

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université 8 Mai 1945 Guelma



**Faculté des Sciences et de la Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**

**Projet de Fin d'Etudes**

***Diplôme : Master***

**Filière** : Génie des Procédés

**Spécialité** : Génie Chimique

**Optimisation et étude des propriétés physico-  
chimique du médicament générique  
COPARALGAN® (400mg/ 20 mg)**

**Présenté par :**

BENZANNACHE Somia

BOUZENAD Boutheyna

**Sous la direction de :**

Prof. NEMAMCHA Abderrafik

Prof. MOUMENI Hayet

**Juin 2024**

## RESUME

Cette étude vise à optimiser les paramètres physico-chimiques du Coparalgan, un médicament reconnu pour ses effets analgésiques et antipyrétiques, en utilisant une approche méthodologique exhaustive combinant analyse expérimentale et modélisation moléculaire. L'optimisation s'est concentrée sur la solubilité, la stabilité chimique, la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique. Des expériences ont été réalisées pour évaluer l'impact de plusieurs facteurs tels que le pH et la température.

Les essais de dissolution ont permis de mesurer avec précision le taux de dissolution du Coparalgan. Les échantillons dissous ont été analysés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) pour déterminer la concentration du principe actif paracétamol-codéine et évaluer la cinétique de dissolution. Les résultats démontrent que l'optimisation des paramètres entraîne une amélioration significative des performances du Coparalgan, avec une solubilité accrue, une biodisponibilité améliorée et une stabilité chimique optimale. L'étude effectuée par la modélisation moléculaire en utilisant l'approche DFT confirme la pertinence des conclusions.

**Mots-clés :** Coparalgan®, codéine, paracétamol, paramètres physico-chimiques, HPLC, modélisation moléculaire, DFT.

## ABSTRACT

This study aims to optimize the physicochemical parameters of Coparalgan, a drug known for its analgesic and antipyretic effects, using an exhaustive methodological approach combining experimental analysis and molecular modeling. Optimization focused on solubility, chemical stability, bioavailability and therapeutic efficacy. Experiments were carried out to assess the impact of several factors such as pH and temperature. The dissolution tests made it possible to precisely measure the dissolution rate of Coparalgan. The dissolved samples were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) to determine the concentration of the active ingredient paracetamol-codeine and evaluate the dissolution kinetics. The results demonstrate that parameter optimization results in a significant improvement in Coparalgan performance, with increased solubility, improved bioavailability and optimal chemical stability. The study carried out by molecular modeling using the DFT approach confirms the relevance of the findings.

**Key words:** Coparalgan®, codeine, paracetamol, physico-chemical parameters, HPLC, molecular modeling, DFT.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تحسين البارامترات الفيزيائية والكيميائية لعقار كوبارالجان وهو دواء مشهور بتأثيراته المسكنة والخافضة للحرارة، باستخدام نهج منهجي شامل يجمع بين التحليل التجريبي والنمذجة الجزيئية. ركز التحسين على قابلية الذوبان والاستقرار الكيميائي والتوافر البيولوجي والفعالية العلاجية. تم نشر تصميمات تجريبية لتقييم تأثير عوامل مثل الأس الهيدروجيني ودرجة الحرارة. مكنت اختبارات الذوبان، التي أجريت باستخدام جهاز Dissolutest من قياس معدل ذوبان كوبارالجان بدقة. تم تحليل العينات الذاتية بواسطة كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء (HPLC) لتحديد تركيز المادة الفعالة باراسيتامول-كودين وتقييم حركية الذوبان. أظهرت النتائج أن تحسين البارامترات يؤدي إلى تحسن كبير في أداء كوبارالجان مع زيادة قابلية الذوبان وتحسين التوافر البيولوجي والاستقرار الكيميائي الأمثل. تؤكد التحليلات الإحصائية والنماذج الجزيئية التي تم التحقق من صحتها بواسطة DFT أهمية الاستنتاجات.

**الكلمات المفتاحية:** كوبارالجان، الكوديين، الباراسيتامول، المعلمات الفيزيائية الكيميائية، تحليل HPLC، النمذجة الجزيئية، DFT

---

## *Remerciements*

*Nous remercions **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*D'abord, nous tenons à exprimer notre gratitude sincère envers notre encadrant le professeur « **Nemamcha Abderrafik** », pour son accompagnement et son soutien tout au long du projet.*

*Nous sommes reconnaissants de sa disponibilité et de son enthousiasme, de ses précieux conseils pour rédiger notre mémoire, et surtout de nous avoir enseigné que les choses simples sont les plus captivantes et que la réussite repose sur la rigueur scientifique.*

*Nous exprimons notre gratitude envers tout le personnel du groupe SAIDAL-ANNABA, les intervenants professionnels lors du stage, ainsi que la directrice de production de groupe Saidal-Annaba « **M<sup>elle</sup> Akacem Dalila** » qui nous ont offert l'opportunité de réaliser ce stage au sein de leur établissement. Spécialement, nous tenons à remercier chaleureusement notre responsable de stage « **M<sup>me</sup> ALI-CITA wafa** » pour son aide et orientations tout au long de notre stage.*

*Nous exprimons toutes nos reconnaissances aux deux doctorantes : « **M<sup>me</sup> Brahimi Nawel** » et « **M<sup>elle</sup> Boudjahem Inès** » les personnes qui nous ont donnés le maximum de leur temps et leur patience, pour leurs intentions et leur sens du partage de connaissances scientifiques.*

*Aux membres de jury qui ont accepté d'examiner notre travail.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous nos enseignants et le personnel administratifs et techniques qui nous ont aidé tout au long de notre formation au département de Génie des Procédés.*

*Merci.*

---

## *Dédicaces*

*Je remercie le bon dieu de m'avoir donnée la volonté pour Accomplir ce modeste travail  
Que Je dédié tout d'abord  
Le seul homme qui a confiance en moi, qui est responsable de ma vie, de mon succès et de  
tout mon respect qui m'a encouragé d'étudier une autre spécialité : mon cher père **Sadek**  
Que dieu les protège et les gardes pour nous.*

*À la femme qui m'a soutenu et encouragé tout au long de mes années d'études, qui a enduré  
sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non et qui n'a jamais ménagée ses efforts pour me  
rendre heureuse : ma chère mère **Nadia**.*

*A mon bras droit mon âme sœur **Yassemine**  
Et mon bras gauche mon petit frère **Mouhamed Yasser**  
Que Dieu leur offre la chance et le bonheur dans leur vie.*

*A mes chères grandes mères et mes chères tantes **Naziha** et **Kamila***

*A ma chère cousine ma deuxième sœur **Lina***

*A mes meilleures amies **Narawand, Chaima, Inès, Yassemine, Douceline, Darine, Sofia**  
Et sans oublier ma chatte **Lely***

*Sans oublier mon binôme **Boutheyna**, qui m'a toujours aidée, accompagnée et sa  
compréhension tout au long de ce projet.*

*A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu, Merci*

*À tous mes enseignants et mes collègues  
J'espère que la vie vous préservera plein de Bonheur, réussite et très bonne santé.*

**BENZANNACHE Soumia**

---

## *Dédicaces*

*Grâce à Dieu tout puissant qui m'a donné la santé, le courage, le soutien pour réaliser ce mémoire.*

*Au seul individu qui a confiance en moi, qui est responsable de ma vie, de mon succès et de tout mon respect : mon cher père **Ali**.*

*À la femme qui m'a offert l'amour et l'affection, son soutien moral et ses conseils les plus précieux qui ont été d'une grande valeur dans ma vie : mon adorable mère **Hadda**.  
Que dieu leurs procure bonne santé et longue vie.*

*À mes chères frères **Ilyes, Marwane et Ayoub** qui n'ont pas cessé de me conseiller et de me protéger. Que Dieu leur offre la chance et le bonheur.*

*À mes belles sœurs **Selma, Assia, Safa, Amani et Nesrine**.  
Qui ont cru en moi et qui m'ont toujours encouragé.*

*A mon neveu qui n'a pas venu à la vie encore.*

*À toute la famille : **Bouzenad et Allele**.*

*Sans oublier mon binôme **Soumia**, qui m'a toujours aidée, accompagnée et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*À tous mes enseignants et mes collègues*

*Et enfin, je tiens à exprimer ma gratitude sincère envers ceux et celles qui m'ont apporté leur aide, que ce soit de près ou de loin.*

**BOUZENAD Boutheyra**

## LISTE DES FIGURES

N° de figure	Titre	Page
<b>Figure 1.1</b>	Composition d'un médicament	<b>8</b>
<b>Figure 1.2</b>	Différentes formes des médicaments semi-solide (Pâteuse) : (a) Une pommade, (b) Une crème et (c) Un gel	<b>10</b>
<b>Figure 1.3</b>	Formes des médicaments liquides : (a) Sirop, (b) Suspension buvable, (c) Ampoules buvables, (d) Compte-gouttes et (e) Solution injectable	<b>11</b>
<b>Figure 1.4</b>	Médicaments sous forme solide : (a) Poudre orale, (b) Sachet, (c) Capsules molles, (d) Gélules et (e) Dragées	<b>12</b>
<b>Figure 1.5</b>	Médicaments solides forme (a) Comprimés et (b) Granules	<b>13</b>
<b>Figure 1.6</b>	COPARALGAN® 400mg/20 mg, (b) DCI de COPARALGAN® 400mg/20 mg	<b>15</b>
<b>Figure 1.7</b>	Structure chimique du paracétamol	<b>16</b>
<b>Figure 1.8</b>	Structure chimique de la codéine	<b>18</b>
<b>Figure 2.1</b>	Structure chimique de la povidone K30	<b>24</b>
<b>Figure 2.2</b>	Structure chimique du stéarate de magnésium	<b>24</b>
<b>Figure 2.3</b>	Structure chimique de CCM sodique	<b>24</b>
<b>Figure 2.4</b>	Structure chimique de la cellulose microcristalline	<b>24</b>
<b>Figure 2.5</b>	Représentation des étapes de fabrication du produit COPARALGAN®	<b>24</b>
<b>Figure 2.6</b>	La pesée des matières premières	<b>25</b>
<b>Figure 2.7</b>	Mélangeur granulateur de type « COLETTE »	<b>25</b>
<b>Figure 2.8</b>	Etuve à plateaux « BONAPACE »	<b>26</b>
<b>Figure 2.9</b>	Appareil pour le calibrage (FREWITT)	<b>26</b>
<b>Figure 2.10</b>	Machine à compression rotative	<b>27</b>

<b>Figure 2.11</b>	(a) Le conditionnement primaire, (b) Le conditionnement secondaire, (c) Conditionnement tertiaire	<b>27</b>
<b>Figure 3.1</b>	Lot pharmaceutique	<b>30</b>
<b>Figure 3.2</b>	Dessiccateur infrarouge	<b>30</b>
<b>Figure 3.3</b>	Balance analytique	<b>31</b>
<b>Figure 3.4</b>	Friabilimètre ERWEKA	<b>34</b>
<b>Figure 3.5</b>	Appareil Duromètre	<b>35</b>
<b>Figure 3.6</b>	Appareil de délitement	<b>36</b>
<b>Figure 3.7</b>	Appareil d'HPLC	<b>37</b>
<b>Figure 3.8</b>	Courbe de dosage des principes actifs par HPLC	<b>37</b>
<b>Figure 3.9</b>	Appareil du test de dissolution	<b>38</b>
<b>Figure 4.1</b>	Schéma détaillé des étapes suivies pour l'étude de la dissolution de Coparalgen®	<b>41</b>
<b>Figure 4.2</b>	Les étapes de dissolution du coparalgen®	<b>42</b>
<b>Figure 4.3</b>	La dissolution de la codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=2	<b>43</b>
<b>Figure 4.4</b>	La dissolution de la codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=3	<b>44</b>
<b>Figure 4.5</b>	La dissolution de codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=6	<b>45</b>
<b>Figure 4.6</b>	La dissolution de codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=7	<b>46</b>
<b>Figure 4.7</b>	La dissolution de la codéine dans différents pH	<b>47</b>
<b>Figure 4.8</b>	La dissolution du paracétamol dans différents pH	<b>48</b>
<b>Figure 4.9</b>	La dissolution du Coparalgen® à la T = 35°C	<b>50</b>

<b>Figure 4.10</b>	La dissolution du Coparalgan® à la T = 37 °C	<b>51</b>
<b>Figure 4.11</b>	La dissolution du Coparalgan® à la T = 39°C	<b>52</b>
<b>Figure 4.12</b>	La dissolution de la codéine dans différentes températures	<b>54</b>
<b>Figure 4.13</b>	La dissolution du paracétamol dans différentes températures	<b>54</b>
<b>Figure 4.14</b>	La dissolution du coparalgan® à la T = 35°C	<b>55</b>
<b>Figure 4.15</b>	La dissolution du coparalgan® à la T = 37°C	<b>56</b>
<b>Figure 4.16</b>	La dissolution du coparalgan® à la T = 39°C	<b>58</b>
<b>Figure 4.17</b>	La dissolution de la codéine dans différentes températures	<b>59</b>
<b>Figure 4.18</b>	La dissolution du paracétamol dans différentes températures	<b>60</b>
<b>Figure 5.1</b>	Organigramme de modélisation moléculaire de la méthode quantique.	<b>62</b>
<b>Figure 5.2</b>	Structure chimique et géométrique optimisée de : a) paracétamol et b) codéine	<b>64</b>
<b>Figure 5.3</b>	La densité de potentiel électrostatique de la surface moléculaire de : a) paracétamol et b) codéine	<b>65</b>
<b>Figure 5.4</b>	La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO et LUMO a) paracétamol et b) codéine	<b>67</b>
<b>Figure 5.5</b>	Modèle d'interaction entre la molécule de la codéine et la molécule du paracétamol.	<b>68</b>
<b>Figure 5.6</b>	Distribution des orbitales moléculaires de l'interaction.	<b>69</b>

---

## LISTE DES TABLEAUX

N° de tableau	Titre	Page
<b>Tableau 1.1</b>	Les origines des médicaments	<b>6-7</b>
<b>Tableau 1.2</b>	Classe des médicaments génériques	<b>9</b>
<b>Tableau 1.3</b>	Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol	<b>16-17</b>
<b>Tableau 1.4</b>	Caractéristiques physico-chimiques de la codéine	<b>18-19</b>
<b>Tableaux 2.1</b>	Le tableau suivant représente l'historique du groupe SAIDAL	<b>21</b>
<b>Tableau 3.1</b>	Lot du COPARALGAN® étudié	<b>30</b>
<b>Tableau 3.2</b>	Résultat de taux d'humidité de COPARALGAN®	<b>31</b>
<b>Tableau 3.3</b>	Les résultats de mesure de poids pour LOT 615 de Coparalgan®	<b>32</b>
<b>Tableau 3.4</b>	Résultat de poids moyen de Coparalgan®, Lot 615	<b>33</b>
<b>Tableau 3.5</b>	Résultats de test de friabilité de Coparalgan®	<b>34</b>
<b>Tableau 3.6</b>	Résultats de test de dureté et de l'épaisseur	<b>35</b>
<b>Tableau 3.7</b>	Résultats de test de délitement de COPARALGAN®	<b>36</b>
<b>Tableau 3.8</b>	Résultats de test de l'aspect des comprimés	<b>36</b>
<b>Tableau 3.9</b>	Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de COPARALGAN® de lot 615	<b>38</b>
<b>Tableau 3.10</b>	Résultat de l'analyse de dissolution par HPLC de coparalgan® lot 615	<b>39</b>
<b>Tableau 4.1</b>	La dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu à pH=2.	<b>42</b>
<b>Tableau 4.2</b>	La dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu de pH=3	<b>44</b>

<b>Tableau 4.3</b>	La dissolution de codéine et du paracétamol dans le milieu de pH=6	<b>45</b>
<b>Tableau 4.4</b>	La dissolution de codéine et de paracétamol dans le milieu de pH=7	<b>46</b>
<b>Tableau 4.5</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 35 °C	<b>49</b>
<b>Tableau 4.6</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 37 °C	<b>50</b>
<b>Tableau 4.7</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 39 °C	<b>51-52</b>
<b>Tableau 4.8</b>	La dissolution de codéine et du paracétamol des différentes températures à pH=2	<b>53</b>
<b>Tableau 4.9</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 35°C	<b>55</b>
<b>Tableau 4.10</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 37°C	<b>56</b>
<b>Tableau 4.11</b>	La dissolution du coparalغان® dans la température 39°C	<b>57</b>
<b>Tableau 4.12</b>	La dissolution de la codéine et du paracétamol des différentes températures à pH = 3	<b>59</b>
<b>Tableau 5.1</b>	Energie électronique des molécules par DFT.	<b>68</b>

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Symbole</b>	<b>Signification</b>
<b>OMS</b>	L'Organisation Mondiale de la Santé
<b>PA</b>	Principe actif
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CSP</b>	Le code de la santé publique
<b>BPL</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>PVP</b>	Povidone
<b>St Mg</b>	Le stéarate magnésium
<b>CCM</b>	Croscarmellose
<b>MCC</b>	Cellulose microcristalline
<b>P<sub>m</sub></b>	Poids moyen
<b>P<sub>t</sub></b>	Poids totale
<b>N<sub>c</sub></b>	Nombre de comprimés
<b>F</b>	Friabilité
<b>P1</b>	Masse d'échantillon avant essai
<b>P2</b>	Masse d'échantillon après essai
<b>HPLC</b>	La chromatographie en phase liquide haute performance
<b>DFT</b>	Density Functional Theory
<b>MEPs</b>	Potentiel électrostatique de surface moléculaire
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

---

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures .....	a
Liste des tableaux .....	d
Liste des abreviations .....	f
Table des matieres .....	g

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

### Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments

1.1. Définition du médicament .....	5
1.2. Définition de la pharmacologie.....	5
1.3. Origines des médicaments .....	6
1.4. Composition du médicament .....	7
1.4.1. Principe actif (PA) .....	7
1.4.2. Excipients et adjuvants .....	7
1.5. Nomenclature des médicaments .....	8
1.6. Différents types des médicaments.....	8
1.6. 1. Les médicaments Princeps .....	9
1.6. 2. Les médicaments génériques.....	9
1.7. Formes pharmaceutiques des médicaments.....	9
I.7.1. Formes semi solides (ou formes pâteuses) .....	9
I.7.2. Formes liquides .....	10
I.7.3. Les formes solides (sèches) .....	12
1.8. Les voies d'administrations des médicaments.....	13
1.9. Paramètres à maîtriser dans l'industrie Pharmaceutique.....	14
1.10. Le médicament étudié : COPARALGAN® 400mg/20mg.....	15
1.10.1. Le paracétamol .....	16
1.10.2. La codéine .....	17
Conclusion	

---

## **Chapitre 2 : Procédé de fabrication de médicament générique COPARALGAN®**

2.1. Historique du groupe pharmaceutique SAIDAL .....	21
2.2. Les entités de groupe SAIDAL.....	21
2.3. Présentation du groupe Saidal-Annaba .....	22
2.4. Procédé de fabrication du COPARALGAN ® .....	22
2.4. 1. Matières premières utilisées .....	22
2.4.2. Etapes de fabrication du COPARALGAN®.....	24
Conclusion.....	28

## **Chapitre 3 : Analyses et contrôle de la qualité du coparalган®**

3.1. Lot d'un médicament.....	30
3.2. Analyses physico-chimiques .....	30
3.2.1. Taux d'Humidité.....	30
3.2.2. Uniformité de la masse .....	31
3.2.3. Test de poids moyen .....	33
3.2.4. Test de friabilité.....	34
3.2.5. Test de la dureté et de l'épaisseur.....	35
3.2.6. Test de délitement.....	35
3.2.7. Vérification de l'aspect des comprimés .....	36
3.2.8. Identification et dosage des principes actifs du Coparalган® .....	37
3.2.9. Test de dissolution .....	38
Conclusion	

## **Chapitre 4 : Optimisation des paramètres de dissolution du Coparalган®**

4.1. Préparations des échantillons et le test de dissolution .....	41
4.2. Etude de l'influence du pH.....	42
4.2.1. L'influence des différents pH sur la dissolution de codéine .....	47
4.2.2. L'influence des différents pH sur la dissolution de paracétamol .....	48
4.3. Etude de l'influence de la température sur la dissolution du coparalган® .....	49
4.3.1. Dans un milieu à pH = 2 .....	49
4.3.2. L'influence la température sur la dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu à pH=2.....	53
4.3.3. Dans un milieu à pH = 3 .....	55



---

4.3.4. L'influence de la température sur la dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu pH=3 .....	58
Conclusion	

**Chapitre 5 : Étude théorique de l'interaction moléculaire entre la codéine et le paracétamol par DFT**

5.1. La Modélisation moléculaire .....	62
5.1.1. Principe .....	62
5.2. Méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	63
5.3. Méthodes quantiques semi-empiriques .....	63
5.4. Logiciel de GAUSSIAN 09 .....	63
5.5. Analyse structurale de la codéine et du paracétamol .....	63
5.6. Potentiel électrostatique de surface moléculaire (MEPs).....	65
5.7. Les effets de transfert de charge des molécules (HOMO/LUMO) .....	66
5.8. Les effets de transfert de charge sur l'interaction moléculaire .....	68
Conclusion	
<b>Conclusion Générale .....</b>	<b>69</b>
<b>Références bibliographique.....</b>	<b>69</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>69</b>

# Introduction générale

## INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments, en tant que composés bioactifs, sont développés pour moduler ou réguler les fonctions physiologiques afin de prévenir, diagnostiquer, traiter ou soulager les symptômes de maladies. Leur efficacité et sécurité sont évaluées à travers des essais cliniques rigoureux, suivis d'une régulation réglementaire pour assurer la qualité, la pureté et l'efficacité des produits pharmaceutiques sur le marché.

Le Coparalgan, une combinaison de paracétamol et de codéine, a été développé pour traiter les douleurs modérées à sévères où le paracétamol seul est insuffisant. Le paracétamol, ou acétaminophène, est un analgésique et antipyrétique largement utilisé pour soulager la douleur légère à modérée et réduire la fièvre. Découvert en 1877 par Harmon Northrop Morse, il est devenu un des médicaments les plus populaires dans le monde grâce à son efficacité et son profil de sécurité favorable lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques. La codéine, un opioïde découvert en 1832 par Pierre Jean Robiquet, se convertit en morphine dans l'organisme, ce qui renforce l'effet analgésique du paracétamol.

Les médicaments combinés comme le Coparalgan sont connus sous d'autres noms commerciaux tels que Tylenol avec codéine aux États-Unis, Panadeine en Australie et au Royaume-Uni, et Paracétamol/Codéine dans plusieurs autres pays. Ils offrent une solution efficace contre la douleur, particulièrement lorsqu'une gestion plus forte de la douleur est nécessaire. Cependant, en raison du risque de dépendance et d'abus lié aux opioïdes, l'utilisation de ces médicaments nécessite des directives strictes et une surveillance médicale attentive.

En Algérie, l'industrie pharmaceutique a considérablement évolué depuis l'indépendance. Au départ dépendant des importations, notamment de France, l'Algérie a instauré des politiques favorisant le développement de sa production locale de médicaments. Les années 1970 et 1980 ont marqué un tournant avec des investissements de l'État dans la création d'entreprises publiques et de laboratoires spécialisés dans la fabrication de médicaments génériques. SAIDAL, un des principaux groupes pharmaceutiques en Algérie, est reconnu pour sa vaste gamme de produits. Le Coparalgan®, une combinaison de paracétamol et de codéine, bénéficie de collaborations internationales qui ont été cruciales pour son développement.

L'optimisation des médicaments constitue une approche intégrée et multidisciplinaire visant à améliorer les propriétés des composés thérapeutiques pour optimiser leur efficacité, sécurité, tolérance, et praticabilité. Ce processus englobe l'ensemble des phases du développement pharmaceutique, depuis la découverte préclinique des molécules jusqu'à leur commercialisation et application clinique, en passant par des essais cliniques rigoureux et une évaluation réglementaire.

L'objectif de cette étude :

- Effectuer des analyses physico-chimiques pour confirmer que le médicament répond aux normes de la pharmacopée européenne ou l'USP pharmacopée américaine.
- Optimiser les paramètres physico-chimiques qui assurent la solubilité et la stabilité du médicament « Coparalgan » tel que le pH et la température.
- Faire une étude théorique par le DFT pour comprendre le mécanisme d'action des deux principes actifs de ce médicament et de comprendre l'interaction entre ces deux molécules.

Ce mémoire est structuré en cinq chapitres :

Chapitre 1: Généralités sur les médicaments et présentation de COPARALGAN® : Cette partie offre un aperçu des concepts fondamentaux relatifs aux médicaments et présente en détail le COPARALGAN® y compris ses indications, ses propriétés pharmacologiques, et son mécanisme d'action.

Chapitre 2 : Procédé de fabrication de COPARALGAN® : Les différentes étapes du processus de fabrication sont décrites en mettant l'accent sur les méthodes employées pour garantir la qualité et la conformité aux normes de production.

Chapitre 3: Techniques et analyses physico-chimiques de COPARALGAN® : Cette partie examine les diverses techniques d'analyse physico-chimique utilisées pour évaluer les propriétés du COPARALGAN® pour s'assurer de la pureté et de la stabilité du médicament.

Chapitre 4 : Optimisation des paramètres physico-chimiques du médicament : présente les stratégies d'optimisation des paramètres physico-chimiques du COPARALGAN®.

Chapitre 5 : Étude théorique de l'interaction entre les deux principes actifs (codéine et paracétamol) par la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) : l'utilisation de la théorie de

la fonctionnelle de densité (DFT) pour modéliser et comprendre les interactions entre la codéine et le paracétamol.

# Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments

*Ce chapitre offre un rappel théorique sur les médicaments, les caractéristiques à prendre en compte dans le domaine pharmaceutique, ainsi qu'une présentation globale du médicament*

*Coparalgan à 400 mg/ 20 mg.*

### 1.1. Définition du médicament

Un médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme suit: On entend par curatives ou médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonction physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [Zidi. 2018].

### 1.2. Définition de la pharmacologie

La pharmacologie est l'étude des médicaments et de leur interaction avec le corps humain. Elle vise à comprendre comment les médicaments agissent sur le corps, comment ils sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés, ainsi que leurs effets thérapeutiques et indésirables. La pharmacologie est une discipline multidisciplinaire qui implique des connaissances en chimie, biologie, physiologie, pharmacocinétique, pharmacodynamie et toxicologie.

La pharmacologie est subdivisée en de nombreuses spécialités qui se concentrent sur des domaines spécifiques tels que [Hannachi. 2023] :

- **Pharmacocinétique** : Décrite comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme, l'évolution en fonction du temps. Elle comprend quatre phases : L'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination.
- **Pharmacodynamie** : étudie les effets des médicaments sur le corps, en particulier les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les médicaments produisent leurs effets thérapeutiques et indésirables. Elle examine la manière dont les médicaments interagissent avec des cibles spécifiques, telles que des récepteurs, des enzymes ou des protéines membranaires, pour produire des effets pharmacologiques.
- **Pharmacovigilance** : La pharmacovigilance est une discipline de la santé publique qui a pour objectif de surveiller et de prévenir les effets indésirables des médicaments. Elle vise à collecter, à évaluer et à analyser les informations sur les effets indésirables des médicaments, ainsi qu'à communiquer ces informations aux professionnels de la santé et au grand public [Tourche et al. Cour].

### 1.3. Origines des médicaments

Le type du médicament peut être classé en plusieurs catégories en fonction de leurs origines, de leurs compositions chimiques et de leurs mécanismes d'action. Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une héli synthèse, ainsi que de substances minérales naturelle. Les différentes origines des médicaments sont regroupées dans le tableau (1.1) [Madani et al. 2022 / Tourche et al. Cour].

**Tableau 1.1 : Les origines des médicaments**

	Origine	Définition	Exemples
<b>Naturel</b>	Origine Animal	Organes, glandes Sang, plasmas humains, Sérums thérapeutiques humains ou animaux, hormones et enzymes essentiellement)	Hormones polypeptidique antidiabétique, l'insuline
	Origine Végétal	Plantes en thérapeutique (phytothérapie). On utilise soit la plante entière, soit les produit d'extraction qu'elles fou missent.	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
	Origine Minérale	Des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments	Argile–Bicarbonate de Sodium – sulfate de magnésium – calcium – fer.
<b>Synthétique héli-Synthétique</b>	Origine synthétique Héli-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécule complexe obtenue par des méthodes de synthèse de chimie organique.	Acide acétyle Salicylique.

<b>Microbiologique</b>	Origine Biotechnologique	Biogénétique: fabrication des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.	Hormone de croissance de l'insuline.
------------------------	-----------------------------	---	--------------------------------------

#### 1.4. Composition du médicament

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant (Figure 1.1).

##### 1.4.1. Principe actif (PA)

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément caractérisée par un mécanisme d'action curative ou préventif précis dans l'organisme. Il existe deux catégories de principe actif :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies.
- Les substances extraites à partir des produits naturels d'origine végétale, minérale ou biologique [Moustapha et al. 2016].

##### 1.4.2. Excipients et adjuvants

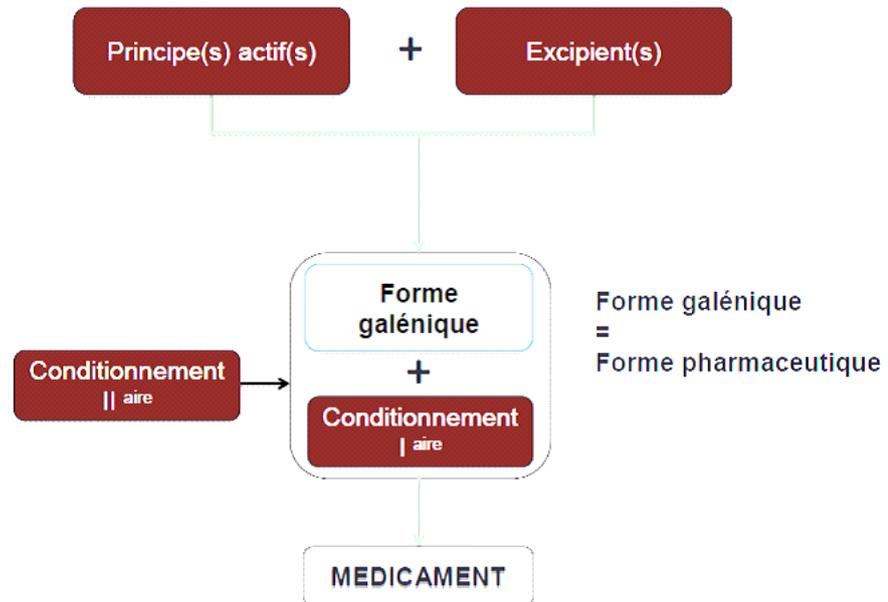
C'est une substance inactive par elle-même mais qui facilite l'administration et la conservation du principe actif. Au lieu de terme excipient ceux de « véhicule » au « adjuvant » sont aussi utilisées.

Les excipients peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur fonctionnalité et de leur origine :

- **Excipients pharmaceutiques** : Ce sont des substances actives qui sont ajoutées aux médicaments pour les stabiliser, les diluer ou les rendre plus solubles.
- **Excipients fonctionnels** : Ce sont des substances qui remplissent une fonction spécifique dans la formulation du médicament, comme la formation des granulés, la compression en comprimés, etc.
- **Excipients d'origine naturelle** : Ce sont des substances qui sont extraites de sources naturelles telles que les plantes, les animaux ou les minéraux, comme la cellulose, la gélatine, etc.

- **Excipients synthétiques** : Ce sont des substances qui sont fabriquées par synthèse chimique, comme les polyéthylènes glycols, les acides gras, les alcools, les esters, etc.
- **Excipients inorganiques** : Ce sont des substances qui sont d'origine minérale, comme les sels, les oxydes, les silicates, les sulfates, etc [Hannachi. 2023].

**Figure 1.1 :**  
Composition d'un médicament



### 1.5. Nomenclature des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

- **Un nom chimique** : C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Exemple l'oxacilline sodique: 4-Thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2- acide carboxylique, 3, 3-diméthyle-6-[[ (5-méthyle-3-phényle-4-isoxazolyle) carbonyle] - amino]-7-oxo-, sel mono sodium, monohydrate, [2S-(2a, 5a, 6b)].
- **Un nom générique** : C'est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. C'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est le plus court et le plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'OMS, il est aussi appelé la dénomination commune internationale (DCI). Exemple : l'oxacilline sodique.
- **Un nom de marque, Nom commercial** : C'est le nom choisi par le producteur de médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser. Exemple : OXACARE® [Boucenane. 2018 / Zidi. 2018].

### 1.6. Différents types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

**1.6. 1. Les médicaments Princeps :** C'est un médicament incorporant pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. C'est un médicament original et dont la conception ainsi que la commercialisation ne sont autorisées que par le détenteur du brevet (de cette substance active) seulement, et ce généralement pendant une durée de 20 ans. De même, ce médicament doit subir des essais cliniques avant l'obtention d'une autorisation de mise sur marché (AMM) [Madani et al. 2022].

**1.6. 2. Les médicaments génériques :** Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les génériques sont « des copies des médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps (et sont de ce fait interchangeables). Ils doivent en outre présenter un avantage économique ».

Selon le code de la santé publique (CSP) : « Spécialité générique d'une spécialité de référence, ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». [Madani et al. 2022].

**Tableau 1.2 :** Classe des médicaments génériques. [Boutata. 2018].

Auto-générique	Essentiellement similaire	Assimilable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA</li> <li>• Même dosage</li> <li>• Même forme galénique</li> <li>• Même (s) excipient (s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA</li> <li>• Même dosage</li> <li>• Même forme galénique</li> <li>• Excipients différents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA, sous une autre forme chimique.</li> <li>• Même dosage</li> <li>• Galénique différente</li> </ul>

## 1.7. Formes pharmaceutiques des médicaments

On appelle forme pharmaceutique ou forme galénique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés [Benmehidi et al. 2022]. Il existe différentes formes pharmaceutiques des médicaments ; les plus courantes sont : semi solide ; liquide et solide.

**1.7.1. Formes semi solides (ou formes pâteuses) :** Les formes semi-solides des médicaments sont des préparations pharmaceutiques qui ont une texture intermédiaire entre les formes

solides et les formes liquides. Ces formes galéniques sont conçues pour une application sur la peau ou les muqueuses, offrant une fluidité adéquate pour une application facile et une bonne tolérance [Hannachi. 2023]. Voici quelques exemples courants de formes semi-solides des médicaments :

- *Pommade* : Se compose d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides (Figure 1.2-a). On trouve : Les pommades hydrophobes (lipophiles), Les pommades absorbant l'eau et les pommades hydrophiles [Le Hir et al. 2009].
- *Crèmes* : Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse (Figure 1.2-b). On distingue : Les crèmes hydrophobes et les crèmes hydrophiles [Cherfa et al. 2023].

*Gels* : Forme galénique liquide gélifié à l'aide d'agents gélifiants (Figure 1.2-c) utilisée pour l'administration d'un principe actif de médicament par différentes voies d'administration [Pochet. 2007].



**Figure 1.2** : Différentes formes des médicaments semi-solide (Pâteuse) : (a) Une pommade, (b) Une crème et (c) Un gel

**1.7.2. Formes liquides** : Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié. Les liquides pour usage oral sont destinés à être avalés non dilués ou après dilution. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale, en utilisant un véhicule approprié [Le Hir et al. 2009].

- *Les sirops* : Un sirop est une forme galénique liquide qui contient au moins un principe actif administré par voie orale (Figure 1.3-a). Les sirops sont des solutions aqueuses contenant

du sucre et au moins un principe actif soluble dans l'eau. Ils sont préparés par une dissolution d'une forte proportion de sucre dans un liquide aqueux [Boucenane. 2018].

- *Les suspensions buvables* : Les suspensions sont des préparations liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion encore appelé phase dispersante ou externe ou continue (Figure 1.3-b). Elles sont utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable. La suspension doit être agitée pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif [Cherfa et al. 2023].
- *Les émulsions buvables* : Les solutions buvables sont des préparations liquides homogènes, obtenue par dissolution d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié. Elles sont présentées soit en ampoule (forme unitaire), soit en flacon (forme multi dose) [Benmehidi et al. 2022].
- *Les ampoules buvables* : Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ampoule injectable : verre incolore) (Figure 1.3-c). [Madani et al.2022]
- *Les gouttes buvables* : Ce sont des solutions relativement concentrées, contenant un ou plusieurs principes actifs dissous dans un solvant approprié, par une dissolution simple (Figure 1.3-d). Elles sont administrées par un compte-gouttes incorporé dans le bouchon ou remplacé par une seringue graduée ou pipette [Boucenane. 2018].
- *Les solutions injectables* : Les injectables sont des médicaments liquides qui sont administrés par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée (Figure 1.3-e). Ils sont souvent utilisés pour administrer des médicaments rapidement dans le corps, tels que les antibiotiques ou les analgésiques [Hannachi. 2023].



**Figure 1.3 :** Formes des médicaments liquides : (a) Sirop, (b) Suspension buvable, (c) Ampoules buvables, (d) Compte-gouttes et (e) Solution injectable.

**1.7.3. Les formes solides (sèches):** Parmi les différentes formes de médicaments, les formes solides représentent environ 55% de l'ensemble. Ces formes comprennent : les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées [Hannachi. 2023]. Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués [Le Hir et al. 2009].

- *Les poudres orales :* Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants [Cherfa et al. 2023].
- *Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes :* Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise [Mouamine. 2018]. Sachets les gélules (ou les capsules dures), les capsules molles et les dragées (Figure 1.4).



**Figure 1.4 :** Médicaments sous forme solide : (a) Poudre orale, (b) Sachet (c) Capsules molles, (d) Gélules et (e) Dragées

- *Les comprimés* : Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché [Berrouag et al. 2017]. Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau, sauf dans les cas des comprimés effervescents et les comprimés dispersibles doivent être dissous dans un demi-verre d'eau. Les comprimés sublinguaux (ou lyoc) qui doit être placé sous la langue, où il se dissout rapidement. Les comprimés à sucer destinés à soigner une affection de bouche ou de la gorge [Fenghour et al. 2022].
- *Les granules* : Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi doses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle [Mouamine. 2018].



**Figure 1.5** : Médicaments solides forme (a) Comprimés et (b) Granules

### 1.8. Les voies d'administrations des médicaments

La voie d'administration indique la façon dont il le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe [Benmehidi et al. 2022].

- *L'absorption Directe* : Le médicament pénètre directement dans l'organisme par voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.
- *L'absorption indirecte* : Le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale par voie orale, application sur la peau [Boucenane. 2018].

### 1.9. Paramètres à maîtriser dans l'industrie Pharmaceutique

- **La qualité** : La qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité et son innocuité, en accord avec les indications sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques [Guerfa et al. 2020].
- **La qualité pharmaceutique** : La notion de la qualité équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments (La qualité de conception, la qualité de l'exécution et la qualité de suivi). [Bouhadede et al. 2019]
- **Assurance qualité** : Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise [Fenghour et al. 2022]. Elle regroupe :
  - **Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)** : Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. [Ragued et al. 2019]
  - **Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)** : Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi [Ragued et al. 2019].
  - **Contrôle qualité** : Le contrôle de la qualité pharmaceutique implique l'échantillonnage, les spécifications, les contrôles et les procédures organisation, documentation et libération des lots pour analyse d'assurance le nécessaire et l'approprié ont effectivement été réalisés, et les matières premières, les articles et produits emballés ne peuvent être utilisés, vendus ou fournis non considérée comme de qualité satisfaisante [Rezzag Lebza et al. 2022].
- **Référentiel** : Un référentiel est un ensemble des critères regroupés et publiés sous forme de monographies auxquelles doivent se référer les fabricants et/ou importateurs de médicaments. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations [Guerfa et al. 2020].
- **Pharmacopée** : La Pharmacopée est un recueil de textes appelés « monographie ». Chaque monographie décrit les normes qualité (ensemble d'essais contrôlés et de spécifications)

s'appliquant individuellement à une substance ou un ingrédient, soit à des produits finis, soit collectivement à une famille d'ingrédients [Mesrane et al. 2020].

- **Autorisation de mise sur le marché (AMM) :** L'AMM est un document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité [Ragued et al .2019].
- **Monographie générale :** Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale [Mesrane et al. 2020].

### 1.10. Le médicament étudié : COPARALGAN® 400mg/20mg

Le CO-PARALGAN® 400mg/20mg est un médicament antalgique et le générique de CODOLIPRANE® 400mg/20mg, il est sous forme des comprimés non enrobés, blancs et commercialisée dans des boites de 20 comprimés, sous plaquettes thermoformées [Zidi. 2018].

Le DCI (Dénomination commune internationale) est :

Paracétamol/Codéine,      DOSAGE : 400mg/20mg,      Forme: COMP. SEC.  
Conditionnement: B/20,      Type: Générique,      Pays: ALGERIE



**Figure 1.6 :** COPARALGAN® 400mg/20 mg, (b) DCI de COPARALGAN® 400mg/20 mg

- **Indications :** Traitement symptomatiques des douleurs modérés a intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'analgésique périphériques seuls.
- **Posologie :** Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Respecter un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 prises. En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre 2 prises doit être au minimum de 8 heures.  
Adulte : 1 ou 2 comprimés, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.

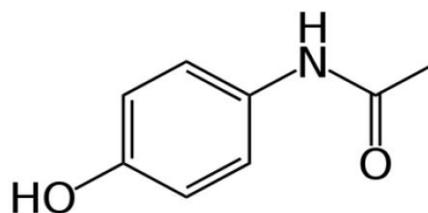
Chez la personne âgée, la posologie initiale est généralement réduite de moitié [Site web 1].

### 1.10.1. Le paracétamol

Le paracétamol, aussi appelé **acétaminophène**, c'est le principe actif non seulement du PARALGAN mais aussi de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques, antipyrétiques, substances qui combattent la fièvre et des douleurs d'intensité faible et modérée. Il peut être seul ou en association à d'autres analgésiques. Il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires [Lassoued. 2018].

- **Structure chimique** : Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du paranitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique. Il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène (abrégié NAPAP). 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*. La formule chimique du paracétamol est  $\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$  [Pharmacopée. 2008].

*Figure 1.7 : Structure chimique du paracétamol*



- **Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol**

Les données de cette partie sont issues de la Pharmacopée Européenne en ligne, 9ème édition 2018.

**Tableau 1.3 : Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol**

[Mouamine. 2018 / Alioua et al. 2020]

Propriétés chimiques	
<b>Formule brute</b>	$\text{C}_8 \text{H}_9 \text{NO}_2$ [Isomères]
<b>Masse molaire</b>	151,1626 ± 0.0078 g/mol 63.56 % C, 6 % H, 9.27 % N et 21.17 % O
<b>PKa</b>	9.5 à 25 °C
Propriétés physiques	
<b>T° fusion</b>	168-172 °C
<b>Aspect</b>	poudre cristalline, blanche, inodore et de saveur amère

<b>Solubilité</b>	soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et très peu soluble dans l'éther et le chloroforme
-------------------	--

- **Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol**

Le paracétamol est rapidement et presque entièrement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal par diffusion passive. Le pic de concentration plasmatique est atteint après 30 minutes à 2 heures. Il absorbe dans l'UV avec un maximum d'absorption à la longueur d'onde de 244 nm. La distribution du paracétamol est rapide et uniforme présente un volume de 0,9L/Kg. Le paracétamol est métabolisé (c'est-à-dire transformé) essentiellement au niveau du foie. Le paracétamol est essentiellement éliminé dans les urines [Mouamine. 2018 / Araar et al. 2019].

- **Indication thérapeutique**

Le paracétamol est le traitement symptomatique indiqué pour les affections douloureuses d'intensité légère, et/ou fébriles. Par ces deux actions pharmacologiques (antalgique et antipyrétique), le paracétamol intègre plusieurs traitements dans diverses disciplines médicales : pneumologie, rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie. En effet, les cliniciens et les thérapeutes préconisent le paracétamol dans des cas multiples et variés tels que : céphalées, migraines, douleurs dentaires, états grippaux, rhumatismes, algies musculaires, douleurs utérines et gastrites [Alioua et al. 2020].

- **Médicaments issus du paracétamol**

Le Paracétamol vient donc comme la substance active d'une large gamme de spécialités médicamenteuse telles que : Doliprane, EFFERALGAN, DAFALGAN, PARALGAN.

De nos jours, il est devenu l'un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme, sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, Il est généralement disponible en divers forme galéniques : comprimés, sachets, comprimés effervescents, suppositoires, Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants [Lassoued. 2018].

### 1.10.2. La codéine

La codéine est un alcaloïde naturel extrait de l'opium. Les alcaloïdes de l'opium sont classés en deux grandes catégories chimiques : les dérivés du phénantrène utilisés dans le traitement de la douleur (la morphine 10% de l'opium, la codéine 0.5% de l'opium, la thébaine 0.2% de l'opium) et les dérivés benzyloquinoléines sans action analgésique comme

la papavérine (1% de l'opium) et la noscapine (6% de l'opium). Ces alcaloïdes représentent environ 25% du poids de l'opium. [Framarin. 2018].

La codéine est le deuxième alcaloïde le plus prédominant dans l'opium, jusqu'à trois pour cent. Bien que la codéine puisse être extraite de sources naturelles, la source primaire de la codéine pour un usage pharmaceutique est un procédé.

- **Structure chimique de la codéine**

La codéine se compose de 4 cycles accolés notés A, B, C, E et D ponté sur le cycle B.

**Figure 1.8 :** Structure chimique de la codéine

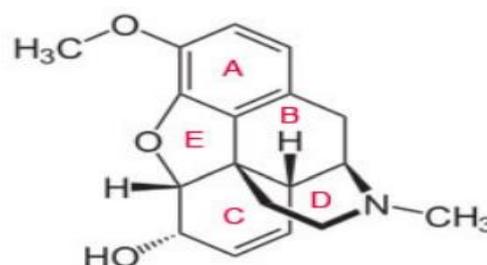
**A :** Un phényle pour le cycle

**B :** Un cyclohexane pour le cycle

**C :** Un cyclohexène pour le cycle

**D :** Une pipéridine N-méthylée pour le cycle

**E :** Un 2,3-dihydrofurane pour le cycle [Framarin. 2018].



- **Caractéristiques physico-chimiques de la codéine**

Les données de cette partie sont issues de la Pharmacopée Européenne en ligne, 9ème édition 2018.

**Tableau 1.4 :** Caractéristiques physico-chimiques de la codéine [Alioua et al. 2020]

Propriétés chimiques	
<b>Formule brute</b>	$C_{18}H_{21}NO_3$ [Isomères]
<b>Masse molaire</b>	$299.3642 \pm 0.017$ g/mol 72.22 % C, 7.07 % H, 4.68 % N, 16.03 % O
<b>PKa</b>	8.21
Propriétés physiques	
<b>T° fusion</b>	157.5 °C
<b>Aspect</b>	cristaux incolores ou blancs, inodores
<b>Solubilité</b>	légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool, le chloroforme et l'éther

- **Caractéristiques pharmacocinétique de la codéine**

*Absorption* : Le phosphate de codéine est rapidement résorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale en solution aqueuse. La biodisponibilité est comprise entre 42% et 71% de la dose administrée.

*Distribution* : Après administration d'une dose unique de 15 mg de phosphate de codéine, la concentration plasmatique moyenne est de 32 mg/ml au bout d'une heure, dont 85% sous forme de glucuronides. La codéine est rapidement distribuée dans les tissus et se concentre dans la musculature squelettique ainsi que dans les reins, les poumons, le foie et la rate. Cependant, seules de très petites quantités passent dans le cerveau, la plus grande partie se liant aux différents récepteurs aux opioïdes avec une faible affinité.

*Élimination* : 95% de la dose administrée sont éliminés dans les urines en l'espace de 48 heures, dont 5% environ sous forme de codéine inchangée et le reste sous forme de conjugués et de métabolites [Zidi. 2018].

- **Indications thérapeutiques**

A-Douleurs et toux sèche La codéine est essentiellement utilisée dans le cadre du traitement de la douleur d'origine centrale (SNC, système nerveux central), soit en monothérapie dans les pays qui l'autorisent, soit associée au paracétamol ou à l'aspirine [Alioua et al. 2020].

## **Conclusion**

Comme tout produit industriel, le médicament doit garantir sa compétitivité sur un marché en plein essor et sur lequel il ne peut être introduit qu'après avoir obtenu l'approbation des autorités sanitaires.

Au fil des années, de nombreux dispositifs ont été mis en place pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques, soutenus par diverses directives.

## Chapitre 2 : Procédé de fabrication de médicament générique COPARALGAN®

*Dans ce chapitre nous allons présenter brièvement l'unité de SAIDAL-Annaba et le procédé de fabrication du médicament générique : COPARALGAN®.*

## 2.1. Historique du groupe pharmaceutique SAIDAL

L'entreprise nationale de production pharmaceutique a été créée en avril **1982** après la restructuration de la Pharmacie centrale algérienne. [Lassoued. 2018 / Hadiby. 2020]

*Tableaux 2.1 : Le tableau suivant représente l'historique du groupe SAIDAL*

<b>1985</b>	Elle adopte une nouvelle appellation, SAIDAL.
<b>1989</b>	<b>SAIDAL</b> devient une société publique économique avec une autonomie de gestion, l'une des premières entreprises nationales à obtenir le statut de société par actions en <b>1993</b> .
<b>1993</b>	Des ajustements ont été effectués aux statuts de l'entreprise, lui donnant la possibilité de prendre part à toute opération industrielle ou commerciale qui pourrait être liée à l'objet social, que ce soit par la création de nouvelles sociétés ou de filiales.
<b>1997</b>	SAIDAL devient un groupe industriel avec des filiales telles que Biotic, Pharmal et Antibiotical.
<b>2009</b>	SAIDAL a accroché sa participation dans le capital de SOMEDIAL à 59%.
<b>2010</b>	Sa participation dans le capital d'IBERAL a augmenté de 20 % et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.
<b>2011</b>	SAIDAL a porté sa participation dans le capital d'IBERAL à 60%.
<b>Janvier 2014</b>	SAIDAL a fusionné ses filiales détenues à 100% par voie d'absorption : Pharmal, Antibiotical et Biotic.
<b>4 janvier 2016</b>	Le ministre de l'Industrie et des mines, Abdeslam Bouchouareb, a inauguré le Centre national de bioéquivalence du groupe, le premier en Algérie.

## 2.2. Les entités de groupe SAIDAL

Deux grandes entités sont présentées dans l'industrie pharmaceutique :

- **Les ateliers de production** : Se divisent selon les formes de médicaments à produire : formes sèche (comprimés, gélules), formes liquides (sirops, ...) et produits en forme de pâte (pommades, suppositoires).

- **Les laboratoires de contrôle :** Leurs rôles est la vérification physicochimique (identification, pureté, mesure), la vérification galénique, la surveillance microbiologique est une entité distincte des autres. Les vérifications pharmacologiques et toxicologiques sont principalement réalisées dans le domaine de la recherche et développement [Lassoued. 2018].

