

N d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI -OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SEPCIALITE : *CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

THEME

Contrôle qualité des produits pharmaceutiques finis
(Formes sèches)

Présenté par : MOULOUDJ Rezika ET ALIANE Rebiha

Soutenu publiquement, le 12 /07/2022 devant le jury composé de :

Noms et prénoms	Grade	Affiliation	Qualité
Mr LAYEB Hatem	MCB	UMMTO	Président
Mme IDRIS Imane	MCB	UMMTO	Examinatrice
Mme KHIAR Chahinaz	MCB	UMMTO	Promotrice
Mr HELLAL Sofiane	Chef de coordination et évaluation	MERINAL	Co-promoteur

Remerciements

Nos remerciements vont tout particulièrement au bon dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Nos profonds remerciements s'adressent particulièrement à notre promotrice Dr : **KHIAR Chahinaz**. Nous tenons à la remercier pour son aide, ses compétences et ses précieux conseils qu'elle nous a prodigué tout au long de notre travail, mais aussi et surtout pour ses qualités humaines.

Nous remercions : **Mr LAYEB Hatem** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury

Mes remerciements s'adresse à **Mme IDRIS Imane** d'avoir acceptées d'examiner notre travail.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire **MERINAL**. Nous tenons ici à exprimer nos remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'avancer de ce travail, que ce soit sur un plan scientifique ou humain.

Nos sincères remerciements et nos reconnaissances sont adressés aux responsables de **MERINAL** qui ont accepté la réalisation de ce modeste travail au sein de leur usine.

En premier lieu, nous tenons à remercier sincèrement le Co-promoteur **MrHallal Sofiane** responsable de coordination et d'évaluation pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous donnant la chance d'effectuer le stage au sein de son laboratoire. Ainsi que, la responsable du laboratoire contrôle qualité **BENMAHJOUR Radia**.

Nous souhaitons associer à ces remerciements **HAUCHE Doria** l'analyste contrôle qualité, qui nous a suivis pendant toute la durée de ce travail, nous la remercions de nous avoir enrichis d'informations si précieuses et de nous avoir soutenus dans les moments difficiles.

Nous remercions plus particulièrement toute l'équipe du laboratoire du contrôle qualité : **Aziza, Radouane, Kamilia, kamel Eddine, Iddene, Rayadh**.

Nous adressons également notre profonde gratitude à toute l'équipe du laboratoire de production : **Yacine kebbab, Youva Hocine, Hamza Ladjel, Bilal, Marouane, Dehbia, Lyes, Mustapha Zargaoui**.

Nous adressons également notre profonde gratitude à tous les techniciens de l'assurance qualité qui ont été gentilles, sympathiques et serviables merci **Nawel, Lilia, Radia, Amina khellifaoui, Kamilia**.

Nous remercions toute personne travaillant à **MERINAL**, employés des autres départements qui ont eu une attention ou un mot sympathique à notre égard et qui nous ont particulièrement touchés ce jour-là.

Enfin, nous voudrions remercier tout particulièrement nos familles auprès de qui on a trouvé un soutien sans commune mesure.

Dédicace

Au seigneur nôtres créateur, le tout puissant, le clément, le bienfaiteur, le miséricordieux. Que gloire te soit rendue, toi qui m'a donnée la force de mener à terme mon projet et qui m'aidera à accomplir de nouvelles choses.

A mes chers parents « Fazia & Ali »

Les mots semblent parfois si dénués de sens qu'il est difficile de trouver l'expression qui traduise mon amour, mon attachement, et ma reconnaissance pour tous les efforts que vous consentez à mon égard. Ce travail n'aurait pu prendre de forme sans votre soutien inconditionnel conjugué à l'affection dont vous n'avez cessé de m'entourer.

Puisse Dieu vous accorder santé et longue vie.

A ma soeur jumelle adorée « Messad »

En arrivant à la fin de ce travail que je te dédie, j'espère pouvoir t'exprimer mes remerciements pour les encouragements que tu m'as procurés tout au long de ce projet, tout au long de ma vie. Je te souhaite beaucoup de succès dans ta vie personnelle et professionnelle.

A ma sœur « Djamilia » et son mari « Mouloud », ainsi que mon frère « Aïssa », et sa femme « ouardia » et leurs fille « Anéal »

Pour vos fraternité, votre amitié sincère, votre sympathie encouragement et votre aides que vous n'avez cessé de manifester. Que ce travail soit un message de fraternité et d'amour. Je vous souhaite toute la réussite et la prospérité.

A la mémoire de mes grands –parents paternelles et maternels et mon frère « Hamid »

Qui sont toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que DIEU vous accueille dans son vaste paradis.

A mon cher ami « Yacine Bourehla »

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde reconnaissance et mon respect à ton égard. Tu n'as jamais cessé de me soutenir, de me rassurer et de m'encourager. Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais assez fort pour exprimer ce que tu représentes pour moi. Que Dieu t'apporte succès, santé et longue vie.

A mes amies

« Rebiha, Katia serredj, Damia, Célia, Nouara, Louiza, Hanane, Souhila, Liza, Souad, Melissa, Lynda, Mélissa zabek, Kamilia, sadia, ouardia, Amel, Safia, Brahim, Amine, Hakim, Youva, Menad, Nourddine Yacoubi ». Pour leurs aides morales leurs écoutes, leurs présences et leurs nombreux encouragements et conseils précieux tout au long de cette période.

A tous mes enseignants de ma formation, particulièrement

« Mme OUBADI Nadia, BENCHOUAK Mounir, BAIT Larbi »

A ma binôme « Rebiha »

Tout au long de ce travail nous avons passé des moments de folie qui font du bien quand la fatigue et le stress nous envahissent, nous avons traversé ensemble ce chemin et passé par des hauts et des bas pour mener à bien ce travail, on va enfin pouvoir souffler car cette fois-ci c'est terminé.

Tu es une fille combattante, volontaire, un exemple du courage et de la patience. Je te souhaite la réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.

Je tiens aujourd'hui à te féliciter et je te tire chapeau, bravo encore une autre fois

Enfin, nos sincères remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, pour leur soutien et leurs encouragements, ...

Merci à tous.

REZIKA .M

Dédicaces

Je remercie Dieu, le créateur de monde, le tout puissant, l'omniprésent, qui m'a créée, qui m'a donnée la grâce d'étudier jusqu'à aujourd'hui, et qui m'a donnée la force et le courage pour arriver à la fin de ce travail et je tiens chaleureusement à le dédier :

A celle que tous les mots ne suffisent pour lui exprimer mon amour

« ma chère mère Zahra »

Merci pour ton amour inconditionnelle envers moi, ta présence toujours à mes côtés ta patience, ton soutien, ton encouragement, tes conseils précieux et tes sacrifices qui m'ont poussées d'aller jusqu'au bout de cette tâche, que Dieu te bénisse et te garde pour moi.

A mes chères sœurs :

« Ouiza et Nouara »

Merci pour votre soutien, votre encouragement pour que je puisse continuer mes études jusqu'à aujourd'hui.

A toute ma famille :

A mes oncles, tantes, mes cousines et cousins « Khaled, Nadjib, mon oncle Mohaned et mon oncle Brahim »,

Merci pour votre présence dans ma vie dans les moments les plus difficiles, dans les joies et les pleurs, votre soutien, votre bienveillance et votre affection inconditionnelle.

A mes amies :

« Rezika, Lila, Kamilia, Chahrazed, Souad, Naoual, Linda, Ghalia, Hanane, Amel et Sabrina »,

Merci pour votre aide morale, votre écoute, votre présence et vos nombreux encouragements et conseils précieux tout au long de cette période.

A ma chère binôme : « Rezika MOULOUDJ »

Je remercie Dieu qui m'a fait la grâce de réaliser ce modeste travail avec toi.

Merci pour ta présence à mes côtés, ton soutien, tes précieux conseils, tes encouragements, ta patience envers moi, ton travail ardent, tes qualités humaines.

Tu es une femme forte, puissante, ambitieuse, généreuse avec un grand cœur remplie d'amour,

Je te souhaite une vie pleine de joie, de paix, et de réussite dans ta vie professionnelle et personnelle.

REBIHA.A

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1. Les différentes dénominations du Co-Dolyc	9
Tableau I.2. Les principes actifs et les excipients qui constituent le Co-Dolyc.	10
Tableau I.3. Les propriétés physiques et chimiques de paracétamol	11
Tableau I.4. Les propriétés physico-chimiques de la codéine phosphate	15

Chapitre II

Tableau II.1. Les techniques de dosage.	20
---	----

Chapitre III

Tableau III.1. Les conditions de fonctionnement de la blistèreuse.....	30
Tableau III.2. Les étapes de conditionnement secondaire.....	31
Tableau III.3. Les conditions chromatographiques de la méthode de dissolution du Co-Dolyc par HPLC.....	35
Tableau III.4. Les conditions chromatographiques de contrôle de la limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc par HPLC.....	38
Tableau III.5. Les conditions chromatographiques de la méthode d'identification et de dosage par HPLC des substances apparentes (aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc.	40
Tableau III. 6. Les conditions chromatographique de la méthode d'identification et de dosage par moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.....	42

Chapitre IV

Tableau IV.1. Les résultats des différents contrôles In Process (en cours de fabrication)	43
Tableau IV.2. Les résultats des contrôles de l'aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation et teneur en eau.....	44
Tableau IV.3. Les résultats de contrôle de dissolution de Co-Dolyc par HPLC.	45

Tableau IV.4. Les temps de rétentions des pics et le montant de la codéine en pourcentages pour la solution standard mixte.	45
Tableau IV.5. Les temps de rétentions des pics et le montant de paracétamol en pourcentages pour la solution essai paracétamol.....	46
Tableau IV.6. Les temps de rétentions des pics et le montant de la codéine en pourcentages pour la solution essai Codéine.....	46
Tableau IV.7. Les résultats de contrôle de limite en métabisulfite de sodium.	47
Tableau IV.8. Le temps de rétentions et l'air du pic de la solution standard de métabisulfite de sodium.	48
Tableau IV.9. Le temps de rétention du pic de métabisulfite de sodium.....	48
Tableau IV.10. Les résultats de contrôle d'identification et de dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co- Dolyc.	49
Tableau IV.11. Les temps de rétention et les aires des pics de paracétamol, codéine et 4-aminophémol.....	50
Tableau IV.12. Le temps de rétention du pic et l'aire du pic de 4-aminophénol.....	50
Tableau IV.13. Les résultats de contrôle d'identification du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.	51
Tableau IV.14. Les résultats de dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.....	52
Tableau IV.15. Le temps de rétention du pic et le montant de paracétamol en milligramme pour la solution standard paracétamol.....	52
Tableau IV.16. Le temps de rétention de pic et le montant de paracétamol en milligramme pour la solution essai paracétamol.....	53
Tableau IV.17. Les temps de rétentions des pics et le montant de la codéine en pourcentage pour la solution standard codéine.....	54
Tableau IV.18. Les temps de rétentions des pics et le montant de la codéine en pourcentage pour la solution essai codéine.....	54

Liste des Schémas

Chapitre I

Schéma I.1. Les différents types de comprimés utilisés par cavité buccale.....	5
Schéma I.2. Les différents comprimés à libération modifiée.....	6
Schéma I.3. Les différents excipients qui constituent les comprimés.....	7
Schéma I.4. La synthèse de la codéine à partir de la morphine.....	14
Schéma I.5. La synthèse de la codéine à partir de la thébaine	14

Chapitre II

Schéma II.1. Les constituants de la qualité pharmaceutique.	16
Schéma II.2. Le diagramme d'Ishikawa (règle de 5M).....	17
Schéma II.3. Les différentes techniques analytiques.	19
Schéma II.4. Les différents contrôles du produit en ligne de conditionnement.....	21
Schéma II.5. Les différents contrôles des produits finis effectués sur la forme solide.	22
Schéma II.6. Les contrôles qualité de produits finis effectués sur les formes liquides et semi solides.....	22

Chapitre III

Schéma III.1. Les différents constituants de Co-Dolyc.	25
Schéma III.2. Les différentes étapes de granulation	26
Schéma III.3. Le mode opératoire du contrôle de la teneur en eau.....	32
Schéma III.4. Le protocole expérimental de préparation de la phase mobile.....	33
Schéma III.5. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin codéine.....	34
Schéma III.6. Le protocole expérimental de la préparation de la solution témoin Paracétamol.	34
Schéma III.7. Le protocole expérimental de préparation de la phase mobile.....	36
Schéma III.8. Le protocole expérimentale de préparation de la solution témoin.	37

Schéma III. 9. Le protocole expérimentale de préparation de la solution à examiner.....	38
Schéma III.10. Le protocole expérimental de préparation de la phase mobile.....	39
Schéma III.11. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin stock.....	40
Schéma III.12. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin codéine (solution suitability).....	41
Schéma III.13. Le protocole expérimental de la préparation de la solution témoin paracétamol	42

Liste des Figures

Chapitre I

Figure I.1. Le Co-Dolyc	9
Figure I.2. L'aspect physique du comprimé Co-Dolyc	9
Figure I.3. Le mécanisme de synthèse du paracétamol.....	11
Figure I.4. Le formule squelettique du paracétamol	11
Figure I.5. Le pavot d'opium.	12
Figure I.6. Les différents dérivés de la codéine.(A) Codéine base (B) codéine chlorhydrate (C) codéine phosphate (D) Codéine camphosulfonate (camsilate).	12
Figure I.7. La structure chimique de la codéine	13
Figure I.8. La structure de la codéine (phosphate de) hémihydraté	15

Chapitre III

Figure III.1. L'historique des laboratoires MERINAL.....	23
Figure III.2. Le laboratoire de production	24
Figure III.3. Le laboratoire de contrôle qualité.....	24
Figure III.4. La cabine de pesée.....	25
Figure III.5. La granuleuse	27
Figure III.6. La comprimeuse	28
Figure III.7. Le conditionnement primaire	30
Figure III.8. Le conditionnement secondaire.....	31

Chapitre IV

Figure IV.1. Les différents chromatogramme de la solution standard mixte (paracétamol et codéine) (A) de la solution essai paracétamol(B) de la solution essai codéine(C).	47
Figure IV.2. Les différents chromatogrammes de la solution standard du métabisulfite de sodium(D) de la solution essai de métabisulfite de sodium (solution à examiner) (E).	49
Figure IV.3. Les différents chromatogrammes de la solution standard de 4-aminophénol (F) de la solution essai (solution à examiner) (G).	51

Figure IV.4. Les différents chromatogramme de la solution standard paracétamol (H) de la solution d'essai paracétamol (I).	53
Figure IV.5. Les différents chromatogramme de la solution standard codéine (J) et de la solution d'essai codéine (K).	55

Liste des abréviations

% : pourcent.

ACN : Acétonitrile.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence National de la Sécurité du Médicament.

AU : Absorbance Unité.

B.P.F : Bonnes Pratiques de Fabrication.

C° : Degré Celsius.

C18 : Octadecyl.

CAS : Chemical Abstracts Service.

cm : Centimètre.

Cp : Comprimé.

CPG: Chromatographie en Phase Gazeuse.

CSP : Code de la Santé Publique.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

g : Gramme.

H₂O: L'eau.

HCl: Acide chlorhydrique.

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

IPA : Ingrédient Pharmaceutique Actif.

IR : Infrarouge.

IUPAC : L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

L : Litre.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

m : Masse.

mf : Masse finale.

mg : Milligramme..

mi : Masse initial.

min : Minute.

ml : Millilitre.

mm : Millimètre

MM : Masse Moyenne.

mol : Mole.

N : Newton.

N/A : Nom Applicable.

nm : Nanomètre.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : Poids.

PA : Principe Actif.

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne.

PH : Potentiel d'Hydrogène.

PI : Poids Initial.

Q : Quantité.

q.s.p : Quantité suffisante pour.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

RT: Retention Time.

rpm: Révolution Par Minute.

SN2: substitution nucléophile biomoléculaire.

SPC: Summaries of Product Characteristics.

SCR : Réduction Catalytique Sélective.

T° : Température.

tr : tours.

Tr : temps de rétention.

µl : Microlitre.

μm : Micromètre

UM : Uniformité de Masse.

UV : Ultraviolet.

V : Volume.

Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I.Co-Dolyc et généralité sur les médicaments

I. GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS	2
1. Introduction	2
2. Les différentes formes pharmaceutiques.....	2
II.LES FORMES SECHES	3
II.1 Les Comprimés.....	4
II.1.1. Définition.....	4
II.1.2. Les différents types de comprimés	4
II.1.2.1. Les comprimés non enrobés	4
II.1.2.2. Les comprimés enrobés	4
II.1.2.3. Les comprimés à libération accélérée.....	4
II.1.2.3.1. Comprimés effervescents.....	4
II.1.2.3.2. Comprimés solubles	4
II.1.2.3.3. Comprimés dispersibles.....	5
II.1.2.3.4. Comprimés orodispersibles	5
II.1.2.3.5. Lyophilisats oraux	5
II.1.2.4. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.....	5
II.1.2.5. Les comprimés gastro-résistants.....	6
II.1.2.6. Les comprimés à libération modifiée	6
II.1.3. La composition chimique des comprimés	7
II.2.4. Les caractéristiques des comprimés.....	7
II.2. Les capsules et gélules.....	7
II.2.1. Les capsules	7
II.2.2. Les Gélules (capsules dures)	8
II.3. Les granulés.....	8
II.4. Les poudres orales	8
III. LE MEDICAMENT SOUS LA FORME SECHE « LE CO-DOLYC »	8
III.1. Définition	8

III.2. Aspect.....	9
III.3. Composition chimique :	9
III.4. Classe pharmaco- thérapeutique.....	10
III.5. Les principes actifs.....	10
III.5.1. Le paracétamol	10
III.5.1.1. Structure chimique et synthèse.....	10
III.5.1.2. Propriétés chimiques et physiques	11
III.5.2. La codéine	12
III.5.2.1. Structure chimique de la codéine	13
III.5.2.2. Synthèse de la codéine	13
III.5.2.3. Codéine phosphate	14
Références bibliographiques	

Chapitre II.Généralités sur le contrôle qualité

I. INTRODUCTION	16
II.LA QUALITE PHARMACEUTIQUE	16
III.LE CONTROLE QUALITE	17
III.1.Définition du contrôle de la qualité.....	17
III.1.1. Objectifs du contrôle de qualité.....	17
III.2. Les outils de contrôle de la qualité.....	18
III.2.1. Documentation	18
III.2.2. Echantillonnage	18
III.2.3. Contrôle.....	18
III.2.4. Programme de suivi de la stabilité	19
III.3.Les techniques analytiques	19
III.4. Stratégie de contrôle.....	20
III.5. Contrôle qualité des matières premières	21
III.6. Contrôle qualité en cours de fabrication (In Process control).....	21
III.7. Contrôle de qualité des produits finis.....	21
III.7.1. Formes solides.....	22
Références bibliographiques	

Chapitre III. Procédé de fabrication et méthodologie de contrôle

I. PRESENTATION DES LABORATOIRES « MERINAL »	23
II. PROCEDER DE FABRICATION DE « CO-DOLYC »	24
II.1. Peser, tamiser et mélanger	24
II.2. Granulation	26
II.3. Mélange final	27
II.3.1. Tamisage et pesée des matières premières	27
II.3.2. Préparation des mélanges et transfert de la poudre	27
II.4. Compression	27
II.4.1. Contrôle In Process (en cours de compression)	28
II.4.1.1. Aspect :	28
II.4.1.2. Masse moyenne et uniformité de masse	28
II.4.1.3. Epaisseur et la dureté	28
II.4.1.5. Friabilité	29
II.5. Conditionnement	29
II.5.1. Conditionnement primaire	29
II.5.2. Conditionnement secondaire	30
III. CONTROLE QUALITE DE PRODUIT FINI (CO-DOLYC)	31
III.1. Aspect	31
III.2. Masse moyenne et uniformité de masse	31
III.3. Désagrégation	32
III.4. Teneur en eau	32
III.5. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC	32
III.5.1. Préparation des solutions	32
III.5.2. Test de dissolution	35
III.5.2.1. Solution essai pour la codéine	35
III.5.2.2. Solution essai pour le Paracétamol	35
III.5.2.3. Condition chromatographiques	35
III.6. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc	36
III.6.1. Préparation des solutions	36
III.7. Identification et dosage par HPLC des substances apparentes (4-aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc	39
III.7.2. Conditions chromatographiques	40

III.8. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.....	41
III.8.2. Conditions chromatographiques.....	42

CHAPITRE IV. Résultats et discussions

I.CONTROL QUALITE IN PROCESS.....	43
II.CONTROLES QUALITES DU PRODUIT FINI (CO-DOLYC).....	44
II.1. Aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagréation et teneur en eau.....	44
II.2. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC.....	44
II.2.1. Solution standard mixte (paracétamol et codéine).....	45
II.2.2. Solution essai pour le paracétamol.....	45
II.2.3. Solution essai pour la codéine.....	46
II.3. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc.....	47
II.3.1. Solution standard de métabisulfite de sodium.....	47
II.3.2. solution essai de métabisulfite de sodium (solution à examiner).....	48
II.4. Identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co- Dolyc...	49
II.4.1. Solution essai (solution à examiner).....	50
II.4.2. solution standard de 4-aminophénol.....	50
II.5. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.....	51
II.5.1. Solution standard paracétamol.....	52
II.5.2. Solution essai paracétamol.....	52
II.5.3. Solution standard codéine.....	53
II.5.4. solution essai codéine.....	54
Conclusion générale.....	56
Annexes	

Introduction générale

Introduction générale

La douleur serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales, c'est pourquoi elle est l'objet de nombreuses études, aussi bien fondamentales que cliniques. Particulièrement active, cette recherche est indispensable pour comprendre plus précisément les mécanismes mis en jeu dans la douleur et, ainsi permettre l'élaboration de nouveaux traitements. Pour que la douleur ne soit plus vécue comme une fatalité, les médicaments viennent donc dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies et soulager ou éliminer les douleurs.

