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

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA – BOUMERDES
FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIEUR
Département : GENIE DES PROCEDES INDUSTRIELS

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme MASTER

Département : Génie des procédés
Filière : Science technologie
Option : Génie chimique

THEME

Etude de fabrication d'un médicament générique antispasmodique « TIMONAL®0.2%»

Présenté par :

KORICHI Samiha
BOUDIAF Isma

Soutenu devant les jurys composé de :

Mr. Aksas Hamouche MCA Université Boumerdes président de jury
Mme. Smaili Salma MAA Université Boumerdes Examinatrice
Mme. Ben bouabdallah Amina MCB reportrice

Promotion 2018- 2019

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire nous remerciant Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous adressons nos sincères remerciements :

A notre chef de département

Monsieur HAMMOUCHE Aksas

Sa compétence, son expérience et sa conscience professionnelle ont permis l'accomplissement de ces deux années de master dans les meilleures conditions. Nous profitons l'occasion de vous exprimer nos sincères remerciements. A notre Maître et Rapporteur de mémoire

Madame BENBOUABDELLAH Amina

Nous sommes très heureux d'exprimer nous reconnaissances et nous profondes gratitudes pour tous les efforts, qui nous permet de structurer et d'améliorer le travail

A tout l'équipe de SAIDAL

Nous remercions l'ensemble des personnels de l'unité, et à sa tète Mr GRINOU Mohamed, Mr BOUKHELKHAL Khair-Eddine, et Mme MECHOUAK Dalila, pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du travail.

A notre Maîtres et Juge de thèse,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Soyez assurée de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et de s incères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études est dédié:

A mon père Allah yerahmou, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

A ma maman chérie, nulle dédicace ne peut exprimer me sincère sentiment server ma mère que j'aime de tout mon cœur, qui fa tous les jours preuve d'une patience illimitée, une aide précieuse et un encouragement continu. Je la remercie également pour avoir sacrifié sa vie pour voir ses enfants réussir, j'espère qu'un jour je pourrais sa rendre un peu de ce qu'elle a fait pour nous.

Que Dieu sa prête santé et longue vie.

A mes chères sœurs que j'adore**: Naima** & **Hayet** pour leur grand soutien et leur aide précieuse, qu'elles trouventici l'expression de ma haute gratitude, et leur maris : **Mohamed** et **Sid Ahmed.**

A mon cher frère que j'aime profondément: **Sofiane** & sa femme **Mounira,** pour leur soutien moral.

Sans oublier mon petit ange **Noureddine**, ainsi qu'à mes petites princesses **Rihab** & **Nourlyne,** pour leur présence à mes côtés. Ma source debonheur.

Merci à tous d'être là pour moi. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite, et de sérénité.

Une dédicace spécial pour mon cher ami Hamza KHERROUBI pour son soutien.

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Samiha

Dédicace

Dieu soit loué et grâce à dieu

Je dédie ce modeste travail particulièrement à :

-Mon très cher père, le premier et le demi homme de ma vie, tu étais toujours la près de moi pour me soutenir.

-Ma très chère maman, source de ma vie, d'amour, vous m'avez toujours aidé par vos conseils et vos sacrifices, et aussi maman Malika merci pour votre soutien

-Mon destin dans la vie mes ravissement frères Amine, Réda et Moussa

-A ma proche de cœur ma sœur Imane

-Mon ange et mon bonheur petit Mohamed

-A mon oncle Hadj et sa femme Hayat et la petite princesse Fatma. Mes oncles Hassan, boualam et Abdelkader

-Mes chères tantes : Bakhta Khaleda et yamina

-Mes coquettes : Malek, Hanane, Ikrame, Cherifa et Bassama

-Et surtout les petites frères :Said, Abdelkader, Zaki , Adem et chawki

Et merci à tous

Isma

Sommaire

Table Des Matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Les Abréviations

Introduction Général……..……A-B

Chapitre I : présentation de groupe SAIDAL

I.1. présentation de groupe SAIDAL.....01

I.1.1. Filiales PHARMAL ..... .02

I.1.2. Historique filiale PHARMAL de dar El Beida ..... .02

I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida ..... .02

I.1.4. Principales caractéristiques de l'unité de dar el Beida.....03

I.1.5. Organigramme de l'unité de dar el Beida… 04

Chapitre II: Revue bibliographique

II.1. Douleur spasmodique 05

II.1.1. Définition 05

II.1.2. caractéristiques de douleur spasmodique.....05

II.1.3. les causes de douleur spasmodique.....05

II.2. Anti-spasmodique..... 06

II.2.1. Définitions 06

II.2.2. Types des anti-spasmodique..... 06

II.2.2.1. Anti-spasmodique musculaire..... 06

II.2.2.2. Anti-spasmodique anticholinergique 06

II.3. Les médicaments. 07

II.3.1. Définition. 07

II.3.2. L'origine des médicaments… 08

II.3.3. Dénomination des médicaments… 08

II.3.4. Composition d'un médicament..... 08

II.4. Médicament princeps… 10

I.5. Médicament générique..... 10

II.5.1. Types de génériques 10

II.5.2. Les différentes formes pharmaceutiques… 11
II.6. Qualité du médicament 11
II.6.1. Définition de la qualité 11
II.6.2. Assurance de la qualité 11
II.6.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) 12
II.7. Méthyl sulfate de tiemonium 13
II.7.1. Définition 13
II.7.2. Caractères de méthyl sulfate de tiemonium 13
II.8. TIMONAL® 0.2% (Méthyl sulfate de tiemonium) sirop 14
II.8.1. Forme et présentation 15
II.8.2. Composition du TIMONAL® 0.2% 15
II.8.3. Propriétés du TIMONAL® 0.2% 16
II.8.4. Effets indésirables 17
II.8.5. Pharmacodynamique 18
II.8.6. Pharmacocinétique 18

Chapitre III: Contrôle organoleptique et physico-chimique Des Matières Premières

Objectif d'étude 19
III.1. Matériels …19
III.2. Méthodes …19
III.2.1. Prélèvements 19
III.2.1.1. Matières premières 19
III.2.1.2. Eau purifié 20
III.3. Contrôle organoleptique 21
III.3.1. Contrôle organoleptique de principe actif et des excipients 21
III.4. Contrôle physico-chimique 21
III.4.1. Control physico-chimique du principe actif et des excipients 21
III.4.1.1. Test de solubilité 21
III.4.1.2. Identification des matières premières (méthyl sulfate de tiemonium) 23
III.4.1.3. Aspect de la substance (citrate de sodium) 23
III.4.1.4. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge (parahydroxybenzoate de méthyle) 24
III.4.1.5. Chromatographie sur couche mince CCM (parahydroxybenzoate de méthyle) 24
III.4.1.6. Détermination du pH (méthyl sulfate de tiemonium) 25

III.4.1.7. Dosage (citrate de sodium) 26
III.4.1.8. Mesure de la perte à la dessiccation (méthyl sulfate de tiemonium) 26
III.4.1.9. Acide oxalique (acide citrique) 27
III.4.1.10. Cendre sulfurique (parahydroxybenzoate de méthyle) 27
III.4.1.11. Métaux lourds (méthyl sulfate de tiemonium) 28

III.5. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 29
III.5.1. Mesure de pH 29
III.5.2. Détermination de la conductivité 29
III.5.3. Recherche des substances oxydantes 30
III.5.4. Recherche de chlorures 30
III.5.5. Recherche de nitrate 30
III.5.6. Recherche des sulfates 31
III.5.7. Recherche d'ammonium 31
III.5.8. Recherche de calcium et magnésium 32
III.5.9. Recherche de métaux lourds 32
III.5.10. Détermination des résidus à l'évaporation 32
III.6. Conclusion 33

Chapitre IV: Fabrication de TIMONAL® 0.2%

IV.1. La fabrication 34
IV.1.1. Procédé de fabrication de TIMONAL® 0.2% 34
IV.1.1.1. La pesée du PA et des excipients 34
IV.1.1.2. Matériels utilisés 34
IV.1.1.3. Les locaux 34
IV.1.2. Le procédé d'introduction des constituants 35
IV.1.2.1. Principe 35
IV.1.2.2. Préparation du produit fini 35

Chapitre V: Contrôle physico-chimique de produit fini TIMONAL® 0.2%

Objectif d'étude 39
V.1. Contrôle organoleptique et physico-chimique de produit semi fini(PSO) 39
V.2. Contrôle organoleptique de produit fini « TIMONAL® 0.2% » 39
V.3. Contrôle physico-chimique de produit fini « TIMONAL® 0.2% » 39
V.3.1. Mesure de PH de produit fini « TIMONAL 0.2% » 39
V.3.2. Détermine la densité du produit fini « TIMONAL® 0.2% » 40
V.3.3. Mesure le volume moyen 40

V.3.4. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute Performance 40

Chapitre VI: Résultats Et Interprétations

VI.1. Résultats et interprétation.....….44

VI.1.1. Résultats de contrôle organoleptique..... 44

VI.1.1.1. Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients 44

VI.1.1.2. Résultats du contrôle organoleptique du produit fini « TIMONAL® 0.2%.....45

VI.1.2. Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 52

VI.1.3Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 54

VI.1.4 Résultats du contrôle physico-chimique Du produit fini « TIMONAL®0.2% »…….55

Conclusion Générale

Les références bibliographiques

Annexes

Liste des Figures

Figure (I) : Groupe SAIDAL..... ….1

Figure (II) : Laboratoire de contrôle qualité….....….3

Figure (III) : Organigramme représentant l'organisation de PHARMAL de Dar el Beida …….4

Figure (IV) : Présentation d'antispasmodique anticholinergique..... ….6

Figure (V) : Mise en forme d'un médicament..... 9

Figure (VI) : Caractère de méthyl sulfate de tiémonium.....…14

Figure (VII) : TIMONAL® 0.2%.....…14

Figure (VIII): Schéma qui présente les étapes de fabrication de TIMONAL® 0.2%.....38

Figure (IX) : Spectre d'infrarouge de parahydroxybenzoate de méthyle « nipagine »…….... 47

Figure (X) : Spectre d'infrarouge de référence de parahydroxybenzoate de méthyle……..….47

Figure (XI) : Représentation de chromatographie sur couche mince de nipagine……..51

Liste des Tableaux

Tableau (I): Explique les propriétés du TIMONAL 0.2% 17
Tableau (II): Indication des cendres sulfurique 28
Tableau (III): Propriété organoleptique de produit fini TMONAL 0.2% 39
Tableau (IV): Résultat de contrôle organoleptique de principe actif et excipient 44
Tableau (V): Résultat de contrôle organoleptique du produit fini TIMONAL 0.2% 45
Tableau (VI): Résultat de l'identification de matière première « méthyl sulfate de tiemonium » 46
Tableau (VII): Résultat d'évolution de l'aspect de la substance de citrate de sodium……46
Tableau (VIII): Résultat de mesure du ph de principe actif « méthyl sulfate de tiemonium » 49
Tableau (IX): Résultat de dosage colorimétrique 50
Tableau (X): résultat de mesure perte à la dessiccation 50
Tableau (XI): Résultat d'acide oxalique 51
Tableau (XII): Résultat des cendres sulfurique ..... .51
Tableau (XIII): Résultat des métaux lourds 52
Tableau (XIV): Résultat de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 53
Tableau (XV): Résultat de contrôle physico-chimique de produit semi fini TIMONAL 0.2% 55
Tableau (XVI): Résultat du contrôle physico-chimique de produit fini TIMONAL 0.2%...56

Les abréviations :

AS : Antispasmodique

AMM : Autorisation de la Mise sur Marché.

Ph Euro : Pharmacopée Européenne.

BPF : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques De Laboratoire.

°C : degré Celsius.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance.

PA : Principe Active.

DCI : Dénomination Internationale Commune.

HCl : Acide chlorhydrique.

IOS: International Organisation of Standardisation.

LNCPP : Laboratoire National De Contrôle Des Produits Pharmaceutiques.

M : mole(s) par litre.

Max : Maximum.

Min : Minimum.

Mn : Minute.

nm : Nanomètre.

OMS: L'Organisation Mondiale de la Santé

Ph: Potentiel Hydrogène.

PF : Pharmacopée Française

PVC: Polychlorure De Vinyle.

USP : United States Pharmacopée

UV : Ultraviolet.

M/V : Masse/Volume

Pe : Prise d'essai

P/V : Poids/Volume

R : Réactif

SC : Substance chimique de référence

SNTC : Société nationale des industries chimique

Th : Taux d'humidité

VIS : Visible

Ppm : Partie par million

Résumé:

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationaux.

L'objectif de ce stage professionnel a donc été de faire le point sur la fabrication et les différents contrôles physicochimiques et existants pour le contrôle de la qualité de TIMONAL tiemonium 0.2%.

Le générique TIMONAL tiemonium 0.2% anti spasmodique est un sirop liquide, limpide de couleur rouge et d'odeur fraise.

Première partie les déférentes contrôles des matières premières sur les spécifications (identification par point de fusion, test de solubilité, CCM, spéctophotométre d'infrarouge, acide oxalique, cendre de sulfurique, dosage colométrique, les pertes à la dessiccation, Ph, aspect de substances). Sont conforme à la norme de pharmacopée européenne 2014 et la spécifient interne

Deuxième partie les étapes de fabrication de produit fini TIMONAL 0.2% selon la formulation de fabrication "la procédure" jusqu'à obtient un produit fini.

Troisième partie contrôle physico-chimique de produit fini (mesure de Ph, identification et dosage du PA par HPLC).

Les résultats de contrôle physico-chimique du **TIMONAL® 0.2%** sont conforme à la norme de dossier pharmaceutique (spécifient interne de SAIDAL 2014), ce qui conforme encore une fois la bonne qualité des matières et la bonne pratique des méthodes de la fabrication et que le produit est prêt à être mis dans le marché et à être utilisés par le consommateur.

En se référant principalement à la pharmacopée européenne 2014 8ème édition, et la spécifient interne de la société, les essais ont montré que les sirops de TIMONAL tiemonium 0.2% sont de qualité satisfaisante.

Summary:

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of well-monitored, well-controlled pharmaceutical products that meet national and international standards.

The objective of this internship was to review the manufacturing and the various physicochemical and existing controls for the quality control of TIMONAL tiemonium 0.2%.

The generic TIMONAL tiemonium 0.2% anti spasmodic is a liquid syrup, limpid red color and strawberry smell.

First part the different controls of the raw materials on the specifications (identification by melting point, solubility test, TLC, infrared spectrophotometer, oxalic acid, sulfuric ash, colometric dosage, losses on drying, Ph, substance appearance). Are in accordance with the 2014 European Pharmacopoeia Standard and specify it internal

Second part the finished product manufacturing steps TIMONAL 0.2% according to the manufacturing formulation "the procedure" until gets a finished product.

Third part physico-chemical control of finished product (measurement of pH, identification and determination of PA by HPLC).

The physico-chemical control results of the TIMONAL® 0.2% are in line with the pharmaceutical dossier standard (specify internal of SAIDAL 2014), which again complies with the good quality of the materials and the good practice of the methods of manufacture and that the product is ready to be put on the market and to be used by the consumer.

