

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Saad Dahleb, Blida 1**  
**Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie**



**Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**  
**Laboratoire : Biotechnologies, Environnement et Santé**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master**  
**Option : Nutrition et Diététique Humaine**

## **THEME**

**Suivi du contrôle physico-chimique d'un anti-inflammatoire  
(Précortyl<sup>®</sup> 5mg) et comparaison du produit fini avec le même  
produit d'une autre firme.**

**Réalisé par :**

**M<sup>elle</sup> Ammour Férial**

**M<sup>elle</sup> Naceur Amira**

**Soutenue publiquement le : 02/07/2018**

**Devant les membres de jury :**

<b>M<sup>me</sup> KADRI F.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB</b>	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> ROUAKI F.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>r</sup> OUSSADOU L.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB</b>	<b>Promoteur</b>

**🌀 Promotion: 2017-2018 🌀**



## REMERCIEMENTS

*Nous remercions Dieu, le tout puissant pour nous avoir donné la santé et la volonté afin de mener à ce travail.*

*Nos remerciements vont aux membres du jury :*

*Mr OUSSADOU L., notre promoteur, pour son aide efficace, ses conseils judicieux lors de la réalisation de ce mémoire.*

*M<sup>me</sup> KADRI F., pour nous avoir honoré par sa présence en tant que présidente.*

*M<sup>me</sup> ROUAKI F., pour avoir accepté d'examiner ce travail et d'apporter ses critiques enrichissantes.*

*Le personnel du laboratoire du Groupe SAIDAL Dar El Beïda pour leur contribution.*

*Tous les enseignants qui ont participé à notre formation.*





## *DEDICACES*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que  
je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma  
profonde reconnaissance à :*

*Mes parents, que Dieu les gardes et les protèges.*

*Mes chers frères et ma belle-sœur.*

*Familles : Ammour et Naceur.*

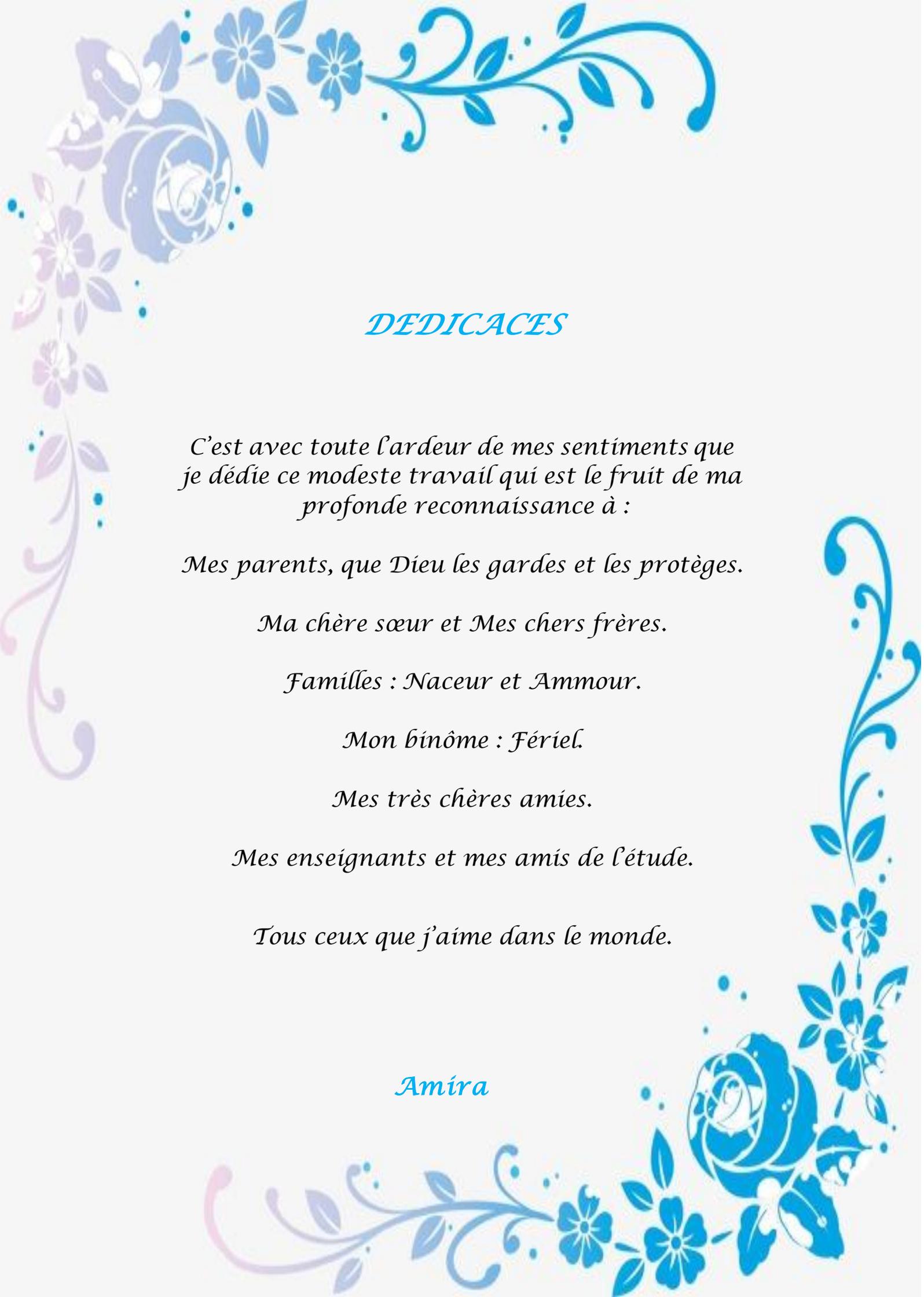
*Mon binôme : Amira.*

*Mes très chères amies.*

*Mes enseignants et mes amis de l'étude.*

*Tous ceux que j'aime dans le monde.*

*Férial*



## *DEDICACES*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que  
je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma  
profonde reconnaissance à :*

*Mes parents, que Dieu les gardes et les protèges.*

*Ma chère sœur et Mes chers frères.*

*Familles : Naceur et Ammour.*

*Mon binôme : Fériel.*

*Mes très chères amies.*

*Mes enseignants et mes amis de l'étude.*

*Tous ceux que j'aime dans le monde.*

*Amira*

## Résumé

Pour obtenir une action thérapeutique toujours identique avec le même médicament, il est nécessaire que ce dernier présente des caractéristiques constantes et parfaitement définies. La stabilité des caractéristiques est obtenue par le contrôle de qualité du produit pharmaceutique dans toutes les étapes de leurs productions, ainsi que le contrôle des matières premières entrant dans sa production.

Le but de notre étude repose d'une part, sur le contrôle de la qualité physico-chimique des matières premières ainsi que le contrôle physico-chimique et microbiologique d'un anti-inflammatoire Précortyl<sup>®</sup> 5 mg. D'autre part, nous avons réalisé une étude comparative entre Précortyl<sup>®</sup> 5mg de Sidal et le même produit Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg d'une autre firme « Nadpharmadic ».

Les résultats de cette étude sont totalement conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne 2017 et le dossier pharmaceutique interne et traduisent une bonne qualité physico-chimique des matières premières et des produits finis et une qualité microbiologique parfaite pour les deux produits finis. On a retrouvé une excellente similarité pour les produits comparés (de marques différentes).

**Mots clés :** Contrôle de qualité, Précortyl<sup>®</sup> 5mg, Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg, Contrôle physico-chimique et microbiologique.

## ملخص

للحصول على عمل علاجي متطابق دائمًا مع نفس الدواء، من الضروري أن يكون لهذا الأخير خصائص ثابتة ومحددة تمامًا، ويتم الحصول على ثبات الخصائص من خلال مراقبة جودة المنتج الصيدلاني في جميع مراحل إنتاجه، وكذلك السيطرة على المواد الأولية الداخلة في إنتاجه.

ويستند الغرض من دراستنا على التحكم في الجودة الفيزيوكيميائية للمواد الأولية وكذلك السيطرة الفيزيائية والميكروبيولوجية لعقار مضاد للالتهاب بريكورتيل® 5 ملغ. من ناحية أخرى قمنا بإجراء دراسة مقارنة بين بريكورتيل® 5 ملغ لصيدال ونفس المنتج نادكورتيل® 5 ملغ من شركة أخرى ناد فارمديك.

تتوافق نتائج هذه الدراسة تمامًا مع المعايير التي وصفها دستور الأدوية الأوروبي 2017 والملف الدوائي الداخلي وتعكس جودة فيزيوكيميائية جيدة للمواد الأولية والمنتجات النهائية وجودة ميكروبيولوجية مثالية لكل من المنتجات النهائية. ثم العثور على تشابه ممتاز للمنتجات المقارنة (من شركات مختلفة).

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة الجودة، بريكورتيل® 5 ملغ، نادكورتيل® 5 ملغ، التحكم الفيزيائي الكيميائي والميكروبيولوجي.

## **Abstract**

To obtain an always identical therapeutic action with the same drug, it is necessary that the latter has constant and perfectly defined characteristics, the stability of the characteristics is obtained by the quality control of the pharmaceutical product in all stages of their production, as well as the control of the raw materials entering into its production.

The purpose of our study is based on the control of the physicochemical quality of raw materials as well as the physicochemical and microbiological control of an anti-inflammatory drug Precortyl<sup>®</sup> 5 mg. On the other hand, we did a comparative study between Precortyl<sup>®</sup> 5 mg of Sidal and the same product Nadcortyl<sup>®</sup> 5 mg from another firm "Nadpharmadic".

The results of this study are fully in line with the standards described by the European Pharmacopoeia 2017 and the internal pharmaceutical file and reflect a good physico-chemical quality of raw materials and finished products and a perfect microbiological quality for both finished products. An excellent similarity was found for the compared products (of different brands).

**Key words** : quality control, Precortyl<sup>®</sup> 5 mg, Nadcortyl<sup>®</sup> 5 mg, physico-chemical control, microbiological.

## Liste des figures

<b>Figure1</b> :Cause et conséquence d'une réaction inflammatoire.....	9
<b>Figure2</b> : Les différentes étapes de production du Précortyl® 5 mg.....	21
<b>Figure 3</b> : Protocole d'analyse de la qualité microbienne des préparations pharmaceutiques non obligatoirement stériles selon les monographies de la Pharmacopée Européenne 2008.....	49

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Activité des glucocorticoïdes.....	11
<b>Tableau II</b> : Comprimés : avantages ou inconvénients .....	15
<b>Tableau III</b> : Présentation des deux médicaments Précortyl <sup>®</sup> 5 mg et Nadcortyl <sup>®</sup> 5 mg ...	16
<b>Tableau IV</b> : Différents échantillons utilisés.....	23
<b>Tableau V</b> : Températures et exigences de conductivité .....	34
<b>Tableau VI</b> : Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif « prédnisone »....	50
<b>Tableau VII</b> : Résultats du contrôle physico-chimique de l'amidon de maïs.....	52
<b>Tableau VIII</b> : Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.....	54
<b>Tableau IX</b> : Résultats du contrôle physico-chimique du lactose monohydrate.....	56
<b>Tableau X</b> : Résultats du contrôle physico-chimique de PVP K 90.....	58
<b>Tableau XI</b> : Résultats du contrôle physico-chimique de Précortyl <sup>®</sup> 5 mg.....	60
<b>Tableau XII</b> : Résultats du contrôle physico-chimique de Nadcortyl <sup>®</sup> 5 mg.....	62
<b>Tableau XIII</b> : Résultats du contrôle microbiologique de Précortyl <sup>®</sup> 5 mg.....	64
<b>Tableau XIV</b> : Résultats du contrôle microbiologique de Nadcortyl <sup>®</sup> 5mg.....	64

# Sommaire

## Introduction.

### I : Etude bibliographique

1-Généralités .....	2
1.1-Médicament .....	2
1.2-Composition .....	2
1.3-Médicament de référence et médicament générique .....	3
1.4-Médicament générique .....	4
1.5-Autorisation de mise sur le marché des génériques .....	4
1.6-Devenir d'un médicament dans l'organisme .....	4
2-Vocabulaires de la qualité .....	6
2.1-Assurance qualité.....	6
2.2-But del'assurance de la qualité.....	6
2.3-Doubles avantages sur le plan de la sécurité et du coût.....	6
2.4-Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	6
2.5-Définition de la qualité.....	7
2.6-Définition de contrôle .....	7
2.6.1-contrôle de la qualité .....	7
2.6.2-Contrôle de la qualité d'un médicament.....	7
3-Inflammation .....	8
3.1-Causes d'inflammation .....	8
3.2-Rôle de l'inflammation .....	9
3.3-But d'utilisation des anti-inflammatoires .....	10
3.4 -Classification .....	10
3.5-Classification des corticoïdes .....	10
3.6-Propriétés thérapeutiques .....	12
3.7-Effets secondaires des glucocorticoïdes .....	12
3.8 -Précaution d'emploi .....	14
4-Caractéristiques des deux produits .....	15
4.1-Composition du Pécortyl® 5 mg .....	16
5-Préparation .....	18
5.1-La pesée .....	18
5.2-Préparation du granulé .....	18
5.2.1-Tamisage des matières premières .....	18
5.2.2-Chargement des matières premières dans la cuve collette .....	18
5.2.3-Calibrage du grain .....	18
5.2.4-Lubrification et mélange finale .....	18
5.3-Compression .....	19
5.4-Conditionnement .....	19

## I : Matériel et méthodes

1-Matériel .....	22
1.1-Matières premières .....	22
1.2- Echantillonnage .....	22
2-Méthodes .....	24
3-Contrôle physico-chimique .....	24
3.1-Contrôle physico-chimique du principe actif "prédnisone" .....	24
3.1.1-Aspect .....	24
3.1.2-Solubilité .....	24
3.1.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .....	24
3.1.4-Chromatographie sur couche mince (CCM) .....	25
3.1.5-Pouvoir rotatoire spécifique .....	26
3.1.6-Substances apparentées par chromatographie liquide (CL) .....	27
3.1.7-Perte à la dessiccation .....	28
3.1.8-Dosage par spectrophotométrie dans l'UV visible .....	29
3.1.9-Teneur en prédnisone (C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> ) .....	29
3.2 -Contrôle physico-chimique des excipients .....	30
3.2.1-Amidon de maïs .....	30
3.2.1.1-Aspect .....	30
3.2.1.2-Solubilité .....	30
3.2.1.3-Examen microscopique .....	30
3.2.1.4-Réaction chimique A .....	30
3.2.1.5-Réaction chimique B .....	30
3.2.1.6-pH .....	31
3.2.1.7-Eléments étrangers .....	31
3.2.1.8-Substances oxydantes .....	31
3.2.1.9-Dioxyde de soufre .....	32
3.2.1.10-Fer .....	32
3.2.1.11-Perte à la dessiccation .....	33
3.2.1.12-Cendre sulfurique .....	33
3.2.2-Eau purifiée .....	34
3.2.2.1-Aspect .....	34
3.2.2.2-Conductivité .....	34
3.2.2.3-pH .....	35
3.2.2.4-Substances oxydables ou carbone organique total .....	35
3.2.2.5-Nitrates .....	35
3.2.2.6-Métaux lourds .....	36
3.2.3-Lactose monohydrate .....	36
3.2.3.1-Aspect .....	36
3.2.3.2-Solubilité .....	36
3.2.3.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .....	36
3.2.3.4-Aspect de la solution .....	37
3.2.3.5-Acidité ou alcalinité .....	37
3.2.3.6-Pouvoir rotatoire spécifique .....	37
3.2.3.7-Absorbance .....	38
3.2.3.8-Teneur en eau .....	38
3.2.3.9-Cendres sulfuriques .....	38
3.2.4-Povidone .....	38
3.2.4.1-Aspect .....	38
3.2.4.2-Solubilité .....	38

3.2.4.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .....	39
3.2.4.4-Dissolution .....	39
3.2.4.5-Aspect de la solution .....	39
3.2.4.6-pH .....	39
3.2.4.7-Métaux lourds .....	39
3.2.4.8-Teneur en eau .....	40
3.2.4.9-Cendres sulfuriques .....	40
3.2.4.10-Teneur en povidonum (C <sub>6n</sub> H <sub>9n+2</sub> N <sub>n</sub> O <sub>n</sub> ) .....	40
3.3-Contrôle physico-chimiques du produit fini .....	41
3.3.1-Tests de pharmaco techniques .....	41
3.3.1.1-Aspect .....	41
3.3.1.2-Uniformité de masse .....	41
3.3.1.3-Test de friabilité .....	42
3.3.1.4-Test de délitement .....	42
3.3.1.5-Test de dissolution .....	43
3.3.1.6-Identification du principe actif .....	43
3.3.1.7-Dosage du principe actif .....	44
3.3.2-Contrôle microbiologique du produit fini .....	45
3.3.2.1-Recherche des germes aérobies totaux DGAT .....	45
3.3.2.2-Recherche des levures et moisissures .....	46
3.3.2.3-Recherche d' <i>Escherichia coli</i> .....	47
<b>III : Résultats et discussion :</b>	
1-Contrôle physico-chimique .....	50
1.1-Contrôle physico-chimique des matières premières .....	50
1.1.1-Contrôle physico-chimique du principe actif « prédnisone » .....	50
1.1.2-Contrôle physico-chimique des excipients .....	52
1.1.2.1-Amidon de maïs .....	52
1.1.2.2-Eau purifiée .....	54
1.1.2.3-Lactose monohydrate .....	55
1.1.2.4-Povidone k 90 .....	58
1.2-Contrôle physico-chimique du produit fini .....	60
1.2.1-Précoortyl <sup>®</sup> 5 mg .....	60
1.2.2-Nadcortyl <sup>®</sup> 5 mg .....	64
2-Contrôle microbiologique du produit fini .....	64
2.1-Précortyl <sup>®</sup> 5 mg .....	64
2.2-Nadcortyl <sup>®</sup> 5 mg .....	64
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

## Introduction

Le marché du médicament ne cesse de connaître un essor grandissant et les industriels multiplient les gammes afin d'une part, d'augmenter leur bénéfice et d'autre part, répondre à la demande des patients.

Plusieurs types de médicaments ont été produits jusqu'à maintenant, et des recherches se font pour répondre aux situations de résistance à une molécule donnée, une maladie ou à une nouvelle infection.

L'industrie pharmaceutique est l'une des industries la plus développée grâce à la diversité de ses applications. C'est le secteur industriel chargé de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de la commercialisation des produits pharmaceutiques (Le Hir, 2001).

Cependant, un système d'assurance de qualité est obligatoire pour permettre de fabriquer et de contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant les garanties de qualité décrites dans le dossier d'enregistrement (Levacher, 2006).