Par conséquent, notre étude s'est focalisée sur le « Co-Dolyc ». En effet, le Co-Dolyc est un antalgique opioïde utilisé afin de soulager des douleurs modérées lorsque celles-ci ne sont pas soulagées par d'autres antalgiques seuls. Il combine entre deux substances actives le paracétamol et la codéine, ce qui le rend plus efficace par rapport ou autres antalgiques.

Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique MERINAL étant la seule industrie qui produit le Co-Dolyc en Algérie et en raison de l'accroissement des demandes de ce médicament, l'industrie MERINAL s'est vue confrontée à la nécessité de mettre en place des outils d'assurance qualité bien conçu et de très haute performance, permettant de construire la qualité et de conserver les standards depuis la conception jusqu'à la fin de la commercialisation de ce dernier.

De ce fait, pour garantir la qualité irréprochable de ce médicament, des contrôles physico-chimiques ont été effectués permettant, ainsi, de vérifier le respect de ses spécification tel que la masse moyenne, la désagrégation, la teneur en eau, ...etc.

Dans cette perspectives, la technique analytique utilisée pour les analyses de dissolution, de dosage moyen et du contrôle des substances apparentes est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) étant la technique la plus précise et qui donne des résultats efficaces. Cependant, cette méthode présente des avantages et des limites. L'objectif de ces analyses est de s'assurer la conformité, l'efficacité et la qualité du médicament étudié.

D'autre part, ce présent mémoire est scindé en quatre chapitres. Ainsi, le premier chapitre de ce manuscrit présente des généralités sur les médicaments, les différentes formes sèches, ainsi que le médicament sous la forme sèche « Le Co-Dolyc », le second chapitre aborde des généralités sur le contrôle qualité, quant au troisième et le dernier chapitre ils sont consacrés à la partie expérimentale, dédiée à l'aspect pratique du travail effectué, les protocoles expérimentaux ainsi que les résultats obtenus. Enfin, ce travail sera clôturé par une conclusion générale.

Chapitre I

Co-Dolyc et généralité sur les médicaments

I. GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS**1. Introduction**

D'après l'article L5111-1 du code de la santé publique (CSP)« On entend par médicament 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 leur fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Ainsi, le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré par l'Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de santé ou ANSM (agence créés par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé).

Par ailleurs, chaque médicament est caractérisé par son rapport bénéfice/risque et doit être utilisé dans des conditions parfaitement définies dans le résumé des caractéristiques du produit RCP ou SPC (Summaries of Product characteristics) : dans une situation pathologique particulière, à une posologie adaptée, selon un schéma thérapeutique défini, en respectant les précautions d'emploi.

La découverte d'une nouvelle molécule jusqu'à sa commercialisation prends des dizaines d'années et passe par plusieurs étapes :

- Identification de la cible thérapeutique dans le cadre d'une approche rationnelle et non empirique, recherche du candidat médicament et essais précliniques.
- Développement galénique et industrialisation.
- Essais cliniques (études chez l'homme).
- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée après évaluation de la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments.
- Fabrication et exploitation commerciale.

2. Les différentes formes pharmaceutiques

Une forme galénique (ou forme médicamenteuse ou forme pharmaceutique), désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament.

D'autre part, le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. En effet, bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. De ce fait, les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques solide, liquide, semi solide et sèche.[1]

- **Les formes liquides**

Les formes liquides sont les plus adaptées chez les nouveau-nés et les jeunes enfants qui présentent des difficultés à avaler une forme solide. L'avantage supplémentaire des formes liquides est de permettre la mesure et l'ajustement de la dose en fonction des caractéristiques du patient. Elles peuvent être des solutions, des suspensions (dispersion dans l'eau de petites particules d'une substance insoluble ou des émulsions (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide par exemple : l'eau dans l'huile) tel que les sirops, ampoules buvables... [1]

- **Les formes solides**

Les formes solides sont homogènes avec une concentration déterminée par unité de prise. Généralement unidoses, elles présentent une longue conservation du fait de l'absence d'eau. De plus, une saveur ou une odeur désagréable peuvent être masquées par enrobage ou mise en gélule à l'exemple des comprimés, gélules, poudre... [2]

- **Les formes semi-solides**

Les formes semi-solides sont presque toutes destinées aux soins externes, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas destinées à être avalées telles que les pommades, gels, crèmes... [2]

La forme sèche représentant la quatrième forme pharmaceutique d'un médicament et a fait l'objet d'une importance particulière dans ce qui suit.

II.LES FORMES SECHES

La forme sèche est l'une des formes sur laquelle peut se présenter un médicament et elle peut être sous différents aspects telle que: le comprimé, la capsule ou gélule, les granulés et les poudres orales.

II.1 Les Comprimés**II.1.1. Définition**

Selon la pharmacopée européenne, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ainsi, il est important de noter que la monographie comprimée de la pharmacopée européenne concerne essentiellement les comprimés destinés à la voie orale. Pour les autres, des propriétés particulières peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration. [3]

II.1.2. Les différents types de comprimés**II.1.2.1. Les comprimés non enrobés**

La pharmacopée européenne indique que « les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposés parallèlement ou concentriquement ». Ils peuvent être de formes très divers sécables ou non. Aussi, ils se désagrègent rapidement. [3]

II.1.2.2. Les comprimés enrobés

Ils sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatines, charges insolubles inactives, sucres, substance plastifiants, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. [4]

II.1.2.3. Les comprimés à libération accélérée**II.1.2.3.1. Comprimés effervescents**

Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption. Cette forme pharmaceutique présente le double avantage d'une administration agréable pour le malade et d'une bonne dispersion avant absorption. [4]

II.1.2.3.2. Comprimés solubles

Ce sont généralement des comprimés non enrobés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. Ils sont formulés avec le maximum d'excipients hydrosolubles.

II.1.2.3.3. Comprimés dispersibles

Ces comprimés sont généralement des comprimés non enrobés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration. L'essai de désagrégation se fait comme pour les comprimés solubles en moins de 3 minutes. Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de 710 μm . [5]

II.1.2.3.4. Comprimés orodispersibles

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche ou ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. L'essai de désagrégation est le même que celui des comprimés. La désagrégation se produit en moins de 3 minutes. [5]

II.1.2.3.5. Lyophilisats oraux

Ce sont des préparations solides obtenues par cryodessiccation. Ces formes orales sont connues sous le nom déposé de Lyocs. Ils sont destinés à être placés dans la bouche, soit dispersés ou dissous dans de l'eau avant administration. [6]

II.1.2.4. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale

Ces comprimés généralement non enrobés doivent se désagréger ou se dissoudre dans la bouche. Ainsi, le schéma ci-dessous représente les différents types de comprimés utilisés dans la cavité buccale (Schéma I.1).

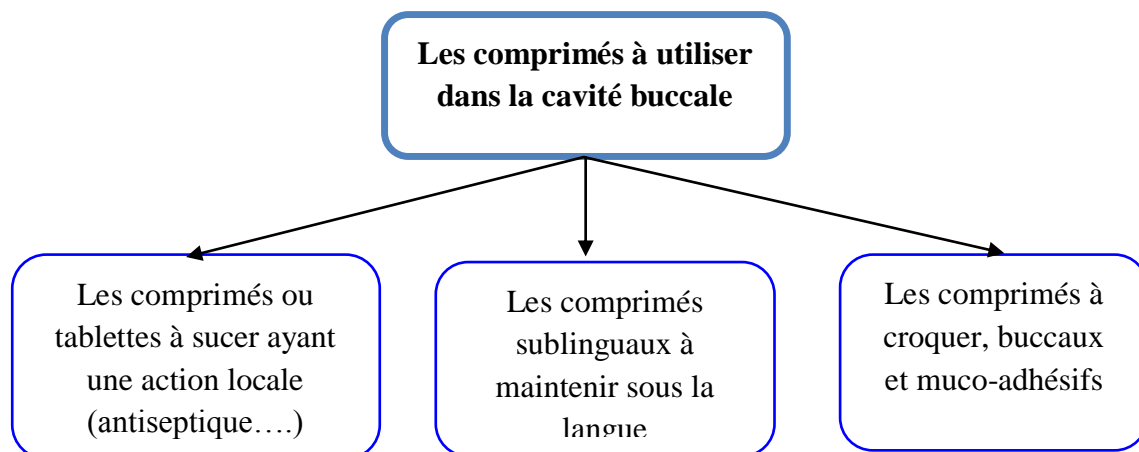


Schéma I.1. Les différents types comprimés utilisés par cavité buccale.

II.1.2.5. Les comprimés gastro-résistants

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinée à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. [6]

II.1.2.6. Les comprimés à libération modifiée

Ils peuvent être enrobés ou non. Ils sont préparés avec des excipients, par des procédés particuliers ou par les deux moyens réunis. Le but est de modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs. L'intérêt de ces formes est de réduire le nombre de prises pour les principes actifs à demi-vie biologique très courtes. [7] tel que :

Forme à libérations prolongée ou contrôlée qui assurant la rétention de la dose totale au sein d'un système contrôlant les vitesses de libération, les systèmes matriciels, les systèmes réservoirs.

- Forme à libération différée (retardée) : dont la libération du principe actif est retardée .c'est le cas des comprimés gastro-résistants.
- Forme à libération répétée: qui correspondant à la division de la dose unitaire totale en
- Fraction libérant le principe actif à des délais différents : comprimés à double noyau et comprimé multicouches.

Le schéma suivant représente les différents comprimés a libérations modifiée
Le schéma I.2 représente les différents comprimés à libération modifiée.

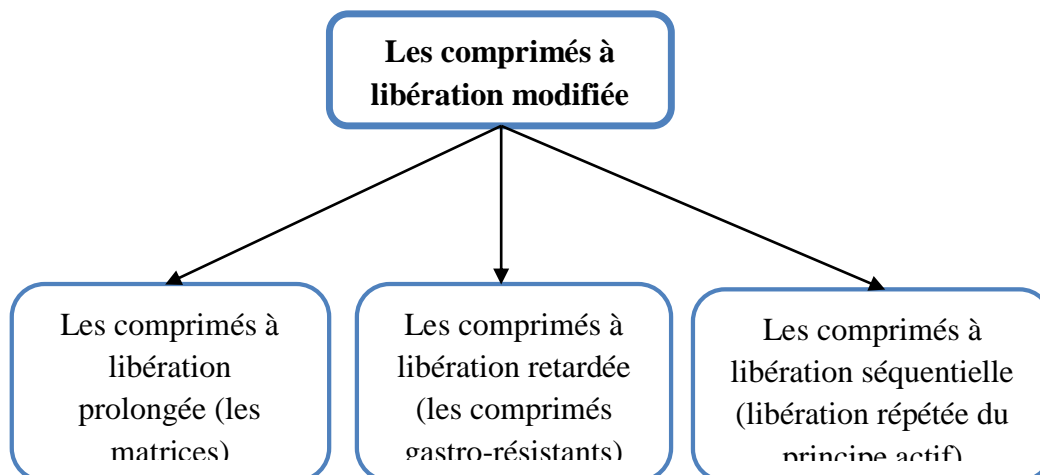


Schéma I.2.Les différents comprimés à libération modifiée.

II.1.3. La composition chimique des comprimés

La fabrication des comprimés nécessite l'utilisation de différents excipients afin de rendre possible l'agglomération des différentes particules et que le procédé de compression permette d'obtenir des comprimés de qualité reproductible. [7]

Le schéma I.3 ci-dessous représente les différents excipients qui constituent les comprimés.

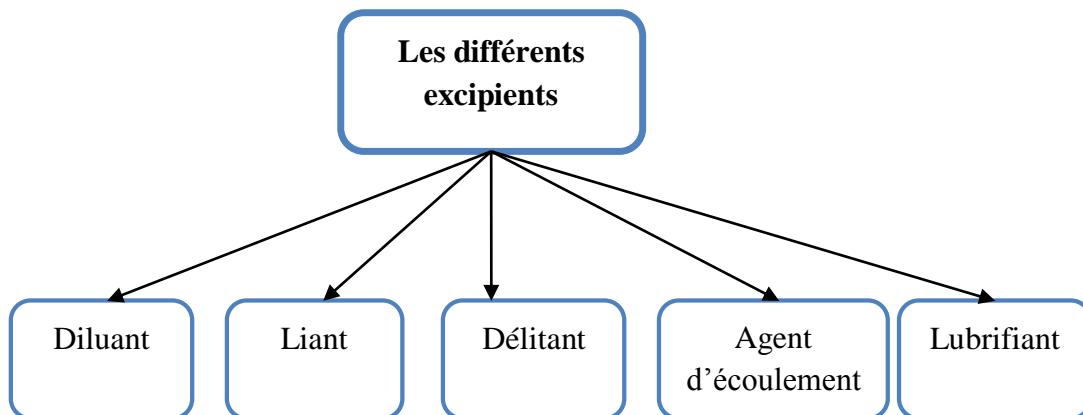


Schéma I.3. Les différents excipients qui constituent les comprimés.

Par ailleurs, il existe une variété importante d'excipients (aromatisant, colorant, absorbant, adsorbant, agent mouillant, agent d'enrobage, etc.) utilisés pour influencer la cinétique de libération et le mode d'utilisation.

II.2.4. Les caractéristiques des comprimés

Chaque comprimé est caractérisé visuellement par sa forme et ses dimensions (surface d'échange et volume), sa couleur, son marquage et sa structure (après coupure). De ce fait, l'aspect physique du comprimé correspond, en général, à un cylindre dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. De plus, plus le comprimé est petit, plus son administration est aisée : passage rapide à travers le pharynx et l'œsophage. Il est également important de noter que le diamètre recommandé n'excède pas 22 mm et est préférentiellement inférieur à 17mm. [8]

II.2. Les capsules et gélules

II.2.1. Les capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance active. Aussi, elles sont généralement destinées à l'administration par voie orale. [9]

II.2.2. Les gélules (capsules dures)

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. L'enveloppe des capsules dures ou gélules se compose de deux cupules cylindriques s'emboitant très exactement l'une dans l'autre. Des fabricants d'enveloppes spécialisés fournissent aux pharmaciens des capsules vides de huit calibres différents dont la contenance va de 1.40 ml à 0.12 ml (numéros 000, 00,0, 1, 2, 3, 4 et 5). [9]

L'enveloppe de la gélule est le plus souvent constitué de :

- ❖ La gélatine pratiquement pure avec une faible teneur en eau (12 à 15% environ).
- ❖ Un opacifiant (oxyde de titane en général).
- ❖ Des colorants et des conservateurs autorisés.

II.3. Les granulés

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations, Ils sont destinés à la voie orale. [10]

II.4. Les poudres orales

Les poudres orales sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées non d'excipient. Elles sont généralement administrées dans ou avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Dans certains cas, elles peuvent être avalées telles quelles. Elles se présentent soit sous forme de préparations unidoses (sachet), soit sous forme de préparations multidoses. [10]

III. LE MEDICAMENT SOUS LA FORME SECHE « LE CO-DOLYC »**III.1. Définition**

Le Co-Dolyc est un antalgique constitué du paracétamol et de la codéine. La codéine appartient à un groupe de médicaments appelés les antalgiques opioïdes qui agissent pour soulager la douleur. De plus, elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres antalgiques comme le paracétamol.

Ce médicament, peut être utilisé chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans sur une courte durée pour des douleurs modérées non soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

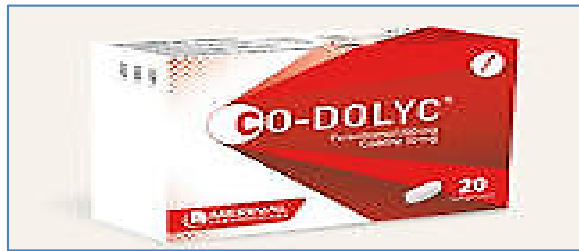


Figure I.1.Le Co-Dolyc

Par ailleurs, le Co-Dolyc possède différentes dénominations comme représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.1.Les différentes dénominations du Co-Dolyc

Co-Dolyc	Dénomination
Dénomination commune internationale (DCI)	Paracétamol 500mg et 30mg de la codéine
Nom MERINAL (médicament générique)	Co-Dolyc
Nom commercial (princeps)	CODOLIPRANE

III.2. Aspect

Le Co-Dolyc est un médicament générique commercialisé en Algérie par les laboratoires MERINAL (figure I.2) sous la forme du comprimé en oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.



Figure I.2.L'aspect physique du comprimé Co-Dolyc

III.3. Composition chimique :

Dans le tableau I.2 sont présentés les différents principes actifs et les excipients contenus dans le Co-Dolyc.

Le rôle d'excipient :

L'excipient joue un rôle dans :

L'absorption et d'administration du médicament.

La stabilité du médicament.

La conservation du médicament.

L'aspect, la couleur et le goût du médicament.

Le tableau représente les principes actifs et les excipients.

Tableau I.2. Les principes actifs et les excipients qui constituent le Co-Dolyc.

Les Principes Actifs (PA)	Les excipients
<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol.....500 mg • Codéine phosphate hémihydraté.....30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Amidon de maïs pregelatinisé • Povidone K30 • Métabisulfite de sodium • Carboxyméthylamidon sodique type A • Stéarate de magnésium • Quantité suffisante pour (q.s.p) un comprimé • Excipient à effet notoire : métabisulfite de sodium.

III.4. Classe pharmaco- thérapeutique

Le Co-Dolyc est un antalgique opioïde qui agit pour soulager la douleur. Cependant, 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.

III.5. Les principes actifs

III.5.1. Le paracétamol

Le paracétamol est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses. De la classe des antalgiques et antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. [11]

III.5.1.1. Structure chimique et synthèse

Le paracétamol « para -acétyl-amino-phénol » a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du paranitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique selon le mécanisme réactionnelle suivant (figure I.3). [11]

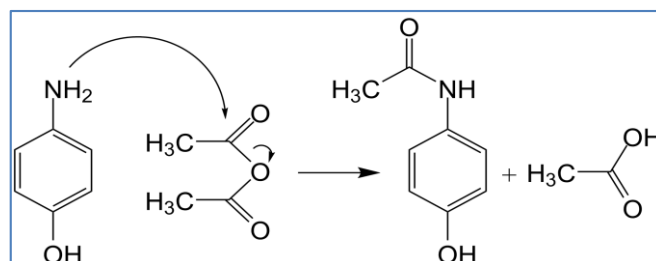


Figure I.3. Le mécanisme de synthèse du paracétamol

Selon IUPAC, le Paracétamol peut se trouver sous différentes nomenclatures à savoir : « N-(4-hydroxyphényl) acétamide » et « para-acétyl-amino-phénol ». Ainsi, le paracétamol est un dérivé phénolique. Sa structure comporte donc un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle et un groupement acétamide en position para. (figure I.4)

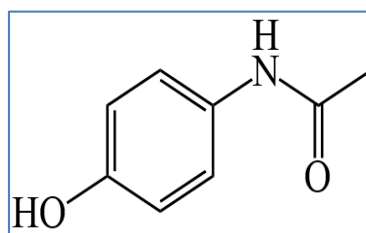


Figure I.4. La formule squelettique du paracétamol

III.5.1.2. Propriétés chimiques et physiques

Dans le tableau I.3 sont résumées les différentes propriétés physiques et chimiques du Paracétamol.

Tableau I.3. Les propriétés physiques et chimiques de paracétamol.

