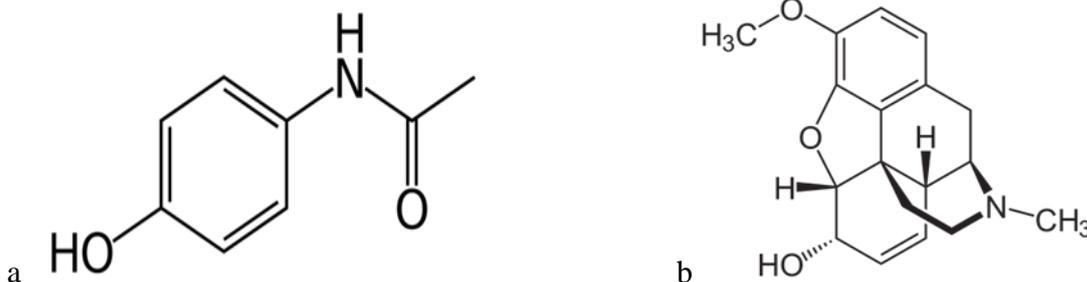


Figure 1.7. Structure chimique de a : Paracétamol et b : la Codéine

## II.3. Indications :

Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques seuls.

## II.4. POSOLOGIE :

Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Respecter un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 prises. En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre 2 prises doit être au minimum de 8 heures.

### ❖ POSOLOGIE USUELLE :

## Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® (400mg / 20mg)

- Adulte : 1 ou 2 comprimés, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.
- Chez la personne âgée, la posologie initiale est généralement réduite de moitié.

### III Présentation du princeps Co-doliprane® 400mg / 20mg [14]

#### III.1. Définition du CO-DOLIPRANE® :

Co-doliprane est un antalgique (calme la douleur), réservé aux adultes et à l'adolescent à partir de 15 ans ; contient du paracétamol et de la codéine :

La codéine appartient à un groupe de médicaments appelés les antalgiques opioïdes qui agissent pour soulager la douleur. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres antalgiques comme le paracétamol.



Figure 1.8. CODOLIPRANE® 400mg / 20mg

#### ➤ Mises en garde spéciales :

Ce médicament contient du paracétamol et de la codéine. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas afin de ne pas dépasser les doses maximales conseillées.

La codéine est transformée en morphine dans le foie par une enzyme. La morphine est la substance qui soulage la douleur. Certaines personnes ont un taux d'enzyme variable et cela peut les affecter de différente manière. Pour certaines personnes, la morphine n'est pas produite ou produite en petite quantité, et ne soulagera pas assez la douleur. Pour d'autres, une quantité importante de morphine est produite pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves. Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous devez arrêter ce médicament et demander immédiatement l'avis de votre médecin : respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, rétrécissement de la pupille, constipation, manque d'appétit ou si vous ne vous sentez pas bien.

## **Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)**

---

### **III.2. Posologie :**

La posologie dépend de l'intensité de la douleur ; La dose efficace la plus faible doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. La durée de traitement avec ce médicament ne doit pas dépasser 3 jours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifiez l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris pour les médicaments obtenus sans ordonnance.

#### **Chez l'adulte :**

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures. Eventuellement, prendre 2 comprimés en une prise en cas de douleur intense, sans dépasser 6 comprimés par jour.

#### **Chez l'enfant et l'adolescent :**

- Enfants âgés de moins de 15 ans :

CODOLIPRANE® adultes 400 MG/20 MG, comprimé sécable ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans, du fait du risque de problèmes respiratoires sévères.

- Adolescent âgés de plus de 15 ans :

Il est impératif de respecter la posologie, qui dépend du poids de l'adolescent. Les adolescents âgés de plus de 15 ans doivent prendre :

- ✓ Poids entre 31 à 50 kg : 1 comprimé toutes les 6 heures, si besoin. Ne prenez jamais plus de 4 comprimés par 24 heures.
- ✓ Poids supérieur à 50 kg : 1 comprimé toutes les 6 heures, si besoin. Eventuellement, prendre 2 comprimés en une prise en cas de douleur intense. Ne prenez jamais plus de 6 comprimés par 24 heures.