Referring mainly to the European Pharmacopoeia 2014 8th edition and the internal specify of the company, the tests showed that syrups of TIMONAL tiemonium 0.2% are of satisfactory quality.

Introduction Générale

Introduction Générale

Introduction Générale :

Dans le monde entier, un budget très important est affecté au secteur de la santé y compris la fabrication et l'importation des médicaments dont la proportion est en croissance continue et qui dépasse les 40% dans les pays en développement.

L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un prix d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat**.**

En Algérie, le domaine de fabrication et de contrôle qualité des médicaments connu un développement remarquable, sachant que ce contrôle exige des laboratoires bien équipés et qui répondent aux normes internationales.

Pour répondre à tous ces objectifs le complexe pharmaceutique SAIDAL dispose de laboratoires ou toute nouvelle forme générique est soumise à différents contrôles: physicochimique, microbiologique assurant le volet qualitatif du générique et des études de bioéquivalence assumant une efficacité thérapeutique identique à la molécule mère, indispensables pour la mise sur le marché de médicaments génériques.

Parmi l'ensemble des médicaments génériques nous avons opté pour un anti- Spasmodique utilisé par voie orale «TIMONAL 0.2%».

Notre médicament antispasmodique mérite-il cette autorisation de mise sur marché (AMM)? Obéit-il aux normes de la pharmacopée française « X ^{ème} édition », pharmacopée européenne 2014 « 8ème édition»?

Dans ce contexte, il semble très important de s'intéresser aux essais de contrôle de la qualité d'un médicament, dont l'objectif de notre travail porte La mise en évidence de l'étude de fabrication de TIMONAL 0.2% et son qualité sur le plan physico-chimique ,en cours et à la fin de la production, procédant à une série d'analyses physicochimiques et microbiologiques conformément à la pharmacopée européenne, britannique et à la monographie interne de la société.

Notre stage de fin d'étude a été réalisé au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL de Dar el Beida, afin d'obtenir le diplôme de master en Génie Chimique. Cette étude comprend les parties suivantes:

- Introduction générale.
- Partie bibliographique : divisée en deux chapitres, et une présentation de la société et revue bibliographies.
- Partie pratique: divise en trois chapitres, contrôles des matières premières, les étapes de fabrication et contrôle physico-chimique et organoleptique de produit fini "TIMONAL®0.2%".
- Partie résultats et discussion: présente les résultats obtenus avec leur discussion.
- Conclusion générale.

Chapitre I :
présentation de groupe SAIDAL

I.1 présentation de groupe SAIDAL :[1]

Figure I : groupe SAIDAL

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine.il lui a été également transféré e 1988, le complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industrie Chimique).(1)

En 1989 et suit à la mise en œuvre réformes économique, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à tous opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC).

[1] Site officiel du groupe SAIDAL. https://www.saidalgroupe.dz/societe national des industries chimiques.

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par vois d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC.

I.1.1. Filiales PHARMAL:

- Usine de Dar El Beida : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteuses ….etc.
- Usines de Constantine : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.
- Usines d'Annaba : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules)

I.1.2. Historique filiale PHARMAL de dar El Beida :

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de PHARMAL. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation.

L'activité était limitée en fabrication en quelque médicament.

I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida :

L'usine se compose de :

- Magasine central.
- Station de traitement des eaux.
- Salle à chaudière, soute et bâche a eaux.
- Local pour groupe électrogène.
- Blocs administratifs.
- Deux postes de garde.
- Cantine et vestiaires.

La production est constitué de :

- Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/jour.
- Un atelier des secs avec une capacité de production de :

Gélules : 50.000 UV/jour

Comprimés : 74.000 UV/jour

-Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :

Dentifrice : 50.000 UV/jour

Autre : 22.500 UV/jour

L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique.

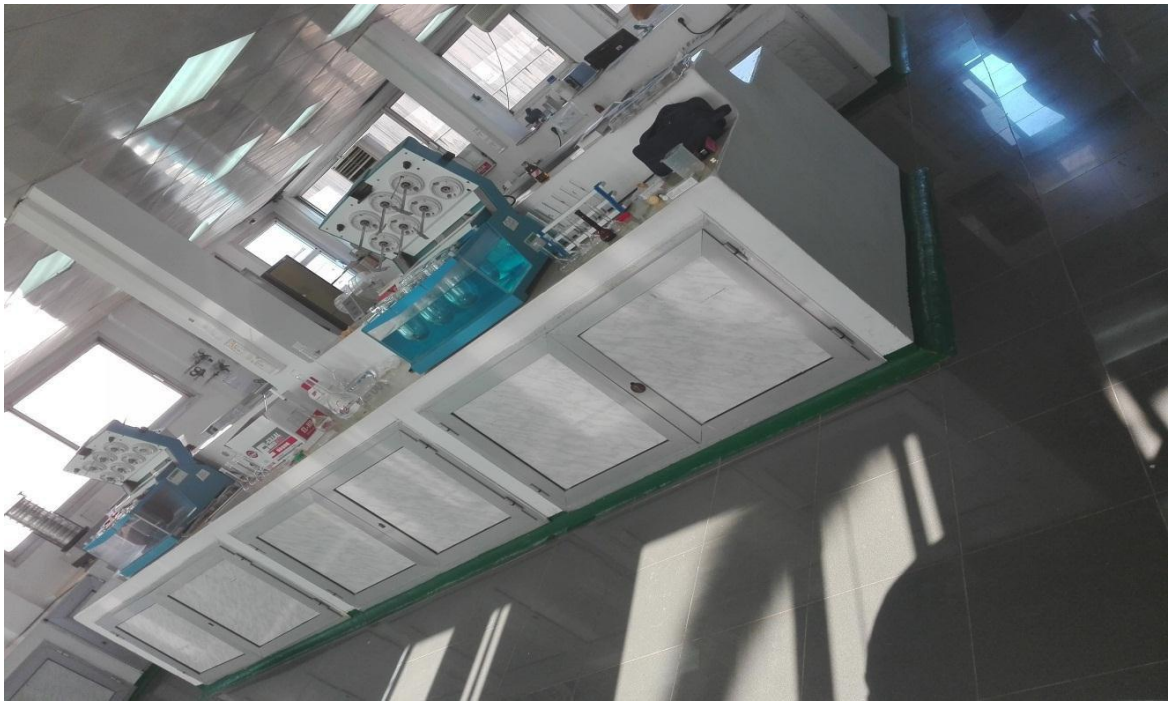


Figure II : laboratoire de contrôle qualité

I.1.4. Principales caractéristiques de l'unité de dar el Beida :

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par :

-une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an) ;

-un savoir-faire élevé dans le domaine de la production, contrôle et analyse ;

-une surface de stockage de 6.600 m^2 (4.600 palettes)

I.1.5. Organigramme :

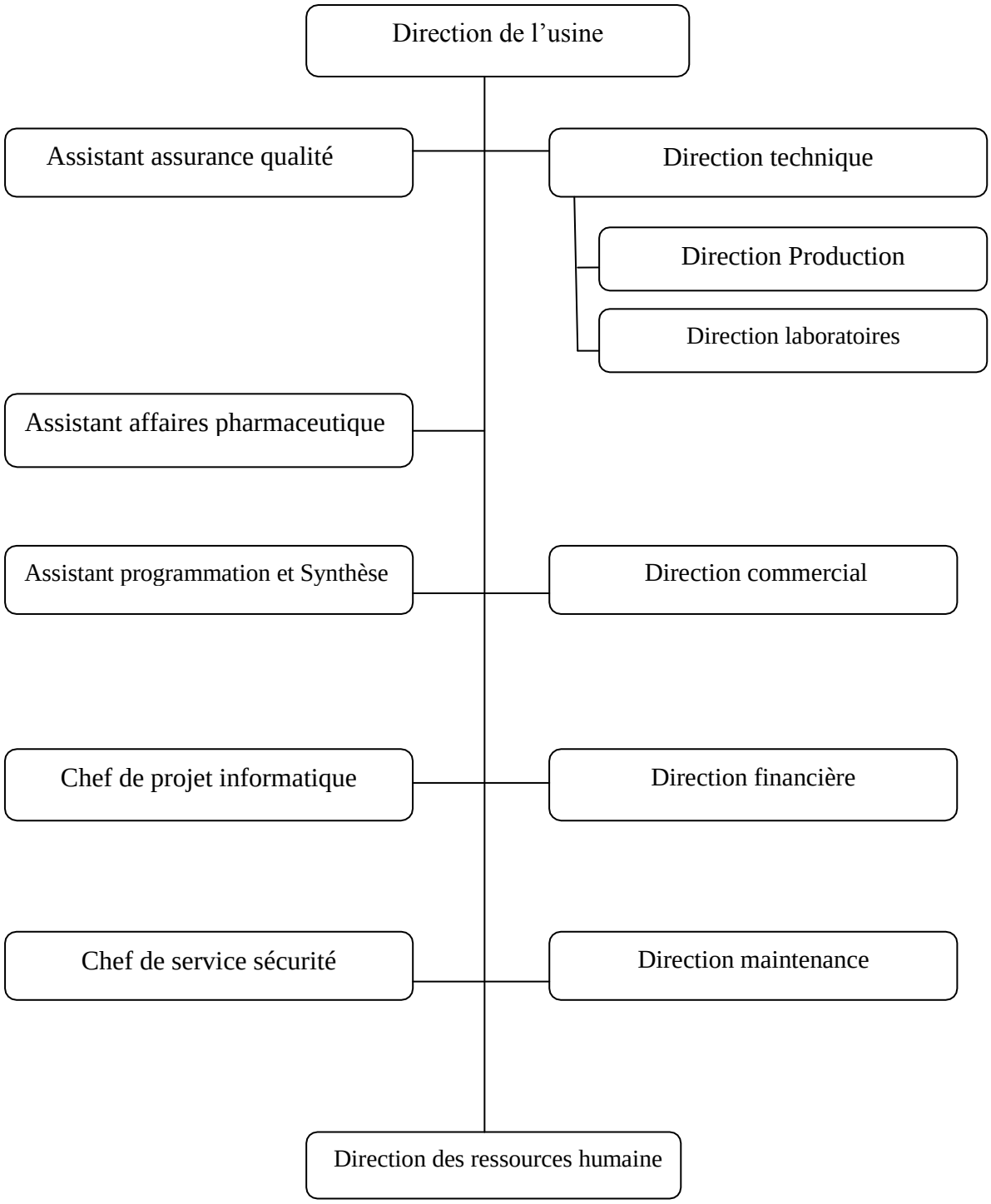


Figure III : organigramme représentant l'organisation de PHARMAL de Dar el Beida

Chapitre II :

Revue bibliographie

II.1. Douleur de spasmodique:[1]

II.1.1. Définition:

Les douleurs spasmodiques sont des douleurs dues à des spasmes d'organes abdominaux, soit en rapport avec le système digestif , soit avec les organes génitaux chez l'homme comme chez la femme ou le système urinaire.

II.1.2. Caractéristique des douleurs spasmodique:

- Elles peuvent survenir brutalement ou progressivement, ce qui ne constitue donc pas un caractère différenciant d'avec une douleur non spasmodique.
- En revanchent elles ont pour particularité d'être variables en intensité : elles peuvent augmenter, parfois jusqu'à être intolérables, puis diminuer l'instant d'après, pour revenir ensuite.
- Elles sont variables dans le temps, pouvant durer quelques instants, puis cesser ou diminuer quelques minutes pour revenir pendant une durée variable.
- Elles peuvent également être variables dans la localisation, passant d'un endroit du ventre à un autre, ou d'une façon mal définie.
- Elles peuvent s'accompagner de malaise parfois spectaculaire, pouvant aller jusqu'à la perte de connaissance, et s'accompagner de nausées, de vomissements, avec pâleur et sueurs froides. Mais cette réaction réflexe de l'organisme n'a aucune gravité et constitue ce qu'on appelle un malaise vagal qui cède très rapidement dès que l'on se met en position allongée.

Ces douleurs cèdent facilement aux antispasmodiques . En cela elles se différencient des douleurs dites "chirurgicales" qui sont généralement fixes à un endroit précis du ventre, non variable dans le temps, et constantes.

II.1.3. Les causes des douleurs spasmodiques:

Les douleurs spasmodiques sont généralement des problèmes digestifs banaux :

- Gastro-entérite
- Colite spasmodique.
- Toutes les formes de colite
- Les colopathies
- Maladie de Crohn .
- Recto-colite ulcéro-hémorragique
- Météorisme abdominal

[1] www.santemédecine.net, le 02 avril 2019 à 22 :14.

Il peut s'agir aussi de douleurs de type gynécologiques comme les dysménorrhées, ou de type urinaires comme les cystites.

II.2. Anti spasmodique : [1]

II.2.1. Définitions :

Un antispasmodique (ou spasmolytique) est un produit permettant de lutter contre les spasmes musculaires. Les spasmes musculaires étant des contractions intenses et brutales de la musculature lisse ou involontaire. Les spasmes sont principalement localisés au niveau digestif ou génito urinaire.

Les antispasmodiques sont, comme leur nom l'indique, des médicaments destinés à traiter les spasmes, ces spasmes étant principalement digestifs ou génito-urinaires.

Les spasmes sont des contractions intenses, brutales de la musculature dite involontaire ou lisse (les muscles que l'on ne contrôle pas par la volonté). Ce type de musculature permet, par exemple, la progression du bol alimentaire dans nos intestins. On la retrouve également le long des uretères.

II.2.2. Types des antispasmodique :

II.2.2.1. Antispasmodique musculaire :

Ils ont moins d'effets secondaires que les antispasmodiques cholinergiques car ils agissent directement au niveau des muscles pour favoriser leur relâchement et lever le spasme. Les principaux représentants sont la papavérine et le phloroglucinol.

Les antispasmodiques mixtes :

Il s'agit principalement du tiénonium. Par son effet anticholinergique, il bloque la transmission nerveuse au niveau des terminaisons nerveuses du système parasympathique. Par son effet musculotrope, il favorise la décontraction des muscles lisses.

II.2.2.2. Antispasmodique anticholinergiques :

Ils agissent au niveau nerveux en bloquant les récepteurs de l'acétylcholine, neurotransmetteur du système parasympathique.

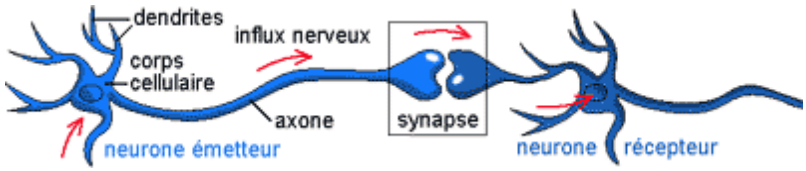
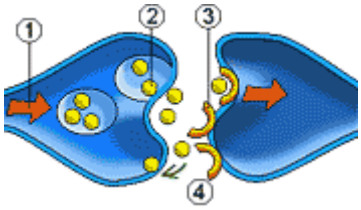


Figure IV .présentation d'antispasmodique anticholinergique.