Un médicament générique est fabriqué par des laboratoires pharmaceutiques agréés (par le ministère de la santé) selon les mêmes normes de qualité et de sécurité que tous les autres médicaments. Il est contrôlé de la même façon du point de vue qualité de fabrication et en équivalence du principe actif avec les médicaments de références (Hecquard, 2010).

Dans le cadre de notre présent travail, nous nous sommes intéressées à une étude sur un médicament générique non obligatoirement stérile Précortyl<sup>®</sup> 5mg sous forme de comprimés sécables et porte essentiellement sur :

Le contrôle physico-chimique des matières premières et du produit fini Précortyl<sup>®</sup> 5mg.

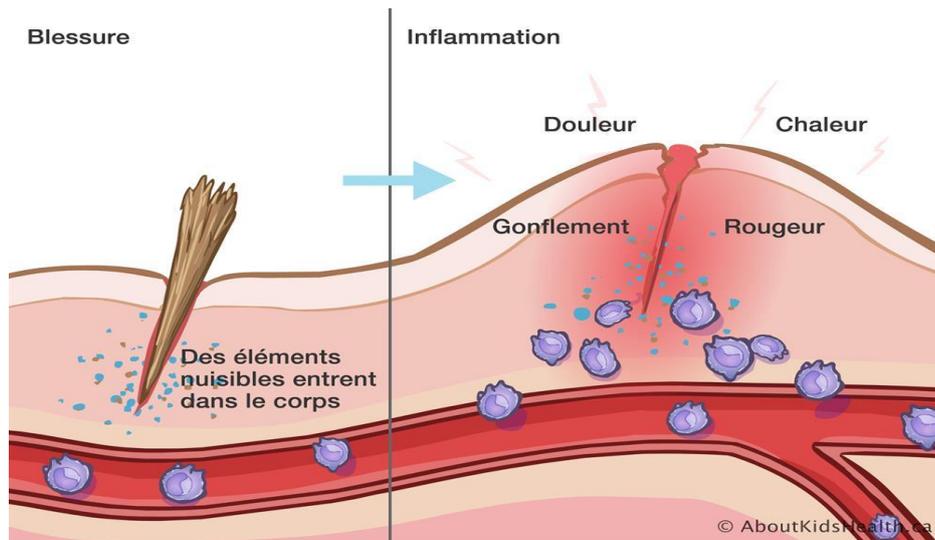
Le contrôle microbiologique du produit fini Précortyl<sup>®</sup> 5mg.

La comparaison entre produit fini Précortyl<sup>®</sup> 5mg de Sidal avec le même produit Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg d'une autre firme (Nadpharmadic),

Afin de s'assurer que le médicament non obligatoirement stérile Précortyl<sup>®</sup> 5mg soit conforme aux normes décrites par la Pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique interne.

### 3.1-Causes d'inflammation :

L'agression qui cause l'inflammation peut être une infection, c'est-à-dire l'intrusion d'un agent pathogène comme une bactérie ou un virus. Cela peut aussi être une lésion physique, comme une blessure ou une pique d'insecte. L'inflammation peut également être causée par une fausse menace : c'est le cas lors des réactions allergiques par exemple, mais également dans les maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes. L'organisme de ceux qui en souffrent lutte en continu contre des menaces inexistantes... portant préjudice à leur propre intégrité, et ultimement à leur survie (Gaubert, 2018).



**Figure1** : Cause et conséquences d'une réaction inflammatoire.

### 3.2-Rôle de l'inflammation :

Son rôle bénéfique est dû au fait que la réaction inflammatoire agit comme un signal d'alerte permettant à l'organisme de mobiliser très rapidement les cellules phagocytaires.

Elles détruisent rapidement les bactéries éventuellement présentes au niveau de la lésion et empêchent ainsi leur dissémination et l'extension de l'infection. Elles éliminent également les cellules lésées et préparent le processus de cicatrisation. (Gazengel et Orecchioni, 1999).

Son rôle néfaste se traduit par une destruction tissulaire locale.

L'expulsion dans le milieu extracellulaire du contenu très acide et riche en enzyme des vacuoles de digestion entraîne la destruction des phagocytes eux même, et environnantes avec formation de pus et d'une lésion tissulaire importante, pouvant aller jusqu'à la nécrose (Gazengel et Orecchioni, 1999).

La présence de colonies sur les plaques après l'incubation n'indique pas forcément la non-conformité du produit, car la PE tolère la présence d'un nombre limité des levures et des moisissures.

Le produit satisfait à l'essai si on n'observe pas les colonies sur les plaques incubées, ou bien si le nombre d'unité formant colonie des germes aérobies viables totaux  $100 \text{ UFC/g} \leq 10^2$  (Pharmacopée européenne, 2014).

### **3.3.2.3-Recherche d'Escherichia coli :**

Le genre *Escherichia coli* appartient à la famille des Entérobactériaceae. *E. coli* fait partie de la microflore bactérienne du tractus digestif de l'homme ainsi que celle de la plupart des animaux à sang chaud, sa présence traduit une contamination fécale récente (Vernozy et Rozand, 2001).

Définition :

Il s'agit d'une Entérobactérie lactose +, gazogène, réalisant une fermentation acide mixte, elle produit de l'indole et se développe à 44°C.

C'est un hôte normal de l'intestin de l'homme et des animaux qui est très abondant dans les matières fécales.

Comme les autres coliformes, cette espèce peut être responsable d'intoxication à cause d'un développement abondant.

En outre, certains sérotypes peuvent être considérés comme pathogènes et provoquent des troubles digestifs spécifiques (Guiraud et Galzy, 2003).

### **Mode opératoire :**

On utilise pour cette recherche le même mélange « l'homogénéisât A » préparé pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux, à partir duquel, on prélève 10ml et on les ensemence dans un flacon contenant 100ml du BCS. Après agitation on met ce flacon dans l'étuve pour une incubation de 18 à 48h à une température de 35-37°C.

Après agitation, on prélève du flacon 1ml qui sera ensemencé dans un flacon de 100ml du milieu liquide de Mac Conkey. Ce dernier est incubé à 43-45°C pendant 18 à 24 heures.

On effectue par la suite des subcultures sur une plaque du milieu gélosé Mac Conkey, on l'introduit dans l'étuve pour une incubation de 24 à 48 h à 44°C.



## **I-Matériel et méthodes :**

Notre travail a été effectué au sein du laboratoire de contrôle de qualité SAIDAL de Dar El-Beida pendant 3 mois (Février – Mai, 2018)

Au cours de ce stage, nous avons effectué des contrôles physicochimiques des matières premières et du produit fini. Ainsi que microbiologique pour le dernier produit.

Nous avons effectué aussi une comparaison entre produit fini Précortyl<sup>®</sup> 5 mg de Sidal avec un autre produit Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg d'une autre firme Nadpharmadic.

### **1-Matériel :**

Le matériel utilisé n'est pas spécifique, mais de routine rencontrée dans la plupart des laboratoires (appareillage, solutions, verreries, milieux de culture) sont consignés en annexes.

#### **1.1-Matières premières :**

Principe actif : Prédnisone.

Excipients : Amidon de Maïs, Eau purifiée, Lactose Monohydrate, Povidone.

Produits finis : Précortyl<sup>®</sup> 5mg et Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg.

#### **1.2- Echantillonnage :**

Laboratoire du contrôle de qualité reçoit les échantillons des matières premières du magasin de stockage dans des sachets fermés en polyéthylène.

Les échantillons (matières premières, produit fini) utilisés sont indiqués dans le tableau IV.

**Tableau IV** : Différents échantillons utilisés.

Type d'échantillon		N° de lot	Date de fabrication	Date de péremption	Date d'analyse	Fournisseur		
M A T I E R E S	P R I N C I P E A C T I F	prédnisone	K03B20171011	10 / 2017	09 / 2022	04 / 2018	HENAN LIHUA PHARMACEUTICAL	
	P R E M I E R E S	E X C I P I E N T S	Amidon de maïs	E4798	01 / 2017	01 / 2022	05 / 2018	ORKILA
		Eau purifiée	/	04 / 2018	/	04 / 2018	STATION	
		Lactose Monohydrate	0001935269	12 / 2017	12 / 2022	03 / 2018	KERRY	
PVP K 90		K90PM170726	07 / 2017	06 / 2020	02 / 2018	POLYPHARMA		
P R O D U I T S F I N I S		Précortyl® 5mg	0505	02 / 2018	02 / 2021	02 / 2018	SAIDAL	
		Nadcortyl® 5mg	NC0029	01 / 2017	01 / 2020	05 / 2018	NADPHARMADIC	

## **2-Méthodes :**

Les différentes méthodes d'analyses utilisées pour réaliser ce travail sont celles préconisées par la pharmacopée européenne (2014/2017) et le dossier pharmaceutique interne de SAIDAL Dar El- Beida, qui reposent sur l'étude des critères, d'identification, dosage et des essais des matières premières (principe actif et excipients) et des produits finis.

## **3-Contrôle physico-chimique**

### **3.1-Contrôle physico-chimique du principe actif "prédnisone"**

#### **Caractérisation :**

**3.1.1-Aspect :** Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

#### **Principe :**

Le contrôle du principe actif débute par sa reconnaissance, grâce à l'observation de ses critères organoleptiques qui doivent être conforme à des exigences définies dans la pharmacopée ou dans le cahier des charges analytique, très strict (Pradeau, 1992).

**3.1.2-Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96% et dans le chlorure de méthylène.

#### **Principe :**

La solubilité d'un composé à température donnée, est le nombre maximal de moles que l'on peut dissoudre dans un litre de solution. Elle peut être également exprimée comme étant la quantité maximale de substance que l'on peut dissoudre à une température donnée (Mathieu, 2008).

La pharmacopée caractérise les substances en très soluble, peu soluble, très peu soluble et pratiquement insoluble.

#### **Identification :**

### **3.1.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

#### **Principe :**

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR) est une méthode d'identification qui est basée sur la mesure de la longueur d'onde et de l'intensité de la lumière infrarouge moyenne pour un échantillon. Cette mesure est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre

infrarouge. Les spectres en infrarouge représentent le comportement vibratoire des groupements fonctionnels composant l'échantillon à analyser. Les spectres obtenus sont comparés à un spectre de référence SCR (substance chimique de référence), (Pharmacopée européenne, 2008).

**Appareillage :** spectrophotomètre infrarouge.

**Mode opératoire :**

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolver séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'acétone, évaporer à siccité au bain-marie et enregistrer de nouveaux spectres à partir des résidus.

**Norme :** Comparaison entre le spectre de PA et le spectre de prédnisone SCR.

**3.1.4-Chromatographie sur couche mince (CCM) :**

**Principe :**

La CCM est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) (Pharmacopée européenne, 2008).

**Mode opératoire :**

Mélange de solvants : méthanol, chlorure de méthylène.

Solution à examiner. Dissoudre 10 mg de prédnisone dans le mélange de solvants, puis compléter à 10 ml avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissoudre 20 mg de prédnisone SCR dans le mélange de solvants, puis compléter à 20 ml avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissoudre 10 mg de bétaméthasone SCR dans la solution témoin (a) et compléter à 10 ml avec la solution témoin (a).

Plaque : plaque au gel de silice F254 pour CCM.

Phase mobile : ajouter un mélange de 1,2 volume d'eau et de 8 volumes de méthanol à un mélange de 15 volumes d'éther et de 77 volumes de chlorure de méthylène.

Déposer 15 ml sur la ligne de base, puis laisser migrer sur 15 cm et laisser sécher à l'air libre.

Détection A : examiner en lumière ultraviolette à 254 nm.

Détection B : pulvériser de la solution alcoolique d'acide sulfurique. Puis chauffer à 120°C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laisser refroidir. Examiner à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

**Norme :**

Résultats A : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Résultats B : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

— le chromatogramme doit présenter 2 taches nettement séparées.

**Essai :**

**3.1.5-Pouvoir rotatoire spécifique :**

**Principe :**

Le pouvoir rotatoire est la propriété que présentent les substances chirales de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.

Le pouvoir rotatoire est considéré comme positif (+) dans le cas de substances dextrogyres (c'est-à-dire, celles qui dévient le plan de polarisation dans le sens des aiguilles d'une montre) et négatif (-) dans le cas de substances lévogyres. (Pharmacopée européenne, 2008).

**Appareillage :** polarimètre (annexe 3).

**Mode opératoire :** Dissoudre 0,125 g de prédnisone dans du dioxane et compléter à 25 ml avec le même solvant.

**Lecture :** à l'aide d'un polarimètre qui donne le pouvoir de rotation ( $\alpha$ ).

**Calcul :**

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{\alpha}{pe} \times V \times \frac{100}{(100 - \text{perte de dessiccation})}$$

$\alpha$  : pouvoir de rotation.

pe : prise d'essai.

V : volume.

**Norme :** + 167 à + 175(substance desséchée).

### 3.1.6-Substances apparentées par chromatographie liquide (CL) :

**Principe :**

La CL est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire.

La CL est principalement fondé sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique (Pharmacopée européenne, 2008).

**Mode opératoire :**

Solution à examiner. Dissoudre 25mg de prédnisone dans du méthanol et compléter à 10ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissoudre 2mg de prédnisone SCR et 2mg de prédnisolone SCR dans du méthanol et compléter à 100ml avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélever 1ml de solution à examiner et compléter à 100ml avec du méthanol.

Colonne :

— dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

— phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie (5 µm),

— température : 45°C.

Phase mobile :

— phase mobile A : dans une fiole jaugée de 1000ml, mélanger 100ml d'acétonitrile, 200ml de méthanol et 650ml d'eau ; laisser s'équilibrer, puis compléter à 1000ml avec de l'eau et mélanger à nouveau.

— phase mobile B : acétonitrile.

Débit : 2,5ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile B pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile A pendant 5 min.

Injection : 20 µl ; injecter du méthanol comme blanc.

Temps de rétention : prédnisone = environ 19 min.

Prédnisolone = environ 23 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

— résolution : au minimum 2,7 min entre les pics dus à la prédnisone et à la prédnisolone ; si nécessaire, ajuster la teneur en acétonitrile dans la phase mobile A.

**Normes :**

**Limite :**

— **toute impureté** : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 %),

— **total** : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 %).

— **limite d'exclusion** : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 %).

**3.1.7-Perte à la dessiccation :**

**Principe :**

C'est la perte de la masse à chaud exprimée en pourcentage c'est-à-dire, la perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation (Aiache et al., 2001).

**Mode opératoire :**

Peser un cristalliseur vide, puis placer 0,5g de prédnisone dans ce dernier, et l'introduire dans l'étuve (annexe 3) à 105°C. Repeser de nouveau le cristalliseur et en calcule la perte de dessiccation en %.

$$\text{perte \%} = \frac{(P_g + p_e) - P_f}{p_e} \times 100$$

P<sub>g</sub> : poids de cristalliseur vide.

p<sub>e</sub> : poids de la prise d'essai.

P<sub>f</sub> : poids après la dessiccation dans l'étuve.

**Norme** : au maximum 1%.

### 3.1.8- Teneur en prédnisone (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) :

**Principe** :

Spectrophotométrie UV-Visible est l'étude d'absorption par une substance du rayonnement électromagnétique dans les domaines du visible et du proche de l'ultra-violet. Cette méthode sert alors à l'identification d'un composé par son spectre d'absorption qui présente des maxima caractéristiques du composé (Cheymol et al.,1999).

**Appareillage** : spectrophotomètre UV (annexe 3).

**Mode opératoire** :

Dissolver 0,1g de prédnisone dans de l'éthanol à 96% et compléter à 100ml avec le même solvant. Prélever 2ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'éthanol à 96%. Mesurer l'absorbance au maximum d'absorption à 238 nm.

Calculer la teneur en C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> en prenant 425 comme valeur de l'absorbance spécifique.

$$T = \frac{DO}{[Ca] \times [Cb]} \times d \times \frac{100}{(100 - \text{la perte de dessiccation})}$$

Do : la densité optique.

[Ca] : concentration de la solution mère.

[Cb] : concentration de la solution diluée.

d : la dilution



$$x = \frac{T \times 100}{425}$$

**Norme** : 97 à 103.

### **3.2 -Contrôle physico-chimique des excipients :**

#### **3.2.1-Amidon de maïs :**

##### **Caractérisation :**

**3.2.1.1-Aspect :** Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

**3.2.1.2-Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.

##### **Identification :**

#### **3.2.1.3-Examen microscopique :**

##### **Mode opératoire :**

On utilise un grossissement d'au moins 20 fois, un mélange à volumes égaux de glycérol et d'eau.

**Norme :** L'amidon de maïs se présente sous forme de grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2-23 $\mu$ m ou en grains arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 25–35 $\mu$ m. Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2 à 5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques. Entre nicols croisés, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

#### **3.2.1.4-Réaction chimique A :**

Chauffer à ébullition une suspension de 1g d'amidon de maïs dans 50ml d'eau pendant 1 min et refroidir.

**Norme :** Il se forme un empois trouble et liquide.

#### **3.2.1.5-Réaction chimique B :**

A 1ml de l'empois obtenu dans l'identification A, ajouter 0,05ml de solution d'iode R1.

**Norme :** Il apparaît une coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.

**Essai :**

**3.2.1.6-pH :**

**Principe :**

Par définition le pH d'une solution aqueuse est le cologarithme décimal de l'activité de la solution en ions hydrogènes ou en ions hydronium. Sa détermination est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes judicieusement choisies plongeant dans la solution à examiner (Gavrilovic, 1996).

**Mode opératoire :**

Agiter 5g d'amidon de maïs avec 25ml d'eau exempte de dioxyde de carbone pendant 60 s et laisser reposer pendant 15 min.

**Appareillage :** PH-mètre (annexe 3).

**Norme :** 4 à 7.

**3.2.1.7-Eléments étrangers :**

**Mode opératoire :**

Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de glycérol et d'eau, l'amidon de maïs ne présente pas d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces.

**Norme :** Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.

**3.2.1.8-Substances oxydantes :**

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 125ml à bouchon de verre, introduire 4g de substance à examiner et ajouter 50ml d'eau. Boucher et agiter par un mouvement rotatoire pendant 5 min. Transférer dans un tube à centrifugation de 50ml à bouchon de verre, puis centrifuger. Transvaser 30ml du surnageant limpide dans une fiole de 125ml à bouchon de verre. Ajouter 1ml d'acide acétique glacial et 0,5 à 1g d'iodure de potassium. Boucher, agiter et laisser reposer à l'obscurité pendant 25 à 30 min. Ajouter 1ml de solution d'amidon et titrer par le thiosulfate de sodium 0,002M jusqu'à disparition de la coloration de l'iode. Effectuer un essai à blanc. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,4ml de thiosulfate de sodium 0,002M (0,002%, calculé en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). 1ml de thiosulfate de sodium 0,002M correspond à 34µg de substances oxydantes, calculées en peroxyde d'hydrogène.