### **III.3. Les effets indésirables :**

Comme tous les médicaments, CODOLIPRANE® ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

#### **III.3.1. Liés à la présence de paracétamol :**

## **Chapitre 01 : Généralité sur les médicaments et présentation de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ® (400mg / 20mg)**

---

Rarement, une réaction allergique peut survenir : boutons et/ou des rougeurs sur la peau, urticaire, brusque gonflement du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer (oedème de Quincke), malaise brutal avec baisse importante de la pression artérielle (choc anaphylactique). De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés. Exceptionnellement, ce médicament peut diminuer le nombre de certaines cellules du sang : globules blancs (leucopénie, neutropénie), plaquettes (thrombopénie) pouvant se manifester par des saignements du nez ou des gencives. Autres effets indésirables possibles (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base de données disponibles) : troubles du fonctionnement du foie, diminution importante de certains globules blancs pouvant provoquer des infections graves (agranulocytose), destruction des globules rouges dans le sang (anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase), éruption cutanée en plaques rouges arrondies avec sensation de brûlure, laissant des taches colorées et pouvant apparaître aux mêmes endroits en cas de reprise du médicament (érythème pigmenté fixe), douleur localisée dans la poitrine qui peut irradier vers l'épaule gauche et la mâchoire d'origine allergique (syndrome de Kounis) difficulté à respirer (bronchospasme).

### **III.3.2. Liés à la présence de codéine :**

Possibilité de :

- Sensation d'endormissement, euphorie, trouble de l'humeur,
- Rétrécissement de la pupille, difficulté à uriner,
- Réactions d'hypersensibilité (démangeaison, urticaire, éruption cutanée étendue),
- Constipation, nausées, vomissements,
- Somnolence, états vertigineux,
- Gênes respiratoires,
- Douleurs abdominales en particulier chez les patients cholécystectomisés (sans vésicule biliaire),
- De très rares atteintes du pancréas.

### Introduction

Afin d'assurer le contrôle de la qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®, plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 8ème édition, à savoir: les essais liés à la nature et dosage du principe actif (caractères), les essais d'identification, le dosage et les essais pharmaco-techniques (dureté, uniformité de masse,...etc.).

### I. Essais pharmaco-techniques

#### I.1. Dureté et dimensions :

Est un paramètre permettant de caractériser les matériaux. Il existe plusieurs manières de déterminer la dureté d'un matériau dont certaines font l'objet de norme précise. [1]

**But:** Mesurer la force nécessaire (en Newton) pour provoquer la rupture par écrasement.



Figure 2.1. Appareil Duromètre

#### Mode opératoire :

Cet essai a été réalisé sur un Duromètre sur 10 comprimés (Figure 2.3), l'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre.



Figure 2.2. Différents étapes de réalisation du test de la dureté

### I.2. Poids moyen :

Le poids moyen du comprimé au cours de la production. Il est déterminé sur 10 comprimés prélevés au hasard du même lot et les peser en utilisant d'une balance de précision 1 mg.

La masse moyenne doit être comprise entre : [590,5-619,5] (mg)



Figure 2.3. Balance

### I.3. Uniformité de masse :

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granules, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot.

#### A. Mode opératoire :

Un nombre de 20 comprimés est prélevé au hasard et sont pesés à l'aide d'une balance de précision 1mg.

#### B. Critère d'acceptation :

Les critères d'acceptation pour le test d'uniformité de masse sont présentés dans le tableau 2.1 :

**Tableau 2.1** : Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne

Poids moyen	Ecart limite	Ecart toléré pour 2 comprimés
$\leq 80$ mg	+/- 10 %	+/- 20 %
80 mg _ 250 mg	+/- 7.5 %	+/- 15 %
$\geq 250$ mg	+/- 5 %	+/- 10 %

### I.4. Test de friabilité :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

**Appareil :** Tambour rotatif « ERWEKA »

**Vitesse de rotation :** 25 tours/min pendant 4 minutes

**Mode opératoire :**

Pour réaliser le test de friabilité, un nombre de comprimés entiers est prélevés correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5g, dépoussiérés et pesés pour obtenir la masse d'échantillon avant essai (P1). Par la suite, les comprimés sont placés à l'intérieur du tambour. A la fin du test les comprimés sont récupérés et pesés encore une fois pour obtenir la masse d'échantillon après essai (P2).