[1] le même référence précédent.

En bloquant l'action de l'acétylcholine au niveau des synapses, on bloque le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre et donc l'action du système parasympathique.



1 - Arrivée de l'influx nerveux

2 - Libération d'acétylcholine dans la synapse

3 - Récepteur cholinergique activé = influx

4 - Recapture et/ou destruction de l'acétylcholine

La musculature lisse ou involontaire est sous la dépendance du système parasympathique et un blocage de celui-ci entraîne un relâchement des muscles et une levée du spasme.

Malheureusement, ces produits qui sont très efficaces comportent aussi un grand nombre d'effets indésirables : trouble de l'accommodation oculaire (maintien d'une pupille dilatée ou mydriase), augmentation de fréquence cardiaque, sécheresse buccale, etc. Ces effets secondaires sont d'ailleurs utilisés dans d'autres indications. L'ophtalmologiste utilise l'atropine ou d'autres anticholinergiques pour dilater la pupille avant un examen du fond de l'œil. En cas d'urgence cardio-respiratoire on l'utilise aussi en injection pour stimuler le cœur, par exemple.

II.3. Les médicaments :

II.3.1. Définition :[1]

La Pharmacopée Européenne 8^{émé} édition définie un médicament comme toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animale, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou l'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques et physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

[1] la pharmacopée Européenne 8^{éme} édition.

II.3.2. L'origine des médicaments :

a. Naturelle : les principes actifs sont isolés dans ce cas a partir du :

-règne animal - règne végétal -règne minérale

b. Semi-synthétique : substance naturelle + substance chimique.

c. Synthétique : Molécule nouvelle qu'on ne trouve pas dans la nature, qui ne dérivent pas de Substance naturelle : elles sont obtenues par synthèse organique.

II.3.3. Dénomination des médicaments :

Le médicament est codifié selon trois critères :

a. DCI :

Nom scientifique international attribué par l'organisation mondiale de la santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.

b. Nom de marque :

Il Est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence du nom commercial, elle pourra différer d'un pays à l'autre.

C .Nom chimique :

Correspond à la formule chimique de la molécule.

- **Exemple :**

Nom de marque : doliprane

DCI : paracétamol

Nom chimique : acétaminophéne.

II.3.4. Composition d'un médicament :[1]

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, sa forme finale comporte deux éléments fondamentaux:

Le principe actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients, dont la relation est d'un équilibre complexe et délicat.

[4] WOLTERS KLUWER, le guide pharmaco clinique, talbert France 2001, page1606-1610.

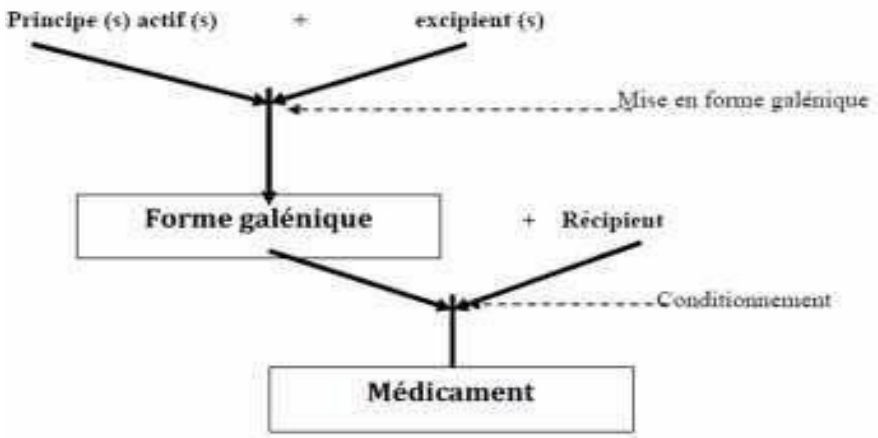


Figure V. Mise en forme d'un médicament (talbert et al, 2001).

a. Principe Actif :

C'est la substance active du médicament, possédant par elle- même des propriétés physiques d'application et administrée sous forme de médicament.

Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs, (terme équivalent : substance active)

Un principe actif peut être issus de plantes (ex: aspirine, digitaline), de micro-organismes (ex: pénicillines), d'animaux (ex: hormones, de minéraux (iode, acide borique) qui possèdent une diversité chimique considérable.

b. Excipient :

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, certaine facilitent la fabrication (diluant, absorbant, agglutinant) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (mouillant, désintégrant, substances tampons), quelques une agrémentent la présentation (colorants, parfums).

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

b.1. Les diluants : ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue

b.2. Les liants : ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.

b.3. Les lubrifiants : ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti adhérents.

b.4. Déliant : les déliant sont généralement appelés désintégrant. Ce sont le plus souvent des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement.

b.5. Edulcorants, aromatisant ou /et colorant : ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés.

II.4. Médicament princeps : [1]

Est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certains temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres labos. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement : médicaments générique.

II.5. Médicament générique :[2]

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original (ou princeps¨) qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle .il présente le même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution) et la même composition qualitative que sa spécialité de référence, les médicaments génériques sont soumis aux même normes de sécurité et d'efficacité que le médicament de référence. Ils sont destinés à substituer au médicament original, qui a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La firme productrice n'a aucun frais de recherche et de développement. De ce fait, le prix de remboursement du générique est inférieur à celui de la spécialité princeps, ce qui en fait son intérêt.

II.5.1. Types de génériques :

On distingue trois types de génériques :

- **La copie-copie :**

C'est la copie conforme du médicament original (même principe actif, même forme galénique et mêmes excipients).

- **Les médicaments essentiellement similaires :**

L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

[1](le HIR. 2009) vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication 9eme Edition. masson.pp48.

[2](abelli. et al. 2001), Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels générique STP pharma pratiques vol 11, n2 .pp 89-101.

• **Les médicaments assimilables :**

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

II.5.2. Les différentes formes pharmaceutiques :

Les formes pharmaceutiques d'un médicament est la présentation physique du Médicament. Ils sont classés selon leurs voies d'administration

• **Voies d'administration du médicament :**

Ce sont les portes d'entrée du médicament dans l'organisme. Nous avons :

• La voie digestive (ou voie orale) : Le médicament passe par le bouche ;

• La voie respiratoire : Le médicament passe par les narines et les poumons ;

• La voie cutanée : Le médicament passe à travers la peau ;

• La voie muqueuse : Le médicament passe à travers la muqueuse ;

• Exemples de muqueuses : L'anus, l'œil, la bouche, le vagin, …

• La voie parentérale : Une seringue est nécessaire pour administrer le médicament (Exemples : Voie IM : Intra musculaire ; Voie IV : Intra veineuse ; Voie SC : Sous cutanée).

• **Les présentations du médicament en fonction de la voie d'administration :**

-Voie digestive ou voie orale : Comprimés, gélules, sirops, …

-Voie respiratoire : Aérosols, …

- Voie cutanée : Pommades, crèmes, laits corporels, savons,…

- Voie muqueuse : Suppositoires, collyres, bain de bouche, ovules, …

- Voie parentérale : Ampoules injectables

II.6. Qualité du médicament :

II.6.1. Définition de la qualité :[1]

C'est l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit qui lui confère l'efficacité. Ou bien ; c'est l'aptitude d'un produit à satisfaire les besoins des utilisate

II.6.2. Assurance de la qualité :[2]

C'est la mise en œuvre d'un ensemble approprié des dispositions préétablies et systématiques nécessaire pour l'obtention de la qualité requise.

L'assurance de la qualité comprend donc :

[1] (BPF.2011), bonne pratique de fabrication. pages15- 19.

[2](wehrlé.2007) pharmacie galénique formulations et technologie pharmaceutique Maloine pages 1-26

➢ Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché (BPF, 2011).

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité. Ils représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné (Wehrlé, 2007).

Dans le domaine pharmaceutique, des règles de B.P.F ont été proposées afin de valoriser les études scientifiques destinées à définir les propriétés des produits pharmaceutiques.

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et à l'importance des fabrications.

➢ Contrôle de la qualité

Le contrôle des matières première et des produits finis est obligatoire et pour qu'il puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison de laboratoire soit bien équipée, aminée par des pharmaciens analystes dans au moins deux département de base :

-Département des essais physico-chimique.

-Département des essais microbiologiques.

II.6.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :[1]

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres: le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations. Le dossier de demande d'AMM a pour objectif de définir :

-Le médicament.

-Les conditions de fabrication.

-Les contrôles effectués sur les matières premières en cours de production et sur le produit fini.

[1] (OMS, 2000), guide pour élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contre faits, genève

La demande est examinée par une commission technique indépendante formée d'experts qui donnent avis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

L'avis de la commission est ensuite présenté au ministère responsable de la santé, C'est lui qui délivre L'AMM.

L'AMM est attribué à un produit pour permettre sa commercialisation sous forme de spécialité pharmaceutique.

II.7. Méthyl sulfate de tiemonium :[1]

II.7.1. Définition :

Tiemonium méthyl sulfate ne contient pas moins de 98% et pas de plus que l'équivalent de 102% de méthyl sulfate de 4-{3-hydroxy-3-phényl-3-(2-thiényl) propyl}-4-méthylmorpholinium. (Fiche technique « pharmacopée européenne 2014 »).

II.7.2. Caractère de méthyl sulfate de tiemonium :

Poudre cristalline blanche à presque blanche, soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et insoluble dans le chloroforme.

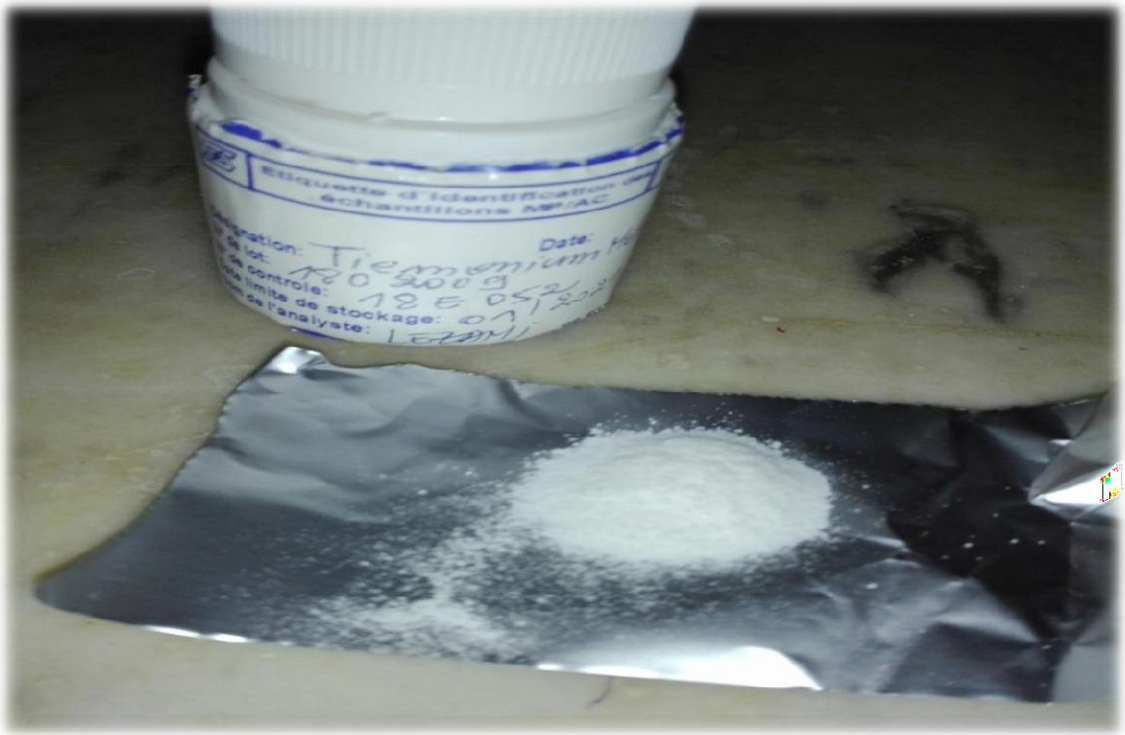


Figure VI. Caractère de méthyl sulfate de tiémonium

II.8. TIMONAL® 0.2% (Tiémonium sirop):

Figure VII. TIMONAL 0.2%

II.8.1. Forme et présentation :

Sirop, flacon de 125 ml

II.8.2. Composition du TIMONAL® 0.2%

- **Principe actif :** Témonium (DCI : dénomination commune international), méthyl sulfate de témonium 0.200g par 100 ml (0.2%) / flacon.
- **Excipients :** Saccharose, Glycérol, Parahydroxybenzoate de méthyle, Citrate de sodium, Rouge cochenille A E124, Acide citrique monohydraté, Alcool éthylique 96°, Arome fraise (Glucose, dextrose de blé, Substances aromatisants, substances aromatisants naturelles, préparations aromatisants, alcool éthylique, eau, caramel E150a, rouge cochenille A E124, coumarine), Eau purifiée.
- **Excipients à effets notoire :** Saccharose, Parahydroxybenzoate de méthyle, Rouge cochenille A E124, Alcool éthylique.

II.8.3. Propriétés du TIMONAL® 0.2% :

Propriétés de TIMONAL 0.2%	Descriptions
Classe pharmaco-thérapeutique	Antispasmodique mixte, musculotrope et anticholinergique
Indication	Indiqué d .0ans le traitement symptomatique des douleurs des maladies digestives, biliaires gynécologique et des voies urinaires.
Contre-indication	-Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des constituants du médicament, -Difficultés pour uriner (troubles prostatiques ou de la vessie), -Glaucome (douleur aigue du globe oculaire avec troubles de la vision)
Posologie	-Enfant: une cuillère à café par 5kg, 3 fois par jour. -Adulte: 1 à 3 cuillère à soupe, 3 fois par jour..
Mode et voie d'administration	Voie orale.
Sur dosage	Si vous avez pris plus de TIMONAL 0.2% SIROP que vous n'auriez dû : Informez dès que possible votre médecin. Les symptômes pouvant apparaitre sont : la sécheresse de la bouche, constipation, tachycardies, confusion mentale chez personnes agées.
Mise en garde	Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndromede de malabsorption du glucose et de galactose ou un déficit en sucrose/isolmaltase. Ce médicament contient 4.028g de saccharose par cuillère à café et 12.084g de Saccharose par cuillère à soup, don't il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient "parahydroxybenzoate" et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réaction allergiques. Ce médicament contient 0.62% de volume d'éthanol (alcool),

	c'est à dire jusqu'à 29mg par cuillère à café et 87mg par cuillère à soupe. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groups à haut risqué tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Précautions d'emploi	Troubles de prostate. Maladies graves du rein ou du foie. Troubles cardiaques. Troubles de la thyroid. Bronchite chronique. Certaines maladies digestives.
Interactions médicamenteuses	Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, notamment les médicaments atropiniques tels que les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
Conditions particulières de conservation	A conserver à une température inférieure à 25C°.

