

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Béjaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique



Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Pharmaco-Toxicologie

Thème

**Processus de fabrication et de contrôle de qualité
physico-chimique et microbiologique du sirop
Timonal 0,2 % du Groupe Sidal de Constantine 2**

Présenté par : ZIANI Cyria

Soutenu le :

14 Juillet 2022

Composition du jury

Madame SADAOUI K.	M.C.A	Présidente
Monsieur BELKACEM N.	M.C.B	Encadrant
Madame BEGUIRET O.	Analyste senior, Groupe Sidal	Co-encadrant
Madame ADRAR S.	M.A.A	Examinatrice

Année universitaire : 2021 / 2022



Remerciements

Je suis reconnaissante du courage que le tout puissant « Allah » m'avait accordé afin de réussir à réaliser mon modeste projet de fin d'étude.

*J'adresse mes sincères remerciements à mon encadreur **Mr. BELKACEM N.** pour la confiance qu'il m'a accordée, sa patience, sa disponibilité, son implication et ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

Je tiens à remercier Dr pour m'avoir acceptée au sein du laboratoire du Groupe Sidal.

*Aussi, je tiens vivement à remercier ma co-promotrice **Mme Beguiret O.**, ainsi que tout le personnel du Groupe Sidal qui m'ont formée et qui grâce à eux, j'ai pu mener à bien ce travail.*

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma très profonde reconnaissance.

*Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury : **Madame SADAOUI K.** (Présidente) et **Madame ADRAR S.** (Éxaminatrice), pour avoir accepté de faire partie du jury et de donner de leurs temps pour examiner ce travail.*

Je suis très honorée de leur présence dans ce jury.

Enfin, je ne peux achever ce mémoire sans exprimer ma gratitude à tous les professeurs des Sciences de la Nature et de la Vie pour leur dévouement et leur assistance tout au long de mes études universitaires.

Un grand merci à tous.



Dédicaces

*C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à mes **très chers parents**, eux qui ont été la source de ma réussite grâce à leurs prières et leurs encouragements, qui m'ont offert leur amour indéfectible et qui n'ont cessé de me donner le nécessaire à ma réussite.*

Je les remercie également pour avoir sacrifié leur vie pour voir leurs enfants réussir, j'espère qu'un jour je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous. Que Dieu leur prête santé et longue vie.

*À mes adorables **grands-parents maternels**, toujours aussi jeunes que le premier jour de leur rencontre !*

*Mes pensées vont à ma **grand-mère paternelle** rappelée à Dieu récemment. Que le tout Puissant l'accueille en son vaste paradis.*

*A la mémoire de mon **grand-père paternel***

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

*À mes grands ...très grands... petits frères, **Yaghmurasan** et **Ahmed** qui sont une grande Famille à eux seuls.*

*À mes **oncles, tantes, cousins et cousines**.*

*Une dédicace spéciale pour mes chères copines **Rahma, Mounia, et Ferial** en témoignage de l'amitié qui nous uni, des souvenirs, et de tous les moments que nous avons passés ensemble.*

Sans oublier toutes les personnes que je porte dans mon cœur.

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

Sommaire

Liste des abréviations	I
Liste des figures	II
Liste des tableaux	III

Introduction 1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Timonal 0,2 % Sirop

1.	Définition d'un médicament.....	3
2.	Forme pharmaceutique sirop.....	3
3.	Fabrication des formes galéniques.....	3
4.	Processus de fabrication d'un sirop.....	4
5.	Timonal 0,2 % Sirop.....	9
5.1.	Composition.....	9
5.2.	Pharmacologie.....	9
5.2.1.	Propriétés physico-chimiques de méthylsulfate de tiémonium.....	9
5.2.2.	Propriétés pharmacocinétiques de méthylsulfate de tiémonium.....	10
5.2.3.	Mécanisme d'action.....	11
5.3.	Toxicologie.....	12
5.3.1.	Propriétés toxicocinétiques de méthylsulfate de tiémonium.....	12
6.	Contrôle de qualité physico-chimique par HPLC.....	12
7.	Contrôle de qualité microbiologique par la méthode de dénombrement sur plaque en profondeur.....	14

Partie II : Partie pratique

Chapitre I : Matériel et méthodes

1.	Les matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % sirop.....	15
2.	Processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % Sirop.....	17

2.1.	Prérequis.....	17
3.	Préparation de Timonal 0,2 % Sirop.....	20
3.1.	Équipements et matériels utilisés.....	20
3.2.	Préparation.....	20
4.	Contrôle de qualité physico-chimique du produit fini Timonal 0,2 % Sirop.....	23
4.1.	But.....	23
4.2.	Équipements, matériels et systèmes.....	23
4.3.	Dosage par chromatographie liquide à haute performance.....	23
4.4.	Conditions opératoires.....	23
4.5.	Conformité du système.....	24
4.6.	Mode opératoire.....	24
4.6.1.	Formule de calcul pour la détermination du dosage du parahydroxybenzoate de méthyle.....	25
5.	Contrôle de qualité microbiologique du produit fini Timonal 0,2 % Sirop.....	25
5.1.	But.....	25
5.2.	Équipements, matériels et systèmes.....	25
5.3.	Matériels.....	26
5.4.	Solutions et milieux de cultures.....	26
5.5.	Méthode.....	26
5.6.	Préparation de l'échantillon.....	26
5.7.	Méthode de dénombrement sur plaque par ensemencement en profondeur.....	28
5.7.1.	Dénombrements des germes aérobies totaux (DGAT).....	28
5.7.2.	Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT).....	28
5.8.	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	30
5.9.	Critères d'acceptation.....	30

Chapitre II : Résultats et discussions

1.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifiée.....	32
2.	Résultats du contrôle de qualité de méthylsulfate de tiémonium.....	33
3.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de parahydroxybenzoate de méthyle.....	35
4.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique du saccharose.....	36

5.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'arôme de fraise E 0021128 72 %.....	39
6.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'acide citrique.....	40
7.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons et des flacons en verre 125 ml.....	41
7.1.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons.....	41
7.2.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des flacons en verre.....	41
8.	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini « Timonal 0,2 % Sirop ».....	43
9.	Calculs du dosage (%) de méthylsulfate de témonium et de parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC.....	44
10.	Résultats du contrôle de qualité microbiologique de l'eau purifiée.....	46
11.	Résultats du contrôle de qualité microbiologique des articles de conditionnement	47
12.	Résultats du contrôle de qualité microbiologique du colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre).....	47
13.	Résultats du contrôle de qualité microbiologique du produit fini « Timonal 0,2 % Sirop ».....	47

Conclusion..... 50

Références bibliographiques.51

Annexes

Résumé

Listes des abréviations

MP : Matières premières

AC : Articles de conditionnements

C.I.P : Contrôle In Process

P-gp : Glycoprotéine P

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

BPA : Bonnes Pratiques de Fabrication

CQ : Contrôle de Qualité

PCA : Plate Count Agar

EPI : Indice de Performance Environnementale

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux

DMLT : Dénombrement des Levures et Moisissures Totales

TSB : Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

TSA : Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

SCR : Substance Chimique de Référence

UFC : Unité Formant Colonie

Liste des figures

Figure 1	Étapes de fabrication d'un sirop à usage médicale.....	6
Figure 2	Structure chimique de Méthylsulphate de tiémonium.....	9
Figure 3	Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	13
Figure 4	Organes d'une chaîne HPLC.....	14
Figure 5	Les matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % Sirop.....	16
Figure 6	Le principe actif de Timonal 0,2 % Sirop « Méthylsulfate de tiémonium »...	16
Figure 7	Préparation de l'échantillon.....	27
Figure 8	Méthode de dénombrement sur plaque en profondeur.....	29
Figure 9	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	31
Figure 10	Chromatogramme obtenu après injection de la solution standard.....	43
Figure 11	Chromatogramme obtenu après injection de l'essai.....	43
Figure 12	Résultat de la boîte TSA pour la DGAT.....	49
Figure 13	Résultat de la boîte SABOURAUD pour la recherche DMLT.....	49
Figure 14	Résultat de la boîte utilisée pour la recherche de la présence ou l'absence d' <i>Escherichia coli</i>	49

Liste des tableaux

Tableau I	Propriétés physico-chimiques de méthylsulphate de tiémonium.....	10
Tableau II	Matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % sirop.....	15
Tableau III	Vérification du vide et de la propreté de la suite de fabrication.....	17
Tableau IV	Vérification de la propreté du matériel de fabrication.....	18
Tableau V	Conformité de la matière première.....	19
Tableau VI	Conformité de la tenue et des accessoires de protection.....	19
Tableau VII	Relevé de la conductivité eau purifié en ligne.....	20
Tableau VIII	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifié.....	32
Tableau IX	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de méthylsulfate de tiémonium.....	33
Tableau X	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de parahydroxybenzoate de méthyle.....	35
Tableau XI	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de saccharose.....	37
Tableau XII	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'arôme de fraise E 0021128 72 %.....	39
Tableau XIII	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'acide citrique.....	40
Tableau XIV	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons.....	41
Tableau XV	Analyse physique des flacons en verre 125 ml.....	42
Tableau XVI	Analyse chimique des flacons en verre 125 ml.....	42

Tableau XVII	Résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini Timonal 0,2 % sirop (lot N°006).....	45
Tableau XVIII	Résultats du contrôle de qualité microbiologique de l'eau purifiée.....	46
Tableau XVIII	Résultats du contrôle de qualité microbiologique des articles de conditionnement.....	47
Tableau XX	Résultats du contrôle de qualité microbiologique du colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre).....	47
Tableau XXI	Résultats du contrôle de qualité microbiologique du produit fini Timonal 0,2 % (lot N°006).....	48

Introduction

Introduction

Les médicaments sont des produits pharmaceutiques qui se composent d'un ou plusieurs principes actifs, associés à des excipients [1]. Ils se présentent sous une forme convenante à une utilisation directe en thérapie à court ou à long terme. Sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité stricte [2].

Le Groupe Sidal (Annexe 1) compte 9 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités de Ventes. Il fabrique différentes formes galéniques à savoir : les sirops, les solutions, les ampoules, l'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire, les concentrés d'hémodialyse, les solutés massifs (poches et flacons), les comprimés, les poudres en sachets, les gélules, les pommades et les suppositoires [3].

Les médicaments de forme sirop sont la principale forme liquide utilisée. Ce sont des préparations aqueuses à forte teneur en sucre (2/3 en poids). Il s'agit généralement du saccharose, plus rarement du glucose (pour les diabétiques, on utilise de l'aspartame). Les sirops permettent de masquer une saveur désagréable. Leur concentration élevée en sucre facilite la conservation et leur goût sucré facilite l'administration chez les enfants [4].

Parmi les médicaments de forme sirops on a choisi Timonal 0,2 % Sirop, qui est fabriqué au sein de l'usine de Constantine 2 (Annexe 2), c'est un antispasmodique mixte : musculotrope et anticholinergique.

Cependant, le médicament est un produit dont la qualité dans le développement, la fabrication, et le contrôle sont réglementés et soigneusement examinés. Pour cela l'industrie pharmaceutique vise à mettre en place des méthodes performantes de fabrication et de contrôle afin de promouvoir un meilleur accès à un traitement sûr et efficace [5].

En outre, les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaîne de fabrication. Elles peuvent être d'ordre physico-chimique, ou microbiologique, par conséquent le producteur doit suivre tout le processus de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires [5].

Le contrôle de la qualité a pour objectif de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication au laboratoire de contrôle [6].

Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications établies, il s'agit d'un test de conformité

à des exigences spécifiées dans le dossier d'AMM (Autorisation de la Mise sur le Marché) ou dans les pharmacopées, qui donne lieu à la libération du lot ou son refus. Le contrôle de qualité est le garant de la fiabilité des résultats et de la traçabilité des lots. Tous les résultats sont enregistrés (compte rendus, supports informatiques validés) et examinés [7].

Le spécialiste en contrôle qualité procède à réaliser des contrôles et des analyses sur des échantillons prélevés à partir de l'avitaillement et tout au long de la chaîne de fabrication, pour contrôler la conformité des produits pharmaceutiques aux normes et aux règlements exigés. Sa mission est de garantir que la documentation, les méthodes et les équipements utilisés sont conformes à la réglementation, sans oublier d'évaluer les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques des matières premières, des composants de l'emballage, des produits en vrac, des produits finis et des produits mis en stabilité [8]. Une attention particulière doit être portée aux réactifs, solutions titrées, étalon, milieux de culture et aussi à leurs dates de réception et de péremption [9].

Il peut également prélever et mesurer des échantillons venant de l'environnement où les activités de fabrication et d'emballage sont réalisées. Il analyse les données et réalise des rapports de suivi sur l'état de la qualité [10].

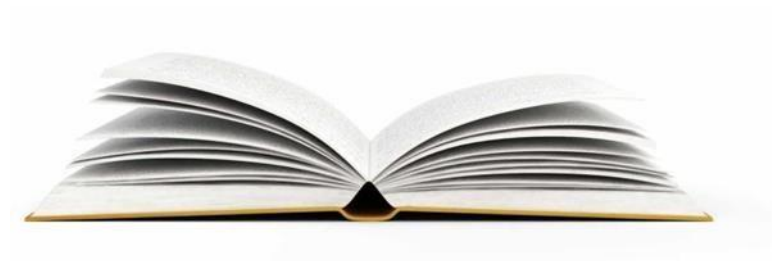
Cependant, l'objectif de cette étude est de Mettre en évidence le processus de fabrication et du contrôle de qualité de Timonal 0,2 % Sirop.

Ce travail a été réalisé au sein du Groupe Sidal de constantine 2, il comporte deux parties :

- Une partie théorique élaborée à partir d'une synthèse bibliographique concernant le médicament, le sirop, la fabrication des formes pharmaceutiques, le processus de fabrication d'un sirop, la présentation de Timonal 0,2 % Sirop, sa pharmacologie et sa toxicologie, son contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique.
- Une partie pratique qui regroupe les différentes étapes du processus de fabrication et du contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de Timonal 0,2 % Sirop.

On termine ce travail par une conclusion générale.

Partie I :
Synthèse bibliographique



Chapitre I
Timonal 0,2 % Sirop

1. Définition d'un médicament :

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [11]. Il se présente sous différentes formes pharmaceutiques.

2. Forme pharmaceutique sirop :

Les sirops sont initialement des solutions aqueuses visqueuses de saccharose à la concentration minimale de 45 % en masse, ce qui correspond à une densité de 1,35 à 25°. Une concentration de 65 % en masse leur assure une conservation antimicrobienne [11].

Il a été admis la possibilité de remplacer le saccharose par d'autres sucres (glucose, fructose, sucre inverti) ou des polyols de saveur sucré (glycérol, sorbitol, xilitol), ou encore des édulcorants artificiels, à la condition toutefois d'ajouter des épaississants pour atteindre une viscosité proche de celle du sirop de saccharose [11].

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs ainsi que des substances auxiliaires telles que des colorants, des aromatisants et des agents antimicrobiens [11].

Certains sirops ne contiennent pas de principes actifs, ils sont désignés à être utilisés comme véhicule dans diverses préparations pharmaceutiques et, particulièrement, dans les potions [12].

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette [12].

Bien évidemment, le sirop est destiné exclusivement à la voie orale, et il est généralement délivré en flacon multidoses [12].

3. Fabrication des formes galéniques :

Dans l'industrie, le galéniste a pour mission de sélectionner la meilleure forme d'un principe actif pour une voie d'administration donnée, tout en respectant des contraintes pharmacocinétiques définies au préalable [12].