Propriétés chimiques	
Formule brute	$C_8H_9NO_2$
Masse molaire	$151,1626 \pm 0,0078 \text{ g/mol}$
Propriétés physiques	
T° fusion	169 à 171 °C
T° ébullition	420°C
Solubilité	14 g.L ⁻¹ à 20°C. <ul style="list-style-type: none"> • Bien plus soluble dans l'eau chaud. • Soluble dans l'acétone, l'éthanol, le méthanol, le diméthylformamide, le dichlorure d'éthylène, l'acétate d'éthyle. • Peu soluble dans le chloroforme, l'éther. Presque insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane, le benzène.
Masse volumique	1,293 g.cm ⁻³ à 21°C
T° d'auto inflammation	540°C (inflammation brève sans propagation)
Point d'éclair	177°C

III.5.2. La codéine

La codéine est un alcaloïde de l'opium de pavot (figure I.5). C'est un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) narcotique, analgésique, antitussif et anti-diarrhéique bien connu et a une longue histoire, par exemple, dans le traitement de la douleur légère à modérée. [12] De plus, la codéine est un narcotique si largement utilisé qu'il figure sur la liste modèle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des médicaments essentiels.

Il est à noter que la codéine est fréquemment commercialisée sous la forme de son sel de phosphate. [13]



Figure I.5. Le pavot d'opium.

Par ailleurs, la codéine se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou presque blanche, ou de cristaux incolores ou faiblement colorés, inodores, et de saveur amère. De plus, en plus de la codéine phosphatée, la codéine peut se trouver sous différentes structures (dérivés) (figure I.6) telle que : la codéine base [14], la codéine chlorhydrate [15] et la codéine camphosulfonate (camsilate) [16].

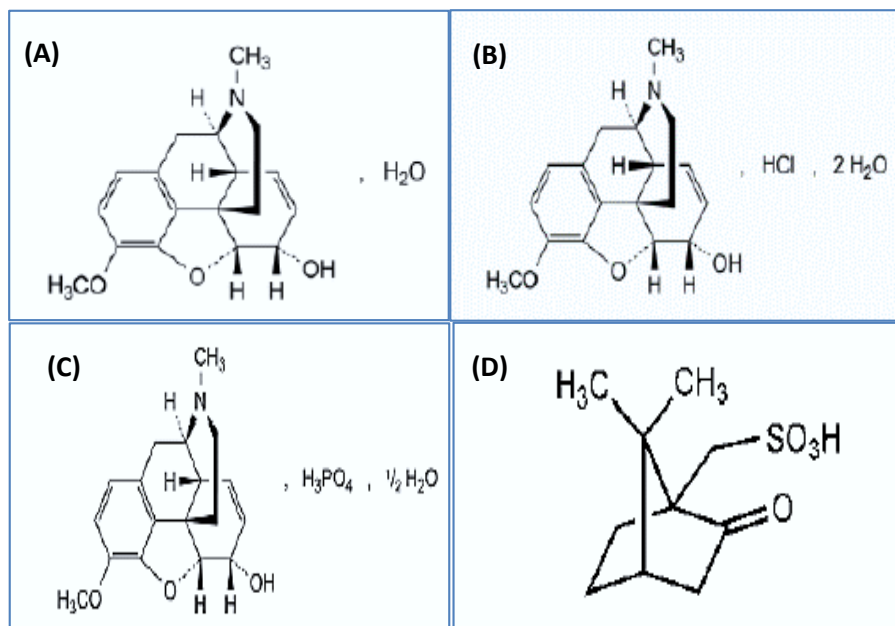


Figure I.6. Les différents dérivés de la codéine. (A) Codéine base (B) codéine chlorhydrate (C) codéine phosphate (D) Codéine camphosulfonate (camsilate).

III.5.2.1. Structure chimique de la codéine

La codéine de formule brute $C_{18}H_{21}NO_3$ et de nomenclature « (5a, 6a)-7,8-didehydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol » se compose de quatre cycles accolés notés A, B, C, E et d'un cycle D ponté sur le cycle B (figure I.7).

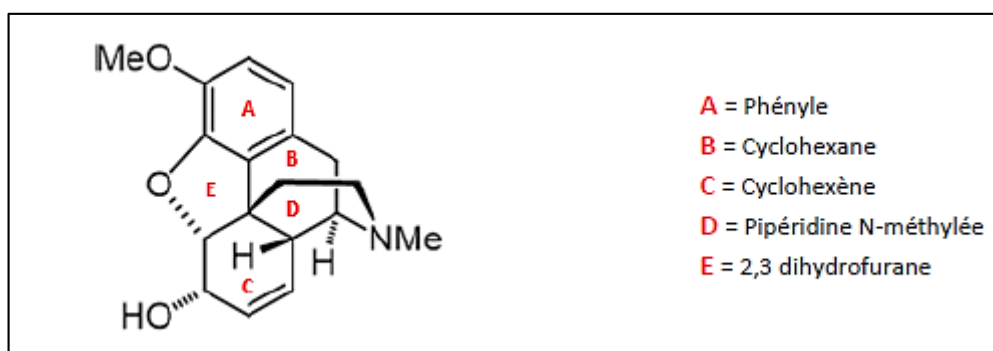


Figure I.7. La structure chimique de la codéine.

III.5.2.2. Synthèse de la codéine

La codéine peut être obtenue par deux différentes méthodes, soit par extraction à partir de l'opium ou de la paille de pavot, mais aussi et surtout par hémisynthèse à partir de la morphine ou secondairement de la thébaïne. [17]

- **Par hémisynthèse à partir de la morphine**

La codéine possède une structure proche de celle de la morphine, la différence réside, donc, dans la nature du groupement en position 3 sur le cycle A, groupements méthoxy pour la codéine contre un groupement hydroxy pour la morphine.

D'abord, la transformation de la morphine en codéine nécessite une méthylation sélective de l'hydroxyle phénolique, qui peut être réalisée par une réaction de type SN_2 (substitution nucléophile biomoléculaire) dans des conditions basiques. D'autre part, l'agent de méthylation (électrophile) utilisé dans la réaction est le tétraméthylammonium (schéma I.4). [18]

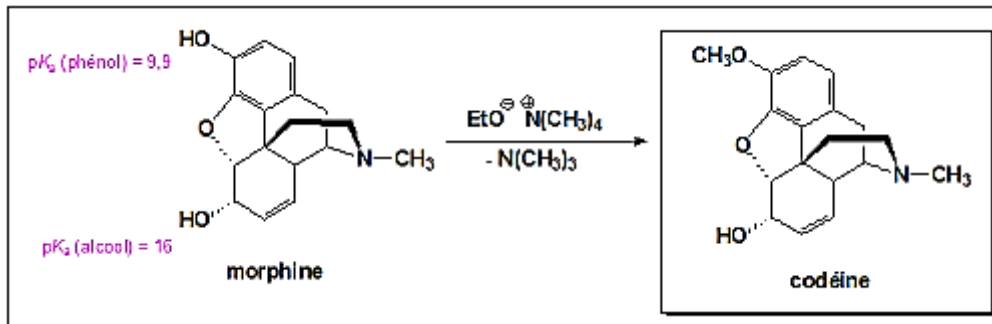


Schéma I.4. La synthèse de la codéine à partir de la morphine.

- **Par hémisynthèse à partir de la thébaïne**

La conversion de la thébaïne en codéine passe par deux étapes fondamentales. Ainsi, en premier lieu, la transformation de l'éther diénolique de la thébaïne en cétone α, β insaturée à l'aide de l'acétate mercurique mène à l'obtention d'un composé intermédiaire appelé codéinone. En deuxième lieu, il s'agit de l'étape de réduction de cette cétone en alcool par l'intermédiaire du borohydrure de sodium (NaBH_4) (Schéma I.5). [19]

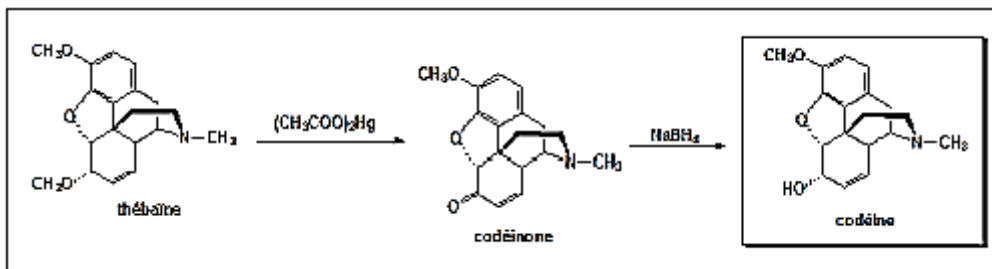


Schéma I.5. La synthèse de la codéine à partir de la thébaïne.

III.5.2.3. Codéine phosphate

Le phosphate de codéine est une forme hydratée de la codéine (figure I.8) L'agent actif de ce médicament est le phosphate de codéine hémihydraté. Puisqu'il s'agit d'un dérivé de la codéine, ce médicament est également un opiacé. [13]

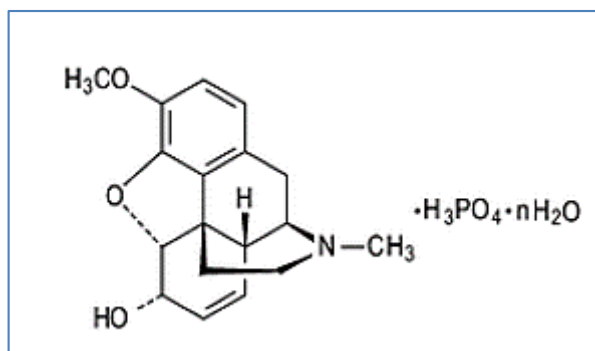


Figure I.8. La structure de la codéine (phosphate de) hémihydraté.

Dans le tableau suivant sont résumées les principales caractéristiques physico-chimique de la codéine phosphate.

Tableau I.4. Les propriétés physico- chimiques de la codéine phosphate.

Caractéristiques physico-chimiques	
Non propre	Codéine phosphate
Formule brute	$C_{18}H_{24}NO_7P, 1/2H_2O$
Nomenclature IUPAC	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphate de 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéhydromorphinan-6α-ol hémihydraté. • Phosphate de (5R,6S)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol
CAS	52-28-8 (anhydre), 41444-62-6 (hémihydraté), 5913-76-8 (sesquihydraté)
Poids moléculaire	406.4
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble ou très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent

Références bibliographiques

- [1] Prouchandy. C. « Les médicaments génériques et biosimilaires ».Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université PICARDIE JULES VERNE, France, 2016.
- [2] Bennani. I. « L'apport d'une solution automatisée dans l'optimisation et la rationalisation de la dispensation de produits pharmaceutiques en milieu hospitalier ». Thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie. Université MOHAMMED V. Maroc. 2011.
- [3] A. Le Hir. Comprimés. In: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 4^{ème} édition. Masson, p : 77-251, 2001.
- [4] Dubald Marion. « Etude et criblage des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine ».Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de LIMOGES. France.2016.
- [5] Pharmacie galénique 10^{ème} édition. Alain. Le HIR.A, 2016.
- [6] KoissiJoelFrançois. « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de DOXYCYLINE ».Thèse pour l'obtention de Doctorat en pharmacie. Université de MOHAMMED V. Maroc. 2008.
- [7] Feurtet.A. 2006. « Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés ».Thèse pour le diplôme d'état.Université Josef FOURIER.France. 2016.
- [8] VO Myriam, « Les comprimés, une forme d'avenir ? ». Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie.Université de LORRAINE. France.2015.
- [9] Marion Dubail. « Étude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine ». Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoge. 2016.
- [10] VO Myriam, « Les comprimés, une forme d'avenir ? ». Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de LORRAINE. France.2015.
- [11] Seceon. T. « Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules ». Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie.Université POINCARÉ-NANCY 1.France. 2005.
- [12] [AJ Atkinson, HF Adler ET AC Ivy, *J. Am. Méd. Assoc.*, **121**, 646, 1943] [NB Eddy, H. Friebel, K.-J. Hahn et H. Halbach, *Bull. OMS*, **38**, 673, 1968] [NB Eddy, H. Friebel, K.-J. Hahn ET H. Halbach, *Bull. OMS*, **40**, 425, 1969].
- [13]Tomce Runcevski, Gjorgji Petrusovski, Petre Makreski, Sonja Ugarkovic and Robert E. Dinnebiera *Chem. Commun.*, 50, 6970—6972, 2014].
- [14] P. M. Dewick, *Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry*. John Wiley & Sons, 2013.

[15] Randy. B Barber, Henry. R, « Conversion of Thebaine to Codeine », in Journal of Medecinal Chemistry, vol. 19, No 10, p. 1178-1180.

[16] Small, LF et Lutz, R.E, « Supplement No. 103 To the Public Health Reports », in Chemistry of the Opium Alkaloids, 1932.

[17] Framarinjulie. 2018. « La codéine à l'officine : usages et mésusages ». thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de BOURDEAUX. France. 2018.

[18] M. Schorderet, Éd., « Opianalgésiques et peptides endogènes », in Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 3. éd., Entièrement rev, Et augm, Paris: Frison-Roche [u.a.], 1998, p. 337.

[19] R. Milcent et F. Chau, Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels. Les Ulis: EDP sciences, 2003.

Chapitre II.

Généralités sur le contrôle qualité

I. INTRODUCTION

Lors du processus de fabrication, plusieurs méthodes de contrôle qualité ont été exigées durant de toutes les étapes de la fabrication démarrant des matières premières jusqu'à produit finis. Ainsi et afin d'assurer un produit de qualité de sécurité et d'efficacité, la réglementation pharmaceutique exige aux industriels de mettre un système d'assurance de la qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F).

Par ailleurs, la qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients. La circulation d'un médicament d'une mauvaise qualité ou mal fabriqué représente une menace permanente pour la santé publique et même pour l'économie du pays. A cet effet, il est indispensable de mettre en place un système d'assurance qualité des médicaments qui comprend les concepts des BPF et le contrôle de la qualité.

Il est important de noter que les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité, garantissant ainsi que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché. De ce fait, les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

II.LA QUALITE PHARMACEUTIQUE

Cette méthode appliquée au domaine pharmaceutique, la notion de qualité est équivalent à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.[1]

Par ailleurs, la qualité pour un médicament, est définie dans un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle comprend la qualité de conception, la qualité de l'exécution et la qualité de suivi comme représente le schéma ci-dessous (schéma II.1). [2]

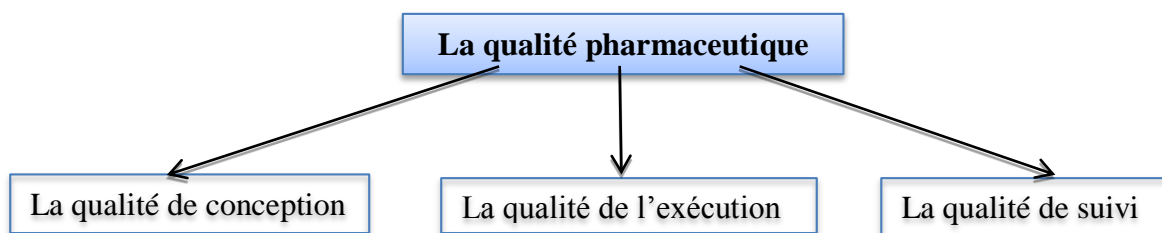


Schéma II.1. Les constituants de la qualité pharmaceutique.

Ainsi que, chaque industrie pharmaceutique se doit de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la

qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5 M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit [3]:

- ❖ **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)

Le schéma ci-dessous représente la règle des 5M.

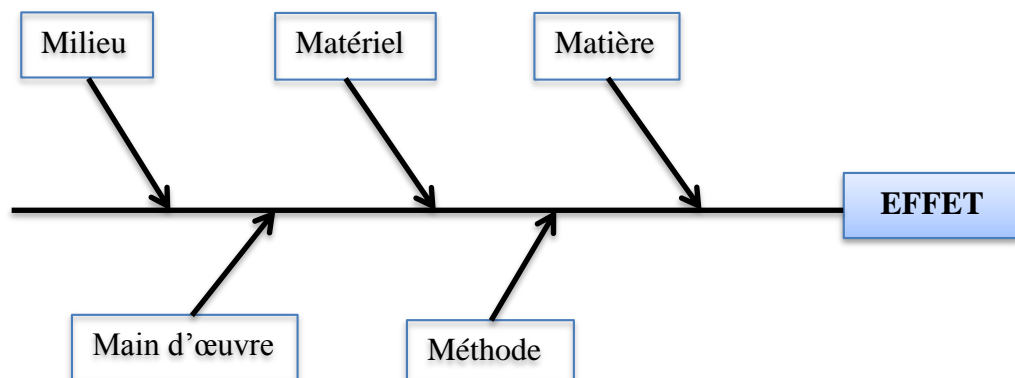


Schéma II.2. Le diagramme d'Ishikawa (règle de 5M).

III.LE CONTROLE QUALITE

III.1.Définition du contrôle de la qualité

C'est un ensemble d'opérations qui permet de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères des monographies appropriées et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie. Par ailleurs, il regroupe les activités de contrôle physiques, chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot du médicament. [4]

III.1.1. Objectifs du contrôle de qualité

Le contrôle de la qualité pharmaceutique porte sur les établissements ou vise à vérifier la conformité de la fabrication du médicament au dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une part. D'une autre part, il permet, aussi, grâce à une vérification adéquate de la production et de la qualité, d'éviter que des produits insatisfaisants ne soient mis sur le marché tout en mettant en danger la santé des patients. [4]

III.2. Les outils de contrôle de la qualité**III.2.1. Documentation**

Une partie importante de la documentation traite du contrôle de la qualité car plusieurs éléments doivent être disponibles pour ce département tel que les spécifications, les procédures d'échantillonnage, les procédures de contrôle et les enregistrements obtenus lors de validation des méthodes de contrôle. Ainsi, tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la certification du lot. En outre, il est conseillé de conserver certaines données de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. [5]

III.2.2. Echantillonnage

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot selon des procédures écrites et approuvées afin de surveiller les étapes les plus critiques d'une production. En effet, on ne peut tirer des conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs.

Par ailleurs, les récipients contenant ces échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels ils ont été prélevés. De ce fait, un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité. [6]

III.2.3. Contrôle

Au préalable, les méthodes d'analyse doivent être validées ainsi que tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

Par ailleurs, les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence et tout calcul doit être soigneusement vérifié. Aussi, les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprennent au moins les données suivantes :

- ❖ le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ainsi que le numéro de lot
- ❖ le nom du fabricant et/ou du fournisseur
- ❖ les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle
- ❖ les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse.

D'une autre part, une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites. [7]

III.2.4. Programme de suivi de la stabilité

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de stabilité relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final. En effet, l'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage. [8]

III.3. Les techniques analytiques

Le contrôle qualité est une étape très importante afin d'assurer la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques on utilisant des techniques analytiques diverses (schéma II.3). [9]

Le schéma suivant représente les différentes techniques analytiques de contrôle qualité.

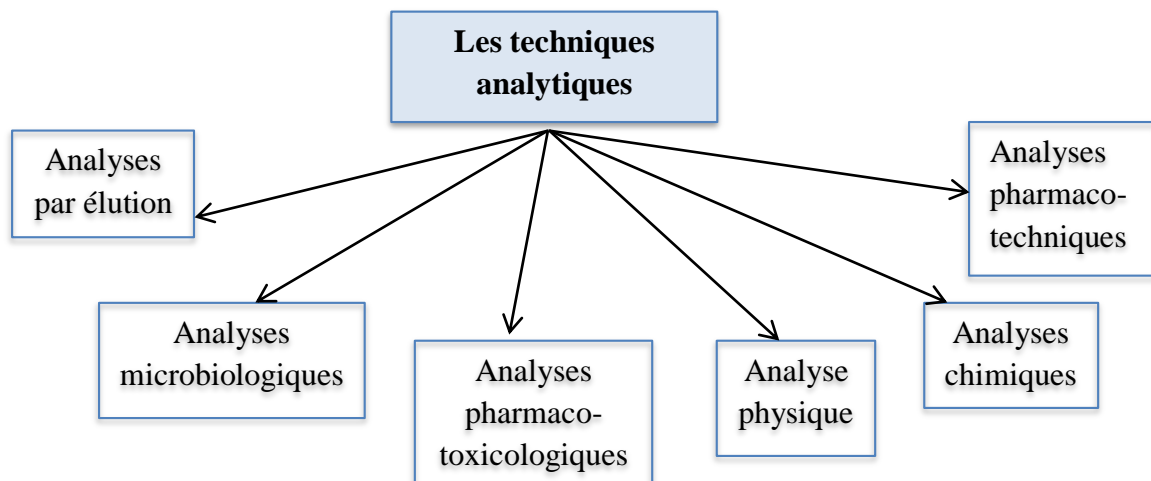


Schéma II.3. Les différentes techniques analytiques.

Aussi, les techniques analytiques sont basés sur des procédés de dosage du médicament afin d'assurer une bonne conformité. Ainsi, le tableau 1 résume les différentes méthodes d'analyse employées.

Tableau II.1. Les techniques de dosage.