**Norme :** au maximum 20 ppm.

**3.2.1.9-Dioxyde de soufre :**

**Appareillage :** appareil de détermination de dioxyde de soufre (annexe 3).

**Mode opératoire :**

Dans une fiole (A) introduire 150ml d'eau. Faire passer un courant de dioxyde de carbone à travers l'appareillage pendant 15 min à un débit de 100ml/min. A 10ml de solution diluée de peroxyde d'hydrogène, ajouter 0,15ml d'une solution de bleu de bromophénol à 1g/l dans de l'alcool à 20%. Ajouter de l'hydroxyde de sodium 0,1M jusqu'à obtention d'une couleur bleu-violet, sans dépasser le point de fin de titrage. Introduire la solution dans le tube (D). Sans interrompre le courant de dioxyde de carbone, enlever l'entonnoir (B) et introduire à travers l'ouverture du ballon, dans la fiole (A), 25g de substance à examiner (mg) à l'aide de 100ml d'eau. Ajouter à travers l'entonnoir 80ml d'acide chlorhydrique dilué et chauffer à ébullition pendant 1h. Ouvrir le robinet de l'entonnoir, arrêter le courant de dioxyde de carbone ainsi que le chauffage et la réfrigération. Transvaser le contenu du tube avec un peu d'eau dans une fiole de 200ml à large col.

Chauffer au bain-marie pendant 15 min et laisser refroidir.

Ajouter 0,1ml d'une solution de bleu de bromophénol à 1g/l dans l'alcool à 20%. Titrer par l'hydroxyde de sodium 0,1M jusqu'à virage du jaune au bleu-violet ( $V_1$  ml). Procéder à un titrage à blanc ( $V_2$  ml).

Calculer la teneur en dioxyde de soufre en parties par million à l'aide de l'expression :

$$\text{Dioxyde de soufre} = 32030 \times (V_1 - V_2) \times n/m$$

$n$  = molarité de la solution d'hydroxyde de sodium utilisée comme titrant.

**Norme :** au maximum 50 ppm.

**3.2.1.10-Fer :****Mode opératoire :**

Solution à examiner : mélanger 1,5g d'amidon de maïs avec 15ml d'acide chlorhydrique dilué puis agiter et Filtrer. Le filtrat satisfait à l'essai limite du fer, ajouter 2ml d'une solution d'acide citrique à 200g/l et 0,1ml d'acide thioglycolique et mélanger. Calciner avec l'ammoniaque et compléter le volume à 20ml avec l'eau purifiée. A la fin ajouter 2 à 3 gouttes de phénolphtaléine.

Témoin : préparer le témoin dans les mêmes conditions, en utilisant 10ml de solution de 1 ppm de fer.

**Norme :** au maximum 10 ppm.

**3.2.1.11-Perte à la dessiccation :****Mode opératoire :**

Peser un cristalliseur vide et placer 1g d'amidon de maïs dedans, puis l'introduire dans l'étuve à 130°C pendant 90 min. laisser reposer de nouveau le cristalliseur la perte à la dessiccation est calculé en %.

$$\text{perte \%} = \frac{(P_g + p_e) - P_f}{p_e} \times 100$$

P<sub>g</sub> : poids du cristalliseur vide.

p<sub>e</sub> : poids de la prise d'essai.

P<sub>f</sub> : poids après dessiccation dans l'étuve.

**Norme** : au maximum 15%.

**3.2.1.12-Cendre sulfurique :****Principe :**

C'est une méthode qui permettra de mettre en évidence les impuretés minérales (Espagnol, 1974).

**Mode opératoire :**

Chauffer un creuset approprié à 600°C dans un four à moufle (annexe 3) pendant 30 min et laisser refroidir dans un dessiccateur sur gel de silice (annexe 3) et peser le, Ajoutez 1g d'amidon de maïs dans le creuset et peser, humecter l'échantillon avec 1ml d'acide sulfurique et chauffer doucement jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, humecter de nouveau le résidu avec un peu d'acide sulfurique, chauffez doucement jusqu'à qu'il n'ait plus dégagement de fumées blanches. Calciner à 600°C jusqu'à incinération complète du résidu. Après refroidissement du creuset dans un dessiccateur sur gel de silice, peser à nouveau et calculer le % de résidu.

$$\% = \frac{P_f - P_i}{p_e} \times 100$$

P<sub>f</sub> : poids du creuset après incinération.

P<sub>i</sub> : poids de creuset vide.

p<sub>e</sub> : prise d'essai.

**Norme** : au maximum 0,6%.

**3.2.2-Eau purifiée :****Caractérisation :**

**3.2.2.1-Aspect :** liquide limpide, incolore.

**Essai :****3.2.2.2-Conductivité :****Mode opératoire :**

Déterminer la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

Mesurer la conductivité sans compensation de température et enregistrer simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau V :

**Tableau V :** Températures et exigences de conductivité.

Température (°C)	conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Pour les températures ne figurant pas dans le tableau V, calculer la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieure et supérieure du tableau.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

**Equipement :**

Cellule de mesure :

- électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
- constante de la cellule : égale, à  $\pm 2\%$  près, à la valeur déterminée en utilisant une solution de référence certifiée de conductivité inférieure à  $1500\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

Conductimètre : résolution  $0,1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  pour la fourchette basse. Etalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

- à l'aide d'une ou plusieurs solutions étalons certifiées appropriées ;
- exactitude :  $\pm 3\%$  de la conductivité mesurée plus  $0,1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

Etalonnage du conductimètre : au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles utilisés pour la mesure de la conductivité et l'étalonnage de la cellule (exactitude d'au moins  $\pm 0,1\%$  de la valeur déclarée, traçabilité à l'étalon officiel).

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à une cellule de mesure pré-étalonnée placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

**Norme :** au maximum 4,3.

**3.2.2.3-pH :**

**Mode opératoire :**

Placer l'électrode du pH-mètre dans l'échantillon (eau purifiée).

**Norme :** 5 à 7.

**3.2.2.4-Substances oxydables ou carbone organique total :**

**Mode opératoire :**

Effectuer l'essai du carbone organique total avec une limite de  $0,5\text{mg/l}$ , ou bien l'essai suivant des substances oxydables : chauffer à ébullition pendant 5 min un mélange de  $100\text{ml}$  d'eau purifiée, de  $10\text{ml}$  d'acide sulfurique dilué et  $0,1\text{ml}$  de permanganate de potassium  $0,02\text{M}$ .

**Norme :** la solution reste légèrement rose.

**3.2.2.5-Nitrates :**

**Mode opératoire :**

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduire  $5\text{ml}$  d'eau purifiée en vrac et ajouter  $0,4\text{ml}$  d'une solution de chlorure de potassium à  $100\text{g/l}$ ,  $0,1\text{ml}$  de solution de diphenylamine puis, goutte à goutte et en agitant  $5\text{ml}$  d'acide sulfurique exempt d'azote.

Placer le tube dans un bain-marie à 50°C. Si, après 15 min, elle apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5ml d'eau exempte de nitrates et de 0,5ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO<sub>3</sub>).

**Norme** : au maximum 0,2 ppm.

### **3.2.2.6-Métaux lourds :**

#### **Mode opératoire :**

Dans une capsule de verre, chauffer au bain-marie 200ml d'eau purifiée en vrac jusqu'à réduction du volume à 20ml. 12ml de la solution concentrée satisfont à l'essai limite A. Préparer le témoin avec 10ml de solution à 1 ppm de plomb (Pb).

**Norme** : au maximum 0,1 ppm.

### **3.2.3-Lactose monohydrate :**

#### **Caractérisation :**

**3.2.3.1-Aspect** : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

**3.2.3.2-Solubilité** : Facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%.

#### **Identification :**

#### **3.2.3.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

#### **Mode opératoire :**

Identique à celle du PA.

**Norme** : Identique au spectre de référence lactose monohydrate SCR.

**Essais :**

**3.2.3.4-Aspect de la solution :**

**Mode opératoire :**

Dissolver 1g de lactose monohydrate dans de l'eau bouillante puis ajuster à 10ml.

**Norme :** la solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB<sub>7</sub>.

**3.2.3.5-Acidité ou alcalinité :**

**Mode opératoire :**

Dissolves en chauffant 6g de lactose monohydrate dans 25ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Refroidir et ajouter 0,3ml de solution de phénolphthaléine R1.

**Norme :** La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4ml d'hydroxyde de sodium 0,1M.

**3.2.3.6-Pouvoir rotatoire spécifique :**

**Mode opératoire :**

A 50°C en chauffant 80ml d'eau. Laisser refroidir, puis ajouter 0,2ml d'ammoniaque dilué R1. Laisser reposer pendant 30 min et dissolvez 10g de lactose monohydrate puis compléter à 100ml avec de l'eau.

**Lecture :** à l'aide d'un polarimètre qui donne le pouvoir de rotation

**Calcul :**

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{\alpha}{pe} \times V \times \frac{100}{(100 - \text{teneur en eau})}$$

$\alpha$  : pouvoir de rotation.

pe : prise d'essai.

V : volume.

**Norme :** +54,4 à +55,9 (substance anhydre).

### **3.2.3.7-Absorbance :**

#### **Mode opératoire :**

Solution à examiner (a) : dissoudre 1g de lactose monohydrate dans de l'eau bouillante et compléter à 10ml avec le même solvant.

Solution à examiner (b) : prélever 1ml de solution à examiner (a) et compléter à 10ml avec de l'eau.

#### **Norme :**

Solution (a) à 400 nm : au maximum 0,04.

Solution (b) (entre 210 à 220 nm) : au maximum 0,25.

Solution (b) (entre 270 à 300 nm) : au maximum 0,07.

### **3.2.3.8-Teneur en eau :**

#### **Mode opératoire :**

Dans une fiole de titrage introduire le mélange de 1 volume de formamide et de 2 volumes de méthanol comme solvant puis réaliser le séchage de la cellule de mesure ou réaliser un pré-titrage, et introduire rapidement la prise d'essai qui est 0.5g de lactose puis effectuer le titrage en respectant le temps d'extraction nécessaire.

**Norme :** 4,5 à 5,5 %.

### **3.2.3.9-Cendre sulfurique :**

#### **Mode opératoire :**

Même mode opératoire de l'amidon de maïs.

**Norme :** au maximum 0,1%.

### **3.2.4-Povidone :**

#### **Caractérisation :**

**3.2.4.1-Aspect :** Poudre, blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

**3.2.4.2-Solubilité :** Facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

**Identification :**

**3.2.4.3-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

**Mode opératoire :**

Sécher préalablement les substances à 105°C pendant 6h. Enregistrer le spectre avec 4mg de povidone.

**Norme :** identique au povidone SCR.

**3.2.4.4-Dissolution :**

**Mode opératoire :**

À 0,5g de povidone, ajouter 10ml d'eau et agiter.

**Norme :** La substance se dissout.

**Essais :**

**3.2.4.5-Aspect de la solution :**

**Mode opératoire :**

Prendre 1g de povidone à dissoudre par petites quantités dans l'eau exempte de dioxyde de carbone puis compléter à 20ml avec cette eau, réaliser une agitation à l'aide d'un agitateur magnétique.

**Norme :** la solution s est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B<sub>6</sub>, JB<sub>6</sub> ou R<sub>6</sub>.

**3.2.4.6-pH :**

**Mode opératoire :**

Pour la povidone dont la constante K est supérieure à 30.

**Norme :** 4 à 7.

**3.2.4.7-Métaux lourds :**

**Mode opératoire :**

2g de povidone satisfont à l'essai D. Préparer la solution témoin avec 2ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb).

**Norme** : au maximum 10 ppm.

#### **3.2.4.8-Teneur en eau :**

**Mode opératoire :**

Même procédé de lactose monohydrate.

**Norme** : au maximum 5%.

#### **3.2.4.9-Cendre sulfurique :**

**Mode opératoire :**

Identique à celle d'amidon de maïs.

**Norme** : au maximum 0,1%.

#### **3.2.4.10-Teneur en povidonum ( $C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$ ) :**

**Principe** : Dosage par volumétrie.

**Mode opératoire :**

Dans un matras à minéralisation, introduire 0,1g de povidone, ajouter 5g d'un mélange de 1g de sulfate de cuivre, 1g de dioxyde de titane et 33g de sulfate di potassique, ainsi que 3 billes de verre. Entrainer les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'eau. Ajouter 7ml d'acide sulfurique en le faisant couler le long des parois du matras.

Chauffer progressivement jusqu'à ce que la solution vire au vert-jaune limpide, et que la paroi interne de la fiole soit exempte de matière carbonisée, puis continuer à chauffer pendant 45 min. Après refroidissement, ajouter avec précaution 20ml d'eau puis connecter la fiole à l'appareil de distillation préalablement nettoyé par un passage de vapeur. Dans la fiole d'absorption, ajouter 30ml d'une solution d'acide borique à 40g/l, 3 gouttes de solution de vert de bromocrésol-rouge de méthyl et un volume d'eau suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. A l'aide d'un entonnoir, ajouter 30ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium, puis rincer soigneusement l'entonnoir avec 10ml d'eau.

Fermer immédiatement la pince fixée au tube de caoutchouc, puis distiller en faisant passer un courant de vapeur dans le mélange. Recueillir 80-100ml de distillat. Retirer la fiole d'absorption de l'extrémité inférieure de tube réfrigérant et laver l'extrémité de tube avec un peu d'eau. Titrer le distillat par l'acide sulfurique 0,025M jusqu'à la couleur de la solution passe du vert à la violet-rouge-gris pale en passant par le bleu-gris-pale.

Effectuer un essai à blanc (1ml d'acide sulfurique 0,025M correspond à 0,7004mg de N).

**Norme** : 11,5 à 12,8%.

### 3.3-Contrôle physico-chimiques du produit fini :

Il consiste en une évaluation de la qualité d'un produit après sa fabrication et avant sa distribution (Bonney et al., 2002).

**3.3.1-Tests de pharmaco techniques** : les tests pharmaco techniques réalisées pour les deux produits finis sont identiques.

**Précortyl® 5mg et Nadcortyl® 5 mg** :

**3.3.1.1-Aspect** : Comprimés blancs, biconvexes de 7 mm de diamètre, inodores.

#### 3.3.1.2-Uniformité de masse :

##### Principe :

La détermination de la masse unitaire des solides (comprimés) afin de vérifier que celle-ci est uniforme (Levacher, 2006).

**Appareillage** : Ce test est effectué à l'aide d'une balance de précision à 0.001.

##### Mode opératoire :

Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et calculer leur poids moyen rapporté à l'unité.

La masse moyenne : calculer selon la formule suivant :

$$PM = \frac{\Sigma \text{ de poids de 20 comprimés}}{20}$$

$$\% \text{ Max} = \frac{P \text{ max} - PM}{PM} \times 100$$

$$\% \text{ Min} = \frac{P \text{ min} - PM}{PM} \times 100$$

**Norme** : entre 138,75 et 161,25mg.

### 3.3.1.3-Test de friabilité :

**Principe :**

Un phénomène par lequel la surface des comprimés non enrobés est endommagée ou présente des signes d'abrasion sous l'effet d'un choc mécanique ou d'une attrition, cet essai permet d'estimer la résistance des comprimés (Pharmacopée européenne, 2008).

**Appareillage :** Ce test est effectué grâce à un friabilimètre certifié, composé d'un tambour qui permet d'appliquer un choc mécanique (annexe 3).

**Mode opératoire :**

Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5g. Peser exactement l'échantillon et placer les comprimés dans le tambour de friabilité (4 min), puis sortir les comprimés du tambour, éliminer les poussières libres comme précédemment et peser à nouveau exactement.

**Calcul :**

$$\text{taux de friabilité \%} = \frac{\text{poids initial} - \text{poids final}}{\text{poids initial}} \times 100$$

**Norme** : inférieur ou égal à 1 %.

### 3.3.1.4-Test de délitement :

**Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans un temps précis à des conditions bien définies (Levacher, 2006).

**Appareillage :** assemblage rigide de six tubes cylindriques pourvus d'un disque.

Un dispositif mécanique assure un mouvement vertical, alternatif et régulier de l'assemblage (annexe 3).

**Mode opératoire :**

Immerger successivement 6 comprimés dans un appareil muni d'une agitation mécanique et contenant 1000ml d'eau distillée maintenu à une température de 37°C ± 2°C au moyen d'un bain d'eau thermostaté.

**Norme** : au maximum 15 min.

### 3.3.1.5-Test de dissolution :

#### **Principe :**

Dans le cas des comprimés à sucer destinés à une action systémique, un essai approprié est réalisé pour démontrer que la libération de la (des) substance(s) active(s) est satisfaisants (Pharmacopée européenne, 2008).

#### **Conditions :**

Appareil : Dissolu-test (CALEVE / PHILIP).

Milieu de dissolution : eau purifiée.

Volume de milieu : 500ml.

Vitesse d'agitation : 50 tours /min.

Température 37 +/- 0,5°C.

Temps de dissolution : 30 min.

Longueur d'onde : 242 nm.

#### **Mode opératoire :**

Préparation de la solution témoin : prendre une prise d'essai équivalente à 5mg de prédnisone dans 500ml de milieu de dissolution. Mesurer les densités optiques au spectrophotomètre.

L'essai se fait sur 6 comprimés préalablement pesés.

**Lecture :** à l'aide d'un logiciel enregistrer les mesures des densités optiques et la prise initiale pour donner les résultats.

**Norme :** au minimum 80% en 30 min.

### 3.3.1.6-Identification du principe actif :

#### **Mode opératoire :**

À 2ml d'acide sulfurique, ajouter environ 2mg de prédnisone et agiter pour dissoudre. En 5 min, il se développe une coloration jaune présentant une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajouter à la solution 10ml d'eau distillée et mélanger. La coloration s'atténue mais la fluorescence bleue en lumière ultraviolette persiste.

**Norme :** il se développe une coloration jaune présentant une fluorescence bleue en lumière ultraviolette. La coloration s'atténue, mais la fluorescence bleue en lumière ultraviolette persiste.

**3.3.1.7-Dosage du principe actif :**

**Principe** : dosage par spectrophotométrie UV.

**Mode opératoire :**

**Essai** : pulvériser finement dans un mortier 10 comprimés, sur la poudre obtenue, prélever 150mg et les introduire dans une fiole jaugée de 100ml. Ajouter environ 50ml d'éthanol, agiter immédiatement pendant 2 min puis porter au bain marie à 60°C pendant 5 min, en agitant doucement. Retirer et agiter vigoureusement pendant 10 min laisser refroidir puis compléter à 100ml avec de l'éthanol et filtrer. Prélever 5ml du filtrat et diluer à 25ml avec de l'éthanol.