Les formes galéniques peuvent être réparties selon la voie d'administration ou la nature de la forme (gazeuse, solide, liquide ou semi solide) [12].

Il existe plusieurs voies d'administration et chacune a ses propres avantages et inconvénients. Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie orale ou parentérale. Si nous voulons obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres et les pommades [12].

L'absorption est le processus par lequel toute substance apportée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe :

- Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (exemple : voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée) [12].
- Elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (exemples : voie orale, application sur la peau) [12].

Les formes liquides notamment les solutions (sirop) agissent plus vite parce qu'elles n'ont pas à se dissoudre dans l'estomac ou l'intestin. De plus, leur administration chez les enfants est facilitée [12].

4. Processus de fabrication d'un sirop :

La fabrication du sirop à usage médical est le plus souvent réalisée sur des lignes de production pharmaceutique automatisée. Les sirops sont préparés avec de l'eau et d'une petite quantité de principe actif sélectionnée en fonction de la maladie à traiter. Des excipients sont ensuite ajoutés, parfois complétés par des arômes et des colorants [13].

La fabrication du sirop comprend également l'étape de conditionnement, qui permet de faire passer le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable par le patient [13].

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des articles de conditionnements (AC) et des matières premières (MP) envoyés par différents fournisseurs, dans le cadre de la demande de l'entreprise (SAIDAL), sur la base d'un programme annuel, établi et transmis par la Direction Générale, ces derniers (AC et MP) seront pré-stockés (Annexe 3), afin de les soumettre à un contrôle de conformité, c'est à dire les contrôles physico-chimiques et microbiologiques [13].

La salle de pesée est la porte d'entrée de la fabrication et un point de transition important pour les matériaux arrivant de l'entrepôt et entrant dans la zone de transformation. La

manipulation à ce stade de la procédure est le point crucial pour assurer la fabrication en continu [13].

La pesée est réalisée dans une pièce spécifique répondant aux normes de pesage (Humidité, température, étalonnage et qualification), et par un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures), pour éviter toutes contaminations des matières premières [13].

Lorsque les quantités des matières premières sont précises :

- Un certificat est rempli par les informations suivantes : « Ordre de pesée - Salle de pesée - Equipement - Quantité du produit - N° d'analyse - N° de lot -Nom et signature de la personne - Date de pesée » [13] ;
- Réception de la MP par le chef d'équipe de production [13] ;
- Ranger la MP à peser dans des sacs en doubles pour éviter toute contamination avec le milieu extérieure éventuellement la contamination croisée [13] ;
- Peser la MP par un personnel qualifié (BPF) [13] ;
- Étiqueter les sacs [13] ;
- Intervention du C.I.P (Contrôle In Process) pour conformité [13].

Sa fabrication est résumée dans la figure 1.

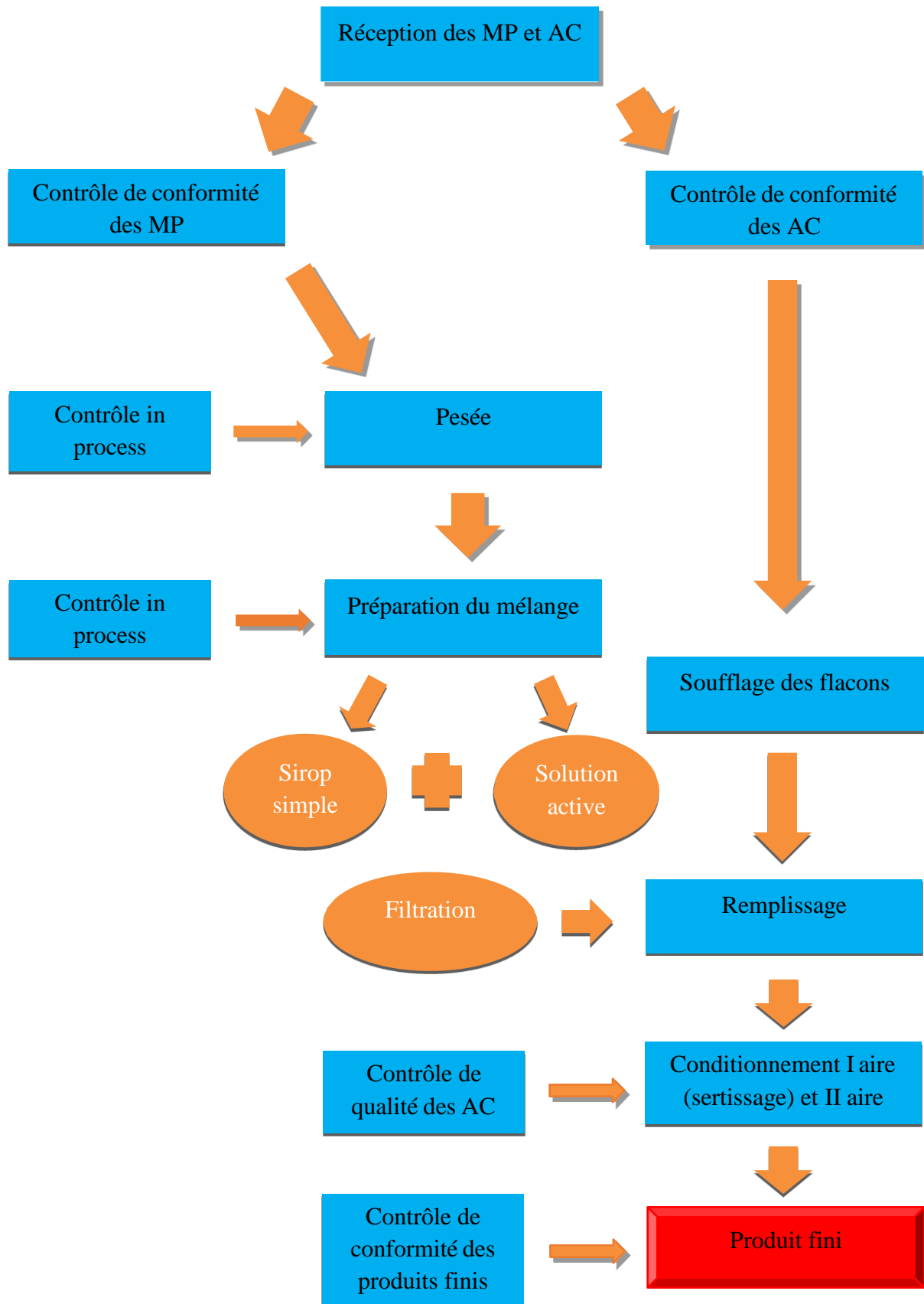


Figure 1 : Étapes de fabrication d'un sirop à usage médicale [13].

La formulation du mélange est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau purifiée (Annexe 10), principe actif et excipients dans deux cuves différentes se déroulant en plusieurs étapes à savoir [14] :

- Mélanger l'eau purifiée et le sucre dans la première cuve (sirop simple) [14] ;
- Préparation de la solution active (excipient + principe actif) dans la deuxième cuve moins volumineuse [14] ;
- Mélanger les deux solutions dans la première cuve [14] ;
- Intervention du contrôle in process (C.I.P) pour conformité [14].

La filtration est une opération pharmaceutique qui purifie les solutions en éliminant toutes les particules solides du mélange et permet de vérifier qu'un principe actif a bien été dissous en constatant qu'il n'y a de particule sur le filtre. La filtration peut également être dans un but inverse c'est-à-dire pour récupérer ce qui reste sur le filtre lorsque ces substances présentent un intérêt ou qu'elles forment un précipité [14].

Le remplissage se fait de la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par un robinet qui s'ouvre et se ferme d'une manière automatique selon la dose demandée, une fois les équipements sont réglés et calibrés par les services spécialisés (la maintenance). Pour cela il ne faut pas négliger le soufflage des flacons qui est une étape très importante (par une table soufflante adéquate) en utilisant l'air traité, afin d'éliminer tous résidus de verre, de poussière et tous produits indésirables, capables de contaminer le médicament [14].

Le conditionnement appliqué aux médicaments se définit comme suit :

- Ensemble des processus (dont le remplissage et l'étiquetage) qu'on doit appliquer sur un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini [14] ;
- Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa mise sur le marché à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [14].

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier [14].

➤ **Conditionnement primaire (Remplissage) :**

Il désigne le contenu avec lequel le médicament se trouve en contact direct (exemple : flacon) [14].

➤ **Conditionnement secondaire :**

Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, c'est l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces composants ne sont pas directement en contact avec le médicament (exemples : étiquette, étui, vignette, notice) [14].

➤ **Articles de conditionnement :**

Ce sont les constituants utilisés lors du conditionnement d'un médicament, à l'exception de l'emballage qui est utilisé pour le transport [14]. On distingue ;

- Les étuis correspondent à la boîte, généralement en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament [14]. L'étui constitue souvent le conditionnement secondaire [14].
- Les notices désignent le document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament [14].
- Les dispositifs d'administration permettent de préparer le produit en lui-même ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multidose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (exemple : seringue préremplie) [14].

➤ **Étapes de conditionnement :**

Le conditionnement des sirops concerne les étapes suivantes [14] :

- Soufflage des flacons ;
- Remplissage ;
- Bouchage ;
- Sertissage ;
- Etiquetage ;
- Mise en étui (flacon et notice) ;
- Vignettage ;

- Mise en carton ;
- Emballage ;
- Contrôle de conformité du produit fini ;
- Stockage.

5. Timonal 0,2 % Sirop :

Timonal est un sirop à 10 mg / 5 ml, flacon de 125 ml. C'est un antispasmodique mixte à la fois musculotrope et anticholinergique [14].

5.1. Composition :

- **Principe actif** : Méthylsulphate de tiémonium [14].
- **Excipients** : Citrate trisodique dihydraté, Acide citrique monohydraté, Éthanol 96%, Glycérol 99,5 % (Glycérine codex 99,5%), Nipagine simple (parahydroxy benzoate de méthyl), Saccharose, Sucre cristallisé, Arôme fraise liquide, Colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre) [14].

5.2. Pharmacologie :

5.2.1. Propriétés physico-chimiques de méthylsulfate de tiémonium :

Le nom chimique de méthylsulfate de tiémonium est : 4- [3- hydroxy-3-phenyl-3-(2-thienyl) propyl] -4-methylmorpholinium méthylsulphate N-méthyl-N-[3-hydroxy-3-phenyl-3-(α -thienyl) propyl] morpholinium méthylsulphate [14].

Sa structure chimique est représentée dans la figure 02 :

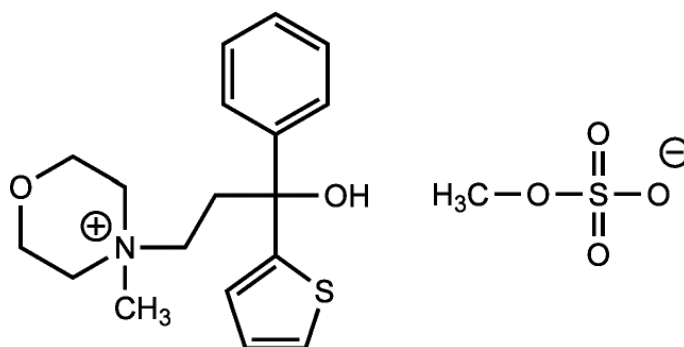


Figure 2 : Structure chimique de Méthylsulphate de tiémonium [14].

Les propriétés physico-chimiques de méthylsulfate de tiémonium sont résumées dans le tableau 01 :

Tableau I : Propriétés physico-chimiques de méthylsulfate de tiémonium [14].

Propriétés chimiques	
Formule moléculaire	$C_{19}H_{27}NO_6S_2$
Masse moléculaire	429,56
pH	4 à 7
Solubilité	Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et insoluble dans le chloroforme
Chiralité	La molécule contient un atome de carbone asymétrique. Il est produit sous forme de mélange racémique
Propriété physique	
Température de fusion	130°C à 156°C

5.2.2. Propriétés pharmacocinétique de méthylsulfate de tiémonium :

Absorption : Après administration orale de méthylsulfate de tiémonium, son absorption par le tractus gastro-intestinal au niveau du jéjunum et de l'iléon est rapide mais la fraction de la dose absorbée varie largement d'un patient à l'autre. Le passage de l'épithélium intestinal représente une première barrière comme le révèle la mesure de la biodisponibilité qui varie de 24 à 88 % avec une moyenne de 45 %, et sa demi-vie d'absorption est de 36 minutes. Le méthylsulfate de tiémonium absorbé par voie orale subit un cycle entérohépatique [15]. Un mécanisme d'efflux via des glycoprotéine P (P-gp) transportant le méthylsulfate de tiémonium des entérocytes vers la lumière intestinale et un métabolisme partiel de méthylsulfate de tiémonium via des CYP3A4 entériques pouvant expliquer la variabilité d'absorption inter-individuelle [15]. Différentes études pharmacocinétiques ont montré qu'après une dose unique, le pic plasmatique apparaît entre la 30^{ème} et la 90^{ème} minutes avec un Cmax à $5,64 \pm 1,37$ ng/mL. Dans une étude de doses multiples (1 cuillère/j pendant 15 jours), la concentration à l'équilibre est atteinte en 8 jours après la première administration avec des concentrations entre 0,3 et 2,5 ng/ml [15].

Distribution : La demi-vie de distribution de méthylsulfate de tiémonium est comprise entre 1 et 2,7 heures, et son volume de distribution est de 7-10 l / kg suggérant une distribution tissulaire importante [15]. Les concentrations en méthylsulfate de tiémonium sont importants dans les leucocytes, le rein, le foie et la rate [15]. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons [15]. Il se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons. La fixation de méthylsulfate de tiémonium entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse la dose prescrite, pouvant entraîner des effets toxiques. La liaison à l'albumine est modérée (40%) [15].

Métabolisme : Aucune étude n'a été réalisé sur le métabolisme de méthylsulfate de tiémonium n'a été réalisée chez l'homme. Les seules informations proviennent d'études in vitro utilisant des cultures primaires d'hépatocytes humains ou de microsomes hépatiques ou in vivo chez l'animal. Ainsi, en utilisant la technique du foie perfusé isolé de rat, il a été montré que l'extraction hépatique de méthylsulfate de tiémonium est inférieure à 30 % donc les principaux paramètres qui déterminent sa clairance métabolique sont sa fraction libre dans le plasma et l'activité métabolique des enzymes du foie. En revanche, le débit sanguin hépatique ne serait pas un facteur majeur de modulation de sa clairance hépatique [15]. Le métabolisme oxydatif via la voie des cytochromes P450 a été confirmé par Leighton et al. Lors de l'administration de cimétidine, connue pour son activité inhibitrice du CYP3A4, la clairance hépatique de méthylsulfate de tiémonium diminue de 32 % et sa demi-vie d'élimination plasmatique augmente. [15].

Élimination : Excrétion totale en 72 h (fécale 70 % en 72 h, urinaire 8 % en 24 h, également par voie respiratoire et cutanée. La demi-vie d'élimination apparente est : 3 h 24 min [15].

5.2.3. Mécanisme d'action :

Le tiémonium, sous forme de méthylsulfate, est un antispasmodique dit « mixte » car il est à la fois musculotrope et anticholinergique (1/50^e de l'effet de l'atropine à concentration moléculaire identique) [16].

Il agit sur directement sur les fibres musculaires lisses, et se comporte comme un antagoniste du calcium au niveau de la membrane musculaire en élevant le 3'5'AMP Cyclique par inhibition de l'enzyme phosphodiesterase [16].

Le méthylsulfate de tiémonium est un antispasmodique des manifestations douloureuses aiguës digestives (Colites, cholécystite), gynécologiques (dysménorrhées) ou urinaires (Coliques néphrétiques) [17]. Il possède une double action pharmacologique : une action de type papavérinique musculotrope agissant directement sur les fibres musculaires lisses en se comportant comme le phloroglucinol, en antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire, et une action parasympholytique modérée au niveau des ganglions du système sympathique mais ne devenant ganglioplégique qu'à de très fortes doses. Et aussi, le méthylsulfate de tiémonium est un antagoniste spécifique et compétitif des récepteurs cholinergiques [17].

Il est préférable d'administrer le méthylsulfate de tiémonium par voie orale que par voie intraveineuse souvent associée à des épisodes toxiques. Toutefois, la voie orale n'exclut pas l'apparition des troubles gastro-intestinaux [17].

5.3. Toxicologie :

5.3.1. Propriétés toxicocinétique de méthylsulfate de tiémonium :

Le Timonal étant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est nécessaire de reconnaître et savoir reconnaître les premiers signes de surdosage afin de réagir rapidement et d'éviter une intoxication qui peut s'avérer être fatale. Ces premiers signes consistent à des nausées et vomissements [17]. Il s'agit d'un effet indésirable dose-dépendant qui doit conduire à l'arrêt du traitement. Les raisons de ce surdosage doivent être clairement identifiées et le rapport bénéfice/risque pour le patient doit être soigneusement réévalué en vue d'une utilisation ultérieure. Une vigilance supplémentaire est nécessaire pour les patients traités par Timonal® car cette spécialité contient le méthylsulfate de tiémonium qui est un inhibiteur de la motricité digestive [17]. De plus, il convient d'utiliser avec la plus grande prudence ces spécialités à base de méthylsulfate de tiémonium chez la personne âgée (> 75 ans) et de respecter strictement les contre-indications (chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère) [17].

6. Contrôle de qualité physico-chimique par HPLC :

Les composés à séparer (solutés) sont d'abord mis en solution, puis introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la distribution sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est ainsi soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et à une force de mobilité due à la phase mobile [18]. Selon la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube qui est la colonne

chromatographique. La phase mobile, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transféré à travers le système chromatographique. Les composés de la solution se répartissent suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. A la sortie de la colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé un chromatogramme. Le mécanisme de la séparation chromatographique s'explique par les différences de répartition des molécules des composés du mélange entre deux phases non miscibles : l'une mobile et l'autre stationnaire. Ce principe est traduit par le schéma suivant [18] :

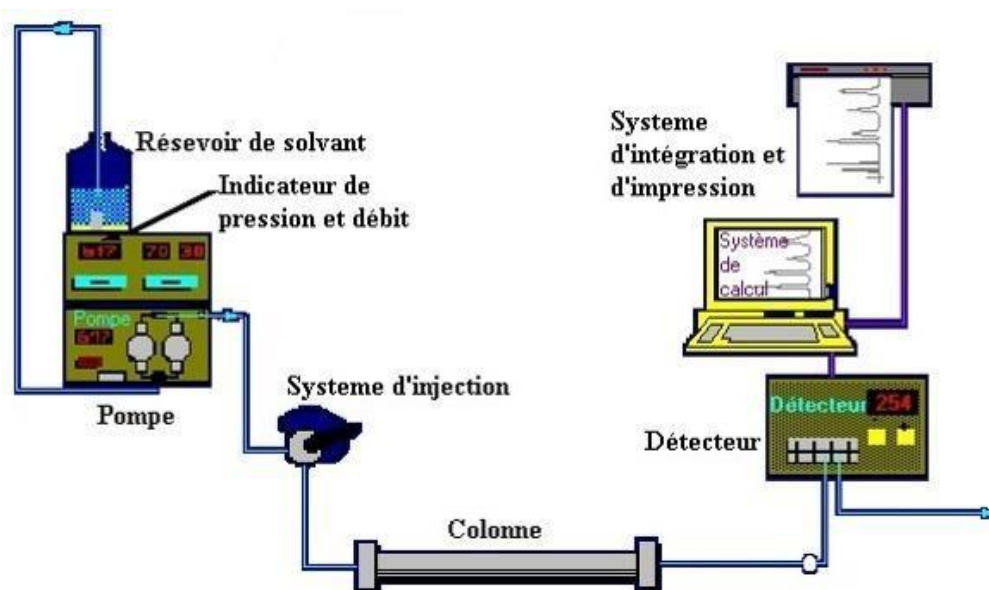


Figure 03 : Principe de fonctionnement de l'HPLC [18].

Les différents constituants d'une chaîne HPLC sont présentés dans la figure 03. Tous les organes du système sont liés à un micro-ordinateur qui guide tous les processus [18].

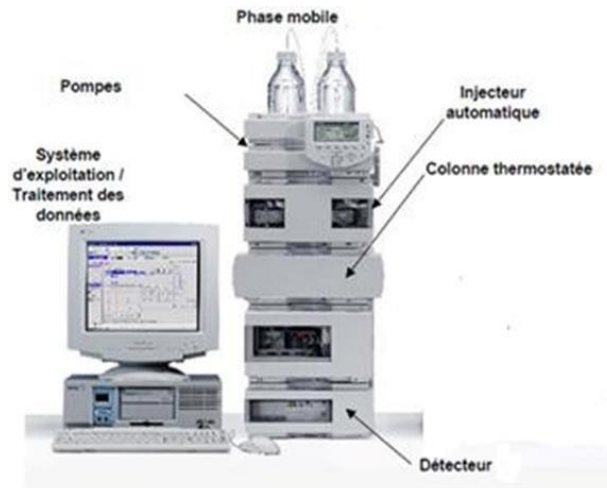


Figure 4 : Organes d'une chaîne HPLC [18].

L'appareillage se compose d'un réservoir qui contient la phase mobile, un système de pompage, un injecteur, une colonne chromatographique (généralement thermostatée), un détecteur et un système d'acquisition des données (avec un logiciel pour traiter les signaux) [18].

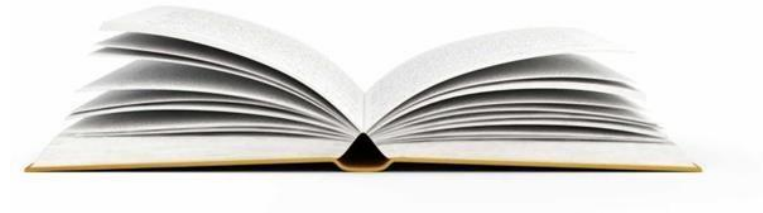
7. Contrôle de qualité microbiologique par la méthode de dénombrement sur plaque par encensement en profondeur :

L'objectif de cette méthode est d'évaluer le nombre de bactéries présentes dans un produit par dénombrement de la flore totale après les avoir cultivées sur le milieu PCA (Plate Count Agar) [19].

Il s'agit de la numération des microorganismes sur le milieu PCA par étalement ou ensemencement en profondeur des différentes dilutions de la suspension bactérienne [19].

Cette méthode est appropriée pour les produits non filtrables ou non solubles [19].

Partie II :
Partie pratique



Chapitre I

Matériels et méthodes

1. Les matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % Sirop :

Timonal 0,2 % sirop est composé d'un principe actif qui est le méthylsulfate de tiémonium et plusieurs excipients plus l'eau purifiée (Tableau 2) [20].

Tableau 2 : Matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % sirop [20].

Quantité théorique : 3 000 litres				
Quantité fabriquée : 3 000 litres				
Désignation de la matière première	Quantité (UM) Standard	Quantité (UM) Livrée/Servie	Quantité (UM) Pesée	N° de lot MP
Méthylsulfate de tiémonium	6,0000 Kg	6,058 Kg	06,058 Kg	MP001/22
Citrate trisodique dihydraté	0,9000 Kg	0,900 Kg	00,900 Kg	MP004/22
Acide citrique monohydraté	0,3000 Kg	0,300 Kg	00,300 Kg	MP008/22
Éthanol 96%	15,0000 Kg	15 L	15 LT	MP105/21
Glycérol 99,5 % (Glycérine codex 99,5%)	142,9800 Kg	142,98 Kg	142,98 Kg	MP04422
Nipagine simple (parahydroxy benzoate de méthyl	1,5000 Kg	1,482 Kg	01,482 Kg	MP021/22
Saccharose	2 416,9800 Kg	241698 Kg	2416,98 Kg	MP040/22
Arôme fraise liquide	6,0000 L	6 L	06 L	MP014/22
Colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre)	0,3900 Kg	0,390 Kg	00,390 Kg	MP002/22

- N° Lot : 006
- Désignation du produit : Timonal 0,2 %
- Forme pharmaceutique : Sirop

Les matières premières entrant dans le processus de fabrication de Timonal 0,2 % Sirop sont représentées dans la figure 5.

La figure 6 représente le méthylsulfate de tiémonium lors de sa pesée.



Figure 5 : Les matières premières entrant dans le processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % Sirop (**Photographie original**).



Figure 6 : Le principe actif de Timonal 0,2 % Sirop « Méthylsulfate de tiémonium » (**Photographie original**).

2. Processus de fabrication du produit fini Timonal 0,2 % Sirop : Méthode interne du Groupe Sidal

2.1. Prérequis :

Il est important de vérifier la propreté du vide, de la suite et du matériel de fabrication pour ne pas contaminer le médicament à fabriquer, et pour de meilleures conditions de travail, et afin d'éliminer des gaspillages de temps et de matières [21].

La vérification du vide et de la suite de fabrication est résumée dans le tableau 3, et la vérification de la propreté du matériel de fabrication est représenté dans le tableau 4.

Tableau 3 : Vérification du vide et de la propreté de la suite de fabrication [22].

Paramètres à contrôler	Oui
Absence de récipient du lot précédent	✓
Absence des matières premières	✓
Absence de restes des matières premières	✓
Absence des documents du lot précédent	✓
Présence de l'attestation de nettoyage sur la suite de fabrication	✓

Tableau 4 : Vérification de la propreté du matériel de fabrication [23].

Désignation	Oui
Présence de l'attestation de nettoyage sur la cuve de préparation solution active 600 litres	✓
Présence de l'attestation de nettoyage sur la cuve de préparation 6000 litres	✓
Présence de l'attestation de nettoyage sur la cuve de stockage 6000 litres	✓
Présence de l'attestation de nettoyage sur le filtre à cartouche	✓

Les pharmacopées sont l'ouvrage de référence pour le contrôle de qualité des médicaments et de leurs matières premières. Les normes qui y sont publiées constituent une base juridique et scientifique pour les contrôles de qualité lors du développement de la production et de la commercialisation des produits pharmaceutiques. Elles décrivent la composition quantitative et qualitative des substances et des matières et les contrôles qui doivent être réalisés sur les produits finis et intermédiaires ainsi que sur les matières premières [24].

Ainsi, tous les producteurs de médicaments ou de substances entrant dans la fabrication de médicaments doivent respecter les normes de qualité fixées par les pharmacopées afin de pouvoir commercialiser leurs produits [25].

La conformité de la matière première est indiquée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Conformité de la matière première [26]

Éléments à contrôler	Oui	Non
Présence de l'étiquette « ACCEPTÉE » après la pesée des matières premières du lot	✓	
Présence du ticket de balance des matières premières	✓	

Sur les sites de production, dans les laboratoires de recherche et de contrôle de qualité, les vêtements de protection sont utilisés pour contrôler la contamination et pour protéger le personnel pharmaceutique des risques liés aux particules et contre les risques biologiques et chimiques, pour assurer leur sécurité ainsi que celle des produits pharmaceutiques sensibles [27].

L'indice de performance environnementale (EPI) est la dernière ligne de défense de l'employé contre les substances toxiques. Combinaisons, gants, lunettes, masques et bottes doivent être fabriqués à l'aide de matériaux qui protègent à la fois le personnel et le produit [28].

La conformité de la tenue et des accessoires de protection est représentée dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Conformité de la tenue et des accessoires de protection [28].

Tâche à réaliser	Oui	Non
Tenue adéquate	✓	
Mettre les EPI	✓	

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée [28].

Le relevé de la conductivité eau purifiée en ligne est indiquée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Relevé de la conductivité eau purifié en ligne [29].

Spécification	Résultat et statut	Date et heure de lecture
$\leq 4,3 \mu\text{s/cm}$ (18°C-22°C)	Résultat : 2,1 $\mu\text{s/cm}$ Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	04/05/2022 10h00min

3. Préparation de Timonal 0,2 % Sirop :

3.1. Équipements et matériel utilisés :

- Cuve de préparation 6000 litres [29] ;
- Cuve mobile 600 litres [29] ;
- Conge de prémélange 50 litres [29] ;
- Conge de prémélange de 100 litres [29] ;
- Conge de prémélange de 10 litres [29] ;
- Agitateur mobile [29] ;
- Pompe de transfert mobile [29] ;
- Bin 1500 Kg [29] ;
- Cuve de stockage 6000 litres [29].

3.2. Préparation :

- Tarer la cuve de préparation 6000 litres [29] ;
- Tarer la cuve de stockage 6000 litres [29].

- Étape 1 :**➤ Préparation du mélange du principe actif dans la cuve 600 litres :**

- Introduire 300 litres d'eau purifiée [30] ;
- Chauffer la cuve jusqu'à 50°C [30] ;
- Introduire 6,058 Kg de méthylsulfate de témonium [30] ;
- Introduire 0,3 Kg de l'acide citrique monohydraté [30] ;
- Introduire 0,9 Kg de citrate trisodique dihydraté [30] ;
- Laisser le mélange sous agitation pendant 10 minutes [30].

- Étape 2 :**➤ Préparation du sirop sucre :**

- Dans la cuve 6000 litres, introduire 1000 litres d'eau purifiée [30] ;
- Introduire 2416,698 Kg de saccharose [30] ;
- Chauffer la cuve à une température de 50°C [30].

- Étape 3 :**➤ Phase de transfert :**

- Transférer sous agitation la solution de mélange de la cuve 600 litres vers la cuve de préparation 6000 litres [30] ;
- Chauffer la cuve jusqu'à 90°C en laissant la cuve sous agitation pendant 30 minutes [30].

- Étape 4 :**➤ Dissolution du conservateur :**

- Introduire sous agitation à une température de 90°C dans la cuve de préparation 6000 litres, 1,5 Kg du parahydroxybenzoate de méthyle [30] ;
- Laisser ensuite sous agitation pendant 10 minutes puis refroidir à 30°C [30].

- Étape 5 :**➤ Mélange final et aromatisation :**

- Préparation de la solution du colorant rouge cochenille A :
 - Dans un congé faire dissoudre 10 litres d'eau purifiée et 0,39 Kg du colorant rouge cochenille A [31] ;
 - Laisser la solution sous agitation à l'aide d'un agitateur mobile pendant 10 minutes.
- Introduire dans la cuve 6000 litres sous agitation 15 L de l'éthanol 96% [31] ;
- Introduire dans la cuve 6000 litres sous agitation 142,98 Kg de glycérol [31] ;
- Introduire dans la cuve 6000 litres sous agitation 6 litres de l'arôme de fraise [31] ;
- Introduire dans la cuve 6000 litres sous agitation la solution du colorant rouge cochenille [31] ;
- Arrêter l'agitation puis ajuster la quantité du sirop jusqu'à 3000 litres avec de l'eau purifiée [31] ;
- Laisser sous agitation pendant 30 minutes en refroidissant le sirop à 20°C [31].

- Étape 6 :**➤ Prélèvement des échantillons :**

Heure de prélèvement : 14h30min.

Volume prélevé : Deux prélèvements de 125 ml [31].

- Étape 7 :**➤ Déblocage du produit intermédiaire :**

Heure de déblocage : 15h00min.

- Étape 8 :**➤ Filtration et transfert du sirop vers la cuve de stockage 6000 litres :**

- Filtrer le produit à travers le filtre à cartouche 55 µm [32] ;
- Transférer le sirop vers la cuve de stockage [32] ;
- Heure de fin de fabrication : 14h00min.

4. Contrôle de qualité physico-chimique du produit fini Timonal 0,2 % Sirop :

4.1. But :

Ce mode opératoire décrit la procédure à suivre pour permettre la réalisation des analyses d'identification et quantification du principe actif et conservateur dans le produit fini Timonal Sirop [33].

4.2. Équipements, matériels et systèmes :

- HPLC, (colonne octadécylsilylé c 18 (25 cm ~ 4,6 mm ~ 5 µm) Thermo Scientific Hypersil Gold ou équivalent)) [33] ;
- Densimètre électronique [33] ;
- pH mètre [33] ;
- Bain à ultrason [33] ;
- Balance [33].

4.3. Dosage par chromatographie liquide à haute performance :

Dosage simultané du méthylsulfate de tiémonium et du parahydroxybenzoate de méthyl [33].

La technique utilisée pour le dosage simultané est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois le dosage et l'identification du méthylsulfate de tiémonium (PA) ainsi que le dosage du parahydroxy benzoate de méthyle (conservateur) [33].

4.4. Conditions opératoires :

- Régime isocratique [34].
- Phase mobile : Solution tampon / méthanol : (50/50) (v/v) [34].

Filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45 µm, ensuite dégazer pendant 10 min [34].

- Colonne : Colonne octadécylsilylé c18 (25 cm ~ 4,6 mm ~ 5 µm) (Thermo Scientific Hypersil Gold ou équivalent) [34] ;
- Longueur d'onde : 240 nm [34] ;
- Volume d'injection : 10 µl [34] ;
- Débit : 1,0 ml / min [34] ;

- Température de la colonne : 25 °C [34] ;
- Température de l'échantillon : 25 °C [34].

4.5. Conformité du système :

- Le coefficient de variation réalisé sur 5 injections de la solution standard est inférieur à 2 % [35] ;
- Facteur de symétrie du méthylsulfate de tiémonium dans la solution standard est inférieur à 2,0 % [35].
- La résolution entre le méthylsulfate de tiémonium et le parahydroxy benzoate de méthyl n'est pas inférieur à 3 [35].

4.6. Mode opératoire :

- Solution tampon : Dissoudre 1,4 g de phosphate de potassium monopotassique R dans 900 ml d'eau puis, compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée [36] ;
- Solution standard :
- Dans une fiole de 100 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée de 100,00 mg du méthylsulfate de tiémonium (matière première titrée) ; dissoudre avec 50 ml d'eau distillée ; puis compléter au volume avec le même solvant et bien agiter (solution A) [37] ;
- Dans une autre fiole de 100 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée de 25,0 mg du parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée) ; dissoudre avec 50 ml du méthanol ; puis compléter au volume avec le même solvant et bien agiter (solution B) [37] ;
- Introduire 5 ml de la solution A et 5 ml de la solution B dans une fiole de 100 ml, puis compléter au volume avec l'eau distillée, et bien agiter [37].
 - Solution à examiner :
- Introduire un volume correspondant à 5 ml du produit Timonal[®] Sirop à 0,2 % dans une fiole de 200 ml, ajouter 100 ml de l'eau distillée, et bien agiter, puis compléter au volume avec le même solvant et bien agiter [37].

4.6.1. Formule de calcul pour la détermination du dosage du parahydroxybenzoate de méthyle :

Teneur en parabène de méthyle = $Se/Sst * Pst / \text{dilution st} * \text{Dilution e} / V_{\text{sirop}} * \text{pureté}$ [38]

Avec :

Se : Surface du parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution à examiner [38] ;

Sst : Surface du parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard [38] ;

Pst : Prise d'essai du parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard, en mg [38] ;

Dilution st : Dilution de la solution à examiner en ml [38] ;

Pureté : Pureté parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée) [38] ;

Normes : 0,045 % à 0,055 % [38] ;

(Équivalent à 0,045 g / 100 ml à 0,055 g / 100 ml) [38].

5. Contrôle de qualité microbiologique du produit fini Timonal 0,2 % Sirop :

5.1. But :

Le but de ce mode opératoire est de contrôler le niveau de la contamination bactérienne et fongique du produit fini Timonal Tiémonium 0,2 % Sirop, par la méthode de dénombrement sur plaques [37].

5.2. Équipements, matériels et systèmes :

- Hôte à flux laminaire [37] ;
- Incubateur 30 - 35°C [37] ;
- Incubateur 20 - 25°C [37] ;
- Incubateur 42 - 44°C [37].

5.3. Matériels :

- Micropipette 100 µl - 1000 µl [37] ;
- Embouts stériles [37] ;

- Pipettes Pasteur stériles [37] ;
- Pipettes graduées de 1 ml et 10 ml stériles ou seringues stériles de 5 ml et 10 ml [37] ;
- Boîtes de Pétri stériles [37] ;
- Pincés stériles [37] ;
- Boîte de Pétri préalablement gélosée [37] ;
- Flacons stériles et/ou Bécher stériles de 100 ml et 50 ml [37] ;
- Galerie API 20 E [37] ;
- Gants, bavette et calot [37] ;
- Compresse stériles [37] ;
- Désinfectant ou alcool isopropylique 70 % [37].

5.4. Solutions et milieux de culture :

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH = 7 additionnée de Tween 80 à 3 % [38] ;
- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH = 7 [38] ;
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB) [38] ;
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA) [38] ;
- Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé [38] ;
- Milieu liquide MacConkey [38] ;
- Milieu gélosé MacConkey [38].

5.5. Méthodes :

5.6. Préparation de l'échantillon :

- Préparer le poste de travail [39] ;
- Mettre les gants, bavette et calot ;
- Faire ressortir les 05 flacons de leurs emballages puis désinfecter les avec une compresse stérile imbibée d'alcool isopropylique 70 % [39] ;
- Mettre une boîte de TSA sous la hotte à flux laminaire pour contrôler l'air passif de la hotte [39] ;
- Désinfecter les mains gantées (avant chaque manipulation ou après sortie des mains de la hotte [39] ;

- Homogénéiser le contenu de chaque flacon, puis dévisser le bouchon en évitant toute sorte de contamination (faire un flambage sur le contour du flacon, si l'analyse est faite devant un bec bunsen) [39] ;
- Mettre un volume moyen de 10 ml de chaque flacon dans un bécher stérile de 50 ml [72].
- Prélever un volume de 10 ml du mélange des 05 flacons à l'aide d'une pipette ou seringue stérile et verser dans un autre bécher stérile de 100 ml, compléter le volume à 100 ml en ajoutant 90 ml de solution tampon au chlorure de sodium pH = 7 additionné de Tween 80 à 3 % pour obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10 [39] ;
- Homogénéiser cette solution [39] ;
- Les étapes de la préparation de l'échantillon sont illustrées dans la figure 32.

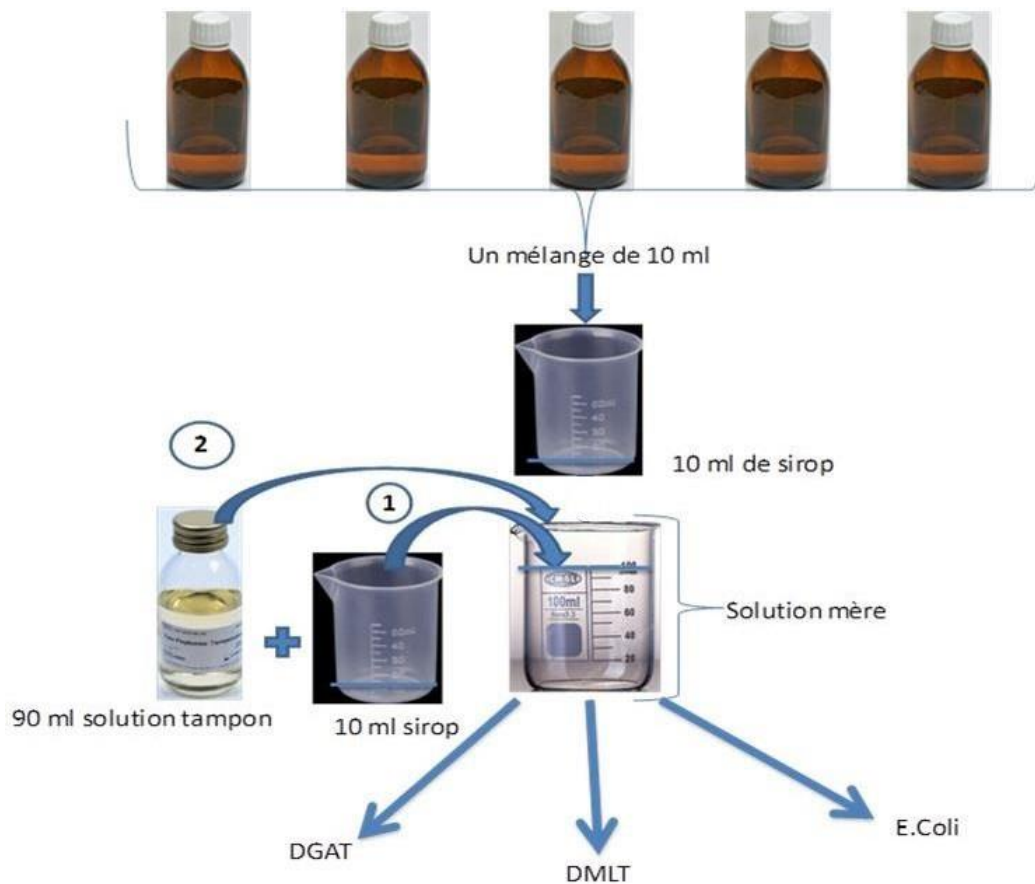


Figure 7 : Préparation de l'échantillon [40]

5.7. Méthode de dénombrement sur plaques par ensemencement en profondeur :

5.7.1. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) :

- Prélever un volume de 1 ml de l'échantillon préparé (solution mère) et l'introduire dans une boîte de Pétri stérile [41] ;
- Ajouter 15 à 20 ml de milieu gélosé TSA liquéfié à 45 °C [41] ;
- Homogénéiser par des mouvements de rotation et laisser sécher sous la hotte ou bien devant un bec bunsen [41] ;
- Effectuer un témoin négatif du milieu TSA en ensemençant 100 µl du pH7 en surface d'une boîte gélosée TSA [41] ;
- Incuber les boîtes gélosées du TSA à 30-35 °C pendant 3 à 5 jours [41].

5.7.2. Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT) :

- Prélever un volume de 1 ml de l'échantillon préparé et l'introduire dans une boîte de Pétri stérile [42] ;
- Ajouter 15 à 20 ml de milieu Sabouraud dextrosé-gélosé liquéfié à 45 °C [42] ;
- Homogénéiser par des mouvements de rotation et laisser sécher sous la hotte ou devant bec bunsen [42] ;
- Effectuer un témoin négatif du milieu Sabouraud dextrosé-gélosé en ensemençant 1 ml du pH7 ;
- Incuber les boîtes à 20-25 °C pendant 5 à 7 jours [42].

- **Remarque :**

- Il est préférable d'effectuer les témoins négatifs des milieux de culture utilisés au début de l'analyse [42] ;
- Réaliser toujours un double contrôle pour chaque dénombrement [42] ;
- Toutes les étapes de la méthode de dénombrement sur plaques sont illustrées dans la figure 8.

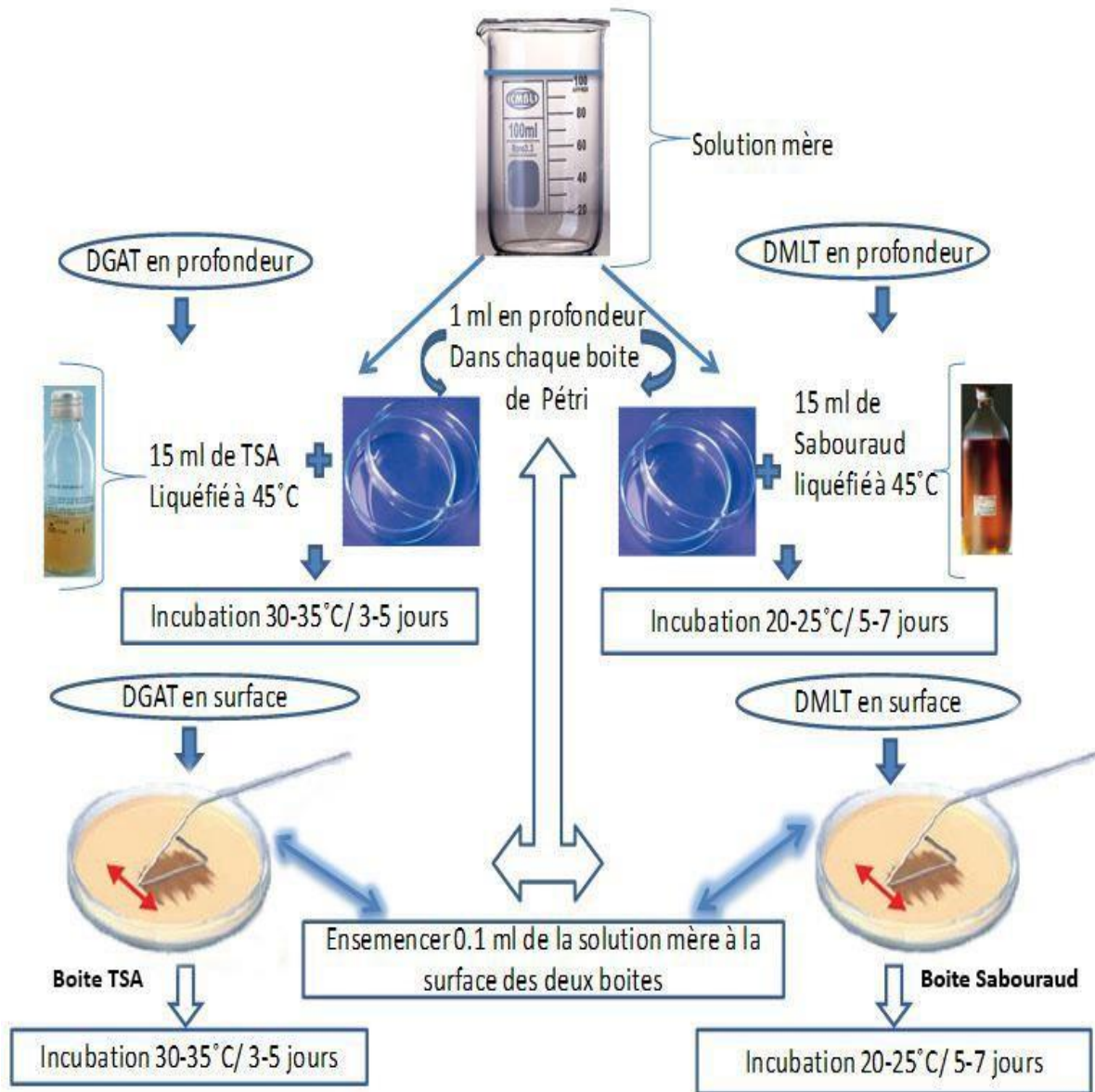


Figure 8 : Méthode de dénombrement sur plaque en profondeur [43]

5.8. Recherche d'*Escherichia coli* :

- Prélever 10 ml de l'échantillon préparé 1/10 ou 1 ml du produit à examiner, et ensemencer dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB) ;
- Homogénéiser [44] ;
- Incuber à 30-35 °C pendant 18 à 24 h [44] ;
- Agiter le flacon après cette incubation [44] ;
- Transférer 1 ml du contenu dans 100 ml de milieu liquide de MacConkey [44] ;
- Incuber à 42-44 °C pendant 24 à 48h [44] ;
- Effectuer des subcultures (100 µl) du milieu liquide de MacConkey sur des boîtes de milieu gélosé de MacConkey et étaler à l'aide d'une pipette râteau stérile [44] ;
- Incuber à 30-35 °C pendant 18 à 72h [44] ;
- Les étapes de la recherche d'*Escherichia coli* sont illustrées dans la figure 9.

• Remarque :

- Inscrire sur le dos des boîtes de Pétri gélosées les renseignements suivants :
 - N° de lot du produit [45] ;
 - La date d'analyse [45].

5.9. Critères d'acceptation :

La qualité microbiologique de Timonal 0,2 % sirop doit répondre aux normes suivantes :

- Germes aérobies totaux : < 10² ufc / ml [46] ;
- Levures et moisissures totales : < 10² ufc/ml [46] ;
- Absence d'*Escherichia coli* [46].

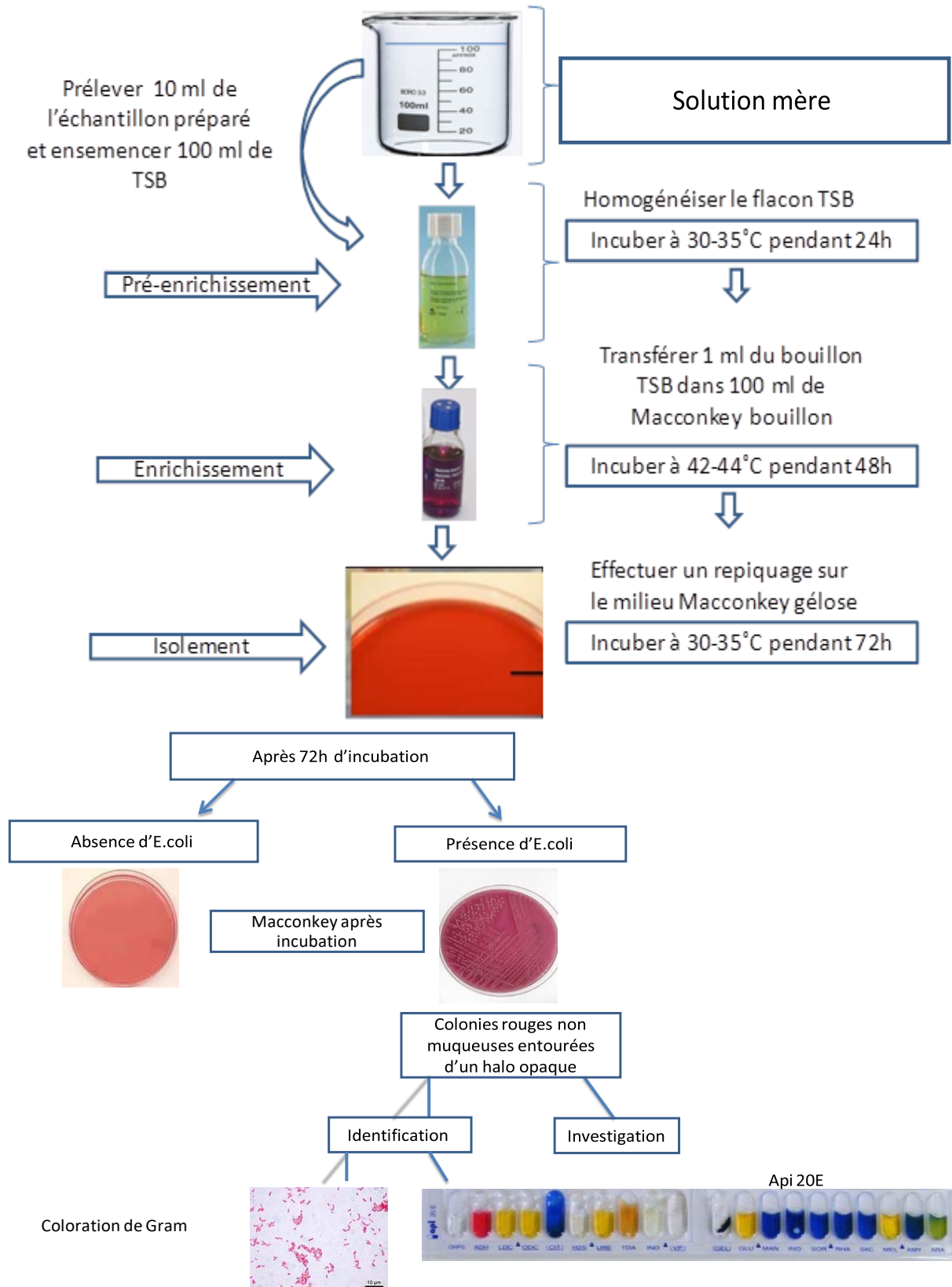


Figure 9 : Recherche d'*Escherichia coli* [47]

Chapitre II

Résultats et discussions

1. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifiée :

Le tableau 8, indique les résultats obtenus après le contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifiée.

Tableau 8 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifié [48].

Tests	Normes	Point de prélèvement	Résultats
Caractère organoleptiques	Liquide limpide et incolore	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme
Conductivité ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\leq 3,6$ à $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\leq 4,3$ à $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\leq 5,1$ à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	PEC01M006BEP01	0,8 à $20,3\text{ }^{\circ}\text{C}$
		PEC13PPR01BEP	0,9 à $20,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
		PEC14PPR02BEP	0,9 à $20,4\text{ }^{\circ}\text{C}$
		PEC18PPR03BEP	0,8 à $20,8\text{ }^{\circ}\text{C}$
		PEC22M006BEP01	0,8 à $20,8\text{ }^{\circ}\text{C}$
Substances oxydables	Solution légèrement rosée	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme
Nitrates (ppm)	$\leq 0,2$	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme

La mesure de la conductivité avec un conductimètre à une température d'environ 20°C est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition [49].

La recherche des substances oxydables dans l'eau purifiée permet l'estimation de la quantité de la matière organique présente dans la solution qu'on a trouvé légèrement rosée, ce qui signifie la conformité aux exigences de la Pharmacopée Européenne [50].

La mesure de nitrate d'ans l'eau purifiée est : $\leq 0,2$ ce qui indique la conformité aux exigences de la Pharmacopée Européenne [50]. Ce qui signifie l'absence des matières polluantes dans l'eau purifiée [50].

2. Résultats du contrôle de qualité de méthylsulfate de tiémonium » :

Le tableau 12, indique les résultats obtenus après le contrôle de qualité physico-chimique de l'eau purifiée.

Tableau 9 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de méthylsulfate de tiémonium [51].

Paramètres	Normes	Résultats
Physico-chimie		
Caractères :		
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique	Conforme
Solubilités :		
Eau	Facilement soluble	Conforme
Ethanol à 96 %	Assez soluble	Conforme
Chlorure de méthylène	Pratiquement insoluble	Conforme
Identification :		
Première identification (B,D)		
B- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :	Identique au spectre de référence parahydroxybenzoate de méthyle SCR	Conforme
D- Réaction (a) du sodium		Conforme
Essai :		
Aspect de la solution S :	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆	Conforme
pH	9,5 à 10,5	9,89
Substances apparentées : Chromatographie liquide à haute performance		
Impureté A	Au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %)	Conforme

Impuretés non spécifiées	Pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %)	Conforme
Somme des impuretés autres que A	Au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 %)	Conforme
Limite d'exclusion	0,2 fois la surface du pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 %)	Conforme
Chlorure (ppm)	≤ 350	Conforme
Sulfates (ppm)	≤ 300	Conforme
Teneur en eau (%)	$\leq 5,0$	21
Dosage : Par chromatographie liquide à haute performance	95,0 à 102,0	100,08 %

$$A = D * 20 * 1000 / Pe \text{ [51]}$$

Soit :

D : Densité optique à $\lambda = 235 \text{ nm}$, $D = 0,829$

Pe : Prise d'essai de l'échantillon en mg

$$A = 0,829 * 20 * 1000 / 0,080$$

$A = 207,25 \geq 200$ (Conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition)

$$\text{Dosage \%} = (At * Ws / As * Wt) * Cs \text{ [52]}$$

Soit :

At : Absorbance de la solution essai

As : Absorbance de la solution standard

Wt : Pesée du méthylsulfate de témonium

Ws : Pesée de la solution témoin

Cs : Concentration de la solution standard

$$\text{Dosage \%} = (0,527 / 0,520 * 0,250/2529) * 99,9$$

Dosage % = 100,08 % (Tableau 9)

Les résultats d'analyse du principe actif « Méthylsulfate de tiémonium » s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, 2017.

La valeur de pH du principe actif est égale à 9,89 (basique) indique la capacité de capturer un ou plusieurs protons ou, de fournir des électrons.

3. Résultats du contrôle de qualité de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) :

Après avoir effectué le contrôle de qualité de parahydroxybenzoate de méthyle, on a résumé les résultats obtenus dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de parahydroxybenzoate de méthyle [53]

Tests	Normes	Résultats
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores	Conformes
Solubilité	Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96 % et dans le méthanol	Conforme
Identification :		
A. Point de fusion	125 °C à 128 °C	126,8 °C
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge	Le spectre obtenu à partir de la solution échantillon correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence	Conforme
Essais :		
Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ .	Conforme
Acidité	Le virage de l'indicateur aubleu ne nécessite pas plus de 0.1ml de NaOH 0.1M	Conforme
Cendres sulfuriques	≤ 0,10 %	0,07

Substances apparentées (HPLC) :		
Impureté A	$\leq 0,50 \%$	0,04
Impuretés non spécifiées	$\leq 0,50 \%$	0,02
Total des impuretés	$\leq 1,0 \%$	0,08
Dosage :		
HPLC	98,00 à 102,00 %	99,37

L'analyse de la solubilité sert à déduire la pureté du conservateur [53].

La mesure du point de fusion donne 126,8 °C indique la température nécessaire pour le passage du conservateur de l'état solide à l'état liquide, le résultat obtenu est conforme aux normes [54].

Le spectre d'absorption dans l'infra-rouge correspond à celui exigé par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [54].

La recherche des impuretés qu'on a trouvé inférieur à 0,5 % signifie la conformité du conservateur [54].

Le dosage du conservateur sert à s'assurer que sa qualité et sa quantité, répondent aux normes [54].

Selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition les résultats obtenus lors du contrôle de qualité de parahydroxybenzoate de méthyle sont conformes aux normes [55].

4. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de saccharose :

Les résultats obtenus après le contrôle de qualité physico-chimique du saccharose sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de saccharose [55]

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect :	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
Solubilité :	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans	Conforme

	l'éthanol 96%, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR.	Conforme
Essai : Aspect de la solution	La solution S est limpide.	Conforme
Conductivité à 20°C (μS.cm ⁻¹).	≤ 35	15,99
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 66.3 à + 67,0	+ 66,7
Indice de couleur	≤ 45	38,65
Sucres réducteurs	La couleur bleue n'a pas disparu complètement	Conforme
Sulfites (ppm) :	≤ 10	< 10
Perte à la dessiccation (%)	≤ 0,1	0,01

La spectrophotométrie de saccharose répond aux normes exigées par la méthode interne du Groupe Sidal, le spectre d'absorption dans l'infra-rouge est identique au spectre de référence du saccharose substance chimique de référence (SCR) [56].

- **La conductivité est calculée par la méthode suivante :**

$$C1 - 0.35 * C2 [57]$$

$$16,2 - (0,35 * 0,6) = 15,99 \mu\text{S}/\text{cm}$$

Avec :

C1 : conductivité de la solution = 16,2 μS/cm.

C2 : conductivité de l'eau utilisée pour la préparation de la solution = 0,6 µs/cm.

La conductivité mesurée donne 15.99 µs/cm conforme aux exigences de la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [57].

- **Le pouvoir rotatoire spécifique est calculé par l'expression suivante :**

$$\text{Pr} / \text{Pe} * 100 \text{ [58]}$$

$$\text{Pr} / \text{Pe} * 100 = (20,01 / 30) * 100$$

$$\text{Pr} / \text{Pe} * 100 = 66,7$$

On a trouvé que le pouvoir rotatoire spécifique donne 67,36 ce qui signifie qu'il est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

- **L'indice de couleur est calculé par la méthode :**

$$\text{I} = \text{A} \times 1000 / \text{b} * \text{c} \text{ [59]}$$

$$\text{I} = 0,024 * 1000 / 1 * 0,621$$

$$\text{I} = 38,65$$

Avec :

A : Absorbance mesurée à 420nm.

b : longueur du parcours en cm.

c : concentration de la solution (g/ml) calculée à partir de l'indice de réfraction de la solution.

Le résultat qu'on a trouvé pour l'indice de couleur est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [60].

- **Perte à la dessiccation :** La perte à la dessiccation est calculée par la méthode suivante :

$$\text{Pe} - (\text{P}_f - \text{P}_i) / \text{Pe} * 100 \text{ [87]}$$

$$2.00658 - (119,69836 - 115,69303) / 2,00658 * 100$$

$$2.00547 \times 100 = 0,01 \%$$

Avec :

Pe : prise d'essai (g).

Pf : poids final.

Pi : poids initial.

La perte à la dessiccation = 0.01 %, ce résultat répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [61].

On conclut que les résultats d'analyse de saccharose répondent aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [62].

5. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'arôme de fraise E 0021128 72 % :

Tableau 12 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'arôme de fraise E 0021128 72 % [63]

Tests	Spécifications	Résultats
Caractères :		
Aspect	Liquide orange, soluble dans l'eau	Conforme
Description organoleptique	Odeur caractéristique de fraise	Conforme
Essais :		
Densité 20/20 °C	0,896 – 0,936	0,918
Indice de réfraction à 20 °C	1,346 – 1,376	1,366

6. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'acide citrique :

Le tableau 16 indique les résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'acide citrique :

Tableau 13 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique de l'acide citrique [64]

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères :		
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 %.	Conforme
Identification :		
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Correspond au spectre de référence acide.	Conforme
Essais :		
Aspect de la solution	La solution est limpide, ou n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J7, JB7, ou JV7.	Conforme
Substance facilement carbonisables	La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange d'1 ml de solution primaire rouge et 9 ml de solution primaire jaune.	Conforme

7. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons et des flacons en verre 125 ml :

7.1. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons :

Le tableau 17 représente les résultats obtenus du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons :

Tableau 14 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des bouchons [65]

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Bouchon TE 28+, en PEHD, de couleur blanche.	Bouchon TE 28+, en PEHD, de couleur blanche.	Conforme
Dimensions :			
Diamètre extérieur (mm)	31.5 ± 0.3	31.1	Conforme
Hauteur (mm) Poids (g)	$20,6 \pm 0.2$	20,63	Conforme
	3.1 ± 0.3	3,1	Conforme

Le Groupe Saidal de Constantine 2 à utiliser des bouchons polyéthylène haut densité (PEHD), rigide et résistant aux divers chocs et changements de la température, et de couleur blanche, ce qui correspondant aux normes exigées par la méthode interne du Groupe Saidal [66].

- **La mesure des dimensions :**

$$\text{Diamètre extérieur (mm)} = 31,5 + 31,5 + 31 + 32,5 + 33,5 + 31,5 + 29,5 + 29,5 + 30,5 + 32$$

$$/ 10 = 31,3 \text{ mm}$$

$$\text{Hauteur (mm)} = 20.4 + 20.5 + 20.7 + 20.7 + 20,8 + 20,8 + 20,8 + 20.5 + 20.6 + 20.5 /$$

$$10 = 20.63 \text{ mm}$$

$$\text{Poids(g)} = 3,2 + 3,1 + 3,3 + 2,9 + 3,2 + 2,9 + 3,3 + 3,0 + 3,2 + 3,1 / 10 = 3,1 \text{ g}$$

Les dimensions mesurées correspondent aux normes exigées par la méthode interne du Groupe Sidal.

7.2. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique des flacons en verre :

Tableau 15 : Analyse physique des flacons en verre 125 ml [67]

Contrôles dimensionnels	Normes	Résultats	Conformité
Diamètre du corps (mm)	48.20 à 49.80	48,78	Conforme
Hauteur (mm)	113.50 à 115.30	113,85	Conforme
Diamètre interne du goulot(mm)	19.70 à 20.30	19,75	Conforme

Tableau 16 : Analyse chimique des flacons en verre 125 ml [68]

Tests	Normes	résultats	Conformité
Résistance hydrolytique sur verre en grain (ml)	Ne nécessite pas plus de 8.5 ml d'acide chlorhydrique.	5,3	Conforme
Transmittance de la lumière (%) dans l'intervalle (290-450nm)	≤ 10	≤ 10	Conforme
Volume de remplissage (%)	Le volume de remplissage correspond à 90% de leur capacité à ras bord.	93,82	Conforme

Les résultats du contrôle de qualité physico-chimique des flacons en verre 125ml répondent aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [69].

- **La mesure de diamètre du corps est donnée par l'expression :**

$$48,5 + 48,4 + 48,5 + 48,6 + 48,6 + 48,9 + 48,9 + 49,1 + 49,2 + 49,1 / 10 = 48.78 \text{ mm}$$

- **La mesure de la hauteur de flacon :**

$$113,5 + 113,3 + 113,7 + 113,4 + 113,8 + 113,5 + 114,0 + 114,3 + 114,5 + 114,5 / 10 = 113.85 \text{ mm}$$

- **Diamètre interne du goulot :**

$$19,64 + 19,62 + 19,62 + 19,65 + 19,75 + 19,87 + 19,35 + 19,81 + 20,50 + 19,73 / 10 = 19.75 \text{ mm}$$

La résistance hydrolytique sur verre ne nécessite pas plus de 8,5 ml d'HCl à 0,02 M [70].

On a trouvé que la résistance hydrolytique sur verre en grain = 5,3 ml, donc le résultat est conforme aux normes exigées par la méthode interne du Groupe Sidal [70].

La transmittance de la lumière dans l'intervalle de 290 nm à 450 nm donne le résultat ≤ 10 ceci signifie que le verre du flacon 125 ml ne laisse pas passer la lumière du jour, donc il est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition [70].

- **Volume de remplissage :**

$$V = V_{\text{moyen}} * 0,9 * 100 / V_f [92]$$

$$V = 130,3 * 0.9 * 100 / 125 = 93,82 \% \geq 90 \%$$

$$V_{\text{moyen}} = V_1 + V_2 + V_3 / 3$$

$$V_{\text{moyen}} = 130 + 132 + 129 / 3$$

$$V_{\text{moyen}} = 130,3 \text{ ml}$$

Avec :

V_{moyen} : Volume moyen des 3 flacons à essai

V_f : volume de flacon testé

8. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini « Timonal 0,2 % Sirop » :

Les figures 10 (Annexe 14) et 11 (Annexe 15) présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et essai du produit fini, lot N°006.

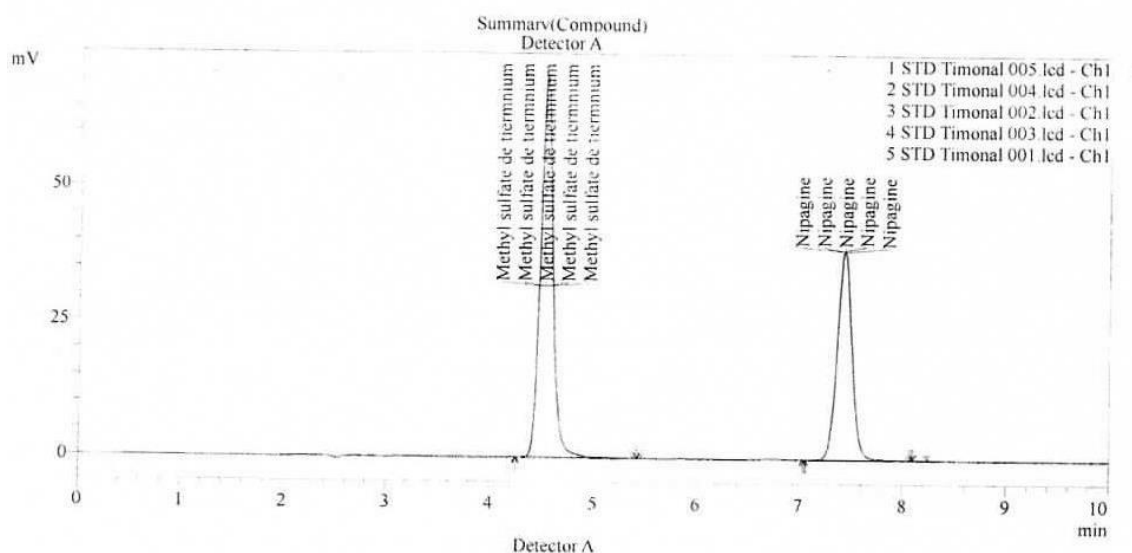


Figure 10 : Chromatogramme obtenu après injection de la solution standard [71]

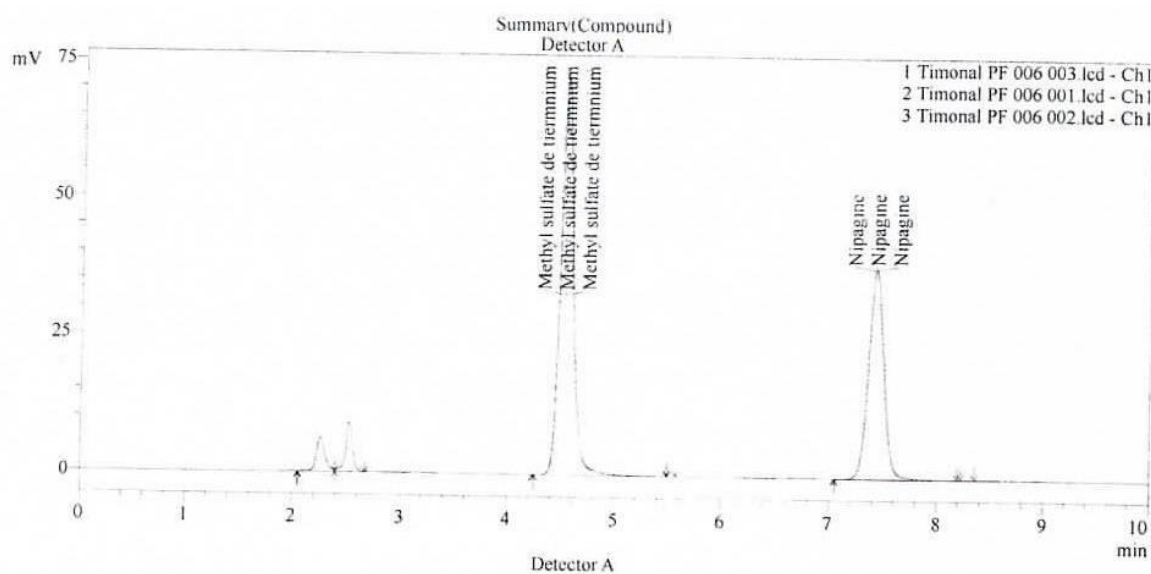


Figure 11 : Chromatogramme obtenu après injection de l'essai [71]

9. Calculs du dosage (%) de méthylsulfate de tiémonium et de parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC :

- Dosage (%) :

- Méthylsulfate de tiémonium par HPLC (PA) :

$$\text{Dosage (\%)} \text{ PA} = \text{Se/Sst} * \text{Pst/dillution st} * \text{Dillution e/Vsirop} * \text{pureté [71]}$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ PA} =$$

$$603347/590697 * (100\text{mg}/100\text{ml} * 5\text{ml}/100\text{ml} * 200\text{ml}/5\text{ml} * 100/200 * 99,3 * (100 - 0,2/100))$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ PA} = 603347/590697 * 99,46$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ PA} = 101,58 \%$$

- Dosage (%) :

- Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC (Conservateur) :
(Pharmacopée européenne 9^{ème} édition)

$$\text{Dosage (\%)} \text{ PA} = \text{Se/Sst} * \text{Pst/dillution st} * \text{Dillution e/Vsirop} * \text{pureté [71]}$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ conservateur} = 373557/381758 * 25/100 * 5/100 * 200/5 * 99,4$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ conservateur} = 373357/381758 * 0,0497$$

$$\text{Dosage (\%)} \text{ conservateur} = 0,0486 \%$$

Les contrôles physico-chimiques effectués sur un médicament permettent de vérifier sa qualité avant sa mise sur le marché [72]. Les contrôles de qualité reposent principalement sur des analyses physico-chimiques et consistent à déterminer les propriétés organoleptiques des formes pharmaceutiques diverses, identification et dosage du ou des principes actifs, détermination de la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, détermination des caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (dissolution, pH, densité) [72].

Les résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini Timonal 0,2 % Sirop (lot N°006) sont représentées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini Timonal 0,2
% sirop (lot N°006) [72]

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Sirop Rouge limpide d'odeur de fraise	Conforme
Identification Identification du « méthylsulphate de tiémonium » par HPLC :	Le temps de rétention du méthylsulphate de tiémonium obtenu avec la solution à examiner correspond à celui obtenu avec la solution standard	Conforme
Essais : pH :	5 à 6	5,53
Densité :	1,30 à 1,32	1,30
Volume moyen (ml)	125 ± 6	126,5
Dosage (%) :		
Méthylsulphate de tiémonium par HPLC :	90 à 110	101,58
- Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC :	0,045 à 0,055	0,048

Ce Tableau nous montre les normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, et les résultats du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini « Timonal 0,2 % sirop » [72].

L'aspect de Timonal doit être un sirop rouge limpide d'odeur de fraise [72].

Lors de l'identification de méthylsulphate de tiémonium, par HPLC, on a trouvé que le temps de rétention du méthylsulphate de tiémonium (Annexe 13) obtenu avec la solution à examiner correspond à celui obtenu avec la solution standard [72].

Le pH de Timonal 0,2 % sirop est acide (Normes : 5 à 6), on a trouvé son pH = 5,53, sa densité = 1,30 et son volume = 126,5 ml, sachant que sa densité doit être comprise entre 1,30 et 1,32 et son volume moyen ne doit pas être moins de 125 ml et ne doit pas dépasser 131 ml [72].

Le dosage (%) de méthylsulfate de tiémonium doit être compris entre 90 % et 110 %, le résultat du calcul de ce dosage est mentionné dans ce tableau qui est 101,58 % [72].

Le dosage (%) du parahydroxybenzoate de méthyle (Conservateur) par HPLC doit être compris entre 0,045 % et 0,055 %, le résultat du calcul de ce dosage est mentionné dans ce tableau qui est 0,048 % [72].

On conclut que le produit fini satisfait à l'essai car les résultats sont conformes aux normes.

10. Résultats du contrôle de qualité microbiologique de l'eau purifiée :

Tableau 18 : Résultats du contrôle de qualité microbiologique de l'eau purifiée [72]

Paramètres	Normes	Point de prélèvement	Résultats
Recherche des bactéries aérobies viables totales (UFC/ml)	< 100	PEC 01 M006 BEP 01	04
		PEC 22 M006 BEP 01	07
		PEC 13 PPR 01 BEP	00
		PEC 14 PPR 02 BEP	04
		PEC 18 PPR 03 BEP	05

Les résultats du contrôle de qualité microbiologique de l'eau purifiée sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition [72].

11. Résultats du contrôle de qualité microbiologique des articles de conditionnement :

Tableau 19 : Résultats du contrôle de qualité microbiologique des articles de conditionnement [72]

Articles de conditionnement		Bouchon	Flacon
Tests	Normes	Résultats	
DGAT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00	00
DMLT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00	00

12. Résultats du contrôle de qualité microbiologique du colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre) :

Tableau 20 : Résultats du contrôle de qualité microbiologique du colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre) [72]

Matières premières		Colorant rouge vif E 124 (Rouge pinceau 4R poudre)	Arôme de fraise
Tests	Normes	Résultats	
DGAT (UFC/ml)	$\leq 10^3$	00	00
DMLT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00	00

13. Résultats du contrôle de qualité microbiologique du produit fini « Timonal 0,2 % Sirop » :

Le contrôle de qualité microbiologique est un contrôle visant à chercher et à identifier des microorganismes (bactéries, levures et moisissures) pouvant entraîner des risques plus ou moins importants pour la santé et à s'assurer que ces contaminations sont éliminées

pour garantir l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute la durée de sa validation [100].

Le contrôle de qualité microbiologique, qu'on a effectuer consiste à rechercher les germes aérobies totaux (DGAT), recherche des levures et moisissures (DMLT) et recherche d'*Escherichia coli* [72].

Les résultats du contrôle de qualité microbiologique du produit fini Timonal 0,2 % sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 21 : Résultats du contrôle de qualité microbiologique du produit fini Timonal 0,2 % (lot N°006) [72]

Paramètres	Normes	Résultats
Dénombrement des germes aérobies totaux (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00
Dénombrement des levures et moisissures totale (UFC/ml)	$\leq 10^1$	00
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

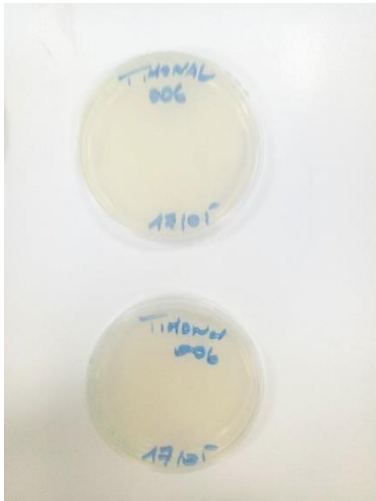


Figure 12 : Résultat de la boîte TSA pour la DGAT (**Photographie original**)

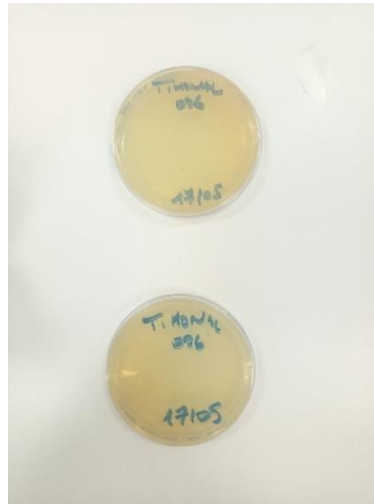


Figure 13 : Résultat de la boîte SABOURAUD pour la recherche DMLT (**Photographie original**)



Figure 14 : Résultat de la boîte utilisée pour la recherche de la présence F ou l'absence d'*Escherichia coli* (**Photographie original**)

- Le produit fini satisfait à l'essai car on observe la présence d'aucune colonie.

Références bibliographiques

- [1] Aiache, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux ,R., Initiation à la connaissance du médicament. Paris : Elsevier Masson 1990 : 337
- [2] Hélène D. Catherine D. Le préparateur en pharmacie dossier 6 Toxicologie – Galénique. Paris : Editions médicales internationales Edition Tec & Doc 1992 : 16-17
- [3] Khalef N., Bakri A., stp pharma pratiques : méthodes récentes d'étude stabilité et de compatibilité en pré-formulation pharmaceutique volume 15 issue 4, 2005 : 225
- [4] Bonnet, P.A. Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis 2007 : 12-12
- [5] Aurélie, D. Contrôle qualité : Une garantie de conformité. Industrie pharma,78 2012 : 25-29
- [6] Wehrle P. Pharmacie Galénique : Formulation et technologie pharmaceutique Paris : Edition Maloine 2012 : 26-27
- [7] Denine R. Cours de Pharmacie Galénique Alger : Office des publications universitaire 2008 : 15-16
- [8] Le Hir A., Chaumeil J-C., Brossard D. Pharmacie Galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments Paris : Edition : Elsevier Masson 2015 : 12-13
- [9] Mangeot A., Poisson J. Notions de pharmacie galénique. Paris : Edition Masson et CIE 2007
- [10] Chambin O., Chatelut E. Pharmacie galénique-Pharmacocinétique Paris : Edition Elsevier Masson 2021 : 16-18
- [11] Le Hir A. Abrégé de pharmacie galénique Paris : Edition : Elsevier Masson 2001 : 19-21
- [12] Begert L., Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients, Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine- France, 2015 : 8-9
- [13] Le Jeunne C., Durand Vital D. Guide pratique des médicaments Paris Edition Maloine 2021 :
- [14] Le Hir A., Chaumeil J.C., Brossard D., Charrueau C., Crauste-Manciet S. Pharmacie-galénique-Bonnes pratiques de fabrication de médicaments 2017 volume 52 issue 1 : 121
- [15] Watrous R.M. Health hazards of the pharmaceutical industry, British Journal of Industrial Medicine, volume 4 issue 2, 2015 : 111
- [16] Huyart, A., Dimerman, S. et Lauzier, F., : La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments, Documents pour le médecin du travail, n° 75, 2000 / 231-250

[17] Besset M. L'article de conditionnement primaire : élément indispensable pour la qualité du médicament. Thèse : Pharmacie : Lyon : 2010 : 146 - 147.

[18] Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012 ; 77(2) : 82–90.

[19] Shok Kardare A., Mahesh V. Excipients development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems; R. Christian Moreton, Excipients interactions, 2006 ; 23 (2) : 93

[20] Gimenez, F., Calop, J., Limat, S., & Fernandez, C. Pharmacie clinique et thérapeutique 3^e édition. Edition : Masson Elsevier, 2011 : 300-304

[21] Mégarbane B., Resière D., Goldgram-Tolédano D., Galliot R., Gueye P., Guérin J-M., et al. Intoxication aiguë grave à la colchicine. *Médecine Thérapeutique.* 1999 ; 5(8) : 74-77

[22] Danel V., Mégarbané B. Urgences toxicologiques de l'adulte : guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation. Arnette ; 2008 : 24-27

[23] Cinquin A.L., Roberti P., Giannithi L., Longo F., *Chromatography*, 2003 : 221 - 224

[24] Santoro M., Kassab N.M., Ksingh A., E. R. M. Kedor-Hackman, Pharma Biomed, 2^{ème} édition, 2006 : 179

[25] Miller M.J. Microbiology Series. Article 4: The Implementation of Rapid Microbiological Methods (EMA Perspectives). *European Pharmaceutical Review.* 15 (4), 2010 : 1 - 17.

[26] Brochier R., Guille A. Validation and registration of rapid microbiological methods. *European Pharmaceutical Review*, 13(3) 2008 : 6 - 7.

[27] Uddin M.N., Uzzaman M., Das S., Al-Amin Md. Nazmul Haque Mijan Md. Stress degradation, structural optimization, molecular docking, ADMET analysis of tiemonium methylsulphate and its degradation product, *Journal of Taibah University for Science* volume 14 issue 1, 2020 : 13-14

[28] Jafari B., Yousfi A. Guide technique pour l'élaboration des Monographies. Pharmacopée Européenne., 7^{ème} Edition 2017 : 20 -25.

- [29] Viaud, J.B. Éditorial. Revue de l'EPI (Enseignement Public et Informatique), n° 101, 2001 : 15.
- [30] Bentaleb F., Makrygenni O., Brouri D. & al. Efficiency of Polyoxometalate-Based Mesoporous Hybrids as Covalently Anchored Catalysts 54 (15) 2015 : 10-11
- [31] Beljean-Leymarie, M., Dubost, J., Galliot-Guilley, M. (2006). Chimie analytique. Paris : Elsevier Masson. 151 p.
- [32] Leitzelman M., Dou H. Bonnes pratiques de fabrication. Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication : (GUI-0001). Canada, 2011 : 19 - 25.
- [33] Bonnet P.A. Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis 2000 : 34-39.
- [34] Bouchard, J. Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications, Les Presses de l'Université Laval. 2000 : 313 - 318.
- [35] Olivier A., Pascale B. MariE D. : « Pharmacie Galénique » ISBN : 2-910228-96-7, éditions Groupe Liaisons SA. Paris, 2005 : 23-33.
- [36] Giroud J.P., Mathé G. Pharmacologie clinique Bases de la thérapeutique », Expansion scientifique française, Paris, 1994 : 19-22
- [37] Senon J. L. Cours de CSCT « Les neuroleptiques, Université de Poitiers faculté de médecine », 2003 : 66-73
- [38] Martini M. Actif et additif en cosmétologie, documentation LAVOISIER, Paris, 1992, 235 - 262.
- [39] Michael J. Pikal M. Protocols for stability testing. International journal of pharmaceutics, 8 (19) 1981 : 73-80.
- [40] Bauer M. Stabilité des substances actives et des produits formulés, stp. Pharma. pratiques, 3 (15) 2005 : 56-59
- [41] Delclos N. Pelleri F. Développement pharmaceutique : prédiction de la durée de validité des médicaments, rapport d'une commission, SFSTP pharmas pratiques 33 (6), 1996 : 165 - 195

- [42] Paoletti CL., Schlumberger N. Produits pharmaceutique. Chicago : Presses documentaires. 1995 : 280 - 287.
- [43] Saltmarsh, M., Hampshire,A. (2014). Recent trends in the use of food additives in the United Kingdom. Journal Of The Science Of Food And Agriculture. Scodellar, A. (2013).
- [44] Shen, Y., Smith, R-D. (2008). Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography. Canada : WILEY-INTERSCIENCE. 1104 p.
- [45] Ratomponirina M. C, Gobaille S., Hodé Y., Hechler V. "Déplacement de [3H] gammahydroxybutyrate contraignant par les neuroleptiques benzamide et prochlorpérazine mais pas par d'autres antipsychotiques". Eur J Pharmacol. 256 (2), 1994
- [46] Gandon O. Dictionnaire de la mythologie Grecque et Latine. Hachette Jeunesse. 1992. 537 - 541
- [47] Couplan F. Traitement du syndrome du côlon irritable. Delachaux et Niestlé. Paris; 2001 36-37
- [48] Aiache J. Beyssac M, E., Cardot J.M., Hoffard V. Renoux R. « Initiation à la connaissance du médicament » 5éme Edition : Masson, Paris.2008
- [49] A. LE HIR 2009 « Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments » 9éme Edition : Masson, Paris. 2009 : 27-34
- [50] Faure A.V. Fontaine P. « pharmacologie soins infirmières » Nouvelle Edition 2007 : 55 - 79
- [51] François J., Chomarar M., Weber M., Gerrard A. : « l'antibiogramme à la prescription » Biomerieux 2éme édition , 2003 : 96 - 98
- [52] Sabouraud A., Chappey O., Dupin T., Scherrmann J.M., Binding of colchicine and thiolcolchicoside to human serum proteins and blood cells [archive], Int J Clin Pharmacol Ther, 1994;32:429–432
- [53] Chappey N., Niel E., Wautier J.L et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration [archive], Clin Pharmacol Ther, 1993: 360 - 367
- [54] Nuki G., Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation, Curr Rheumatol, 218 - 227

- [55] Ben Chetrit E., Levy M., Colchicine: 1998 update [archive], *Semin Arthritis Rheum*, 1998 : 48-59
- [56] Leung Y., Yao Hui L., Kraus V.B., Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses [archive], *Semin Arthritis Rheum*, 2015 : 341–350
- [57] Pras M., Sohar E., Modan M, Cabili S, Gafni J, Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever, 1986 : 314 - 317
- [58] Madeleine A. *Petite anthropologie du médicament. Techniques et culture*, Éditions de la Maison des Sciences de l’Homme 1995 : 129 - 157.
- [59] Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y, Colchicine for pericarditis: e, *Eur Heart J*, 2009 : 30 - 39
- [60] Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis, *N Engl J Med*, 2013 : 22 - 28
- [61] Imazio M, Trincherò R, Brucato A et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [archive], *Eur Heart J*, 2010 : 54 - 62
- [62] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) Atrial Fibrillation Substudy [archive], *Circulation*, 2011;124:2290–2295
- [63] Crittenden DB, Lehmann R.A., Schneck L. et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout [archive], *J Rheumatol*, 2012 : 39 - 58
- [64] Nidorf SM, Fiolet A., Mosterd A. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [archive], *N Engl J Med*, 2000 : 38 - 47
- [65] Tardif J.C., Kouz S., Waters D. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [archive], *N Engl J Med*, 2019 : 381 - 249
- [66] Bouabdallaoui N, Tardif J.C, Waters D. et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), *European Heart Journal*, 2018 : 92 - 99

- [67] Nidorf SM, Thompson PL, Effect of colchicine (0,5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 2007 : 75 - 85
- [68] Brasier A., « La colchicine réduit le risque de complications liées au syndrome du côlon irritable, Canada, 2017 : 44 - 47
- [69] Claude T., Nadia B., Philippe L. L'Allier, Daniel G., « Colchicine for community-treated : a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial », *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8 (9), 2013 : 924–932
- [70] Tsai T.L, Wei J.C, Wu Y.T et al. The association between usage of colchicine and pneumonia: a nationwide, population-based cohort study [archive], *Front Pharmacol*, 2019 : 24 - 34
- [71] Stewart S, Yang K., Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC, Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Arthritis Res Ther* : 24 - 28
- [72] Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M, Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management [archive], *Semin Arthritis Rheum*, 1999 : 80 - 84
- [73] Mary E., Crow A., Tracy Sullivan, Pharmaceutical achievers: the human face of pharmaceutical research, 1991 14 - 19.
- [74] Muller N., Chittchang M., Johnston T. (2005) *Adv Drug Del Rev* 14 (57) 1993 : 11 – 15
- [75] Kibbe H. Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association USA 4 (9) 2003 : 89-92.
- [76] Park K., Robinson R. Bioadhesive polymers as platforms for oral immediate drug delivery method to study bioadhesion. *Intern J Pharmaceutics* 2007 : 107-127.

Annexes

Annexes

Annexe 1 :

- Présentation du Groupe Sidal :

Le groupe industriel Sidal est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000.00 dinars algériens dont la mission principale est le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Il se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, d'un centre de distribution, d'une direction marketing et informations médicales, et de ces différentes filiales.

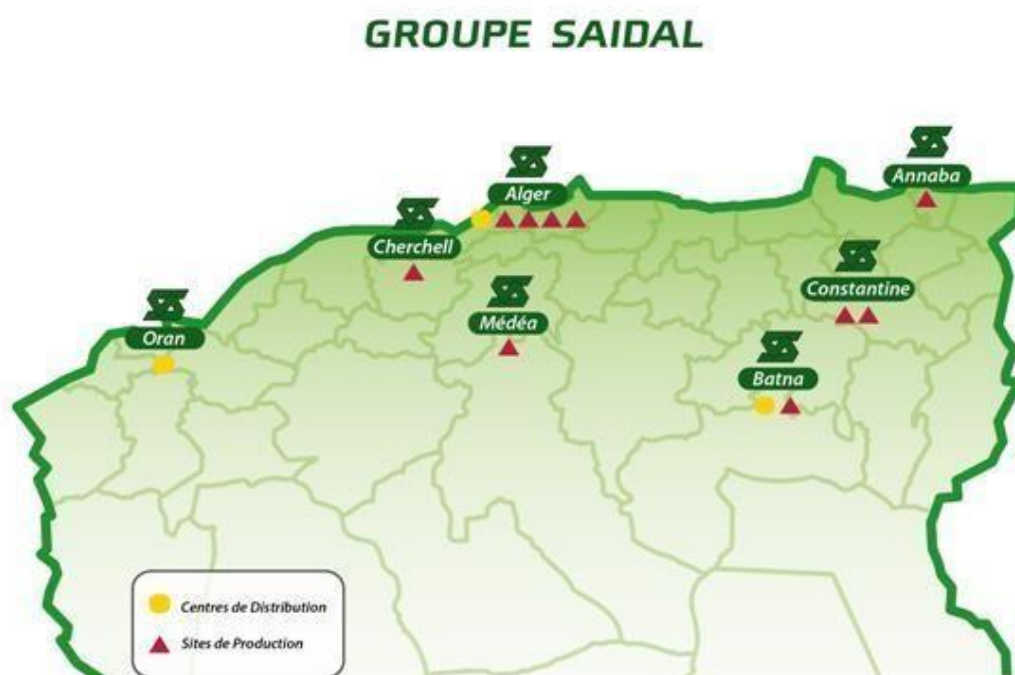


Figure : Répartition géographique des unités Sidal

Annexe 2 :

Tableau : Historique du Groupe Sidal (1969-2014)

1969	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par ordonnance présidentielle et sa mission est d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
1971-1975	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et réception en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de biotique et pharmlal par la PCA
1982	Création de Sidal après restructuration de la PCA et a bénéficié dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beïda et de Gué Constantine
1988	Intégration officielle du complexe antibiotique de MEDEA, qui appartenait alors à la SNIC (société nationale des industries chimiques).
1989	Sidal devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion suit à la mise en œuvre des réformes économiques
1997	Restructuration de l'entreprise SAIDAL
1998	La transformation en groupe industriel auquel sont rattachées trois filiales (pharmlal, biotique et antibiotal)
2009	Sidal a augmenté sa part dans le capital de Somedial à hauteur de 59%
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%
2011	Sidal a augmenté sa part dans le capital d'Iberal à hauteur de 60%.
2014	Sidal adopte une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales antibiotal, pharmlal et biotique détenues à 100 %

Annexe 3 :

- Les sites de production du Groupe Sidal :

Le Groupe Sidal compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités Ventes :

- **Site de production d'Annaba :** Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.
- **Site de production de Constantine 1 (unité d'insuline) :** Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire.
- **Site de production de Constantine 2 :** Situé à Constantine, à l'Est du pays, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops.
- **Site de production de Dar El Beïda :** Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).
- **Site de production de Gué de Constantine :** Composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité.
- **Site de production d'El Harrach :** Dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et pommades.
- **Site de production de Cherchell :** Composé de trois ateliers de production : Sirops, Formes sèches (Comprimés, Poudres en sachets, Gélules) et concentré d'hémodialyse.
- **Site de production de Médéa :** Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.
- **Site de production de Batna :** Spécialisé dans la production des suppositoires.