On détermine la friabilité par la formule suivante :

$$F = \frac{P1 - P2}{P1} * 100$$

- P1 : masse d'échantillon avant essai
- P2 : masse d'échantillon après essai

**Critère d'acceptation :** La friabilité doit être :  $F \leq 1\%$



Figure 2.4. Appareil Friabilimètre

**Remarque :**

Si au moins un comprimé est fêlé, fissuré ou cassé, recommencez le test avec de nouveaux comprimés.

### I.5. Taux d'humidité :

Pour déterminer l'humidité de la substance et de savoir si le séchage est conforme ou non.

- Le taux d'humidité doit se situer entre : [6-8] %

### I.6. Détermination du temps désagrégation ou délitement :

Selon la Pharmacopée Européenne, un test de désagrégation doit être effectué à l'aide d'un appareil spécifique. Il s'agit de mettre un comprimé dans chacun des 6 tubes en verre de 77.5mm de long et de 21.5mm de diamètre intérieur maintenus par deux plaques rondes. La plaque inférieure est recouverte d'une toile métallique inoxydable. Une tige centrale permet à l'ensemble de faire « un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60mm :  $30 \pm 2$  déplacements (montée et descente) par minute ». Une fois la machine mise en marche, il faut attendre 15minutes et observer l'absence de résidus durs. Si aucun résidu dur n'est présent, le test est accepté.

Dans le cas contraire, une discussion sur l'utilisation et les propriétés des comprimés testés (comprimés spéciaux, indication thérapeutique...) doit être réalisée et les critères d'acceptation réévalués.

- Déterminer sur un échantillon de 6 comprimés, en milieu liquide (eau distillée)

**Critères d'acceptabilité :** l'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés en 15 min



Figure 2.5. Appareil de mesure du temps de désagrégation

## II. Essais liés à la nature du principe actif [2]

### II.1. Test de la dissolution :

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Nous avons procédé selon la méthode de l'appareil à panier tournant, sur 6 comprimés.

Dosage HPLC

### **Solution tampon :**

Dans une fiole de 1000 ml, dissoudre 2,04 g de potassium phosphate monobasique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) dans 95mL d'eau, ajouter 2ml de triméthylamine et ajuster le pH à 2,35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau.

### **Phase mobile :**

Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé.

### **Solution mère :**

Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30mg de codéine phosphate hémihydrate dans l'acide chlorhydrique HCL 0,01N

### **Solution témoin :**

Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30mg de paracétamol et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter.

### **Système chromatographique :**

Colonne : C18, 4,6mm x 25cm, 5 $\mu$ m

Détecteur UV : 214nm

Débit : 1,5ml /min

Volume à injecter : 50  $\mu$ l

Après 30 minutes injecter séparément la solution filtrée de chaque vase :

**Critères d'acceptabilité :** l'essai est satisfaisant si la libération des 2 principes actifs (paracétamol et codéine phosphate) en 30 min est supérieur à 75%

$$Teneur\ paracetamol = \frac{Aire\ Ep * PeTp * 900}{Aire\ Tps * 100 * 400} * Titre\ p$$

$$Teneur\ paracetamol = \frac{Aire\ Eps * PeTps * 900 * 5}{Aire\ Tps * 100 * 20 * 100} * Titre\ ps$$

Aire  $E_p$  : Surface du pic du paracétamol dans la solution à examiner.

Aire  $T_p$  : Surface du pic du paracétamol dans la solution à témoin.

Aire  $E_{ps}$  : Surface du pic Codéine dans la solution à examiner.

Aire  $T_{ps}$  : Surface du pic Codéine dans la solution à témoin.

Pe  $T_p$  : Prise d'essai en paracétamol dans la solution témoin.

Pe  $T_{ps}$  : Prise d'essai en Codéine dans la solution témoin.

Titre  $p$  : Teneur en paracétamol dans la matière première.

Titre  $ps$  : Teneur en Codéine dans la matière première.