**Standard** : dans une fiole de 100ml, peser exactement 50mg de prédnisone standard, ajouter environ 50ml d'alcool éthylique absolu, agiter immédiatement pendant 2 min puis porter au bain marie et agiter vigoureusement pendant 10 min laisser refroidir, compléter à 100ml avec de l'alcool éthylique. Prélever 2ml de la solution précédente et mettre dans une fiole de 100ml puis ajuster avec de l'alcool éthylique jusqu'au trait de jauge.

**Lecture** : mesurer les densités optiques des solutions préparées au spectrophotomètre à une longueur d'onde 239 nm, en utilisant comme blanc l'alcool éthylique.

**Calcul:**

$$T = \frac{DO E}{DO T} \times \frac{pe T}{pe E} \times D \times PM$$

DO E : densité optique de l'Essai.

DO T : densité optique du Témoin.

pe E : prise d'essai de l'Essai exprimée en mg.

pe T : prise d'essai du Témoin exprimée en mg.

D : dilution (1/10).

PM : poids moyen de 10 comprimés exprimés en mg (PM = 150mg/CP).

**Normes** : [4,6 – 5,4] mg/CP.

### **3.3.2-Contrôle microbiologique du produit fini :**

Il permet de garantir une bonne qualité hygiénique et un taux limite de contamination avec absence d'espèces pathogènes dans les produits non obligatoirement stériles (Bourgeois et al.,1999).

Selon la pharmacopée européenne, 2010 : les comprimés sont classés parmi les produits non obligatoirement stériles.

Les mêmes procédés appliqués pour le contrôle microbiologique de Précortyl<sup>®</sup> 5mg sont appliqués sur Nadcortyl<sup>®</sup> 5mg.

#### **3.3.2.1-Recherche des germes aérobies totaux DGAT :**

Cette appellation générale des micro-organismes totaux recouvre plusieurs dénominations suivant le type de produit à analyser ou à contrôler. Dans le cas des produits pharmaceutiques dénombrés dans 1g ou 1ml de produit (Delarass, 2007).

#### **Mode opératoire :**

##### **Préparation des dilutions :**

A partir d'un mélange moyen d'échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10g et les diluer dans 90ml de la solution tampon peptonnée pH = 7.

Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A

Effectuer 2 autres dilutions au 1/10 à partir de la première dilution dans la même solution tampon.

**Isolement** : l'isolement se fait sur des plaques soit par un étalement en surface ou bien par un ensemencement en profondeur. Le choix s'est porté sur la seconde méthode réalisée comme suit :

Nous avons porté aseptiquement 1ml de chacune des dilutions dans différents boîtes de Petri stériles, auxquelles nous avons ajouté 15ml de gélose aux peptones de caséine et de soja maintenue en surfusion à 45°C. Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire des bulles et sans mouiller le couvercle des boîtes. Après solidification, elles sont incubées (le couvercle en bas) à 37°C pendant 5jours.

Deux boîtes sont ensemencées pour chaque dilution.

##### **Lecture :**

Les colonies obtenues sont de forme, de couleur et d'aspect différents. On considère que la dilution ayant donné entre 30 à 300 colonies.

Le nombre de micro-organismes par gramme de produit est déterminé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{nombre de colonies/g} = \frac{\sum \text{colonies comptées}}{(n_1 + 0.1n_2)D}$$

$n_1$  : nombre de boites comptées dans la première dilution

$n_2$  : nombre de boites comptées dans la seconde dilution

D : facteur de dilution à partir duquel les premiers comptages ont été obtenus.

Les résultats sont exprimés en unité formatrices de colonie(UFC) par g de produit.

La présence de colonies sur les plaques après l'incubation n'indique pas forcément la non-conformité du produit, car la PE tolère la présence d'un nombre limité des germes aérobies viables totaux.

Le produit satisfait à l'essai si on n'observe pas les colonies sur les plaques incubées, ou bien si le nombre d'unité formant colonie des germes aérobies viables totaux est de 1000 UFC/g  $\leq 10^3$  (Pharmacopée européenne, 2014).

### 3.3.2.2-Recherche des levures et moisissures :

Le dénombrement de cette flore permet d'évaluer la qualité de conservation du produit. Leur recherche est effectuée sur la gélose Sabouraud.

Ensemencement en profondeur :

Nous avons placé 1ml de chacune des dilutions préparées dans une boite de Petri auxquelles nous avons ajouté 15ml de milieu Sabouraud additionné d'antibiotique liquéfié et maintenues en surfusion à 45°C. Les boites ainsi ensemencées sont incubées à 22°C, pendant 5 jours. Deux boites sont ensemencées pour chaque dilution. **Lecture :**

Les colonies de levures sont rondes et bombées, brillantes, de couleur blanche avec des parois pigmentées. Les colonies de moisissures sont souvent envahissantes avec un aspect velouté, cotonneux ou granulaires et souvent pigmentées.

Le nombre des micro-organismes par g de produit est calculé à l'aide de la formule précédente.

La présence de colonies sur les plaques après l'incubation n'indique pas forcément la non-conformité du produit, car la PE tolère la présence d'un nombre limité des levures et des moisissures.

Le produit satisfait à l'essai si on n'observe pas les colonies sur les plaques incubées, ou bien si le nombre d'unité formant colonie des germes aérobies viables totaux  $100 \text{ UFC/g} \leq 10^2$  (Pharmacopée européenne, 2014).

### **3.3.2.3-Recherche d'Escherichia coli :**

Le genre *Escherichia coli* appartient à la famille des Entérobactériaceae. *E. coli* fait partie de la microflore bactérienne du tractus digestif de l'homme ainsi que celle de la plupart des animaux à sang chaud, sa présence traduit une contamination fécale récente (Vernozy et Rozand, 2001).

Définition :

Il s'agit d'une Entérobactérie lactose +, gazogène, réalisant une fermentation acide mixte, elle produit de l'indole et se développe à 44°C.

C'est un hôte normal de l'intestin de l'homme et des animaux qui est très abondant dans les matières fécales.

Comme les autres coliformes, cette espèce peut être responsable d'intoxication à cause d'un développement abondant.

En outre, certains sérotypes peuvent être considérés comme pathogènes et provoquent des troubles digestifs spécifiques (Guiraud et Galzy, 2003).

### **Mode opératoire :**

On utilise pour cette recherche le même mélange « l'homogénéisât A » préparé pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux, à partir duquel, on prélève 10ml et on les ensemence dans un flacon contenant 100ml du BCS. Après agitation on met ce flacon dans l'étuve pour une incubation de 18 à 48h à une température de 35-37°C.

Après agitation, on prélève du flacon 1ml qui sera ensemencé dans un flacon de 100ml du milieu liquide de Mac Conkey. Ce dernier est incubé à 43-45°C pendant 18 à 24 heures.

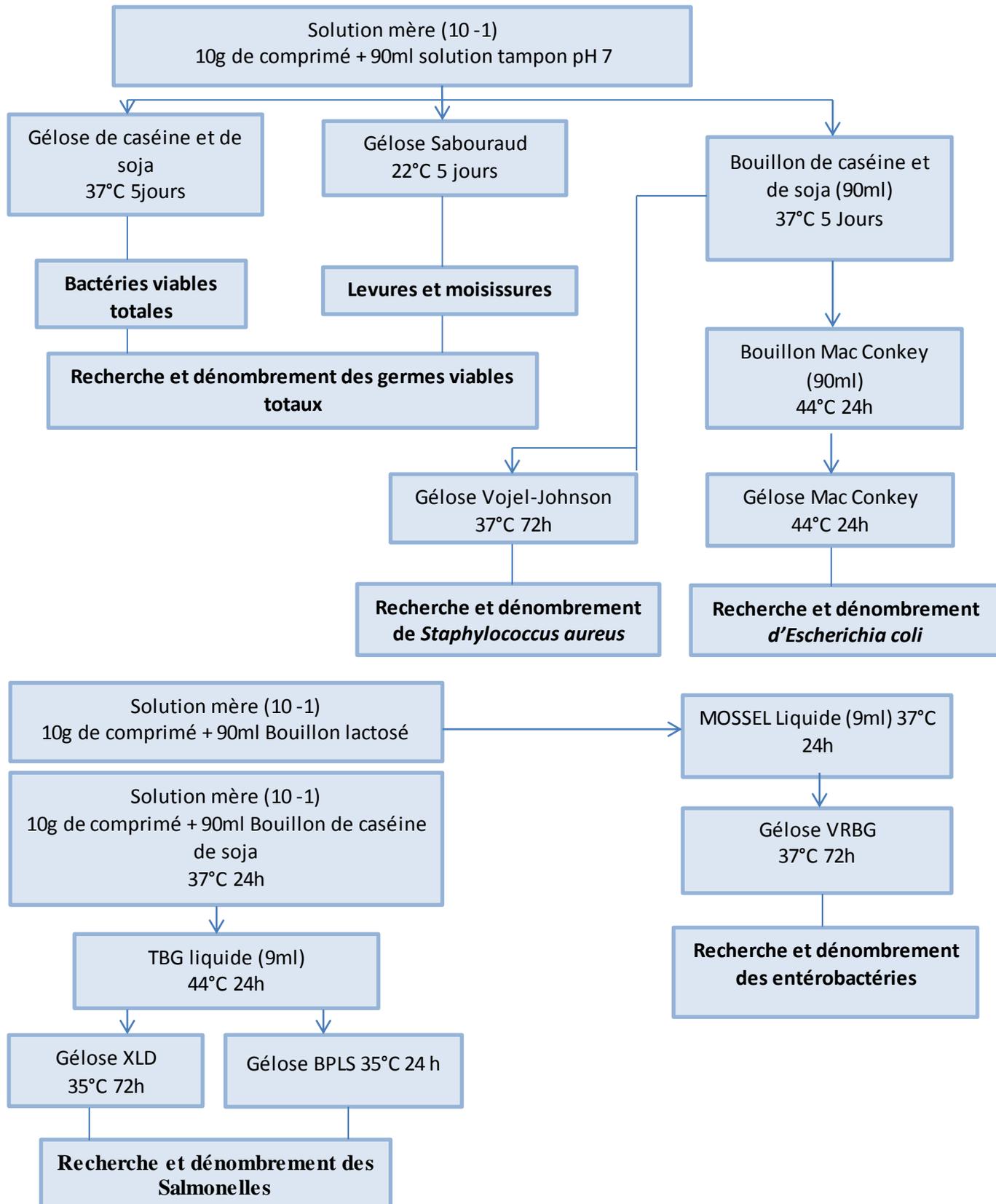
On effectue par la suite des subcultures sur une plaque du milieu gélosé Mac Conkey, on l'introduit dans l'étuve pour une incubation de 24 à 48 h à 44°C.

**Lecture :**

La présence de *E.coli* se manifeste par des colonies colorées en rouge brique non muqueux entourées parfois d'une zone de précipitation rougeâtre, à vérifier par d'autres tests biochimiques.

La croissance de colonies indique la présence possible de *E.coli*, à confirmer par des essais d'identification. (Pharmacopée européenne, 2014)

Le produit satisfait à l'essai si l'on observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs. (Pharmacopée européenne, 2014)



**Figure 3** : Protocole d'analyse de la qualité microbienne des préparations pharmaceutiques non obligatoirement stériles selon les monographies de la Pharmacopée Européenne 2008.



**III-Résultats et discussion :**

**1-Contrôle physico-chimique**

**1.1-Contrôle physico-chimique des matières premières :**

**1.1.1-Contrôle physico-chimique du principe actif « prédnisone » :** les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VI.

**Tableau VI :** Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif « prédnisone ».

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<b>Physico-chimiques :</b>		
• <b>Caractères :</b>		
➤ Aspect :	Poudre cristalline blanche	Conforme
➤ Solubilités :		
✓ Eau	Pratiquement insoluble	Conforme
✓ Ethanol à 96%, chlorure de méthylène	Peu soluble	Conforme
• <b>Identification :</b>		
A/-spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.	Identique au spectre de référence prédnisone  SCR	Conforme
B/- Chromatographie sur couche mince   Conformité du système solution témoin (b).	Présence des deux taches nettement séparées et semblables aux solutions témoins	Conforme
• <b>Essai :</b>		
➤ Pouvoir rotatoire spécifique	+ 169,14	+167 à +175
➤ Substances apparentées : par chromatographie liquide		
✓ Toutes impuretés :	≤ 0,25%	Conforme

### CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

✓ Total :	≤ 0,75%	Conforme
✓ Limite d'exclusion :	0,05%	Conforme
➤ Perte à la dessiccation (%)	0,17	≤1
Dosage : par spectrophotométrie ➤ Teneur en prédnisone (C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> ) en (%)	100,58	97 à 103

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de prédnisone des paramètres de caractérisation, d'identification et d'essais montrent une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2017).

La connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau et à différent pH est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité (le Hir et al ,2009).

Prédnisone se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, elle est pratiquement insoluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool et chlorure de méthylène.

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques. Elle nécessite dans tous les cas d'utiliser une substance ou un spectre de référence (pharmacopée européenne ,2009).

Le spectre obtenu par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge de prédnisone est identique au spectre de référence prédnisone SCR. Donc il est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2017.

La CCM est une méthode d'identification requiert l'emploi de substances de référence. Il est possible d'en améliorer la sélectivité en combinant CCM et réactions chimiques in situ, c'est-à-dire en employant des réactifs de pulvérisation appropriés. Dans ce cas, il n'y a pas lieu de répéter en tube à essai la même réaction ou une réaction similaire (pharmacopée européenne ,2009).

La CCM nous a permis d'identifier prédnisone par l'obtention de deux taches séparées, chose qui montre que l'identification est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2017.

Le pouvoir rotatoire spécifique est de +169.14, il répond à la norme (167 à 175) de la pharmacopée européenne 2017 ce qui montre que prédnisone est dépourvu d'impuretés actives optiquement.

Les impuretés à contrôler comprennent : les intermédiaires et sous-produits de synthèse, les substances co-extraites dans les produits d'origine naturelle, les produits de dégradation. Les

monographies de substances chimiques organiques comportent généralement un essai intitulé « Substances apparentées » (pharmacopée européenne ,2009).

Le résultat de la chromatographie liquide des substances apparentés (toutes impuretés, total et limite d'exclusion) est conforme aux normes exigée par la pharmacopée européenne 2017.

Pour (Pradeau, 1972) la présence d'eau a baissé le titre de matière première.

Un pourcentage d'eau trop élevé permet à un certain nombre de réactions enzymatiques de se développer, entraînant des conséquences néfastes sur l'aspect du médicament, leurs caractères organoleptiques et leurs propriétés thérapeutiques (Wichtl et anton, 2003).

La teneur de prédnisone (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) est de 100.58, cette valeur est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2017.

On peut conclure que les résultats du contrôle physico-chimique de prédnisone, obtenue dans le tableau VI pour les différents paramètres (aspect, solubilité, identification A et B, pouvoir rotatoire spécifique, substances apparentes, perte à la dessiccation et teneur en prédnisone (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) sont conformes aux normes décrites par la (PE, 2017), ce qui traduit sa bonne qualité physico-chimique.

### 1.1.2-Contrôle physico-chimique des excipients :

1.1.2.1-Amidon de maïs : les résultats du contrôle sont présentés dans le tableau VII.

**Tableau VII** : Résultats du contrôle physico-chimique de l'amidon de maïs.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	Conforme
➤ Solubilité : eau froide, Ethanol à 96%	Pratiquement insoluble	Conforme

### CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

<b>• Identification :</b>		
A/- examen microscopique	Présence des grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2µm - 23 µm. Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2 à 5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques.	Conforme Conforme
B/- réaction chimique	Il se forme un empis trouble et liquide	Conforme
C/- réaction chimique	Il apparait une coloration rouge orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage	Conforme
<b>• Essais :</b>		
➤ pH	5.10	4 à 7
➤ Eléments étrangers	Absence des grains étrangers	Conforme
➤ Substances oxydantes (ppm) déterminées par H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	14.3	≤ 20
➤ Dioxyde de soufre (ppm)	Coloration de la solution à examiner est moins intense que la coloration de la solution témoin	
➤ Fer (ppm)	Coloration de la solution témoin est plus intense que la Coloration de la solution à examiner	Conforme
➤ Perte à la dessiccation (%)	4.03	≤ 15
➤ Cendre sulfurique (%)	0.29	≤ 0.6

D'après le tableau VII, l'amidon de maïs se présente sous forme d'une poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %.

L'examen microscopique nous a permis d'identifier l'amidon de maïs et sa structure, ce qui révèle que ce dernier est sous forme de grains anguleux ou arrondies comportant un hile central, ceux-ci est conforme à la pharmacopée européenne 2017.

Chaque réaction chimique doit être choisie dans l'objectif de démontrer la présence d'une partie différente de la molécule à identifier. Pour différencier, au sein d'un même groupe (famille), des substances se distinguant par le niveau de condensation ou la longueur de leur chaîne hydrocarbonée (exemple : acides gras), il est nécessaire de renvoyer à un ou plusieurs

essais de pureté appropriés portant sur la détermination de certains indices (indice d'iode, indice de saponification, etc.) (pharmacopée européenne ,2009).

Pour la méthode d'identification B de l'amidon de maïs, celle-ci, a révélé après chauffage la présence d'empois trouble et liquide.

Pour la méthode d'identification C de l'amidon de maïs qui consiste à l'addition de quelques gouttes d'iode à l'empois obtenu dans la première réaction chimique, ce qui a permis l'obtention d'une coloration bleu foncée qui a disparu après chauffage.

Les deux réactions chimiques effectuées sur l'amidon de maïs ont donné des résultats satisfaisants conformes aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

La détermination du pH est à retenir si la substance possède un pouvoir tampon ; dans le cas contraire, il est recommandé d'employer une méthode titrimétrique (pharmacopée européenne ,2009).

L'analyse de l'amidon de maïs indique la pureté de cet excipient par l'absence des éléments étrangers qui peuvent apporter des risques sur la santé et provoquer une éventuelle toxicité.

La comparaison de la solution à examiner avec la solution témoin montre que la coloration de cette dernière est plus intense que celle de la solution à examiner. Ceci indique la présence d'une très faible quantité de fer et des substances oxydables dans l'amidon de maïs. Elles restent conformes aux normes.

Il est à noter que l'essai de perte à la dessiccation mesure l'eau mais aussi les autres substances volatiles à la température de dessiccation prescrite (pharmacopée européenne ,2009).

Les résultats du contrôle physico-chimique de l'amidon de maïs, obtenu dans le tableau VII pour les différents paramètres (aspect, solubilité, identification A, B et C, pH, éléments étrangers, substances oxydantes, dioxydes de soufre, fer, perte à la dessiccation et cendres sulfurique) sont conformes aux normes décrites par la PE 2017, ce qui traduit sa bonne qualité physico-chimique.

**1.1.2.2-Eau purifiée** : les résultats sont représentés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII** : résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Liquide limpide, incolore	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essais :</b></li> </ul>		

➤ Conductivité à 20°C ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	0.1	$\leq 4.3$
➤ pH	6.85	5 à 7
➤ Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en rose	Conforme
➤ Nitrates (ppm)	La coloration de solution à examiner est plus claire que la solution témoin	Conforme
➤ Métaux lourds (ppm)	La coloration de solution témoin est plus intense que la solution à examiner	Conforme

L'eau purifiée se présente sous forme d'un liquide limpide et incolore, elle répond à la norme exigée par la pharmacopée européenne 2014 concernant le critère organoleptique de l'eau purifiée.

La Conductivité de l'eau purifiée à 20°C est (0.1  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) est inférieure à celle établie par la pharmacopée européenne, 2014 ( $\leq 4.3$ ). Donc elle est conforme.

La valeur de pH de l'eau purifiée est de 6.85, elle est dans l'intervalle fixé par la pharmacopée européenne 2014. Cette valeur est conforme à la norme

La coloration de la solution à examiner pour les substances oxydables reste légèrement colorée en rose, ce qui est en concordance avec la norme exigée par la pharmacopée européenne 2014.

La comparaison de la solution à examiner avec la solution témoin montre que la coloration de cette dernière est plus intense que celle de la solution à examiner. Ceci indique la présence d'une très faible quantité de nitrates et de métaux lourds dans l'eau purifiée. Cette observation est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 2014.

Les résultats de l'eau purifiée des différentes caractérisations (aspect, conductivité, pH, Substances oxydables, nitrates et métaux lourds) obtenus dans le tableau VIII sont conformes aux normes établies par la pharmacopée européenne 2014, ce qui signifie la bonne qualité physico- chimique de cette eau.

**1.1.2.3-Lactose monohydrate** : les résultats du contrôle obtenus sont classés dans le tableau IX.

### CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

**Tableau IX** : Résultats du contrôle physico-chimique du lactose monohydrate.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Poudre cristalline sensiblement blanche	Conforme
➤ Solubilités :		
✓ Eau	Facilement mais lentement soluble	Conforme
✓ Ethanol à 96%	Pratiquement insoluble	Conforme
• <b>Identification :</b>		
A/- spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence lactose monohydrate SCR	Conforme
D/- Teneur en eau (%)	5,30	4,5 à 5,5
• <b>Essais :</b>		
➤ Aspect de la solution	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB <sub>7</sub>	Conforme
➤ Acidité ou alcalinité	La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,3 ml d'hydroxyde de sodium	0.1 à 0.4
➤ Pouvoir rotatoire spécifique par rapport à la substance anhydre	+55,67	+54,4 à +55,9

➤ Absorbance :		
✓ L'absorbance mesurée à 400 nm pour la solution à examiner (a)	$\leq 0,04$	Conforme
✓ L'absorbance mesurée de 210 nm à 220 nm pour la solution à examiner (b)	$\leq 0,25$	Conforme
✓ L'absorbance mesurée de 270 nm à 300 nm pour la solution à examiner (b)	$\leq 0,07$	Conforme
➤ Cendre sulfurique (%)	$\leq 0,1$	Conforme

Les résultats du contrôle montrent que le lactose monohydrate présente un aspect de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Il est facilement mais lentement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%, donc il est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

Le spectre obtenu pour l'identification de lactose monohydrate est identique à celui du spectre de référence lactose SCR établi par la pharmacopée européenne 2017. Donc il est conforme.

Le lactose monohydrate a une teneur en eau de 5,30. Cette valeur est située dans l'intervalle qui est fixé par la pharmacopée européenne 2017, donc elle est conforme aux normes.

L'aspect de la solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB<sub>7</sub>. Donc elle est conforme.

L'acidité ou l'alcalinité permet une évaluation globale de la pureté. Il s'agit d'un essai non spécifique utilisé pour le contrôle des impuretés protéolytiques (pharmacopée européenne ,2009).

La solution est incolore, le virage de l'indicateur au rose ou rouge nécessite 0,3 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M. cette valeur est située dans les normes de l'acidité ou l'alcalinité de la pharmacopée européenne 2017, ce qui exprime la conformité.

Le pouvoir rotatoire spécifique du lactose (55.67) est conforme à la norme.

L'absorbance de la solution à examiner est conforme aux normes fixées par la pharmacopée européenne 2017 pour les différentes longueurs d'onde.

Cendre sulfurique est un essai généralement destiné au dosage global des cations étrangers présents dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilisant dans les conditions de l'essai. Pour la majorité des sels inorganiques de substances organiques, il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante (pharmacopée européenne ,2009).

On peut conclure que les résultats du contrôle physico- chimique de lactose monohydrate, des différentes caractérisations : (aspect, solubilité, spectrophotométrie d'absorption, teneur en eau, aspect de la solution, acidité ou alcalinité, pouvoir rotatoire spécifique, absorbance et cendre sulfurique) obtenus dans le tableau IX sont conformes aux normes établies par la pharmacopée européenne 2017. Ceci montre la bonne qualité physico- chimique du lactose monohydrate.

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

**1.1.2.4-Povidone k 90** : les résultats du contrôle obtenus sont classés dans le tableau X.

**Tableau X** : Résultats du contrôle physico-chimique de PVP K 90.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Poudre blanche hygroscopique	Conforme
➤ Solubilités :		
✓ Eau, éthanol à 96% et méthanol	Facilement soluble	Conforme
✓ Acétone	Très peu soluble	Conforme
• <b>Identification :</b>		
A/- spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Identique au povidone SCR	Conforme
E/- Dissolution :	La substance se dissout	Conforme
• <b>Essais :</b>		
➤ Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B <sub>6</sub> , JB <sub>6</sub> ou R <sub>6</sub>	Conforme
➤ pH	4,07	4 à 7
➤ Métaux lourds (ppm)	La solution à examiner est moins colorée que la solution témoin	Conforme
➤ Teneur en eau (%)	2,62	≤ 5
➤ Cendre sulfurique (%)	0,09	≤ 0,1
Dosage : par volumétrie ➤ Teneur en Povidonum (C <sub>6n</sub> H <sub>9n+2</sub> N <sub>n</sub> O <sub>n</sub> ) calculée par rapport à la substance anhydre (%)	12,13	11,5 à 12,8

D'après le tableau, le PVP K 90 se présente sous forme d'une poudre blanche ou jaune blanche, hygroscopique. Elle est facilement soluble dans l'eau, l'éthanol 96% et méthanol, et très peu soluble dans l'acétone. Donc elle est conforme aux normes de la pharmacopée européenne (2014).

Le spectre obtenu pour l'identification de PVP K 90 est identique à celle de spectre de la référence povidone SCR établi par la pharmacopée européenne 2014. Donc il est conforme.

La substance se dissout, selon la pharmacopée européenne 2014. La dissolution est conforme à la norme.

L'aspect de la solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B<sub>6</sub>, JB<sub>6</sub> ou R<sub>6</sub>. Donc elle est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2014.

La valeur de pH de PVP K 90 est de 4.07, elle est dans l'intervalle fixé par la pharmacopée européenne 2014. Celle-ci exprime la conformité.

La comparaison de la solution à examiner avec la solution témoin montre que la coloration de ce dernier est plus intense que celle de la solution à examiner ceci indique la présence d'une très faible quantité des métaux lourds dans le PVP K 90, conforme aux normes de la pharmacopée européenne 2014.

Povidone a une teneur en eau de 2,26. Cette valeur est située dans l'intervalle qui est fixé par la pharmacopée européenne 2014, donc elle est conforme aux normes.

Le taux de la cendre sulfurique est inférieur au pourcentage de 0.1, ce qui signifie qu'il se situe dans les normes fixées par la pharmacopée européenne 2014.

La teneur en povidonum (C<sub>6n</sub>H<sub>9n+2</sub> N<sub>n</sub>O<sub>n</sub>) est de 12.13, cette valeur est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2014.

Les différentes caractérisations (aspect, solubilité, spectrophotométrie d'absorption, dissolution, aspect de la solution, pH, métaux lourds, teneur en eau, cendre sulfurique et teneur en C<sub>6n</sub>H<sub>9n+2</sub> N<sub>n</sub>O<sub>n</sub>) obtenus dans le tableau X sont conformes aux normes établies par la pharmacopée européenne 2014, ceci renseigne la bonne qualité physico-chimique de PVP K 90.

Après vérification de l'ensemble des paramètres du contrôle physico-chimique (caractérisation, identification et essais) des matières premières et en comparant avec la PE, nous pouvons conclure que les échantillons étudiés sont conformes aux normes et que les conditions de transport, de stockage et de conservation ont été bien respectées, Le principe actif et les excipients sont de bonne qualité physico-chimique.

**1.2-Contrôle physico-chimique du produit fini :**

**1.2.1-Précortyl<sup>®</sup> 5 mg :** Les résultats du contrôle obtenus sont reportés dans le tableau XI.

**Tableau XI :** Résultats du contrôle physico-chimique de Précortyl<sup>®</sup> 5mg.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Comprimés biconvexes de diamètre 7mm, de couleur blanche et inodore.	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essais :</b></li> </ul>		
➤ Poids moyen (mg)	147.8	138.75 à 161.25
✓ Poids moyen ± 7.5 %	Aucune unité	Conforme
✓ Poids moyen ± 15 %	Aucune unité	Conforme
➤ Temps de délitement (min)	2.42	≤ 15
➤ Taux de friabilité (%)	0.21	≤ 1
➤ Taux de dissolution par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV (%) en 30 min	101.08	≥ 80
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Identification :</b></li> </ul>		
➤ Identification du prédnisone par réaction chimique	Après ajout de l'acide sulfurique R, il se développe une coloration jaune présentant une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm. Après ajout d'eau, la coloration jaune s'atténue mais la fluorescence bleue en lumière ultraviolette persiste.	Conforme
➤ Dosage : teneur en prédnisone par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV (mg/cp)	4.95	4.6 à 5.4

D'après le tableau XI, les résultats de caractérisation du produit fini «Précortyl<sup>®</sup> 5mg » ont montré qu'il s'agit de comprimés biconvexes de diamètre 7 mm, de couleur blanche et inodore identiques aux critères prescrits par le dossier pharmaceutique interne.

Précortyl<sup>®</sup> 5 mg possède un poids moyen de 147.8 mg, cette valeur est située dans les normes exigées par le dossier pharmaceutique interne, et de ce fait est déclaré conforme.

Les résultats de l'uniformité de masse des comprimés analysés se trouvent dans les limites établies par le dossier pharmaceutique interne, ce qui confirme la bonne homogénéité des mélanges et la bonne répartition de ces derniers en unités de prises au cours de fabrication.

Le temps de délitement est de 2 min et 42 sec. Il est inférieur aux 15 min le temps fixé par le dossier pharmaceutique interne, ce qui signifie que ces comprimés ont un bon délitement au niveau gastrique.

Les comprimés ont un taux de friabilité très faible de 0.21% inférieur à 1%, ce qui rassure la résistance en cas d'un choc mécanique lors de conditionnement, transport et distribution. Donc, ils sont conformes aux normes de dossier pharmaceutique interne.

Le résultat de test de dissolution montrent que le taux de dissolution de Précortyl<sup>®</sup> 5mg (101.08%) est supérieur à 80%. Donc le produit est conforme aux normes de dossier pharmaceutique interne.

Le résultat d'identification du principe actif réalisé par réaction chimique obtenu est conforme aux normes de dossier pharmaceutique interne.

Le dosage par spectre UV visible du produit fini permet de vérifier la quantité de prédnisone qui est 4,95 mg/cp. Cette dernière se situe dans l'intervalle de concentration en principe actif indiqué par le dossier pharmaceutique interne, par conséquent est déclaré conforme.

Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini «Précortyl<sup>®</sup> 5mg » étaient conformes aux normes exigées par le dossier pharmaceutique interne. Ce qui indique la bonne maîtrise et le respect d'une part, de toutes les étapes de fabrication des comprimés et d'autre part, le respect des règles de bonne pratique de fabrication. On peut dire que le produit est de bonne qualité physico-chimique.

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

**1.2.2-Nadcortyl® 5mg** : les résultats du contrôle obtenus sont classés dans le tableau XII.

**Tableau XII** : Résultats du contrôle physico-chimique de Nadcortyl® 5mg.

PARAMETRES	RESULTATS	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Physico-chimiques :</b></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Caractères :</b></li> </ul>		
➤ Aspect	Comprimés biconvexes de diamètre 7 mm, de couleur blanche et inodore.	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essais :</b></li> </ul>		
➤ Poids moyen (mg)	150	138.75 à 161.25
✓ Poids moyen ± 7.5 %	Aucune unité	Conforme
✓ Poids moyen ± 15 %	Aucune unité	Conforme
➤ Temps de délitement (min)	2.15	≤ 15
➤ Taux de friabilité (%)	0.3	≤ 1
➤ Taux de dissolution par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV (%) en 30 min	97.19	≥ 80
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Identification :</b></li> </ul>		
➤ Identification du prédnisone par réaction chimique	Après ajout de l'acide sulfurique R, il se développe une coloration jaune présentant une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm. Après ajout d'eau, la coloration jaune s'atténue mais la fluorescence bleue en lumière ultraviolette persiste.	Conforme
➤ Dosage : teneur en prédnisone par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV (mg/cp)	5.02	4,6 à 5,6

D'après le tableau XII, les résultats de caractérisation de produit fini «Nadcortyl® 5mg » ont montré qu'il s'agit de comprimés biconvexes de diamètre 7 mm, de couleur blanche et inodore et conformes au dossier pharmaceutique interne.

Nadcortyl® 5 mg possède un poids moyen de 150 mg, cette valeur est située dans les normes exigées par le dossier pharmaceutique interne, et de ce fait déclaré conforme.

Les résultats de l'uniformité de masse des comprimés analysés se trouvent dans les limites établies par le dossier pharmaceutique interne, ce qui confirme la bonne homogénéité des mélanges et la bonne répartition de ces derniers en unités de prises au cours de fabrication.

Le temps de délitement est de 2 min et 15 sec. Il est inférieur au 15 min fixé par le dossier pharmaceutique interne, ce qui signifie que ces comprimés ont un bon délitement au niveau gastrique.

Les comprimés ont un taux de friabilité très faible de 0.3 % inférieur à 1%, ce qui rassure la résistance en cas d'un choc mécanique lors du conditionnement, transport et distribution.

Le résultat du test de dissolution montre que le taux de dissolution de Nadcortyl® 5 mg (97,19%) est supérieur à 80%. Donc le produit est conforme aux normes de dossier pharmaceutique interne.

Le résultat d'identification du principe actif réalisé par réaction chimique est conforme aux normes de dossier pharmaceutique interne.

Le dosage par spectre UV visible du produit fini permet de vérifier la quantité de prédnisone qui est 5,02 mg/Cp. Cette dernière se situe dans l'intervalle de concentration en principe actif indiqué par le dossier pharmaceutique interne, par conséquence il est conforme.

Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini (Nadcortyl® 5mg) sont conformes aux normes exigées par le dossier pharmaceutique interne, ce qui indique la bonne maîtrise et le respect d'une part de toutes les étapes de fabrication des comprimés et d'autre part le respect des règles de bonne pratique de fabrication. Le produit est donc de bonne qualité physico-chimique.

**2-Contrôle microbiologique du produit fini :**

**2.1-Précortyl® 5 mg :** les résultats du contrôle microbiologique sont présentés dans le tableau XIII.

**Tableau XIII :** Résultats du contrôle microbiologique de Précortyl® 5 mg.

LES GERMES	RESULTATS	NORMES
Germes aérobies totaux	< 10	≤ 1000
Levures et moisissures	< 10	≤ 100
<i>Escherichia-coli</i>	Absence	Absence

**2.2-Nadcortyl® 5 mg :** les résultats sont présentés dans le tableau XIV.

**Tableau XIV :** Résultats du contrôle microbiologique de Nadcortyl® 5 mg.

LES GERMES	RESULTATS	NORMES
Germes aérobies totaux	< 10	≤1000
Levures et moisissures	< 10	≤100
<i>Escherichia-coli</i>	Absence	Absence

**Interprétation des résultats :**

D'après les résultats représentés dans les tableaux XIII et XIV, on distingue une présence non significative des germes aérobies totaux et levures et moisissures avec une valeur inférieure et acceptable par rapport aux normes exigées par la PE 2014.

Pour la recherche des germes spécifiques (*E.coli*), les résultats obtenus indiquent une absence totale de ces germes dans les deux produits.

Les produits sont conformes et présentent une très bonne qualité microbiologique et répondent aux normes exigées par la PE 2014. Ceci est dû peut être à l'origine synthétique des

matières premières qui est défavorable au développement microbologique, l'état hygiénique des équipements utilisés, l'emballage étanche au développement des micro-organismes, le personnel manipulateur qui applique les bonnes règles d'hygiène et le respect des bonnes méthodes de fabrication évitant toute contamination microbienne en cours de fabrication.

## Conclusion

Dans ce travail nous nous sommes intéressées au contrôle de qualité d'un anti inflammatoire non obligatoirement stérile sous forme de comprimés, Précortyl® 5mg produit par Sidal Dar El Beïda et la comparaison avec Nadcortyl® 5mg produit par Nadpharmadic, selon les méthodes d'analyse de la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique interne.

Les analyses réalisées sur le principe actif, les excipients ainsi que le produit fini, concernant aussi bien la pureté des matières premières que la quantité du principe actif dans le produit, traduisent une parfaite conformité des paramètres physicochimiques testés, les principaux étant les critères organoleptiques, l'identification et les essais.

D'un point de vue microbiologique, nous avons révélé une absence totale des germes recherchés tels que *E. coli* et une conformité aux normes décrites par la PE concernant les germes aérobies totaux.

La comparaison des deux produits finis Précortyl® 5mg et Nadcortyl® 5mg a révélé que les deux médicaments sont équivalents pharmaceutiquement.

Ces résultats confirment que Précortyl® 5mg est sans risque pour la santé du consommateur. Cependant, il est préférable d'effectuer des analyses de toxicologie in vivo afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament.

## Références bibliographiques :

- Aiache J.M., Aiache S. et Remoux R., 2001, Initiation à la connaissance du médicament, 4<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp 337.
- Aiache J.M., Beyssac E., Cardot J M., Hoffart V., Renoux R., 2008, initiation à la base du médicament, 5<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp28.
- Baronas Ph., 2006, Guide de l'Ultra propreté, 400 activités analysées, référence détaillées, 1000 entreprises contacts clés (France- Belgique –Suisse), 5<sup>ème</sup> édition, Prophyre, France, pp16.
- Bonnefoy C., Guillet F., Leyral G. et Verne-Bourdie E., 2002, Microbiologie et qualité dans industries agro-alimentaires, édition Doin, Genève, pp 245.
- Bourgeois J., Gariépy I., Julien J., Matté J., 1999, Précide de pharmacologie, édition du renouveau pédagogique INC, Montréal, pp 413.
- Bourgeois J., Gariépy Y., Julein J. et Matte J., 2001, Précis de pharmacologie, édition du renouveau pédagogique INC, Montréal, pp 96.
- Cheymol N. et Hoff M., 1999, La Microchimie : Techniques et expériences, édition De Boeck Supérieur, Canada, pp 77.
- Delarass C., 2007, Microbiologie pratique pour le laboratoire, édition Lavoisier, Paris, pp 476.
- Denine R., Kassa Dj., Benouniche N., Ouali A., 1989, COURS DE PHARMACIES GALENIQUE, OPU, Alger, pp 1.
- Faure S., 2009, Anti-inflammatoires stéroïdiens. Actualités pharmaceutiques Ŕ n° 487 Ŕ Juillet-Août 2009 ; disponible sur <https://www.sciencedirect.com>.
- Gaubert C., 19.01.2018, Inflammation : définition, causes, traitements, disponible sur <http://www.doctissimo.fr>.

- Gavrilovic M., Mognonot M J., Schwartz H., Gavrilovic C. et walach J., 1996, Manipulation d'analyse biochimique, 3<sup>ème</sup> édition, Doin éditeur, Genève, pp 59-354.
- Gazengel J.M. et Orecchioni A.M., 1999, Le préparateur en pharmacie, Guide théorique et pratique 2<sup>ème</sup> Tirage, édition Tec et doc Lavoisier, Paris, pp : 332-333-689.
- Hecquard P.,2010 ,les médicaments génériques, conseil national de l'ordre des médecins, France.
- Le Hir, 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp120-269.
- Le Juez V.,2001, Bonnes pratiques microbiologiques de laboratoires, STP pharma pratique technique réglementaire, Vol 11, pp 123.
- Lespagnol A., 1974, Chimie des médicaments,entreprise moderne d'édition, Paris, pp159.
- Levacher E., 2006, Pharmaco-théchnie industrielle, 2<sup>ème</sup> édition, Tec et Doc Lavoisier, France, pp673.
- Max W. et Robert A., Plantes thérapeutiques , Tradition pratique officinale, science et thérapeutiques , édition Tec et doc Lavoisier, Paris.
- Mathieu M., Fonteneau J., 2008, Le manuel du préparateur en pharmacie, édition Prophyre, Paris, pp 135.
- Pelletier A., 11 octobre 2016, Qu'est-ce qu'un médicament générique ?, disponible sur <https://www.sciencesetavenir.fr>.
- Pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition ,2008.
- Pharmacopée européenne 7<sup>ème</sup> édition ,2009.
- Pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition ,2010.
- Pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition ,2014.
- Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition ,2017.

- Pillon F., 2011, Les corticoïdes. Actualités pharmaceutiques Ŕ n° 503 Ŕ Février 2011, disponible sur <https://www.sciencedirect.com>.
- Pradeau D., 1992, Analyse pratique du médicament, édition Tec et Doc Lavoisier, Paris, pp 1067.
- Stora D., 2010, pharmacologie BP, 4<sup>ème</sup> édition, Wolters Kluwer, France, pp207.
- Vandeville P., 1985, Gestion et contrôle de la qualité, Edition AFNOR, France, pp21.
- Vaubourdolle M., 2013, Médicaments (Tome 4), 4<sup>ème</sup> édition. Wolters Kluwer SA, Le moniteur, France, pp 754-765.
- Vernozy C. et Rozand M.P., 2001, Escherichia coli, édition Tec et Doc Lavoisier, Paris, pp270.
- Wehrlé P., 2007, pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique, 1<sup>ère</sup> édition, Maloine, France, pp6, 96.

**Annexe 1 :****Matériel biologique :****Matières premières :**

Principe actif : Prédnisone.

Excipients : Amidon de maïs, Eau purifié, Povidone, Lactose Monohydraté.

Produits finis : Précortyl® 5mg, Nadcortyl® 5mg.

**Milieus de cultures :**

Milieu gélosé liquéfié à base de peptones de caséine de soja.

Milieu gélosé liquéfié Sabouraud.

Milieu liquide à base de caséine de soja (BCS).

Milieu liquide Mac Conkey.

Gélose Mac Conkey.

**Matériel non biologique :****Matériel et réactifs utilisés pour le contrôle physicochimique :**

Equipement :

Appareil de délitement .....Model (ERWEKA ZT3).

Agitateur de tube .....Model (Bioblock Scientific).

Agitateur .....Model (JOUAN).

Four à moufle .....Model (Nabertherm).

Hotte chimique aspirante .....Model (Captair).

Minéralisateur.....Model (Buchi West Digester B-440).

pH mètre .....Model (Mettler Toléдор).

Spectrophotomètre d'absorption UV.....Model (Shimadzo UV- 1800).

Friabilimètre .....Model (ERWEKA TA).

Polarimètre .....Model (Polartronic NH8).

Microscope.

Balance de pesée analytique.

Dessiccateur.

Verrerie variée.

**Annexe 4 :**

Solubilité :

Terme descriptifs	Volume approximatifs de solvants en (ml)
	par (g) de substance
Très soluble	< 1 g
Facilement soluble	1 à 10
Soluble	10 à 30
Assez soluble	30 à 100
Peu soluble	100 à 1000
Très peu soluble	1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

Calcul :

**Prédnisonne :**

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{\alpha}{P_e} \times v \times \frac{100}{(100 - \text{perte de dessiccation})}$$

$$\text{Pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{0.849}{0.1257} \times 25 \times \frac{100}{100 - 0.17}$$

$$\text{Pouvoir rotatoire spécifique} = 169.1$$

$$\text{PERTE \%} = \frac{(P_g + P_e) - P_f}{p_e} \times 100$$

$$\text{PERTE \%} = \frac{1.0876 - 1.0867}{0.5069} \times 100$$

$$\text{PERTE} = 0.17$$

$$T = \frac{DO}{[Ca] \times [Cb]} \times d \times \frac{100}{(100 - \text{la perte de dessiccation})}$$

$$T = \frac{0.8638}{\left(\frac{101.2}{100}\right) \times \left(\frac{2}{100}\right)} \times 10 \times \frac{100}{100 - 0.17}$$

$$T = 427.50$$

$$425 \longrightarrow 100\%$$

$$427.50 \longrightarrow T$$

$$T = 427.50 \times 100/425$$

$$T = 100.58$$

**Amidon de maïs :**

$$\text{PERTE \%} = \frac{(P_g + P_e) - P_f}{p_e} \times 100$$

$$\text{PERTE \%} = \frac{1.0973 - 1.0540}{1.003} \times 100$$

$$\text{PERTE \%} = 4.3$$

$$\% = \frac{P_f - P_i}{P_e} \times 100$$

$$\% = \frac{23.498 - 23.494}{1.039} \times 100$$

$$\% = 0.385$$

**Lactose monohydrate :**

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{\alpha}{P_e} \times v \times \frac{100}{(100 - \text{teneur en eau})}$$

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = \frac{5.167}{9.8} \times 100 \times \frac{100}{100 - 5.3}$$

$$\text{pouvoir rotatoire spécifique} = 55.67$$

$$\% = \frac{P_f - P_i}{P_e} \times 100$$

$$\% = \frac{31.204 - 31.203}{1.025} \times 100$$

$$\% = 0.09$$

**PVP K90 :**

$$\% = \frac{P_f - P_i}{P_e} \times 100$$

$$\% = \frac{21.488 - 21.487}{1.001} \times 100$$

$$\% = 0.09$$

**Précortyl® 5 mg :**

comprimés	Poids unitaire	comprimés	Poids unitaire
Cp1	147	Cp11	146
Cp2	148	Cp12	149
Cp3	151	Cp13	147
Cp4	146	Cp14	145
Cp5	146	Cp15	147
Cp6	150	Cp16	150
Cp7	147	Cp17	146
Cp8	151	Cp18	148
Cp9	146	Cp19	150
Cp10	149	Cp20	147

$$PM = \frac{\text{la somme de poids de 20 comprimés}}{20}$$

$$PM = 147.8 \text{ g}$$

$$\% \text{ Max} = \frac{P_{\text{max}} - PM}{PM} \times 100$$

$$\% \text{ Max} = \frac{151 - 147.8}{147.8} \times 100$$

$$\% \text{ Max} = 2.16$$

$$\% \text{ Min} = \frac{P_{\text{min}} - PM}{PM} \times 100$$

$$\% \text{ Min} = \frac{145 - 147.8}{147.8} \times 100$$

$$\% \text{ Min} = 1.89$$

$$\text{Taux de friabilité \%} = \frac{\text{poids initial} - \text{poids final}}{\text{poids initial}} \times 100$$

$$\text{Taux de friabilité \%} = \frac{6.552 - 6.538}{6.552} \times 100$$

$$\text{Taux de friabilité \%} = 0.21$$

$$T = \frac{DO E}{DO T} \times \frac{Pe T}{Pe E} \times D \times P$$

$$T = \frac{0.4617}{0.4662} \times \frac{50.1}{150.2} \times 0.1 \times 150$$

$$T = 4.95$$

### Nadcortyl® 5 mg :

comprimés	Poids unitaire	comprimés	Poids unitaire
Cp1	152	Cp11	148
Cp2	147	Cp12	151
Cp3	149	Cp13	150
Cp4	150	Cp14	150
Cp5	149	Cp15	148
Cp6	152	Cp16	146
Cp7	153	Cp17	150
Cp8	147	Cp18	153
Cp9	149	Cp19	152
Cp10	152	Cp20	150

$$PM = \frac{\text{la somme de poids de 20 comprimés}}{20}$$

$$PM = 150 \text{ g}$$

$$\% \text{ Max} = \frac{P \text{ max} - PM}{PM} \times 100$$

$$\% \text{ Max} = \frac{153 - 150}{150} \times 100$$

$$\% \text{ Max} = 2$$

$$\% \text{ Min} = \frac{P_{\text{min}} - PM}{PM} \times 100$$

$$\% \text{ Min} = \frac{146 - 150}{150} \times 100$$

$$\% \text{ Min} = 2.66$$

$$\text{Taux de friabilité } \% = \frac{\text{poids initial} - \text{poids final}}{\text{poids initial}} \times 100$$

$$\text{Taux de friabilité } \% = \frac{6.563 - 6.543}{6.563} \times 100$$

$$\text{Taux de friabilité } \% = 0.3$$

$$T = \frac{DO E}{DO T} \times \frac{Pe T}{Pe E} \times D \times PM$$

$$T = \frac{0.4775}{0.4772} \times \frac{50.5}{150.8} \times 0.1 \times 150$$

$$T = 5.02$$

## Annexe 3 :



Figure 1 : dissolutest



Figure 2 : Polarimètre



Figure 3 : Déliteur



Figure 4 : Duromètre



**Figure 5 :** Déssiccateur



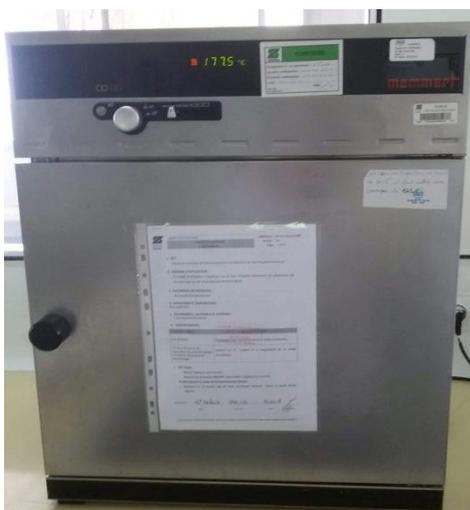
**Figure 6 :** Balance analytique



**Figure 7 :** spectrophotomètre UV visible



**Figure 8 :** Friabilimètre



**Figure 9 :** Etuve



**Figure 10 :** four à moufle



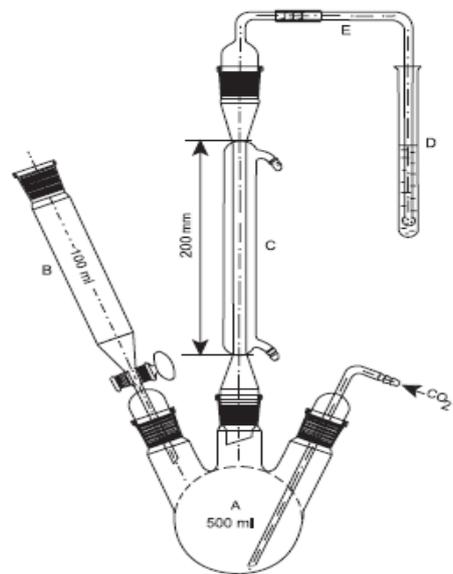
**Figure 11** : pH mètre



**Figure 12** : karl Fisher



**Figure 13** : Microscope



**Figure 14** : Appareil pour la détermination  
du dioxyde de soufre



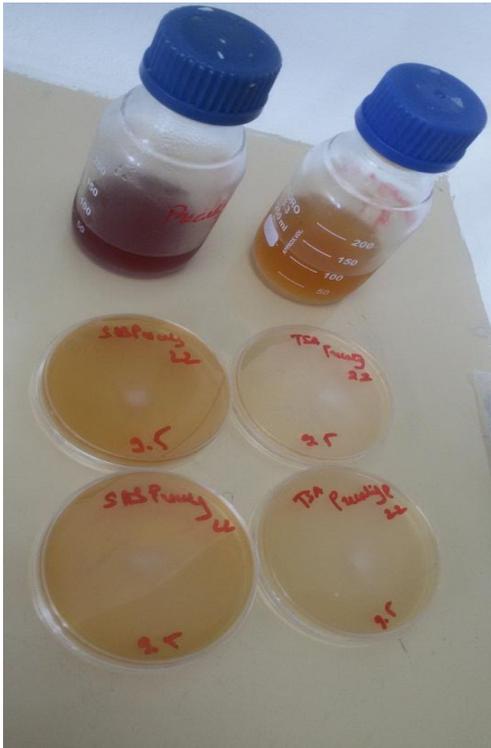
**Figure 15 :** Etuve



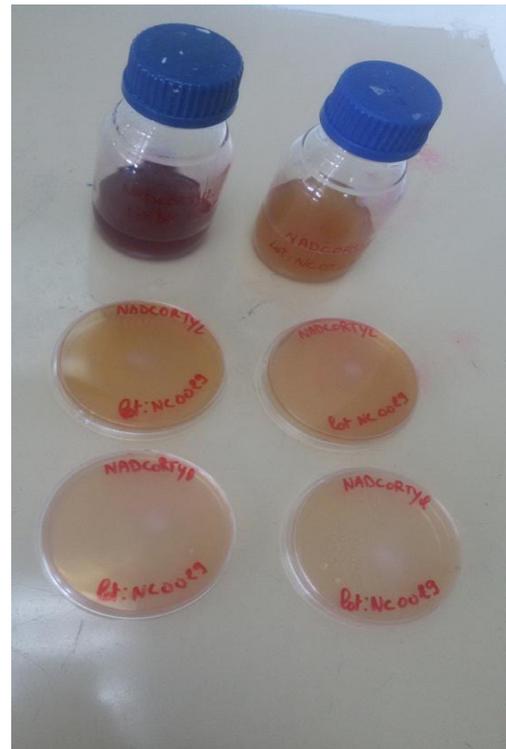
**Figure 16 :** Hotte à flux laminaire



**Figure 17 :** Bain Marie



**Figure 19** : résultats du contrôle microbiologique du Précortyl® 5mg



**Figure 20** : résultats du contrôle microbiologique du Nadcortyl® 5mg

**Annexe 2 :****Composition des milieux de cultures****• Milieu liquide de Mac Conkey**

- Hydrolysate pancréatique de gélatine 20,0 g
- Lactose monohydraté 10,0 g
- Bile de bœuf déshydratée 5,0 g
- Pourpre de bromocrésol 10 mg
- Eau purifiée 1000 ml

**• Milieu gélosé de Mac Conkey**

- Hydrolysate pancréatique de gélatine 17,0 g
- Peptones de viande et de caséine 3,0 g
- Lactose monohydraté 10,0 g
- Chlorure de sodium 5,0 g
- Sels biliaires 1,5 g
- Agar agar 13,5 g
- Rouge neutre 30,0 mg
- Violet cristallisé 1 mg
- Eau purifiée 1000 ml

**• Gélose Caséine soja**

- Tryptone 15g
- Peptone papainique de soja 5g
- Chlorure de sodium 5g
- Agar agar 15g
- Eau distillée 15 g

**• Solution tampon péptonée au chlorure de sodium pH 7**

- Phosphate monopotassique 3,6 g
- Phosphate disodique dihydraté 7,2 g
- Chlorure de sodium 4,3 g
- Peptone de viande ou de caséine 1,0 g
- Eau purifiée 1000 ml

**• Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja**

- Peptone pancréatique de caséine 17,0 g
- Peptone papainique de soja 3,0 g
- Chlorure de sodium 5,0 g
- Phosphate dipotassique 2,5 g
- Glucose monohydraté 2,5 g
- Eau purifiée 1000 ml

**• Milieu Sabouraud**

- Peptone10 g
- Glucose massé 20 g
- Agar-agar15 g
- Eau distillée (qsp) 1 000 ml
- vitamines et facteurs de croissance
- pH = 6,0

## Glossaire

**Hypokaliémie** : C'est un trouble hydro-électrolytique défini par un défaut de potassium dans le plasma sanguin : son diagnostic positif est affirmé par l'ionogramme plasmatique lorsque la kaliémie est inférieure à 3,5 mmol/L. Comme l'hyperkaliémie, elle peut menacer la vie par la survenue de troubles du rythme cardiaque si elle n'est pas traitée.

**L'amyotrophie** : Désigne une atrophie musculaire, une diminution du volume du muscle. Elle concerne plus spécifiquement les muscles striés squelettiques, qui sont les muscles sous contrôle volontaire.

**Les myopathies** : sont des maladies neuromusculaires, dont elles forment un sous-groupe, se traduisant par une dégénérescence et une nécrose du tissu musculaire. Elles peuvent être congénitales, héréditaires ou acquises.