### 2.3. Présentation du groupe Sidal-Annaba

Cette unité comprend :

- Une zone de stockage : comprenant des matières premières, des articles de conditionnement et produits finis.
- Un laboratoire de contrôle de qualité et d'analyse.
- Zone de fabrication : production d'articles et de conditionnement.
- Service de maintenance.

L'unité SAIDAL-Annaba se concentre sur la fabrication et le conditionnement de produits secs (comprimés et gélules). Elle fabrique des médicaments génériques tels que : PARALGAN®, DIAPHAG®, NEUROVIT®, COPARALGAN® et VITA-C®. [Baaloudj. 2017].

### 2.4. Procédé de fabrication du COPARALGAN ®

La fabrication du COPARALGAN (400 mg/20 mg) nécessite l'application de certaines mesures de précaution concernant le BPF, telles que :

- Tout le matériel en contact avec le produit doit être fabriqué en acier inoxydable.
- Éviter tout contact prolongé du produit avec l'air et l'humidité pendant la fabrication.
- Il est impératif de porter des gants et des masques lors de la manipulation du produit.

[Lassoued. 2018 / Mouamine. 2018].

#### 2.4. 1. Matières premières utilisées

Les matières premières utilisées pour la fabrication du COPARALGAN (400 mg/20 mg) sont Paracétamol et la Codéine phosphate hémihydraté.

Les excipients utilisés pour la fabrication du COPARALGAN (400 mg/20 mg) sont :

- **Povidone (PVP K30)** ( $C_6 H_9NO$ )<sub>n</sub>

La PVP, schématisé sur la figure 2.1, est un polymère fabriqué de manière artificielle, sous forme de poudre blanche à légèrement blanc cassé. Il peut être dissout dans les solvants (l'eau et à l'huile). Il est couramment employé pour préparer des substances solides. Il agit comme

un liant qui favorise l'interaction entre les grains et empêche le clivage, tout en réduisant la force de compression. [Belel et al. 2017 / Djilali. 2022]

- **Stéarate de magnésium** ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ )

Le stéarate magnésium (St Mg) est un mélange de sels de magnésium provenant de divers acides gras (principalement de l'acide stéarique et de l'acide palmitique) (Figure 2.2). [Madani et al. 2022 / Abainia et al. 2021].

Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, très fine, légère, de faible densité, caractérisé par une légère odeur d'acide stéarique. Le St Mg est un agent lubrifiant, ajouté dans avant la compression pour empêcher l'adhésion. Il confère également une apparence éclatante et non poussiéreuse aux comprimés. [Abainia et al. 2021 / Fenghour et al. 2022]

- **Croscarmellose sodique** ( $C_6H_7NaO_2$ )<sub>n</sub>

La Croscarmellose sodique (CCM sodique), est un polymère réticulé composé de carboxyméthyl cellulose sodique (Figure 2.3). Après l'administration orale du médicament, CCM-sodique favorise la rupture du comprimé dans le tractus intestinal [Araar et al. 2019/ Alioua et al. 2020].

- **Cellulose microcristalline** ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub>

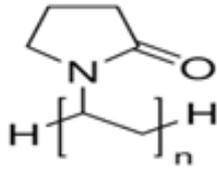
La cellulose microcristalline (MCC) désigne la pâte de bois raffinée. Il est constitué d'unités de glucose liées par une liaison 1-4 bêta-glycosidique, ce qui en fait un polymère naturel (Figure 2.4) [Alioua et al. 2020].

La microcristalline de cellulose est une poudre blanche pure, sans aucun goût ou odeur, qui se dissout dans l'eau. Les celluloses microcristallines, utilisées dans la production de comprimés en tant que liant, adjuvant de lubrification et délitant, entraînent l'éclatement des comprimés en gonflant lorsqu'elles sont exposées à l'eau. On utilise également la poudre de cellulose comme agent de dispersion et de stabilisation dans les émulsions et les suspensions, ainsi que comme agent absorbant [Mesrane et al. 2020].

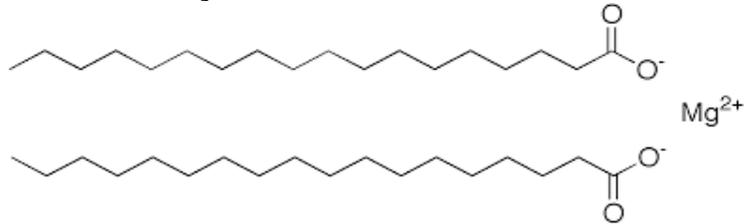
Avantages de la Cellulose Microcristalline sont: Plus haute compressibilité, une fluidité accrue, un liant plus puissant, sans odeur, sans goût, non réactif et une absorption faible [Alioua et al. 2020].

- **L'eau purifiée, (H<sub>2</sub>O)**

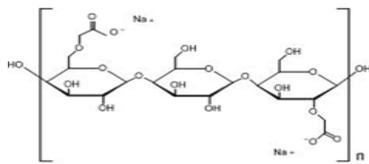
L'eau hautement purifiée, utilisée en tant que matière première pour la fabrication des médicaments, est un liquide transparent qui ne renferme que la molécule H<sub>2</sub>O et aucun autre composé chimique. Elle ne contient aucune autre substance chimique comme des impuretés dissoutes, des sels, des minéraux [Mesrane et al. 2020].



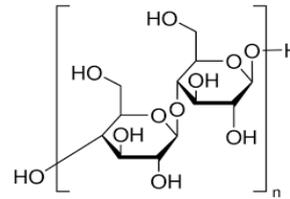
**Figure 2.1 :** Structure chimique de la povidone K30



**Figure 2.2 :** Structure chimique du stéarate de magnésium



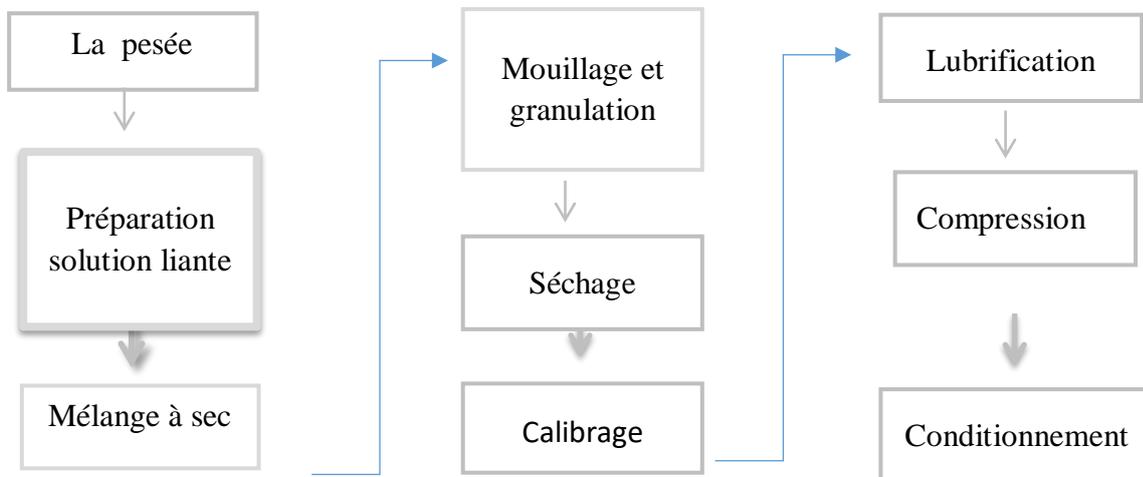
**Figure 2.3 :** Structure chimique de CCM sodique



**Figure 2.4 :** Structure chimique de la cellulose microcristalline

#### 2.4.2. Etapes de fabrication du COPARALGAN®

La fabrication de COPARALGAN® implique différentes étapes résumées à la figure II.5: la pesée, la préparation de la solution liante, le mélange, le mouillage et la granulation, le séchage, le calibrage, la lubrification, la compression et le conditionnement [Araar et al. 2019].



**Figure 2.5 :** Représentation des étapes de fabrication du produit COPARALGAN® [Alioua et al. 2020].

- **La pesée :** La pesée des matières premières (les principes actifs et les excipients) s'effectue à la centrale des pesées. Les quantités requises sont mesurées à l'aide d'une balance de type METTLER TOLEDO (Figure 2.6) [Djilali. 2022 / Registre de saidal. 2022].



*Figure 2.6 : La pesée des matières premières*

- **Préparation de la solution de liante :** On ajoute le POVIDONE k30 avec de l'eau déminéralisée dans un fut en inox. Agiter à l'aide d'un agitateur manuel jusqu'à ce qu'il se dissolve complètement [Registre de saidal. 2022].
- **Mélange à sec :** Il implique de mélanger les composants actifs (paracétamol, codéine phosphate hémihydraté) et l'excipient (cellulose microcristalline) dans un mélangeur granulateur de type COLETTE. L'objectif de ce mélange est d'assurer une distribution optimale entre les différents éléments des médicaments [Registre de saidal. 2022 / Araar et al. 2019].



*Figure 2.7 : Mélangeur granulateur de type « COLETTE »*

- **Mouillage et granulation :** Cette étape implique de mélanger la poudre obtenue lors de l'étape précédente avec une solution préparée. Elle est composée du PVP K30 et de l'eau purifiée [Registre de saidal. 2022].

Le mouillage a pour objectif de former un lien entre les particules de la poudre (paracétamol, codéine et cellulose microcristalline) en utilisant le PVP K30. Il aide aussi à réduire les forces de compression [Araar et al. 2019].

L'objectif de la granulation est de transformer la poudre à comprimer en granules ou grains solides pour faciliter son utilisation pour la production des comprimés [Belel et al. 2017].

- **Le séchage :** Il consiste à étaler le granulé humide obtenu après le mouillage sur des plateaux recouverts de papier blanc sulfurisé, sans les charger fortement. Le mélange doit être séché dans une étuve type PONPACE [Registre de saidal. 2022]

*Figure 2.8 : Etuve à plateaux « BONAPACE »*



L'objectif du séchage est de retirer le solvant (l'eau) jusqu'à ce qu'il y ait une humidité résiduelle appropriée pour la suite du processus (compression - conditionnement) [Hadiby. 2020].

- **Le calibrage :** Pour effectuer le calibrage, il est nécessaire de transférer le granulé séché sur le calibreur oscillant FREWITT [Alioua et al. 2020].

L'objectif du calibrage est d'éliminer les cristaux et de les broyer après séchage afin d'obtenir une poudre de granulation homogène. Grâce à cette opération, il est possible d'obtenir des grains avec des dimensions précises et de séparer ceux qui ont pu se coller entre eux pendant le séchage [Fenni. 2020].

*Figure 2.9 : Appareil pour le calibrage (FREWITT)*



- **Lubrification :** Le processus de lubrification consiste à transformer le granulé calibré dans la collette, ajouter le croscarmellose sodique et ajouter le stéarate de magnésium [Registre de saidal. 2022].

- **La compression** : La compression est réalisée à l'aide d'une machine rotative KILLIAN RTS 32. Après compression, des analyses physiques sont réalisées. Les comprimés conformes ainsi obtenus sont collectés dans des récipients en acier inoxydable avec des sacs étiquetés en polyéthylène [Registre de saidal. 2022].



*Figure 2.10 : Machine à compression rotative*

- **Conditionnement** : Il implique l'emballage des comprimés afin de garantir leur conservation. Le conditionnement a pour fonction de fournir un élément d'identification et d'information, c'est-à-dire une étiquette et une notice comprenant les instructions d'utilisation, les précautions à prendre et le numéro du lot de fabrication

Le conditionnement secondaire consiste au remplissage des blisters dans les étuis, remplissage des notices et mettre les Vignettes.

Le conditionnement tertiaire : Emballé dans les cartons, Etiquetage [Araar et al. 2019].



*Figure 2.11 : (a) Le conditionnement primaire, (b) Le conditionnement secondaire, (c) Conditionnement tertiaire*

### **Conclusion**

Le Coparalган® (400 mg / 20 mg) est un médicament à base de deux principes actifs (paracétamol et codéine) importé de Chine. Il est mis en place à plusieurs étapes et soumis à différentes analyses physico-chimiques afin de vérifier la conformité du produit fabriqué par SAIDAL aux normes internationales en matière de médicaments et de procurer aux patients un médicament sécurisé, efficace et de première qualité afin de soulager la douleur et d'améliorer leur humeur.

# Chapitre 3 : Analyses et contrôle de la qualité du coparalgan®

*Ce chapitre présente tous les résultats des divers suivis et contrôles effectués à toutes les étapes de notre produit fini COPARALGAN®, ainsi que leurs matières premières. Les tests médicamenteux sont des méthodes physico-chimiques utilisées pour le contrôle. Ces tests visent à confirmer l'identité d'une substance en la confrontant aux normes de la Pharmacopée européenne.*

### 3.1. Lot d'un médicament

Un lot est défini comme la quantité précise de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de manière à ce qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites précises (Figure 3.1). Si la production est en continu, un lot peut représenter une partie spécifique de la production. On peut attribuer un numéro de lot aux matières premières, aux articles de conditionnement, au lot de production des produits intermédiaires et aux produits finis (Tableau 3.1) [Baptiste. 2019].

Le dossier de lot est composé de tous les documents accessibles à tout moment, qui représentent l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et futur de chaque lot. Donc un dossier de lot est défini comme « l'ensemble des documents liés à la production d'un lot de produit en vrac ou de produit fini ».

**Tableau 3.1** : Lot du COPARALGAN® étudié

N° de lot	Date de fabrication
Lot 615	10 / 03/ 2024



*Figure 3.1* : Lot pharmaceutique

### 3.2. Analyses physico-chimiques

#### 3.2.1. Taux d'Humidité

Avant de passer à la compression, il est nécessaire de prélever deux échantillons. On mesure le taux d'humidité sur une prise d'essai de 10 g à une température de 105 °C pendant 15 minutes en utilisant un dessiccateur infrarouge (Figure 3.2.) [Hadiby. 2020].

*Figure 3.2* : Dessiccateur infrarouge



D'après les résultats de tableau (3.2), le taux d'humidité de Lot 615 est conforme aux normes (2% - 4%).

**Tableau 3.2 : Résultat de taux d'humidité de COPARALGAN®**

	Lecture	Normes	Résultat
Humidité	3.84 %	< 4 %	Conforme

### 3.2.2. Uniformité de la masse

Le test d'uniformité de la masse concerne les produits pharmaceutiques solides, en particulier les comprimés. Il garantit que pendant la fabrication, la distribution du mélange initial de poudre ou de granules en unités de prises (chaque comprimé) a été assez précise et homogène afin d'assurer une même masse et donc une même teneur en principe actif pour tous les comprimés du même lot spécifique [Araar et al. 2019].

Un total de 20 comprimés est prélevé de manière aléatoire et pesé à l'aide d'une balance de précision de 1mg (Figure 3.3).



**Figure 3.3 : Balance analytique**

D'après ce test (Tableau 3.3) on peut dire qu'on a une uniformité de masse pour lot 615 et elle est comprise dans les limites acceptées [560.5- 624.5] mg.

Tableau 3.3 : Les résultats de mesure de poids pour LOT 615 de Coparalgan®

Analyse LOT 615	Norme [564-624] mg			Observation
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	
1	588	592	595	<b>Conforme</b>
2	585	584	565	
3	584	587	585	
4	597	584	599	
5	595	592	593	
6	591	582	595	
7	554	587	597	
8	586	593	590	
9	583	585	593	
10	596	595	591	
11	588	592	586	
12	583	590	591	
13	578	588	596	
14	599	581	591	
15	590	593	590	
16	589	591	578	
17	585	595	592	
18	589	586	580	
19	599	582	582	
20	585	589	595	
<b>Poids moyen</b>	589,95	588,65	589,55	

### 3.2.3. Test de poids moyen

Cet essai consiste à peser 10 comprimés pour chaque lot et vérifie par la suite le poids moyen:

$$P_m = \frac{P_t}{N_c}$$

Avec :  $P_m$  : Le poids moyen,  $P_t$ : poids totale et  $N_c$  : nombre de comprimés [Araar et al. 2019].

Selon les résultats présentés dans tableau (3.4), il est peut conclure que le poids moyen des comprimés pour les trois essais est conforme à la norme.

**Tableau 3.4 : Résultat de poids moyen de Coparalgan®, Lot 615**

LOT 615	Résultats		
Le poids de chaque comprimé (mg)	Essai 1	Essai 2	Essai 3
CP 1	588	592	595
CP 2	585	584	565
CP 3	584	587	585
CP 4	597	584	599
CP 5	595	592	593
CP 6	591	582	595
CP 7	594	587	597
CP 8	586	593	590
CP 9	586	585	593
CP 10	583	595	591
<b>Poids moyens</b>	589.4	589.05	590.0

### 3.2.4. Test de friabilité

L'objectif de cet essai est de garantir que les comprimés ne seront pas endommagés lors de l'opération de pelliculage, de conditionnement et de transport. L'altération, l'abrasion de la surface des comprimés ce qui peut entraîner leur friabilité, voire leur rupture par chocs mécaniques ou attrition.

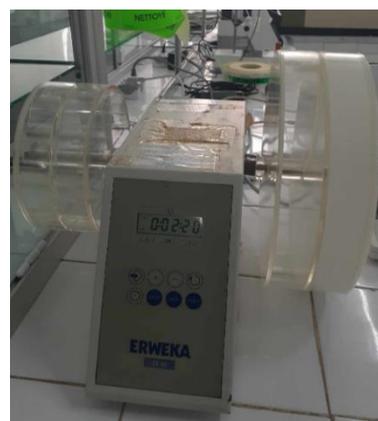


Figure 3.4 : Friabilimètre ERWEK

Afin de procéder au test de friabilité, on prélève une masse d'environ 6.5 g de comprimés (nombre entier). Ces comprimés sont ensuite dépoussiérés et pesés afin d'obtenir la masse d'échantillon avant l'essai (P1). Dans un second temps, les comprimés sont introduits dans un tambour (Figure 3.4). Une fois le test terminé, les comprimés sont collectés et pesés une nouvelle fois afin d'obtenir la masse d'échantillon après l'essai (P2).

On détermine la friabilité par la relation suivante :

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

**P1** : masse d'échantillon avant essai.

**P2** : masse d'échantillon après essai [Abainia et al .2021].

Tableau 3.5 : Résultats de test de friabilité de Coparalgan®

N° de Lot	Les essais	P1 (g)	P2(g)	Friabilité%	Résultat
Lot 615	Essai 1	6.512	6.482	0.46	Conforme
	Essai 2	6.401	6.380	0.32	
	Essai 3	6.510	6.470	0.61	

Les résultats indiquent que le test de friabilité effectué sur lot 615 est conforme ( $F \leq 1\%$ ), ce qui signifie que ces comprimés peuvent faire face à toutes les manipulations nécessaires (chocs mécaniques, frottements, attrition) jusqu'à leur utilisation.

### 3.2.5. Test de la dureté et de l'épaisseur

La dureté est l'énergie requise (en Newton) pour entraîner la rupture par écrasement du comprimé. L'étude a été effectuée sur un Duromètre de type « ERWEKA ». Ce test est réalisé sur 10 comprimés [Boutata. 2018].



Figure 3.5 : Appareil Duromètre.

D'après les résultats précédents on trouve que la dureté et de l'épaisseur de lot 615 est dans la norme donc conforme.

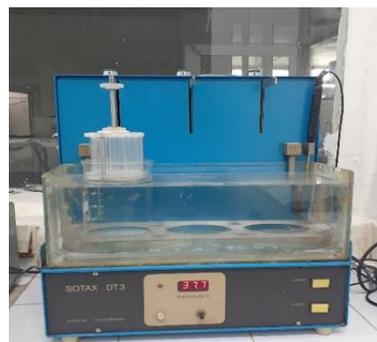
Tableau 3.6 : Résultats de test de dureté et de l'épaisseur

N° Lot 615	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Norme
Moyenne de la dureté	4.4	4.38	4.43	4.	5-12 KP
Moyenne de l'épaisseur	9.2	10.2	8.9	7.9	4.4 et 4.6 mm

### 3.2.6. Test de délitement

Ce test vise à évaluer le délai de désintégration des comprimés dans un milieu liquide agité. A la température à 37 °C, on place 6 comprimés dans les colonnes du déliteur et recouvre les comprimés de pastilles. Ensuite, on met le déliteur (Figure 3.6) en marche jusqu'à ce qu'ils se désagrègent complètement. [Madani et al. 2022].

**Figure 3.6 : Appareil de délitement**



Les comprimés doivent être dissous en moins de 15 minutes (Norme). Le temps obtenu (Tableau 3.7) est d'environ 1 min et 30s, ce qui est extrêmement satisfaisant.

**Tableau 3.7 : Résultats de test de délitement de COPARALGAN®**

	<b>Norme</b>	<b>Temps de désagrégation (délitement) (min)</b>
<b>Lot 615</b>	≤ 15 minutes	1 min 30 sec

### 3.2.7. Vérification de l'aspect des comprimés

En observant les comprimés à l'œil nu, on peut détecter des imperfections dans leurs éléments (forme, couleur, texture) qui peuvent être des signes d'un problème de production ou de conservation. L'analyse a été réalisée en utilisant un test organoleptique, qui est indispensable dans le processus de caractérisation d'une substance du produit.

**Tableau 3.8 : Résultats de test de l'aspect des comprimés**

<b>Aspect</b>	<b>Lot N° 615</b>
Forme et apparence	Produit plat, lisse, sécable, sans fissures ni collage.
Gout	Légèrement Amer
Couleur	Blanche
Odeur	Sans odeur

Après avoir examiné visuellement le lot 615 du COPARALGAN®, l'échantillon présente les mêmes critères de couleur, d'odeur, de goût et de forme. Cet aspect respecte les normes requises.

### 3.2.8. Identification et dosage des principes actifs du Coparalغان®

La chromatographie en phase liquide haute performance (ou haute pression) HPLC est une technique d'analyse qualitative et quantitative qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange liquide, même à l'état de traces. Très utilisée pour les dosages de médicaments en raison de sa haute résolution, sensibilité et capacité à séparer les principes actifs des excipients et impuretés [Araar et al. 2019]

Figure 3.7 : Appareil d'HPLC

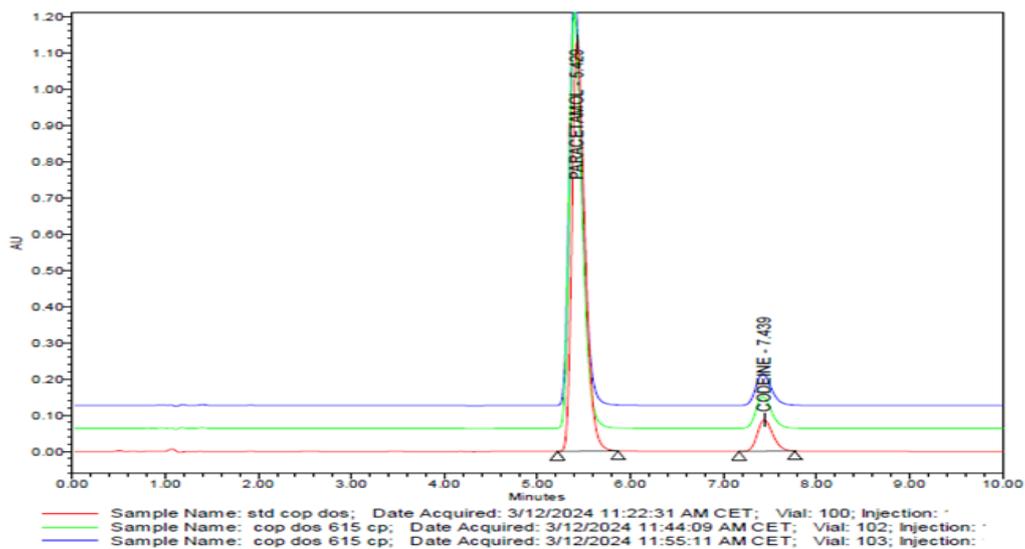


Figure 3.8 : Courbe de dosage des principes actifs par HPLC.

**Tableau 3.9 :** Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de COPARALGAN® de lot 615.

CP	Surface de pic		Teneur en (mg/Cp)		Norme	Observation
Lot	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	Codéine	[19_21]	Conforme
	11056339	1018096	405.1	20.4 mg	[380_420]	

Les tests de dosage de codéine et de paracétamol ont révélé que les composants actifs des comprimés de COPARALGAN® 400mg/20mg ont été libérés à des taux moyens très similaires et les échantillons des deux lots de COPARALGAN® 400mg/20mg répondent aux normes attendues.

### 3.2.9. Test de dissolution

Le test de dissolution est un procédé analytique essentiel dans l'industrie pharmaceutique. Il mesure la vitesse et l'étendue de la libération d'un principe actif à partir d'une forme galénique solide (comprimé, gélule) dans un milieu de dissolution approprié. Ce test est crucial pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments [Abainia et al. 2021].



**Figure 3.9 :** Appareil du test de dissolution

**Tableau 3.10** : Résultat de l'analyse de dissolution par HPLC de coparalган® lot 615

Cp	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	Codéine		
1	26002766	2616228	96.4	100	≥75%	<b>Conforme</b>
2	25793219	2511838	95.6	98.8		
3	26976026	2571240	100.0	100		
4	25806998	2513443	95.7	98.9		
5	25789313	2542745	95.6	100		
6	25726988	2602223	95.4	100		

Après avoir examiné les résultats obtenus sur les 6 comprimés contrôlés, il est observé que tous les comprimés présentent un pourcentage dissous supérieur à (75%) du premier niveau de la teneur théorique après 30 minutes. Il est conclu en se basant sur la pharmacopée européenne 8ème édition que le lot 615 de CO-PARALGAN® 400mg/20mg répond aux normes requises.