**Figure 2.6. Appareil de dissolution a palette tournante (dissolutest)**

### II.2. Identification et dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® par HPLC :

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostat), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur. La phase mobile, délivrée à partir d'un ou

plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

Le temps de rétention du pic principal de la solution essai correspond à celui de la solution témoin.

### **Solution tampon :**

Dans une fiole de 1000ml, dissoudre 2.04g de potassium phosphate monobasique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) dans 950ml d'eau, ajouter 2ml de Triméthylamine et ajuster le PH à 2.35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau puis filtrer.

### **Phase mobile :**

Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé.

### **Solution mère :**

Dans une fiole de 1000ml dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30 mg de Codéine Phosphate Hémihydraté dans la phase mobile.

### **Solution témoin :**

Dans une fiole de 1000ml dissoudre 30mg de Paracétamol, et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter.

### **Solution essai :**

Broyer finement 20 comprimés, transférer une prise d'essai de 442.5mg du broyat équivalente à environ 300 mg de Paracétamol dans une fiole de 100ml, ajouter environ 75ml de la phase mobile, passer la solution dans un bain à ultra-sons pendant 10 min et compléter au volume avec la phase mobile puis filtrer.

Effectuer une dilution de 5ml avec la phase mobile.

Système chromatographique :

Colonne : C18, 4.6mm\*25cm, 5µm

Détecteur UV : 214nm

Débit : 1.5ml/min

Volume à injecter : 30 $\mu$ l

Injecter séparément la solution témoin et la solution essai :

La teneur en Paracétamol en mg et calculée par la formule :

$$Tp = \frac{Ae * Pet * 10 * MM}{At * Pe}$$

- Ae: surface de la solution essai
- At: surface à la solution témoin
- Pet: prise d'essai solution témoin
- Pe: prise d'essai solution essai
- MM: masse moyenne

**Critères d'acceptabilité** :  $N1=380\text{mg} \leq D \leq N2=420\text{mg}$  (Paracétamol)

La teneur en codéine phosphate hemihydrate en mg est calculée par la formule :

$$Tc = \frac{Ae * Pet * 5 * MM}{At * Pe * 10}$$

- Ae: surface de la solution essai
- At: surface à la solution témoin
- Pet: prise d'essai solution témoin
- Pe: prise d'essai solution essai
- MM: masse moyenne

Critères d'acceptabilité :  $N1= 19\text{mg} \leq D \leq N2= 21\text{mg}$  (codéine)

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

### Introduction :

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec la norme pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, dont les textes (les « monographies ») définissent des exigences de qualités générale ou spécifique auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments.

### I. Essais pharmaco-techniques

#### I.1. Test de dreté :

La dreté (en Kp) des 10 comprimés de COPARALGAN® 400mg/20mg et 10 comprimés de CODOLIPRANE® 400mg/20mg obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 3.1** : Dreté des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® :

Analyse	Résultats		Norme(Kp)	Observation	
Dreté des comprimés	CO-PARLGAN®	CO-DOLIPRANE®	>= 7	CO-PARLGAN®	CO-DOLIPRANE®
1	7,08	7,20		Conforme	Conforme
2	7,10	7,50		Conforme	Conforme
3	7,56	7,56		Conforme	Conforme
4	7,80	7,68		Conforme	Conforme
5	8,06	8,02		Conforme	Conforme
6	8,20	8,30		Conforme	Conforme
7	8,31	8,54		Conforme	Conforme
8	8,47	8,60		Conforme	Conforme
9	9,03	9,30		Conforme	Conforme
10	9,20	9,60		Conforme	Conforme
Dreté moyenne	8,071	8,23	Conforme	Conforme	

#### Interprétation :

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

En observant le tableau ci-dessus, on note que tous les comprimés de CO-PARLGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg testés ont une dureté supérieure à 7Kp, donc en se référant à la monographie interne de la société le comprimé satisfait à l'essai de la dureté.