Techniques de dosage	Exemples
Technique microbiologique	Le titrage antibactérien des antibiotiques
Technique spectrale	Spectroscopie IR et spectrophotométrie UV/vis
Technique chromatographique	High Performance Liquid Chromatography (HPLC) et Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

❖ Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique est une étape primordiale pour fabriquer un produit pharmaceutique respectant en tout point le dossier de la commission d'autorisation de mise sur le marché. En effet, des tests microbiologiques se font soit sur des lots des produits finis nouveaux, ou bien sur des lots destinés à l'étude la stabilité. Ces tests portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, les moisissures, les levures et de certaines bactéries spécifiques aérobies. [10]

❖ Contrôle physico-chimique

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge (IR), chromatographie en phase gazeuse (CPG)...etc. [10]

III.4. Stratégie de contrôle

Définie comme un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. De ce fait, les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liées: [11]

- ❖ A la substance active, aux matières premières et aux composants du produit ;
- ❖ Aux installation et conditions de fonctionnement des équipements ;
- ❖ Aux contrôles en cours de fabrication ;
- ❖ Aux spécifications du produit fini ;
- ❖ Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle.

III.5. Contrôle qualité des matières premières

Un échantillon de chaque lot de matière première est analysé en fonction de tous les paramètres décrits dans les spécifications. Par ailleurs, seules sont utilisées pour la fabrication des matières premières, celles ayant été libérées par le service du contrôle de la qualité et dont la date de ré-analyse ou la date limite d'utilisation fixée est encore valide.[12]

III.6. Contrôle qualité en cours de fabrication (In Process control)

Le contrôle In Process est un contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. De plus, le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication. [12].

Par ailleurs, les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier plusieurs points. Ainsi, le schéma suivant représente les différents contrôles du produit en ligne de conditionnement.

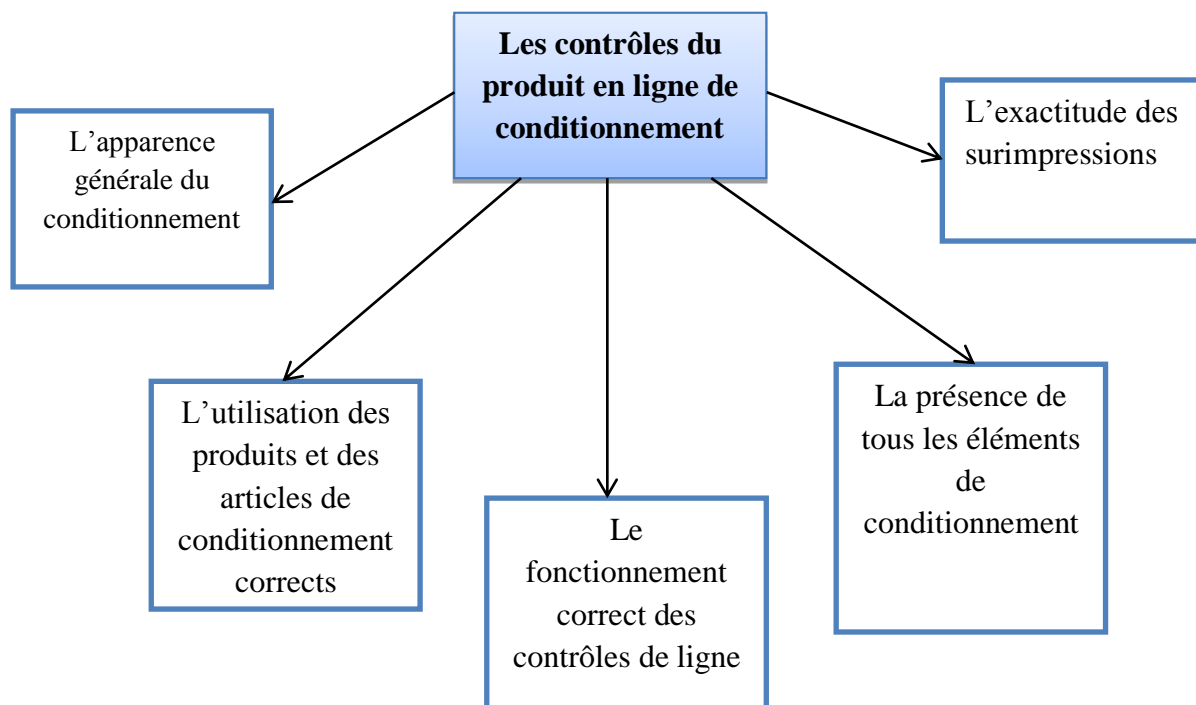


Schéma II.4. Les différents contrôles du produit en ligne de conditionnement.

III.7. Contrôle de qualité des produits finis

Il existe plusieurs formes pharmaceutiques (solide, liquide et semi solide). Cependant, chaque forme nécessite des contrôles spécifiques de produit fini afin d'assurer sa conformité. [13]

III.7.1. Formes solides

Les formes solides sont généralement unidose. Ainsi, le schéma suivant représente les différents contrôles de produit finis effectué sur les formes Solide.

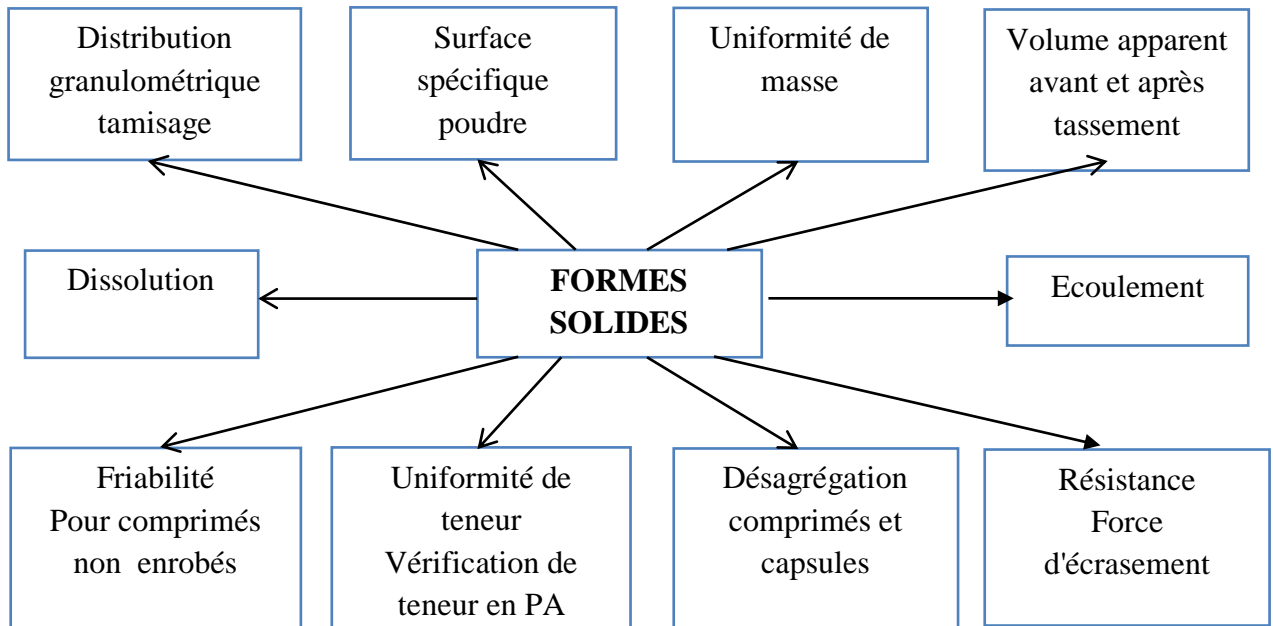


Schéma II.5. Les différents contrôles des produits finis effectués sur la forme solide.

III.7.2. Formes liquides et semi solide

Les formes liquides et semi solides doivent être contrôlées à chaque étape de fabrication en effectuant des essais nécessaires. Ainsi, le schéma ci-dessous indique les différents contrôles qualité de produits finis à effectuer sur les formes liquides et semi solides.

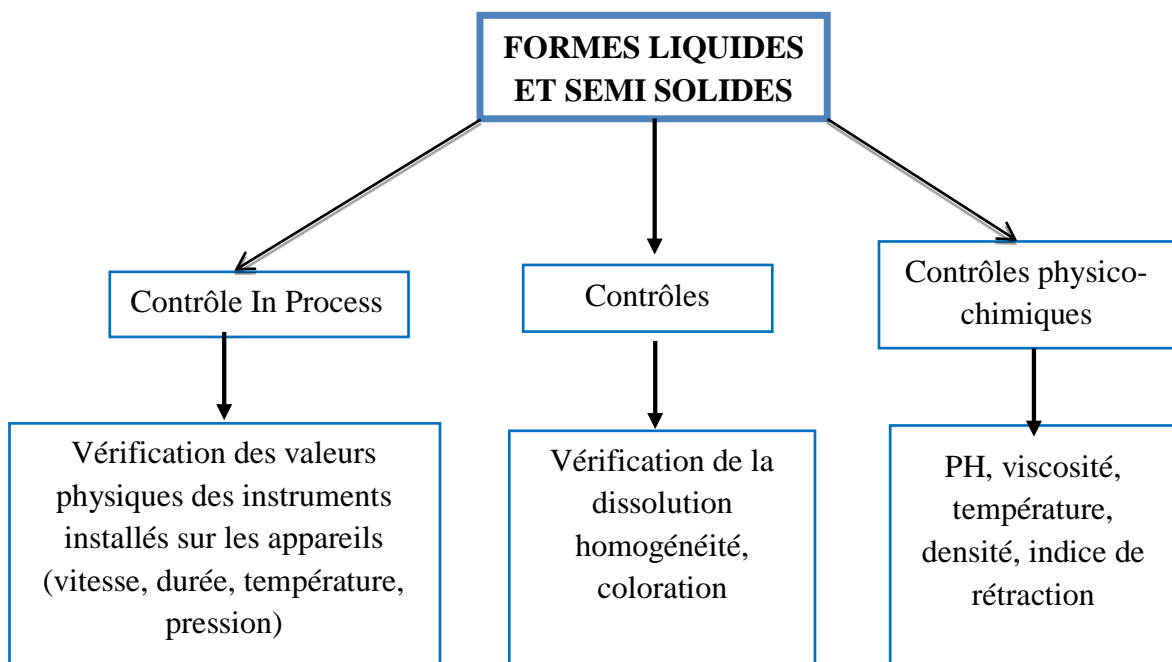


Schéma II.6. Les contrôles qualité de produits finis effectués sur les formes liquides et semi solides.

Références bibliographiques

- [1] Ayyoub Alioua, « le revue annuelle qualité de produit », thèse de doctorat, université Mohammed V, 2012.
- [2] Grepic, agence du médicament SNIP, les ateliers nationaux de la qualité paris : JohenLibbey Eurotext, 1998.
- [3] Alain Le Hir, J-C, Chaumeil, D. Bronard. Pharmacie galénique : bonnes pratique de fabrication des médicaments. 8^{ème}Edition, 2001.
- [4] koussi Goh Sylvain, « étude respective du contrôle qualité des médicaments au laboratoire national de la santé de 2012 à 2019 », thèse de doctorat, 2020.
- [5] Launay Margot, « simplification de la gestion documentaire qualité en industrie pharmaceutique », thèse de doctorat, université de Poitiers, France, 2017.
- [6] Aly Tembely, « contrôle qualité des médicaments produit au Mali », thèse de doctorat, université, 2020.
- [7] Valérie Lamour, « conditionnement et contrôle qualité », thèse de doctorat, université de Limoges, France.
- [8] Antoine Scodellaro, « revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique », thèse de doctorat, 2013.
- [9] Justin Ranger, « les techniques de contrôle analytique adaptée à la lutte contre les médicaments de contrefaçon », thèse de doctorat, université de Limoges, 2015.
- [10] Panzu Marwanda, G, « contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'artsante en coblister douze après la péremption, thèse de doctorat, université de Kinshasa-pharmacien, Congo, 2008.
- [12] Nadia Hammoumi, « le système qualité pharmaceutique », thèse de doctorat, université de Tlemcen, Alger, 2014.
- [12] Tolia sacha, « amélioration du système qualité pharmaceutique opérationnel », thèse de doctorat, université Aix Marseille, 2018. Contrôle au cours de fabrication.

[13] Alexandre Beillier, « l'amélioration autour de l'assurance qualité produit : du développement de la culture qualité à l'optimisation de la gestion des non-conformités », thèse de doctorat, université de Bordeaux, France, 2018.

Chapitre III

Procédé de fabrication et méthodologie de contrôle

Dans le présent chapitre seront décrites les différents contrôles de qualité effectués sur le Co-Dolyc en cours et à la fin de fabrication, en utilisant/ variant les paramètres des protocoles expérimentaux préalablement établis dans le dossier technique de produit, des matériels et des critères de conformité prédéfinies.

I.PRESENTATION DES LABORATOIRES « MERINAL »

A l’instar de beaucoup de laboratoires pharmaceutiques dans le monde, c’est d’une pharmacie d’officine, qu’est née l’idée de créer les laboratoires MERINAL. Ils ont été créés en 1997 par l’émergence du premier site à Oued Smar, Alger. Une entité de droit algérien répondant au volume politique de gouvernement Algérien qui s’est fixé pour priorité la production locale de produits pharmaceutiques afin de réduire les dépenses de santé, en assurant la disponibilité de qualité pour tous.

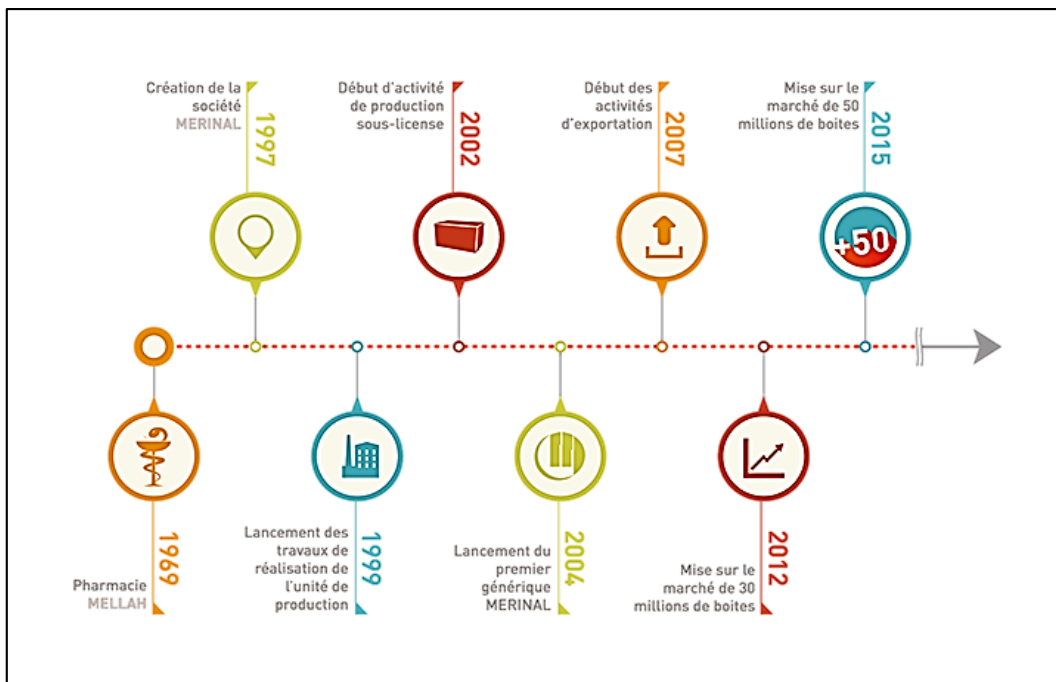


Figure III.1.L’historique des laboratoires MERINAL

Actuellement, les laboratoires MERINAL sont spécialisés dans la production de médicaments de formes sèches (comprimés, gélules et sachets) de formulation générale. Elles couvrent des classes thérapeutiques diverses.

Ainsi, les laboratoires MERINAL sont constitués de deux laboratoires : laboratoire de production et laboratoire de contrôle qualité.

❖ le laboratoire de production est un site de production de forme sèche. Il contient des équipements, des différentes salles tels que : la salle de compression, la salle de pesé, la salle

de granulations...etc. Cette zone est équipée de deux centrales de traitement d'air, de plus chaque box est en sous pression. Il existe un sas entre toutes les zones (zone gris clair, zone gris foncé, zone de conditionnement, zone de fabrication) afin d'éviter toute contamination croisée afin de produire un médicament de qualité.

❖ Le laboratoire de contrôle qualité est doté d'un laboratoire physico-chimique et microbiologique, agréé par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP). Les équipements de ce laboratoire sont étalonnés et qualifiés régulièrement. Ainsi, des contrôles sont systématiquement effectués par ce dernier à la réception des matières premières, vrac et articles de conditionnement, en cours de production.



Figure III.2. Le laboratoire de production **Figure III.3.** Le laboratoire de contrôle qualité.

D'une autre part, les échantillons de Matières Premières et de Produits Finis sont conservés au niveau de l'échantillothèque ce qui permet un recontrôle ultérieur si nécessaire, les préparations extemporanées sont faites selon les instructions de contrôle puis étiquetées (étiquettes d'identification du produit portant notamment la date d'expiration du produit).

II. PROCEDER DE FABRICATION DE « CO-DOLYC »

II.1. Peser, tamiser et mélanger

Le but de cette étape est de préparer le mélange constitué des principes actifs et des excipients. Ainsi, en premier lieu, il s'agit de peser chaque matière première (principes actifs et excipients) individuellement à l'aide d'une balance de type « Sertorius QA60FECS », afin d'assurer l'utilisation des quantités appropriés pour la préparation de mélange. En deuxième lieu, vient le tamisage à l'aide d'un tamis d'ouverture de 2 mm.

Le schéma suivant représente l'ordre d'introduction des PA et excipients.

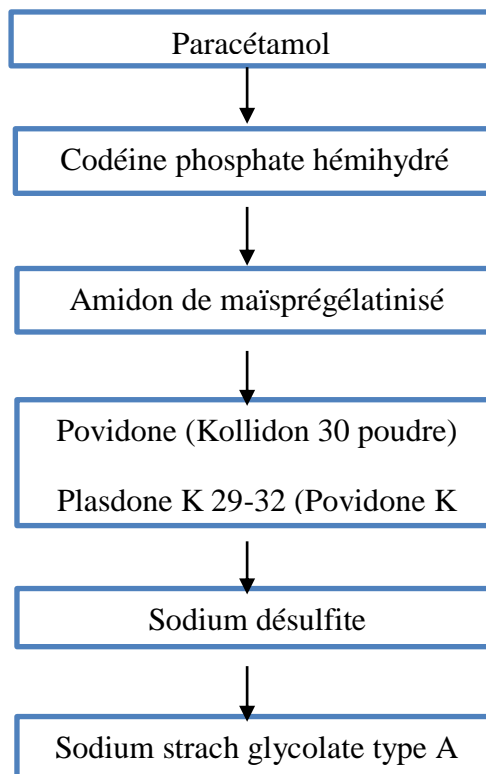


Schéma III.1. Les différents constituants de Co-Dolyc.

En troisième lieu, il s'agit d'introduire les matières premières dans un bin de 800 L et le combiner avec le mélangeur, afin de bien les homogénéiser et les laisser mélanger pendant 10 min à une vitesse de 15 tours/min.

Ces étapes se déroulent dans la cabine de pesée (figure III.4).



Figure III.4. La cabine de pesée.

II.2. Granulation

La granulation est une étape très importante dans la fabrication de Co-Dolyc afin de préparer le mélange des matières premières pour la compression. Le schéma ci-dessous représente les différentes étapes de granulation (schéma III.2 et figure III.5).