Ce tableau I. Explique les propriétés du TIMONAL 0.2% :

II.8.4. Effets indésirables :

Comme tous les médicaments, TIMONAL® SIROP, est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Sécheresse de la bouche.
- Epaississement des secrétions bronchiques.
- Sécheresse de l'œil, troubles de la vue.
- Troubles du Cœur (palpitations).
- Constipation.
- Difficulté à uriner.
- Enervement, excitabilité, irritabilité.
- Confusion mentale chez les personnes âgées.

II.8.5. Pharmacodynamique :

- Antispasmodique mixte:
  - Musculotrope
  - Anticholinergique (l/50ème de l'effet de l'atropine à concentration moléculaire identique).
  - Sous forme de liquide "sirop", il possède une activité anti-spasmodique.33

II.8.6. Pharmacocénitique:

- Demi- vie d'absorption : 36 minutes
- Demi-vie d'élimination apparente: 3heures et 24 minutes.
- Concentration sérique maximum en 2 heures, excrétion totale en 72 heures. (fécale 70% en 72 heures, urinaire 8% en 24 heures; également par voie orale).

Chapitre III :

Contrôle des matière premières

Objectif d'étude :

Notre étude est menée sur la mise en évidence de la qualité d'un médicament générique TIMONAL® 0.2%, qui a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle de qualité (physico-chimique) de l'unité à pharmal de groupe SAIDAL situé à DAR EL BEIDA, durant une période de deux mois et demi.

Nous avons obéies aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisée par ce dernier (Pharmacopée européenne 2014 et spécifient interne).Dans la mesure du possible, nous avons pu réaliser le contrôle physico-chimique du principe actif et de 3 excipients sur 9 ainsi que de l'eau purifiée.

III.1. Matériels :

Pour réaliser notre étude nous avons effectué des prélèvements sur :

- L'eau purifiée (solvant).
- Le principe actif Méthyle sulfate de tiemonium sous forme de poudre blanche
- Les excipients : Acide citrique monohydrate (acidifiant), glycérol (solvant), colorant rouge cochenille A (colorant), éthanol 96° (solubilisant), méthyle parahydroxybenzoate « nipagine » (conservateur), arome de fraise E002112872% (aromatisant), citrate trisomique di hydraté « citrate de sodium » (tampon ; équilibré le PH).

  Saccharose (édulcorant).
- L'appareillage, verreries, réactifs utilisés sont énumérés dans l'annexe(I) et annexe (II)

III.2. Méthodes

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la pharmacopée européenne 2014, et la pharmacopée et spécifient interne pour l'analyse physico-chimique

III.2.1. Prélèvements :

Le préleveur doit prélever la quantité suffisante à l'analyse comme suit :

III. 2.1.1. Matières premières :

Dans nos conditions expérimentales, nous avons prélevé les échantillons à analyse de la manière suivante :

- Travail dans des cabines à flux liminaire ;
- Laver plusieurs fois le matériel de prélèvement (sondes pour prélèvement solides et pipettes pour les liquides) avec l'eau, rincer avec l'éthanol et sécher à l'autoclave ;
- coller pour chaque flacons une étiquette comportant la désignation de la matière première le numéro de lot et la date de prélèvement ainsi que la date de fabrication et la date de péremption en cas de nécessite le nom de fournisseur ;
- Ouvre l'emballage de matière à prélever et faire une évaluation visuelle préliminaire de la matière (aspect, couleur et odeur pour s'assurer de l'homogénéité du produit ;
- Introduire la sonde ou la pipette horizontalement vers le bas de sac ou de fut, mettre le contenu dans son flacon
- Le prélèvement se fait différent endroits du sec ou du fut : à la surface, au milieu et au fond pour les matières premières sous forme de poudre c.à.d. trois prélèvement, et un seul prélèvement pour les matières premières sous forme liquide après une homogénéisation complète de matière première.
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons. (Voir annexe III).

III.2.1.2. Eau purifié

Le prélèvement de l'eau purifiée se fait à trois niveaux (après stérilisation-après filtration-avant le processus de fabrication dans l'atelier de la production de (TIMONAL®0.2%)

Pour cela ; nous avons procédé comme suit :

- Rincer les mains à l'alcool dilué
- Désinfecter le robinet à la flamme en utilisant une lampe à souder portative
- Ouvrir le robinet et laisser couler 1 min avant de faire le prélèvement
- Tenir la fiole à bouchon robé de 100 ml destiné au prélèvement dans la main gauche, retirer le bouchon et le remplir.
- Fermer la fiole à bouchon rodé ; coller une étiquette comportant la date de prélèvement, le placer au réfrigérateur et conserver jusqu'au début d'analyse

III.3. Contrôle organoleptique

III.3.1. Contrôle organoleptique de principe actif et des excipients

Tout contrôle de matière première devrait par une reconnaissance du produit, c'est –à-dire par l'observation de ses caractères organoleptique, il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière (pradeau 1992).selon (wherlé 2007), le contrôle organoleptique est un examen macroscopique concernant.

Le contrôle organoleptique du principe actif et des excipe a consisté et l'étude de l'aspect extérieur de ces produits, à savoir la couleur, l'aspect, consistance et l'odeur.

III.4. Contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients.

III.4.1. Control physico-chimique du principe actif et des excipients :

- ✓ Principe actif « Méthylsulfate de Tiemonium ».
- ✓ Pour les excipients nous avons réalisé l'analyse sur 4 excipients parmi les 9 excipients :
- ✓ Acide Citrique Monohydrate.
- ✓ Citrate trisodique dihydrate « citrate de sodium ».
- ✓ Méthyle Parahydroxybenzoate « nipagine ».
- ✓ L'eau purifiée

III.4.1.1. Test de solubilité :

Principe : La solubilité d'un composé à température donnée, est le nombre maximal de moles que l'on peut dissoudre dans un litre de solution. Elle peut être également exprimée comme étant la quantité maximale de substance que l'on peut dissoudre à une température donnée (Mathieu et Fonrteneau). Selon la pharmacopée européenne 2008, les indications de solubilité figurant sous la rubrique caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15°C à 25°C. (Voir annexe III).

- ➢ **Mode opératoire**

Nous avons déterminé la solubilité de toutes les matières premières dans des conditions expérimentales à température environ de 21.5°C à 22°C, et à l'aide d'une balance de précision, pesé des quantités différentes, selon la matière première testé et selon le solvant recommandé.

- **Principe actif (Méthyl sulfate de Tiemonium)**

Mettre dans :

-Le tube 1 :1g du principe actif dans 20 ml d'eau purifiée

-Le tube 2 : 1g du principe actif dans 20 ml d'éthanol à 96%

-Le tube 3 :1g du principe actif dans 20 ml de chloroforme

Agiter : rigoureusement chaque tube pendants deux à trois minutes ;

Lecteur : par une évaluation visuelle, nous déterminant la solubilité de chacun des 3 tubes. Le Méthyl sulfate de tiemonium est assez soluble dans l'eau purifiée, l'égerment soluble dans l'éthanol à 96% et insoluble dans le chloroforme.

- **Acide citrique monohydrate**

Mettre dans :

-Le tube 1 :1g d'acide citrique dans 20 ml d'eau purifiée

-Le tube 2 :1g d'acide citrique dans 20 ml d'éthanol à 96%

Agiter : rigoureusement chaque tube pendant deux à trois minutes ;

Lecteur : observer la solubilité d'acide citrique dans chacun des deux tubes, l'acide citrique est très soluble dans l'eau purifiée est facilement soluble dans l'éthanol à 96%.

- **Citrate trisodique dihydrate « Citrate de sodium »**

Mettre dans :

-Le tube 1 :1g de citrate de sodium dans 20 ml d'eau purifiée

-Le tube 2 :1g de citrate de sodium dans 20 ml d'éthanol à 96%

Agiter : rigoureusement les deux tubes pendant deux à trois minutes

Lecteur : observer la solubilité du citrate de sodium dans chacun des deux tubes le citrate de sodium est facilement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éthanol 96%

- **Parahydroxybenzoate de méthyle « Nipagine »**

Mettre dans :

-Le tube 1 :1g de nipagine dans 20 ml d'eau purifiée

-Le tube 2 :1g de nipagine dans 20 ml d'éthanol à 96%

-Le tube 3 :1g de nipagine dans 20 ml de méthanol

Agiter : rigoureusement chaque tube pendant deux à trois minutes ;

Lecteur : observer la solubilité du nipagine dans chacun des 3 tubes le nipagine est très soluble dans l'eau purifiée, facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.

II.4.1.2. Identification : Point de fusion (Méthylsufate de Tiemoniumn) :

Principe : La détermination du point de fusion d'une espèce chimique permet de vérifier l'absence des substances étrangère elle est basé sur la détermination de la température exprimée en degré Celsius à laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre. (Appareil dans l'annexe VI, figure XIV)

- **Mode opératoire :**

-Laisser tomber le tube capillaire à point de fusion dans un flacon contenant le produit à analyser qui est le Méthyl sulfate de tiemoniumn pour le remplissage jusqu'à environ 4mm de sa hauteur

-introduire ce tube dans la fusion mètre

-chauffe la fusion mètre jusqu'à 120C°

-Le taux de réchauffement : 2C°/min

-La température fond entre 130C°et 156C° pour assurer son bon équilibre

Lecture :

L'expression des résultats se fait par détermination de température à laquelle le produit passe par l'état solide à l'état liquide d'affiche sur l'écran de fusion mètre donne 148C° sont conforme

III.4.1.3. Aspect de substance : (Citrate de Sodium)

- **Mode opératoire** :

-Solution S : Dissolvez 10,0 g de citrate de sodium dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R préparée à partir d'eau distillée R et complétez à 100 ml avec le même solvant

-Dans des tubes à essai identique, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre inferieure de 15-25 mm et à fond plat, comparez le liquide à examiner et la suspension témoin extemporanée décrite ci-après, l'épaisseur de la couche étant de 40 mm.5min après la préparation de la suspension témoin, examiner les liquides dans l'axe du tube sur fond noir en opérant à la lumière diffuse du jour. La diffusion de la lumière doit être telle qu'elle permette de différencier facilement la suspension témoin 1 de l'eau R et la suspension témoin 2 de la suspension témoin.

Un liquide est considéré comme limpide si sa limpidité correspond à celle de l'eau R ou de solvant utilisé dans la condition opératoire indiquée ci-dessus, ou si son opalescence n'est pas plus prononcée que celle de la suspension témoin 1.

-Dans des tubes à essai identique, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre inférieur de 15-25 mm et à fond plat, comparer le liquide à examiner à l'eau R au solvant ou à la solution témoin B et JB prescrite dans la monographie, l'épaisseur de la couche étant de 4 mm. Appréciez les nuances à la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc.

-Solution B : Brun.

-Solution JB : Jaune-brun.

Lecture : Par une évaluation visuelle sous la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube la solution S est limpide et incolore que la solution témoin.

III.4.1.4. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge : (Parahydroxdbenzaote de Méthyle « Nipagine »)

Principe :

L'adsorption d'un rayonnement infrarouge correspond à une interaction des photons avec la molécule ou avec groupements fonctionnels de la molécule ou avec le groupement fonctionnels de molécule **(kamoun 1977),** (Voir appareil annexe VI, figure XV)

- **Mode opératoire :**

Nous avons effectué la spectrophotométrie dans l'infrarouge (IR) sur Méthyle (parahydroxybenzaote de nipagine), mettre petite quantité de matière première dans l'appareil de l'infrarouge

Lecture : Comparer le spectre obtenu avec un spectre étalon pour l'indentification du pic de Méthyle (parahdroxybenzaote nipagine).

III.4.1.5. Chromatographie sur couche mince : (prahydroxybenzaote de Méthyle « Nipagine »)

Principe :

La chromatographie sur couche mince est une technique dans laquelle une phase stationnaire et répandue en une couche mince uniforme sur un support (plaque en verre ou métal), des solutions d'analyse sont appliquée sur la plaque avant la migration. La séparation repose sur les mécanismes d'absorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur la combinaison de ses mécanismes, elle s'effectué par la migration de soluté dans un solvant ou mélange de solvants appropriée à travers la couche mince.

- **Mode opératoire :**

-Solution à examiner (a). Dissolvez 0.10 g de parahydroxybenzaote de Méthyle dans l'acétone R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

-Solution à examiner (b) .prélevez 1 ml de la solution (a) et complétez à 10 ml avec de même l'acétone R.

-Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de parahydroxybenzaote de Méthyle SCR dans l'acétone R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

-Solution témoin (b).Dissolvez 10 mg de parahydroxybenzaote d'éthyle SCR dans 1 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10 ml avec de l'acétone R

Plaque : plaque au gel de silice octadécylsiylé F pour CCM R.

-**Phase mobile :** Acide acétique glacial R, eau R, méthanol R (1 :30 :70V/V/V).

Dépôt : 2 µl de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque

Séchage : à l'air.

Détection : examiner en lumière ultraviolette à 254 mm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

-Le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Lecture : La tâche principale de chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale de chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

III.4.1.6. Détermination de PH :(Méthyle sulfate de Tiemonium)

Principe :

La détermination pontentiométrique du PH est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes judicieusement choisies plongeant dans la solution à examiner ; l'une de celles-ci est une électrode sensible aux ions hydrogène(le plus souvent, une électrode de verre) et l'autre une électrode de référence (par exemple une électrode au calomel saturée), selon

Appareil : l'appareil de mesure est un voltmètre habituellement gradué en unités PH .Sa résistance d'entrée doit être au moins 100 fois supérieure à celle des électrodes utilisées et sa sensibilité doit être au minimum de 0.05 unité PH, soit au minimum 0.003 V. (voir appareil dans l'annexe VI, figure XIII).

- **Mode opératoire**

Nous avons mesuré le PH seulement pour le principe actif « Méthyl sulfate de tiemoium » comme suit :

-Etalonner le PH mètre, dissoudre 1 g de Méthyl sulfate de tiemonium dans 100 ml d'eau R, transférer la solution obtenus dans un bécher, plonger la cellule de mesure de PH mètre dans la solution.

Lecture (spécifient interne) : Lire la valeur de PH sur l'écran de l'appareil et d'après la norme (4.0 à 7.0)

On a trouvé 4.68 est valable.

III.4.1.7. Dosage : Citrate de sodium

Principe :

Le terme dosage calorimétrique se rapporte à l'analyse chimique quantitative basé sur la détermination de volume d'une solution de concentration connu avec une précision qui est nécessaire pour réagir quantitativement avec un volume donné d'une solution de substance analysée **(Mendhan, barnes 2006)**.(voir appareil dans l'annexe VI, figure XVI).

- **Mode opératoire :**

Dissolvez 0.150 g de citrate de sodium dans 20 ml d'acide acétique anhydre R, en chauffant à environ 50 C°. Laisser refroidir. Titrer par l'acide perchlorique 0.1 M en présence de 0.25 ml de solution de naphtolbenzéine R jusqu'à au vert.

1 ml d'acide perchlorique 0.1 M correspond à 8.602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

Lecture : Selon le (PH, Euro 2014), lire le volume du réactif titrant jusqu'à le virage de l'indicateur.

On a trouvé le rapport 100.72 % entre (99.0 à 101.0) % est vérifier.