Annexe 4 :

Tableau : Les principaux fournisseurs du Groupe Sidal

Fournisseur	Pays	Désignation
Axopharma	Allemagne	Matières premières
Polyphara	Allemagne	
Meheco	Chine	
Cargill	France	
Lamp	Italie	
IMA	France	Pièces de recharge

Annexe 5 :

- **Présentation de l'unité de Constantine 2 :** L'usine de Constantine 2 du Groupe Sidal située dans la zone industrielle (Palma), a été auparavant transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'Enocopharm en date de 31 Décembre 1997 et elle est spécialisée dans la fabrication des médicaments sous formes liquides.



Figure : Site de production Sidal- Constantine 2

Annexe 6 :



Figure : Zone de stockage des matières premières et articles de conditionnements

Annexe 7 :

- **Étiquette verte (conforme) :**



Figure : Etiquette conforme.

- **Étiquette jaune (instance d'analyse ou quarantaine) :**

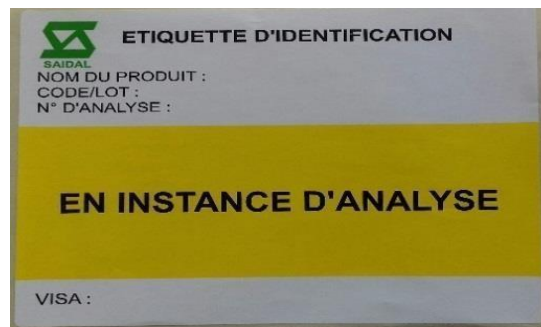


Figure : Etiquette en instance d'analyse

- **Étiquette rouge (non conforme) :**



Figure : Etiquette non conforme.

Annexe 8 :

Les équipements et matériels utilisés lors du processus de fabrication de Timonal 0,2 % Sirop



Figure : Cuve de préparation 6000 litres



Figure : Cuve mobile 600 litres



Figure : Conge de prémélange 50 litres

Figure : Conge de prémélange de 100 litres



Figure : Conge de prémélange de 10 litres



Figure : Agitateur mobile



Figure : Pompe de transfert mobile



Figure : Bin 1500 Kg



Figure : Cuve de stockage 6000 litres

Annexe 9 :

- Conditionnement primaire et secondaire de Timonal 0,2 % Sirop :

Les différentes machines utilisées pour le conditionnement primaire de Timonal 0,2 % Sirop



Figure : Depacker



Figure : Souffleuse



Figure : Remplisseuse

Les différents appareillages utilisés pour le conditionnement secondaire de Timonal 0,2 % Sirop



Figure : Étiqueteuse



Figure : Étuyeuse



Figure : vigneteuse



Figure : Encaisseuse

Annexe 10 :

- Processus de l'obtention de l'eau purifiée :

90 % d'un sirop à usage médicale non obligatoirement stérile est de l'eau purifiée.

• Le prétraitement :

Après l'arrivée de l'eau de ville à la station de purification, elle est stockée dans une bache à eau de $70 m^3$, puis elle passe par un préfiltre de $25 \mu m$ qui va éliminer les grosses molécules, un petit changement de couleur à la sortie du filtre est remarqué. Ensuite, elle passe à travers un filtre à sable, à l'aide du gravier et du sable qui sont positionnés verticalement en couches, et une crépine de très petits pores, les particules solides sont retenues. Puis, l'eau va passer par un filtre à charbon actif pour faire adsorber le chlore.

L'eau passe à travers un préfiltre de $25 \mu m$, et à travers un dernier filtre à charbon actif de $10 \mu m$, avant d'atteindre à la cuve de stockage d'eau prétraitée de 2000 litres de type « Veolia ».

• Le traitement :

Après l'étape de prétraitement, l'eau prétraitée doit passer par la déionisation, ce qui régulera sa conductivité à l'aide d'une résine de cationique et une résine d'anionique. Ensuite, un traitement microbiologique doit s'effectuer par une lampe UV avant de venir à la cuve de stockage de l'eau purifiée.

• La distribution :

Avant la distribution de l'eau purifiée, un prélèvement d'eau traitée a été effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour assurer leur conformité dans un laboratoire d'analyses physico-chimique et microbiologique. Si tous les résultats sont conformes aux normes, l'eau purifiée est distribuée aux quatre points d'épuisement : Atelier de fabrication du sirop, distillateurs, salle de blanchissement des vêtements et générateur de vapeur.

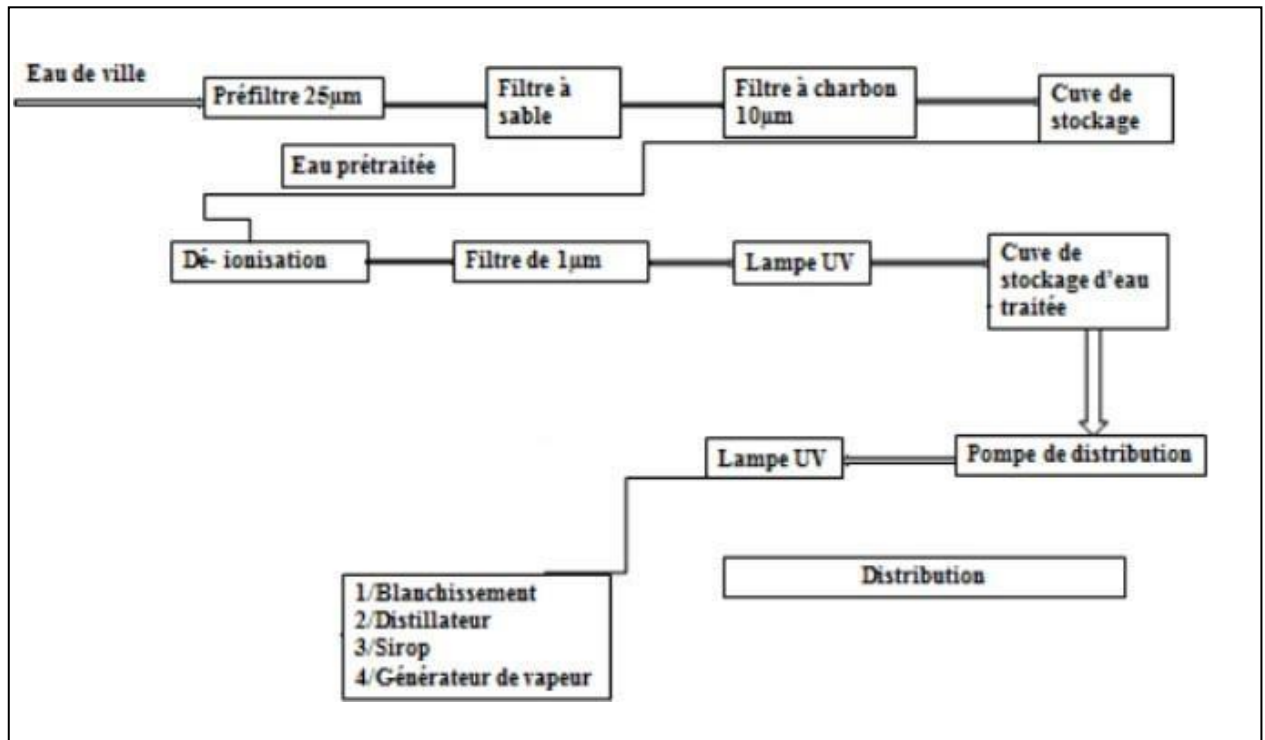


Figure : Processus de l'obtention de l'eau purifiée

Annexe 11 :

Les équipements, matériels et systèmes utilisés pour le contrôle de qualité physico-chimique de Timonal 0,2 % Sirop sont représentés dans les figures 23,24,25,26 et 27.



Figure : HPLC, (colonne octadécylsilylé c 18 (25 cm ~ 4,6 mm ~ 5 μ m) Thermo Scientific Hypersil Gold ou équivalent))



Figure : Densimètre électronique



Figure : pH mètre



Figure : Bain à ultrason



Figure : Balance

Annexe 12 :

Les équipements utilisés pour le contrôle de qualité microbiologique de Timonal 0,2 % Sirop sont représentés dans les figures 28,29, 30 et 31.



Figure : Hôte à flux laminaire



Figure : Incubateur 30 - 35°C



Figure : Incubateur 20 - 25°C



Figure : Incubateur 42 - 44°C

Annexe 13 :



Figure : Organigramme du laboratoire de contrôle qualité du Groupe Saïdal- Constantine 2

Annexe 14 :

<< Detector A >>
ID#1 Compound Name: Methyl sulfate de thiermium

Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Timonal PF 006 003.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	4,532	603372	72484	101,59239
Timonal PF 006 001.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	4,531	603335	72154	101,58629
Timonal PF 006 002.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	4,531	603335	72287	101,58618
Average				4,531	603347	72308	101,58829
%RSD				0,021	0,003	0,229	0,003
Standard Deviation				0,001	21	166	0,00355

Resolution(USP)	Tailing Factor(10%)	Channel	Data Acquired
11,664	1,195	Ch1 240nm	17/05/2022
11,637	1,202	Ch1 240nm	17/05/2022
11,655	1,198	Ch1 240nm	17/05/2022
11,652	1,198		
0,116	0,263		
0,014	0,003		

ID#2 Compound Name: Nipagine

Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Timonal PF 006 003.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	7,429	373593	37907	0,04869
Timonal PF 006 001.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	7,428	373630	37864	0,04869
Timonal PF 006 002.lcd	Timonal PF 006 013	3	10	7,428	373449	37888	0,04867
Average				7,429	373557	37886	0,04868
%RSD				0,008	0,026	0,056	0,026
Standard Deviation				0,001	95	21	0,00001

Resolution(USP)	Tailing Factor(10%)	Channel	Data Acquired
11,890	1,054	Ch1 240nm	17/05/2022
11,862	1,059	Ch1 240nm	17/05/2022
11,877	1,057	Ch1 240nm	17/05/2022
11,876	1,056		
0,122	0,254		
0,014	0,003		

Figure : Détermination du temps de rétention et la surface moyenne des solutions standards

Annexe 15 :

<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: Methyl sulfate de titanium

Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD Timonal 005.lcd	Standard Timonal	1	10	4,533	590070	70893	99,46000
STD Timonal 004.lcd	Standard Timonal	1	10	4,525	590707	70584	99,46000
STD Timonal 002.lcd	Standard Timonal	1	10	4,523	590687	70350	99,46000
STD Timonal 003.lcd	Standard Timonal	1	10	4,523	591079	70583	99,46000
STD Timonal 001.lcd	Standard Timonal	1	10	4,526	590944	70299	99,46000
Average				4,526	590697	70542	99,46000
%RSD				0,086	0,066	0,334	0,000
Standard Deviation				0,004	387	236	0,00000

Resolution(USP)	Tailing Factor(10%)	Channel	Data Acquired
--	1,196	Ch1 240nm	17/05/2022
--	1,204	Ch1 240nm	17/05/2022
--	1,207	Ch1 240nm	17/05/2022
--	1,205	Ch1 240nm	17/05/2022
--	1,209	Ch1 240nm	17/05/2022
--	1,204		
0,000	0,394		
--	0,005		

ID#2 Compound Name: Nipagine

Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD Timonal 005.lcd	Standard Timonal	1	10	7,428	381361	38681	0,04970
STD Timonal 004.lcd	Standard Timonal	1	10	7,425	381353	38582	0,04970
STD Timonal 002.lcd	Standard Timonal	1	10	7,427	381663	38564	0,04970
STD Timonal 003.lcd	Standard Timonal	1	10	7,425	381675	38609	0,04970
STD Timonal 001.lcd	Standard Timonal	1	10	7,434	382737	38673	0,04970
Average				7,428	381758	38622	0,04970
%RSD				0,049	0,149	0,137	0,000
Standard Deviation				0,004	569	53	0,00000

Resolution(USP)	Tailing Factor(10%)	Channel	Data Acquired
11,864	1,055	Ch1 240nm	17/05/2022
11,850	1,062	Ch1 240nm	17/05/2022
11,842	1,063	Ch1 240nm	17/05/2022
11,857	1,062	Ch1 240nm	17/05/2022
11,841	1,063	Ch1 240nm	17/05/2022
11,851	1,061		
0,083	0,308		
0,010	0,003		

Figure : Détermination du temps de rétention et la surface moyenne des solutions essais

Résumé

Ce travail porte sur le processus de fabrication et le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de « Timonal 0,2 % sirop », médicament antispasmodique mixte, à la fois musculotrope et anticholinergique, qui a été fabriqué au niveau du Groupe Sidal de Constantine 2.

La qualité de Timonal 0,2 % sirop est assurée par un contrôle au cours de toute la chaîne de fabrication : contrôle des matières premières, contrôle in-process, et contrôle du produit fini. Pour cela on a réalisé un contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique selon des tests décrits par la Pharmacopée Européenne, pour démontrer la conformité du produit fini « Timonal 0,2 % sirop ». Les résultats du contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique ont montré que Timonal 0,2 % Sirop est considéré comme médicament de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés : Fabrication, Timonal 0,2 % sirop, contrôle de qualité, physico-chimie, microbiologie.

Abstract

This work focuses on the manufacturing process and the physicochemical and microbiological quality control of "Timonal 0.2% syrup", a mixed antispasmodic drug, both musculotropic and anticholinergic, which was manufactured at the Sidal Group in Constantine 2.

The quality of Timonal 0.2% syrup is ensured by control throughout the entire production chain: control of raw materials, in-process control, and control of the finished product. For this we carried out a physico-chemical and microbiological quality control according to tests described by the European Pharmacopoeia, to demonstrate the conformity of the finished product. "Timonal 0.2% syrup". The results of the physico-chemical and microbiological quality control showed that Timonal 0.2% Syrup is considered to be a drug of good pharmaceutical quality.

Keywords : Manufacturing, Timonal 0.2% syrup, quality control, physico-chemistry, microbiology.

ملخص

يركز هذا العمل على عملية التصنيع ومراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية لتيمونال 0,2 % شراب, وهو دواء مختلط مضاد للتشنج ، مؤثر للعضلات ومضاد للكولين ، تم تصنيعه في مجمع صيدال في قسنطينة 2.

يتم ضمان جودة تيمونال 0,2 % شراب من خلال التحكم في جميع مراحل سلسلة الإنتاج: التحكم في المواد الخام ، والتحكم في العملية ، والتحكم في المنتج النهائي. لهذا أجرينا مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية وفقاً للاختبارات الموصوفة من قبل دستور الأدوية الأوروبي، لإثبات مطابقة المنتج النهائي. "تيمونال 0,2 % شراب". أظهرت نتائج مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية أن تيمونال 0,2 % شراب يعتبر دواء ذو جودة دوائية جيدة.

الكلمات المفتاحية : التصنيع ، تيمونال 0,2 % شراب ، مراقبة الجودة ، الكيمياء الفيزيائية ، علم الأحياء الدقيقة .