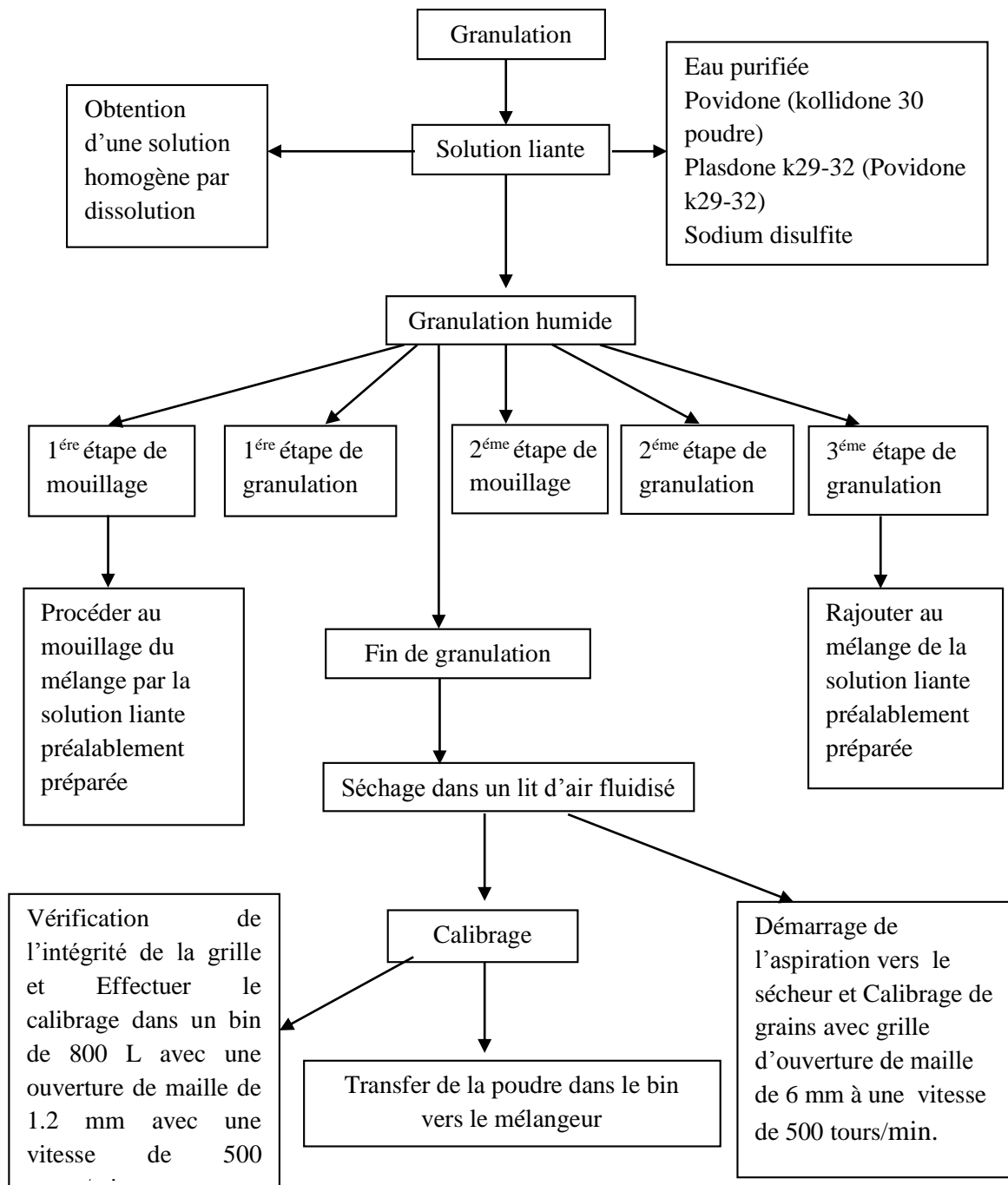


Schéma III.2. Les différentes étapes de granulation



Figure III.5. La granuleuse

II.3. Mélange final

II.3.1. Tamisage et pesée des matières premières

Le Procédé de tamisage et pesée des matières premières se résume comme suit :

- ❖ la vérification de la pesée du bin 800 L du granulat Co-Dolyc ;
- ❖ la mise en marche de la balance et la hotte de prélèvement et les laisser se chauffer pendant 30 min ;
- ❖ le calibrage interne des balances. Enfin, on a procédé au tamisage sur un tamis d'ouverture de maille 2 mm des matières suivantes : le sodium starch glycolate type A et le stéarate de magnésium (excipients) ;
- ❖ la pesée des excipients Sodium starch glycolates type A et stéarate de magnésium.

II.3.2. Préparation des mélanges et transfert de la poudre

Après réception du bin de 800L contenant le granulat, les excipients sont introduit mélangés à l'aide d'un mélangeur pendant 10 min à 15 tours /min. Ensuite, le mélange (poudre) est transféré vers les bins de 300L, puis vers le box comprimeuse.

II.4. Compression

Dans cette étape de fabrication, le mélange préparé précédemment est transformé en comprimés. Ainsi, après avoir transféré le bain de 300L contenant le mélange final vers le box comprimeuse (figure III.6), ce dernier sera ouvert pour que la poudre s'écoule dans le sabot d'alimentation à travers la trémie de la compresseuse. Ainsi, le bain distribue la poudre à l'aide d'une roue dans la tourelle qui contient les chambres qui seront remplis par la poudre. Par des mouvements de rotation de la tourelle, les poinçons supérieurs pénètrent dans les chambres pour compresser la poudre, les comprimés seront conservés dans des futs.



Figure III.6 : La comprimeuse.

Au cours de la compression, chaque 20 min les comprimés seront déplacés au chekmaster qui va contrôler chaque dix comprimé à la fois. Ce dernier permet de déterminer la masse, l'épaisseur et la dureté de chaque comprimé.

II.4.1. Contrôle In Process (en cours de compression)

Ces contrôles sont effectués en cours de compression au laboratoire In Process.

II.4.1.1. Aspect :

Le contrôle d'aspect est effectué par observation visuel. De ce fait, le Co-Dolyc doit être un comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.

II.4.1.2. Masse moyenne et uniformité de masse

La masse moyenne est mesurée et l'uniformité de masse de 20 comprimés au début, au milieu et à la fin de compression à l'aide d'une balance. Par conséquent, la masse moyenne doit répondre à la norme avec une valeur de $625,00\text{mg} \pm 3\%$, c'est-à-dire (606,25-643,75) mg.

De plus, l'uniformité de masse ou la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités ne peut s'écarter que de 5% de la masse moyenne trouvée et la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10% de la masse moyenne trouvée.

II.4.1.3. Epaisseur et la dureté

L'épaisseur du comprimé doit être entre 5 et 6 mm. Quant à la dureté, celle-ci est une qualité physique qui indique la force de résistance au choc d'un comprimé. Par conséquent, la force de résistance du comprimé (Co-Dolyc) doit être supérieure à 60 newtons (N : unité de la force)

II.4.1.5. Friabilité

Une masse initiale (m_i) de 20 comprimés est mesurée et placés dans un friabilimètre, réglé à 100 tours/min pendant 4 min. Ainsi, la masse finale (m_f) des comprimés peut être calculée. De ce fait, le pourcentage de friabilité est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\% (\text{friabilité}) = \frac{m_f}{m_i} \cdot 100$$

m_i : masse initiale.

m_f : masse finale.

II.4.1.6. Désagrégation

Dans chacun des 6 tubes, un comprimé est introduit puis placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau à température de 37°C puis faire fonctionner l'appareil. Dans le but de déterminer la plus ou moins grande aptitude de comprimé « Co-Dolyc » à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit (< 15min).

II.5. Conditionnement

Le conditionnement s'effectue en deux étapes à savoir le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

II.5.1. Conditionnement primaire

L'objectif du conditionnement primaire est de conserver les comprimés dans des blistères. Cette étape est réalisée par une blistèreuse (figure III.7), ainsi, les conditions de son fonctionnement sont représentées dans le tableau III.1 suivant.

Tableau III.1 : Les conditions de fonctionnement de la blistèreuse

Les conditions de fonctionnement des blistères	
Paramètres généraux	vitesse de la machine, vitesse d'alimentation du produit
Matériau de formage	film utilisé : Alu-tropicalisé (inférieur), Alu-imprimé (supérieur).
Préchauffage	Avant de commencer le Conditionnement primaire la température de la blistèreuse est 23 °C, en milieu la température est 150°C
Chargement	plaque de distribué des comprimés dans les alvéoles des les blisters
Scellage	film supérieur est fixé au film inférieur
Découpe	copie les blisters chacune à 10 comprimés
Sortie	rassemblement des blisters dans un magasin



Figure III.7 : Le conditionnement primaire

II.5.2. Conditionnement secondaire

L'objectif du conditionnement secondaire (figure III.8) est de conserver les blistères dans des boites. Cette étape est réalisée par une Encartonneuse. Ainsi, les étapes de conditionnement secondaire sont dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Les étapes de conditionnement secondaire

Les outils de conditionnement secondaire	Leurs rôles
Magasin des blisters	Mettre le nombre des blisters, l'ordre des notices et les étuis
Palpeur	Poser le blister et la notice dans la boîte
Des poussoirs	Poser le blister et la notice dans la boîte
Des fermetures	Mettre le numéro de lot
Numérateur	Placer la vignette à l'extérieure de la boîte
Vignettuse	Placer la vignette à l'extérieure de la boîte
Capteur + caméra	Vérification de la boîte
Sortie des boites et remplissage des cartons.	



Figure III.8 : Le conditionnement secondaire

III.CONTROLE QUALITE DE PRODUIT FINI (CO-DOLYC)

III.1. Aspect

Il s'agit du même contrôle d'aspect effectué lors du processus de fabrication (in process). Celui-ci est effectué par observation visuelle. De ce fait, le Co-Dolyc doit être un comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.

III.2. Masse moyenne et uniformité de masse

Afin de déterminer la masse moyenne et l'uniformité de masse s'effectuent en pesant individuellement 20 unités prélevées aux hasards. Ainsi, la masse moyenne est calculée par la loi suivante :

$$MM = \sum_{i=1}^{20} \frac{PI}{20}$$

Avec une norme de la masse moyenne (MM) égale à 625,00 mg \pm 5% c'est-à-dire une masse moyenne compris dans l'intervalle entre 593,75 et 656,25 mg.

Par ailleurs, l'uniformité de masse, doit répondre à la norme suivante : $UM = MM \pm 5\%$ (18/20) et $UM = MM \pm 10\%$ (20/20) (UM)

III.3. Désagrégation

Dans chacune des six unités on introduit un comprimé, puis l'assemblage est placé dans la vase cylindrique contenant le milieu liquide, l'eau à une température de $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Ainsi, l'essai est satisfait que si tous les échantillons sont désagrégés au temps prescrit.

III.4. Teneur en eau

C'est une méthode de contrôle physico-chimique de mesure de la teneur en eau d'un échantillon par titrage (la quantité d'eau liquide contenu dans le médicament le Co-Dolyc) en pourcentage, l'appareil Karl Fischer a été utilisé pour effectuer le contrôle de la teneur sur le produit fini. Le schéma III.3 suivant représente le mode opératoire du contrôle de la teneur en eau.

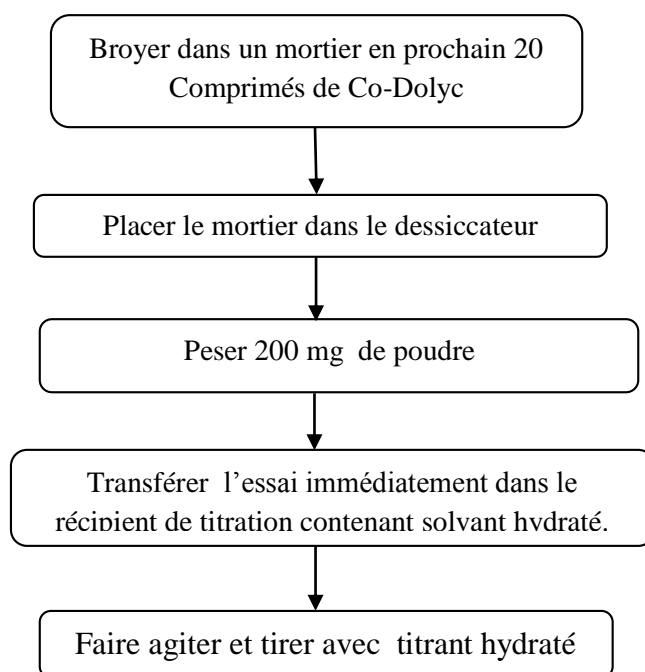


Schéma III.3. Le mode opératoire du contrôle de la teneur en eau.

III.5. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC

III.5.1. Préparation des solutions

❖ **Préparation de milieu de dissolution HCl (0,01N) :** Il s'agit de diluer 5,16 ml d'acide chlorhydrique dans 6 Litres d'eau purifiée suivis d'une agitation.

❖ **Préparation de la phase mobile :** Dans le schéma 4 sont résumées les différentes étapes de préparation de la phase mobile (schéma III.4).

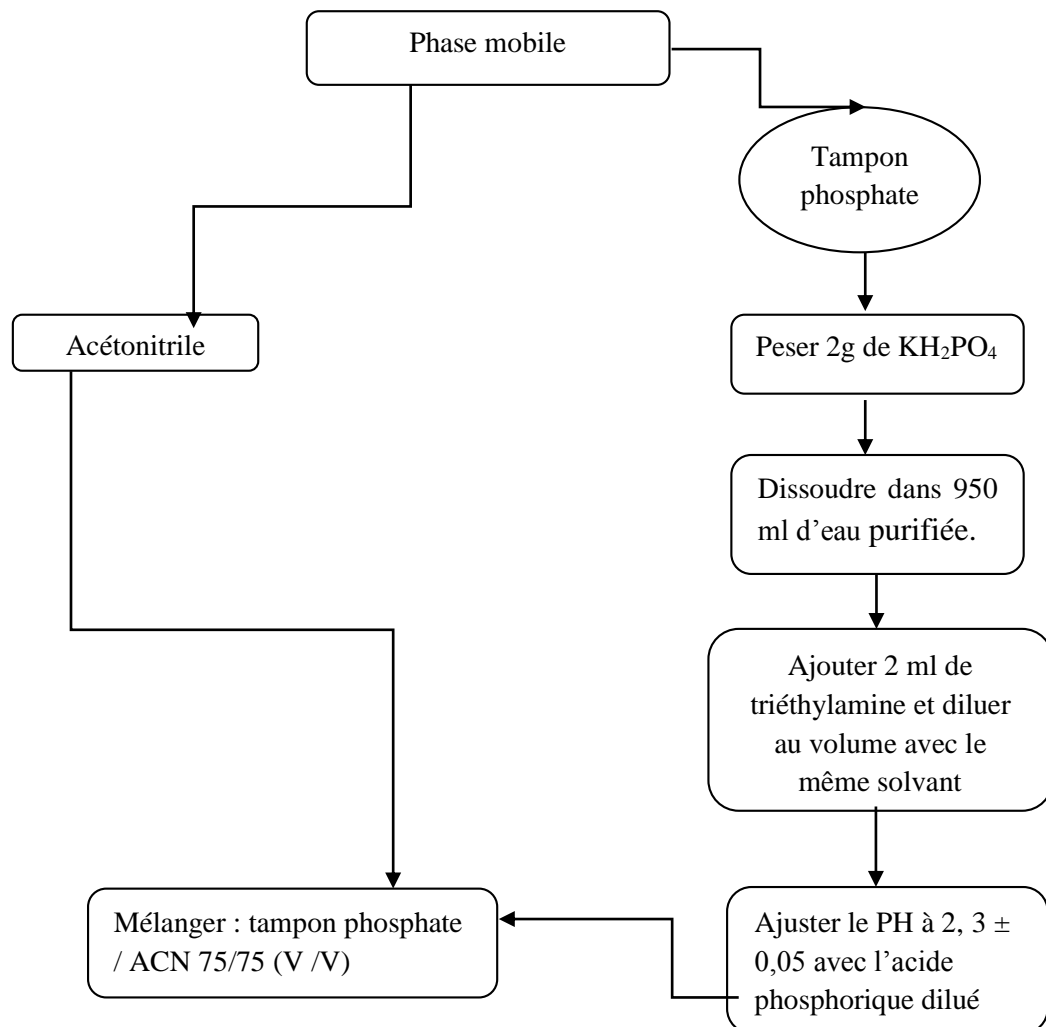


Schéma III.4. Le protocole expérimental de préparation de la phase mobile

❖ **Préparation de la solution témoin codéine (préparer en double) :** Le schéma III.5 résume les différentes étapes de préparation de la solution témoin codéine

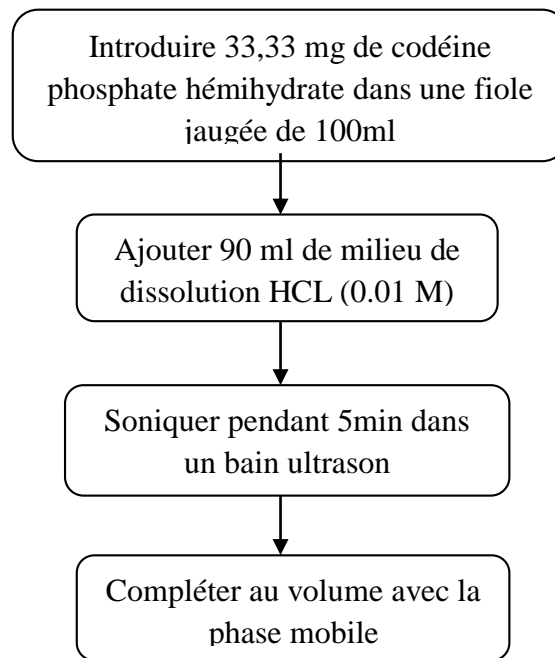


Schéma III.5. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin codéine.

❖ **Préparation de la solution témoin Paracétamol (préparer en double) :** Le schéma III.6 suivant résume les différentes étapes de préparation de la solution témoin Paracétamol.

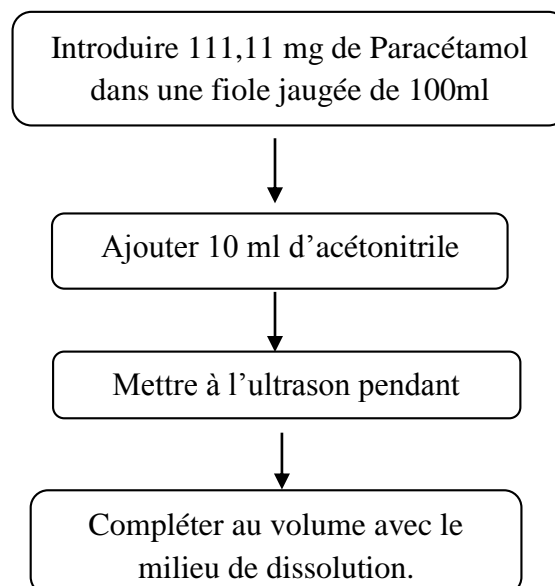


Schéma III.6. Le protocole expérimental de la préparation de la solution témoin Paracétamol.

❖ **Préparation de la solution témoin mixte** : Il s'agit de prélever 5 ml de la solution témoin Paracétamol et 5 ml de la solution témoin Codéine, ensuite, les dilués dans 50 ml de milieu de dissolution (eau purifiée et acide chlorhydrique)

III.5.2. Test de dissolution

En premier lieu, il s'agit de remplir 900 ml du milieu de dissolution dans chacune des 6 Cloches sachant que la température de ces dernières doit atteindre $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Ensuite, régler la vitesse de rotation des palettes à 50 tours /min. Enfin, placer 1 comprimé dans chaque cloche.

III.5.2.1. Solution essai pour la codéine

Au bout de 30 min de dissolution, le teste de dissolution de la codéine se fait comme suit :

- Prélever 20 ml dans une zone situé à mi-distance du milieu de dissolution et le haut de la palette et à au moins 1 cm de la paroi du récipient.
- Filtrer sur une membrane 0,45 μm en jetant les premiers ml du filtrat.
- Remplire les vials et laisser refroidir à température ambiante.

III.5.2.2. Solution essai pour le Paracétamol

Dans une fiole jaugée de 25 ml, on introduit 5 ml du filtrat de la solution essai de la codéine. Ensuite, ajuster au volume avec le milieu de dissolution et mélanger.

III.5.2.3. Condition chromatographiques

Le tableau ci-dessous regroupe les conditions opératoires employé dans la méthode de dissolution du Co-Dolyc par HPLC.

Tableau III.3. Les conditions chromatographiques de la méthode de dissolution du Co-Dolyc par HPLC

Paramètres chromatographiques	Conditions chromatographiques
Colonne	Luna 5 μm , C18(2) 100A (250*4/6) ou équivalent
Phase mobile	tampon phosphate /acétonitrile (75/75) (V/V).
Débit	1,5 ml/min
Longueur d'onde	245 nm
Température	35 $^{\circ}\text{C}$
Volume d'injection	20 μl

III.6. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc

III.6.1. Préparation des solutions

❖ **Préparation de la phase mobile :** Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de préparation de la phase mobile.