III.4.1.8. Mesure de la perte à la dessiccation % :(Méthyl sulfate de tiemoniumn)

Principe :

La perte de dessiccation et la perte de masse à chaud exprimés en pourcentage, correspond à une perte d'eau libre contenu dans le produit après évaporation **(Aiche et al, 2001).**

- **Mode opératoire :**

Sécher environ 1 à 2 g de produit, peser exactement, pendant 4 h à 60 C° sous vide la perte au séchage ne dépasse pas 0.5

III.4.1.9. Acide oxalique : Acide citrique Monohydrate

Principe :

L'acide oxalique est un acide organique très toxique. On utilise notamment comme antirouille. L'acide oxalique est présent en petite quantité dans différents aliments. Et aussi un produit industriel vendu sous forme de cristaux inodore et incolore.

- **Mode opératoire :**

Au maximum 360 ppm, calculé en acide oxalique anhydre. Dissolvez 0.80 g d'acide citrique monohydrate dans 4 ml d'eau R et 1 g de zinc R en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 minute et laissez reposer pendant 2 minute. Transférez le surnageant dans un tube à essai contenant 0.25 ml d'une solution de chlorhydrate de phénylhdrazine R à 10 g/l et chauffez à ébullition .Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'acide chlorhydrique R et 0.25 ml d'une solution de ferricyanure de potassium R à 50 g/l .Agitez et laissez

Solution témoin préparée simultanément dans les mêmes avec 4 ml d'une solution d'acide oxalique R à 0.1 g/l.

Lecture : D'après les étapes qu'on a suivre la solution est incolore en rose par rapport à la solution témoin c'est inférieur à 360 ppm donc est neutre.

III.4.1.10. Cendre Sulfurique : Méthyle (Parahydroxybenzoate de Nipagine)

Principe :

La détermination du pourcentage des cendres sulfuriques met en évidence globalement la présence d'impuretés minérales. Les cendres peuvent être obtenues par un simple calcination au four jusqu'à poids constant, dans le cas ou le cas le résidu de calcination est constitué de produits hygroscopique ou altérable à l'air (carbonates alcalines, oxydes alcalinoterreux), il est préférable de transformer ces produits en sulfate plus stable, pour cela on ajoute de l'acide sulfurique ou de sulfate d'ammonium et l'on soumet à une nouvelle calcination, cette opération conduit à l'obtention des cendres sulfuriques. **(L'espagnol et al, 1974).**

- **Mode opératoire :**

Chauffez un creuset approprié (de silice, de porcelaine ou de quartz, par exemple) à 600 ± 50 C° pendant 30 minutes. Laissez refroidir dans un dessiccateur sur du gel silice ou autre desséchant approprié puis pesez. Dans le creuset, introduisez la prise d'essai puis pesez. Au maximum 0.1 pour cent, déterminer sur 1.0 g de parahydroxybenzoate de méthyle.

Tableau II. Indication des cendres sulfuriques

Matières premières	Les Normes (ph, Euro 2014)
Méthyl sulfate de tiemonium	≤ 0.2 %
Méthyle (Parahydroxybenzoate de Nipagine)	≤ 0.1 %
Acide citrique Monohydrate	≤ 0.1 %

III.4.1.11. Métaux lourds : Méthyl sulfate de tiemoniumn

Principe :

Les métaux lourds précipitaient sous forme de sulfate noire par l'addition d'une solution sulfate d'hydrogène (H2S). Un essai est témoin est conduit parallèlement à partir d'une solution de plomb renfermant la quantité maximale tolérée dans la prise d'essai **(L'espagnol et al ,1974)**

- **Mode opératoire :**

Nous avons effectué le test des métaux lourds sur le principe actif (Méthyl sulfate de tiemonium) pas plus de 20 ppm.

-Solution standard :

Dans une pipette à tube de comparaison de couleurs de 50 ml 2.0 ml de solution de plomb standard (20 µg par Pb) et diluée avec de l'eau à 40 ml. Ajouter d'acide acétique 1 N et diluer avec de l'eau à 50 ml.

-Solution essai :

Dans 50 ml transfert de tube de comparaison de couleur 1.0 g de substance pesée avec précision et diluer avec l'eau 40 ml. Ajouter 2.0 ml d'acide acétique 1 N et diluer avec de l'eau à 50 ml.

Donc a chacun des deux tubes contenant la solution étalon et la solution d'essai, ajouter une goutte de sulfure de sodium solution. Laisser reposer pendant 5 minutes et regarder vers la basse surface blanche.

Lecture : La couleur de solution d'essai n'est pas plus foncée que celle de solution standard est inférieur à 20 ppm donc conforme.

III.5. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée

D'après la pharmacopée européenne 2014, les analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée sont les suivantes :

III.5.1. Mesure de pH

- **Mode opératoire**

- Verser une prise d'essai d'eau purifier dans un bécher ;
- Laisser l'électrode en contact avec l'eau purifiée ;
- Lire la valeur de ph affichée sur l'écran de PH-mètre après stabilisation.

Lecture (Ph. Eur 2014) : Lire la valeur de PH affichée sur l'écran de pH-mètre qui doit inclure entre 5 -7.

III.5.2. Détermination de la conductivité

Principe :

La conductivité électrique traduit la capacité d'une solution aqueuse à conduire le courant électrique. Elle est directement proportionnelle à la quantité de solide (le sel minéral) Dissous dans de l'eau **(Pradeau, 1992).**

- **Mode opératoire**

- Rincer l'électrode avec l'eau R ;
- Placer l'eau purifiée à examiner dans un bêcher de 50 ml ;
- Placer l'électrode en verre dans le bêcher ;
- Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran du conductimètre.

Lecture (Ph. Eur 2014): Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran de l'appareil qui est $\leq 4.3\ \mu s.cm^{-1}$ à 20C°.

III.5.3. Recherche des substances oxydantes

Principe :

Les substances oxydantes sont des substances très réactives, leur analyse s'effectue sur 100 ml d'eau purifiée en milieu acide, en présence de permanganate de potassium. **(Pradeau, 1992).**

- **Mode opératoire**

- Verser 100 ml d'eau purifiée dans une fiole ;
- Ajouter 10 ml d'acide sulfurique dilué 2 N ;
- Ajouter 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 N ;
- Chauffer à ébullition pendant 5 min le mélange.

Lecture (Ph. Eur 2014) : Vérifier la coloration de la solution qui doit rester légèrement colorée en rose.

III.5.4 Recherche de chlorures

Principe :

L'inconvénient des chlorures est la saveur désagréable qu'ils communiquent à l'eau. Les chlorures sont dosés par argentimétrie direct en utilisant le nitrate d'argent comme réactif titrant **(Pradeau, 1992)**.

- **Mode opératoire**

- Verser 10 ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 1ml (20 gouttes) d'acide nitrique dilué 2 N ;
- Ajouter 0.2 ml (4 gouttes) de solution de nitrate d'argent (1.7% m/v).

Lecture (Ph. Eur 2014) *:* Vérifier la coloration de la solution après 15 min.

III.5.5. Recherche de nitrate

Principe :

La recherche se fait par colorimétrie après l'ajout d'une de diphénylamine **(Ph. Eur 2014).**

- **Mode opératoire**

- Introduire 5 ml d'eau purifiée dans un tubes à essai ;
- Ajouter 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium KCl à 10 g/l ;
- Ajouter 0.1 ml de solution de diphénylamine ;
- Ajouter 5 ml d'acide sulfurique exempte d'azote goutte à goutte ;
- Placer le tube dans un bain marie à 50C° ;
- Faire un témoin dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempte de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate.

Lecture (Ph. Eur 2014) : Vérifier que la coloration (bleue) de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin après 5 min.

III.5.6. Recherche des sulfates

Principe :

La présence des sulfates dans l'eau purifiée est indésirable. Leur dosage se fait par l'HCl en présence de chlorure de baryum. **(Pradeau, 1992)**

- **Mode opératoire**

- Introduire 10 ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 0.1 ml d'acide chlorhydrique dilué HCl 0.2 N ;
- Ajouter 0.1 ml de la solution de chlorure de baryum.

Lecture (Ph. Eur 2014) : Vérifier la coloration de la solution après 1 heure.

III.5.7. Recherche d'ammonium

Principe :

La présence d'ammonium dans l'eau purifiée est indésirable (OMS, 1994). Leur dosage se fait par comparaison avec un témoin contenant l'ammoniaque**. (Ph. Eur 2014)**

- **Mode opératoire**

- Introduire 20ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium ;
- Préparer un témoin dans les mêmes conditions avec un mélange de 16 ml d'eau
- exempte d'ammonium R ; 1 ml d'une solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium et de 4 ml de solution à 1 ppm d'ammoniaque (NH_4).

Lecture (Ph. Eur 2014) : Après 5 min, examiner les deux solutions (essai et témoin) suivante les axes verticaux des tubes. La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin.

III.5.8. Recherche de calcium et magnésium

Principe :

En ajoutant à l'eau une solution de mordant noir et une solution d'édétate de sodium EDTA, une coloration bleue franche doit apparaitre (**Pradeau, 1992).**

- **Mode opératoire**

- Introduire 100 ml d'eau purifiée dans un erlenmeyer de 250 ml ;
- Ajouter 2 ml solution tampon de chlorure d'ammonium Ph= 10 R;
- Ajouter 50 ml du mélange composé au mordant noir 11 R (indicateur coloré) et 0.5 ml d'édétate de sodium 0.01 M ;

Lecture (Ph. Eur 2014) : Vérifier la coloration de l'essai. Apparition de coloration bleue France.

III.5.9. Recherche de métaux lourds

- **Mode opératoire**

- Chauffer au bain marie 200 ml d'eau purifiée dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 ml ;
- Introduire 12 ml de cette solution dans un tube à essai ;
- Préparer le témoin avec 10 ml de solution à 1 ppm (Pb) R et de 2 ml de la solution à examiner
- A chaque solution, ajouter 2 ml d'une solution tampon Ph= 3.5. Mélangez et ajoutez à 1.2 ml de réactif au thioacétamide R. Puis mélanger immédiatement.

Lecture (Ph. Eur 2014) : Vérifier la coloration de l'essai par rapport à celle du témoin. La coloration (brun) de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

III.5.10. Détermination des résidus à l'évaporation :

Principe :

La détermination des résidus permet d'estimer la teneur en matières dissoutes et en suspension d'une eau. Une certaine quantité d'eau est évaporée dans une capsule tarée, le résidu desséché est desséché est ensuite pesé **(Ph. Eur 2014).**

- **Mode opératoire**

- Evaporer au bain marie à siccité 100 ml d'eau purifiée ;
- Desséchée à l'étuve à 100-105 C° ;
- Peser le bêcher avant et après évaporation ;
- Calculer la différence entre les deux pesées.

Lecture (Ph. Euro 2014) : La masse de résidu est la différence les deux pesés de bêcher avant et après évaporation est ≤0.001.

III.6. Conclusion :

Les résultats d'analyse physicochimique du méthyl sulfate de tiemonium, des excipients et de l'eau purifiée, indiquent que toutes les matières premières sont conformes selon les normes de la pharmacopée 2014 et spécifient interne de la société, donc on peut utiliser pour la fabrication du« TIMONAL® 0.2% »

Chapitre IV :
Fabrication de TIMONAL ® 0.2%

IV.1 La fabrication :

IV.1.1. Procédé de fabrication de TIMONAL® 0.2% :

IV.1.1.1. La pesée du PA et des excipients :

La matière première passe à la production selon la commande, mais avent de commencer la production, elle passe à la centrale de pesée :

- Peser le PA et les excipients selon la quantité motionnées dans la formule de fabrication, à la centrale des pesées et vérifier le poids net avant utilisation.
- Remplir les étiquettes des pesées et les attacher sur chaque sac pesé.

IV.1.1.2. Matériels utilisés :

- Balance portée 4000 Kg.
- fûtes de pré mélange.
- Décalitres.
- deux cuve de préparation en inox muni d'un agitateur qui est constituée par :
  - Une enceinte à double paroi dans la quelle circule un fluide chaud pendant le mélange pour fondre les constituants de liquide « sirop » ou d'un fluide froid s'il y a besoin de refroidir.
  - Agitateur pour bien agiter le mélange.
  - Une pompe de transfert pierre gerrin et delasco.
  - Filtre à presse pour filtré le mélange « produit semi fini », et changer ce filtre chaque trois lots.
  - Ligne de remplissage FARMOMAC.
  - Cuiseur de stockage en acier inoxydable de capacité 200 litres d'un agitateur.
  - Remplisseuse de ligne de conditionnement FARMOMAC.
  - Machine à conditionner, déducteuse, encartonneuse, vignetteuse type K150.

IV.1.1.3. Les locaux :

-Se munir de dossier du produit.

-Vérifier la propreté du matériel et des locaux.

-Joindre les bulletins d'analyse des eaux de rinçage et les attestations de propriété au dossier de lot après chaque nettoyage.

-Vérifier les étiquettes du matériel et des locaux.

- le port des gants et des masques est obligatoires au cours de toutes les étapes de la préparation.
- Fermer les portes au moment de la préparation.

IV.1.2. Le procédé d'introduction des constituants :

IV.1.2.1. Principe :

Le processus de fabrication du produit **TIMONAL® 0.2%** est basé sur la réalisation d'un différent mélange suivi d'un mélange final.

IV.1.2.2. Préparation du produit fini :

- **Les étapes de fabrication :**

Etape 1 : La pesée des matières premières

On a contrôlé préalablement la propreté des locaux et du matériel selon les règles de bonnes pratiques de fabrication **(B.P.F).** Puis, on a pesé les matières premières dans des récipients séparés et les adaptés, en acier inoxydable, selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication.

Étape 2 : préparation du mélange principe actif

Dans la cuve de préparation de 3000 L litres, chauffez 600L d'eau purifiée jusqu'à 50C°, puis ajoutez dans l'ordre :

- Méthyl sulfate de tiemonium
- Acide citrique monohydrate
- Citrate trisodique di hydraté

Mélangé pendant dix minutes, puis introduisez la quantité complète de saccharose.

Lissez agiter vitesse d'agitation modérée.

La quantité affichée des pesons doit être de 3000Kg.

Ajouter l'eau purifiée au mélange pour faciliter la dissolution du saccharose « 200 L de l'eau purifiée », l'affichage des pesons doit etre de 3200Kg.

Chauffer le mélange jusqu'à atteinte de température 90C°, lors de l'atteinte de la température 90C°, maintenir le mélange à cette température pendant 30 minutes.

Étape 3 : Ajouter du conservateur au sirop cuit :

Incorporer au sirop cuit « quantité » du conservateur méthyl parahydroxybenzoate « nipagine ».

Lisser agiter pendant dix minutes.

Étape 4 : Refroidissement du sirop :

Tout en maintenant l'agitation refroidir le sirop jusqu'à atteinte de la température 30C°.

Étape 5 : Mélange finale et aromatisation :

Après refroidissement du sirop à 30C°, ajouter dans l'ordre :

- Ethanol à 96°
- Glycérol
- Arome de fraise
- Solution à 4% de rouge cochenille A

NB : la solution à 4% de colorante rouge cochenille A est préparée en dissolvant 400 g du colorant dans 10 litres d'eau purifiée.

Mélange pendant dix minutes.

Étape 6 : Homogénéisation :

Arrêtez l'agitation, puis ajoutez le poids du sirop jusqu'à 3900Kg avec de l'eau purifiée. Agitez le sirop final pendant 30 minutes en le refroidissement à 20C°.

Étape 7 : prélèvement :

Réaliser un prélèvement à partir de la cuve de fabrication contenant le sirop pour le contrôle du :

-Dosage du principe actif tiemonium méthylesulfate.

-Dosage de conservateur « nipagine ».

-PH.

-Aspect « odeur, couleur ».

-Densité.

Etape 8 : Filtration et stockage du sirop :

Filtrer le sirop à l'aide du filtre à presse et le transférer vers la cuve de stockage pour le remplissage.

Rendement de l'étape de fabrication :

-Quantité lu sur les pesons après « QSP » en Kg.

-Densité déterminée

-Volume obtenu en litre

-Nombre de flacons obtenus par unité de vente « U de V ».

- **Conditionnement :**

Etape 1 : Conditionnement primaire :

Le sirop **TIMONAL 0.2%** est réparti en flacon en verre ambre type III de capacité 125 ml muni d'une capsule en aluminium doré sur le linge de conditionnement FARMOMAC.

❖ **Vérifier :**

-la vide ligne et remplir la fiche correspondance.

-La conformité de l'inscription sur l'étiquette flacon : numéro de lot, date de fabrication, date d'expiration.

Effectuer un prélèvement d'un flacon étiquette chaque heure pour le contrôle du :

-Volume il doit être de 125 ml ± 6 ml.

-Sertissage.

-Etiquetage.

Etape 2 : Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire est réalisé pour la présentation d'un étui carton contenant :

-Un prospectus

-Un flacon en verre ambré de 125 ml.

❖ **Vérifier :**

-L'aspect du conditionnement secondaire.

-La conformité de l'inscription sur l'étui et la vignette : numéro de lot, date de fabrication, date d'expiration.

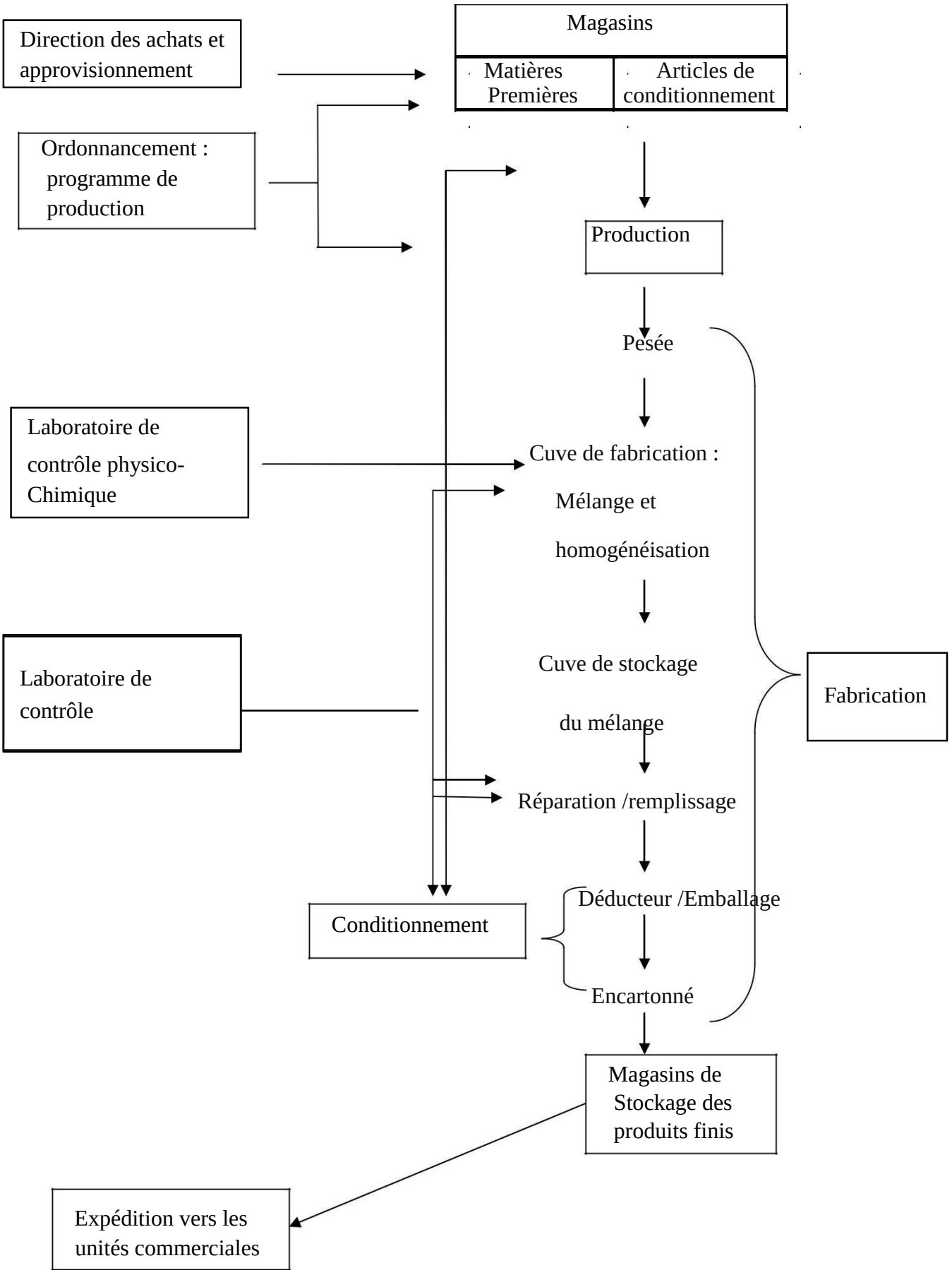


Figure VIII. Schéma qui représente les étapes de fabrication de TIMONAL® 0.2%

Chapitre V :

Contrôle physico-chimique

Objectif d'étude

Nous avons obéies aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisé par ce dernier (Pharmacopée européenne 2014 el la spécifient interne). Dans la mesure du possible nous avons pu réaliser le contrôle physico-chimique de produit fini.

V.1. Contrôle organoleptique et physico-chimique de produit semi fini :

Avant le contrôle organoleptique et physico-chimique de produit fini, on a fait un contrôle organoleptique et physico-chimique de produit intermédiaire « produit semi fini », ce dernier il a les mêmes étapes de contrôle produit fini et les mêmes paramètres mais déférentes résultats. « Voir annexe III».

V.2. Contrôle organoleptique de produit fini « TIMONAL® 0.2% » :

Le tableau, regroupe les normes du contrôle organoleptique de produit fini « **TIMONAL® 0.2% »** qui est prélève après le conditionnement, le contrôle est la moyenne de trois échantillons à chaque lot.

Tableau III. Propriétés organoleptiques de produit fini «TIMONAL® 0.2% »

Produit fini	Caractéristiques	Normes (spécifient interne de SAIDAL 2014)
Lot N°0010	Couleur	Rouge
Lot N°0011	Texture	Sirop limpide
Lot N°0012	Odeur	Odeur de fraise

V.3. Contrôle physico-chimique de produit fini«TIMONAL0.2%»

V.3.1. Mesure de Ph :

Mode opératoire :

- Verser une prise d'essai du produit fini « TIMONAL 0.2%» dans un bêcher ;
- Rincer soigneusement l'électrode du pH-mètre avec de l'eau distillé ;
- Laisser l'électrode en contact avec la prise d'essai du TIMONAL 0.2% ;
- Rincer l'électrode avec l'eau R après son utilisation.

Lecture *(*spécifient interne de SAIDAL 2014) *:* Lire la valeur du pH affichée sur l'écran de PH-mètre qui soit inclure entre 5.0 - 6.0.

V.3.2. Détermination de la densité :

Mode opératoire :

On opérer par densimètre électronique à 20C° :

Rincer le pycnomètre à l'eau distillé, le sécher à l'étuve à 110°C le laisser 15 minute au dessiccateur, déterminer le poids de pycnomètre vide, introduire de l'eau purifiée, puis pesé, rincer une deuxième fois le pycnomètre et le mettre à l'étuve, le mettre à nouveau au dessiccateur pendant 15 minute, introduire la solution à examiner et peser.

Lecture *(*spécifient interne de SAIDAL 2014) : Lire la valeur du la densité, elle doit être comprise entre 1.30 - 1.32.

V.3.3. Volume moyen :

Mode opératoire :

-On prend une éprouvette gradué de 250 ml et rincer soigneusement avec l'eau distillée.

-On mesure le volume dans l'éprouvette graduée de 250 ml.

Lecture *(*spécifient interne de SAIDAL 2014) *:* Lire la valeur de volume moyen, il doit être compris entre 119.0 ml - 131.0 ml.

V.3.4. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance

Principe : La chromatographie en mode inversé, c'est la phase stationnaire qui est non polaire (Souvent un hydrocarbure), et la phase mobile est un solvant relativement polaire, le constituant le plus polaire est élu le premier et l'augmentation de polarité de phase mobile allongée son temps de dissolution. On estime que plus des trois quarts des séparations par HPLC s'effectuent actuellement sur des supports de silice greffés octyle ou octadecyle en mode inversé. Sur ces colonnes, les longues chaines hydrocarbonées sont alignées Parallèlement les unes aux autres et perpendiculairement à la surface des particules, ce qui produit une surface hydrocarbonée hérissée, non polaire. La phase mobile utilisée pour de tels supports est souvent une solution aqueuse contentant concentrations, d'autres solvants tels que le méthanol, l'acétonitrite ou le tetrahydrofurane. (Audigie et al, 1995) (voir annexe VI, figure XVI).

Identification et dosage du principe actif :

Le temps de rétention du méthyl sulfate de tiemonium **(PA),** obtenu avec la solution à examiner correspond à celui méthyl sulfate de tiemonium avec la solution standard.

- **Conditions opératoire :**

- Régime isocratique
- Phase mobile : solution tampon / méthanol : (50/50) (V/V). Filtrer la phase mobile sur un filtre membrane de 0.45µm, ensuite dégazer pendant 10 minutes
- Colonne : colonne octadécylsilylé C18 (25cm × 4.6mm × 5µm) (Thermo scientificHypersil Gold ou équivalent).
- Longueur d'onde : 240nm.
- Volume d'injection : 10µl.
- Débit : 1.0ml/min.
- Température de la colonne : 25°C.
- Température d'échantillon : 25°C.

- **Conformité du système :**

- Le coefficient de variation réalisé sur 05 injections de la solution standard est inférieur à 2.0%.
- Facteur de symétrie du Méthyl sulfate de tiemonium dans la solution standard est inférieur à 2.0%.
- La résolution entre le Méthyl sulfate de tiemonium et Parahydroxybenzoate de méthyle n'est pas inférieur à 3.

- **Mode opératoire**

- **Solution tampon :** Dissoudre 1.4g de phosphate de potasium monopotassique dans 900ml d'eau, compléter à 1000ml avec de l'eau distillée.
- **Solution standard :**

- Dans une fiole de 100ml, introduire une prise d'essai exactement pesée de 100.00mg du Méthyl sulfate de tiemonium (matière première titrée) ;
- Dissoudre avec 50ml d'eau distillée ;
- Compléter au volume avec le même solvant. Bien agiter (Solution A).
- Dans une autre fiole de 100ml, introduire une prise d'essai exactement pesée de 25.0mg du parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée) ;
- Dissoudre avec 50ml de méthanol ;
- Compléter au volume avec le même solvant. Bien agiter (Solution B).

- Introduire 5ml de la solution A et 5ml de la solution B dans une fiole de 100 ml, compléter au volume avec l'eau distillée.
- Bien agiter.

- **Solution à examiner :**

- Introduire un volume correspondant à 5ml du produit TIMONAL® sirop à 0.2% dans une fiole de 200ml ;
- Ajouter 100ml d'eau distillée ;
- Bien agiter ;
- Compléter au volume avec le même solvant. Bien agiter.

➢ **Calcul :**

➢ **Formule de calcul pour le détermination du dosage du méthyl sulfate de tiemonium :**

$$\text{Teneur en méthyl sulfate de tiemonium}(\%) = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{\text{Dilution st}} \times \frac{\text{Dilution e}}{\text{V sirop}} \times \frac{100}{200} \times \text{pureté}$$

Avec :

S_e : Surface de méthyl sulfate de tiemonium dans la solution examiner.

S_{st} : Surface du méthyl sulfate de tiemonium dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai du méthyl sulfate de tiemonium dans la solution standard, en mg.

$Dilution_{st}$: Dilution de la solution standard, en ml.

V_{sirop} : Volume prélevé du sirop, en ml.

$Dilution_e$: Dilution de la solution à examiner, en ml.

100/200 : Facture de corrélation.

Pureté : Pureté du méthyl sulfate de tiemonium (matière première titrée).

Norme (spécifient interne de SAIDAL 2014) : 90% à 110%.

- **Formule de calcul pour la d détermination du dosage du parahydroxybednzoate de méthyle**

$$\text{Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle}(\%) = \frac{Se}{Sct} \times \frac{Pst}{Dilution\ ct} \times \frac{\text{Dilution e}}{Vcirop} \times Pureté$$

Avec :

S_e : Surface de parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution examiner.

S_{st} : Surface du parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai du parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard, en mg.

$Dilution_{st}$: Dilution de la solution standard, en ml.

V_{sirop} : Volume prélevé du sirop, en ml.

$Dilution_e$: Dilution de la solution à examiner, en ml.

Pureté : Pureté du parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée).

Norme (spécifient interne de SAIDAL 2014) : 0.045% à 0.055% (équivalent à 0.045g/100ml à 0.055g/100ml).

Chapitre VI :
Résultats et discussions

VI.1. Résultats et interprétation :

VI.1.1. Résultats de contrôle organoleptique

VI.1.1.1. Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients :

Les résultats obtenus du contrôle organoleptique des matières premiers sont présentés dans le tableau.

Tableau IV : Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients

Matières premières	Caractéristiques	Norme (Ph. Euro 2014) et (Spécifient interne)	Résultats
Méthyl sulfate de tiémonium	Poudre blanche	Poudre blanche ou presque blanche	Conforme
	Poudre cristalline	Poudre cristalline	
Parahydroxybenzoate de méthyle	Poudre blanche	Poudre blanche ou sensiblement blanche	Conforme
	Poudre cristalline	Poudre cristalline	
Acide citrique	Poudre blanche	Poudre blanche ou sensiblement blanche cristaux incolores.	Conforme
	Poudre cristalline	Poudre cristalline, cristaux ou granulés efflorescents.	
Citrate de sodium	Cristaux blancs	Poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux blancs ou sensiblement blancs	Conforme
	Cristaux granulé, légèrement déliquescents à l'air humide.	Poudre cristalline ou cristaux granulés, légèrement déliquescents à l'air humide.	
Eau purifiée	Incolore	Incolore	Conforme
	Liquide limpide	Liquide limpide	
	Indore	Indore	

Tous les résultats sont conformes aux normes citées par la Pharmacopée Européenne 2014 et spécifient interne.

Ces résultats nous permettent de déduire que les différentes matières analysées sont de bonnes qualités organoleptiques et que leurs conditions de conservations, de transport et de stockage ont été bien respectées et cela peut être la conséquence d'une bonne purification **(Pradeau, 1992).**

VI.1.1.2. Résultats du contrôle organoleptique du produit fini « TIMONAL® 0.2% » :

Le tableau, regroupe les résultats du contrôle organoleptique de produit fini « TIMONAL® 0.2% » qui est prélevé après le conditionnement, les résultats sont la moyenne de trois échantillons à chaque lot.

Tableau V : Résultats du contrôle organoleptique du produit fini « TIMONAL® 0.2% »

N° de lots de produit fini	Caractéristique	Norme (spécifient Interne de SAIDAL 2014)	Résultat
Lots N°0010	Rouge	Rouge	Conforme
Lots N°0011	Liquide limpide	Liquide limpide	Conforme
Lots N°0012	Odeur fraise	Odeur fraise	Conforme

Les résultats obtenus montrent que le **TIMONAL® 0.2%** est un liquide d'un aspect homogène et de couleur rouge et d'odeur fraise sont conformes aux normes de dossier pharmaceutique (monographie interne de SAIDAL 2014), Ce qui déduit la bonne qualité organoleptique du produit fini **TIMONAL® 0.2%** qui provient surement de la qualité des matières première entre dans sa fabrication.

B. Identification des matières premières « Méthyl sulfate de tiémonium »

Les résultats sont portés dans le tableau

Tableau VI: Résultats de l'identification de matière première « Méthyl sulfate de tiemonium »

Matière première	Norme (spécifient interne)	Résultat
Méthyl sulfate de tiémonium	Point de fusion entre 130°C et 156°C	Conforme

L'identification des matières premières permet de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que le produit est conforme à la description figurant sur l'étiquette **(spécifient interne)**

Les résultats obtenus montrent qu'ils sont conformes à la spécifient interne.

C. Aspect de la substance « Citrate de sodium »

Les résultats obtenus du test de la détermination de l'aspect de la substance de la matière première « citrate de sodium » sont regroupés dans le tableau

Tableau VII: Résultats d'évaluation de l'aspect de la substance de Citrate de sodium

Matière première	Norme (Ph. Euro 2014)	Résultat
Citrate de sodium	Solution limpide Et incolore	Conforme

L'évaluation de l'aspect de la substance permet de vérifier la limpidité et le degré d'opalescence des liquides, et aussi d'apprécier le degré de coloration des liquides **(Ph. Euro 2014)**.

Ces résultats sont conformes à la norme de la pharmacopée européenne 2014.

D. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge :

La spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge s'effectue seulement sur un seul échantillon de nipagine parahydroxybenzoate de méthyle, les résultats sont portés dans les figures

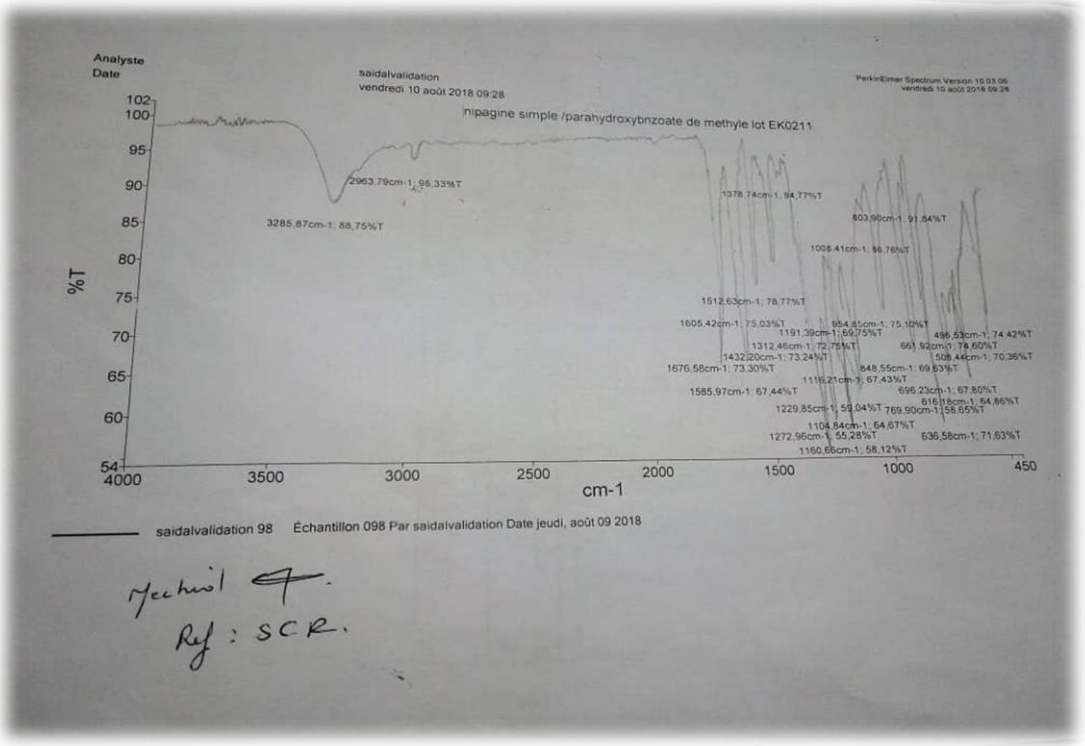


Figure IX : Spectre d'infrarouge du nipagine « parahydroxybenzoate de méthyle »

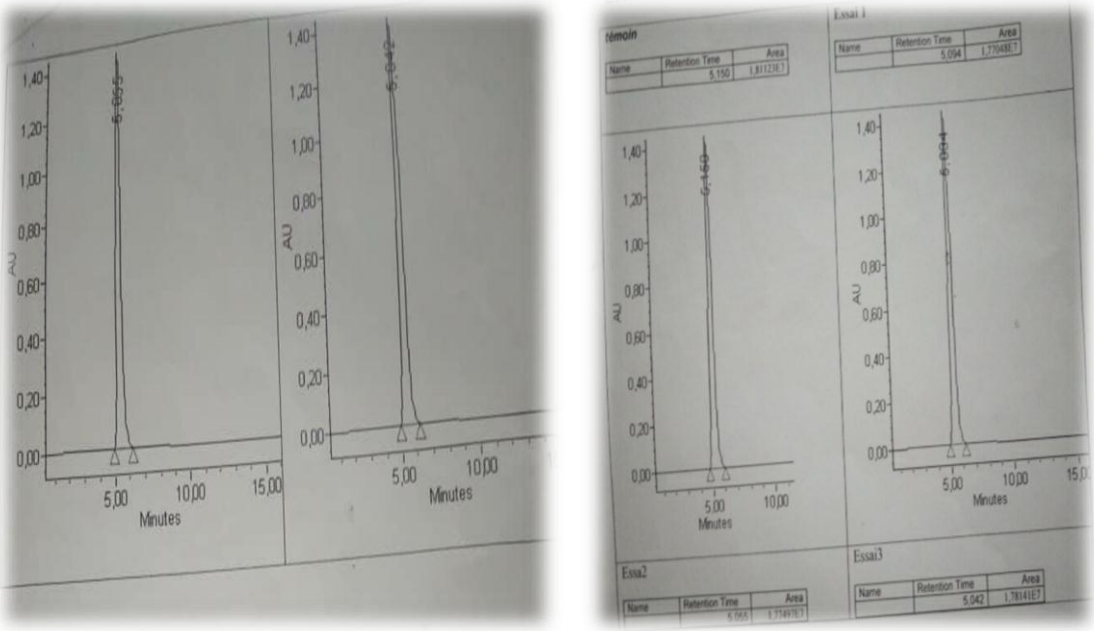


Figure X : Spectre d'infrarouge de référence du nipagine « parahydroxybenzoate de méthyle »

Selon la pharmacopée européenne 2014, pour pouvoir identifier un échantillon donné « parahydroxybenzoate de méthyle », les transmutants de ce dernier doivent être identiques à la référence. Nous ne constatons que le spectre de l'échantillon parahydroxybenzoate de méthyle (Fig IX) est concordant au spectre de référence du parahydroxybenzoate de méthyle –substance chimique de référence (SCR) – (Fig X)

L'échantillon du nipagine présente des bandes étroites similaires à celles de la substance chimiques de référence (SCR). Les pics principaux sont obtenus en longueur d'onde suivante : 3285.87 cm^{-1}, 2963.79cm^{-1}, 1676.58 cm^{-1}, 1605.42cm^{-1}, 1512.63cm^{-1}, 1432.20cm^{-1}, 1378.74cm^{-1}, 1312.46cm^{-1}, 1191.39cm^{-1}, 1008.41cm^{-1}, 954.85cm^{-1}, 603.90cm^{-1}, 496.53cm^{-1}. Ce résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2014.

E. Chromatographie sur couche mince (CCM) parahydroxybenzoate de méthyle :

Nous avons effectué la chromatographie sur couche mince sur un seul échantillon du parahydroxybenzoate de méthyle. Et le chromatogramme obtenu est représenté dans la figure (XI).

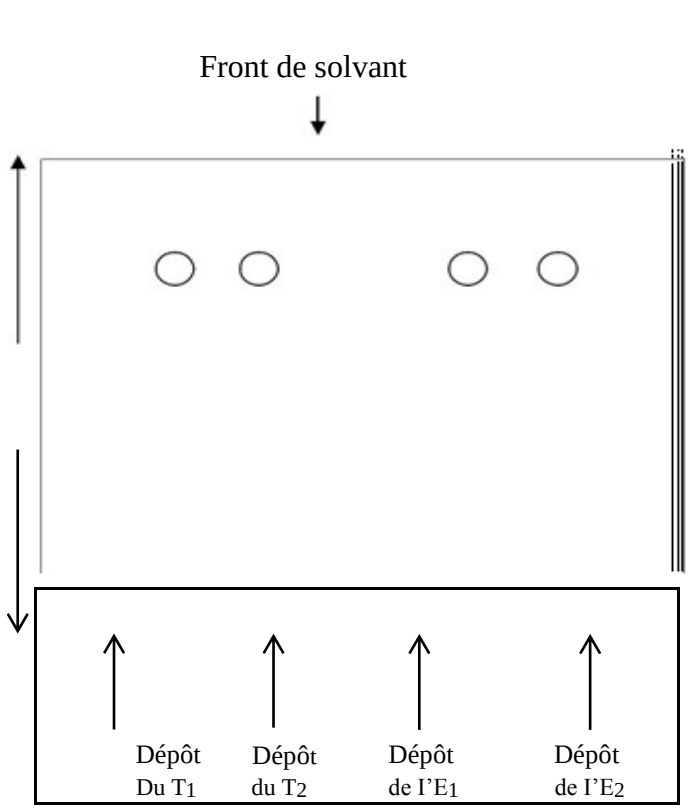


Figure XI. Représentation de chromatographie sur couche mince de parahydroxybenzoate de méthyle.

Selon la pharmacopée européenne, les deux taches présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner doivent être identique, en comparent la coloration, position, les dimensions et les facteurs de retardement (R_F), respectifs des deux taches. Par évaluation visuelle, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner parahydroxybenzoate de méthyle a révélé une seul tache, qui est semblable à celle du témoin (voir figure). Le détail de calcul est présent dans l'annexe.

Selon **Pradeau (1992),** un corps pur ne donne qu'une seule tache après révélation en chromatographie sur couche mince. On identifie une espèce chimique dans un mélange par comparaison de son niveau de migration avec celui d'une espèce chimique connue ou espèce de référence, en cas de niveau de migration identique, le mélange contient l'espèce chimique de référence en question car deux espèces chimiques identiques ont la même vitesse de migration parce qu'elles interagissent de la même façon avec la phase fixe et la phase mobile de la chromatographie **(Mendhan et barnes, 2006).**

F. Mesure de pH:

Le Méthyl sulfate de tiemonium est le seul qui a subi à la mesure de pH, le résultat est porté dans le tableau.

Tableau VIII: Résultats de la mesure du pH du principe actif « Méthyl sulfate de tiémonium »

Matière première	Norme (spécifient interne)	Résultat
Méthyl sulfate de tiémonium	Ph d'une solution à 10% C'est entre 4.0 à 7.0	Conforme

La valeur du pH, de Méthyl sulfate de tiemonium obtenue est de 4.68, cette valeur est conforme à la norme de la spécifient interne.

La mesure du pH, indique la disponibilité des ions H_3O^+ en solution, c'est-à-dire la possibilité de fixation des ions H^+ à un acide, qu'une solution peut présenter.

G. Dosage colorimétrique (citrate de sodium) :

Le tableau, résume le résultat du dosage colorimétrique de citrate de sodium :

Tableau IX : Résultats du dosage colorimétrique

Matière première	Norme (Ph Euro 2014)	Résultat
citrate de sodium	Entre 99.0% à 101.0%	Conforme

Le dosage de citrate de sodium a donné une valeur de 100.72 % qui est incluse dans l'intervalle prescrit, qui est de 99.0 % - 101.0%. La valeur est définie par la Pharmacopée européenne 2014. Le détail de calcul est présent dans l'annexe V.

H. Perte à la dessiccation (Méthyl sulfate de tiemonium) :

Le tableau, résume le teste de la perte à la dessiccation de matière première méthyl sulfate de tiémonium.

Tableau X : résultat de la mesure de la perte à la dessiccation

Matière première	Norme (Ph Euro 2014)	Résultat
Méthyl sulfate de tiémonium	Est inférieur à 0.5	Conforme

Les résultats obtenus restent inférieurs au limite recommandée par la pharmacopée Européenne 2014 pour le principe actif Méthyl sulfate de tiemonium est 0.39. Le détail de calcul est représenté dans l'annexe V.

L'intérêt de l'étude de la perte à la dessiccation est qu'elle permet d'étudier les conditions d'élimination de la totalité d'eau libre, sans toucher à la structure fin de la matière, d'un autre coté cette étude sert à limité en voir empêcher la prolifération microbienne **(Aiache et al ; 2001).**

I. Acide oxalique (Acide citrique) :

Le tableau, résume le teste de l'acide oxalique de matière première acide citrique.

Tableau XI : résultats d'acide oxalique :

Matière première	Norme (Ph Euro 2014)	Résultat
Acide citrique	Incolore en rose et neutre Au maximum à 336ppm	Conforme

D'après les étapes qu'on a suivre, la solution de Acide citrique est incolore en rose par rapport à la solution témoin c'est inférieur à 336ppm donc est neutre.

J. Cendre sulfurique « méthyle sulfate de tiemonium, parahydroxybenzoate de méthyle, acide citrique » :

Le tableau ci- après, rassemblent les résultats des cendres sulfuriques. Pour le méthyl sulfate de tiemonium, parahydroxybenzoate de méthyle et acide citrique le résultat est d'un même lot.

Tableau XII: Résultats des cendres sulfurique :

Matière premières	**Norme (Ph Euro 2014) Et (spécifient interne)**	**Résultat**
Méthyl sulfate de Tiemonium	≤ 0.2%	Conforme
Parahydroxybenzoate de Méthyle	≤ 0.1%	Conforme
Acide citrique	≤0.1%	Conforme

Toutes les valeurs obtenues après la recherche des cendres sulfurique sont inférieures à celles de la norme (0.02%, 0.02%, 0.003% par ordre).

Selon la Pharmacopée Européenne 2014, et spécifient interne, les résultats sont tous conformes. Le détail de calcul est présenté dans l'annexe V.

La vérification de la pureté cendres sulfurique du principe actif est importante, car le composé est destiné à l'obtention d'un médicament comportant la dose efficace du principe actif, elle permet donc de s'assurer de l'absence d'effet toxique. **(Kirkiacharien, 2010).**

K. Métaux lourds « méthyl sulfate de tiemonium » :

Le tableau ci- après, rassemblent les résultats des métaux lourds. Pour le méthyl sulfate de tiemonium.

Tableau XIII: Résultats des métaux lourds.

Matière première	Norme (spécifient interne)	Résultat
Méthyl sulfate de tiemonuim	Pas plus que 20ppm	Conforme

Le résultat de la recherche des métaux lourds dans la matière première est inférieur à 20ppm, montré que la coloration de solutions à examiner est moins intense que celle du témoin.

Selon la spécifient interne, le résultat est conforme.

La vérification de la pureté métaux lourds, du principe actif est importante, car le composé est destiné à l'obtention d'un médicament comportant la dose efficace du principe actif, elle permet donc de s'assurer de l'absence d'effet toxique. (**Kirkiacharien, 2010)**

VI.1.2Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :

Les résultats des analyses physico-chimiques de l'eau purifiée sont tous portés le tableau.

Tableau XIV : Résultats de contrôle physico-chimiques de l'eau purifiée

Teste	Norme (spécifient interne)	Résultats			Moyenne
		Ech_1	ech_3	ech_2	
Ph	5 - 7	6.01	5.97	5.86	5.94
Conductivité ($\mu s.c_m^{-1}$)	A 20°C ≤4.3	0.892	0.898	0.905	0.898
Chlorures	Aucun changement de l'aspect pondant 15 min	Aucun Changement de l'aspect pondant 15 min	Idem	Idem	Idem
Sulfate	L'aspect de la solution ne présent aucun changement pondant 1 h	L'aspect de la solution ne présente aucun changement pondant 1 h.	Idem	Idem	Idem
Ammonium	La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin.	La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin.	Idem	Idem	Idem
Nitrate	La coloration bleue de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	La coloration bleue de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.	Idem	Idem	Idem
Substances oxydantes	La coloration reste légèrement rose.	La coloration reste légèrement rose.	Idem	Idem	Idem
Calcium et magnésium	Apparition de coloration bleue Franc	Apparition de coloration bleue franc	Idem	Idem	Idem
Métaux lourds	La coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	La Coloration Brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	Idem	Idem	Idem

Résidus à l'évaporation	≤0.001	0.0003	0.0007	0.0006	0.0005

Selon la Pharmacopée Européenne 2014, le pH de l'eau purifiée est limité dans l'intervalle de 5 à 7, alors que la moyenne des valeurs du pH des trois échantillons de l'eau purifiée est de 5.94.

Tandis que la valeur de la conductivité de l'eau purifiée recommandée par la Pharmacopée Européenne 2014 à 20°C est au maximum 4.3 $\mu s.cm^{-1}$, et la moyenne des valeurs de la conductivité des trois échantillons du l'eau purifiée est de 0.898 $\mu m.cm^{-1}$.

L'immuabilité de l'aspect de la solution du test de recherche des chlorures pendant 15 min montre que l'eau contient presque perpétuellement des chlorures (Cl^-).

Aussi bien que la recherche du sulfate mais pondant 1 h.

Pour l'Ammonium nous avons constaté une apparition d'une coloration jaune.

En ce qui concerne le nitrate, nous avons obtenu une agilité de la coloration de la solution à examiner par rapport à la solution témoin.

La persévérance de la coloration rose dans la fiole indique l'absence des substances oxydantes dans l'eau purifiée analysée.

C'est aussi pour le calcium et le magnésium mais une apparition d'une coloration bleue franc.

Le test de la recherche des métaux lourds est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne 2014, car la coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

La moyenne des trois essais des résidus à l'évaporation est restée toujours inférieur à 0.001.

VI.1.3. Résultats de contrôle physico-chimique du produit semi fini « TIMONAL®0.2% » :

Les résultats de contrôle physico-chimique effectués sur le produit semi fini avant le conditionnement sont regroupés dans le tableau.

Tableau XV: Résultats du contrôle physico-chimique du produit semi fini « TIMONAL 0.2% »

N° de lots / Spécification	N° de lots 0010	N° de lots 0011	N° de lots 0012	Norme (spécifient interne de la société)
Aspect	Conforme	Conforme	Conforme	Sirop rouge, limpide d'odeur de fraise
Ph	5.80	5.41	5.25	5.0 à 6.0
Densité relative à 20°C	1.3107	1.3019	1.3005	1.30 à 1.32
Dosage du méthyl sulfate de tiemonium par HPLC (%)	93.78	94.47	93.81	90 à 110
Dosage du parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC (%)	0.049	0.051	0.050	0.045 à 0.055

Les résultats de contrôle physico-chimique du produit semi fini **TIMONAL® 0.2%** obtenus dans le tableau et selon les paramètres (Ph, densité relative, volume moyen, identification, dosage par HPLC) sont conforme à la norme de dossier pharmaceutique (spécifient interne de SAIDAL 2014). (Voir l'annexe IV).

VI.1.4. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini

« TIMONAL®0.2% » :

Les résultats de contrôle physico-chimique effectués sur le produit fini après le conditionnement sont regroupés dans le tableau.

Tableau XVI : Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini « TIMONAL 0.2% »

N° de lots / spécification	N° de lots 0010	N° de lots 0011	N° de lots 0012	Norme (spécifient interne de société)
Ph	5.35	5.23	5.53	5.0 à 6.0
Densité relative à 20°C	1.3142	1.301	1.3105	1.30 à 1.32
Volume moyen (ml)	124	120	120	119 à 131
Identification de méthyl sulfate de tiémonium par HPLC	Conforme	Conforme	Conforme	Le temps de rétention du méthyl sulfate de tiemonium obtenu avec la solution à examiner correspond à celui obtenu avec la solution standard.
Dosage du méthyl sulfate de tiemonium par HPLC (%)	92.41	93.80	99.69	90 à 110
Dosage du parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC (g/100ml)	0.050	0.050	0.055	0.045 à 0.055

Les résultats de contrôle physico-chimique du **TIMONAL® 0.2%** obtenus dans le tableau et selon les paramètres (Ph, densité relative, volume moyen, identification, dosage par HPLC) sont conforme à la norme de dossier pharmaceutique (spécifient interne de SAIDAL 2014), ce qui conforme encore une fois la bonne qualité des matières et la bonne pratique des méthodes de la fabrication et que le produit est prêt à être mis dans le marché et à être utilisés par le consommateur.

En ce qui concerne les résultats de la mesure du pH des trois lots, ils sont tous conformes à la norme de la spécifient interne de SAIDAL 2014, ces teneurs sont légèrement Acide. La variation du pH, ne présente pas une augmentation d'une contamination

microbienne qu'aura pour conséquence un risque d'infection pour le malade et une détérioration de la préparation. Cause de l'ajout des conservateurs antimicrobiens (dans le cas de TIMONAL c'est parahydroxybenzoate de méthyle) permettant de garantir un appui contre tous types d'altération pendant la durée de la production et même pendant son utilisation par le consommateur. (Voir l'annexe IV)

Le détail de calcul est présent dans l'annexe V.

Les chromatogrammes du HPLC sont présentés dans l'annexe IV.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Conclusion Générale:

Dans l'industrie pharmaceutique l'étape de fabrication et le contrôle sont des tâches très importantes pour assurer aux consommateurs des produits d'une meilleure qualité ainsi que l'augmentation de rendement de la société.

Dans ce travail nous avons entamai l'étude de fabrication et les différentes analyses physicochimiques réalisées au sein du laboratoire SAIDAL Dar el Beida pour contrôler la qualité de TIMONAL tiemonium 0.2% en cours de la production et sur le produit fini en se référant principalement à la pharmacopée européenne 2014 8^{éme} édition et la monographie interne de la société.

Les résultats des essais qui se résument essentiellement aux essais pharmacologique, physicochimiques, obtenus ont montré que ce générique est de qualité satisfaisante, conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique et répand aux exigences pharmaceutiques internationales.

La réalisation de ce stage professionnel nous donne une idée assez claire, sur la fabrication et le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique ainsi nous permis de développer une vision nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience pour l'entrer dans le monde des industries.

Pour améliorer ce travail, il faudrait augmenter le nombre des formes pharmaceutiques contrôlées et conduire des analyses statistiques. Il serait intéressant de contrôler la qualité physicochimique des matières premières et produit fini en utilisant plusieurs méthodes analytiques telle que la chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Les références bibliographiques

Liste de références

- ✓ **OMS (organisation mondiale de la sante 1998).**assurance de la qualité des produits pharmaceutiques recueil de directives et autre documents.vol1.genéve.un medecin grec a home. 1er Edition. France: les belles letter.2012.. Collection histoire.n° 117.
- ✓ **SOCIETE NATIONAL DES INDUSTRIE CHIMIQUE.**
- ✓ **PIERRICK HORDE.** Directeur le éditorial de santé médecine et de la particulière santé. Publier par JEAN FRANCOIS PILLOU. Dernière mise à jour le 26 aout 2014
- ✓ **Dr FRANCOIS RESPLANDY « pharmacien ». révision médical :** DR JEAN CARDENAS. Directeur médical de doctissimo.11 décembre 2015. Mise à jour le 08 juin 2015
- ✓ **la pharmacopée Européenne 8éme édition.**
- ✓ **talbert et al 2001** kluwer France.
- ✓ **la pharmacopée Européenne 8éme édition.**
- ✓ **la 9eme Edition** de l'abrège de pharmacie galénique.
- ✓ **le HIR, 2009** vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : a barèges de pharmacie galénique. Bonne pratiques de fabrication des médicaments. 9eme Edition. Masson
- ✓ **abelli.et al 2001**, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels générique, stp pharma pratiques vol 11 .n2 .
- ✓ **BPF, 2011**, bonne pratique de fabrication.
- ✓ **wehrlé.2007**, assurance qualité et bonne pratique de fabrication : pharmacie galénique parnulation et technologie pharmaceutique Maloine.
- ✓ **« iso » 9eme Edition** l'abrège de pharmacie galénique.
- ✓ **OMS 2000**, guide pour élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contre faits, genève.
- ✓ **rousselet et al, 2005**, coquerel « pharmacologie, connaissances et pratique », Masson 2eme édition 2005.
- ✓ **Spécifient interne de la société SAIDAL.**
- ✓ www.santémedecin.net
- ✓ SITE OFFICIEL DU GROUPE saidal : https://www.saidalgroup.dz/

Les annexes

I. Matériels chimiques

I. Réactifs, solution étalons e solutions tampons utilisés pour le contrôle physico-chimique

II.1. Réactifs

- ✓ Eau purifiée
- ✓ Eau R
- ✓ Méthanol
- ✓ Ethanol
- ✓ Acétate
- ✓ Acétone
- ✓ Benzène
- ✓ Hydroxydes alcalins
- ✓ Alcool
- ✓ Ether
- ✓ Calcium R
- ✓ Acide chlorhydrique (HCl)
- ✓ Acide acétique glacial R
- ✓ Acétate d'éthyle
- ✓ Acide orthophpsphorique
- ✓ Dihydrogénophosphate de sodium
- ✓ Orthophosphate
- ✓ Chloroforme
- ✓ Chlorure de sodium R
- ✓ Acide acétique anhydre
- ✓ Eau exempte de dioxyde de carbone R
- ✓ Acide sulfurique R
- ✓ Thioacétamide R
- ✓ Sulfate de magnésium R
- ✓ Acide sulfurique dilué R
- ✓ Ammoniaque concentrée R
- ✓ Ethanol à 96% R
- ✓ Chlorure de potassium KCl
- ✓ Acide sulfurique exempte d'azote

- ✓ Eau exempte de nitrate
- ✓ Chlorure de baryum
- ✓ Alcaline de tétraiodomercurate de potassium
- ✓ Eau exempte d'ammonium R
- ✓ Acétonitrile

II.2. Solution étalons pour essais limites

- ✓ Solution ninhydrine
- ✓ Solution à 10 ppm de plomb (Pb) R
- ✓ Solution à 2 ppm de nitrate(NO_3) :
- ✓ Solution à 1 ppm d'ammonaique (NH_4)
- ✓ Solution à 1 ppm (Pb) R
- ✓ Solution tampon PH= 3.5

II.3. Solution tampons

- ✓ Solution tampon PH = 3.5 R
- ✓ Solution tampon de chlorure d'ammonium PH = 10 R
- ✓ Solution tampon phosphate PH = 7.4

II.4. Indicateur colorés

- ✓ Bleu de thymol R
- ✓ Rouge de crésol R
- ✓ Solution jaune
- ✓ Solution rouge
- ✓ Solution de bromure d'iode
- ✓ Solution d'amidon
- ✓ Solution violet cristallisé
- ✓ Solution vert de bromocrésol
- ✓ Solution de phénolphataléine R
- ✓ Solution de nitrate d'argent

V.1. Calculs effectués dans le contrôle physico-chimique

V.1.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de principe actif et des excipients

V.1.1.2. Dosage colorimétrique (Citrate de sodium) :

V.1.1.3. Les pertes à la dessiccation (Méthyl sulfate de tiemonium) :

V.1.1.4. Cendre sulfurique.

- **Parahydroxybenzoate de méthyle :**
- **Méthyl sulfate de tiemonium :**

V.2. Résultats des calculs de produit fini TIMONAL® 0.2% :

V.2.1. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance HPLC dans le produit fini :

Pureté : Pureté du méthyl sulfare de tiemonium (matière première titrée).

Norme (spécifient interne de SAIDAL 2014) : 90% à 110%.

- P**our le N° de lots 0010 :**

Teneur en méthyl sulfate de tiemonium(%)

- **Pour le N° de lots 0011 :**

Teneur en méthyl sulfate de tiemonium(%)

- **Pour le N° de lots 0012 :**

Teneur en méthyl sulfate de tiemonium(%)

VI. Les appareils utilisés :

Figure XII. La hotte (FASTER)

Figure XIII. Ph mètre

Figure XIV. Fusion-Mètre

Figure XV. Spectrophotomètre d'infrarouge

Figure XVI. Burette

Figure XVII. HPLC

Figure XVIII. Plaque chauffante (STUART)

Figure XIX. Balance électrique

Figure XX. Spectrophotomètre UV-Visible (PERKIN ELMER LAMB DA 25)