**Le rythme circadien** : est étudié par la chronobiologie. Le rythme circadien est l'étude d'une période de 24h pendant lesquelles un certain nombre de mécanismes biologiques et physiologiques se répètent.

**Cycle nyctéméral** : un cycle biologique influencé par l'intensité de la lumière naturelle et la production de mélatonine pour gérer les rythmes éveil-sommeil. Il concerne toutes les espèces vivantes qui sont influencées dans leur cycle par la luminosité du soleil et la température, comme les hommes, les animaux diurnes ou nocturnes.

**Nicols** : est un polariseur séparant un rayon lumineux en deux rayons de polarisation différentes.

**Attrition** : est la séparation de particules ou usure de matériaux par frottement et par chocs. C'est le synonyme de l'abrasion.

**Stéréochimie** : est l'étude de l'arrangement spatial des molécules, qui leur confère des propriétés particulières. Dans ce but, les chimistes ont imaginé plusieurs présentations bidimensionnelles permettant de visualiser ces conformations tridimensionnelles.

### **I-Etude bibliographique :**

#### **1-Généralités :**

En 2016, le marché mondial du médicament est évalué à environ 941 milliards de dollars de (chiffre d'affaires) et est en croissance de 3 % par rapport à 2015. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques (Baronas, 2006).

L'industrie pharmaceutique algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance (Le Hir, 2001).

La fabrication et le conditionnement de ce produit pharmaceutique nécessite des contrôles physico- chimiques et microbiologiques, à différentes étapes afin d'assurer une qualité ultérieure optimale.

#### **1.1-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 corriger, modifier ou restaurer les fonctions organiques ». (Denine et al., 1989).

#### **1.2-Composition :**

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué par un ou plusieurs principes actifs, des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnements (Le Hir 2001).

### 1.2.1-Principe actif :

Selon la pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, le principe actif (ou substance actif) est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques (Aiche et al., 2008).

### 1.2.2-Excipients ou substances auxiliaires :

Les substances auxiliaires sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs (Le Hir, 2001). La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication (Le Hir, 2001).

### 1.3-Médicament de référence et médicament générique :

Les différences entre le médicament générique et le médicament princeps (de référence) ne doivent en aucun cas porter sur la qualité et la quantité des principes actifs, qui conditionne l'efficacité du produit. En revanche, un médicament générique peut se distinguer du médicament original par sa composition en excipients (Pelletier, 2016).

**1.4-Médicament générique :** selon le rapport de l'Académie de Pharmacie française, un médicament générique est un produit qui "a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées" (Pelletier, 2016).

Selon Wehrlé (2007), on distingue trois types de générique :

**-Copie-copie :** c'est la copie conforme du médicament original (même(s) principe(s) actif(s), même forme galénique et même excipients).

**-Médicaments essentiellement similaires :** l'excipient change mais ni le(s) principe(s) actif(s), ni sa (leur), quantité ni la forme galénique ne change. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

**-Médicaments assimilables** : la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule) et la forme chimique du principe actif change aussi (sel au lieu de base) ; ces génériques doivent prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

### **1.5-Autorisation de mise sur le marché des génériques :**

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les laboratoires pharmaceutiques déposent pour cela un dossier de demande d'AMM qui comporte trois parties : pharmaceutique, toxicologique et clinique. Cependant pour le générique dont le brevet de sa spécialité de référence est tombé dans le domaine public, les parties clinique et toxicologique sont parfaitement connues. La commission d'AMM n'exige donc du laboratoire génériqueur que le dossier pharmaceutique concernant la qualité et l'origine de la matière première ainsi que les procédés de fabrication. Ce dossier est complété par une étude de bioéquivalence en comparaison avec le produit de référence (Stora, 2010)

### **1.6-Devenir d'un médicament dans l'organisme :**

Les médicaments sont des produits étrangers à l'organisme (xénobiotiques). Contrairement aux métabolites physiologiques, formés pour la majorité d'entre eux en permanence et éliminés de même. Ils sont administrés d'une façon plus ou moins discontinue dans le temps. L'étude de leur devenir dans l'organisme (résorption, fixation tissulaire, voies d'élimination, durée de l'action, etc.) est donc indispensable pour optimiser leur prescription (Vaubourdolle, 2013).

#### **1.6.1-Absorption :**

L'absorption est l'étape permettant au principe actif de gagner la circulation générale à partir de son site d'administration. Elle est notamment conditionnée par des propriétés physico-chimiques propres au principe actif, par la présentation galénique du produit et par des paramètres propres au patient (Vaubourdolle, 2013).

#### **1.6.2-Distribution :**

Cette phase correspond à l'ensemble des processus de répartitions des principes actifs dans l'organisme à partir de la circulation systémique. Elle est évidemment dépendante des caractéristiques physico-chimiques du produit (Vaubourdolle, 2013).

La phase de distribution est conditionnée par la différence d'affinité du principe actif pour les protéines plasmatiques (notion de liaison plasmatique) et tissulaires (récepteurs membranaires par exemple), par sa liposolubilité, par l'irrigation des organes. On définit une demi-vie de distribution qui correspond au temps requis pour que la moitié d'une dose d'un principe actif donné soit distribuée dans l'organisme. Au plan mathématique, cette demi-vie est reliée à la constance de vitesse de distribution (Vaubourdolle, 2013).

### 1.6.3-Métabolisme :

L'élimination d'un principe actif est généralement précédée de réactions métaboliques ayant notamment, mais non exclusivement, pour siège le foie. Ces réactions sont destinées à le rendre plus hydrophile avant son élimination urinaire (Vaubourdolle, 2013).

### 1.6.4-Elimination :

La clairance totale (plasmatique ou corporelle) quantifie l'élimination globale du médicament, quelle que soit la voie d'élimination (urinaire, biliaire, ou autre). Il s'agit du volume de plasma totalement épuré du principe actif par unité de temps :

Vitesse instantanée d'élimination = (clairance) × (concentration plasmatique instantanée)

Cette clairance totale est la somme des clairances partielles (propres à chacun des modes d'élimination du principe actif). En général, il s'agit de la somme des clairances rénale et hépatique.

La clairance propre à un organe donné est définie par :

Clairance de l'organe =

(débit de perfusion sanguine dans l'organe) × (coefficient d'extraction)

$$\text{Coefficient d'extraction} = \frac{\text{concentration à l'entrée de l'organe} - \text{concentration à la sortie de l'organe}}{\text{concentration à l'entrée de l'organe}}$$

Le risque d'utilisation de médicament nocif ou de mauvaise qualité doit être parfaitement nul car il peut entraîner trop souvent des dommages aux patients. Les problèmes d'innocuité des médicaments sont dus à une mauvaise qualité des matières premières, à des conditions inappropriées de fabrication, de manipulation ou de stockage et à des contaminations accidentelles. Pour s'assurer de la conformité des médicaments, il faut toujours suivre un système d'assurance de qualité au cours de procédés de fabrication. A cet effet, le contrôle des

produits finis serait primordial et qu'il consiste à tester des échantillons représentatifs de médicaments par rapport à des normes de qualité spécifiques (Vaubourdolle, 2013).

**2-Vocabulaires de la qualité :** nous présentons dans cette partie les définitions de quelques termes relatifs à la gestion de la qualité :

### **2.1-Assurance qualité :**

Définition selon les normes AFNOR NF X 50-111 :

« L'assurance de la qualité est mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématique destinée à donner confiance en l'obtention de la qualité requise ».

**Approprié :** signifie que l'ensemble des dispositions préétablies est adapté à la fonction et à l'usage prévu d'un produit ou d'un service.

**Donner confiance :** consiste un objectif et implique une motivation qui concernent les diverses activités développées, au sein de l'entreprise comme chez le client, sur le plan individuel comme sur le plan collectif (Vandeville, 1985).

### **2.2-But de l'assurance de la qualité :**

On a souvent intérêt à faire remonter les contrôles effectués sur le produit le plus en amont possible.

Mieux les remplacer par des mesures préventives d'organisation, évitant les anomalies.

### **2.3-Doubles avantages sur le plan de la sécurité et du coût :**

Sur le plan de la sécurité : c'est à leur origine que l'on peut le mieux déceler les causes d'erreurs et par la suite, les éviter.

Sur le plan de coût : les anomalies et leurs conséquences sont d'autant moins coûteuses qu'elles sont décelées plus tôt.

Elle n'a pas l'objectif d'augmenter la qualité parce que le niveau de la qualité est établi une fois pour toute, mais elle nous garantit une plus grande régularité et plus grande fiabilité, et par conséquent son objectif est ne plus laisser la moindre place à l'erreur (le Hir, 2001)

**2.4-Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :** Les BPF constituent un des éléments de l'assurance de qualité. Elles garantissent que les produits soient fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes adoptées à leur emploi et requises par l'AMM.

Ces recommandations décrivent les différents objectifs minimums à attendre en matière d'organisations, du personnel, de matériel et des locaux, de matières premières, de méthodes ainsi que les modalités de contrôle nécessaire : contrôle des matières premières, contrôle au cours de fabrication et contrôle des produits finis (Wehrlé, 2007)

### **2.5-Définition de la qualité :**

Selon la norme ISO 9000 : la qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à : satisfaire les exigences spécifiées. L'assurance qualité permet de garantir au client que ses exigences sont respectées à : tous les stades de la fabrication du produit.

La définition retenue par l'AFNOR dans la norme NF X 50-109 est la suivante : « la qualité d'un produit ou d'un service est son aptitude de satisfaire les besoins des utilisateurs ».

Le produit de qualité est donc celui qui donne aussi complète satisfaction que possible à son utilisateur, tant par ses propriétés et ses performances techniques que par son prix, sa disponibilité, sa sécurité d'emploi, sa durée de vie, sa facilité d'entretien et son délai d'acquisition (Vandeville, 1985).

### **2.6-Définition de contrôle :**

Le mot contrôle peut être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies (Le Hir, 2001).

**2.6.1-Contrôle de la qualité :** il consiste à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication de laboratoire de contrôle. Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et comparer les résultats obtenus avec les spécifications établies : il s'agit d'une vérification de conformité à des exigences spécifiées dans le dossier d'AMM ou dans les pharmacopées qui permet la libération du lot ou son refus. Le contrôle qualité est le garant de la fiabilité des résultats et de la traçabilité des lots (Wehrlé, 2007).

### **2.6.2-Contrôle de la qualité d'un médicament :**

Il consiste à mesurer un ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies (Le Hir, 2001).

### ✓ **Physico-chimique :**

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physico-chimiques du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament (Le Hir, 2001).

### ✓ **Microbiologique :**

Selon la pharmacopée européenne :

La présence de certains microorganismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les Bonnes Pratiques de Fabrication au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques.

Préparations pour administration par voie orale ou rectale.

— Dénombrement des germes aérobies viables totaux. (Au maximum 10<sup>3</sup> bactéries et 10<sup>2</sup> moisissures et levures par gramme ou par millilitre.

— Absence d'*Escherichia coli* dans 1 g ou 1 ml.

Les principes généraux d'assurance de la qualité s'appliquent au laboratoire de microbiologique (Le Juez, 2001), dont l'objectif du contrôle est de garantir la sécurité hygiénique, (Bourgeois et al., 2001).

Parmi toute la panoplie de médicaments connus et ayant prouvé leur efficacité thérapeutique, figurent les anti-inflammatoires : ce sont des médicaments qui peuvent réduire la douleur, l'inflammation, et dans certains cas, la fièvre.

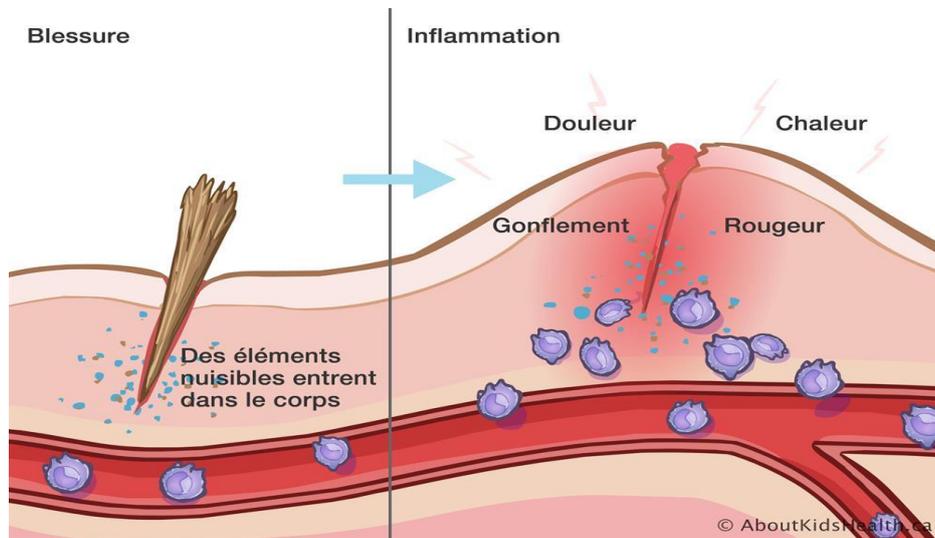
### **3-Inflammation :**

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression (allergie, infection, blessure...) et qui peut parfois devenir délétère lorsqu'il est victime d'un dysfonctionnement.

L'inflammation est un mécanisme de défense de première ligne face à une agression. Elle a pour objectif de reconnaître, détruire et éliminer toutes les substances qui lui sont étrangère (Gaubert, 2018).

### 3.1-Causes d'inflammation :

L'agression qui cause l'inflammation peut être une infection, c'est-à-dire l'intrusion d'un agent pathogène comme une bactérie ou un virus. Cela peut aussi être une lésion physique, comme une blessure ou une pique d'insecte. L'inflammation peut également être causée par une fausse menace : c'est le cas lors des réactions allergiques par exemple, mais également dans les maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes. L'organisme de ceux qui en souffrent lutte en continu contre des menaces inexistantes... portant préjudice à leur propre intégrité, et ultimement à leur survie (Gaubert, 2018).



**Figure1** : Cause et conséquences d'une réaction inflammatoire.

### 3.2-Rôle de l'inflammation :

Son rôle bénéfique est dû au fait que la réaction inflammatoire agit comme un signal d'alerte permettant à l'organisme de mobiliser très rapidement les cellules phagocytaires.

Elles détruisent rapidement les bactéries éventuellement présentes au niveau de la lésion et empêchent ainsi leur dissémination et l'extension de l'infection. Elles éliminent également les cellules lésées et préparent le processus de cicatrisation. (Gazengel et Orecchioni, 1999).

Son rôle néfaste se traduit par une destruction tissulaire locale.

L'expulsion dans le milieu extracellulaire du contenu très acide et riche en enzyme des vacuoles de digestion entraîne la destruction des phagocytes eux même, et environnantes avec formation de pus et d'une lésion tissulaire importante, pouvant aller jusqu'à la nécrose (Gazengel et Orecchioni, 1999).

### **3.3-But d'utilisation des anti-inflammatoires :**

C'est de suspendre ou de ralentir la réaction inflammatoire. Ils sont utilisés lorsque la réaction inflammatoire est exagérée et chronique ou associée à des phénomènes immunologiques (Gazengel et Orecchioni, 1999).

### **3.4 -Classification :**

Les anti-inflammatoires se répartissent en 2 grandes classes : les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticoïdes) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS).

#### **❖ Anti-inflammatoires stéroïdiens :**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent des analogues structuraux du cortisol. Le cortisol est une hormone sécrétée par les zones fasciculée et réticulée de la corticosurrénale, sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il possède des effets physiologiques variés et joue notamment un rôle dans la réponse au stress. Il possède de multiples fonctions métaboliques et, en particulier, permet la mobilisation rapide des réserves énergétiques de l'organisme : glucides, lipides, protides. Son action hyperglycémisante rend compte de son appellation de glucocorticoïde, par opposition aux minéralocorticoïdes comme l'aldostérone. La sécrétion du cortisol suit un rythme circadien caractéristique (Faure, 2009).

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH (hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine) libérée, selon un cycle nyctéméral, par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cortisol, qui est un glucocorticoïde endogène, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale. Les corticoïdes de synthèse se distinguent des hormones naturelles par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et un moindre effet minéralo-corticoïde. Tous les corticoïdes ont une activité hormonale dite résiduelle, en exerçant plusieurs effets (Pillon, 2011).

### **3.5-Classification des corticoïdes :**

Il faut distinguer les glucocorticoïdes naturels et les glucocorticoïdes de synthèse.

Les glucocorticoïdes naturels :

Les glucocorticoïdes naturels (cortisone ou hydrocortisone) : sont utilisés essentiellement dans l'hormonothérapie substitutive des insuffisances surrénales. L'hémi succinate d'hydrocortisone a, quant à lui, un effet très rapide et doit donc être réservé aux urgences.

**3.5.1-Glucocorticoïdes de synthèse :**

Ils ont une activité majorée afin de permettre une meilleure action anti inflammatoire et leurs effets minéralocorticoïdes sont réduits (tableau I). Ils sont utilisés dans les autres indications thérapeutiques (anti-inflammatoires, immunosuppressives, anti allergiques) et sont définis en :

- corticoïdes à effets courts (prédnisone, prédnisolone, méthylprédnisolone), de pouvoir anti-inflammatoire 4 à 5 fois supérieur à celui du cortisol.
- corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone, paraméthasone), de pouvoir anti-inflammatoire 5 à 10 fois supérieur à celui du cortisol.
- corticoïdes à effets prolongés (bêtaméthasone, dexaméthasone, cortivazol), de pouvoir anti inflammatoire 25 à 30 fois supérieur à celui du cortisol (jusqu'à 60 fois pour le cortivazol) (Pillon, 2011).

**Tableau I : Activité des glucocorticoïdes.**

<b>Molécule</b>	<b>Equivalent de dose (à 20 mg de cortisone)</b>	<b>Effet anti-inflammatoire</b>	<b>Effet minéralo-corticoïde</b>	<b>Demi-vie</b>
Bétaméthasone	0,75 mg	30	0	36-54 heures
Cortisone	25 mg	1	0,8	8-12 heures
Cortivazol	–	6	0	–
Dexaméthazone	0,75 mg	30	0	>60 heures
Méthylprédnisolone	4 mg	5	0,5	36-54 heures
Prédnisolone	5 mg	4	0,8	18-36 heures
Prédnisone	5 mg	4	0,8	18-36 heures
Triamcinolone	4 mg	5	0	36-54 heures

### 3.6-Propriétés thérapeutiques :

#### ❖ Une action anti-inflammatoire :

L'activité anti-inflammatoire s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire, se manifestant à des doses faibles (0,1 mg/kg/jour d'équivalent prédnisone). Les corticoïdes diminuent :

- la production de cytokines pro-inflammatoires.
- la synthèse d'autres médiateurs de l'inflammation et inhibent l'action des molécules d'adhésion.
- la différenciation et l'activité anti-infectieuse des macrophages.

#### ❖ Une action antiallergique et immunosuppressive :

Ces deux actions nécessitent des posologies plus élevées que l'action anti-inflammatoire. Les corticoïdes diminuent le nombre de lymphocytes T circulants, ainsi que la production, la prolifération et la fonction des lymphocytes T Helpers, supresseurs et cytotoxiques.

#### ❖ Une action vasoconstrictrice :

Les corticoïdes possèdent un effet vasoconstricteur propre et indépendant des effets précédents, en particulier au niveau des petits vaisseaux cutanés. Ils diminuent la perméabilité capillaire (Pillon, 2011).

### 3.7-Effets secondaires des glucocorticoïdes :

Les effets secondaires des glucocorticoïdes sont semblables aux manifestations de l'hypercorticisme.

#### • L'intolérance au glucose et diabète sucré :

Les glucocorticoïdes peuvent induire l'apparition d'un diabète sucré, ou aggraver plus ou moins sévèrement un diabète préexistant.

#### • La rétention hydrosodée :

La rétention hydrosodée est liée à l'activité minéralocorticoïde résiduelle. Elle est proportionnelle à la dose administrée, plus ou moins importante selon les individus et le

produit administré. Elle s'accompagne d'une hypokaliémie au cours des traitements prolongés.

- **L'obésité facio-tronculaire :**

Les glucocorticoïdes déterminent une prise de poids en augmentant l'appétit et une obésité particulière par sa répartition (tronc, face, cou).

- **Les effets secondaires digestifs**

Le risque d'ulcère gastroduodéal est augmenté par la corticothérapie, même si la toxicité digestive des corticoïdes est bien inférieure à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'association des corticoïdes et des AINS augmentant le risque, elle n'a pas lieu d'être.

- **L'amyotrophie et la myopathie cortisonique :**

Il s'agit d'un effet secondaire fréquent des traitements prolongés, dépendant de la dose administrée. Les patients placés sous glucocorticoïdes doivent adopter un régime hypercaloroprotidique.

- **Les effets secondaires cutanés :**

Les manifestations cutanées consistent en acné, hirsutisme et vergetures pourpres du tronc. À la longue, peuvent survenir une fragilité cutanée parfois sévère, des ecchymoses, ainsi qu'un retard de cicatrisation.

- **Les effets secondaires oculaires :**

La cataracte postérieure est un effet secondaire fréquent des traitements prolongés par les corticoïdes.

La corticothérapie peut aggraver un glaucome aigu ou chronique. Un contrôle ophtalmologique peut être indiqué avant l'institution d'un traitement prolongé.

- **L'ostéonécrose aseptique :**

L'ostéonécrose aseptique intéresse en premier lieu la tête fémorale, mais également la tête humérale et les condyles tibiaux. Il s'agit d'un effet secondaire rare, mais grave par ses

conséquences. Il dépend de la dose et est d'autant plus redoutable qu'il peut survenir dès le début du traitement.

- **L'ostéoporose :**

Le mécanisme de l'ostéoporose est complexe (diminution de l'absorption intestinale et augmentation de l'élimination rénale du calcium, effet inhibiteur sur le métabolisme ostéoblastique). La perte osseuse est rapide et précoce, seulement partiellement régressive à l'arrêt du traitement. La déminéralisation est constante pour des doses supérieures à 0,1 mg/kg/jour d'équivalent prédnisolone.

- **Les effets secondaires psychologiques :**

Le retentissement psychologique est un effet fréquent, proportionnel à la dose administrée, survenant plus souvent sur le mode euphorique que dépressif. Il peut aboutir à la décompensation grave d'une maladie bipolaire.

Le retard de croissance spécifique de l'enfant et de l'adolescent, qui relève d'un mécanisme multifactoriel. Il s'agit d'une conséquence redoutable de la corticothérapie prolongée de l'enfant (Pillon, 2011).

- **Infection :**

L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes expose à un risque infectieux accru d'origine bactérienne (pyogène, mycobactéries atypiques), virale (HSV, VZV) ou parasitaire (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, etc) (Vaubourdolle, 2013).

### **3.8-Précaution d'emploi :**

- **Corticothérapie courte :**

La posologie usuelle est de 1 à 2mg/kg/j en 1 prise matinale ; lorsque le traitement n'excède pas 10 jours, l'arrêt brutal est possible, et aucune surveillance particulière n'est préconisée. (Vaubourdolle, 2013).

- **Corticothérapie au long cours :**

Lorsque les corticoïdes sont administrés sur une période prolongée (pouvant aller jusqu'à plusieurs mois, voire plusieurs années), une surveillance médicale (Régime alimentaire, surveillance clinique, biologique, osseuse, ophtalmologique et digestive) étroite est de mise.

(Vaubourdolle, 2013).

Parmi les différentes formes des médicaments, on a la forme sèche : Comprimés :

Les comprimés sont définis à la pharmacopée française comme étant « des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ».

Les comprimés sont destinés le plus souvent à être absorbés par voie orale (per os) mais, il en existe également qui sont destinés à un usage buccal. Il existe des comprimés stériles destinés à être implantés en sous-cutané appelés aussi pellets. De même, il existe des comprimés destinés à l'usage gynécologique ou d'autres destinés à la préparation de solutés pour usage externe.

Le comprimé est donc une forme pharmaceutique particulièrement utilisée, ayant de nombreux avantages.

**Tableau II** : comprimés : avantages et inconvénients

<b>Avantages des comprimés</b>	<b>Inconvénients des comprimés</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dosage précis du (des) principes(s) actif (s)</li> <li>-Forme intéressante pour administrer des principes actifs peu solubles</li> <li>-Administration aisée</li> <li>-Possibilité de masquer une saveur désagréable</li> <li>-Nombreuses possibilités de contrôle de la libération</li> <li>-Conditionnement et stockage facile</li> <li>-Bonne conservation (produit sec)</li> <li>-Production industrielle à faible coût</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Incorporation possible de faibles quantités de principes(s) actif(s) liquide(s)</li> <li>-Formes concentrées parfois toxiques pour le tube digestif (ex : aspirine), mais possibilité de limiter les effets indésirables locaux par des articles galéniques</li> <li>-Difficultés d'administration chez les patients ayant des problèmes de déglutition (sujets âgés, enfants)</li> <li>-Problème parfois pour utilisation chez les patients porteurs de sonde gastrique ; risque d'adhérence à la paroi œsophagienne</li> <li>-Difficultés de formulation initiale</li> </ul>

**4-Caractéristiques des deux produits :**

Précortyl® 5 mg et Nadcortyl® 5 mg sont des génériques essentiellement similaires à leurs références Cortancyl® 5 mg, ils se composent tous d'un seul et même principe actif « prédnisone », et la partie variant réellement entre eux étant leur composition en excipients.

**Tableau III :** Présentation des deux médicaments Précortyl<sup>®</sup> 5 mg et Nadcortyl<sup>®</sup> 5 mg

	Produit suivi	Produit à comparer
Nom du produit	Précortyl <sup>®</sup> 5 mg	Nadcortyl <sup>®</sup> 5 mg
Laboratoire titulaire	Groupe Sidal Usine Dar El-Beida Algérie	SARL Nadpharmadique Production - Constantine.
Forme galénique	comprimés blancs, biconvexes.	comprimés blancs sécables, biconvexes.
Voie d'administration	Voie orale	Voie orale
Composition	Principe actif : Prédnisone Excipients : Amidon de maïs Eau purifié Lactose Monohydraté Povidone K90	Principe actif : Prédnisone Excipients : Carboxyméthyl d'amidon sodique Cellulose microcristalline Dioxyde de silice colloïdal Lactose Starlac Stéarate de magnésium
Présentation	Boîte de 30 comprimés	Boîte de 30 comprimés

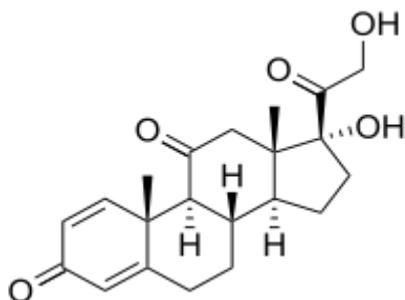
#### 4.1-Composition du Précortyl<sup>®</sup> 5 mg :

Ce médicament est composé d'un seul principe actif et 4 excipients :

##### Principe actif :

**Prédnisone « Prednisonum »**

##### Structure chimique :



La pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition identifie le prédnisone comme suit :

Dénomination chimique : 17,21-Dihydroxypregna-1,4-diène-3,11,20-trione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

Formule brute : C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>

Poids moléculaire : 358,4.

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

**Les excipients :**

La pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition identifie les excipients comme suit :

**Amidon de maïs « Maydis amyllum »**

Aspect : poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

**Eau purifié : « Aqua purificata »**

Formule brute : H<sub>2</sub>O

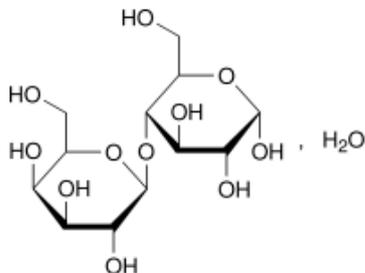
Poids moléculaire : 18,02

Aspect : liquide limpide et incolore.

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

**Lactose monohydraté : « Lactosum monohydricum »**

**Structure chimique :**



Dénomination chimique : O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose monohydraté

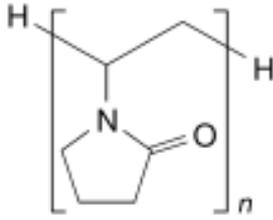
Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, H<sub>2</sub>O

Poids moléculaire : 360,3

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

**Povidone : Povidonum**

**Structure chimique :**



Dénomination chimique :  $\square$ -Hydro- $\square$ -hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthylène] ; consiste en polymères linéaires de la 1-éthénylpyrrolidin-2-one.

Formule brute :  $C_{6n}H_{9n}+2N_nO_n$

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

### 5-Préparation :

**5.1-La pesée :** l'atelier de fabrication d'usine reçoit les matières premières pesées et étiquetées du magasin central.

### 5.2-Préparation du granulé :

**5.2.1-Tamisage des matières premières :** le tamisage se fait sur grille de 1 mm d'ouverture de maille.

### 5.2.2-Chargement des matières premières dans la cuve collette (phase interne) :

**5.2.2.1-Mélange des poudres :** introduire les matières premières selon un ordre, mélanger les poudres pendant 10 min à la vitesse 98 tours par min.

**5.2.2.2-Mouillage et granulation :** incorporer la solution de mouillage, soient 20 litres de l'eau purifié à l'aide d'une pompe de pulvérisation, dont le mélangeur granulateur contenant essentiellement le mélange des poudres.

La vitesse du mélangeur est de 98 tours/min pendant 30 min. à la fin du mouillage rajouter 30 sec d'agitation avec une vitesse de 129 tours /min.

**5.2.2.3-Démassage :** démasser le grain à l'aide d'une grille de 2 mm d'ouverture de maille.

**5.2.2.4-Séchage :** mener le grain dans des plateaux en inox recouvertes dans des papiers blanc sans trop les charger, laisser sécher dans l'étuve à 50 c° pendant 1 heure.

- Contrôler l'humidité résiduelle de granulé qui doit être entre [2,5-3,5] %.

**5.2.3-Calibrage du grain :** le grain séché est calibré sur le calibre oscillant FREWITT, avec une ouverture de 1mm ; en déterminant le taux d'humidité du grain calibré entre 3% à 4,5%.

**5.2.4-Lubrification et mélange finale :** transférer la totalité de grain calibré dans le mélangeur granulateur COLLETTE ; incorporer une quantité exacte de Stéarate de

magnésium et mélanger pendant 5 min à la vitesse de 98 tours /min.

Pesée du granulé : recueillir le granulé dans des fûts en inox munis de sacs en polyéthylène.

on doit :

- Etiqueter les fûts.
- Tarer les fûts.
- Peser les fûts et donner la masse nette de granulé.

Prélever un échantillon pour une analyse physico-chimique avant la compression.

Rendement du mélange final :

$$98\% \leq \frac{\text{masse nette du granulé obtenu}}{\text{poids ordonnancé}} \times 100 \leq 102\%$$

**5.3-Compression :** le grain est comprimé sur machine rotatoire type KILIAN S 250, équipée de 32 pompons ronds biconvexes (bombés) de 7 mm de diamètre. Régler la force de compression, l'uniformité du poids et la dureté pour réaliser des comprimés de 150 mg.

Pesée des comprimés : recueillir les comprimés dans des fûts en inox munis de sacs en polyéthylène, on doit :

- Etiqueter les fûts.
- Tarer les fûts.
- Peser les fûts et donner la masse nette des comprimés.

Prélever un échantillon pour une analyse physico-chimique avant le conditionnement.

Rendement de l'étape de compression :

$$98\% \leq \frac{\text{masse nette des comprimés obtenues}}{\text{masse nette du granulé}} \times 100 \leq 102\%$$

**5.4-Conditionnement :**

- Conditionnement primaire : est réalisé sous blisters sous la thermo formeuse dans les films.
- Conditionnement secondaire : se fait manuellement dans des étuis carton contenant :
- 01 prospectus.

- 03 plaques thermoformées de 10 comprimés chacune.

-01 vignette avec bonde verte.

Etablir, viser et enregistrer la demande d'analyse physico-chimique, microbiologique et les transmettre au labo contrôle qualité.

Rendement de conditionnement :

$$99\% \leq \frac{\text{nombre de boîtes livrées au magasin}}{\text{nombre de boîtes livrées au conditionnement}} \times 100 \leq 101\%$$

Rendement final :

$$98\% \leq \frac{\text{nombre de boîtes livrées au magasin}}{\text{nombre de boîtes ordonnancées}} \times 100 \leq 105\%$$

**Remarques :**

-Avant chaque préparation il faut faire un nettoyage et il faut vérifier l'efficacité de nettoyage par l'analyse physico-chimique de l'eau de rinçage (le pH et les impuretés).

-Avant toute opération il faut vérifier la propreté des matériels et des locaux.

-Avant chaque préparation il faut vérifier et lire l'étiquetage des matières premières.

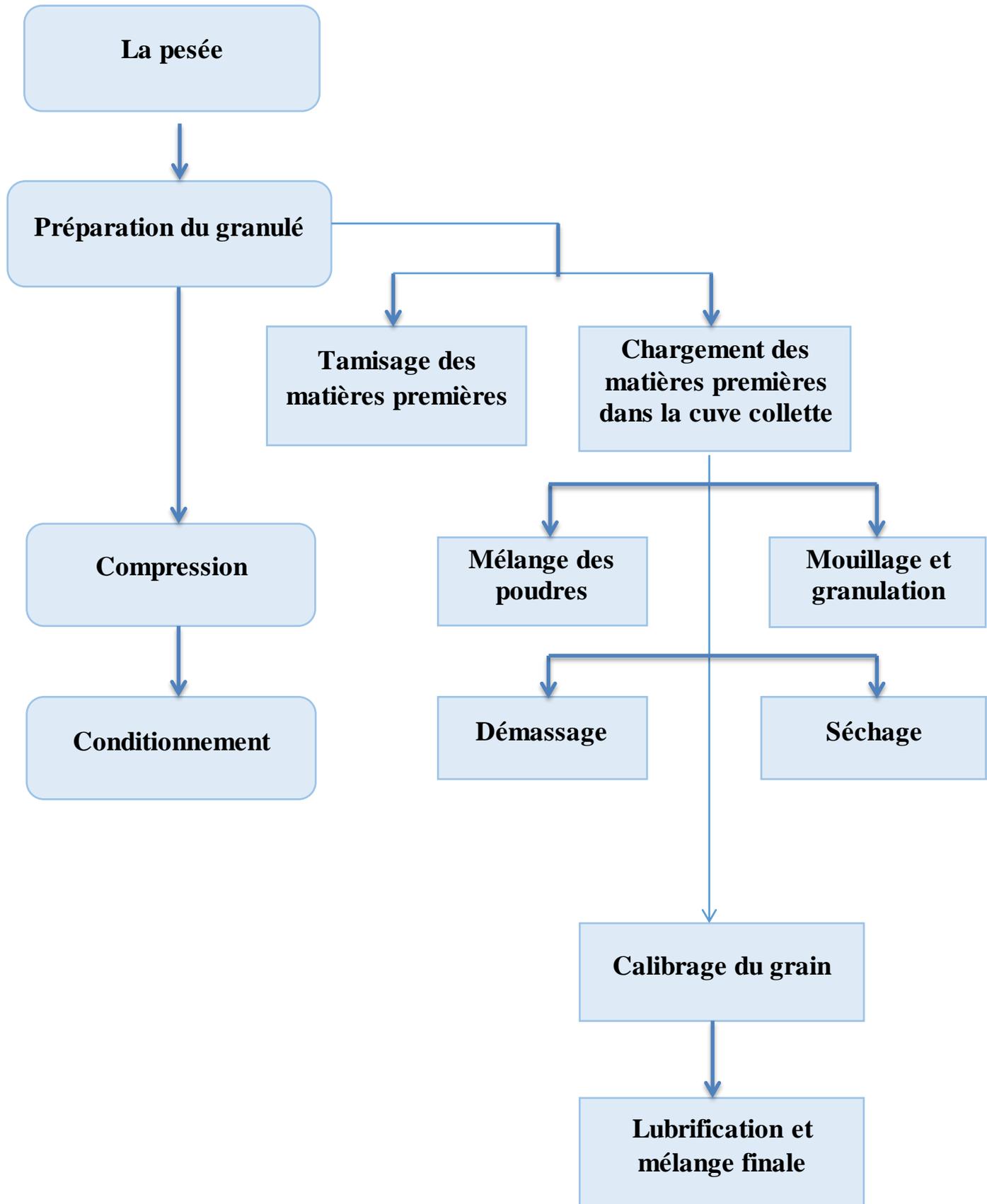


Figure 2 : Les différentes étapes de production du Précortyl® 5 mg.



## **Abréviations**

AFNOR : Association Française de Normalisation.

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BCS : Bouillon Caséine Soja.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

C : Conductivité.

cp : Comprimé.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.

ISO : International Organization for Standardization.

PA : Principe Actif.

Pb : Plomb.

PE: Pharmacopée Européenne.

PF : Produit Fini.

PVP : Povidone.

R1 : Dilue une fois.

SARL : Société A Responsabilité Limitée.

SCR : Substance Chimique de Référence.

TSA : Trypticase Soja Agar.

UFC : Unité Formant Colonie.

µS : Microsiemens.

® : Marque Déposée.