### Conclusion

Finalement, il est possible de conclure que les résultats physico-chimiques de contrôle du produit semi-fini et fini obtenus respectent les normes requises par les pharmacopées européenne et britannique. Ainsi, le médicament étudié (COPARALGAN 400 mg / 20 mg) peut être commercialisé.

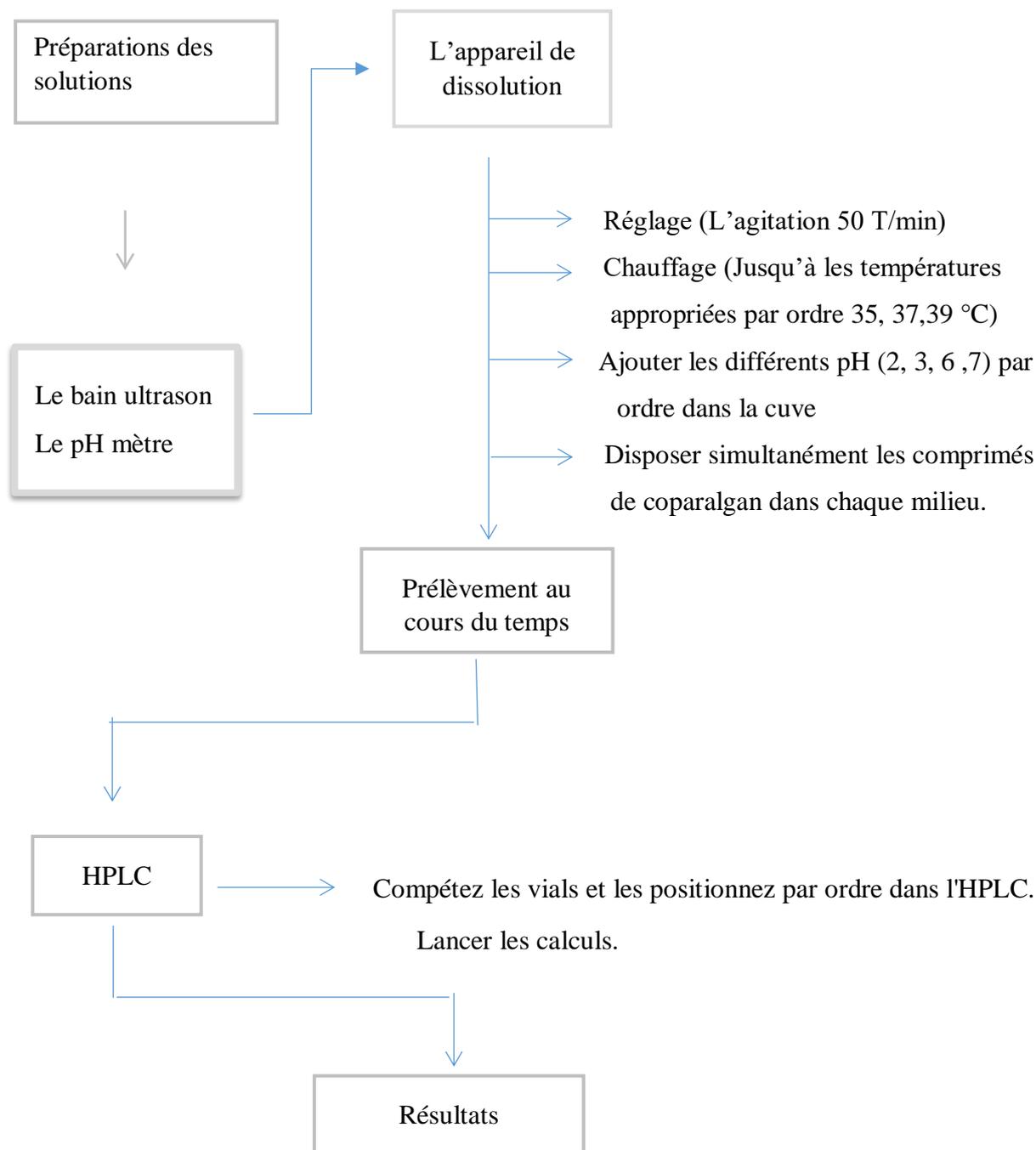


# Chapitre 4 : Optimisation des paramètres de dissolution du Coparalgan®

*Dans cette partie expérimentale, nous avons réalisé une étude visant à optimiser les paramètres (pH, température) qui influent sur les propriétés physico-chimiques d'un médicament générique coparalgan® afin de comprendre leur pharmacocinétique et leur efficacité dans un l'environnement correspondant approximativement à de l'estomac humain.*

#### 4.1. Préparations des échantillons et le test de dissolution

Nous visons à étudier de manière expérimentale la dissolution de coparalgan® dans différents milieux de pH et de températures en utilisant l'appareil de dissolutest, puis à analyser les résultats des analyses par HPLC. La figure 4.1 résume les différentes étapes suivies pour effectuer cette étude.



**Figure 4.1 :** Schéma détaillé des étapes suivie pour l'étude de la dissolution de Coparalgan®

Le test de dissolution a été effectué à l'appareil de dissolution montré à la figure 4.2. Après le chauffage de l'appareil, les différentes solutions sont ajoutées par ordre dans la cuve de dissolution (en verre). Ensuite, on attend jusqu'à ce que la température arrive, puis disposer simultanément les comprimés de coparalgan® dans chaque milieu. On effectue un prélèvement en fonction du temps. Les vials (échantillons) sont analysés à l'aide de HPLC.



**Figure 4.2 :** Les étapes de dissolution du coparalgan®

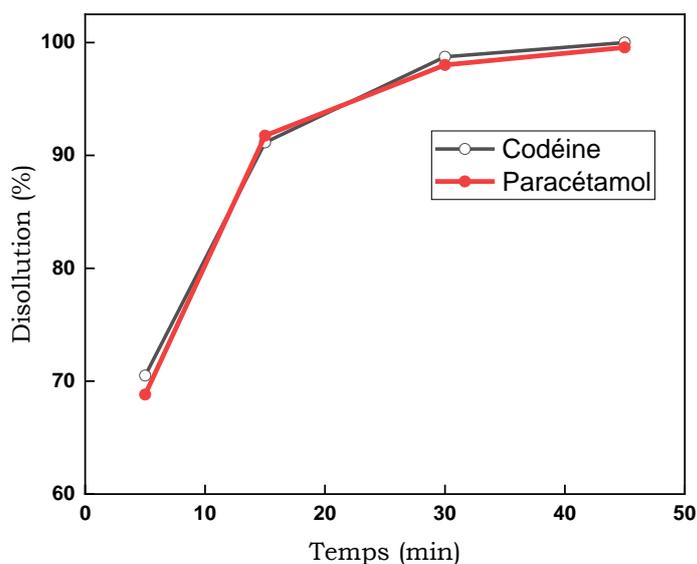
#### 4.2. Etude de l'influence du pH:

- Milieu de pH = 2 :

Les résultats obtenus pour la dissolution du Codéine et du paracétamol obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 1-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.1).

**Tableau 4.1:** La dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu à pH=2.

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	70.5	68.81
15	91.15	91.75
30	98.73	98.01
45	100	99.56



**Figure 4.3:** La dissolution de la codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=2

Cette courbe représente la dissolution de la codéine et du paracétamol dans un milieu de pH=2 et une température de 37°C, on observe que :

- Le profil de dissolution de la codéine est plus élevé que celui du paracétamol avec l'augmentation du temps de dissolution.
- La codéine se dissout complètement après 45 minutes, tandis que le paracétamol est dissout à 99.56 %.
- Les deux principes actifs sont dissouts plus rapidement au début, puis ralentit progressivement.

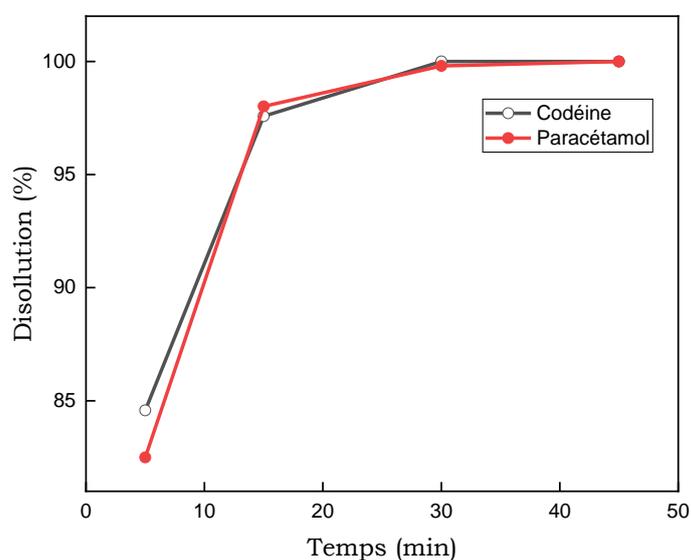
Ceci est dû à la structure moléculaire de la codéine est plus polaire que celle du paracétamol. Cela favorise également sa solubilité accrue dans un environnement acide.

- *Milieu à pH = 3 :*

Les résultats obtenus pour la dissolution de la codéine et du paracétamol obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 2-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées dans le tableau (4.2).

**Tableau 4.2 :** La dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu de pH=3

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	84.58	82.5
15	97.58	98.01
30	100	99.8
45	100	100

**Figure 4.4:** La dissolution de la codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=3

La courbe (Figure 4.4) illustre la dissolution temporelle de la codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=3 et à une température de 37°C. La codéine met en évidence une dissolution rapide qui augmente progressivement au fil du temps, atteignant ainsi dissolution complète 100% en environ 30 minutes et Le paracétamol révèle une dissolution pratiquement totale de 99.8% aussi en 30 minutes se stabilise et se complète à 100 % en 40 min pour les deux principes actifs.

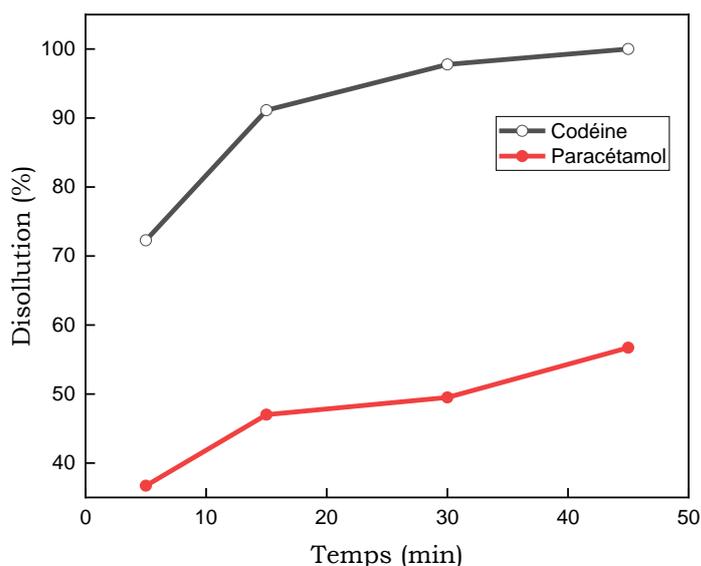
Ceci est dû sous une forme protonée ionisée de la codéine (une base faible) ce qui augmente sa solubilité et reste relativement stable et le paracétamol comme avec la codéine reste stable il demeure soluble et généralement stable dans des conditions acides.

- Milieu pH = 6 :

Les résultats obtenus pour la dissolution de Codéine et du paracétamol obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 3-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.3).

**Tableau 4.3:** La dissolution de codéine et du paracétamol dans le milieu de pH=6

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	72.28	36.71
15	91.13	47.01
30	97.78	49.5
45	100	56.7



**Figure 4.5:** La dissolution de codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=6

La courbe montrée à la figure 4.5 représente la dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu de pH=6 et une température de 37°C, on constate que :

- La vitesse de dissolution de la codéine est rapide, tandis que celle du paracétamol est lente.
- Après 45 minutes, la codéine se dissout entièrement, tandis que le paracétamol se dissout très lentement à 56.7 % seulement.

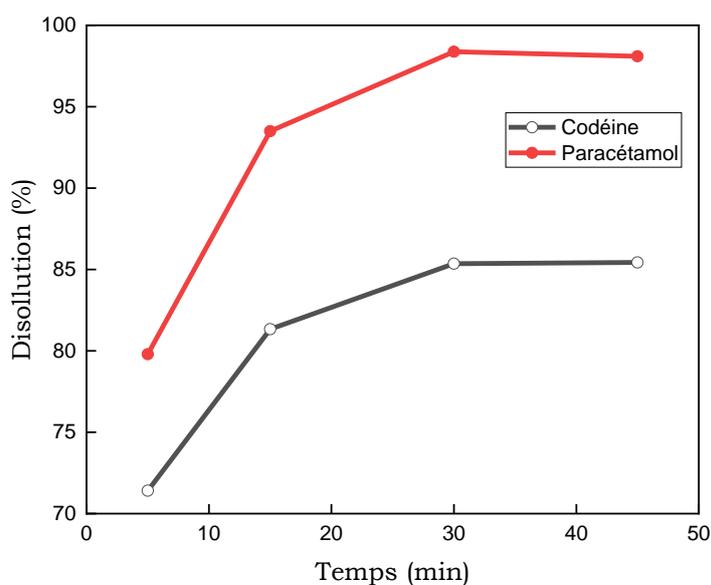
Cela s'explique par la codéine est une base faible, elle peut être en partie ionisée, ce qui accroît sa solubilité dans l'eau. En revanche, le paracétamol est un acide faible qui peut ne pas être ionisé de manière adéquate pour que sa solubilité soit élevée. En général, les substances non ionisées sont moins solubles dans l'eau.

- *Milieu pH = 7 :*

Les résultats obtenus pour la dissolution de Codéine et du paracétamol obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 4-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.4).

**Tableau 4.4:** La dissolution de codéine et de paracétamol dans le milieu de pH=7

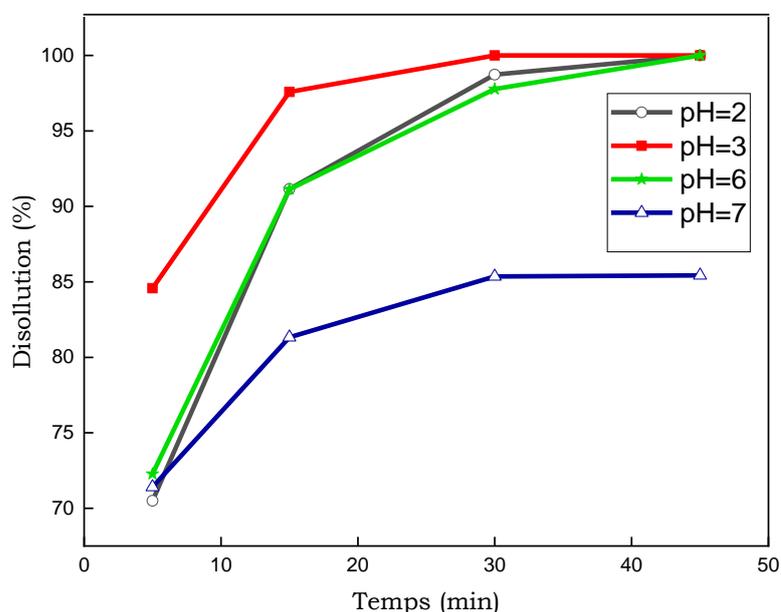
Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	71.41	79.8
15	81.33	93.5
30	85.36	98.38
45	85.43	98.5



**Figure 4.6:** La dissolution de codéine et du paracétamol dans un milieu à pH=7

La courbe (Figure 4.6) présente la dissolution de la codéine et du paracétamol en fonction du temps, à un pH=7 et une température de 37°C. Selon Les pourcentages de dissolution le paracétamol indique une vitesse de dissolution initiale plus rapide que la codéine et atteint presque une dissolution complète (98%) en 20-30 minutes. La codéine atteint environ 75% de dissolution en 10 minutes, 85% en 20 minutes, et se stabilise à 85% jusqu'à 45 minutes. Le paracétamol a une solubilité intrinsèque élevée à pH neutre, favorisant une dissolution rapide le contraire de codéine qui présente une solubilité réduite en raison de sa forme non ionisée mais reste stable chimiquement.

#### 4.2.1. L'influence des différents pH sur la dissolution de codéine



**Figure 4.7:** La dissolution de la codéine dans différents pH

Cette courbe représente la dissolution de la codéine dans différentes pH et température de 37°C, on remarque que :

A pH= 3 : La dissolution atteint presque 100% très rapidement et se stabilise.

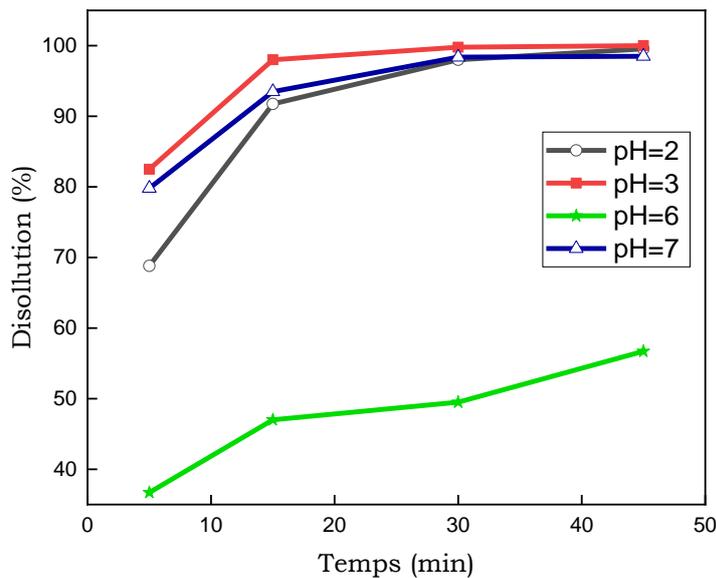
A pH= 2 : La dissolution atteint aussi presque 100 %, mais de manière un peu plus graduelle par rapport à pH 3

A pH= 6 : La dissolution suit une tendance similaire, atteignant presque 100% vers la fin de la période d'observation.

A pH= 7 : Bien que la dissolution soit plus initialement, elle continue d'augmenter de manière régulière, atteignant environ 90% à la fin de la période.

Cela signifie que les milieux acides et légèrement acides (2, 3 et 6) favorisent la dissolution de codéine, tandis qu'un pH neutre (7) ralentit ce processus.

#### 4.2.2. L'influence des différents pH sur la dissolution de paracétamol



**Figure 4.8:** La dissolution du paracétamol dans différents pH

La courbe présente la dissolution du paracétamol dans les différents milieux de pH (2, 3, 6, 7) en fonction du temps.

A pH=2 : Dissolution initiale d'environ 75 % à 10 minutes. Et atteint environ 98.01 % à 30 minutes. Le paracétamol montre une solubilité modérée et stabilité adéquate à environ 99.56% après 45 minutes dans ce milieu.

A pH=3 : La dissolution initiale a atteint environ 85% à 10 minutes, puis a rapidement atteint 100% à 20 minutes, ce qui a entraîné une excellente stabilisation.

A pH=6 : Dissolution atteint environ 49.5% à 30 minutes avec une stabilisation à environ 56.7% jusqu'à 45 minutes.

A pH=7 : Dissolution initiale d'environ 93.5% à 15 minutes et atteint 98.39% à 30 minutes avec une Stabilisation satisfaisantes jusqu'à 45 minutes.

La dissolution du paracétamol dans pH=3 et pH=7 plus favorables atteignant presque 100% en 20 à 30 minutes grâce à une ionisation partielle et une meilleure interaction avec l'eau, et pour le pH=2 permet une bonne dissolution mais est légèrement moins efficace que pH=3 et pH=7. Le pH=6 est le moins favorable, avec une dissolution qui se stabilise à seulement presque 60%.

Ces différences montrent que le paracétamol se dissout mieux dans un milieu neutre ou acide qui favorise la dissolution rapide et complète du paracétamol, ce qui est essentiel pour une absorption efficace et une action thérapeutique rapide.

### 4.3. Etude de l'influence de la température sur la dissolution du coparalgan®

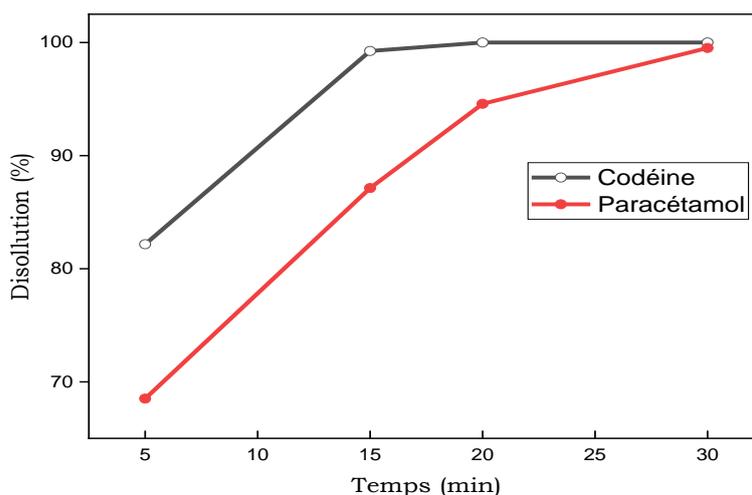
#### 4.3.1. Dans un milieu à pH = 2 :

- T= 35°C :

Les résultats obtenus pour la dissolution du Coparalgan® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 5-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.7).

**Tableau 4.5:** La dissolution du coparalgan® dans la température 35 °C

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	82.16	68.51
10	99.25	87.13
20	100	94.58
30	100	99.51



**Figure 4.9:** La dissolution du Coparalgan® à la  $T = 35^{\circ}\text{C}$

Cette courbe représente la dissolution du Coparalgan® à une température de  $35^{\circ}\text{C}$ . Il est clair que :

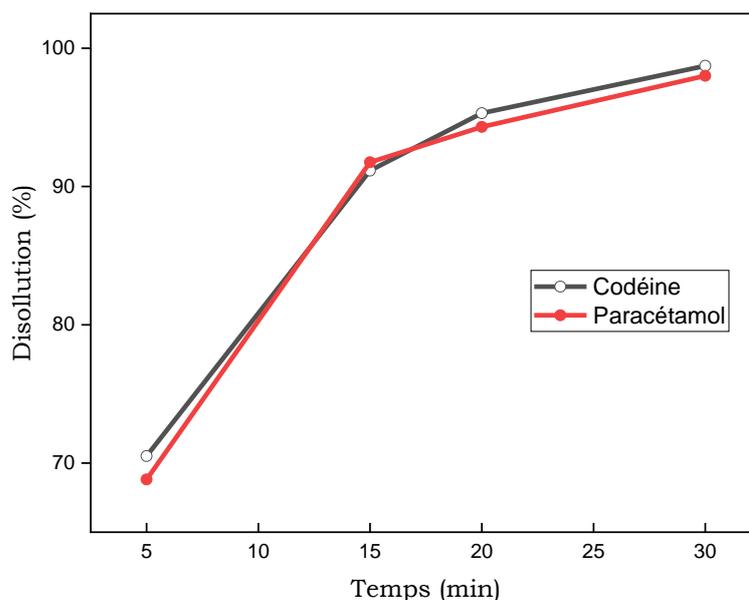
- La codéine se dissout plus rapidement et de manière plus complète que le paracétamol à  $35^{\circ}\text{C}$ .
- A 20 minutes, la codéine est complètement dissoute (100%), tandis que le paracétamol est dissout à 94.58%.

Cela peut être dû à plusieurs facteurs, tels que la solubilité intrinsèque des substances, leur structure chimique, ou d'autres propriétés physico-chimiques qui influencent leur interaction avec le solvant à cette température.

Les résultats obtenus pour la dissolution du Coparalgan® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 6-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.8).

**Tableau 4.6:** La dissolution du coparalgan® dans la température  $37^{\circ}\text{C}$

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	70.5	68.81
10	91.15	91.75
20	95.3	94.31
30	98.73	98.01



**Figure 4.10:** La dissolution du Coparalgan® à la  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$

Cette courbe représente la dissolution du Coparalgan® à une température de  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , on a constate que :

- A  $37^{\circ}\text{C}$ , les profils de dissolution de codéine et du paracétamol sont très semblables.
- Les deux principes actifs atteignent tous deux une dissolution presque complète plus rapidement après 45 minutes.

Cela implique que dans l'organisme humain, les deux principes actifs se dissoudront entièrement et de manière efficace, ce qui facilitera leur libération et leur absorption.

La température de  $37^{\circ}\text{C}$  correspond à la température corporelle humaine, ce qui signifie que la courbe représente la dissolution du Copralgan® dans les conditions physiologiques normales.

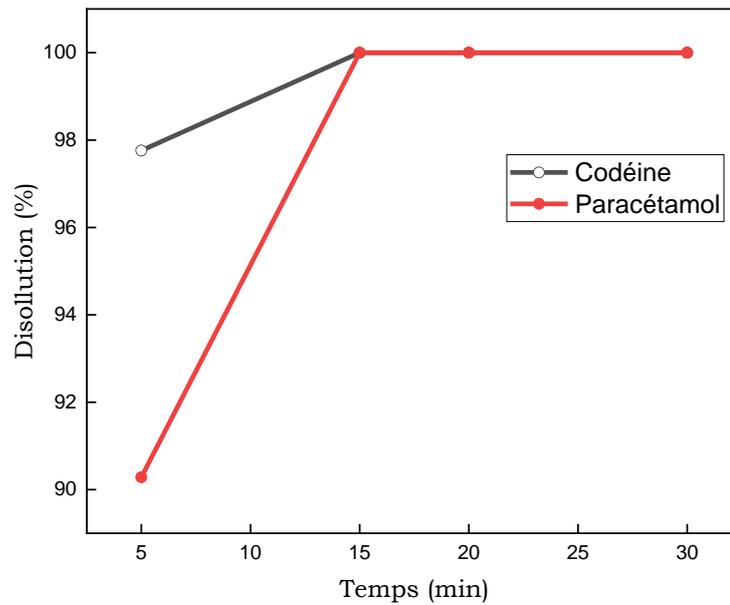
• **T =  $39^{\circ}\text{C}$  :**

Les résultats obtenus pour la dissolution du Coparalgan® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 7-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.9).

**Tableau 4.7:** La dissolution du coparalgan® dans la température  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol

5	97.76	90.28
10	100	100
20	100	100
30	100	100



**Figure 4.11:** La dissolution du Coparalgan® à la  $T = 39^{\circ}\text{C}$

Cette courbe représente la dissolution du Coparalgan® à une température de  $39^{\circ}\text{C}$ , on observe que :

- La dissolution initiale de la codéine est rapide, tandis que celle du paracétamol est plus lente.
- A 10 minutes, les deux principes actifs atteignant une dissolution complète et reste stable par la suite.

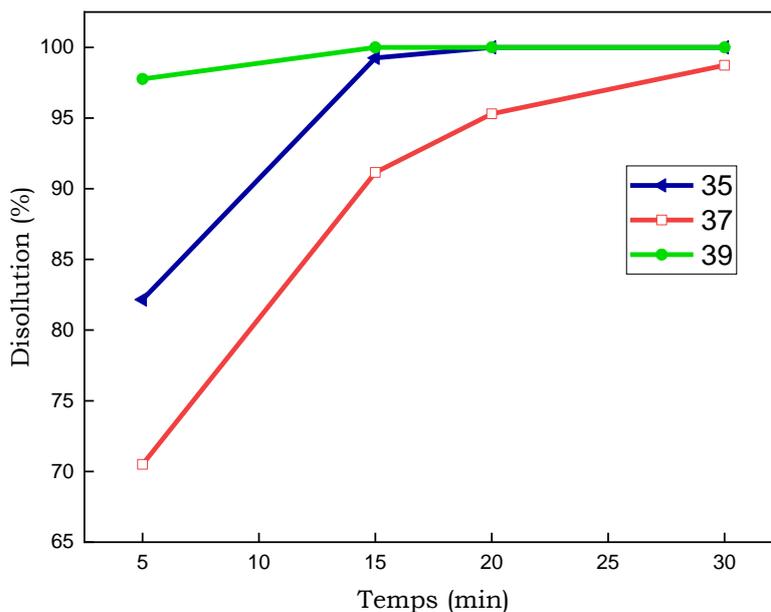
La dissolution rapide à  $39^{\circ}\text{C}$ , cela suggère que les deux principes actifs peuvent être rapidement disponibles dans les conditions de température corporelle élevée, où une action rapide des médicaments est recherchée.

### 4.3.2. L'influence la température sur la dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu à pH=2 :

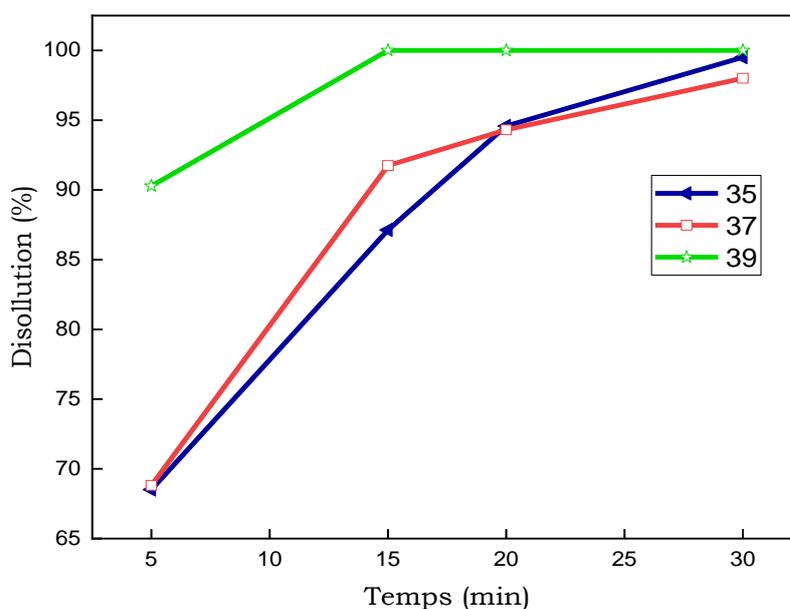
Les résultats de la dissolution de la codéine et du paracétamol par HPLC sont illustrés dans la figure 8-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées dans le tableau (4.8).

**Tableau 4.8:** La dissolution de codéine et du paracétamol des différentes températures à pH=2

Temps (min)	Dissolution de codéine en %		
	35°C	37°C	39°C
5	82.16	70.5	97.76
15	99.25	91.15	100
20	100	95.3	100
30	100	98.73	100
Temps (min)	Dissolution du paracétamol en %		
	35°C	37°C	39°C
5	68.51	68.81	90.28
15	87.13	91.75	100
20	94.58	94.31	100
30	99.51	98.01	100



**Figure 4.12:** La dissolution de la codéine dans différentes températures



**Figures 4.13:** La dissolution du paracétamol dans différentes températures

Toutes les températures étudiées (35°C, 37°C, 39°C) sont favorables à la solubilité et à la dissolution efficace de la codéine et du paracétamol dans un environnement acide (pH 2). Il est préférable que la température corporelle soit de 37 °C afin de favoriser une absorption rapide et efficace de ses médicaments dans le corps. Même si on observe des légères variations de solubilité puissante avec des températures légèrement plus élevées ou plus

basses, elles peuvent avoir peu d'influence sur l'efficacité de la dissolution et de l'absorption des médicaments.

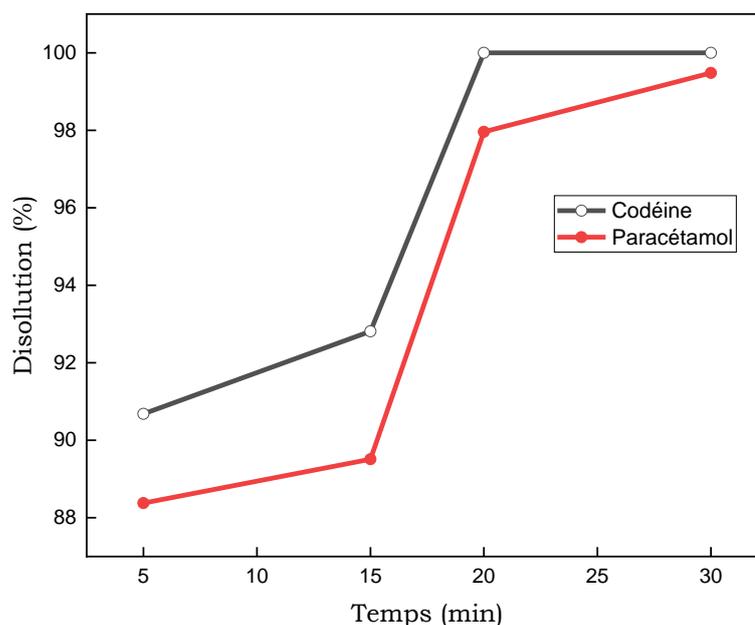
#### 4.3.3. Dans un milieu à pH = 3 :

- T 35°C :

Les résultats obtenus pour la dissolution du coparalgan® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 9-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.11).

**Tableau 4.9:** La dissolution du coparalgan® dans la température 35°C

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	90.68	88.38
15	92.81	89.51
20	100	97.96
30	100	99.48



**Figure 4.14:** La dissolution du coparalgan® à la T = 35°C

La courbe illustre la dissolution des deux principes actifs dans un milieu à pH=3 et à une température de 35°C. La codéine se dissout initialement à 92% à 10 minutes, puis à 100% en 20 minutes, tandis que le paracétamol se dissout initialement à 88% à 10 minutes, atteignant 97% en 20 minutes et se stabilisant à 99.48% en 30 minutes. La dissolution du paracétamol a une vitesse légèrement plus lente que celle de la codéine, mais elle atteint

une dissolution importante. La codéine se dissout rapidement et complètement, ce qui indique qu'elle est hautement soluble à pH=3, même à une température légèrement inférieure à la normale.

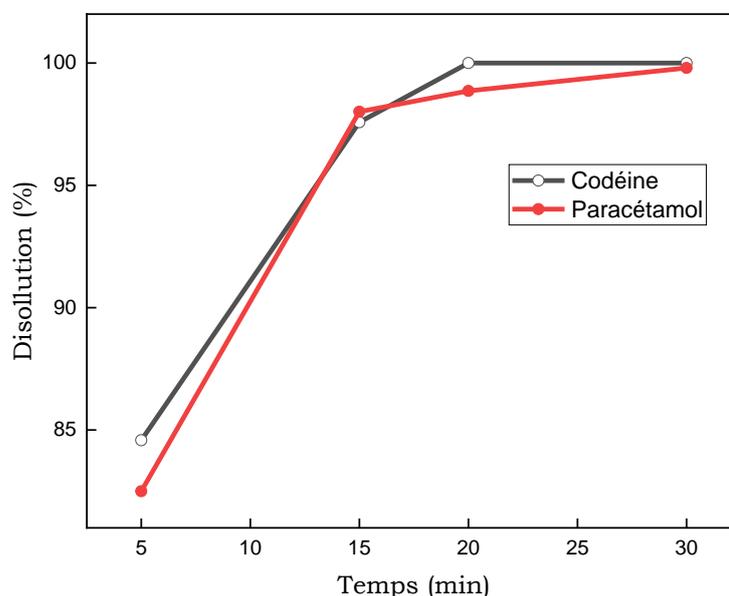
- **T=37°C :**

Les résultats obtenus pour la dissolution du Coparalgen® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 10-Annexe.

Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.12).

**Tableau 4.10:** La dissolution du coparalgen® dans la température 37°C

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	84.58	82.5
15	97.58	98.01
20	100	98.86
30	100	99.8



**Figure 4.15:** La dissolution du coparalgen® à la T = 37°C

La courbe présente la même dissolution des deux principes actifs du médicament Coparalgen® en fonction du temps dans le même milieu de pH=3 mais dans la température corporelle du corps humain 37°C. Les deux composés montrent une

augmentation rapide de la dissolution, atteignant environ 97.58% - 99% à 15 minutes. La pente des courbes indique que la dissolution est très rapide durant cette période, ce qui est typique pour des composés facilement solubles dans ces conditions. La courbe de la codéine atteint un taux de 100% un peu avant celui du paracétamol, mais les variations sont minimales. La solubilité de la codéine est favorisée par l'environnement acide (pH=3), qui protone la codéine en ion codéinium, et le paracétamol montre un profil très similaire et efficace aussi. Cela montre que les deux composés sont hautement solubles à pH=3 et à 37°C.

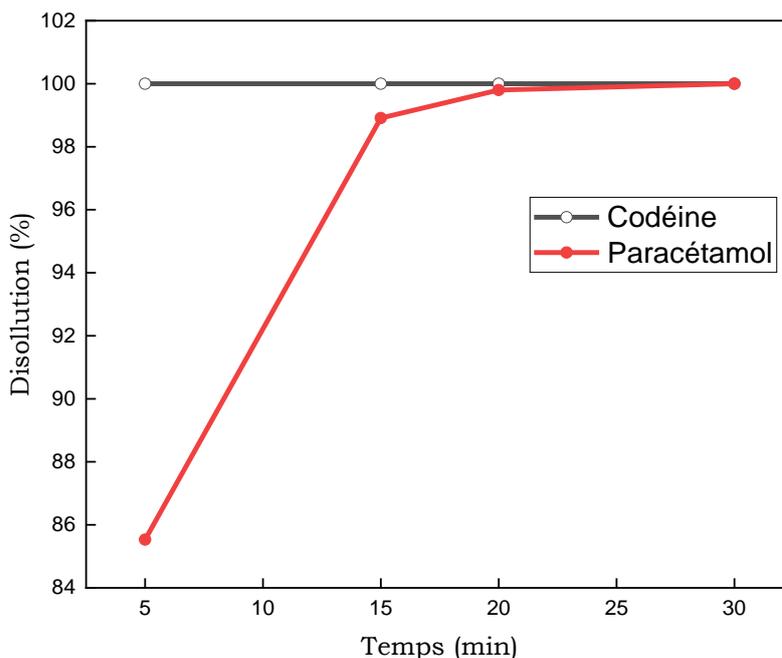
- **T=39°C:**

Les résultats obtenus pour la dissolution du coparalgan® obtenus par HPLC sont montrés dans la figure 11-Annexe.

Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées au tableau (4.13).

**Tableau 4.11:** La dissolution du coparalgan® dans la température 39°C

Temps (min)	Dissolution en %	
	Codéine	Paracétamol
5	100	85.53
15	100	98.91
20	100	99.8
30	100	100



**Figure 4.16:** La dissolution du coparalgan® à la  $T = 39^{\circ}\text{C}$

La courbe représentée est identique à celle précédente, mais dans des conditions de température différentes  $T = 39^{\circ}\text{C}$ .

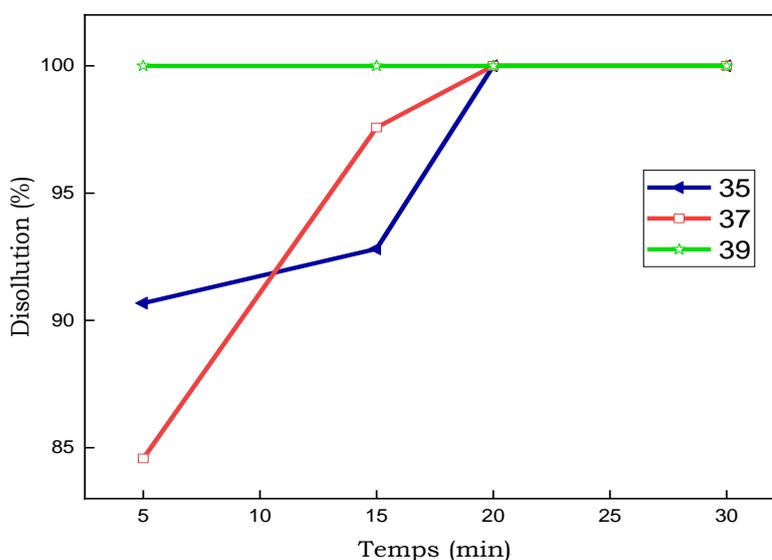
La température de  $39^{\circ}\text{C}$  favorise la solubilité des deux composés, ce qui facilite une dissolution rapide et complète des deux principes actifs, tels que la codéine. La stabilisation à 100% de dissolution indique que la codéine est complètement dissoute cette température et ce milieu acide après que 5 minutes. Pour le paracétamol, on observe une augmentation de sa dissolution au fil du temps jusqu'à atteindre une dissolution complète en 30 minutes. Cela suggère que ces composés sont parfaitement adaptés pour une absorption rapide dans le corps humain. Les variations légères dans les temps de dissolution au début peuvent être attribuées aux caractéristiques intrinsèques et les structures chimiques des deux molécules.

#### **4.3.4. L'influence de la température sur la dissolution de la codéine et du paracétamol dans le milieu $\text{pH}=3$**

Les résultats de la dissolution de la codéine et du paracétamol par HPLC sont illustrés dans la figure 12-Annexe. Les valeurs de l'analyse des courbes de séparation chromatographique sont regroupées dans le tableau (4.12).

**Tableau 4.12 :** La dissolution de la codéine et du paracétamol des différentes températures à  $pH = 3$ .

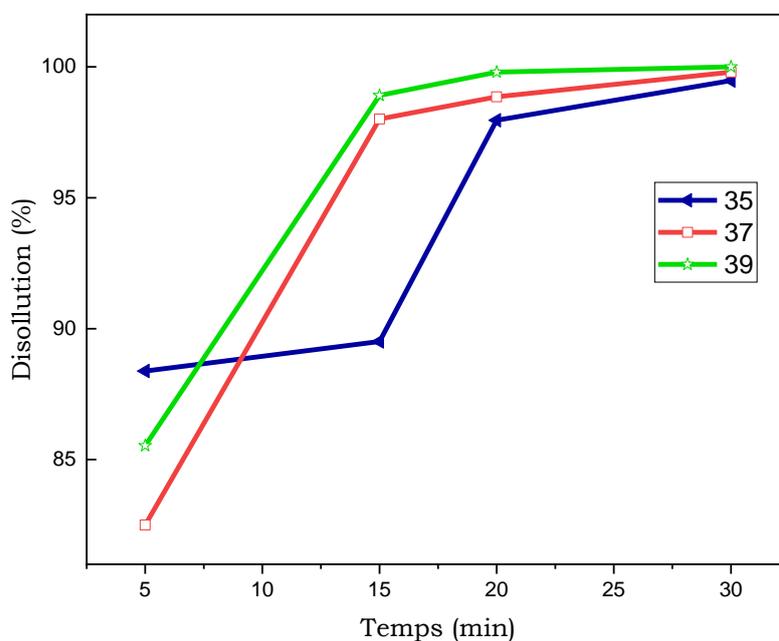
Temps (min)	Dissolution de codéine en %		
	35°C	37°C	39°C
5	90.68	84.58	100
15	92.81	97.58	100
20	100	99.8	100
30	100	100	100
Temps (min)	Dissolution du paracétamol en %		
	35°C	37°C	39°C
5	88,38	82,5	85,53
15	89,51	98,01	98,91
20	97,96	98,86	99,8
30	99,48	99,8	100



**Figures 4.17:** La dissolution de la codéine dans différentes températures

Dans l'ensemble à  $pH=3$  la solubilité et la stabilité de la codéine et le paracétamol devraient rester relativement stable dans la plage de température normale du corps humain 35°C et 39°C. Cependant la température optimale qui favorise la solubilité de coparalgan® pour la dissolution maximale et l'absorption efficace des deux principes actifs se situe autour de 37°C la température corporelle normale. Tandis que des températures élevées peuvent

potentiellement influencer la solubilité du paracétamol et de codéine en raison de processus thermiques mais cela devrait rester dans des limites acceptables pour leur efficacité thérapeutique.



*Figures 4.18: La dissolution du paracétamol dans différentes températures*

## Conclusion

Dans la lumière des résultats de l'optimisation obtenus au cours de l'analyse de la dissolution de coparalgan®, on peut constater que la solubilité des deux principes actifs la codéine et le paracétamol est fortement influencée par le pH et les températures.

- La codéine montre une solubilité plus élevée à pH=3 par rapport à pH=2 ce qui peut favoriser son absorption gastrique.
- Le paracétamol maintient une solubilité et une stabilité satisfaisantes dans une gamme de pH plus large ce qui suggère une meilleure tolérance aux fluctuations du pH dans le tractus gastro-intestinal.
- Le coparalgan® nécessite 45 minutes pour se dissoudre complètement dans un milieu à pH=2 à une température ambiante de 37°C, tandis que dans un milieu à pH=3 et à la même température, les deux principes actifs ne nécessitent même pas 30 minutes pour se dissoudre complètement.

- La température a un effet modéré sur la solubilité des deux principes actifs dans le cas de l'augmentation de la température de 37°C à 39°C (cas d'un patient malade) favorise une dissolution plus rapide, ce qui peut être bénéfique pour une action thérapeutique plus rapide, améliorant ainsi l'efficacité de l'analgésique et de l'antipyrétique.

D'après les résultats de l'analyse par HPLC, on peut conclure qu'il n'y a pas d'interaction chimique entre les deux principes actifs, la codéine et le paracétamol. Cependant, pour confirmer cette observation, on peut proposer d'autres techniques d'analyse complémentaires basées sur la simulation en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT).

## Chapitre 5 : Étude théorique de l'interaction moléculaire entre la codéine et le paracétamol par DFT

*Dans ce chapitre, nous présentons une étude complémentaire à notre étude expérimentale pour mieux comprendre la nature de l'interaction entre les deux molécules des principes actifs formant le médicament générique Coparalgan®400mg/20mg.*

## 5.1. La Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire consiste à représenter des structures moléculaires et à simuler leur comportement de manière numérique en utilisant les équations de la physique quantique Et traditionnelle. Les programmes de chimie computationnelle offrent aux chercheurs la possibilité de générer et de présenter des données moléculaires, telles que la géométrie (longueurs de liaison, angles de liaison, angles de torsion), les énergies (chaleur de formation, énergie d'activation, etc.), les caractéristiques électroniques (moments, charges, potentiel d'ionisation, affinité électronique), les caractéristiques spectroscopiques (modes de vibration, déplacements chimiques) et les caractéristiques physico-chimiques (volumes, surfaces, diffusion, viscosité, etc.) [Kerdoussi. 2021].

### 5.1.1. Principe

Modéliser une molécule implique de déterminer, à l'aide de calculs, la position des atomes qui la composent dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure. Ainsi, une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure avec une énergie plus faible [Kerdoussi. 2021].

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en deux catégories (Figure 5.1) :

- Les méthodes quantiques (semi empirique, DFT, ab initio)
- Les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

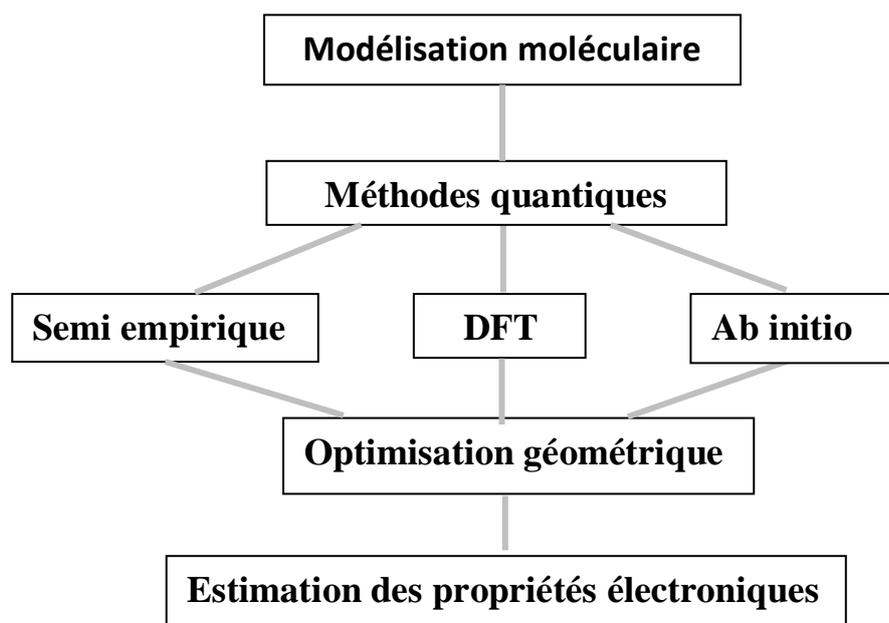


Figure 5.1: Organigramme de modélisation moléculaire de la méthode quantique.

## 5.2. Méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la densité fonctionnelle est actuellement l'une des méthodes les plus couramment employées pour calculer la structure électronique de la matière. A la différence de la méthode Hartree Fock et des méthodes post HF, les méthodes DFT se basent sur la densité électronique plutôt que sur la fonction d'onde multiélectronique. L'énergie est considérée comme une fonction de la densité électronique. La chimie théorique a pu résoudre des problèmes qui n'étaient pas encore visibles grâce à cette technique, ce qui a donné des résultats très cohérents avec les résultats expérimentaux [Kerdoussi. 2021].

Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT est la fonctionnelle BLYP (Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr).

## 5.3. Méthodes quantiques semi-empiriques

Les techniques semi-empiriques permettent de résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes à plusieurs électrons. À la différence de la méthode DFT qui prend en compte tous les électrons du système, les méthodes semi-empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence (les électrons les plus périphériques des atomes). La longueur et la complexité des calculs sont principalement causées par les intégrales bioélectroniques qui se manifestent lors du processus de résolution [Kerdoussi. 2021].

## 5.4. Logiciel de GAUSSIAN 09

Gaussian 09 est une version spécifique de Gaussian, un logiciel de chimie computationnelle largement utilisé par les chercheurs et scientifiques pour effectuer des calculs quantiques sur les molécules et les réactions chimiques. Cette version a été publiée en 2009 et comprend plusieurs améliorations et nouvelles fonctionnalités par rapport aux versions précédentes.

## 5.5. Analyse structurale de la codéine et du paracétamol

La codéine et le paracétamol sont nos composants principaux dans ce médicament étudié :

- **La Codéine** : (méthylmorphine,  $C_{18}H_{21}NO_3$ ) est un alcaloïde opioïde utilisé principalement comme analgésique (antidouleur) et antitussif (contre la toux). Sa structure chimique est dérivée de la morphine, mais avec des modifications mineures.
  - La codéine possède une structure en anneau typique des alcaloïdes de l'opium.
  - Elle contient un noyau phénanthrène avec trois cycles fusionnés (A, B, C).
  - Le cycle D est un cycle époxy.

- La différence principale entre la morphine et la codéine est la substitution d'un groupe méthyle (-CH<sub>3</sub>) à la place du groupe hydroxyle (-OH) sur l'azote (N) du cycle morphinan.

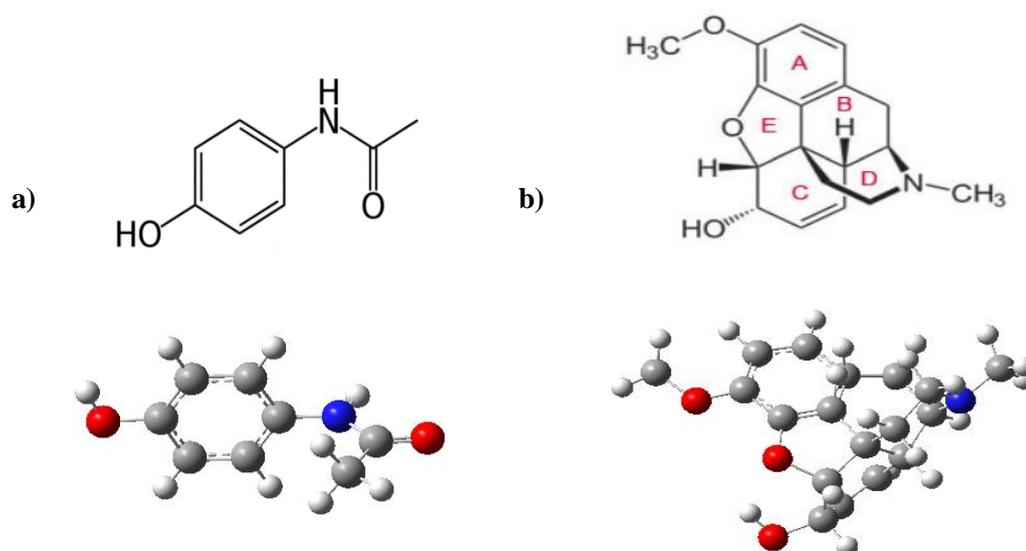
- **Paracétamol** (acétaminophène, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO) est un analgésique (antidouleur) et antipyrétique (contre la fièvre) couramment utilisé.

- Le paracétamol est un composé aromatique simple.

- Il possède un noyau benzénique (un cycle benzène).

Sur ce noyau, deux groupes fonctionnels sont attachés : un groupe hydroxyle (-OH) en para (position 4) par rapport à un groupe acétamide (-NHCOCH<sub>3</sub>).

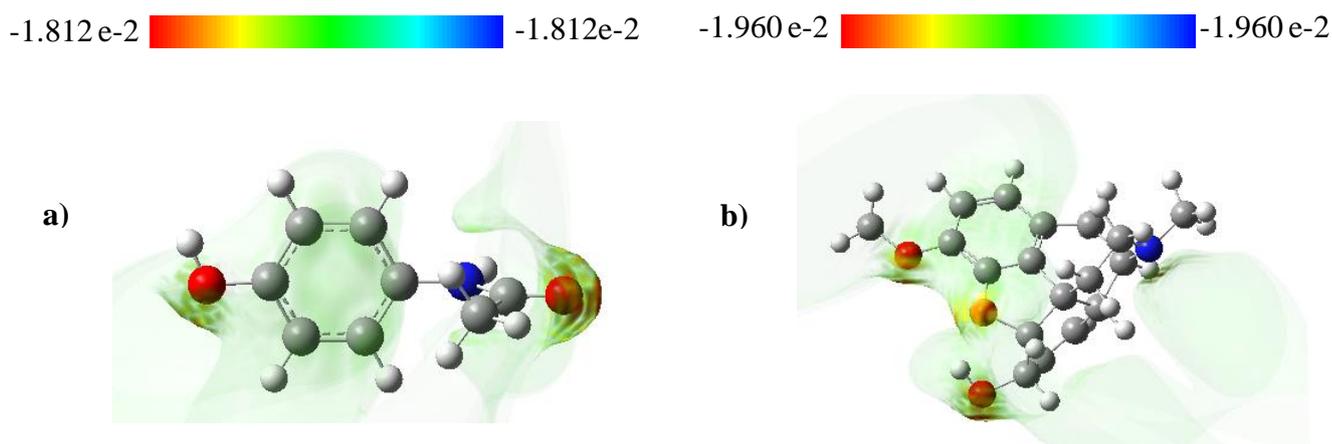
Le modèle CPCM a été utilisé pour optimiser chacune de ces molécules au niveau B3LYP/6-31. Les calculs ont été réalisés à l'aide du GAUSSIAN 09 et les configurations améliorées sont illustrées dans la **Figure 5.2**.



**Figure 5.2** : Structure chimique et géométrie optimisée de : a) paracétamol et b) codéine

### 5.6. Potentiel électrostatique de surface moléculaire (MEPs) :

La surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPs) représente une méthode très utile pour représenter la répartition des charges dans une molécule en détail. Cette méthode permet d'approfondir la compréhension des interactions électrostatiques entre diverses parties de la molécule et de prédire les éventuels sites réactifs. Le MEPs est souvent représenté par des régions colorées où différentes couleurs indiquent différentes densités de charge électronique. En général la couleur **Bleu**, zones de potentiel électrostatique positif, indiquant des régions électrophiles qui cherche à attirer des électrons Cela signifie que sont des accepteurs d'électrons dans les réactions chimiques (appétit pour les électrons, faible densité d'électrons), Et la couleur **Rouge**, zones de potentiel électrostatique négatif, indiquant des régions nucléophiles sont donc des donneurs d'électrons dans les réactions chimiques. Ils sont souvent associés à des charges négatives ou à des régions de forte densité électronique (riche en électrons, forte densité d'électrons) [Fazlut. 2006].



**Figure 5.3:** La densité de potentiel électrostatique de la surface moléculaire de : a) paracétamol et b) codéine

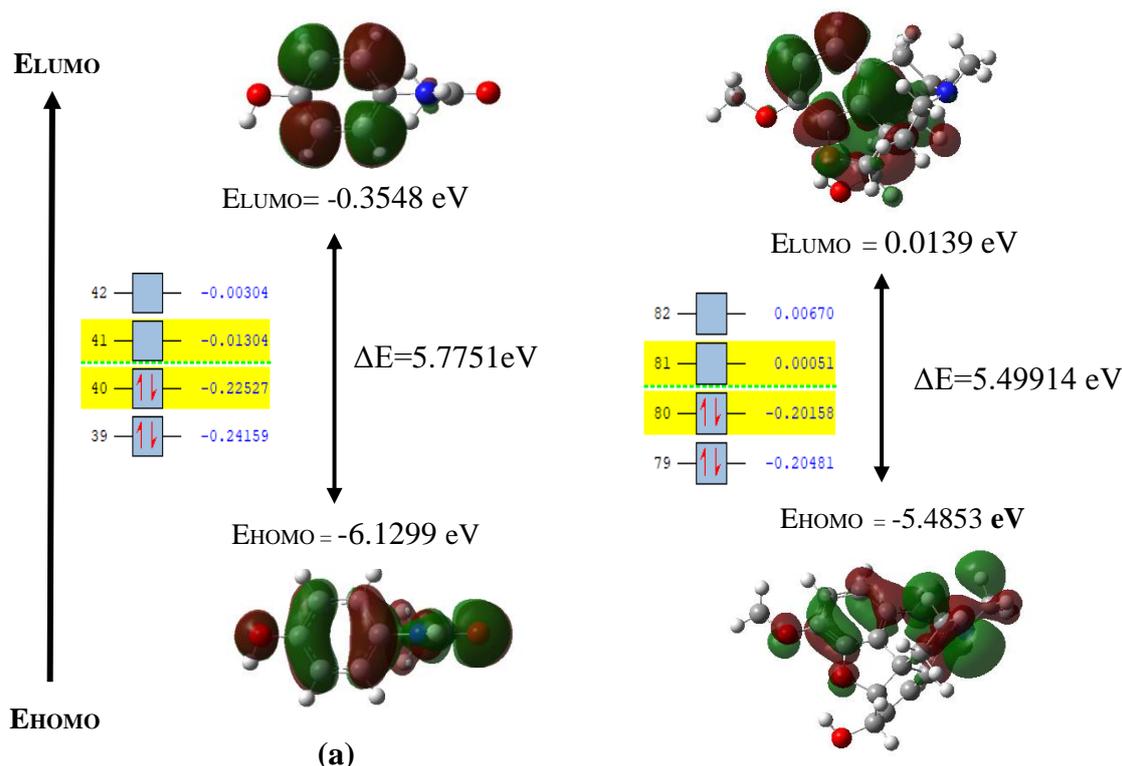
Selon les résultats de MEPs (**figure 5.3**), la molécule du paracétamol, les zones actives montrent que : l'atome d'oxygène du **groupe hydroxyle** (-OH) apparaît en rouge, indiquant une région nucléophile riche en électrons. Cela signifie que cet oxygène est susceptible d'attirer des électrophiles. L'atome d'oxygène du **groupe Amide** (-NHCOCH<sub>3</sub>) montre également une zone rouge, indiquant un caractère nucléophile. L'atome d'azote dans le groupe amide est représenté en bleu, indiquant une région électrophile. Cela signifie que cet azote est pauvre en électrons et peut attirer des nucléophiles tels que des protons (H<sup>+</sup>) ou d'autres espèces déficientes en électrons. Le noyau benzénique est principalement vert, ce qui

indique une distribution neutre du potentiel électrostatique, reflétant la délocalisation des électrons dans l'anneau aromatique.

Par rapport à la molécule de la codéine, les atomes d'oxygène dans les **groupes hydroxyle** et **méthoxy** apparaissent en rouge, ce qui indique qu'ils sont nucléophiles. Cela signifie qu'ils ont une densité électrostatique élevée et peuvent attirer les électrophiles tels que des protons ( $H^+$ ). L'atome d'azote dans le cycle (en bleu) est électrophile, indiquant une région pauvre en électrons, ce qui le rend susceptible d'attirer des nucléophiles. Les atomes de carbone et les hydrogènes ont une couleur verte (zone neutre). Donc, les groupes fonctionnels contenant des hétéroatomes (oxygène et azote) sont les plus importants à analyser en termes de réactivité chimique [Perdew. 2018].

### 5.7. Les effets de transfert de charge des molécules (HOMO/LUMO)

En utilisant la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), l'effet de transfert de charge peut être analysé par l'étude des orbitales moléculaires, notamment les orbitales moléculaires les plus hautes **HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital)** et les plus basses **LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)**. Généralement, une énergie du HOMO ( $E_{HOMO}$ ) élevée indique une forte capacité de la molécule à donner des électrons et une énergie ( $E_{LUMO}$ ) basse indique une forte capacité de la molécule à accepter des électrons. Les densités électroniques des HOMO et LUMO peuvent être visualisées pour identifier les régions de la molécule impliquées dans le transfert de charge.



**Figure 5.4 :** La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique ( $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ) de : a) paracétamol b) codéine.

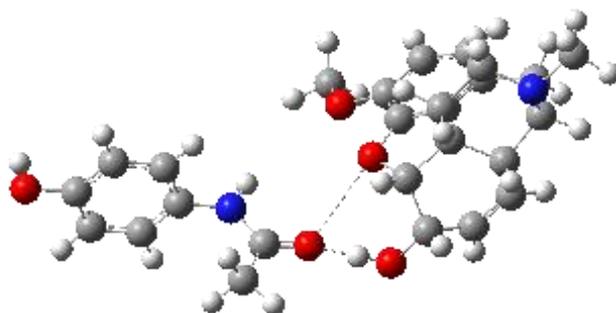
La figure 5.4 montre la distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO et LUMO de la molécule de codéine et de paracétamol, Pour l'HOMO, la densité électrostatique est visualisée autour du noyau de la molécule, indiquant les régions où la densité électrostatique la plus élevée et qui sont probablement des sites de réactivité chimique. Pour le LUMO, la densité d'électrons est positionnée dans les régions où la molécule peut accepter des électrons. Le diagramme des niveaux d'énergies orbitales de la molécule de paracétamol montre que les orbitales 39 et 40 sont occupées (flèches rouges pointant vers le haut et vers le bas), Et Les orbitales 41 et 42 sont inoccupées. Et pour la molécule de codéine les orbitales 79 et 80 sont occupées et les orbitales 81 et 82 et après de calculés l'énergie gap des deux molécules. Cet écart énergétique est important car il indique les propriétés électrostatiques de la molécule.

Cet écart énergétique est également relativement important il indique que Le paracétamol et la codéine présentent tous les deux des écarts HOMO-LUMO importants, ce qui indique une grande stabilité et une faible réactivité. Cette propriété est cruciale pour leur fonctionnalité en

tant que produits pharmaceutiques, car elle garantit qu'ils restent inertes dans des conditions physiologiques et qu'ils ne réagissent que comme prévu [Lana et al. 2020].

### 5.8. Les effets de transfert de charge sur l'interaction moléculaire

Nous avons étudié l'interaction entre la codéine et le paracétamol en associant les deux molécules dans les sites actifs afin de déterminer s'il existe une interaction ou non et comme montré à la figure 5.4.



*Figure 5.5 : Modèle d'interaction entre la molécule de la codéine et la molécule du paracétamol.*

Après les calculs, les résultats de l'énergie électronique totale des molécules sont dans le tableau suivant :

*Tableau 5.1 : Energie électronique des molécules et de système par DFT.*

La molécule / Interaction	Energie électronique en Hartree	Energie électronique (eV)
Paracétamol	-512.636984	-13949.5695
Codéine	-978.647115	-26630.3571
Interaction	-1486,217283	-40442.0515

L'énergie d'interaction est calculée par la formule suivante :

$$E_{Int} = E_{Sys} - (E_{Cod} + E_{Par})$$



L'analyse HOMO/LUMO de l'interaction codéine-paracétamol par DFT montre les points suivants :

- **Stabilité** : Le gap énergétique est de 4.25933 eV. Ce gap énergétique relativement élevé indique une bonne stabilité de l'interaction codéine-paracétamol, avec une faible réactivité électronique sous conditions normales.
- **Réactivité** : Les régions de la molécule impliquées dans les transferts de charge sont identifiées par les distributions spatiales des HOMO et LUMO, fournissant des informations précieuses sur les sites potentiels de réactivité chimique.

### Conclusion

Le paracétamol et la codéine se caractérisent tous deux par des gaps énergétiques HOMO-LUMO importants, qui leur confèrent une stabilité et une faible réactivité dans des conditions normales. Les distributions spécifiques de la densité électronique donnent un aperçu de leur réactivité chimique potentielle, ce qui est essentiel pour leur activité pharmacologique et leurs interactions dans le corps humain. Ces propriétés sont essentielles pour l'efficacité et la sécurité de médicament COPARALGAN®.

# Conclusion générale

## CONCLUSION GENERALE

Au cours de la réalisation de ce travail au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL à Annaba, nous avons eu l'opportunité d'approfondir nos connaissances du processus de fabrication des médicaments sous forme sèche, en particulier le Coparalgan®. Nous avons activement participé aux diverses étapes de fabrication de ce médicament de la matière première jusqu'à l'emballage du produit final.

Cette étude avait pour objectif d'optimiser les propriétés physico-chimiques du Coparalgan, un médicament associant la codéine et le paracétamol. Nos investigations ont révélé que la dissolution de ce médicament est fortement influencée par le pH du milieu gastrique et intestinal ainsi que par la température corporelle. Ces facteurs physiologiques jouent un rôle crucial dans l'efficacité et la libération des principes actifs.

Ces résultats apportent des informations précieuses pour le développement de formulations de Coparalgan plus efficaces. En tenant compte des variations de pH et de température dans le tractus gastro-intestinal, il est possible d'améliorer la dissolution et par conséquent, la biodisponibilité des principes actifs. Cette étude fournit une base solide pour les futures recherches visant à optimiser la formulation de Coparalgan et d'autres médicaments combinés.

En outre, l'application de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) a permis de démontrer l'absence d'interactions significatives entre la codéine et le paracétamol. Cette absence d'interférence mutuelle entre les deux principes actifs garantit que chacun peut exercer pleinement son effet thérapeutique sans compromettre l'efficacité de l'autre.

En conclusion, ce mémoire vise à offrir une compréhension approfondie des différentes étapes et techniques nécessaires à l'optimisation des propriétés physico-chimiques du Coparalgan. En combinant des approches expérimentales et théoriques, nous espérons contribuer à l'amélioration de ce médicament essentiel, en assurant une meilleure efficacité thérapeutique et une sécurité accrue pour les patients.

# Références bibliographiques

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

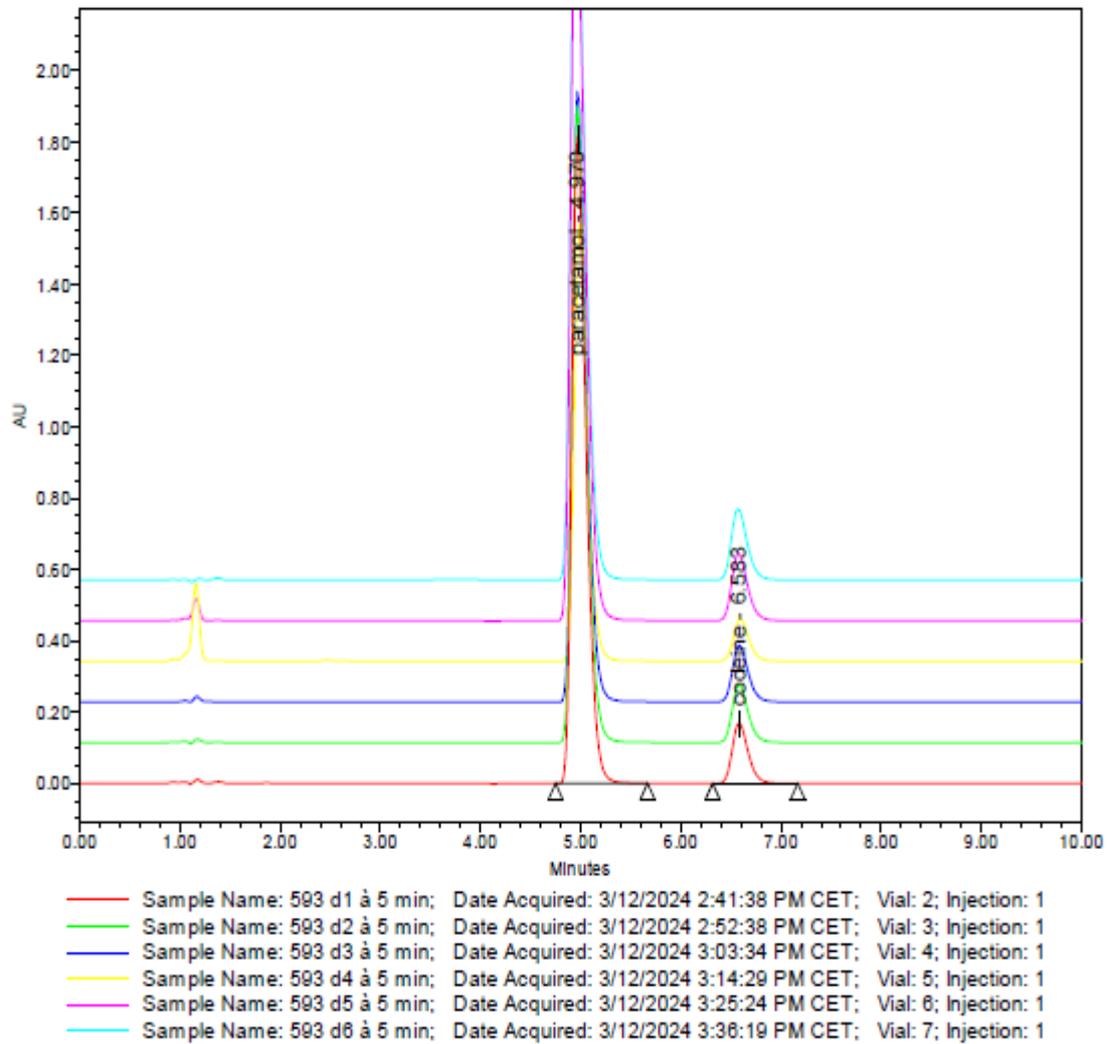
- Abainia M, Ziani Kh. Fabrication et contrôle de la qualité d'un médicament générique le « NEUROVIT®250mg-250mg ». Université Badji Mokhtar Annaba, 2021.
- Alioua A, Kettouche A. Contrôle de qualité d'un médicament Coparalgan® (400 mg / 20 mg). Université du 20 août 1955 Skikda, 2020.
- Araar O, Nouri A. La mise en évidence de la qualité d'un médicament générique de forme sèche : Etude analytique et comparative. Université Badji Mokhtar Annaba , 2019.
- Baaloudj O. Suivi de production d'un Produit pharmaceutique : COPARALGAN® 400 MG /20MG. Ecole Nationale Polytechnique de Constantine, 2017.
- Bapiste L. Elaboration d'un dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique. Université de Lille, 2019
- Belel F Z, Boularas I, 2017. Process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX® Extra (500mg Paracétamol, 65mg caféine). Université Frères Mentouri Constantine 1, 2017.
- Benmehidi H, Benatia N. Etude de la production et contrôle physico-chimique d'un produit pharmaceutique de forme buvable - SAIDAL –Constantine. Université Larbi ben M'Hidi Oum el Bouaghi.13, 2022.
- Berrouag M, Gandi H. Contrôle de Qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide Folique (comprimé ZANITRA® 5mg). Université M. Bougara Boumerdes, 2017.
- Boucenane K. Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex ». Université Frères Mentouri Constantine 1, 2018.
- Bouhadede N, Bedjaoui M. Contrôle qualité d'une forme liquide: sirop antitussif encofluide adulte. Université Frères Mentouri Constantine 1, 2019.
- Boutata O. Etude de fabrication des produits Diaphag ® 80mg et la gestion des déchets médicaux dans l'industrie pharmaceutique. Université Badji Mokhtar Annaba, 2018.
- Cherfa B, Atailia Ch. Contributions théorique et expérimentale à l'étude physicochimique de HISTAGAN 0.01%. Université de 08 Mai 1945 Guelma, 2023.

- Djilali S N. Fabrication et contrôle de qualité du médicament « PARALGAN® 300mg en sachet ». Université Akli Mohand Oulhadj Bouira, 2022.
- Fenni S. Caractérisation physico-chimique Du PARALGAN® 500 UI/CP. Université Akli Mohand Oulhadj Bouira, 2020.
- Fenghour R, Anicer S. Contrôle de qualité d'un médicament sous forme de comprimés : PHYSIOFOL® 5mg. Université Mohamed Seddik Benyahia Jijel, 2022.
- Fazlut H. Molecular modelling analysis of the metabolism of morphine.
- Framarin J. La codéine à l'officine : usage et mésusages. Université de Bordeaux, 2018.
- Hadiby S. Procédé de fabrication d'une forme sèche : Gestion et traitement des déchets pharmaceutiques. Université Badji Mokhtar Annaba, 2020.
- Hannachi Ch. Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament forme liquide Salbutamol SAIDAL®. Université Frères Mentouri Constantine 1, 2023.
- Site web 1: <https://www.pharmnet-dz.com/m-4164-coparalgan-400mg-20mg-comp-sec-b-20>.
- Guerfa R, Boulazreg N. Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un produit pharmaceutique non obligatoirement stérile sous forme d'un gel KETOPROFENE LDM® 2.5%. Université Frères Mentouri Constantine 1, 2020.
- Kerdoussi A. Etude des propriétés des thiadiazoles et de leurs complexes de transfert de charge par modélisation moléculaire Université 8 Mai 1945. Guelma, 2021.
- Koch W, Holthausen M C. Holthausen. A Chemist's Guide to Density Functional Theory".
- Lana O, Coutua J, Cotes S, Castro P, Castro F, and Liadys M. Molecular Modeling Study on Morphine Derivatives Using Density Functional Methods and Molecular Descriptors Journal of the Korean Chemical Society 2010.
- Lassoued M. Validation d'un procédé de fabrication d'un médicament générique suivie par une comparaison avec son médicament brevet. Université Badji Mokhtar Annaba, 2018.
- Le Hir A, Chaumeil I C, Brossard D. 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, 2009.

- Madani S D, AOUADJ H. Suivi de fabrication et contrôle de qualité physico-chimique du PARALGAN 500mg. Université A. M. OULHADJ – Bouira, 2022.
- Mesrane H, Terrai O. Production et Contrôle qualité d'une forme sèche, comprimé générique antidiabétique « Glimépiride 2mg ». Université Frères Mentouri Constantine 1, 2020.
- Mouamine M. Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique : le PARALGAN. Université Badji Mokhtar Annaba, 2018.
- Moustapha A A, Thiècle A. Contrôle analytique de deux médicaments amoxicilline et ibuprofène du marché tchadien : identification et qualification des impuretés. Université de Djilali Bounaama de Khemis Miliana, 2016.
- Perdew J P, Burke K. Theoretical Investigation of the Electronic Structure and Optical Properties of Organic Molecules".
- Pharmacopée européenne 6e édition, janvier 2008.
- Pochet A. Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, version 10, Juillet 2007.
- Ragued H, Guerch A. Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsatan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Université de Saad Dahleb Blida, 2019.
- Registre de l'unité de saidal Annaba, 2022.
- Rezzag Lebza N E. RACHEDI CH. Fabrication et Contrôle qualité d'un médicament sous forme suppositoire «CLOFENAL® 100mg » Université M' Hamed Bougara Boumerdes, 2022.
- Torche S, Beroual K. Pharmacologie Générale. Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub.
- Zidi R. Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® (400mg/ 20 mg). Université de Badji Mokhtar Annaba, 2018

# Annexes

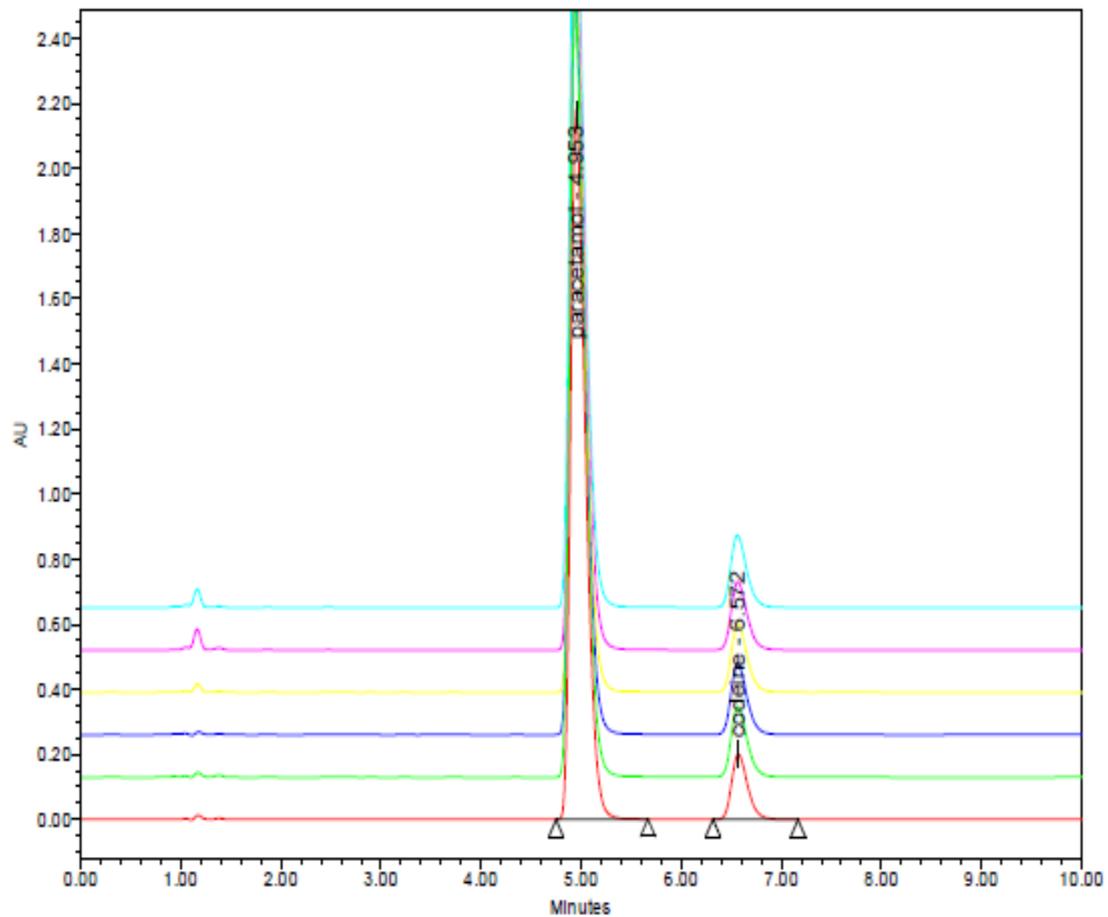
## ANNEXES



## Peak Summary with Statistics

Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	593 d1 à 5 min	2	1	codeine	6.583	1876527	9.44	169338	71.7	%
2	593 d2 à 5 min	3	1	codeine	6.583	1796789	9.25	162518	68.7	%
3	593 d3 à 5 min	4	1	codeine	6.585	1751894	9.44	158875	67.0	%
4	593 d4 à 5 min	5	1	codeine	6.595	1309117	10.20	119548	50.0	%

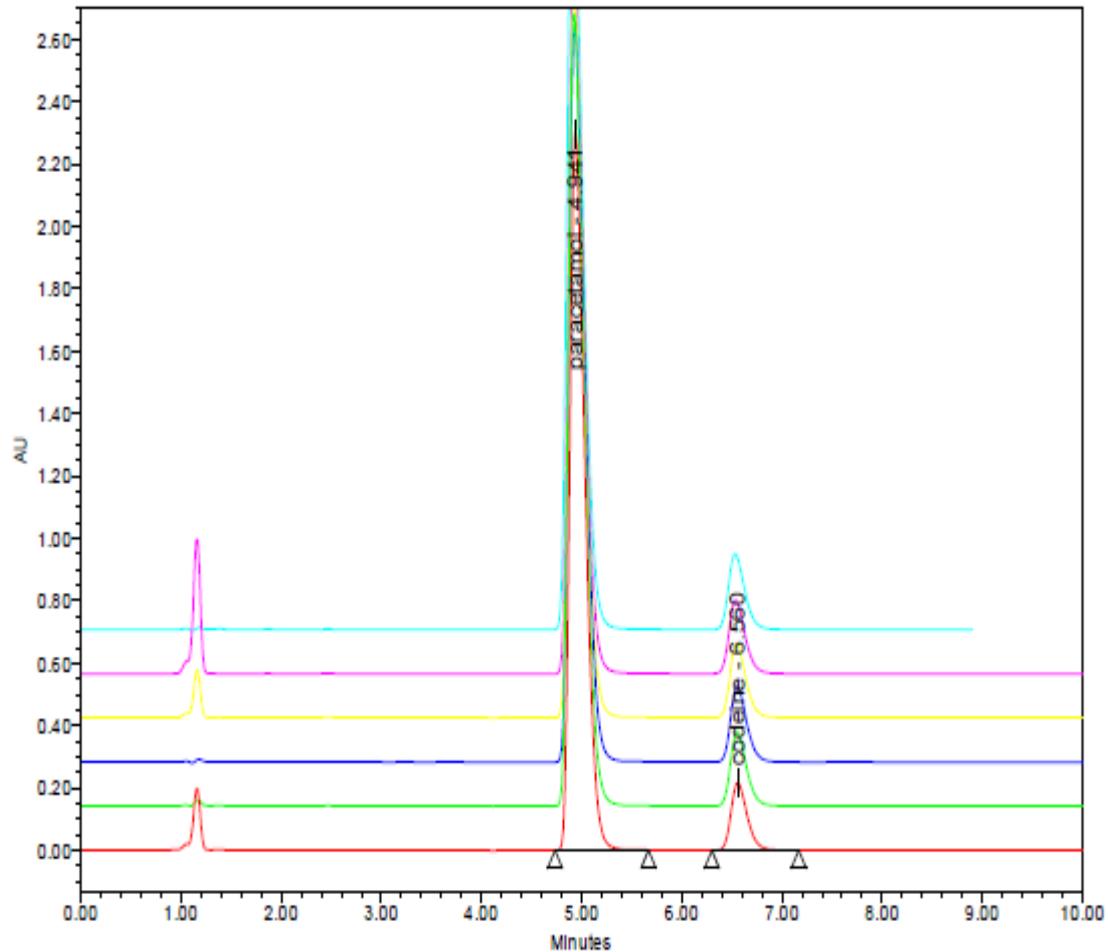


— Sample Name: 593 d1 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 3:47:15 PM CET; Vial: 8; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 d2 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 3:58:11 PM CET; Vial: 9; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 d3 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 4:09:07 PM CET; Vial: 10; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 d4 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 4:20:03 PM CET; Vial: 11; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 d5 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 4:30:58 PM CET; Vial: 12; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 d6 à 15 min; Date Acquired: 3/12/2024 4:41:54 PM CET; Vial: 13; Injection: 1

### Peak Summary with Statistics

Name: codeine

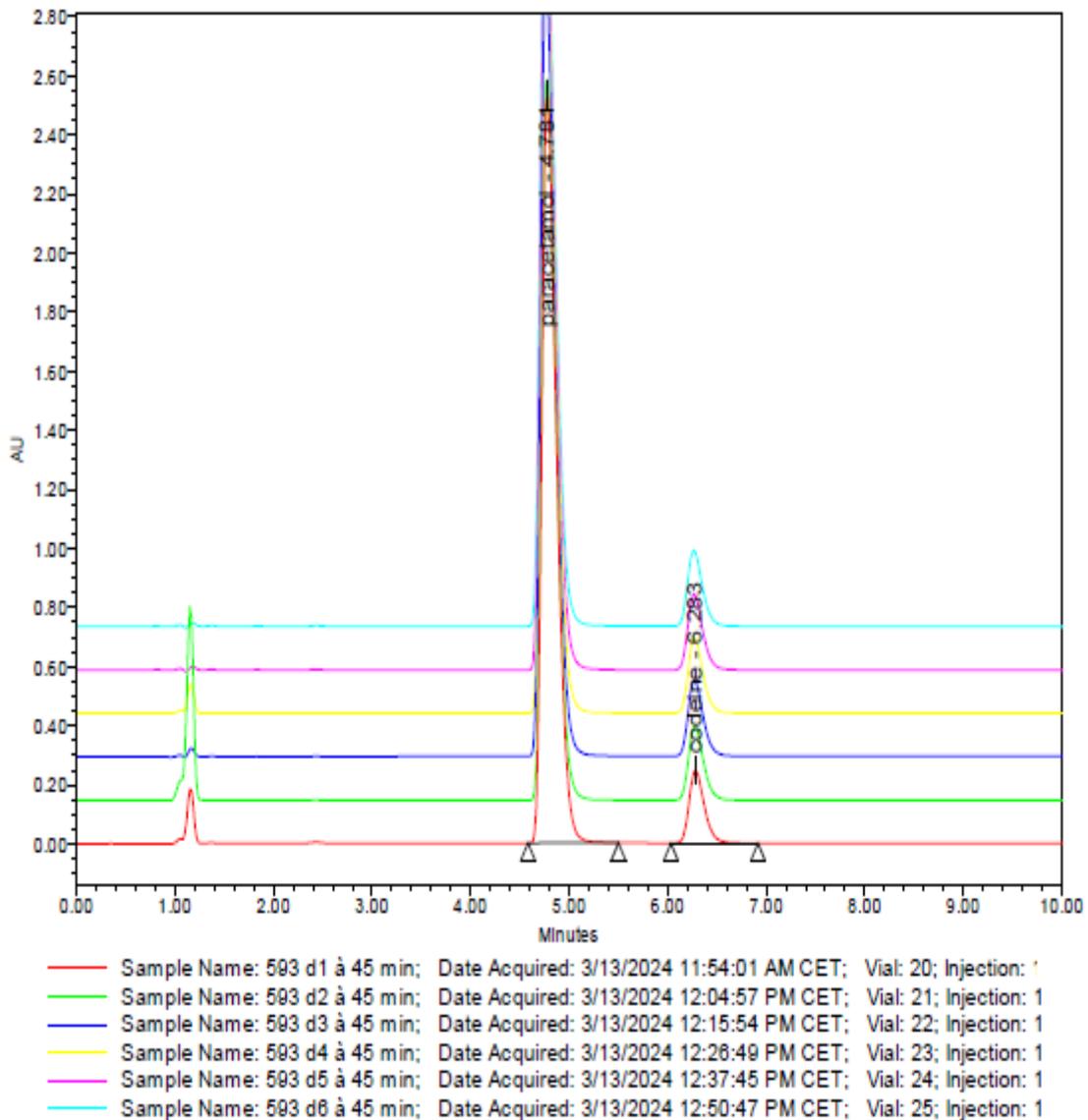
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	593 d1 à 15 min	8	1	codeine	6.572	2241342	9.06	201236	85.7	%
2	593 d2 à 15 min	9	1	codeine	6.568	2429927	8.78	217132	92.9	%
3	593 d3 à 15 min	10	1	codeine	6.565	2461275	9.34	219586	94.1	%
4	593 d4 à 15 min	11	1	codeine	6.568	2344042	9.32	210208	89.6	%



- Sample Name: 593 d1 à 30min; Date Acquired: 3/12/2024 4:52:50 PM CET; Vial: 14; Injection: 1
- Sample Name: 593 d2 à 30 min; Date Acquired: 3/12/2024 5:03:46 PM CET; Vial: 15; Injection: 1
- Sample Name: 593 d3 à 30 min; Date Acquired: 3/12/2024 5:14:42 PM CET; Vial: 16; Injection: 1
- Sample Name: 593 d4 à 30 min; Date Acquired: 3/12/2024 5:25:39 PM CET; Vial: 17; Injection: 1
- Sample Name: 593 d5 à 30 min; Date Acquired: 3/12/2024 5:36:38 PM CET; Vial: 18; Injection: 1
- Sample Name: 593 d6 à 30 min; Date Acquired: 3/12/2024 5:47:34 PM CET; Vial: 19; Injection: 1

**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	593 d1 à 30min	14	1	codeine	6.560	2418934	9.08	216145	92.4	%
2	593 d2 à 30 min	15	1	codeine	6.553	2668154	8.74	237551	102.0	%
3	593 d3 à 30 min	16	1	codeine	6.555	2740604	9.37	243701	104.7	%
4	593 d4 à 30 min	17	1	codeine	6.548	2666904	9.50	237406	101.9	%

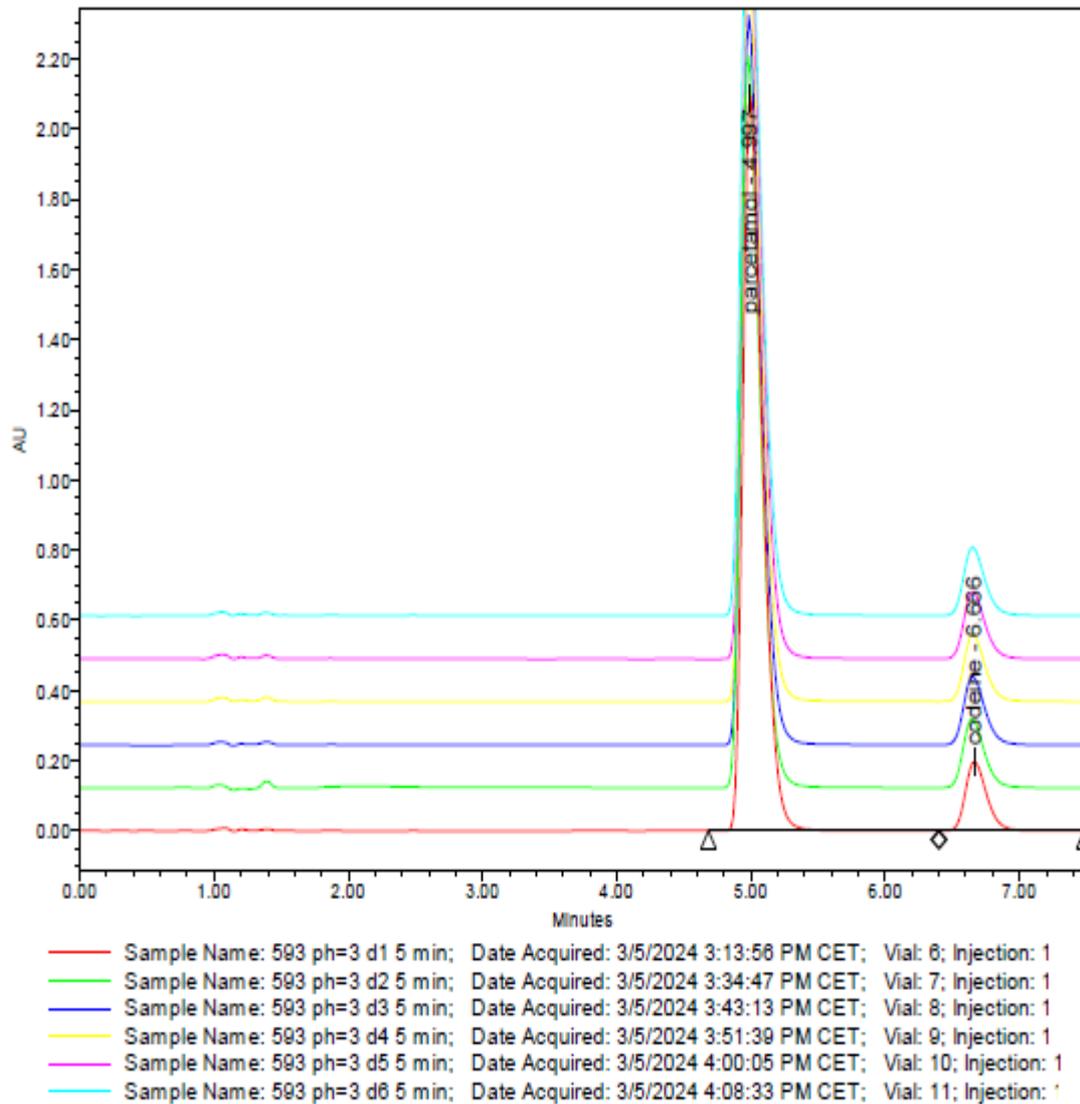


### Peak Summary with Statistics

Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	593 d1 à 45 min	20	1	codeine	6.283	2621924	8.99	245401	100.2	%
2	593 d2 à 45 min	21	1	codeine	6.276	2685985	9.68	253040	102.6	%
3	593 d3 à 45 min	22	1	codeine	6.272	2750785	8.90	258928	105.1	%
4	593 d4 à 45 min	23	1	codeine	6.272	2720261	8.94	256394	104.0	%

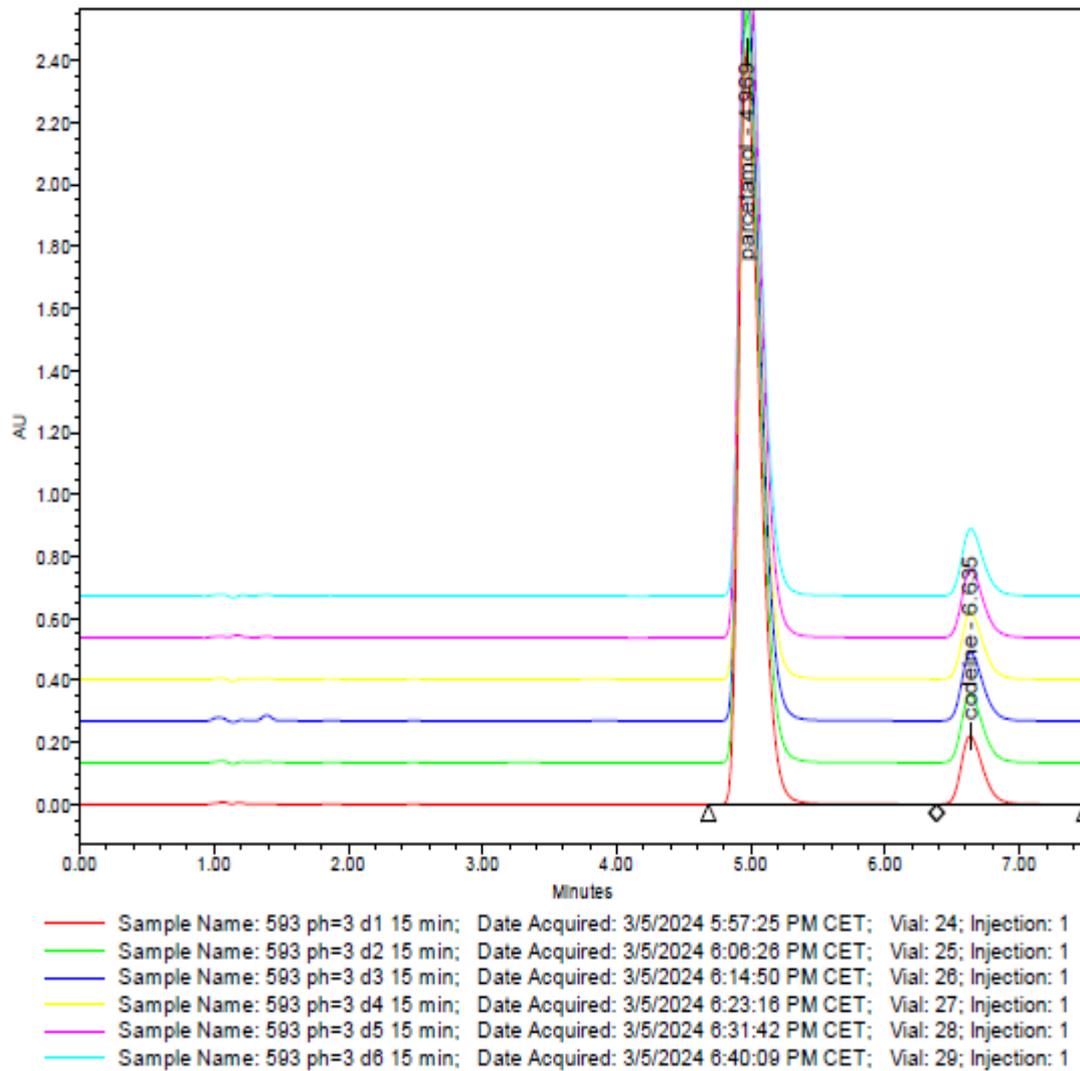
Figure 1-Annexe



### Peak Summary with Statistics

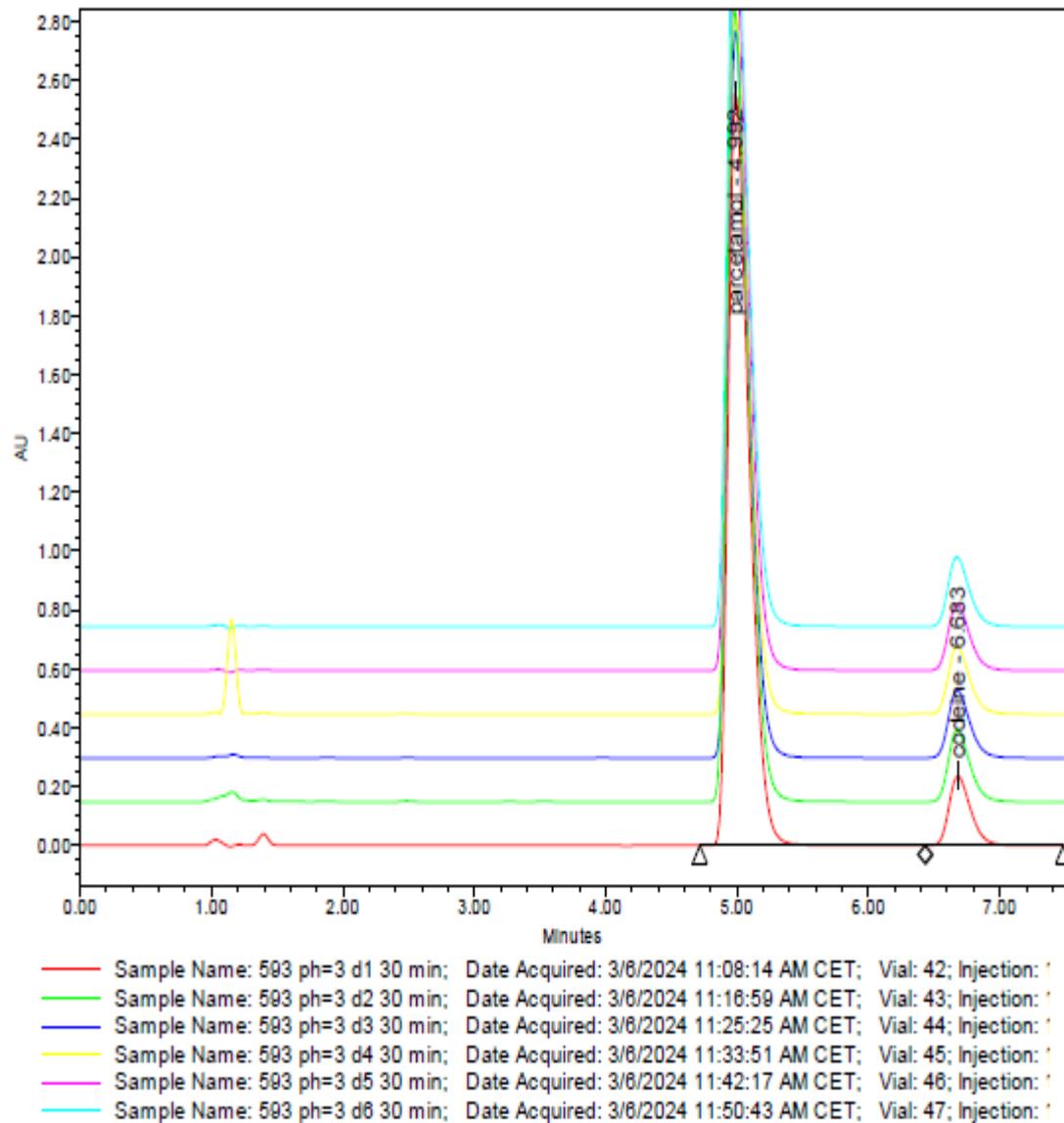
Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount
1	593 ph=3 d1 5 min	6	1	codeine	6.666	2182357	9.23	196958	85.1
2	593 ph=3 d2 5 min	7	1	codeine	6.649	2186900	9.28	196330	85.3
3	593 ph=3 d3 5 min	8	1	codeine	6.653	2172462	9.26	195302	84.7
4	593 ph=3 d4 5 min	9	1	codeine	6.655	2148480	9.11	192964	83.8