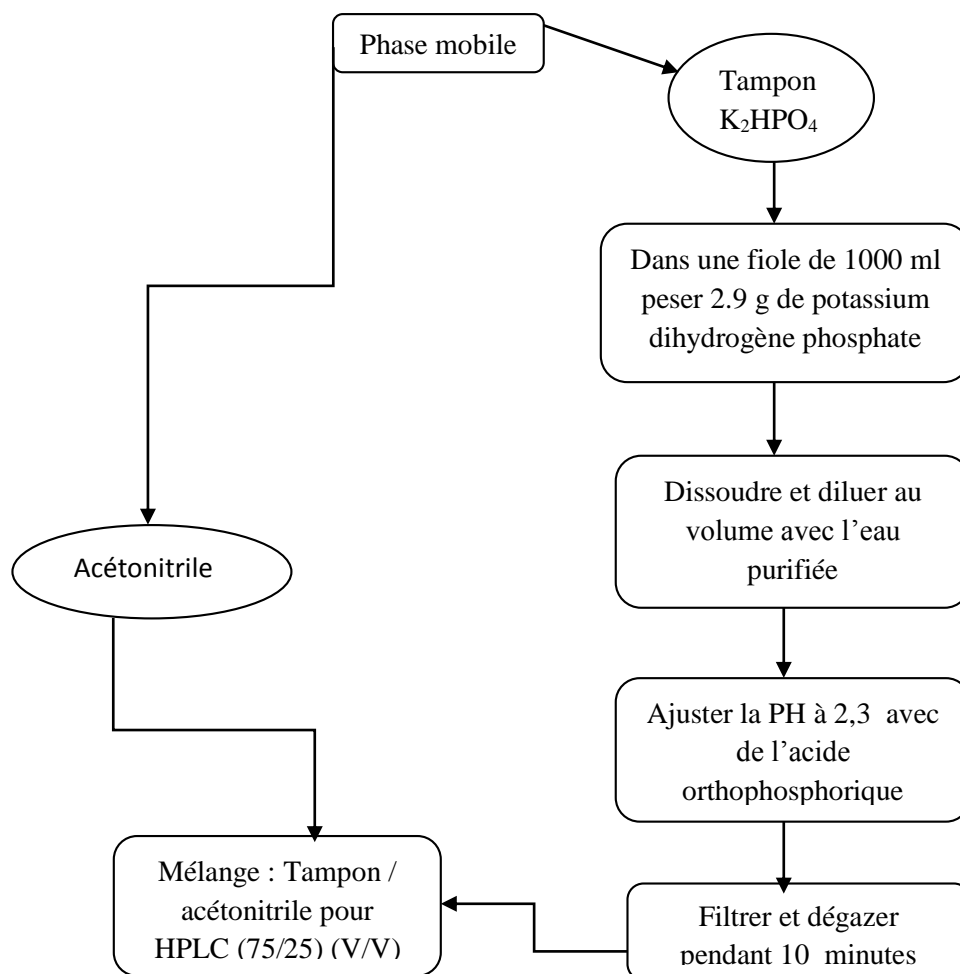


Schéma III.7. Le protocole expérimental de préparation de phase mobile.

❖ **Préparation de solvant de dilution** : Le solvant de dilution contient de l'eau purifiée dont le PH est ajustée à 2 ± 0.05 avec l'acide sulfurique et la température égale à $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

❖ **Préparation de la solution témoin** : Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de préparation de la solution témoin.

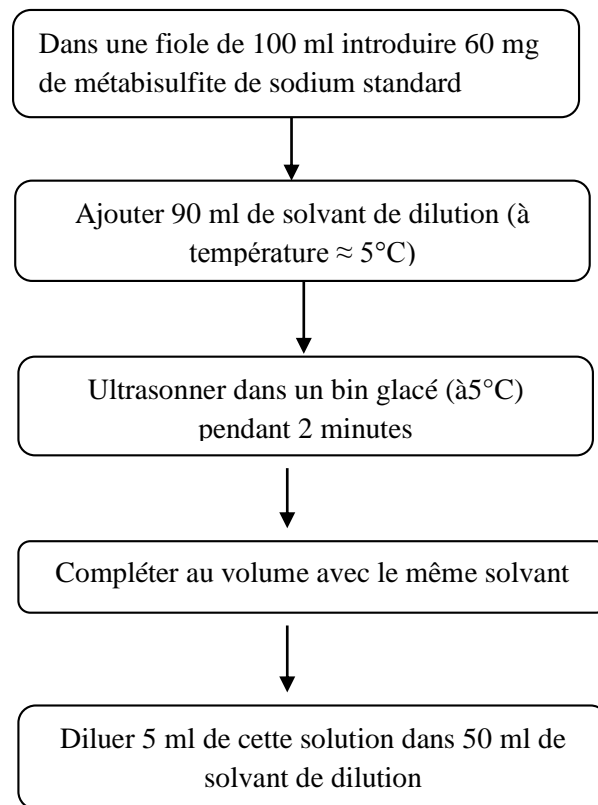


Schéma III.8. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin.

❖ **Préparation de la solution à examiner :** Le schéma III.9 résume les différentes étapes de préparation de la solution à examiner.

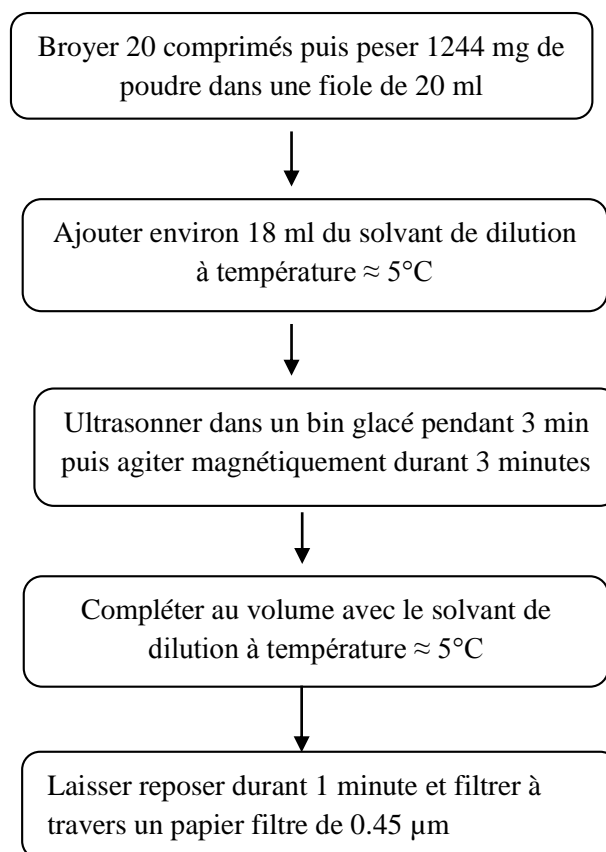


Schéma III. 9. Le protocole expérimental de préparation de la solution à examiner.

Le tableau ci-dessous regroupe les conditions opératoires employées dans le contrôle de la limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc par HPLC.

Tableau III.4. Les conditions chromatographiques de contrôle de la limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc par HPLC.

Paramètres chromatographiques	Conditions chromatographiques
Colonnes	waters spherisorb NH ₂ 25 cm et 4.6 mm et 5 µm
Phase mobile	tampon / acétonitrile (75 / 25) (v/ v) puis ajuster à (PH à 2.3 ± 0.05)
Débit	2 ml / min
Longueur d'onde	276 nm
Température	25°C
Volume d'injection	100 µL
Température des essais	7°C

III.7. Identification et dosage par HPLC des substances apparentes (4-aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc

III.7.1.Préparation des solutions

❖ **Mélanger de solvant** : Le solvant contient 85ml de l'eau purifiée, 15ml de méthanol et 0.4ml d'acide formique.

❖ **Préparation de la phase mobile** : Le schéma 10 représente les différentes étapes de préparation de la phase mobile (schéma III.10).

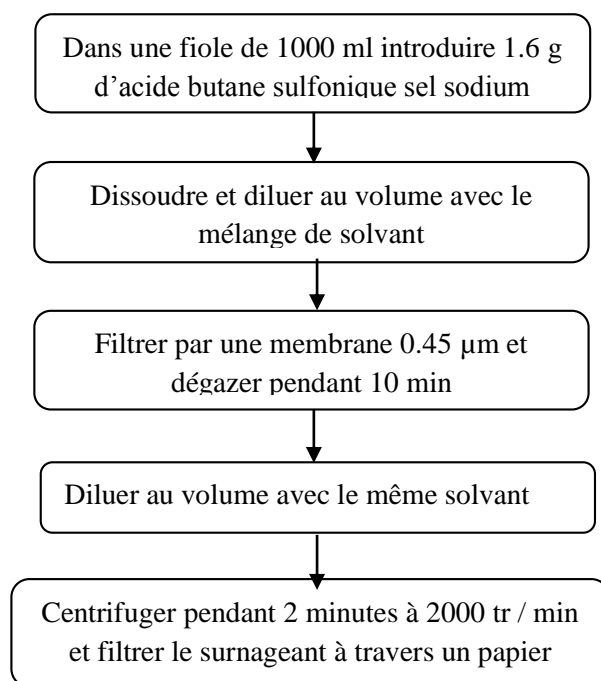


Schéma III.10. Le protocole expérimental de préparation de la phase mobile.

❖ **Préparation de la solution témoin stock :** Dans le schéma III.11 sont résumées les différentes étapes de préparation de la Préparation de la solution témoin stock.

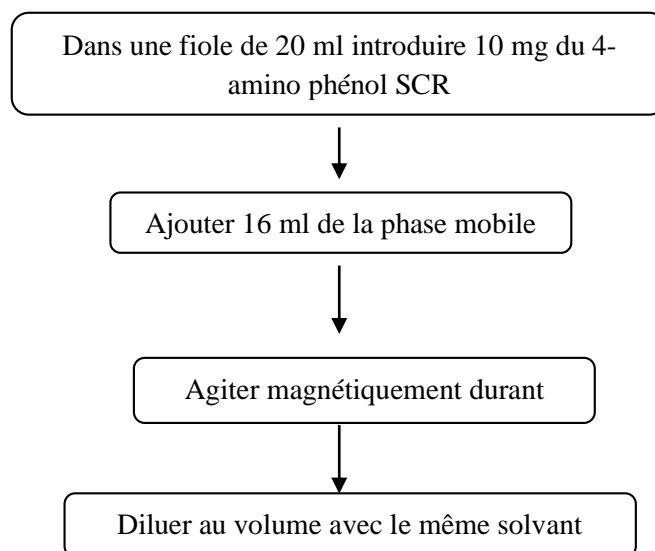


Schéma III.11. Le protocole expérimental de préparation de la solution témoin stock.

❖ **Préparation de la solution témoin (a) :** En premier lieu, il s'agit de diluer 2 ml de la solution témoin stock dans 10 ml de la phase mobile. Puis, diluer 1 ml de cette solution témoin (a) dans 10 ml de la phase mobile.

❖ **Préparation de la solution (b) (mixte) :** 100 mg de paracétamol standard et 0.2 de la solution témoin stock sont introduit dans une fiole de 10 ml, puis dissoudre et diluer au volume avec de la phase mobile

III.7.2. Conditions chromatographiques

Le tableau ci-dessous représente les conditions opératoires employées dans la méthode d'Identification et dosage par HPLC des substances apparentes (aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc.

Tableau III.5. Les conditions chromatographiques de la méthode d'Identification et dosage par HPLC des substances apparentes (aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc.

Paramètres chromatographiques	Conditions chromatographiques
Colonnes	waters spherisorb 5 μ m NH ₂ 4.6*250 mm ou équivalente
Débit	2 ml / min
Longueur d'onde	272 nm
Température	40°C
Volume d'injection	10 l

III.8. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC

Les laboratoires MERINAL utilisent le système HPLC Alliance de waters

III.8.1. Préparation de la phase mobile

La phase mobile est la même que celle utilisé pour le teste de dissolution

❖ **Préparation de la solution témoin codéine (à préparer en double) :** le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de préparation de la solution témoin codéine.

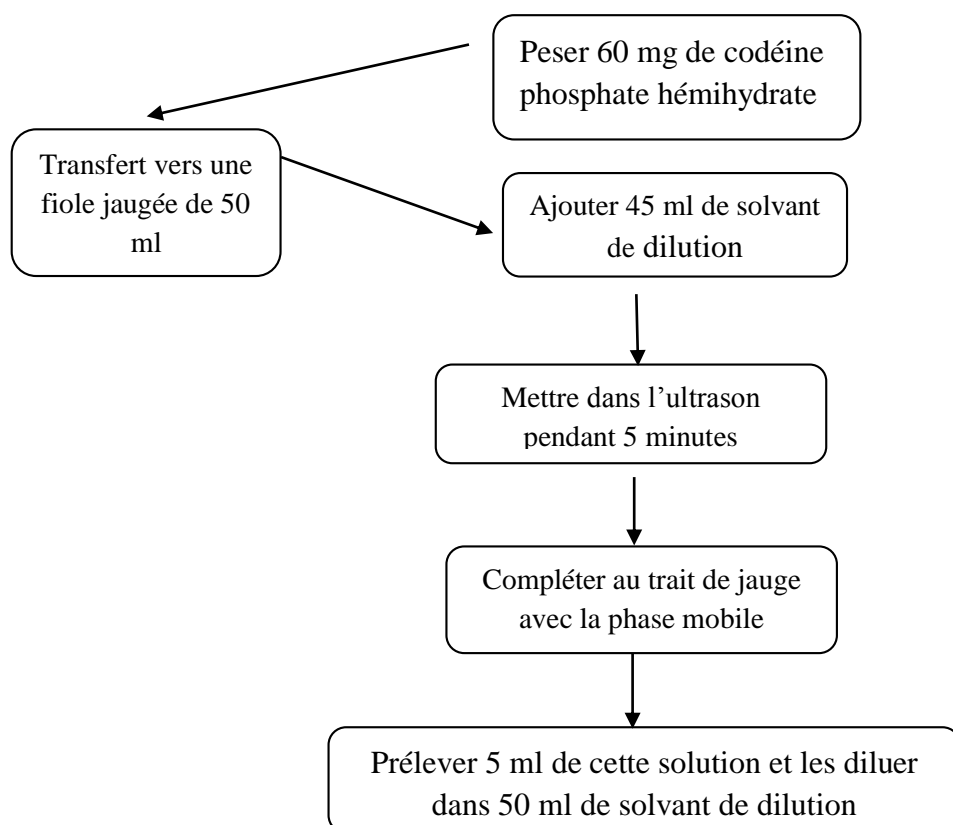


Schéma III.12. Protocole expérimental de préparation de la solution témoin codéine.

❖ **Préparation de la solution témoin paracétamol (à préparer en double) :** Le schéma III.13 suivant récapitule les différentes étapes de préparation de la solution témoin paracétamol.

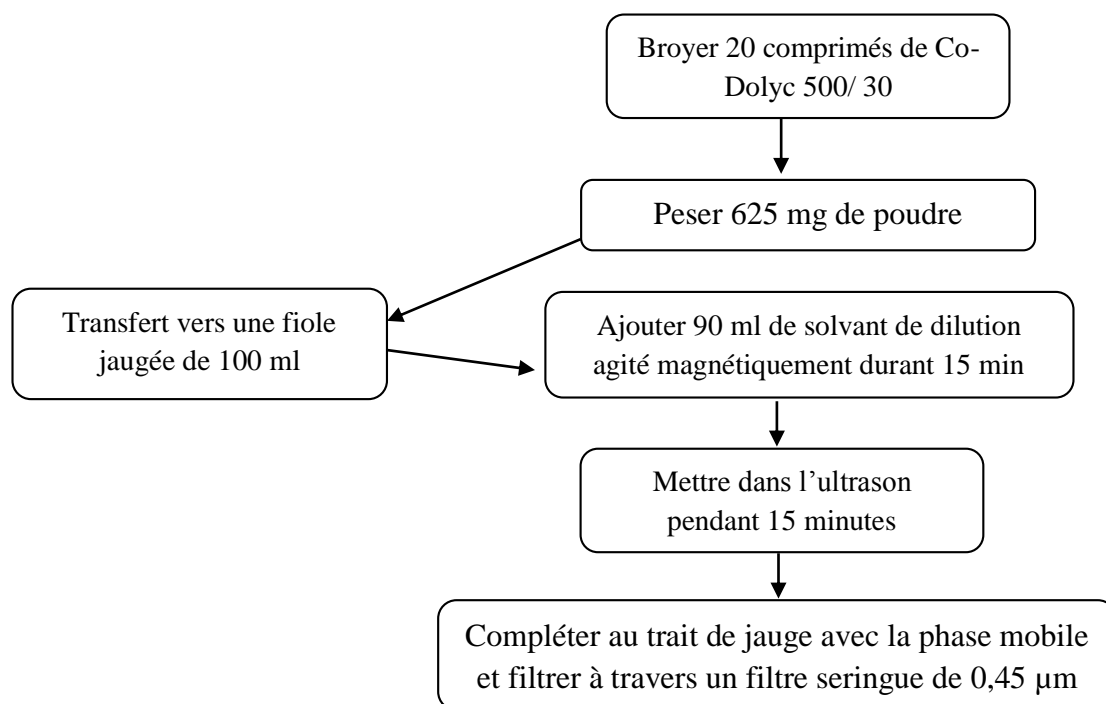


Schéma III.13. Le protocole expérimental de la préparation de la solution témoin paracétamol

III.8.2. Conditions chromatographiques

Le tableau ci-dessous regroupe les conditions opératoires employées dans la méthode d'identification et dosage par moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.

Tableau III. 6. Les conditions chromatographiques de la méthode d'identification et dosage par moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.

Paramètres chromatographiques	Conditions chromatographiques
Colonnes	Luna 5 µm, C18 (2) 100 A (250 * 4,6) équivalant
Phase mobile	tampon phosphate / acétonitrile (75/ 25) (v /v)
Débit	1.5 ml/ min
Longueur d'onde	245 nm
Température	35°C
Volume d'injection	20 µl

CHAPITRE IV.
Résultats et discussions

Dans le présent chapitre seront exposés les différents résultats obtenus à l'issu du contrôle qualité (physico-chimique et dosage par HPLC) du Co-Dolyc sous sa forme sèche durant la production (In Process) ainsi qu'en fin de production (produit fini).

I.CONTROL QUALITE IN PROCESS

Le tableau IV.1 présente les résultats des différents contrôles physiques (aspect, masse moyenne, uniformité de masse, épaisseur, dureté, friabilité et désagrégation) effectués dans le laboratoire In Process au cours de fabrication.

Tableau IV.1. Les résultats des différents contrôles In Process (en cours de fabrication)

Contrôles	Normes	Résultats	résultats
Aspect	Comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.	Comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.	Conforme
Masse moyenne	625,00 mg \pm 5 % (593,75 - 656,25) mg	622,61 mg	Conforme
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 5% de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10 % de la masse moyenne trouvée	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités contrôlées ne s'est pas écartée de 5% de la masse moyenne trouvée (622,61mg). La masse d'aucune unité ne s'est pas écartée de plus de 10 % de la masse moyenne trouvée (622,61mg).	
Epaisseur	doit être entre 5 et 6 mm	5 mm	Conforme
Dureté	doit être supérieure à 60 N.	62 N	Conforme
Friabilité	Inférieure à 1%	0.8%	Conforme
Désagrégation	< 15 min	05 min 00 sec	Conforme

Le contrôles physiques ont été effectués au sein de laboratoire In Process, afin d'assurer la conformité de médicament « Co-Dolyc », avant qu'il passe à la prochaine étape (le conditionnement primaire et secondaire). Ainsi, les résultats trouvés répondent aux normes exigées.

II. CONTROLES QUALITES DU PRODUIT FINI (CO-DOLYC)

II.1. Aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation et teneur en eau

Le tableau ci-dessous représente les résultats des contrôles de l'aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation et teneur en eau.

Tableau IV.2. Les résultats des contrôles de l'aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation et teneur en eau.

Contrôles	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face.	Comprimé oblong biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face	Conforme
Masse moyenne	625,00 mg \pm 5 % (593,75 - 656,25) mg	622,61 mg	Conforme
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarté de 5% de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10 % de la masse moyenne trouvée.	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités contrôle ne s'est pas écartée de 5% de la masse moyenne trouvée (622,61mg). La masse d'aucune unité ne s'est pas écartée de plus de 10 % de la masse moyenne trouvée (622,61mg).	Conforme
Désagrégation	< 15 min	05 min 00 sec	Conforme
Teneur en eau	< 3,5 %	1,6 %	Conforme

Il ressort de ce tableau que tous les paramètres des contrôles (aspect, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation et teneur en eau (la quantité de l'eau en pourcentage contenu dans le médicament), effectués sur le Co-Dolyc correspondent aux normes exigées.

II.2. Dissolution du Co-Dolyc :

Le tableau suivant représente les résultats de contrôle de dissolution de Co-Dolyc.

Tableau IV.3. Les résultats de contrôle de dissolution de Co-Dolyc.

Dissolution	Normes	Résultats (%)	conformité
Paracétamol	> 75 % (Q) après 30 min	101, 104, 101, 101, 101 et 99	Conforme
Codéine phosphate hemihydrate	> 75 % (Q) après 30 min	104, 105, 106, 106, 108 et 105	Conforme

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous sur le contrôle de dissolution du Co-Dolyc par HPLC, il a été constaté que les quantités de paracétamol et de la codéine dissoutes dans les vials après 30 minutes sont supérieures à 75 % donc les résultats obtenus sont conformes aux normes exigées.

II.2.1. Solution standard mixte (paracétamol et codéine)

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et le montant de la codéine en pourcentages pour la solution standard mixte.

Tableau IV.4. Les temps de rétention des pics et la teneur de la codéine en pourcentages pour la solution standard mixte.

Composé	Temps de rétention (RT) (minutes)	Aire du pic	Unités de teneur %	Lot
Codéine	2.103	247620	100.501 %	Nom applicable (N/A)
Paracétamol	2.352	6375436		N/A

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous, on a constaté que les temps de rétentions des deux principes actifs (le paracétamol et la codéine) sont supérieurs à 1,5, ce qui donne une bonne intégration des pics et des bons calculs des aires des pics.