### I.2. Dimension des Comprimés :

Les résultats des diamètres et des épaisseurs des comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® sont présentés dans les tableaux (3.2, 3.3) :

#### A. Epaisseur :

**Tableau 3.2 :** Epaisseur des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® :

Analyse	Résultats		Norme (mm)	Observation	
Epaisseur	CO-PARLGAN®	CO-DOLIPRANE®	4,4 – 5,4	CO-PARALGA®	CO-DOLIPRANE®
1	4,42	4,50		Conforme	Conforme
2	4,41	4,55		Conforme	Conforme
3	4,33	4,56		Conforme	Conforme
4	4,45	4,70		Conforme	Conforme
5	4,66	4,60		Conforme	Conforme
6	4,60	4,59		Conforme	Conforme
7	4,56	4,75		Conforme	Conforme
8	4,51	4,80		Conforme	Conforme
9	4,40	4,90		Conforme	Conforme
10	4,53	5,00	Conforme	Conforme	

#### B. Diamètre :

**Tableau 3.3 :** Diamètre des 10 comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® :

Analyse	Résultats		Norme(mm)	Observation	
Diamètre	CO-PARLGAN®	CO-DOLIPRANE®		CO-PARALGAN®	CO-DOLIPRANE®
1	4,42	4,20		Conforme	Conforme
2	4,20	4,50		Conforme	Conforme

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

3	4,23	4,56	12	Conforme	Conforme
4	4,45	4,70		Conforme	Conforme
5	5,06	5,10		Conforme	Conforme
6	4,60	5,15		Conforme	Conforme
7	4,56	5,20		Conforme	Conforme
8	5,11	4,80		Conforme	Conforme
9	5,20	4,90		Conforme	Conforme
10	5,13	5,00		Conforme	Conforme

### Interprétation :

D'après les résultats obtenus (Tableau 3.2 et 3.3), on constate que les comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg et de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

### I.3. Taux d'humidité :

Les tests de taux d'humidité sur les comprimés CO-PARALGAN® 400mg / 20mg sont présentés dans le tableau 3.4

**Tableau 3.4 :** Taux d'humidité de comprimé de CO-PARALGAN® :

CO-PARALGAN® 400mg /20mg	La norme %	Observation
7,52	6 – 8	Conforme

### Interprétation :

Selon les spécifications décrites dans la monographie interne de la société, les résultats obtenus pour CO-PARALGAN® 400mg /20mg, appartiennent à l'intervalle de confiance [6-8], ce qui veut dire que le produit est conforme.

### I.4. Uniformité de masse :

Les résultats du test d'uniformité de masse du lot 138 sont montrés dans le tableau suivant :

**Tableau 3.5 :** Uniformité de masse des 20 comprimés de CO-PARALGAN® et de CODOLIPRANE® :

### Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

Analyse	Résultats		Norme (mg)	Observation	
	CO- PARLGAN®	CO- DOLIPRANE®		CO- PARALGAN®	CO- DOLIPRANE®
Dureté des comprimés					
1	590,9	590,5	590,5 – 619,5	conforme	Conforme
2	595,2	614,32		conforme	Conforme
3	599,0	598,33		conforme	Conforme
4	610,3	599,69		conforme	Conforme
5	614,50	610,30		conforme	Conforme
6	615,00	600,10		conforme	Conforme
7	618,02	599,60		conforme	Conforme
8	590,80	594,90		conforme	Conforme
9	617,00	618,30		conforme	Conforme
10	599,33	617,20		conforme	Conforme
11	601,20	601,01		conforme	Conforme
12	612,20	599,30		conforme	Conforme
13	596,53	598,30		conforme	Conforme
14	610,82	591,00		conforme	Conforme
15	595,98	591,00		conforme	Conforme
16	615,32	595,30		conforme	Conforme
17	618,60	618,50		conforme	Conforme
18	608,82	611,00		conforme	Conforme
19	618,60	603,30		conforme	Conforme
20	613,52	618,00			conforme

#### Interprétation :

Les comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe Actif pour l'ensemble des comprimés testés, On conclut alors, en se référant aux normes de la PE 8ème édition, que les comprimés de CO-PARLGAN® et CO-DOLIPRANE® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

### I.5. Test de friabilité :

Les résultats du test de friabilité sont présentés dans le tableau 3.6 :

**Tableau 3.6 :** Friabilité des comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE®.

Pourcentage CO-PARALGAN® 400mg/20mg	Pourcentage CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg	La norme (%)	Observation
0,23	0,5	<=1	Conforme

### Interprétation :

A partir des résultats, les comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® contrôlé présentent une perte de masse égale à 0.23 et 0,5% respectivement, En se basant sur la pharmacopée européenne 8ème édition, les pertes sont inférieures à 1% et par conséquent les comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® satisfont à l'essai de friabilité. Cependant, il faut noter, en se référant à la perte de masse de chaque comprimé que les comprimés de CO-DOLIPRANE® sont légèrement plus friables que ceux de CO-PARLGAN®.