**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

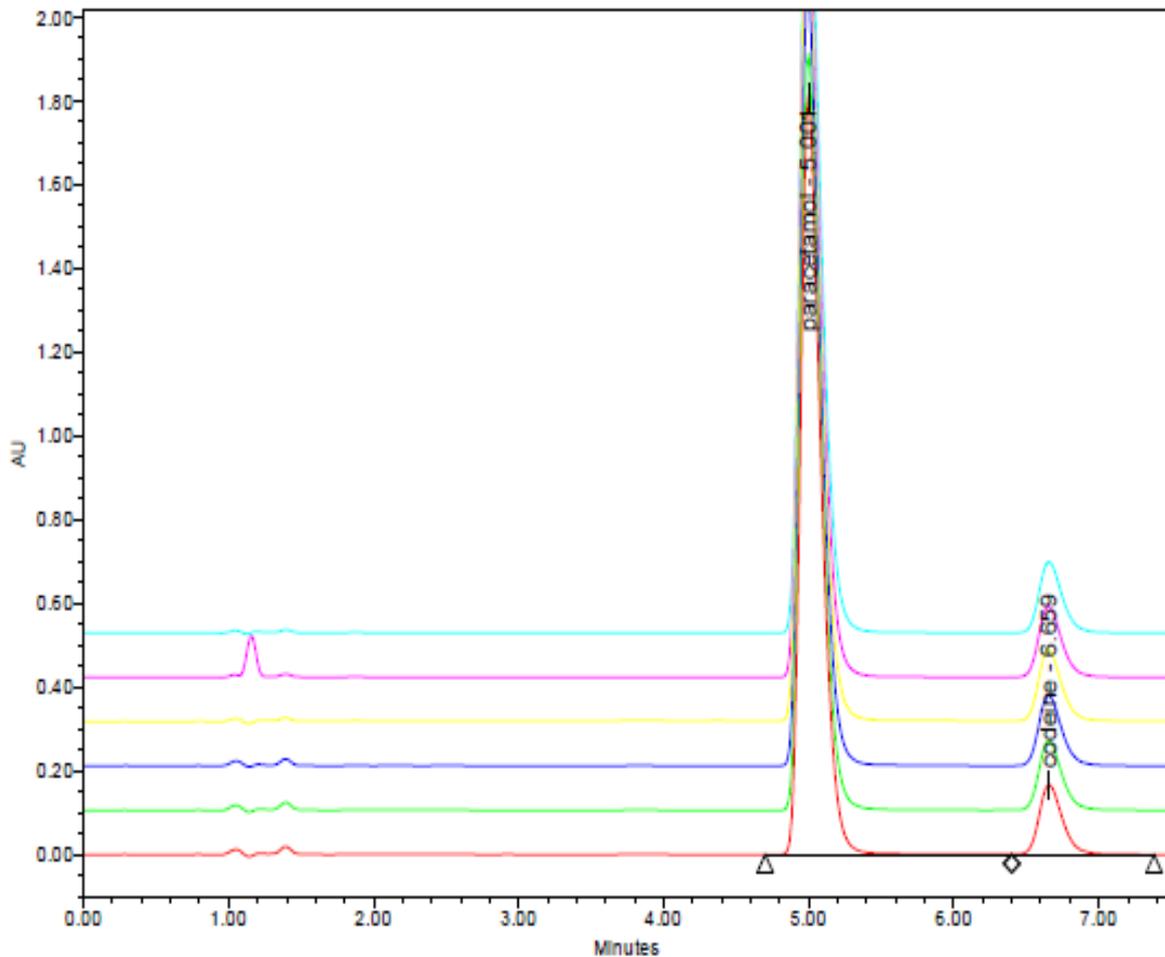
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount
1	593 ph=3 d1 15 min	24	1	codeine	6.635	2515372	8.75	221637	98.1
2	593 ph=3 d2 15 min	25	1	codeine	6.636	2507097	8.74	221029	97.8
3	593 ph=3 d3 15 min	26	1	codeine	6.638	2518870	8.75	221941	98.2
4	593 ph=3 d4 15 min	27	1	codeine	6.638	2471823	9.04	217808	96.4



**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount
1	593 ph=3 d1 30 min	42	1	codeine	6.683	2711873	8.66	236152	105.8
2	593 ph=3 d2 30 min	43	1	codeine	6.677	2827653	8.37	244446	110.3
3	593 ph=3 d3 30 min	44	1	codeine	6.678	2644976	8.85	230290	103.2
4	593 ph=3 d4 30 min	45	1	codeine	6.676	2677089	9.34	229754	104.4

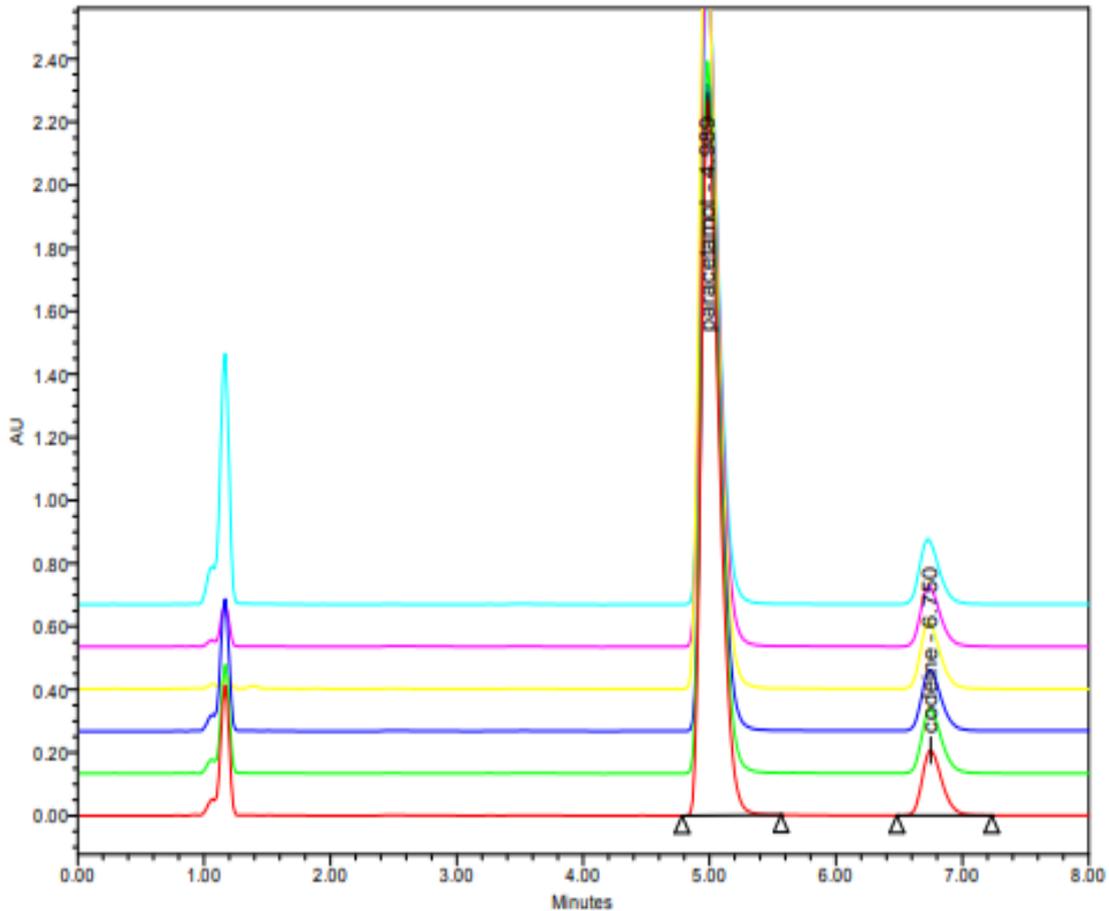
Figure 2-Annexe



- Sample Name: 593 ph=6 d1 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:16:59 PM CET; Vial: 12; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=6 d2 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:25:25 PM CET; Vial: 13; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=6 d3 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:33:51 PM CET; Vial: 14; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=6 d4 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:42:17 PM CET; Vial: 15; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=6 d5 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:50:43 PM CET; Vial: 16; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=6 d6 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:59:09 PM CET; Vial: 17; Injection: 1

**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount
1	593 ph=6 d1 5 min	12	1	codeine	6.659	1842592	9.29	166339	71.2
2	593 ph=6 d2 5 min	13	1	codeine	6.656	1843501	9.30	165857	71.2
3	593 ph=6 d3 5 min	14	1	codeine	6.655	1877442	9.13	169087	72.5
4	593 ph=6 d4 5 min	15	1	codeine	6.654	1887771	8.88	169923	72.9

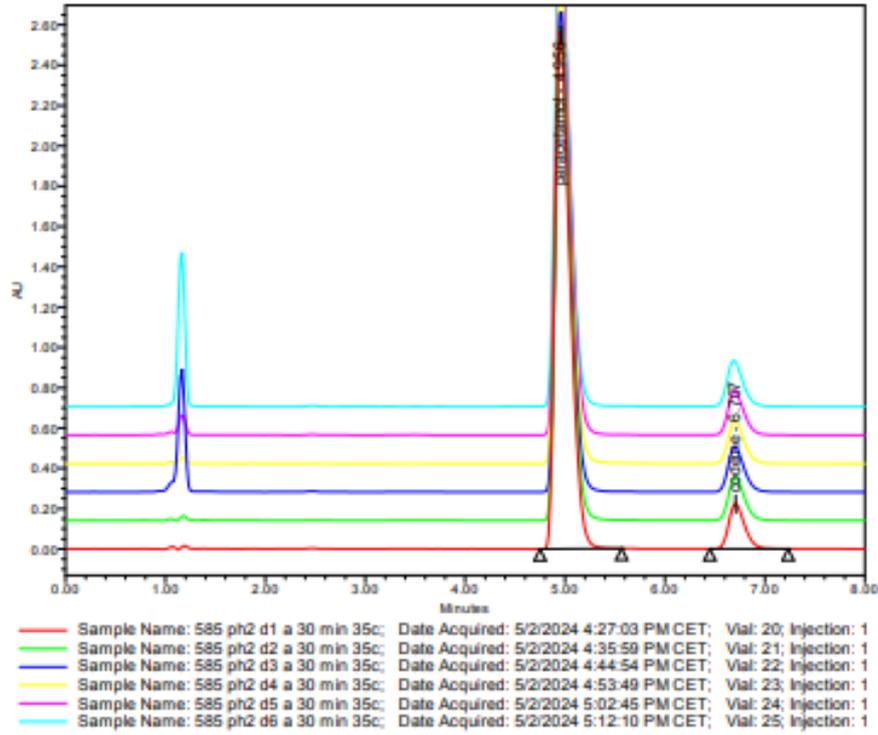


- Sample Name: 585 ph2 d1 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 2:39:58 PM CET; Vial: 8; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph2 d2 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 2:48:54 PM CET; Vial: 9; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph2 d3 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 2:57:49 PM CET; Vial: 10; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph2 d4 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 3:06:44 PM CET; Vial: 11; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph2 d5 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 3:15:40 PM CET; Vial: 12; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph2 d6 a 15 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 3:24:35 PM CET; Vial: 13; Injection: 1

**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

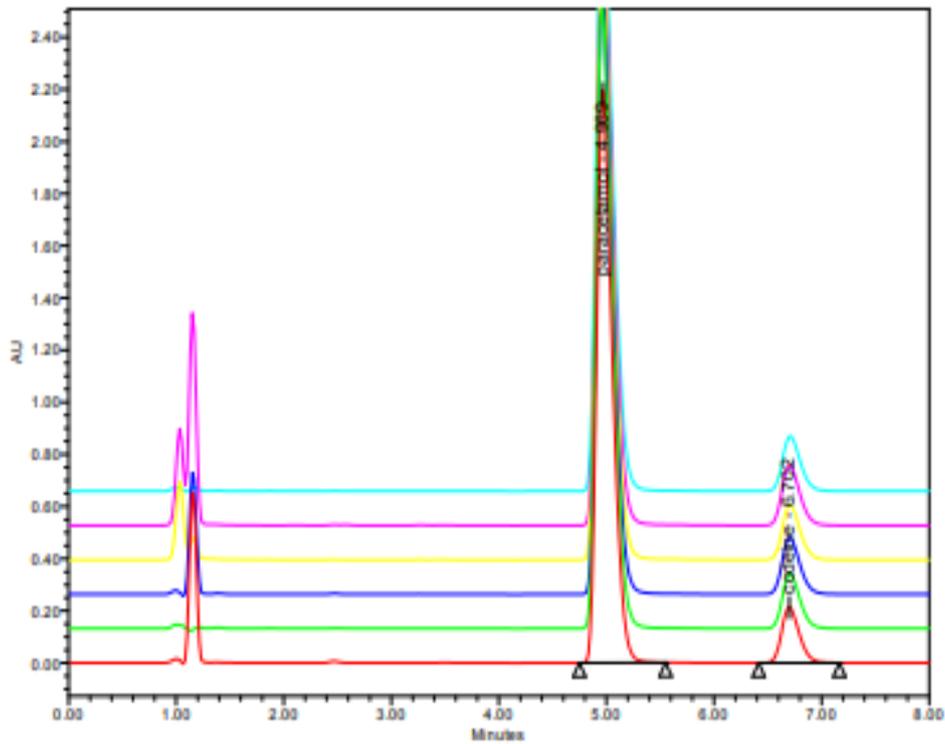
585 ph2 d1 a 15 min 35c	codeine	6.750	2258574	207327	105.8	%
585 ph2 d2 a 15 min 35c	codeine	6.747	2235884	205247	104.7	%
585 ph2 d3 a 15 min 35c	codeine	6.746	2095391	192807	98.2	%
585 ph2 d4 a 15 min 35c	codeine	6.736	2311528	212122	108.3	%

Activer W  
Accédez aux



**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

585 ph2 d1 a 30 min 35c	codeine	6.707	2482654	224682	116.3	%
585 ph2 d2 a 30 min 35c	codeine	6.704	2422626	218247	113.5	%
585 ph2 d3 a 30 min 35c	codeine	6.701	2504249	224671	117.3	%
585 ph2 d4 a 30 min 35c	codeine	6.702	2372721	213873	111.1	%



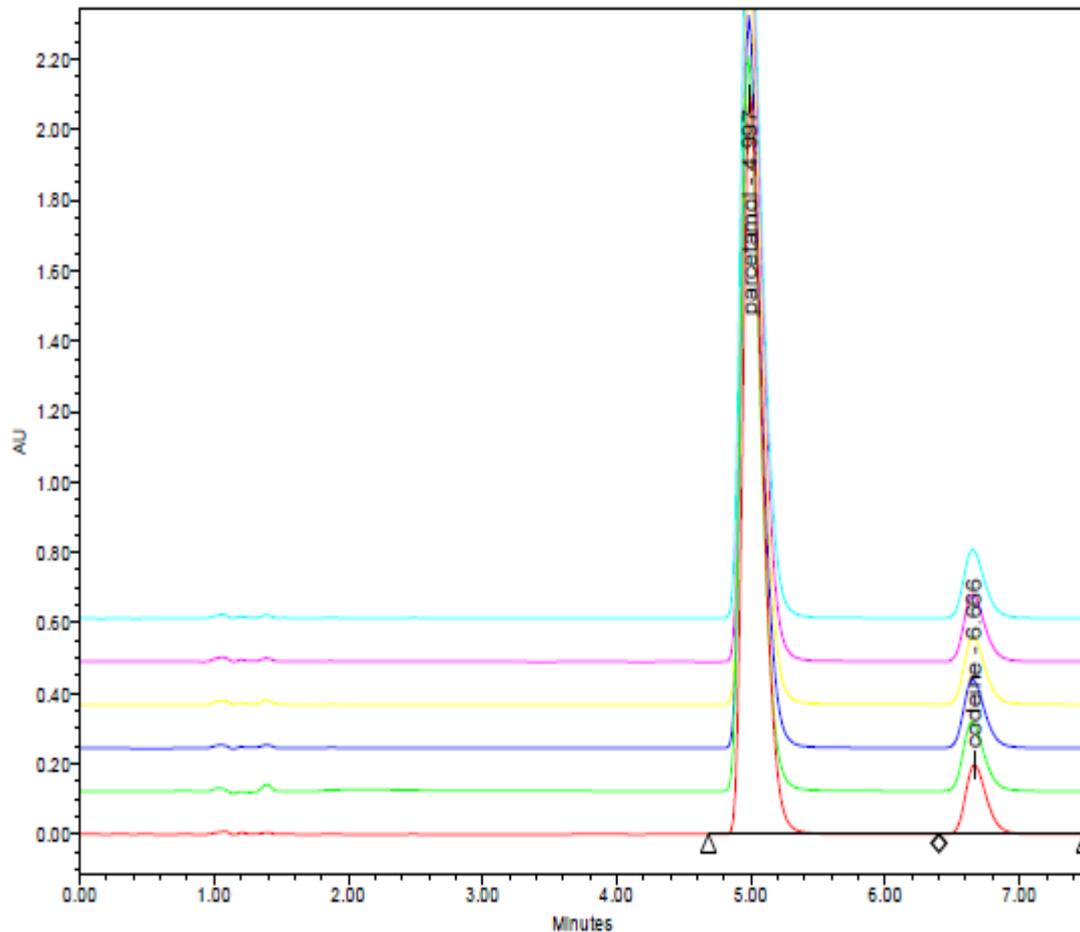
- Sample Name: 585 ph3 d1 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:08:12 PM CET; Vial: 38; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d2 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:17:07 PM CET; Vial: 39; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d3 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:26:02 PM CET; Vial: 40; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d4 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:34:58 PM CET; Vial: 41; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d5 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:43:54 PM CET; Vial: 42; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d6 a 20 min 35c; Date Acquired: 5/2/2024 7:52:50 PM CET; Vial: 43; Injection: 1

**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

Sample Name	Retention Time (min)	Area	Height	Width	Percentage
585 ph3 d1 a 20 min 35c	6.702	2429580	213138	113.8	%
585 ph3 d2 a 20 min 35c	6.708	2410752	210490	112.9	%
585 ph3 d3 a 20 min 35c	6.706	2505124	217793	117.3	%
585 ph3 d4 a 20 min 35c	6.708	2446999	212068	114.6	%

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 8602  
 Page: 1 of 2

Project Name: Coparalgan 400-20 mg  
 Date Printed: 5/27/2024  
 11:35:47 AM Africa/Algiers

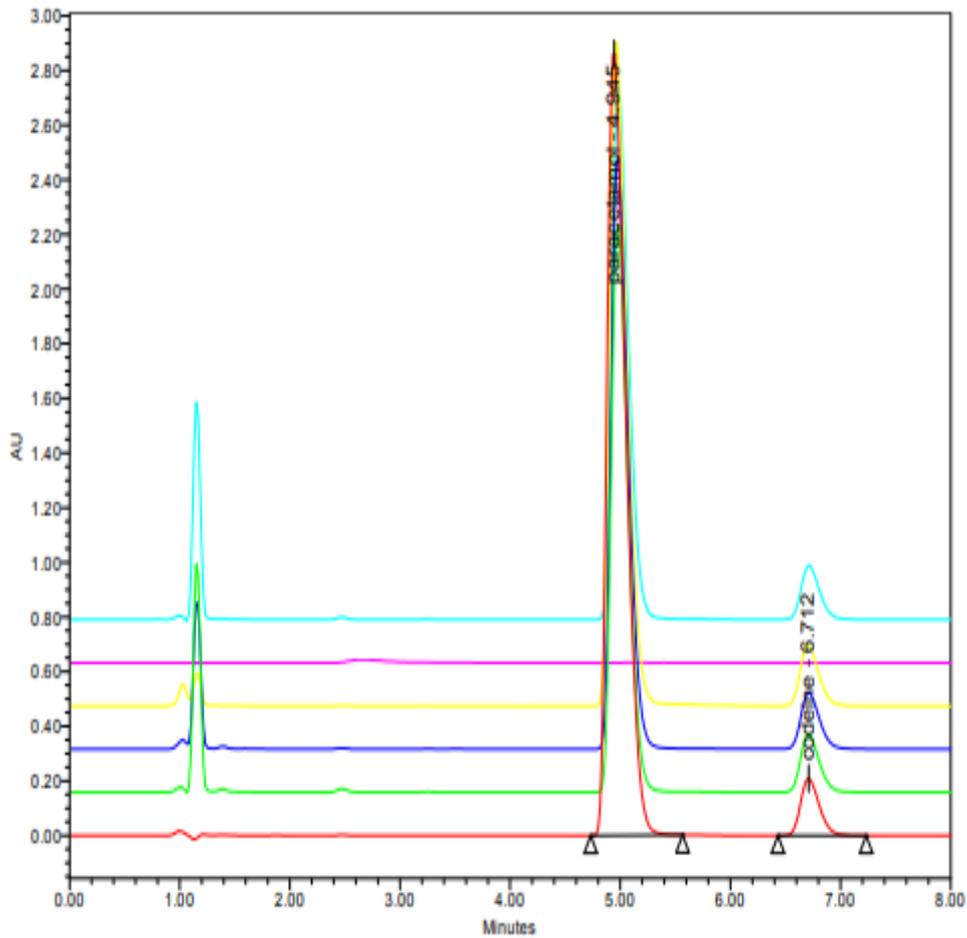


- Sample Name: 593 ph=3 d1 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 3:13:58 PM CET; Vial: 6; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=3 d2 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 3:34:47 PM CET; Vial: 7; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=3 d3 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 3:43:13 PM CET; Vial: 8; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=3 d4 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 3:51:39 PM CET; Vial: 9; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=3 d5 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:00:05 PM CET; Vial: 10; Injection: 1  
 — Sample Name: 593 ph=3 d6 5 min; Date Acquired: 3/5/2024 4:08:33 PM CET; Vial: 11; Injection: 1

### Peak Summary with Statistics

Name: codeine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount
1	593 ph=3 d1 5 min	6	1	codeine	6.666	2182357	9.23	196958	85.1
2	593 ph=3 d2 5 min	7	1	codeine	6.649	2186900	9.28	196330	85.3
3	593 ph=3 d3 5 min	8	1	codeine	6.653	2172462	9.26	195302	84.7
4	593 ph=3 d4 5 min	9	1	codeine	6.655	2148480	9.11	192964	83.8

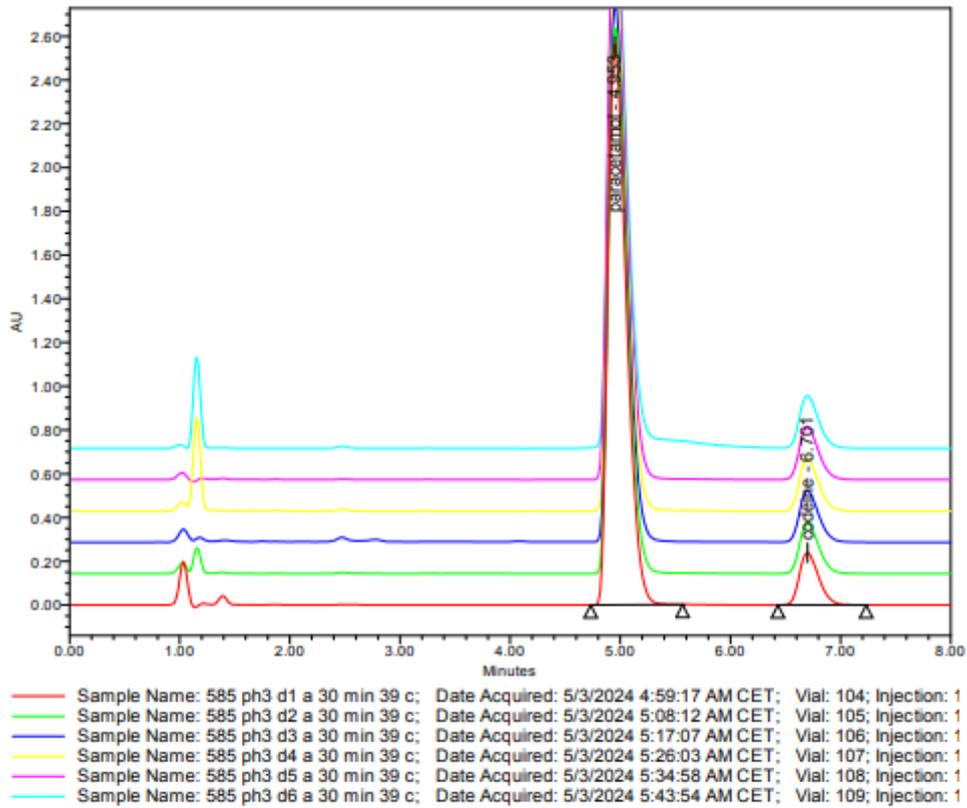


- Sample Name: 585 ph3 d1 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 9:49:50 PM CET; Vial: 56; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d2 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 9:58:45 PM CET; Vial: 57; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d3 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 10:07:40 PM CET; Vial: 58; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d4 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 10:16:36 PM CET; Vial: 59; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d5 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 10:25:31 PM CET; Vial: 60; Injection: 1
- Sample Name: 585 ph3 d6 a 20 min 37 c; Date Acquired: 5/2/2024 10:34:27 PM CET; Vial: 61; Injection: 1

**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

585 ph3 d1 a 20 min 37 c	codeine	6.712	2458433	208520	115.2	%
585 ph3 d2 a 20 min 37 c	codeine	6.711	2526133	213839	118.3	%
585 ph3 d3 a 20 min 37 c	codeine	6.714	2424346	205961	113.6	%
585 ph3 d4 a 20 min 37 c	codeine	6.707	2641537	223561	123.7	%

Activer W  
Accédez au



**Peak Summary with Statistics**  
Name: codeine

585 ph3 d1 a 30 min 39 c	codeine	6.701	2912402	238638	136.4	%
585 ph3 d2 a 30 min 39 c	codeine	6.703	2831245	233127	132.6	%
585 ph3 d3 a 30 min 39 c	codeine	6.702	2845444	234310	133.3	%
585 ph3 d4 a 30 min 39 c	codeine	6.701	2910988	239413	136.4	%

Activer V  
Accédez au