II.2.2. Solution essai pour le paracétamol

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et le montant de paracétamol présent dans la solution essai paracétamol.

Tableau IV.5. Les temps de rétention des pics et la teneur de paracétamol en pourcentages pour la solution essai paracétamol.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du pic	Unités de teneur (%)	LOT
Codeïne	2.106	52249		M09018U
Paracetamol	2.352	6435042.106	101.057 %	M09018U

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous, on a constaté que les temps de rétention des deux principes actifs (le Paracétamol et la codéine) sont supérieurs à 1,5. Ce qui donne une bonne intégration des pics et des bons calculs des aires des pics.

II.2.3. Solution essai pour la codéine

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et le montant de la codéine en pourcentages pour la solution essai codéine.

Tableau IV.6. Les temps de rétention des pics et le montant de la codéine en pourcentages pour la solution essai Codéine.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air de pic	Unités de teneur (%)	LOT
Codéine	2.105	256081	104.448 %	M09018U
paracétamol	2.355	20629460		M09018U

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous, on a trouvé que les temps de rétention des deux principes actifs sont supérieurs à 1,5. Ce qui donne une bonne intégration des pics et des bons calculs des aires des pics.

Par ailleurs, les trois chromatogrammes ci-dessous représentent les pics de paracétamol et de la codéine des différentes solutions préparées : la solution standard mixte, les deux solutions essai paracétamol et codéine et leurs temps de rétention.

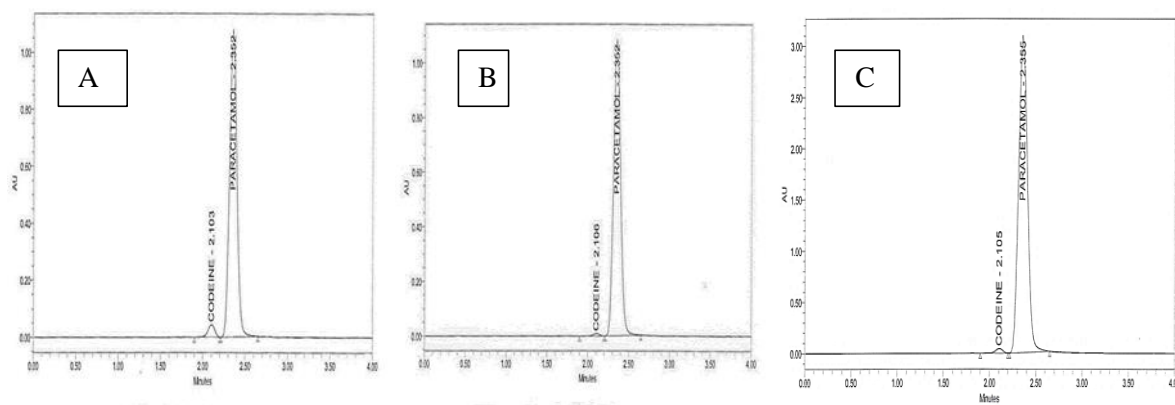


Figure IV.1. Les différents chromatogramme de la solution standard mixte (paracétamol et codéine) (A) la solution essai paracétamol (B) de la solution essai codéine (C).

Selon les résultats des trois chromatogrammes précédent, on a constaté que les temps de rétention de la solution standard mixtes sont presque identiques au temps de rétentions des solutions essais paracétamol et codéine. Sachant que la solution standard mixte est une référence au deux solution essais.

II.3. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc

Le tableau ci-dessous représente les résultats de contrôle de limite en métabisulfite de sodium. Sachant que la limite de métabisulfite est la dose maximale qui ne doit pas dépassée 0.1% dans le Co-Dolyc.

Tableau IV.7. Les résultats de contrôle de Limite en métabisulfite de sodium.

Contrôle	Normes	Résultats
Limite en métabisulfite de sodium	< 0,1 %	0,0

Compte tenu des résultats obtenus dans le tableau précédent, l'absence de métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc a été constatée. Ainsi, les résultats obtenus sont conformes aux normes exigés.

II.3.1. Solution standard de métabisulfite de sodium

Le tableau ci-dessous représente le temps de rétentions et l'air de pic de la solution standard de métabisulfite de sodium.

Tableau IV.8. Le temps de rétentions et l'air de pic de la solution standard de métabisulfite de sodium.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du pic	LOT 1
Métabisulfite	3.695	212927	R043N0

Selon le tableau suivant le temps de rétention de la solution standard de l'imputée (métabisulfite de sodium) est $3.695 > 1.5$. Donc une bonne résolution du pic, un bon calcul de l'air du pic.

II.3.2. solution essai de métabisulfite de sodium (solution à examiner)

Le tableau suivant représente le temps de rétention du pic de métabisulfite de sodium.

Tableau IV.9. Le temps de rétention du pic de métabisulfite de sodium.

Composé	Temps de rétention (minutes)	LOT
Métabisulfite	3.604	M09018U

Selon le tableau suivant le temps de rétention de la solution standard de l'imputée (métabisulfite de sodium) est $3.604 > 1.5$, donc, une bonne résolution du pic, un bon calcul de l'air du pic.

Par ailleurs et en comparant les résultats des deux tableaux précédant de la solution standard de métabisulfite de sodium et de la solution essai de métabisulfite de sodium, il a été constaté que le temps de rétention de la solution standard est supérieur à celui de la solution essai, donc le médicament ne contient pas des impuretés.

Les deux chromatogrammes suivants représentent les différents pics de la solution standard de métabisulfite de sodium et la solution essai de métabisulfite de sodium (solution à examiner) et leurs temps de rétentions.

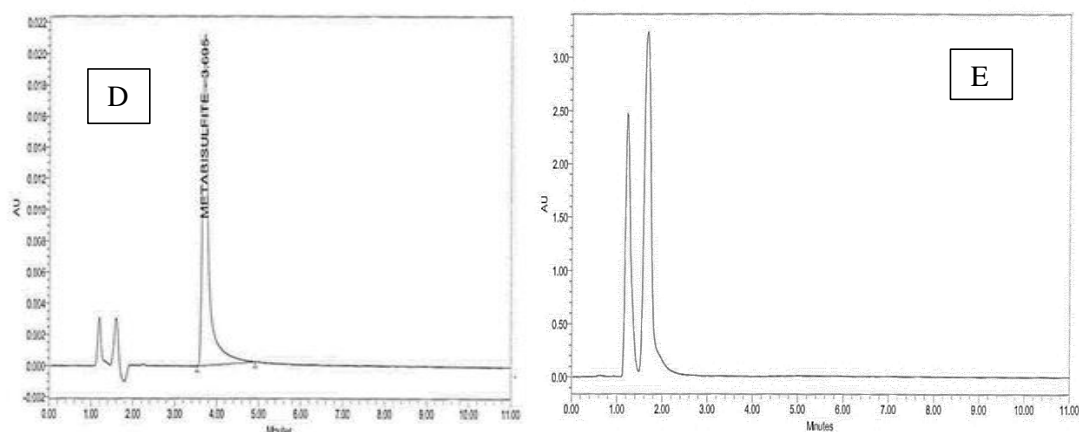


Figure IV.2. Les différents chromatogramme de la solution standard du métabisulfite de sodium(D) de la solution essai de métabisulfite de sodium (solution à examiner) (E).

Selon les résultats de ces deux chromatogrammes, on remarque l'absence du pic de métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc, ce qui confirme l'absence d'impureté.

II.4. Identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co-Dolyc

Les substances apparentes ce sont des impuretés organiques. Ainsi, elles peuvent provenir d'intermédiaires également appelés sous-produits de synthèse ou de produits de dégradation. Le tableau ci-dessous représente les résultats de contrôle d'Identification et dosage du paracétamol dans le Co- Dolyc.

Tableau IV.10. Les résultats de contrôle d'Identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co- Dolyc.

Les principes actifs	Substances apparentées	Normes	Résultats
Paracétamol	4-Aminophénol	< 0,1 %	0,0 (conforme)
	4-Chloroacétanilide	< 0,025 %	Conforme
	Autre impuretés individuelle	< 0,025 %	Conforme
Codéine phosphate hemihydrate	Maximum impuretés individuelles	<1% Une seule impureté individuelle peut être comprise entre (1- 1,5)%	Conforme

D'après les résultats obtenus dans ce tableau, il a été observé une absence d'impuretés dans le Co-Dolyc. De ce fait, les résultats sont conformes aux normes.

II.4.1. Solution essai (solution à examiner)

Le tableau suivant représente les temps de de rétention et les aires des pics de paracétamol, codéine et 4-aminophénol (c'est une impureté organique sous forme d'une poudre blanche, commercialisé sous le nom Radinal).

Tableau IV.11. Les temps de rétention et les aires des pics de paracétamol, codéine et 4-aminophénol.

Composé	Temps de rétention	Air du pic	LOT
4-aminophenol	0.924	129	MD9018U
Codéine	1.134	449177	MD9018U
Paracétamol	1.684	28333957	MD9018U

D'après ce tableau le temps de rétention de paracétamol est supérieur à celui de la codéine et supérieur à celui de 4-aminophénol. Sachant que lorsque le temps de rétention est supérieur à 1,5 on aura une bonne intégration des pics et donc un bon calcul de l'aire du pic.

II.4.2. solution standard de 4-aminophénol

Le tableau suivant représente le temps de rétention du pic et l'air du pic de 4-aminophénol.

Tableau IV.12. Le temps de rétention du pic et l'air du pic de 4-aminophénol.

Nom du pic	Temps de rétention	Air du pic	Lot 1
4-aminophenol	1.089	45096	N/A

D'après le tableau ci-dessous, on a trouvé que le temps de rétention de la solution standard (1.089 minutes) est différent de celui de la solution essai (0.924 minutes), donc le résultat est conforme, le Co-Dolyc ne contient pas d'impureté.

Les deux chromatogrammes suivants représentent les différents pics de la solution standard de 4-aminophénol et de la solution essai (solution à examiner) leurs temps de rétentions.

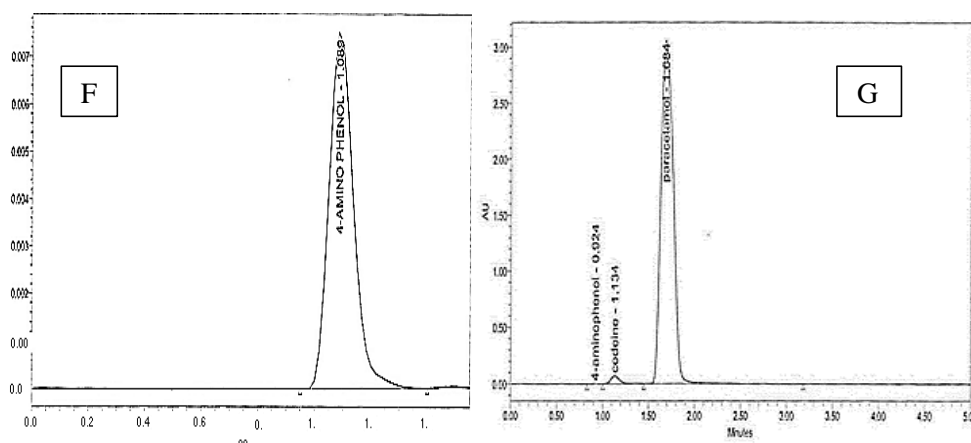


Figure IV.3. Les différents chromatogrammes de la solution standard de 4-aminophénol (F) de la Solution essai (solution à examiner) (G).

Après avoir comparé les deux chromatogrammes solution standard 4-aminophénol et la solution essai, on a constaté que le temps de rétentions du pic de 4-aminophénole dans la solution standard (1.089 minutes) est différent de celui de la solution essai (0.924 minutes), ce résultat qui permet de confirmer l’absence de 4 –amino phénol dans le comprimé.

II.5. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc

Le tableau ci-dessous représente les résultats de contrôle d’identification du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.

Tableau IV.13. Les résultats de contrôle d’identification du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.

Identification	Normes	Résultats	Conformité
Paracétamol	Temps de rétention de l'essai doit être identique à celui du témoin	Tr de l'essai est identique à celui du témoin	Conforme
Codéine phosphate hemihydrate	Temps de rétention de l'essai doit être identique à celui du témoin	Tr de l'essai est identique à celui du témoin	Conforme

Les résultats du contrôle d’identification des deux principes actifs répondent aux exigences données, d’ailleurs, les temps de rétentions des solutions essais sont identiques à ceux des solutions témoins.

Le tableau suivant représente les résultats de dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.

Tableau IV.14. Les résultats de dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC.

Dosage moyen	Normes	Résultats	conformité
Paracétamol	500 mg/Cp \pm 10 % (450 - 550) mg/Cp	490 mg	Conforme
Codéine phosphate hemihydrate	30 mg/Cp \pm 10 % (27 - 33) mg/Cp	30 mg	Conforme

Compte tenu des résultats de dosage moyen, il a été constaté que les quantités de paracétamol et de codéine phosphate hemihydraté sont conformes aux normes exigés.

II.5.1. Solution standard paracétamol

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et le montant de paracétamol en milligramme pour la solution standard paracétamol.

Tableau IV.15. Le temps de rétention du pic et le montant de paracétamol en milligramme pour la solution standard paracétamol.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du PIC	La dose (mg)	LOT
Paracetamol	2.332	5807532	507.012 mg	APAP/20111657

D'après le tableau ci-dessous, on a constaté que le temps de rétention du pic du Paracétamol est supérieur à 1,5 .Ce qui donne un bon calcul de l'air du pic.

II.5.2. Solution essai paracétamol

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et la dose de paracétamol en milligramme pour la solution essai paracétamol.

Tableau IV.16. Le temps de rétention de pic et la dose de paracétamol en milligramme pour la solution essai paracétamol.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du PIC	La dose (mg)	LOT
paracetamol	2.333	5634254	563.4254mg	MD9018U

D'après le tableau ci-dessous, on a constaté que le temps de rétention du pic du Paracétamol est supérieur à 1,5 .Ce qui donne un bon calcul de l'air du pic.

Les deux chromatogrammes suivant représentent les deux pics de paracétamol de la solution standard paracétamol et la solution essai paracétamol leurs temps de rétentions.

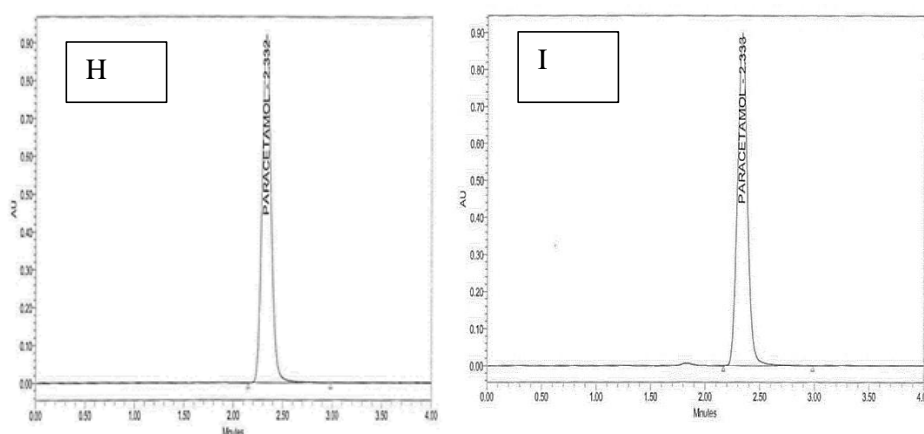


Figure IV.4. Les différents chromatogrammes de la solution standard paracétamol (H) de la solution essai paracétamol (I).

Selon le chromatogramme de la solution standard paracétamol et le chromatogramme de la solution essai paracétamol, il a été observé que le temps de rétention de l'essai est identique à celui du témoin, donc les résultats obtenus sont conformes aux normes exigés.

II.5.3. Solution standard codéine

Le tableau ci-dessous représente les temps de rétention des pics et la dose de la codéine en pourcentage pour la solution standard codéine.

Tableau IV.17. Les temps de rétention des pics et le montant de la codéine en pourcentage pour la solution standard codéine.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du PIC	Unités de teneur (%)	LOT
Codéine	1.832	940839	30.090 %	F20090106

D'après le tableau ci-dessous, on a constaté que le temps de rétention du pic de la codéine est supérieur à 1,5 .Ce qui donne un bon calcul de l'air du pic.

II.5.4. solution essai codéine

Le tableau ci-dessous représente le temps de rétention de pic et le montant de codéine en pourcentage pour la solution essai codéine.

Tableau IV.18. Les temps de rétention des pics et le montant de la codéine en pourcentage pour la solution essai codéine.

Composé	Temps de rétention (minutes)	Air du PIC	Unités de teneur (%)	LOT
Codéine	1.834	947850	30.203 %	MD9018U

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous, le temps de rétention de la codéine est supérieurs à 1,5 .ce qui due à un bon calcul de l'air du pic.

Les deux chromatogrammes suivant représentent les deux pics de codéine de la solution standard codéine et la solution essai codéine leurs temps de rétentions.

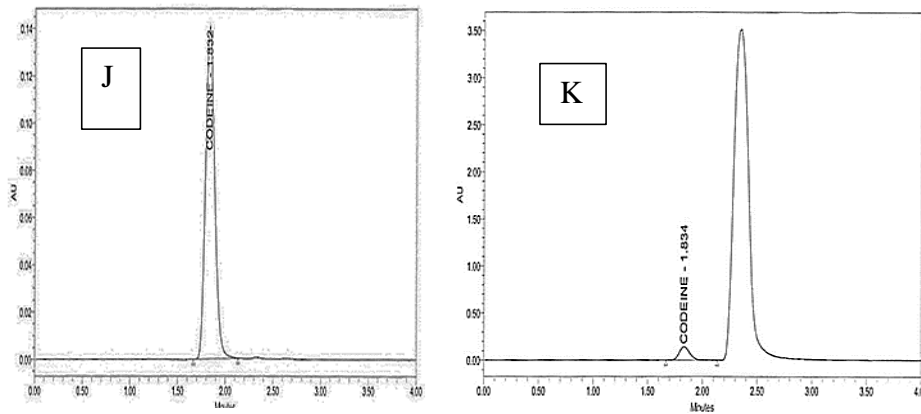


Figure IV.5. Les différents chromatogrammes de la solution standard codéine (J) et de la solution essai codéine (K).

Selon le chromatogramme de la solution standard codéine et le chromatogramme de la solution essai codéine, on a constaté que le temps de rétention de l'essai est identique à celui de la solution témoin, donc les résultats obtenus sont conformes aux normes exigés.

Conclusion générale

Conclusion générale

En industrie pharmaceutique toute méthode appliquée au contrôle qualité des médicaments doit être validée conformément à des normes préétablies, celle-ci fait partie d'une part d'un système d'assurance qualité qui a pour principale mission de veiller sur la qualité du médicament, d'autre part, il est une exigence réglementaire.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la qualité du Co-Dolyc fabriqué par les laboratoires MERINAL. Dans ce contexte, plusieurs contrôles physico-chimiques et plusieurs protocoles préalablement établis dans le dossier technique du produit ont été mis à exécution.

D'une part, des différents contrôles physiques ont été effectués dans le site de production, spécifiquement dans le laboratoire « In Process », tel que : l'aspect, masse moyenne, uniformité de masse, dureté, épaisseur, friabilité et désagrégation. Afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications.

D'autre part, des différents analyses physico-chimique ont été réalisées au niveau du laboratoires contrôle qualité spécifiquement dans le laboratoire physico-chimique tel que la dissolution du Co-Dolyc par chromatographie liquide à haut performance (HPLC), identification et dosage moyen par HPLC, identification et dosage des substances apparentes par HPLC et ce, afin de s'assurer que le produit est conforme.

Au terme de cette étude, et d'après les résultats des différents contrôles effectués au sein de laboratoire In Process, et du laboratoire contrôle qualité physico-chimique, il a été constaté que :

- l'ensemble des résultats obtenus sur médicament générique, le Co-Dolyc sous forme comprimé, répond aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne. Ceci confirme la bonne qualité de produit.
- le médicament fabriqué au sein de l'industrie pharmaceutique « MERINAL » en Algérie est un produit de qualité, d'efficacité et de sécurité. Cette dernière respecte les normes exigées par la pharmacopée Européenne, les bonnes pratiques de fabrication et l'hygiène sécurité d'environnement (politique de l'entreprise).

Annexes

ANNEXES

Dans cette partie seront exposés des données supplémentaires concernant les substances de références et les réactifs utilisés, les conditions opératoires de contrôle de dissolution, les principaux instruments fonctionnels de la HPLC et leurs rôles. Aussi, les conditions chromatographiques de la méthode d'identification et dosage par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc, ainsi que le protocole expérimental. Egalement, les résultats supplémentaires des contrôles de produit fini de Co-Dolyc.

Annexes I. Les substances de références et les réactifs utilisés

Annexes I.1. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC

Tableau 1. Les substances de références et les réactifs utilisés dans la méthode de dissolution du Co-Dolyc par HPLC.