### I.6. Poids moyen :

Le tableau suivant montre les résultats du test de la masse moyenne des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg et des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg :

**Tableau 3.7 :** Poids moyen des comprimés de CO-PARLGAN® et de CO-DOLIPRANE® :

CO-PARALGAN® 400mg / 20mg	CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg	La norme (mg)	Observation
599,77	612,45	590,5 – 619,5	Conforme

### Interprétation :

Les résultats de la masse moyenne de ces produits sont compris entre [590.5mg – 619.5mg], par conséquent en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés satisfont à l'essai de la masse moyenne.

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

### I.7. Test de délitement :

Le test de désagrégation au cours de la production nous a donné les résultats figurant dans le tableau 3.8 :

**Tableau 3.8 :** Délitement de comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® :

Temps CO-PARALGAN® 400mg / 20mg (min)	Temps CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg (min)	La norme (min)	Observation
3	2	<= 15	Conforme

### Interprétation :

Avant la fin des 15 minutes, on ne retrouve plus de résidus des comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® sur la grille de l'appareil de désagrégation, on conclut en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition que les comprimés sont satisfaisants au test de désagrégation.

## II. Essais liés à la nature du principe actif

### II.1. Test de dissolution :

Le tableau 3.9 montre les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg :

**Tableau 3.9 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg :

Comprime	Résultat		Norme	Observation
	Codéine	Paracétamol		
CO-PARALGAN® 400mg/20mg	100,020	94,627	Aucune unité n'est inférieur à : Q +5% = 75%	Conforme
	98,508	93,721		Conforme
	99,635	94,296		Conforme
	98,195	92,748		Conforme
	99,654	93,828		Conforme
	99,161	93,515		Conforme
	99,1955	93,7891		Conforme

## Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

Le tableau 3.10 montre les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg:

**Tableau 3.10 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg :

Comprime	Résultat		Norme	Observation
	Codéine	Paracétamol		
CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg	84,962	99,620	Aucune unité n'est inférieur à : Q +5% = 75%	Conforme
	83,356	92,473		Conforme
	83,181	91,142		Conforme
	83,593	92,268		Conforme
	91,336	106,200		Conforme
	83,676	93,923		Conforme
	85,0173	95,9377		Conforme

### Interprétation :

Les résultats obtenus (tableau 3.9 et 3.10) des tests de dissolution des comprimés de de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg ont montrés qu'à la fin de 30 mn, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à des pourcentages moyens très proches.

En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés contrôlés, on constate qu'au bout de 30 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage dissoute supérieur à **Q+5** (75%) du 1<sup>er</sup> niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition que les échantillons de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg satisfont au test de dissolution.

### II.2 Dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® par HPLC :

Le tableau 3.11 montre les résultats des tests de dosage des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg :

**Tableau 3.11 :** Dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg :

### Chapitre 03 : Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®

Comprime	Résultat		Norme (mg/Cp)		Observation
	Codéine	paracétamol	Codéine	Paracétamol	
CO-PARALGN®	20,102	392,375	19-21	380-420	Conforme
400mg/20mg	19,359	400,881			Conforme

Le tableau 3.12 montre les résultats des tests de dosage des comprimés de CODOLIPRANE® 400mg / 20mg :

**Tableau 3.12 :** Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg :

Comprime	Résultat		Norme		Observation
	Codéine	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	
CO-DOLIPRANE®	20,094	392,375	19 - 21	380 - 420	Conforme
400mg/20mg	19,300	378,881			Conforme

#### Interprétation :

Les résultats obtenus (tableau 13 et 14) des tests de dosage de codéine et paracétamol ont montrés que les principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CODOLIPRANE® 400mg/20mg ont été libérés à des pourcentages moyens très proches.

En observant les résultats obtenus sur les 2 essais, on conclut en se référant à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition que les échantillons de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et CODOLIPRANE® 400mg/20mg satisfont au test de dosage.

Dans ce travail nous avons contrôlé la qualité des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg et de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg en se référant principalement à la pharmacopée européenne 8ème édition et la monographie interne de la société.

Les résultats des essais qui se résument essentiellement aux essais pharmaco techniques, et aux essais liés à la nature du principe actif obtenus ont montré que le générique de CO-PARALGAN® 400mg/20mg est de qualité satisfaisante, conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique et répand aux exigences pharmaceutiques internationales.

Après avoir effectué les tests physico-chimiques pour vérifier les critères de conformité des deux médicaments, les conclusions suivantes peuvent être donnés:

- Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre les deux produits.
- Le dosage de principe actif répond aux normes et la comparaison ne donne aucune différence entre les deux produits.
- Aussi les autres paramètres de contrôle physicochimique se concordent également et donnent des résultats cohérents.

L'ensemble de ces résultats permet de conclure que la qualité des génériques circulant sur le marché national à l'heure actuelle est globalement satisfaisante. Les principales différences constatées entre princeps et génériques sont expliquées par les caractères organoleptiques (aspect ; couleur ; apparence...), et de telles différences ne constituent pas des défauts à risque de santé publique.

**Introduction générale :**

- [1]. S.Bouhrara, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).
- [2]. K.Sekher, « Partenariat d'innovation technologique : une opportunité concurrentielle pour les entreprises : cas SAIDAL », université de Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, mémoire de Magister, (2012).
- [3]. F.K.Benattia, "La qualité microbiologique des médicaments ", université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen, mémoire de Master, (2012).

**Chapitre 01 :**

- [1]. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Présentée et soutenue publiquement par GHOUT Takfarinas. Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Vendredi 03/07/2015
- [2]. Anonyme: Médicament : quelle différence entre le nom commercial et le nom générique ?  
<http://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/divers-medicament-difference-nomcommercial-nom-generique-3919/>. (01.05.2017/12:46).
- [3]. Les formes pharmaceutiques.  
<https://promotion20162019.files.wordpress.com/2016/10/les-formes-pharmaceutiques.pdf>. (08.07.2017/21:00).
- [4]. (Abelli, et al, 2001). C Abelli, O. Andriollo, L. Machuron, J.Y. Videau, B. Vennat, M.P. Pouget. 2001, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels generiques, Stp pharma pratiques vol 11, n 2, pp: 89-101.
- [5]. Différence entre médicament générique et princeps.  
<http://www.medisite.fr/medicaments-et-risques-sante-difference-entre-medicament-generique-et-princeps.800426.70.html>
- [6]. 2016. Forme galénique d'un médicament. <http://webphysique.fr/forme-galenique-dunmedicament/>. (08.07.2017/21:20).
- [7]. (Le Hir, 2009). A. Le Hir.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8

[8]. (Pharmacopée Européenne, 2014).

[9]. Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011, chapitre I, pp: 15-19

[10]. F. Koissi joel. 2008, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat.

[11]. Pharmacopée Européenne.2014, 8<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).

[12]. Organisation Mondiale de la Santé. 2000, Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève. (OMS)

[13]. Notice Co-PARALGAN®400mg/20mg

[14]. Notice Co-DOLIPRANE®400mg/20mg

### **Chapitre 02 :**

[1]. C'est quoi le test dureté ?

[http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/.](http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/)

[2]. Protocole de laboratoire SAIDAL –ANNABA-

# Introduction générale

# Chapitre 1 :

**Généralité sur les médicaments et présentation  
de CO-PARALGAN ® et CO-DOLIPRANE ®  
(400mg / 20mg)**

**Chapitre 2 :**  
**Partie expérimentale**

# **Chapitre 3 :**

**Contrôle de qualité des comprimés de  
COPARALGAN® et de  
CODOLIPRANE®**

# **Conclusion générale**

# Références bibliographiques