Substances de références	Réactifs utilisés
Paracétamol. Codéine phosphate hémihydraté.	Potassium dihydrogène phosphate. Acide phosphorique. Acide chlorhydrique. Acétonurie. Triméthylamine.

Annexes I.2. Identification et dosage moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc

Tableau 2. Les substances de référence et les réactifs utilisés dans la méthode d'identification et dosage moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.

Substances de références	Réactifs utilisés
Paracétamol Codéine phosphate hémihydraté	Potassium dihydrogène phosphate Acide phosphorique Acétonitrile HPLC Triéthylamine

ANNEXES

Annexes I.3. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc

Tableau 3. Les substances de références et les réactifs utilisés dans le contrôle de la Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc.

Substance de référence	Réactifs utilisés
métabisulfite de sodium	Acétonitrile HPLC Potassium dihydrogène phosphate (KH ₂ PO ₄) Acide orthophosphorique Acide sulfurique

Annexes I.4. Identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co-Dolyc

Tableau 4. Les substances de références et les réactifs utilisés dans la méthode d'identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co- Dolyc.

Substances de références	Réactifs utilisés
Paracétamol 4-chloroacétanilide 4-aminophénol	Toluène, Acétone, Chloroforme, Ether diéthylique, Sulfate de fer 2, Acide sulfurique, Amidon, Iodure de potassium, Ethanol Méthanol, Acide formique, Acide butane sulfonique sel sodium

Annexes II. Les conditions opératoires de contrôle de dissolution

Tableau 5. Les conditions opératoires de contrôle de dissolution

Mode opératoire	
Milieu	900 ml d'HCL (0,01N)
Appareil	Palette
Vitesse	50 tours / min
Température	37 °C ± 0,5 °C
Temps de dissolution	30 min

ANNEXES

Annexes III. Les principaux instruments fonctionnels de la HPLC et leurs rôles

Tableau 6. Les principaux instruments fonctionnels de la HPLC et leurs rôles

Les instruments fonctionnels	Le rôle
Pompe	elle permet de garder un courant continu de la phase mobile
Injecteur	il permet d'injecter un volume précis de l'échantillon (échantillon dans la Vial)
Détecteur	il détecte l'analyte recherché sous forme de pic
La colonne	nous permet de séparer les analytes de l'échantillon injecté, elle contient une phase stationnaire qui à pas d'affinité avec l'analyte (polaire † apolaire)

Annexes IV. Conditions chromatographiques

Tableau 7. Condition chromatographique de la méthode d'identification et dosage par moyen par HPLC du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc.

Paramètres chromatographiques	Conditions chromatographiques
Colonnes	Luna 5 µm, C18 (2) 100 A (250 * 4,6) équivalent
Phase mobile	tampon phosphate / acétonurie (75/ 25) (v /v)
Débit	1.5 ml/ min
Longueur d'onde	245 nm
Température	35°C
Volume d'injection	20 µl

Annexes V. protocole expérimental

Annexes V.1. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc

Annexes V.1.1. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

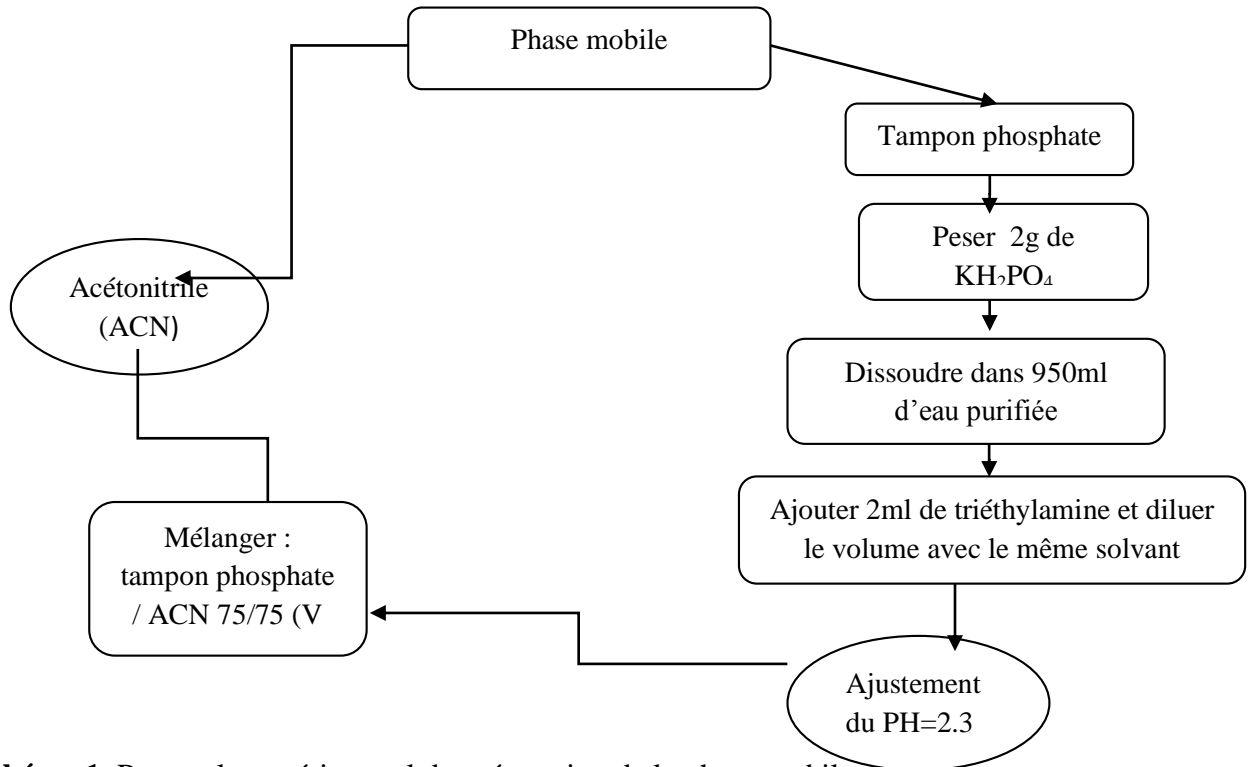


Schéma 1. Protocole expérimental de préparation de la phase mobile

Annexes VI. Les lois de calculs

Annexes VI.1. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC

Les équations ci-dessous ont été utilisées pour déduire la quantité du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc en pourcentage, dissout dans le milieu de dissolution (eau purifiée et l'acide chlorhydrique) après 30 min. ces résultats sont calculés par l'appareil HPLC Alliance de Waters avec un logiciel spécifique.

❖ Dissolution du Paracétamol /Codéine

$$\% = \frac{At1}{At2} * \frac{Pet2}{Pet1} * 100$$

❖ Dissolution du Paracétamol

$$\% = \frac{Aes}{At} * \frac{Pet}{100} * \frac{5}{50} * \frac{900}{500} * \frac{T(100 - Te)}{100 * 100} * 100 * \frac{25}{5}$$

❖ Dissolution de la codéine

$$\% = \frac{Aes}{At} * \frac{Pet}{100} * \frac{5}{50} * \frac{900}{30} * \frac{T(100 - Te)}{100 * 100} * 100$$

Annexes VI.2. Identification et dosage par HPLC des substances apparentes (4-aminophénol) du paracétamol dans le Co- Dolyc

Le calcul de la teneur (en pourcentage) du 4-aminophénol dans le Co-Dolyc se fait selon l'équation décrite ci-dessous.

$$\% = \frac{Aes}{At} * \frac{Pt}{20} * \frac{2}{10} * \frac{1}{10} * \frac{20}{Pes} * \frac{T}{100} * \frac{100 - Te}{100} * \frac{625}{500} * 100$$

Annexes VI.3. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc par HPLC

Recouvrement : Paracétamol / codéine

Les équations ci-dessous ont été utilisées afin de déduire la quantité du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc en pourcentage. Ces résultats sont calculés par l'appareil HPLC Alliance de Waters avec un logiciel spécifique.

$$\text{Paracétamol / codéine}\% = \frac{At1}{At2} * \frac{Pet2}{Pet1} * 100$$

Calcul teneur en paracétamol :

$$\frac{mg}{cp} = \frac{Aes}{At} * \frac{Pt}{50} * \frac{100}{Pes} * \frac{100}{2} * \frac{T(100 - Te)}{100 * 100} * PM$$

Calcul teneur en paracétamol :

ANNEXES

$$\frac{mg}{cp} = \frac{Aes}{At} * \frac{Pt}{50} * \frac{5}{50} * \frac{100}{Pes} * \frac{25}{10} * \frac{T(100 - Te)}{100 * 100} * PM$$

Annexes VII. Résultats des contrôles de produit fini de Co-Dolyc

Annexes VII. 1. Dissolution du Co-Dolyc par HPLC

Annexes VII.1.1. Solution standard mixte

Tableau 8. Les différents temps de rétention de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Rétention Time Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine	paracetamol
1	STD MIXT 01	1	11	N/A	2.104	2.352
2	STD MIXT 01	2	11	N'A	2.103	2.352
3	STD MIXT 04	2	11	N'A	2.102	2.352
4	STD MIXT 04	3	11	N'A	2.099	2.349
Mean					2.102	2.352
Std. Dev.					0.002	0.002
% RSD					0.1	0.1

Tableau 9. Les aires des pics de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Area Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	STD MIXT 01	1	11	N/A	247778	6389117
2	STD MIXT 01	2	11	N'A	247620	6375436
3	STD MIXT 04	2	11	N'A	244454	6387211
4	STD MIXT 04	3	11	N'A	245758	6390583
Mean					246402	6385588
Std. Dev.					1590	6908
% RSD					0.65	0.11

Tableau 10. Les différents montants de la codéine phosphate hemihydrate.

ANNEXES

Amount Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	STD MIXT 01	1	11	N/A	100.5	
2	STD MIXT 01	2	11	N/A	100.5	
3	STD MIXT 04	2	11	N/A	100.5	
4	STD MIXT 04	3	11	N/A	100.5	
Mean					101	
Std. Dev.					0.0	
% RSD					0.000	

Annexes VII.1.2. Solution essai paracétamol

Tableau 11. Les différents temps de rétention de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Rétention Time Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC PARA 01	1	18	M09018U	2.106	2.352
2	BAC PARA 02	1	19	MD9018U	2.105	2.352
3	BAC PARA 03	1	20	M09018U	2.105	2.351
4	BAC PARA 04	1	21	M09018U	2.105	2.351
5	BAC PARA 05	1	22	M09018U	2.104	2.350
6	BAC PARA 06	1	23	M39018U	2.106	2.353
Mean					2.105	2.351
Std. Dev.					0.001	0.001
% RSD					0.0	0.0

ANNEXES

Tableau 12. Les aires des pics de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Area Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC PARA 01	1	18	M09018U	52249	6435046
2	BAC PARA 02	1	19	MD9018U	52993	6620495
3	BAC PARA 03	1	20	M09018U	51823	6441548
4	BAC PARA 04	1	21	M09018U	52323	6446903
5	BAC PARA 05	1	22	M09018U	51931	6402102
6	BAC PARA 06	1	23	M39018U	50773	6291953
Mean					52016	6439674
Std. Dev.					734	105836
% RSD					1.41	1.64

Tableau 13. Les différents montants de paracétamol.

Amount Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC PARA 01	1	18	M09018U		101.1
2	BAC PARA 02	1	19	MD9018U		104.0
3	BAC PARA 03	1	20	M09018U		102.2
4	BAC PARA 04	1	21	M09018U		101.2
5	BAC PARA 05	1	22	M09018U		100.5
6	BAC PARA 06	1	23	M39018U		98.8
Mean						101
Std. Dev.						1.7
% RSD						1.644

ANNEXES

Annexes VII.1.3. Solution essai codéine

Tableau 14. Les différents temps de rétention de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Rétention Time Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC COD 01	1	12	M09018U	2.105	2.335
2	BAC COD 02	1	13	M09018U	2.109	2.358
3	BAC COD 03	1	14	M09018U	2.106	2.357
4	BAC COD 04	1	15	M09018U	2.104	2.355
5	BAC COD 05	1	16	M09018U	2.104	2.356
6	BAC COD 06	1	17	M09018U	2.105	2.356
Mean					2.106	2.356
Std. Dev.					0.002	0.001
% RSD			--		0.1	0.0

Tableau 15. Les aires des pics de paracétamol et de la codéine phosphate hemihydrate.

Area Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC COD 01	1	12	M09018U	256081	20629460
2	BAC COD 02	1	13	M09018U	258645	20729660
3	BAC COD 03	1	14	M09018U	260441	20770579
4	BAC COD 04	1	15	M09018U	260467	20742728
5	BAC COD 05	1	16	M09018U	264294	21046700
6	BAC COD 06	1	17	M09018U	256930	20922824
Mean					259476	20806992
Std. Dev.					2961	150885
% RSD			--		1.14	0.73

ANNEXES

Tableau 16. Les différents montants de la codéine phosphate hemihydrate.

Amount Summarized by Name						
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codéine	paracétamol
1	BAC COD 01	1	12	M09018U	104.4	
2	BAC COD 02	1	13	M09018U	105.5	
3	BAC COD 03	1	14	M09018U	106.2	
4	BAC COD 04	1	15	M09018U	106.2	
5	BAC COD 05	1	16	M09018U	107.8	
6	BAC COD 06	1	17	M09018U	104.8	
Mean					106	
Std. Dev.					1.2	
% RSD			--		1.141	

Annexes VII.2. Identification et dosage moyen du paracétamol et de la codéine dans le Co-Dolyc

Annexes VI.2.1. Solution standard paracétamol :

Tableau 17. Les différents temps de rétention de paracétamol.

Rétention Time Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	STD PARA 01	1	29	APAP/20111857	2.331
2	STD PARA 01	2	29	APAP/20111857	2.332
3	STD PARA 02	1	29	APAP/20111857	2.331
4	STD PARA 02	2	29	APAP/20111857	2.332
Mean					2.331
Std. Dev.					0.001
% RSD					0.0

ANNEXES

Tableau 18. Les aires des pics de paracétamol.

Area Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	STD PARA 01	1	29	APAP/20111857	5801480
2	STD PARA 01	2	29	APAP/20111857	5807532
3	STD PARA 02	1	29	APAP/20111857	5820866
4	STD PARA 02	2	29	APAP/20111857	5827919
Mean					5814449
Std. Dev.					12092
% RSD					0.21

Tableau 19. Les différents montants de paracétamol.

Amount Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	STD PARA 01	1	29	APAP/20111857	507.0
2	STD PARA 01	2	29	APAP/20111857	507.0
3	STD PARA 02	1	29	APAP/20111857	507.0
4	STD PARA 02	2	29	APAP/20111857	507.0
Mean					507.0
Std. Dev.					0.0
% RSD					0.000

ANNEXES

Annexes VII.2.2. Solution essai paracétamol

Tableau 20. Les différents temps de rétention de paracétamol.

Rétention Time Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	ESSAI 01 PARA	1	33	M39018U	2.333
2	ESSAI 01 PARA	2	33	M39018U	2.333
3	ESSAI 02 PARA	1	34	M39018U	2.333
4	ESSAI 02 PARA	2	34	M39018U	2.333
Mean					2.333
Std. Dev.					0.000
% RSD					0.0

Tableau 21. Les aires des pics de paracétamol.

Area Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	ESSAI 01 PARA	1	33	M39018U	5634254
2	ESSAI 01 PARA	2	33	M39018U	5629111
3	ESSAI 02 PARA	1	34	M39018U	5656869
4	ESSAI 02 PARA	2	34	M39018U	5652772
Mean					5643251
Std. Dev.					13626
% RSD					0.24

ANNEXES

Tableau 22. Les différents montants de paracétamol.

Amount Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	paracétamol
1	ESSAI 01 PARA	1	33	M39018U	489.3
2	ESSAI 01 PARA	2	33	M39018U	488.8
3	ESSAI 02 PARA	1	34	M39018U	491.1
4	ESSAI 02 PARA	2	34	M39018U	490.8
Mean					490
Std. Dev.					1.1
% RSD					0.232

Annexes VII.2.3. Solution standard codéine

Tableau 23. Les différents temps de rétention de codéine phosphate hemihydrate.

Rétention Time Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	STD COD 01	1	28	F20090106	1.832
2	STD COD 01	2	28	F20090106	1.832
3	STD COD 02	1	26	F20090106	1.830
4	STD COD 02	2	28	F20090106	1.831
Mean					1.831
Std. Dev.					0.001
% RSD					0.1

ANNEXES

Tableau 24. Les aires des pics de la codéine phosphate hemihydrate.

Area Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	STD COD 01	1	28	F20090106	940000
2	STD COD 01	2	26	F20090106	
3	STD COD 02	1	28	F20090106	940732
4	STD COD 02	2	28	F20090105	939948
Mean					940405
Std. Dev.					500
% RSD					0.05

Tableau 25. Les différents montants de codéine phosphate hemihydrate.

Amount Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	STD COD 01	1	28	F20090106	30.1
2	STD COD 01	2	28	F20090106	30.1
3	STD COD 02	1	26	F20090106	30.1
4	STD COD 02	2	28	F20090106	30.1
Mean					30
Std. Dev.					0.0
% RSD					0.000

ANNEXES

Annexes VII.2.4. Solution essai codéine

Tableau 26. Les différents temps de rétention decodéine phosphate hemihydrate.

Rétention Time Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	ESSAI 01 COD	1	31	MD9018U	1.834
2	ESSAI 01 COD	2	31	M09013U	1.833
3	ESSAI 02 COD	1	32	MD9018U	1.834
4	ESSAI 02 COD	2	32	M09018U	1.830
Mean					1.833
Std. Dev.					0.002
% RSD					0.1

Tableau 27. Les aires des pics de la codéine phosphate hemihydrate.

Area Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	ESSAI 01 COD	1	31	MD9018U	947850
2	ESSAI 01 COD	2	31	M09013U	949032
3	ESSAI 02 COD	1	32	MD9018U	951915
4	ESSAI 02 COD	2	32	M09018U	952920
Mean					950429
Std. Dev.					2382
% RSD					0.25

ANNEXES

Tableau 28. Les aires des pics de la codéine phosphate hemihydrate.

Amount Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Codeine
1	ESSAI 01 COD	1	31	MD9018U	30.2
2	ESSAI 01 COD	2	31	M09013U	30.2
3	ESSAI 02 COD	1	32	MD9018U	30.3
4	ESSAI 02 COD	2	32	M09018U	30.4
Mean					30
Std. Dev.					0.1
% RSD					0.242

Annexes VII.3. Limite en métabisulfite de sodium dans le Co-Dolyc

Annexes VII.3.1. Solution standard de métabisulfite de sodium

Tableau 29. Les différents temps de rétention de métabisulfite de sodium.

Rétention Time Summarized by Name					
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	Métabisulfite
1	ESSAI 01	1	4	MOQ018U	3.604
2	ESSAI 02	1	5	MOQ018U	3.604
Mean					3.604
Std. Dev.					0.000
% RSD					0.0

Annexes VII.4. Identification et dosage des substances apparentes du paracétamol dans le Co- Dolyc

Annexes VII.4.1. 4-aminophénol par HPLC

Annexes VII.4.1.1. Solution essai (solution à examiner)

Tableau 30. Les différents temps de rétention de paracétamol, codéine phosphate hemihydrate et 4-aminophénol.

ANNEXES

Rétention Time Summarized by Name							
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	4-aminophénol	Codeine	paracetamol
1	ESSAI 01	1	4	M09018U	0.924	1.134	1.684
2	ESSAI 02	1	5	M39018U	0.923	1.136	1.687
Mean					0.924	1.135	1.685
Std. Dev.					0.001	0.002	0.002
% RSD					0.1	0.2	0.1

Tableau 31. Les aires des pics de paracétamol, codéine phosphate hemihydrate et 4-aminophénol.

Area Summarized by Name							
	Sample Name	Inj	Vial	LOT	4-aminophénol	Codeine	paracetamol
1	ESSAI 01	1	4	M09018U	129	449177	28383957
2	ESSAI 02	1	5	M39018U	178	454014	28415431
Mean					154	451595	28399694
Std. Dev.					35	3421	22255
% RSD					22.8	0.8	0.1

Résumé

Un médicament est un produit dont sa composition possède des propriétés curative et préventives à l'égard des maladies , il doit répondre à cinq exigences fondamentales: qualité, efficacité , pureté , identité et sureté ,il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôle de la qualité portant sur toute la chaîne de production .les risques médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique tant sur le plan clinique que sur celui de coûts .

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de contrôle qualité physico-chimique d'un médicament générique sous forme du comprimé en blanc biconvexe blanc ou sensiblement blanc avec une rainure sur une face fabriqué par l'entreprise pharmaceutique « MERINAL ».

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur le produit en cours de production et sur le produit fini (Co-Dolyc), ont été testées et ont donné des valeurs conformes .

Ainsi que , l'identification et le dosage , la dissolution par HPLC du principe actif et de conservateur a donné des résultats conformes .Alors ,le Co-Dolyc est notre médicament contrôlé est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique .