

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA



Faculté de Technologie  
Département de Génie des Procédés



# Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

## Master

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie pharmaceutique

Présenté par :

**OUKIL Djamila**

### Thème

**Contrôle qualité et étude de stabilité sur le sirop  
Augmentin PPSB 60 ml d'Amoxicilline  
100mg/12,5 par ml**

Devant les membres du Jury composé de :

M<sup>me</sup> N. BELHADJ ; Présidente  
M<sup>me</sup> Z. BOUARICHE ; Examinatrice  
M<sup>me</sup> H. BELKACEMI ; Promotrice  
M<sup>r</sup> M.Asli ; Co-promoteur

Année universitaire : 2020-2021

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier ALLAH le tout puissant, de m'avoir donné la patience et le courage pour réaliser ce modeste travail.

J'ai l'honneur et le grand plaisir d'exprimer ma profonde gratitude à ma promotrice Madame H.Belkacemi, d'avoir accepté de m'encadrer, pour sa confiance, pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, pour ses conseils et ses orientations, sans oublier ses encouragements et surtout sa disponibilité qui m'a accompagnée tout au long de mon travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon co-promoteur, M<sup>r</sup> Asli Moussa et à tout les analystes du laboratoire contrôle qualité de GSK : Dounia, Raouf, Mehdi, Sidahmed et Hamza qui m'ont formée et qui grâce à eux, j'ai pu mener à bien ce travail.

J'adresse mes remerciements les plus vifs aux membres de jury d'avoir accepté d'examiner et évaluer ce travail.

Je tiens à remercier aussi M<sup>r</sup> Haddalene Fayçal, et M<sup>r</sup> Sadi Fakhreddine pour leurs aides et leurs disponibilités.

Mes remerciements les plus vifs et sincères à toutes les personnes qui nous ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail et pour leur amitié que nous n'oublierons jamais.

## Dédicaces

Pour chaque évènement dans ma vie, je ne manquerai pas d'avoir une pensée à toutes les personnes qui m'ont donné le courage et l'enthousiasme.

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents :

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleures conditions. Je souhaitais seulement que Dieu vous garde et vous bénisse de bonne santé et de longue vie.

À mes adorables frères et sœur : Mehdi, Wahid, Eldjida.

À ma promotrice madame H. Belkacemi.

À mes chers oncles et leurs épouses.

À mes chères tantes et leurs époux.

À mes grands- parents.

À la mémoire de mon grand-père Yahia  
et ma grand-mère Cherifa.

À mes chers cousins et cousines.

À toute ma famille.

À Madame Bahloul Nassima pour sa disponibilité et ses  
Encouragements.

À tout mes amis (es) : Massi, Hanafi, Bilal, Kahina  
Nadjet, Lynda, Syla, Kenza, et Yasmina.

À toutes les personnes qui ont affecté ma vie par un geste  
ou une parole.

À toute personne qui m'a accordée aide ou conseil.

Enfin pour tout les gens qui m'estiment espérant bien que  
je n'ai oublié personne.

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le marché ;
- **AMOX** : Amoxicilline ;
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- **CLAV** : Clavulanique ;
- **CQ** : Contrôle Qualité ;
- **CPG** : Chromatographie Phase gazeuse ;
- **CSP** : code de la sante publique ;
- **DCI** : dénomination commune internationale ;
- **GSK** : GlaxoSmithKline ;
- **HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance ;
- **HR**: Humidité relative;
- **ICH**: International standard of harmonization;
- **IR**: Infrarouge ;
- **KF**: Karl Fischer;
- **Lsl**: Lower specification limite ;
- **OMS**: Organisation Mondiale de la Santé;
- **PA** : Principe Actif ;
- **PF** : Produit fini ;
- **pH** : Potentiel d'hydrogène ;
- **PPM** : Partie par million ;
- **PPSB** : Préparation pour solution buvable ;
- **PSM** : Poste de sécurité microbiologique à flux laminaire ;
- **Usl** : upper specification limite ;
- **UV** : Ultraviolet .

**Bonne pratique de fabrication (BPF)**

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché». Dans une entreprise pharmaceutique, la qualité se traduit principalement par l'application des bonnes pratiques, mais elle a également besoin de s'appuyer sur des méthodes d'organisation interne pour une meilleure efficacité et une meilleure productivité.

**Lot pharmaceutique**

C'est une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

**Assurance qualité**

L'expression assurance qualité vise les stratégies, les procédures, les actions et les attitudes nécessaires pour garantir un maintien et une amélioration de la qualité.

**Contrôle qualité**

Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

## Chapitre I : synthèse bibliographique

<b>Figure I.1:</b> Organisation du laboratoire de contrôle qualité AB de « GSK ».....	3
<b>Figure I.2 :</b> Étapes de devenir de médicament dans l'organisme.....	10
<b>Figure I.3:</b> Mode d'action des antibiotiques.....	14
<b>Figure I.4 :</b> Augmentin PPSB 60 ml.....	15
<b>Figure I.5 :</b> Structure chimique de l'Amoxicilline trihydratée.....	16
<b>Figure I.6 :</b> Structure chimique de clavulanate de potassium.....	16
<b>Figure I.7 :</b> Structure chimique de Benzoate de sodium.....	16

## Chapitre II : matériels et méthodes.

<b>Figure II.1:</b> Schéma de préparation des standards des principes actifs pour le dosage par HPLC.....	24
<b>Figure II.2 :</b> Schéma de préparation du standard de Benzoate de Sodium.....	24
<b>Figure II.3 :</b> Schéma de préparation du tampon phosphate à PH=4.....	25
<b>Figure II.4:</b> Schéma de préparation de tampon Formate d'ammonium pH=3,5.....	25
<b>Figure II.5 :</b> Schéma représentatif des étapes de dosage des principes actifs (PAs).....	26
<b>Figure II.6 :</b> Schéma de dosage des PAs de la solution reconstituée lors de l'étude de stabilité sur Augmentin PPSB 60 ml.....	28
<b>Figure II.7 :</b> Schéma de préparation du tampon d'acétate.....	29
<b>Figure II.8 :</b> Schéma de préparation du tampon d'Imidazole.....	30
<b>Figure II.9 :</b> Schéma de préparation du tampon borate.....	30
<b>Figure II.10 :</b> Schéma de dosage des MTI.....	31

## Chapitre III : résultats et discussions

<b>Figure III.1:</b> Chromatogramme des principes actifs du standard 1.....	37
<b>Figure III.2 :</b> Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.....	38
<b>Figure III.3 :</b> Chromatogramme du conservateur du standard1.....	39
<b>Figure III.4 :</b> Chromatogramme du conservateur de l'échantillon 1.....	39

## Chapitre I : synthèse bibliographique

**Tableau I.1:** Classification des excipients, leurs fonctions et rôles avec exemples.....5

**Tableau I.2:** Les principales formes galéniques des médicaments.....8

## Chapitre II : matériels et méthodes

**Tableau II.1 :** Plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB 60ml ».....21

**Tableau II.2 :** Procédure expérimentale et objectif de la mise en suspension de Augmentin PPSB 60ml.....22

**Tableau II.3 :** Mode opératoire et objectif du test de teneur en eau.....22

**Tableau II.4:** Les conditions chromatographiques de dosage par HPLC.....26

**Tableau II.5:** Préparation des solutions filles.....32

**Tableau II.6:** Conditions chromatographique pour déterminer la teneur en claves polymères par HPLC.....33

## Chapitre III : résultats et discussions

**Tableau III.1:** Résultats du contrôle du contrôle du pH et de teneur en eau.....35

**Tableau III.2 :** Résultats d'uniformité du poids moyen du lot commercial N° 103010....36

**Tableau III.3:** Temps de rétention, surface et hauteur du standard 1.....37

**Tableau III.4 :** temps de rétention, surface et hauteur de l'échantillon1.....38

**Tableau III.5 :** Résultats de dosage des principes actifs et du conservateur par HPLC...40

**Tableau III.7 :** Résultats d'analyses physicochimiques de la solution reconstituée lors de l'étude de stabilité en temps réel.....42

**Tableau III.8 :** Résultats des analyses physicochimique durant l'étude de stabilité réelle.....43

**Tableau III.9 :** Les tendances de l'étude de stabilité réelle sur Augmentin PPSB 60 ml.....44

---

<b>Tableau III.10</b> : Résultats d'analyses physicochimiques dans des conditions accélérés du lot de validation N° 903062.....	45
<b>Tableau III.11</b> : Tendances de l'étude de stabilité accélérée sur Augmentin PPSB 60 ml du lot 903062.....	46
<b>Tableau III.12</b> : Résultats d'analyse physicochimique de la solution reconstituée du lot de validation N° 903001.....	47
<b>Tableau III.13</b> : Résultats de l'analyse physicochimique dans des conditions réelles du lot de validation N° 903001.....	48
<b>Tableau III.14</b> : Tendances de l'étude de stabilité d'Augmentin PPSB 60 ml dans les conditions réelles du lot de validation N°903001.....	49
<b>Tableau III.15</b> : Résultats d'analyse physicochimique dans les conditions accélérés du lot de validation N° 903001.....	50
<b>Tableau III.16</b> : Tendances de l'étude de stabilité d'Augmentin PPSB 60 ml dans les conditions accélérées du lot de validation N°903001.....	51

**Remerciements****Dédicaces****Liste des abréviations****Glossaire****Liste des figures****Liste des tableaux****Sommaire****Introduction générale .....1****Chapitre I : Synthèse bibliographique****I.1 Présentation de l'entreprise d'accueil.....2****I.1.1 Historique .....2****I.1.2 Structure .....3****I.1.3 Equipement.....4****I.2 Généralité sur les médicaments .....4****I.2.1 Définition .....4****I.2.2 composition d'un médicament.....4****I.2.3 Origine des médicaments .....5****I.2.4 Classification des médicaments.....7****I.2.5 Formes galéniques des médicaments .....7****I.2.6 Voies d'administration d'un médicament .....8****I.2.7 devenir d'un médicament dans l'organisme.....8****I.2.8 Conservation et conditionnement des médicaments.....10****I.3 Les antibiotiques.....11****I.3.1 Définition .....11****I.3.2 Classification des antibiotiques.....11****I.3.3 Association des antibiotiques .....12****I.3.4 Spectre des antibiotiques.....13****I.3.5 Mécanisme d'action des antibiotiques.....13****I.4 Augmentin.....14**

I.4.1 Les formes disponibles d'Augmentin.....	14
I.4.2 Augmentin enfant poudre pour suspension buvable flacon 60ml.....	15
I.4.3 Mode d'action d'Augmentin PPSB 60 m.....	15
I.5 Contrôle qualité.....	17
I.5.1 Définition.....	17
I.5.2 Contrôle qualité d'un produit fini .....	17
I.5.3 Méthode de dosage des médicaments.....	18
I.6 Étude de stabilité.....	19
I.6.1 Définition.....	19
I.6.2 Types d'étude de stabilité.....	20

## **Chapitre II : Matériels et méthodes**

Introduction.....	21
II.1 Protocole analytique .....	21
II.2 Contrôles physicochimiques sur le produit fini .....	21
II.2.1 Mise en suspension.....	22
II.2.2 Contrôle du pH.....	22
II.2.3 Teneur en eau.....	22
II.2.4 Uniformité de masse.....	23
II.2.5 Dosage des principes actifs et de conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml .....	23
II.2.5.1 Préparation des standards (principes actifs et conservateur).....	23
II.2.5.2 Préparation des phases mobiles .....	24
II.2.5.3 Dosage des principes actifs.....	26
II.2.5.4 Dosage du conservateur.....	27
II.3 Étude de stabilité .....	27
II.3.1 Étapes du protocole de l'étude de stabilité.....	27
II.3.1.1 Étude de stabilité de la suspension reconstituée.....	27
II.3.1.2 Étude de stabilité accélérée.....	27
II.3.1.3 Étude de stabilité au temps réel (longue durée).....	27
II.3.2 Étude de stabilité sur Augmentin PPSB 60 ml .....	28

---

II.3.2.1 Contrôle de pH.....	28
II.3.2.2 Teneur en eau.....	28
II.3.2.3 Dosage des PAs et du conservateur.....	28
II.3.2.4 Dosage des produits de dégradation.....	29

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

Introduction .....	35
III.1 Résultats du contrôle physicochimique du lot de commercialisation N ° 103010.....	35
III.1.1 Mise en suspension.....	35
III.1.2 Contrôle du PH.....	35
III.1.3 Teneur en eau.....	35
III.1.4 Uniformité de masse et masse moyenne.....	35
III.1.5 Dosage des principes actifs et du conservateur.....	36
III.2 Résultats de l'étude de stabilité du lot de commercialisation N°903062.....	41
III.2.1 Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles.....	41
III.2.2 Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions accélérée.....	45
III.3 Résultats de l'étude de stabilité du lot de validation 903001.....	47
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

### **Résumé**



# **Introduction générale**

## Introduction générale

L'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent, et commercialisent des médicaments destinés pour les humains et animaux [1].

Le médicament est un produit de consommation particulier dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies [1].

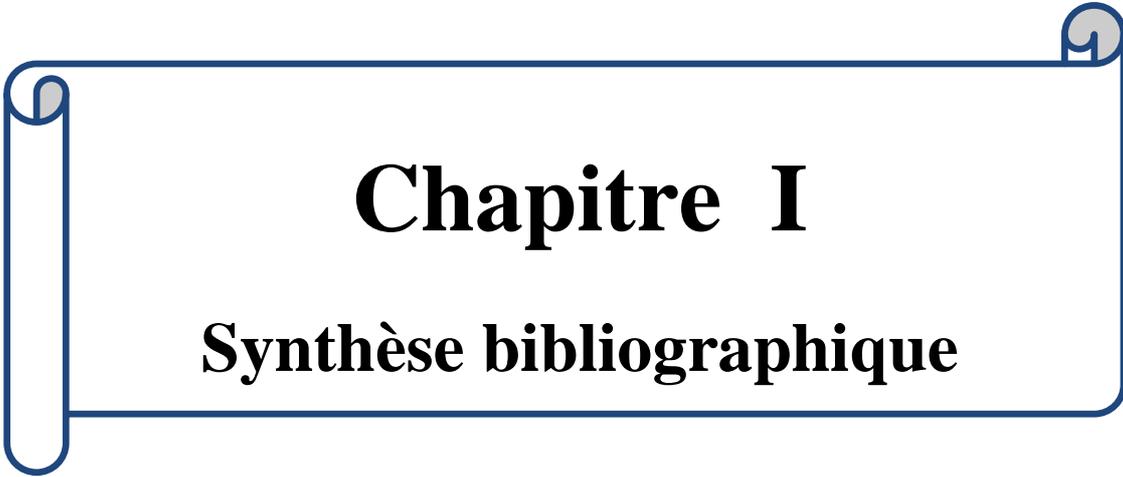
La production d'un médicament passe par un ensemble d'opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits [2].

De ce fait, la qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels, des services de santé et des patients, car un médicament qui ne répond pas aux critères de qualité fixés et énoncés dans le dossier pharmaceutique, est un médicament non conforme. Cela peut engendrer une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables. [2]

Un des critères clé de validité d'un médicament est d'assurer sa stabilité, qui découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long du développement du médicament et au cours de son stockage.

Elle se base sur la capacité du produit à demeurer conforme aux critères d'acceptation en assurant sa qualité thérapeutique et sa pureté durant une période de conservation spécifiée [3].

L'objectif de notre travail est de faire un contrôle qualité du médicament « Augmentin forme sirop pour enfant », fabriqué par l'unité pharmaceutique GSK d'Algérie, ainsi qu'une étude de stabilité pendant toute sa durée de validité.



# **Chapitre I**

## **Synthèse bibliographique**

## Chapitre I

### Synthèse Bibliographique

#### I.1 Présentation de l'entreprise d'accueil

##### I.1.1 Historique

GLAXOSMITHKLINE (GSK), est un groupe pharmaceutique anglais issu de la fusion de quatre grands acteurs de la pharmacie fin 2000, qui figure en bonne place dans le secteur de la recherche et développement, il se classe 2<sup>ème</sup> au sein de la sphère pharmaceutique mondiale [4].

La recherche et la découverte de nouveaux médicaments sont parmi les principaux enjeux de GSK pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé du monde entier. Par ailleurs, GSK poursuit les études sur ses médicaments bien après leur mise sur le marché. En investissant notamment de façon importante en pharmaco-épidémiologie [5].

Le laboratoire GlaxoSmithKline est présent dans un grand nombre de domaines thérapeutiques pour répondre aux attentes des patients de toutes origines, de tous âges et de tous niveaux sociaux. Parmi ces domaines, trois intéressent essentiellement le groupe ; Les infections, les pathologies du système nerveux central et les troubles gastriques et du métabolisme, contre lesquels il propose divers médicaments et vaccins.

De plus, il produit des traitements contre le cancer, le rhume, l'asthme, l'allergie, la migraine et l'herpès, et il poursuit d'importantes recherches concernant la mise au point de traitements de lutte contre le VIH.

Comme il met à la disposition des patients une large gamme de formulations sans ordonnances vendus en pharmacie, tel que les produits de santé dentaire (dentifrice Aquafresh, Sensodyne...) [6].

GSK Algérie, situé à la zone industrielle de Boudouaou (Wilaya de Boumerdès), a été inauguré en mai 2005 et conçu pour assurer la production des principaux antibiotiques, en l'occurrence Augmentin et Clamoxyl sous forme sèche (poudre pour suspension buvable et comprimé), ainsi qu'une gamme non antibiotique qui comprend ; Deroxat (anxiolytique), Bactroban, Sargenor (vitamine C), Salbutamol (bronchodilatateur)...etc. [7].

## I.1.2 Structure

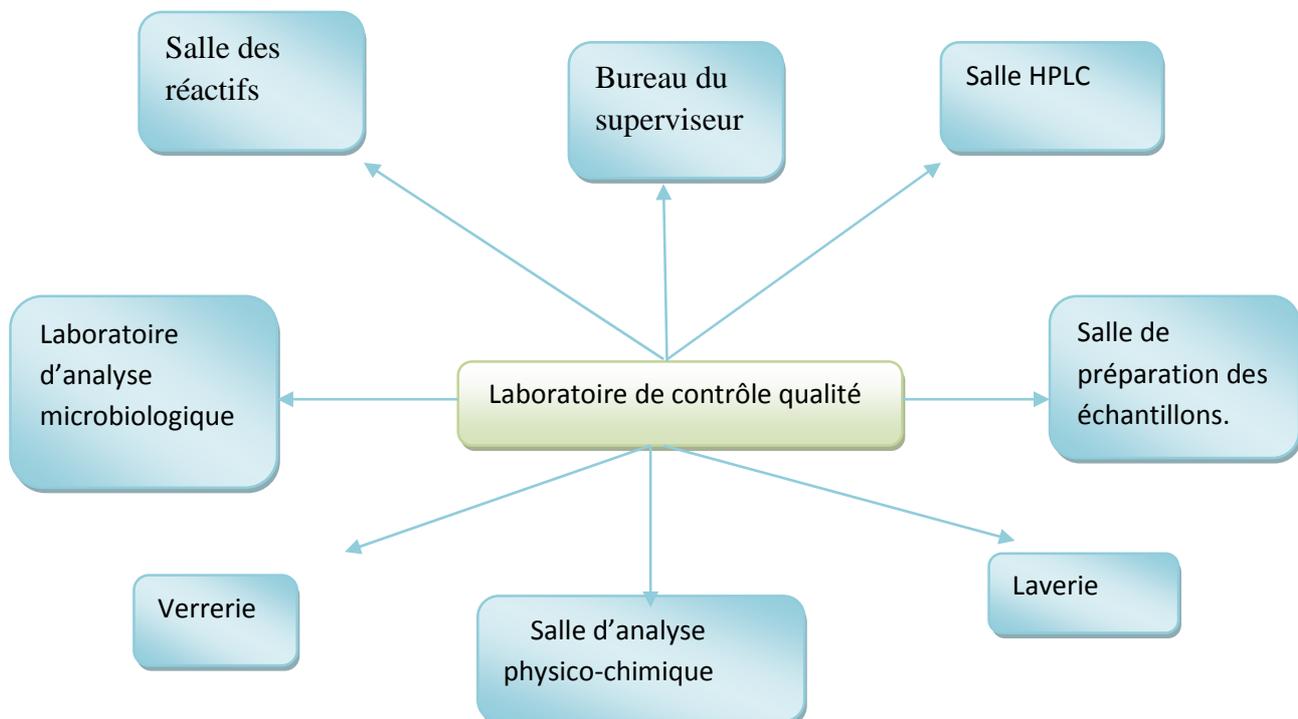
### a- Organisation de l'entreprise d'accueil

La société « GSK », dispose d'un matériel d'haute performance pour la fabrication des produits, elle se compose :

- D'une aire de stockage des matières premières et produits finis ;
- Deux laboratoires de contrôle de qualité (antibiotiques et non antibiotiques) ;
- D'une station d'épuration d'eau ;
- D'une station d'épuration des déchets ;
- D'une unité de fabrication non antibiotique (NAB) ;
- D'une unité de fabrication des antibiotiques.

### -b Organisation du laboratoire AB

L'organisation du laboratoire contrôle qualité (CQ) des AB de « GSK » est schématisé dans la figure I.1 ci-dessous.



**Figure I.1:** Organisation du laboratoire de contrôle qualité AB de « GSK ».

### II.1.3 Équipements

Le laboratoire CQ de « GSK », possède des équipements de contrôle qualité très performants afin d'avoir des produits qui répondent aux exigences et aux normes de la pharmacopée européenne. On distingue :

- ✓ Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) ;
- ✓ Spectromètre Perkin Elmer à Fluorescence ;
- ✓ Chromatographie Phase Gazeuse (CPG) ;
- ✓ Spectrophotomètre Infrarouge (IR), Spectrophotomètre Ultraviolet (UV) ;
- ✓ Un Poste de Sécurité Microbiologique à Flux Laminaire (PSM) ;
- ✓ Appareils pour tous les tests de la pharmaco-technique.

## I.2 Généralités sur les médicaments

### I.2.1 Définition

D'après l'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [8].

Les produits notamment considérés comme des médicaments sont les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments [8].

### I.2.2 Composition d'un médicament

Un médicament est composé d'un ou plusieurs substances appelés principes actifs qui confèrent l'effet thérapeutique au produit, et d'un ou plusieurs excipients [11].

#### 1- Principe actif

Le principe actif est tout composant d'un médicament responsable d'une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la

prévention d'une maladie. Il peut agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou de l'animal par des moyens pharmacologiques [9].

## 2- Les excipients

Ceux-ci sont également des substances d'origine chimique ou naturelle, mais qui ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Ces éléments sont inertes mais néanmoins essentiels à l'utilisation du médicament [10].

En effet, cette substance inactive par elle-même (substance sans action pharmacologique) contribue à la mise en forme du médicament, elle lui confère un goût particulier, facilite son administration et peut concourir à la manifestation de son activité, parfois elle assure la stabilité et la bonne conservation du PA [10].

Dans le tableau I.1, les types des excipients sont résumés selon leurs fonctions et leurs rôles.

**Tableau I.1:** Classification des excipients, leurs fonctions et rôles avec exemples [11] .

Excipients	Rôles	Exemples
Diluants	Phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.	carbonate de calcium, mannitol, sorbitol, cellulose microcristalline.
Colorants	Ils ont pour but d'améliorer l'aspect d'un médicament, et d'éviter la confusion entre deux dosages d'une même spécialité ou de donner une couleur correspondant au goût. Ils peuvent être naturels, synthétiques ou issus de minéraux inorganiques.	dioxyde de titane, oxydes de fer, jaune orangé.
Conservateurs	Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation	Antioxydants.
Stabilisants	Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.	EDTAdisodique, acide tartrique.

### I.2.3 Origine des médicaments

Les matières premières utilisées dans la préparation d'un médicament peuvent être obtenus à partir de plusieurs sources (végétale , animale , synthétique , et biogénétique) [12].

### ➤ **Origine végétale**

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne, les médicaments d'origine végétale comprennent soit la plante entière ou bien certains de ses parties. La phytothérapie est actuellement appréciée par un grand nombre de personne qui y voit un traitement naturel et écologique. Un grand nombre de PA extraits des plantes ont un intérêt primordial en thérapeutique [12].

Il existe des PA de nature végétale tel que :

- Les alcaloïdes comme la Quinine, la Morphine, la Cocaïne.
- Les hétérosides ou glucosides comme la Digitaline, l'Oubaiine [12].

### ➤ **Origine animale**

De nombreux médicaments sont fournis du règne animal soit :

- À partir des organes d'animaux, appelée opothérapie.

Les médicaments à base de produits d'origine bovine sont interdits pour éviter toute transmission de maladie de la vache folle.

- À partir des produits obtenus par expression de certains tissus, comme l'huile de foie de morue.

- À partir des préparations dérivées du sang des animaux, ce qu'on appelle les «sérums thérapeutiques » [12].

### ➤ **Origine synthétique**

La plupart des médicaments actuellement sont obtenus par synthèse organique (hémisynthèse) ou synthèse totale, réalisées par l'industrie pharmaceutique [12].

### ➤ **Origine biogénétique**

L'utilisation des méthodes de génie génétique dans la fabrication des médicaments est apparue récemment, ces méthodes permettent la fabrication par les cellules vivantes, des substances naturelles polypeptidiques.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments comme les hormones [12].

#### **I.2.4 Classification des médicaments**

La manière dont les médicaments sont répertoriés peut prêter à confusion, d'un traité à l'autre, la classification se fait par la méthode suivante : [12]

##### ➤ **Classification selon la nature du PA**

Il existe deux grandes catégories des médicaments, ceux d'origine naturelle (la pénicilline) et les minéraux comme (le calcium et le potassium), et ceux d'origine synthétique [12].

##### ➤ **Classification par dénomination commune internationale (DCI)**

Dans ce cas, c'est la substance active, le nom chimique du médicament, qui est pris en compte, grâce à cette classification, le médicament peut être retrouvé quelque soit sa marque.

C'est à partir de la DCI que les médicaments génériques sont mis au point [12].

##### ➤ **Classification par action thérapeutique**

La classification par action thérapeutique est intéressante puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament.

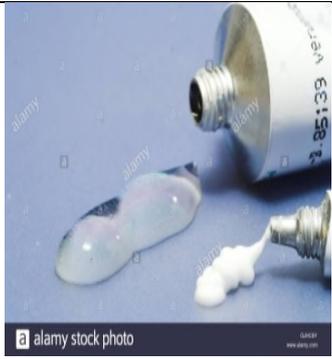
Une classification par spécialité est effectuée ; Par exemple : (antibiotique) contre les bactéries, antifongique (contre les champignons), antiviraux (contre les virus)...etc.

La classification des médicaments peut également être réalisée selon les organes qu'ils traitent. Par exemple, cœur (avec les anti-arythmiques, les antihypertenseurs, les bêtabloquants...), bronches (avec les anti-inflammatoires, les fluidifiants, les expectorants...)[12].

### I.2.5 Formes galéniques des médicaments (formes pharmaceutiques)

Il existe plusieurs formes galéniques des médicaments, ces dernières sont regroupés sous quatre principales catégories résumées dans le tableau I.2.

**Tableau I.2:** Les principales formes galéniques des médicaments [12].

<b>Les solides</b> Comprimés, Poudres.	<b>Les liquides</b> Sirops, Suspensions, Emulsions.	<b>Les semi-solides</b> Pommades, Crèmes, Gels.	<b>Les volatils</b> Aérosols.
			

### I.2.6 Voies d'administration d'un médicament

Le médicament peut être administré soit par les voies qui mettent le PA au contact des tissus ou muqueuses perméables ou directement dans le sang, lui permettant après le passage à travers des couches cellulaires, d'atteindre l'organe cible après avoir été véhiculé par le sang, il s'agit des voies orales, transmuqueuses, et parentérales. Par ailleurs, l'administration du médicament se fait aussi par voie cutanée, où le PA exerce soit une action locale, soit générale après avoir traversé de la barrière cutanée à perméabilité sélective et passage dans la circulation. Comme il est important de signaler que le mode d'administration influence sur l'action du médicament dans l'organisme où il subit des modifications métaboliques plus au moins importantes[9].

### I.2.7 Devenir d'un médicament dans l'organisme

#### a- La pharmacodynamie

La pharmacodynamie est l'étude de l'interaction entre une substance active (généralement un médicament) et les récepteurs qui se trouvent dans l'organisme. Il s'agit de savoir comment le corps et les cellules cibles (les récepteurs) réagissent au principe actif et si on obtient l'effet recherché [43].

## **b- La pharmacocinétique**

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. Cette phase passe par quatre grandes étapes : [13]

### ✓ **La résorption ou absorption**

Le médicament après absorption se trouve dans les liquides extracellulaires, dont le compartiment plasmatique qui est facilement accessible, permettant ainsi la mesure de la concentration plasmatique du médicament [11].

### ✓ **La distribution dans l'organisme**

Une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, ou soit pour se fixer de manière non spécifique ou bien être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse [11].

### ✓ **Le métabolisme**

Le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs.

De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (rein, poumon, foie..).

Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments, le métabolisme est souvent la première étape de l'élimination d'un médicament de l'organisme[11].

### ✓ **L'élimination de l'organisme**

Un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Les principales voies d'élimination sont l'élimination rénale (urine) et l'élimination biliaire [11].

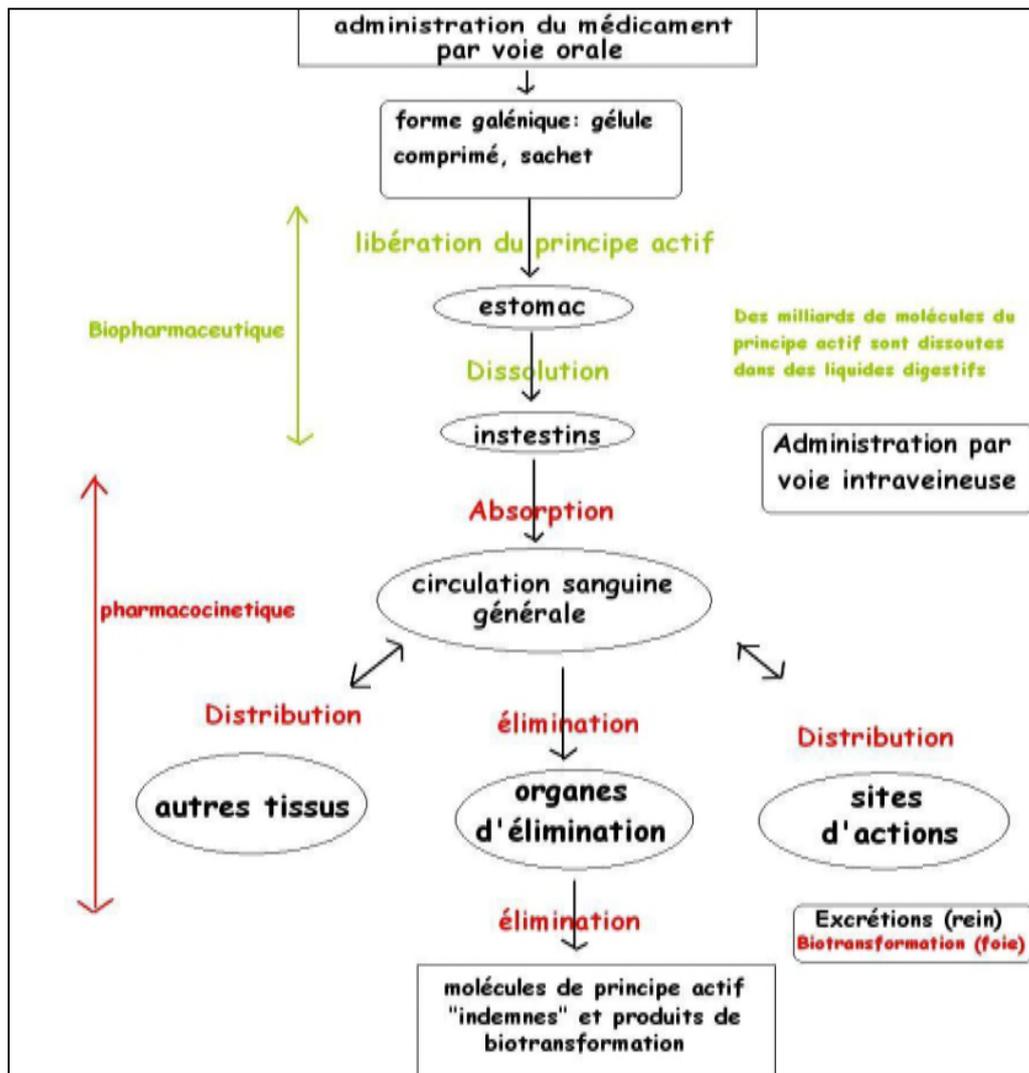


Figure I.2 : Étapes de devenir de médicament dans l'organisme [11].

## I.2.8 Conservation et conditionnement des médicaments

### 1-Conservation des médicaments

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des règles très strictes d'études de stabilité du principe actif et de la forme pharmaceutique ont été édictées de façon à obtenir tous les renseignements possibles se rapportant à la conservation du médicament mis en vente.

Les altérations des médicaments peuvent être attribuées à trois sortes de facteurs : physiques « la chaleur et la lumière », chimiques « réactions d'oxydation et hydrolyse » et « les microorganismes et les enzymes ».

Pour éviter ces altérations, la forme pharmaceutique devra être conservée dans des conditions spéciales (la température, l'humidité, et la lumière) [9].

## **2 - Conditionnement des médicaments**

Le conditionnement est un élément essentiel au médicament et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique.

Ce terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvert (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. Le conditionnement primaire est le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct. Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvert est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur [14].

Les matériaux utilisés pour ce conditionnement peuvent être en verre, blister, matières plastiques, aluminium, élastomère et aussi en métaux [9].

Alors que, le conditionnement secondaire correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire, le papier et le carton sont des matériaux très utilisés pour cet emballage extérieur [14].

### **I.3 Les antibiotiques**

#### **I.3.1 Définition**

Les antibiotiques, du grec *anti* « contre », et *bios* « la vie », sont des molécules produites par des champignons, par des bactéries, ou par synthèse capables d'inhiber la réplication d'une bactérie (antibiotique bactériostatique) ou de la tuer (antibiotique bactéricide). Les antibiotiques ont une origine naturelle, ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle.

#### **I.3.2 Classification des antibiotiques**

##### **a- Critères de classification**

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

**a-1 Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).

**a-2 Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

**a-3 Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).

**a-4 Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) [16].

### **b-Classification par familles d'antibiotiques**

Les antibiotiques actuels sont groupés en plusieurs familles dont les principales sont :

- **Beta-Lactamines**
  - pénicillines ex : Amoxicilline.
  - Céphalosporines (1ère, 2ème, 3ème génération) inhibiteurs de bêta lactamases.
  - Ex : acide clavulanique ; monobactames.
- **Aminosides,Cyclines, Macrolides et Apparentes, Polypeptides ...etc.** [44].

### **I.3.3 Association des antibiotiques**

La plupart des infections courantes peuvent être traitée par monothérapie.

Des fois, une association de plusieurs antibiotiques peut donner un meilleur traitement.

L'association des antibiotiques permet :

- De retarder l'apparition d'une résistance microbienne ;
- D'assurer une couverture antibiotique en urgence devant une infection à germes inconnus ;
- De rechercher une synergie et de limiter les effets indésirables ;
- Elargir le spectre d'activité [17].

### **I.3.4 Spectre des antibiotiques**

Le spectre d'un antibiotique est défini comme l'ensemble de germes sensibles au produit utilisé à dose thérapeutique, cette sensibilité des souches bactériennes est mesurée par un antibiogramme [18], plus le nombre de germes sensibles est important plus le spectre antibactérien est large [19].

### **I.3.5 Mécanisme d'action des antibiotiques**

Un antibiotique agit du fait de son affinité pour une cible vitale pour la bactérie, sa fixation spécifique inhibe le fonctionnement de cette cible qui est en général une enzyme ou structure clé impliquée dans la synthèse de la paroi, les acides nucléiques, des protéines ou de la membrane cytoplasmique.

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un facteur compliquant l'action de ces antibiotiques, Il en existe 3 modes (figure I.3).

#### **➤ Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne**

La paroi bactérienne a une structure particulière, constituée principalement de peptidoglycane (polyosides reliés par des ponts peptidiques) formant un maillage conférant forme et rigidité à la bactérie, Ce peptidoglycane est intimement lié au processus de croissance et de division cellulaire [15].

#### **➤ Inhibition de la synthèse des protéines**

(Aminosides, macrolides, tétracyclines, rifampicine), ces différentes molécules doivent donc pénétrer à l'intérieur de la cellule pour agir au niveau du ribosome, lieu d'assemblage des protéines [15].

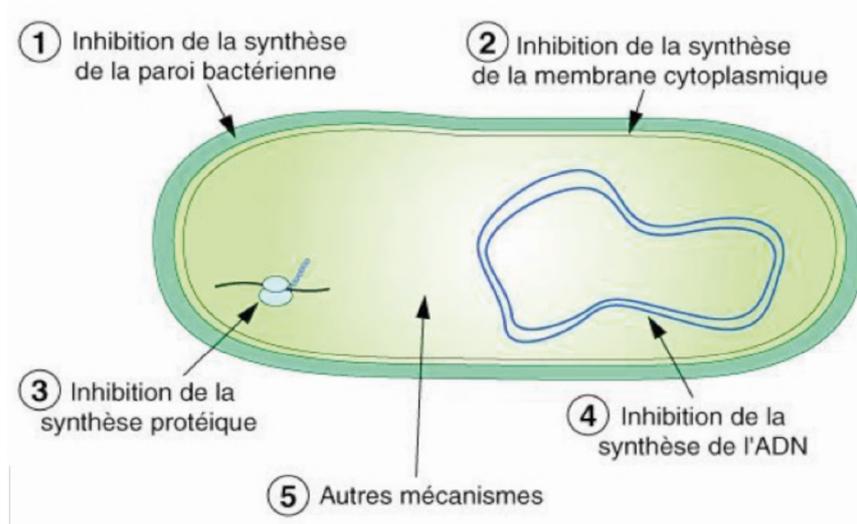
#### **➤ Inhibition du fonctionnement de l'ADN**

(Quinolones, imidazoles, sulfamides)

Ces molécules traversent la membrane et modifient la structure ou détruisent la molécule d'ADN [15].

#### **➤ Destruction de la membrane cytoplasmique**

(polymyxines), destruction de la membrane cytoplasmique [15].



**Figure I.3:** Mode d'action des antibiotiques [42].

## I.4 Augmentin

Augmentin est une association antibactérienne bien établie, et largement utilisée, contenant l'antibiotique semi-synthétique Amoxicilline (sous forme trihydraté ou sodique), et l'inhibiteur des  $\beta$ -lactamases, l'acide clavulanique.

C'est un antibiotique bactéricide à large spectre, destiné au traitement par voie orale ou intraveineuse d'un grand nombre d'infections bactériennes, Grâce à la présence de l'acide clavulanique dans cette association, l'Amoxicilline est protégée de l'action destructrice des bêta-lactamases les plus fréquemment rencontrées [20].

### I.4.1 Les formes disponibles d'Augmentin

Les formulations orales d'Augmentin sont disponibles dans le monde entier depuis 1981, au fil des années, le rapport Amoxicilline/acide clavulanique a été modifié pour répondre aux besoins de la prescription, afin d'améliorer la commodité du dosage et répondre aux recommandations relatives au traitement d'infections plus sévères ou à celles dues à des organismes résistants [21].

Les formes disponibles d'Augmentin comprennent :

- Comprimés de 875 mg/125mg contenant l'équivalent de 875 mg d'Amoxicilline et de 125mg d'acide clavulanique. Comprimé blanc enrobé, de forme ovale gravés A et C sur les 2 faces ;
- Poudre pour suspension buvable en sachet-dose pour l'adulte à 1 g/125 mg et pour l'enfant à 500 mg /125mg. Chaque sachet contient une poudre destinée à être délayée dans de l'eau ;

- Poudre pour suspension buvable en flacon avec cuillère-mesure ou seringue doseuse graduée en kg incluse, deux formes sont disponibles : Augmentin nourrisson à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 30 ml de suspension buvable reconstituée), et Augmentin enfant à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée) [22].

#### I.4.2 Augmentin enfant poudre pour suspension buvable flacon 60 ml

##### 1- Présentation

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en flacon contienne environ 10,27 g de poudre correspondent à 60 ml de suspension buvable reconstituée, avec seringue graduée en kg, destiné pour administration orale (figure I.4) [22]. Il s'agit d'un antibiotique qui tue les bactéries responsables de différentes infections bactériennes chez l'enfant, de plus de 30 mois, il est indiqué dans le traitement des otites, sinusites, infections respiratoires basses, infections urinaires, infections stomatologiques, infections dues aux germes sensibles, notamment dans certains situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles [23].



**Figure I.4 :** Augmentin PPSB 60 ml (photo originale).

## 2- Composition

### A) Principes actifs

**-L'Amoxicilline :** C'est une molécule semi-synthétique de formule chimique «  $C_{16}H_{19}N_3O_5S, 3H_2O$  » et de masse molaire 365,4 Da, appartenant à la classe des pénicillines (figure I.5).

C'est une molécule à large spectre d'action sur des infections causées par des bactéries à Gram négatif et positif, d'origine humaine et animale [26].

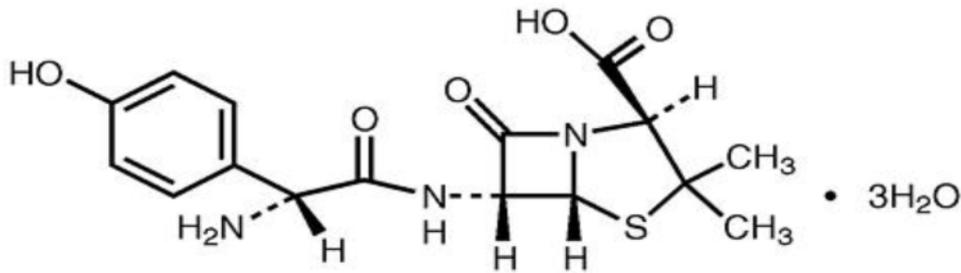


Figure I.5 : Structure de l'Amoxicilline trihydratée [26].

### -Acide clavulanique

Le clavulanate de potassium de formule chimique «  $C_8H_8KNO_5$  », avec une masse molaire de 199,16 Da (figure I.6).

C'est une substance naturelle produite par *Streptomyces clavuligerus*, il est utilisé sous forme de clavulanate de potassium qualifié en tant qu'inhibiteur inversible de la  $\beta$ -lactamase, il est administré conjointement avec certaines pénicillines comme l'amoxicilline et la ticarcilline, afin d'en élargir leur spectre d'action [24].

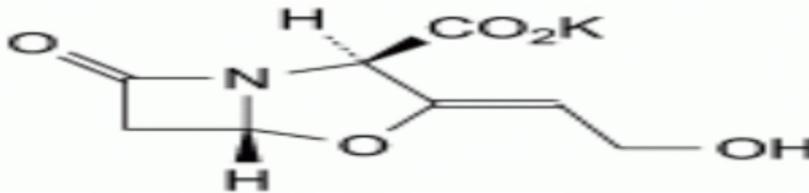


Figure I.6 : Structure chimique de clavulanate de potassium [24].

## B) Excipients

### -Benzoate de sodium

Le Benzoate de sodium ( $Na^+ + C_6H_5COO^-$ ) ( $NaC_6H_5COO$ ) est le sel de sodium de l'acide benzoïque, de masse molaire 144,11 Da, connu sous le nom E211 qualifié en tant que conservateur dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire (figure I.7) [25].

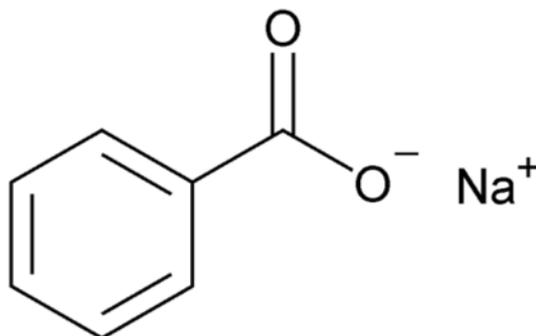


Figure I.7 : Structure chimique de Benzoate de sodium [25].

### **I.4.3 Mode d'action d'Augmentin PPSB 60 ml**

Augmentin est un antibiotique bactéricide, avec son premier principe actif l'Amoxicilline qui est une aminopénicilline semi-synthétique appartenant au groupe des antibiotiques  $\beta$ -lactamines, le deuxième principe actif qui est l'acide clavulanique est une  $\beta$ -lactamine qui n'exerce aucune activité antibactérienne quand il est utilisé seul, le principal effet de l'acide clavulanique réside en une inhibition de l'activité enzymatique de nombreux types de  $\beta$ -lactamases [26].

Cet effet inhibiteur protège l'Amoxicilline (Amox) contre l'effet destructeur des  $\beta$ -lactamases et permet ainsi à l'Amox de déployer pleinement son effet antibiotique [26].

Grâce à l'association d'Amoxicilline et d'acide clavulanique, de nombreux germes qui seraient résistants à l'Amox par synthèse des  $\beta$ -lactamases deviennent sensibles. Cet effet synergique est observé à des concentrations d'acide clavulanique qui sont atteintes dans le corps après administration parentérale ou orale [27].

En conclusion, pour ralentir la propagation de la résistance bactérienne et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité [44].

## **I.5 Contrôle qualité**

### **I.5.1 Définition**

Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies par le référentiel et incluant une décision d'acceptation ou de rejet.

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications, par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise, incluant : mise au point de spécifications, échantillonnage, analyse, et traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques [28].

### **I.5.2 Contrôle qualité d'un produit fini**

Le département de contrôle de la qualité (CQ) doit disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants, en personnel et en matériel, pour effectuer les contrôles et les essais nécessaires sur les produits finis (PF). Il s'agit de rechercher tout ce qui rend le médicament non conforme à sa monographie consignée dans la pharmacopée de référence et qui le rendrait impropre à la consommation [28].

Parmi les différents contrôles qualité existant, on distingue le contrôle physicochimique qui permet de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché, ainsi que différentes opérations de contrôle physique et notamment chimique sont réalisées, réparties en deux catégories ;

- La première correspond à l'examen organoleptique comprenant toutes les activités relatives à la vérification des paramètres palpables à l'aide des organes de sens sans recourir aux appareils de mesure plus ou moins complexes.
- La seconde concerne le contrôle des paramètres non palpables (pH, humidité, etc.), qui fait recours aux réactifs et/ou aux appareils de mesure.

Ces opérations complètent l'examen des caractères organoleptiques de l'état physique du produit [28].

Ainsi que le contrôle microbiologique, qui est une étape primordiale pour fabriquer un produit pharmaceutique respectant en tout point le dossier de la commission d'autorisation de mise sur le marché, des tests microbiologiques se font soit sur des lots des produits finis nouveaux, ou bien sur des lots destinés à la stabilité.

Ces tests portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, les moisissures, les levures et de certaines bactéries spécifiques aérobies [33].

### **I.5.3 Méthodes de dosage des médicaments**

Plusieurs techniques sont utilisées en industrie pharmaceutique afin de doser les différents composants d'un médicament, tel que ;

#### **a- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques, elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces [29].

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange.

Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement.

L'utilisation de l'HPLC dans une entreprise pharmaceutique a pour but d'assurer la qualité des tests fournis grâce à sa précision, sa fiabilité, sa reproductibilité, et à sa rapidité, donnant ainsi des résultats précis et authentiques [30].

### **b- Titreur Karl Fischer**

Un titreur Karl Fischer (KF) est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité [31].

### **I.6 Étude de stabilité**

Le processus de stabilité fournit une approche normalisée pour l'évaluation des caractéristiques de stabilité conduisant à donner une justification de la durée de vie, du stockage et des revendications à travers les changements liés à la stabilité du produit qui proviennent des modifications des matières premières, des procédés de fabrication, des pratiques ou des procédures associées à la fabrication et aux tests [34].

Les tests de stabilité sont réalisés à plusieurs étapes du cycle de vie du médicament, les laboratoires sont amenés à contrôler la stabilité de ces produits sur un certain nombre de lots conservés par le fabricant [34].

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon à laquelle, la qualité d'un PA ou d'un produit médicamenteux varie, dans des conditions particulières, en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, permettant ainsi de définir les conditions de conservation, et de déterminer la durée de validité des produits [28].

#### **I.6.1 Définition**

Selon les ICH (International Standard of Harmonisation/Conférence Internationale d'harmonisation), la stabilité désigne l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend, d'une part, de paramètres extrinsèques, comme la température ambiante, l'humidité et la lumière, d'autre part, de paramètres intrinsèques qui sont liés au produit, comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, de la forme galénique et de sa composition, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement [35].

La durée de vie du produit, dans les conditions de stockage et de conservation, sera déterminée par les études de stabilité [36].

## **I.6.2 Types d'étude de stabilité**

Il existe deux types de stabilité :

### **1- Stabilité accélérée**

C'est une étude qui est destinée à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage exagérées afin de surveiller les réactions de dégradation et de prévoir la durée de conservation dans des conditions normales de stockage.

Cette étude peut comporter des températures et un degré hygrométrique élevé et une exposition à la lumière.

Les résultats de cette étude ne permettent pas toujours de prévoir les changements physiques, elle doit donc toujours être complétée par des études en temps réel dans les conditions de stockage prévues [36].

### **2- Etude de stabilité en temps réel (à long terme)**

C'est une étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné. Les résultats de ces études sont utilisés pour établir la durée de validité, pour confirmer les prévisions en matière et pour recommander des conditions de stockage [36].



# **Chapitre II**

## **Matériels et méthodes**

## Chapitre II

### Matériel et méthodes

#### Introduction

Parmi les organismes que doit posséder une usine des produits pharmaceutiques, un laboratoire de contrôle qualité, la ou les opérations de contrôle qualité des médicaments se font par des méthodes diverses, afin de déterminer la conformité et la durée de validité des produits.

Dans ce chapitre, nous allons décrire les différents tests de contrôle qualité qui se font sur le produit fini au sein de l'industrie pharmaceutique GSK, ainsi qu'une description de tout les types d'étude de stabilité.

#### II.1 Protocole analytique

La mise sur le marché d'un lot de médicament exige une conformité aux normes de qualité et de sécurité revendiquée par le laboratoire contrôle qualité (CQ), ainsi que par la pharmacopée européenne.

##### ➤ Echantillonnage

Le prélèvement du produit fini (PF) est effectué par les opérateurs de production de manière à avoir un prélèvement représentatif du lot et en quantité nécessaire aux différents contrôles effectués sur le médicament [33].

Les détails sont résumés dans le tableau II.1 ci-dessous.

**Tableau II.1** : Plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB 60 ml ».

Types d'analyses	Analyse physicochimique	Etude de stabilité
Nombres d'échantillons	20 boites (flacons)	84 boites (flacons)

#### II.2 Contrôles physicochimiques sur le produit fini

Les différents tests réalisés pour effectuer le contrôle physicochimique sur Augmentin PPSB 60 ml, servent au contrôle de la mise en suspension, le potentiel d'hydrogène, la teneur en eau, et l'identification du dosage.

### II.2.1 Mise en suspension

Dans le tableau II.2, on va décrire la procédure expérimentale de ce test physicochimique ainsi que son objectif.

**Tableau II.2:** Procédure expérimentale et objectif du test de la mise en suspension d'Augmentin PPSB 60ml [33].

Test	Procédure expérimentale	Objectif
<b>Mise en suspension</b>	On rajoute une quantité d'eau purifiée à un flacon d'Augmentin 60ml, jusqu'au trait de jauge, ensuite on agite vigoureusement pendant 30s, enfin on le laisse reconstitué pendant 24H à la température ambiante. la formation d'un dépôt léger de sédiment blanc, après le temps nécessaire de repos, montre que le médicament répond aux normes NB : l'observation se fait à l'œil nu .	S'assurer que le médicament reste homogène en suspension et qu'il n'y aura aucune formation de dépôt.

### II.2.2 Contrôle du pH

- **Protocole**

La détermination du pH se fait à l'aide d'un pH mètre.

Le flacon d'Augmentin sera rempli avec une eau purifiée jusqu'au trait de jauge, (jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène). L'électrode est plongée dans la solution à examiner.

Norme : Le pH de la suspension précédente doit être compris entre 5,0 et 6,5 [39].

### II.2.3 Teneur en eau

Ce test se fait par la méthode de Karl-Fisher.

Dans le tableau II.3, le mode opératoire appliqué pour la réalisation du test de contrôle de teneur en eau sur Augmentin PPSB 60 ml et son objectif ont été résumés.

Norme : la teneur en eau d'une solution ne doit pas dépasser 11% [39].

**Tableau II.3** : Mode opératoire et objectif du test de teneur en eau [39].

Test	Mode opératoire	Objectif
<b>Teneur en eau</b>	<p>Peser une masse de 120 mg d'Augmentin PPSB ensuite verser la dans la burette intérieure de l'appareil (Karl Fischer).</p> <p>Après titration, le résultat est noté sur l'écran.</p>	<p>Détermination du taux d'humidité selon la méthode Karl Fisher.</p>

#### I.2.4 Uniformité de masse

##### ▪ Objectif

L'uniformité de masse est réalisée afin de déterminer la conformité de la quantité de poudre dans les différents lots.

##### ▪ Mode opératoire

Le contrôle est effectué par la mesure de la masse moyenne de la poudre, sur plusieurs échantillons prélevés à partir des différentes caisses de production, selon le protocole d'échantillonnage : 6 flacons au début ; 7 au milieu ; 6 à la fin de la production.

➤ Les flacons sont d'abord pesés remplis, puis ces derniers sont vidés, rincés, séchés et pesés.

➤ Le calcul de la masse moyenne de chaque flacon se fait selon la formule suivante :

$$\Delta m = m_1 - m_2$$

Avec

- m<sub>1</sub> : masse de flacon plein ;

- m<sub>2</sub> : masse du flacon vide.

- Le calcul de la masse moyenne du lot se fait selon la formule suivante :

$$\Delta m = \text{moyenne 1} - \text{moyenne 2}$$

Avec

- moyenne (1) : moyenne des masses des flacons pleins ;

-moyenne (2) : moyenne des masses des flacons vides.

Norme :

- La masse moyenne ne doit pas dépasser  $\pm 5\%$  de la masse théorique.

- Deux flacons au maximum peuvent s'écarter entre  $\pm 7,5 \%$  et  $\pm 15 \%$ , de la masse moyenne [39].

### II.2.5 Dosage des principes actifs et de conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml

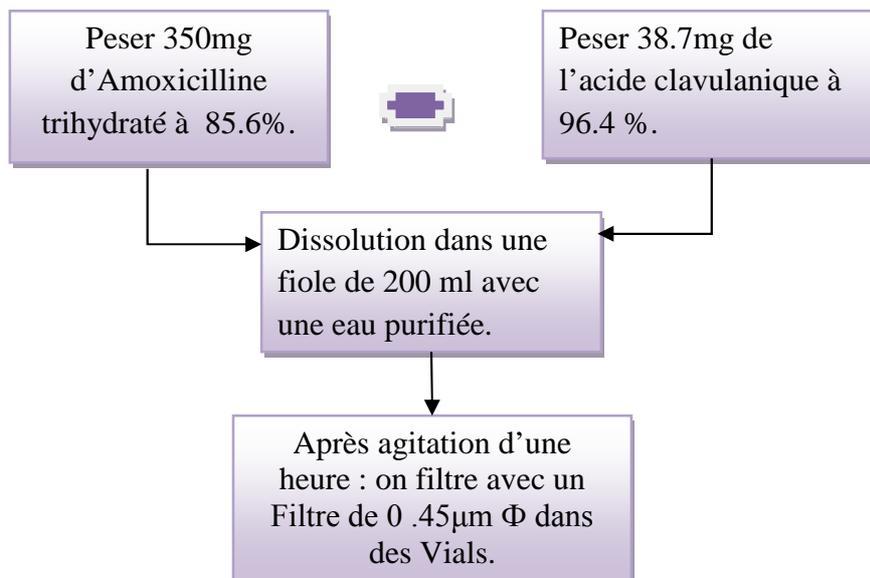
L'objectif de ce test de contrôle qualité, est de déterminer la teneur en PA et en conservateur par comparaison à une substance référence de titre connu, à l'aide d'une Chromatographie en Phase liquide à Haute Performance (HPLC).

Pour réaliser ce dosage, il est nécessaire de préparer les standards et les phases mobiles.

#### II.2.5.1 Préparation des standards (principes actifs et conservateur)

##### 1- Préparation des standards des PA

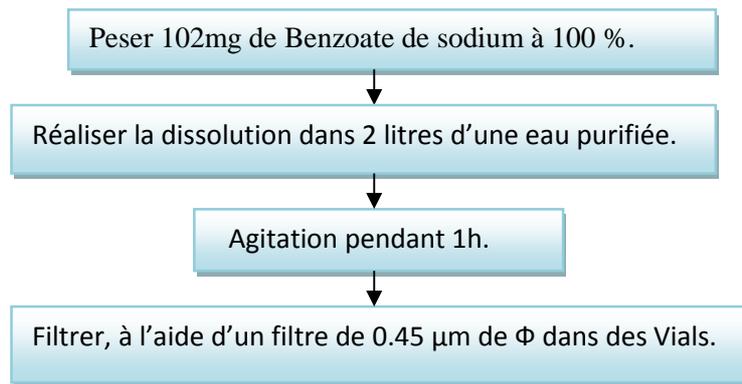
La préparation des standards (STD 1 et STD 2) des deux principes actifs (Amoxicilline trihydraté et acide clavulanique) est obligatoire pour pouvoir réaliser le dosage (tableau II.4). Elle se fait en plusieurs étapes résumées dans la figure II.1 [40].



**Figure II.1:** Schéma de préparation des standards des principes actifs Pour le dosage par HPLC [40].

##### 2-Standard de Benzoate de Sodium

Le schéma de préparation de la solution standard de Benzoate de Sodium est présenté dans la figure II.2 ci-dessous.

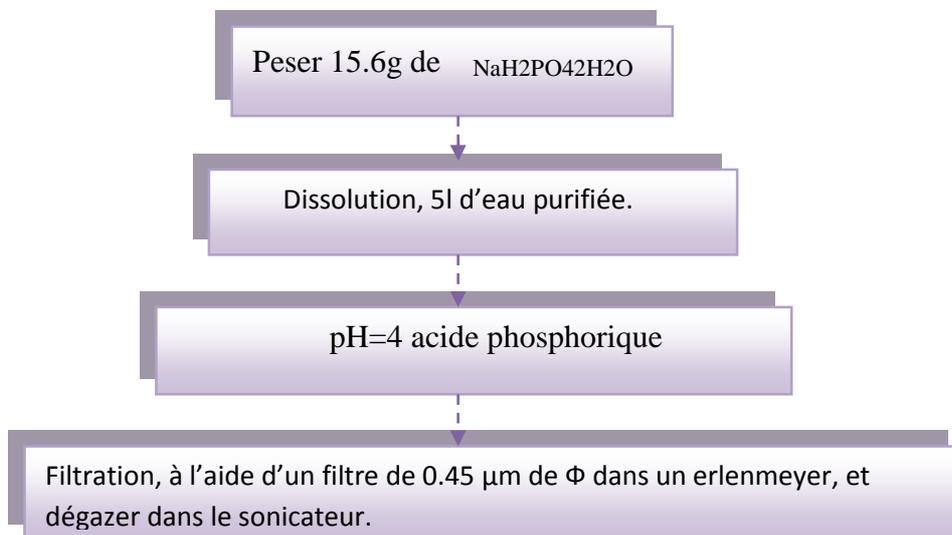


**Figure II.2 :** Schéma de préparation du standard de Benzoate de Sodium [41].

### II.2.5.2 Préparation des phases mobiles

#### 1- Préparation de la phase mobile des Pas

La phase mobile, dans le cas de l'Amoxicilline et l'acide clavulanique est constituée d'un mélange de tampon Phosphate (pH=4) et de Méthanol. Le schéma de préparation du tampon phosphate pH=4 est présenté dans la figure II.3.

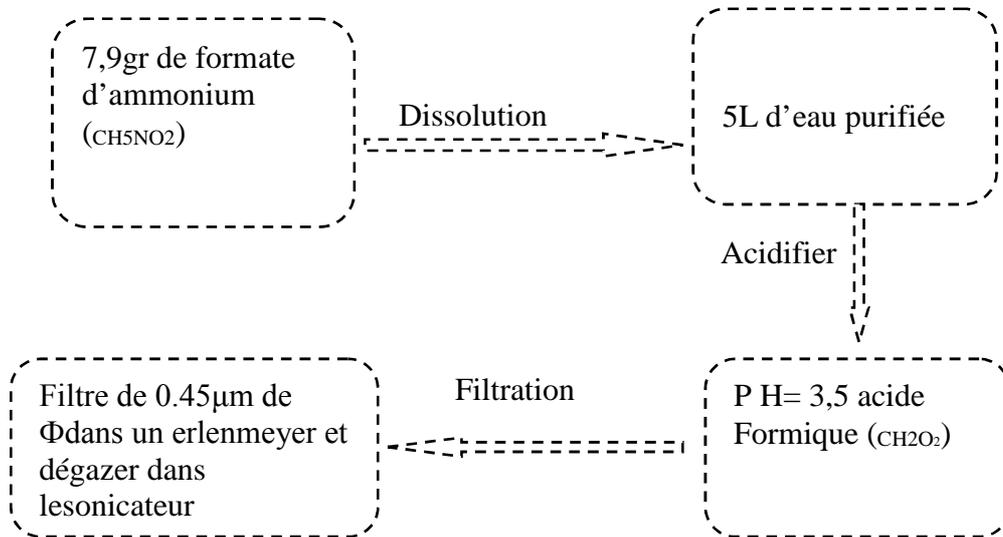


**Figure II.3 :** Schéma de préparation du tampon phosphate à PH=4 [39].

#### 2- Préparation de la phase mobile du conservateur

Dans le cas du conservateur benzoate de sodium, la phase mobile est constituée de 85% du tampon formate d'ammonium (pH 3,5) et de 15% acétonitrile.

Le schéma de préparation du tampon formate d'ammonium pH 3,5 est présenté dans la figure II.4.



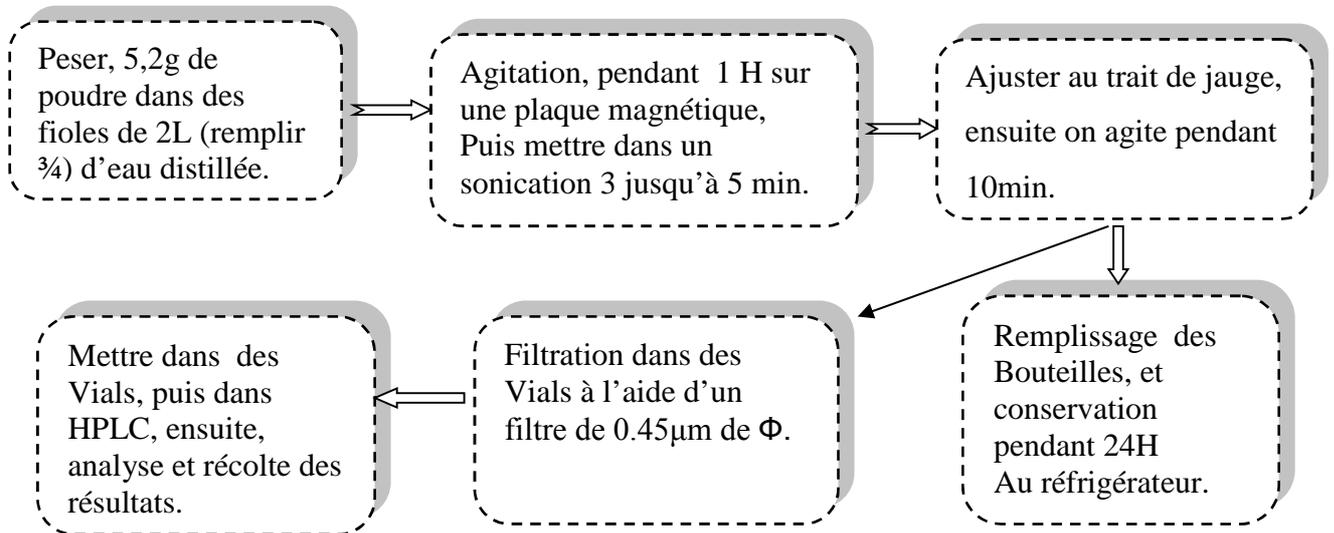
**Figure II.4:** Schéma de préparation de tampon Formate d'ammonium pH=3,5[39].

**Tableau II.4:** Les conditions chromatographiques de dosage par HPLC [40].

Conditions	Les principes actifs	Conservateur
Débit	1,5 ml/min	1.7 ml/min
Température de la colonne	20°C ± 5°C	20°C ± 5°C
Température des échantillons	5°C ± 3°C	5°C ± 3°C
Longueur d'onde	220nm	225 nm
Type de la colonne	C18	C18
Longueur de la colonne	150mm	150mm
Diamètre de la colonne	3,9mm	3,9mm
Porosité de la colonne	10 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
Volume d'injection	10 $\mu\text{l}$	10 $\mu\text{l}$
Temps d'analyse	≈ 15min	≈ 10min

### II.2.5.3 Dosage des principes actifs

Les étapes des dosages des principes actifs sont présentées dans la figure II.5 ci-dessous.



**Figure II.5 :** Schéma représentatif des étapes de dosage des principes actifs (PAs) [40].

### II.2.5.4 Dosage du conservateur

Le dosage se fait de la même façon que les étapes de dosage des principes actifs, mais dans ce cas on utilise le poids de tout le contenu du flacon. La teneur en principes actifs et en conservateur dans un flacon d'Augmentin PPSB 60ml est déterminée par la formule suivante :

$$T_{mg} / f = \frac{Sech}{Sstd} \times \frac{Pstd}{Pech} \times \frac{Vde}{Vds} \times Twrs \times PM/100$$

Avec :

Sech : surface de l'échantillon ;

Sstd : surface du standard ;

Pe std : pesée du standard ;

P ech : pesée de l'échantillon ;

Vde : facteur de dilution de l'échantillon ;

V ds : facteur de dilution du standard ;

T wrs : titre du standard ;

PM : poids moyen de l'échantillon.

## **II.3 Étude de stabilité**

### **II.3.1 Étapes du protocole de l'étude de stabilité**

La réalisation du contrôle de stabilité sur Augmentin PPSB60 ml, s'effectue à plusieurs étapes, en distinguant 3 types de contrôle, à savoir :

#### **II.3.1.1 Étude de stabilité de la suspension reconstituée**

Cette étude concerne la présentation poudre pour sirop et consiste à reconstituer des flacons et à les analyser à des intervalles de temps fixés [34].

1-T<sub>0</sub> et T<sub>0</sub>+7 jours après reconstitution.

2-T Péréemption et T péréemption+7 jours après reconstitution.

#### **II.3.1.2 Étude de stabilité accélérée**

L'étude est menée dans des conditions de dégradation accélérée afin d'augmenter la vitesse de dégradation chimique ou l'altération physique du principe actif.

Ces études de stabilité doivent s'effectuer dans une enceinte climatique à température et humidité relative contrôlée, (40°C ±2°C) et HR (75% ±5%) [34].

Les temps d'analyse sont les suivants : T<sub>0</sub>, T<sub>0</sub>3 mois et T<sub>0</sub>6 mois.

#### **II.3.1.3 Étude de stabilité au temps réel (longue durée)**

L'étude se fait dans des conditions de stockage usuelles ou recommandées, en fonction de la législation du pays concerné.

Dans ce cas, les études s'effectuent dans une enceinte climatique à température et d'humidité relative contrôlée (25°C ±2°C) et HR (60% ± 5%) [34].

Les temps d'analyse sont les suivants : T<sub>0</sub>, T<sub>0</sub>3 mois, T<sub>0</sub>6 mois, T<sub>0</sub>9 mois, T<sub>0</sub>12 mois, T<sub>0</sub>18 mois, T<sub>0</sub>24 mois.

### **II.3.2 Étude de stabilité sur Augmentin PPSB60 ml**

**II.3.2.1 Contrôle de pH :** la mesure du pH se fait de la même manière que celle du produit fini (PF), et cela se fait après reconstitution du médicament Augmentin PPSB 60 ml.

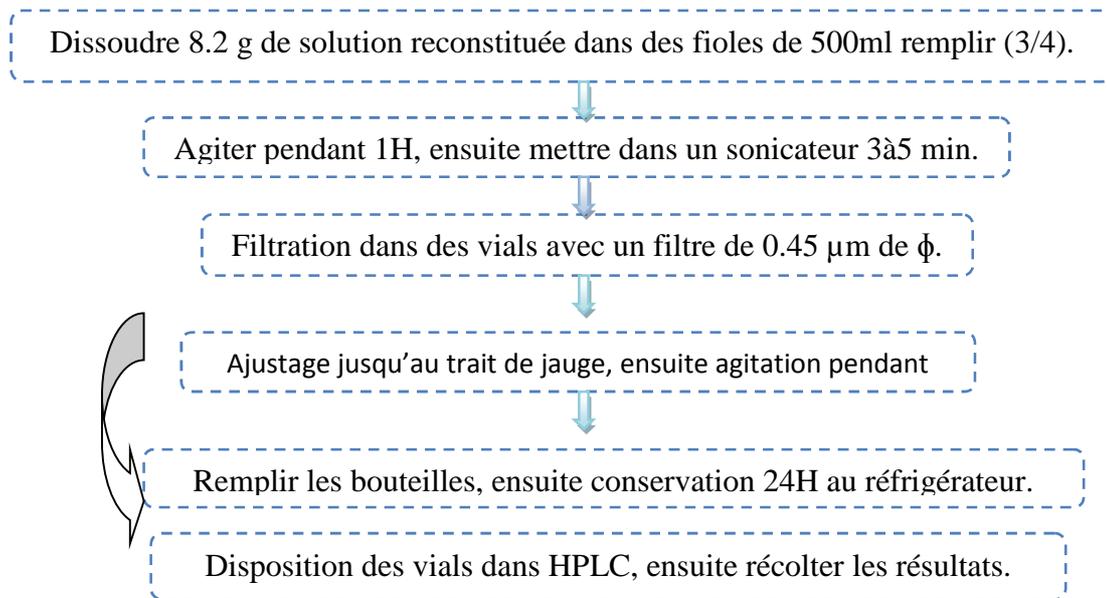
**II.3.2.2 Teneur en eau :** la mesure de la teneur en eau se fait de la même façon que celle du PF, avec la méthode de KF.

#### **II.3.2.3 Dosage des PAs et du conservateur**

Lors de l'étude de stabilité, la détermination des quantités des PAs et de conservateur se fait comme suit :

##### **a-Dosage de l'Amoxicilline trihydratée et l'Acide clavulanique**

Le dosage de ces deux PAs lors de l'étude de stabilité se fait selon le schéma des étapes citées dans la figure II.6 [39].



**Figure II.6 :** Schéma de dosage des pas de la solution reconstituée dans l'étude de stabilité d'Augmentin PPSB 60 ml [39].

### **b- Dosage du benzoate de sodium**

Le dosage du conservateur se fait de la même manière que le dosage du PF, avec une masse de 16.4 g de solution reconstituée [41].

### **II.3.2.4 Dosage des produits de dégradation**

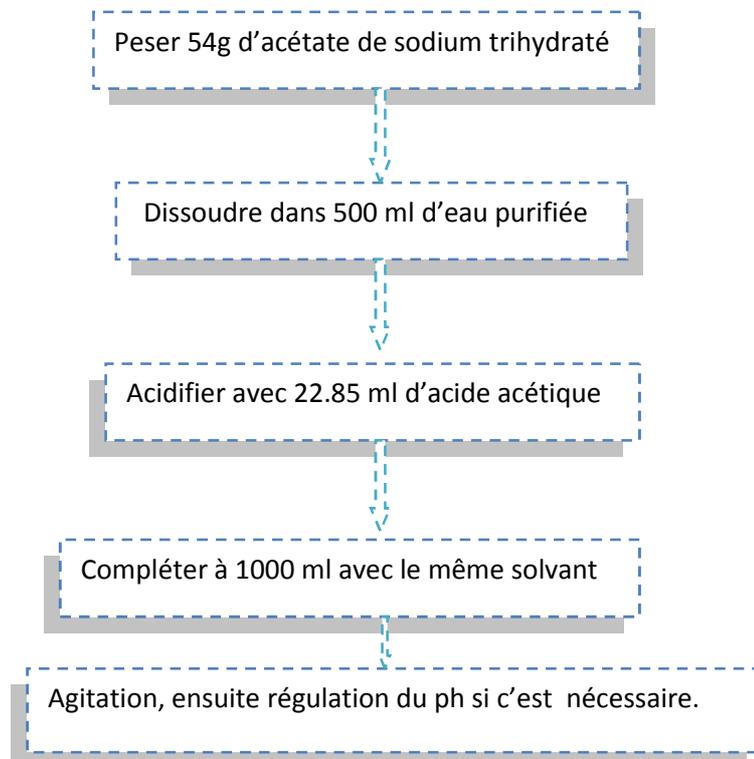
Le dosage des MTI (Mercury Titration Impurity) est réalisé par le potentiomètre à l'aide d'une solution titrée de nitrate mercurique en utilisant soit une électrode de référence de sulfate mercurique et une électrode indicatrice de platine ou de mercure, ou bien une électrode combinée à anneau de platine pour titrage redox (dispositif expérimental voir l'annexe) [41].

### **1- Dosage des produits de dégradation de l'Amoxicilline**

Lors du dosage des produits de dégradation de l'Amoxicilline trihydraté, la présence des trois tampons est indispensable [41].

➤ **Préparation du tampon acétate**

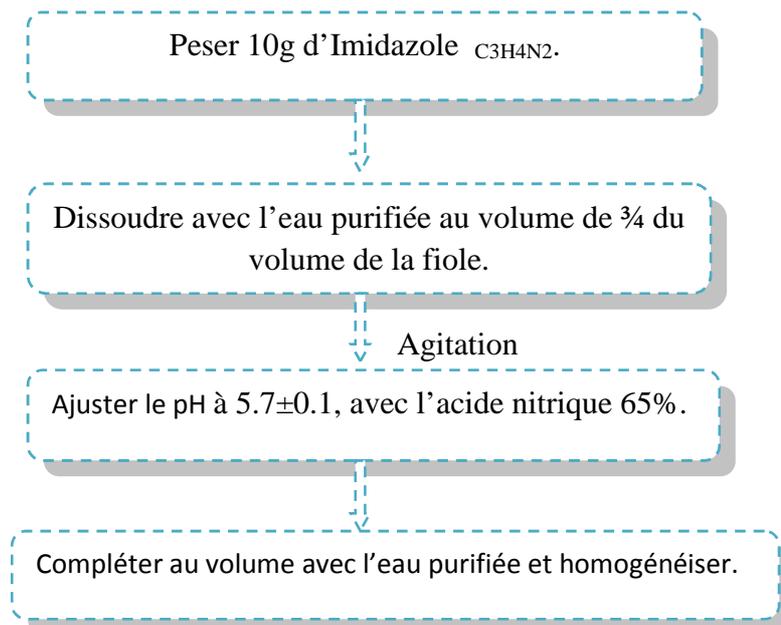
Les étapes sont schématisées sur la figure II.7 ci-dessous.



**Figure II.7 :** Schéma de préparation du tampon d'acétate [41].

➤ **Préparation du tampon Imidazole**

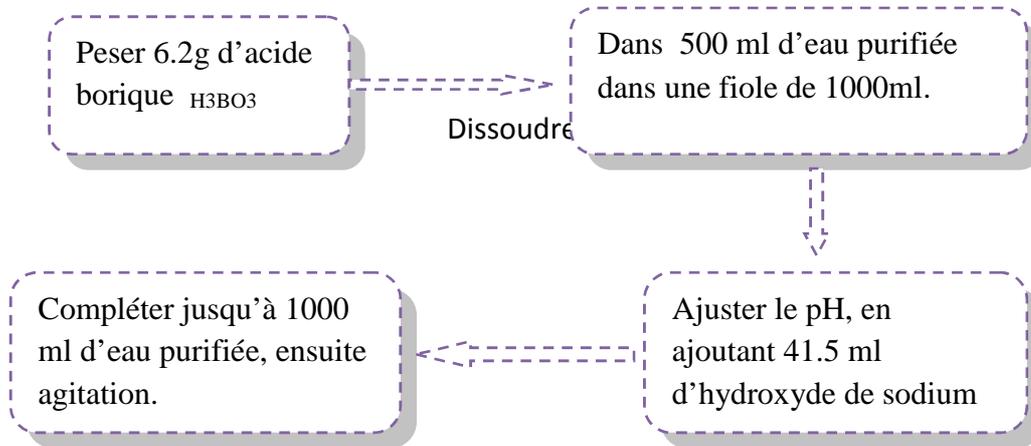
La préparation du tampon d'Imidazole a été réalisée selon le schéma des étapes suivant (figure II.8).



**Figure II.8 :** Schéma de préparation du tampon d'Imidazole [41].

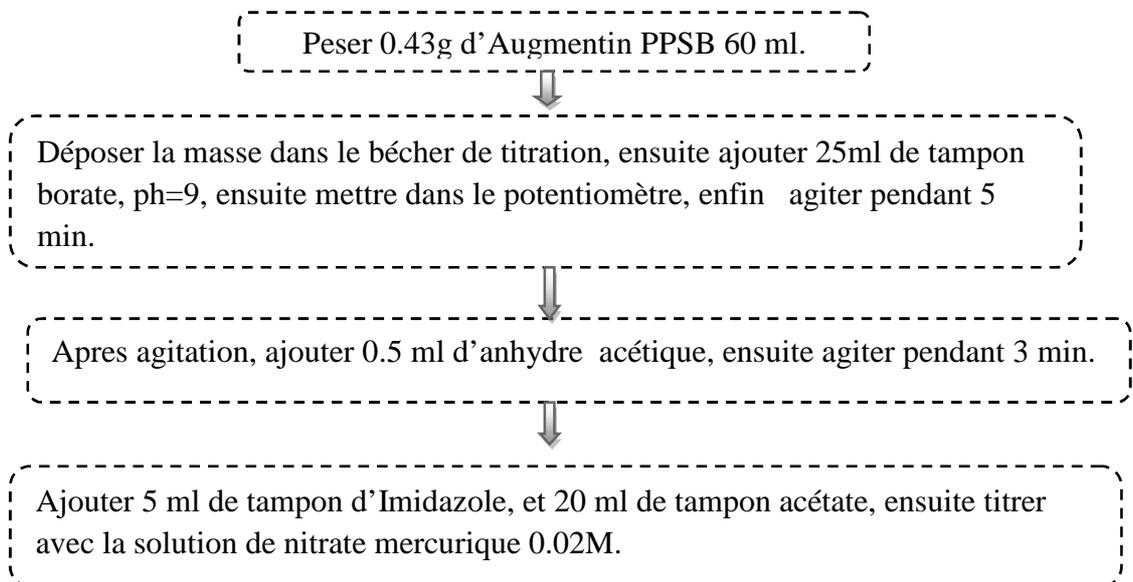
### ➤ Préparation du tampon borate

La préparation du tampon borate a été réalisée selon le schéma des étapes suivantes (figure II.9).



**Figure II.9 :** Schéma de préparation du tampon borate [41].

Le dosage des produits de dégradation de l'Amoxicilline (MTI) se fait comme suit (figure II.10).



**Figure II.10 :** Schéma de dosage des MTI [41].

Pour déterminer la dose des produits de dégradations de l'Amoxicilline, on doit calculer les valeurs en pourcentage des produits de dégradation à partir des formules suivantes :

- $MTI \% = \frac{\text{Valeur donnée par le potentiomètre} \times 100}{\text{titre moyen en Amoxicille}}$
- $\text{Titre individuel en Amoxicilline \%} = \frac{Se \times Pth \times Ve \times T \times 100}{St \times Pe \times Vt \times 100}$

Avec :

Se : Surface du pic de la solution échantillon ;

Ve : Volume de la solution échantillon ;

Pth : poids théorique de poudre dans le flacon (mg) ;

T : teneur nominale en Amoxicilline (mg/ml) ;

St : Moyenne des surfaces des pics de la solution témoin ;

Vt : Volume de la solution témoin.

## 2- Dosage des produits de dégradation de l'acide clavulanique

La détermination de la teneur en claves polymères (produits de dégradation de l'acide clavulanique) est réalisée avec un Spectromètre Fluorométrique de modèle Perkin Elmer, à l'aide d'une solution d'acide clavulanique à 60%, à différentes concentrations, afin d'obtenir une courbe d'étalonnage (voir l'annexe) [41].

**Tableau II.5:**Préparation des solutions filles.

Solution fille	Origine de la solution à diluer	Quantité de S0 à ml	Volume de dilution ml	Concentration en polymère du clavulanate µg/ml
S1	STD1	1	200	1.75
S2	STD2	2	200	3.5
S3	STD1	3	200	5.25
S4	STD2	3.5	200	6.12
S5	STD1	4	200	7
S6	STD2	5	200	8.75
S7	STD1	3	100	10.5
S8	STD2	4	100	14
S9	STD2	5	100	17.5

Avec :

- S0 : volume de la solution à diluer.

- **Protocole**

Les étapes de prise d'essai sur Augmentin PPSB 60 ml afin de déterminer la teneur en polymère du clavulanate selon la méthode suivante :

Dans une fiole de 250 ml, on fait dissoudre une masse de 5,52g d'Augmentin PPSB 60 ml dans 250 ml d'eau purifiée, la solution soit bien agitée sur un agitateur magnétique pendant 30 min, ensuite filtrée à l'aide d'un filtre de 0.20µm au moment de la mise en vials d'HPLC [38].

Les analyses des solutions par HPLC ont été réalisées selon les conditions opératoires citées dans le tableau II.6.

**Tableau II.6:** Conditions chromatographique pour déterminer la teneur en claves polymères par HPLC.

Paramètre	Condition
Pompe	Débit : 1.5ml/min
Détecteur	Longueur d'excitation : 360nm - Longueur d'émission : 440nm - Grain : 10 - Atténuation : 32 - Fréquence de la lampe : 55Hz
Eluant	Solution KCL à 0.3%
Volume injecté	50 µl
Temps de rétention	0.14 min
Température de l'échantillon	5± 1°C

- **Méthode de calculs des teneurs des produits de dégradation de l'acide clavulanique**

Pour déterminer la dose des claves polymères, les valeurs en pourcentage des produits de dégradation ont été calculés à partir de la formule suivante :

$$\text{Claves polymères \%} = \frac{E \times V \times 10}{P \times D}$$

Avec :

E: concentration apparente en polymère de l'essai (mg/ml) ;

V : volume de dilution de l'essai (ml) ;

P : prise d'essai (mg) ;

D : dosage théorique en acide clavulanique (en %).

$$D = \frac{\text{Dosage théorique en acide clavulanique (en mg)}}{\text{Masse théorique du lot (en mg)}} \times 100$$

A decorative border resembling a scroll, with a blue outline and rounded corners. The top and bottom edges are slightly curved, and the left and right sides are straight. There are small circular details at the corners, suggesting the scroll is unrolled.

# **Chapitre III**

## **Résultats et Discussion**

## Chapitre III

### Résultats et Discussions

#### Introduction

Dans ce chapitre nous allons regrouper tous les résultats du test physicochimique sur le produit fini ainsi que les résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles et accélérées sur la poudre ainsi que sur la solution reconstituée avec une interprétation des résultats obtenus.

#### III.1 Résultats du contrôle physicochimique du lot de commercialisation N°103010

##### III.1.1 Mise en suspension

Après 24H, à température ambiante, la solution reconstituée reste homogène, en suspension, en formant une couleur blanchâtre, produisant un sédiment blanc, c'est ce qui prouve la conformité du médicament.

##### III.1.2 Contrôle du pH

Le résultat du pH du lot de commercialisation 103010, est de 5.5 (tableau III.1), c'est une valeur située dans l'intervalle [5- 6.5], elle répond aux exigences de la pharmacopée européenne pour ce type de préparation.

Donc le médicament est conforme.

##### III.1.3 Teneur en eau

La valeur de la teneur en eau obtenue est égale à 9.2% (tableau III.1), elle est inférieure à la limite supérieure exigée par la pharmacopée européenne qui est 11%, c'est ce qui permet de dire que ce médicament répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

Donc il est conforme.

**Tableau III.1:**Résultats du contrôle physicochimique du pH et de teneur en eau.

Paramètre	Teneur en eau	pH
Norme	≤11%	[5-6.5]
Résultats	9.2%	5.5

##### III.1.4 Uniformité de masse et masse moyenne

Le poids moyen d'un échantillon du lot de commercialisation N°103010 est de 10.58 g.

Il se situe dans l'intervalle [9.89-10.93g ±5%].

Donc c'est ce qui permet de dire que la répartition de la poudre dans les flacons d'Augmentin pendant le processus de fabrication est établie avec succès pour un flacon de 60 ml pour un lot entier.

**Tableau III.2 :** Résultats d'uniformité du poids moyen du lot commercial N° 103010.

<b>Uniformité de masse</b>			
<b>X1=Pm - 7,5/100 X Pm</b>	9.78	<b>X2= Pm - 15/100 X Pm</b>	8.99
<b>X1= Pm+7.5/100 X Pm</b>	11.37	<b>X2= Pm + 15/100 X Pm</b>	12.16
<b>Résultats :</b>		Norme: 02 flcs au max peuvent dépasser	
Nombre de flacons entre X1 et X2	0	la norme Pm +/- 7,5%	
<b>Résultats:</b>		Norme: Aucun flacon ne doit dépasser	
Nombre de flacons au-delà de X2	0	la norme Pm +/- 15%	
<b>Résultat</b>	Conforme		

D'après le tableau ci-dessus (III.2), on déduit que le nombre de flacons entre l'intervalle  $[Pm \pm 7,5\% ; Pm \pm 15\%]$ , et celui dépassant la norme X2 est nul.

Sachant que la norme est 2 flacons et de 0 respectivement.

En conclusion ces résultats nous montrent que les échantillons du lot commercial N°103010 sont uniformes, et conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

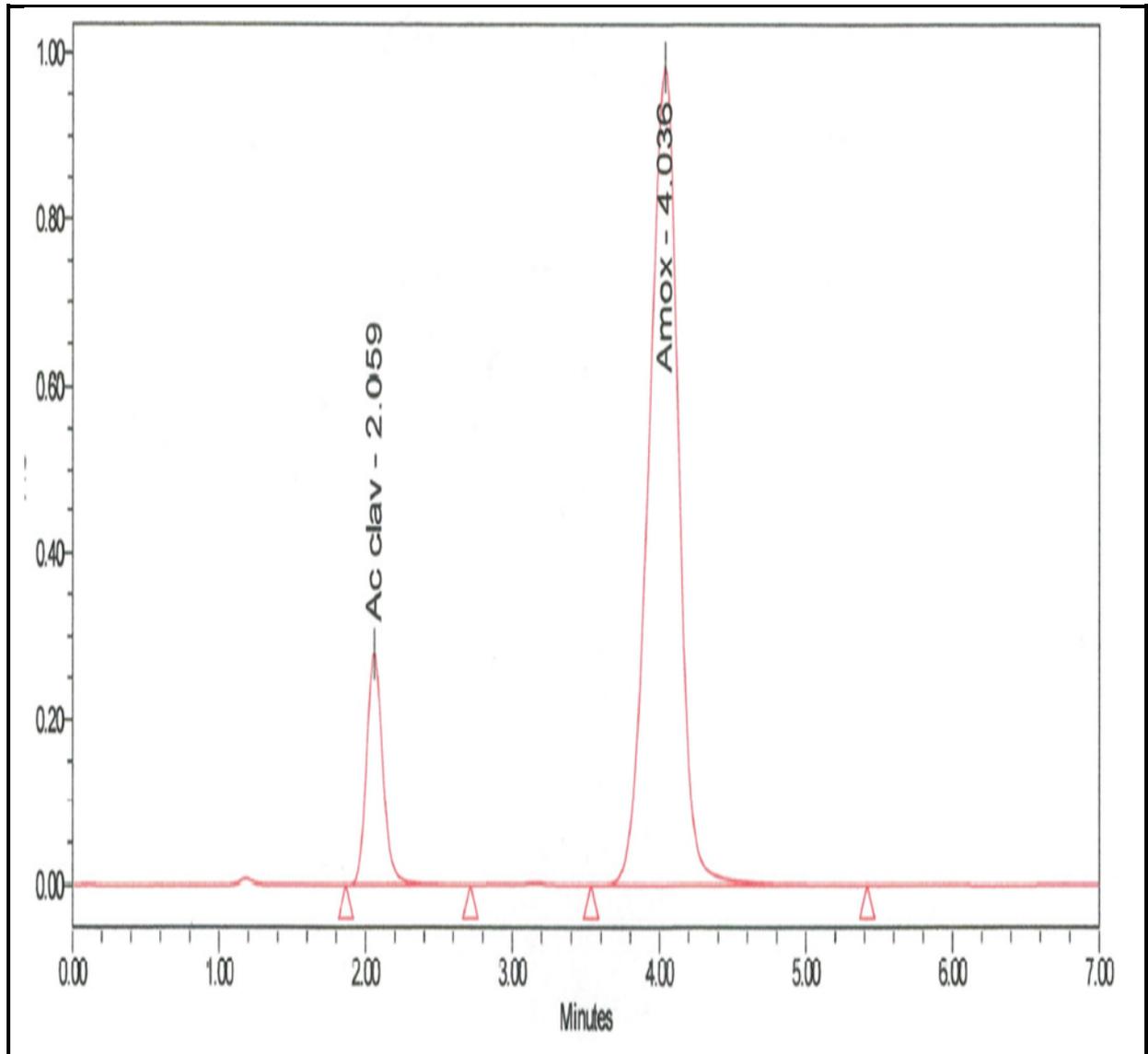
### **III.1.5 Dosage des principes actifs et du conservateur**

Au sein de l'entreprise pharmaceutique « GSK » l'appareillage est soumis à des tests de robustesse dans le but de contrôler l'efficacité de l'appareil, par des alternances d'injections entre standards et échantillons.

#### **➤ Résultats de la chromatographie du dosage des PAS**

À partir des résultats de la chromatographie HPLC du standard 1, on remarque que les temps de rétentions de l'acide clavulanique et de l'Amoxicilline sont de : 2 et 4 min

respectivement (tableau III.3, figure III.1), ceci est en relation avec leurs structures et leurs degrés de polarités.

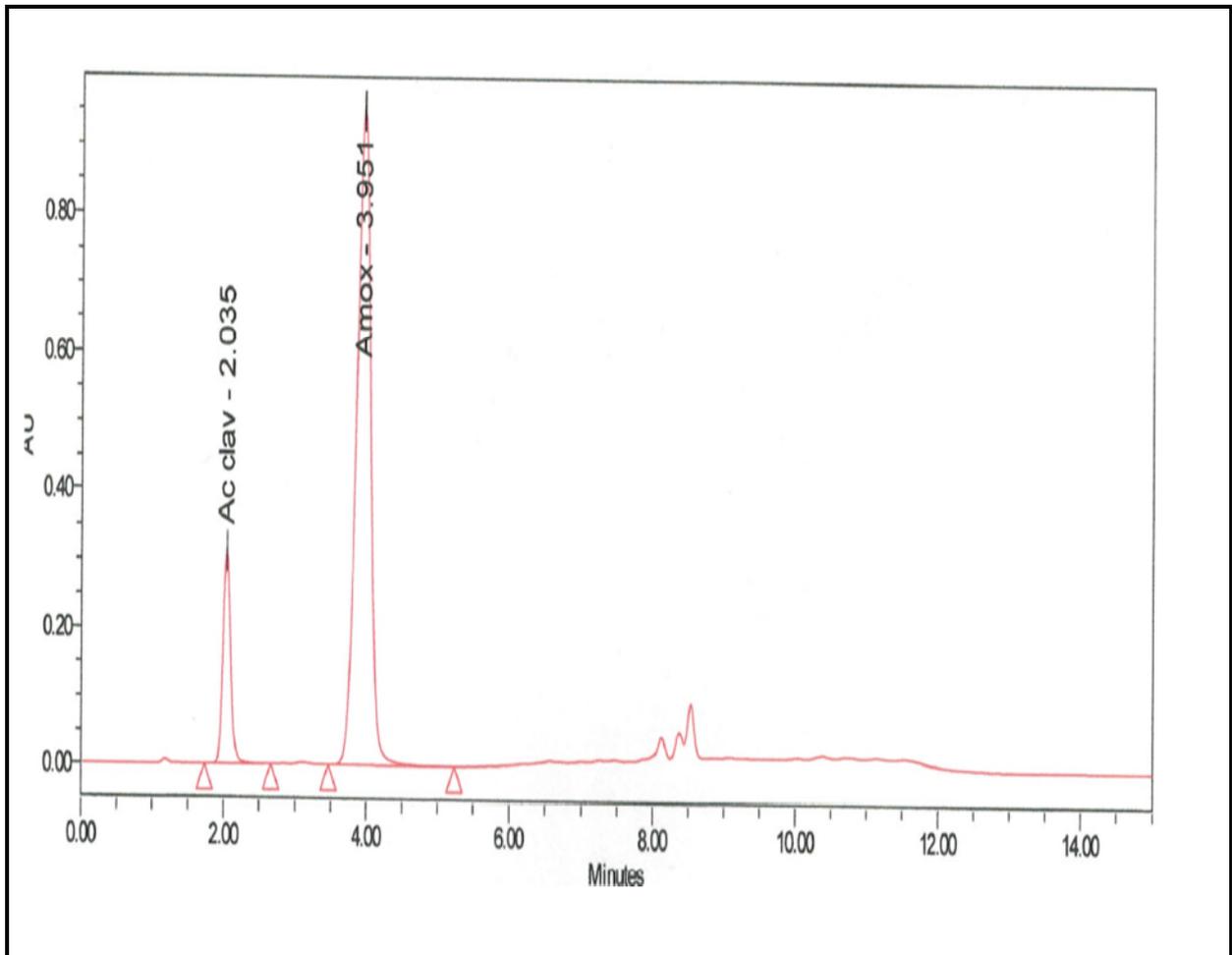


**Figure III.1:** Chromatogramme des principes actifs du standard 1.

**Tableau III.3 :** Temps de rétention, surface et hauteur du standard 1.

Nom du pic	Temps de rétention	Surface	Hauteur
Amoxicilline	413935034	985259	
Acide clavulanique	22140457280761		

Les résultats du chromatogramme de l'échantillon 1 (figure III.2), sont similaires à ceux du standard 1 (figure III.1), les temps de rétention ainsi que les surfaces des pics des deux principes actifs (Amoxicilline et Acide clavulanique) sont respectivement de 2min et 4 min, ces résultats nous confirment que l'échantillon 1 est conforme aux exigences revendiquées (tableau III.4).



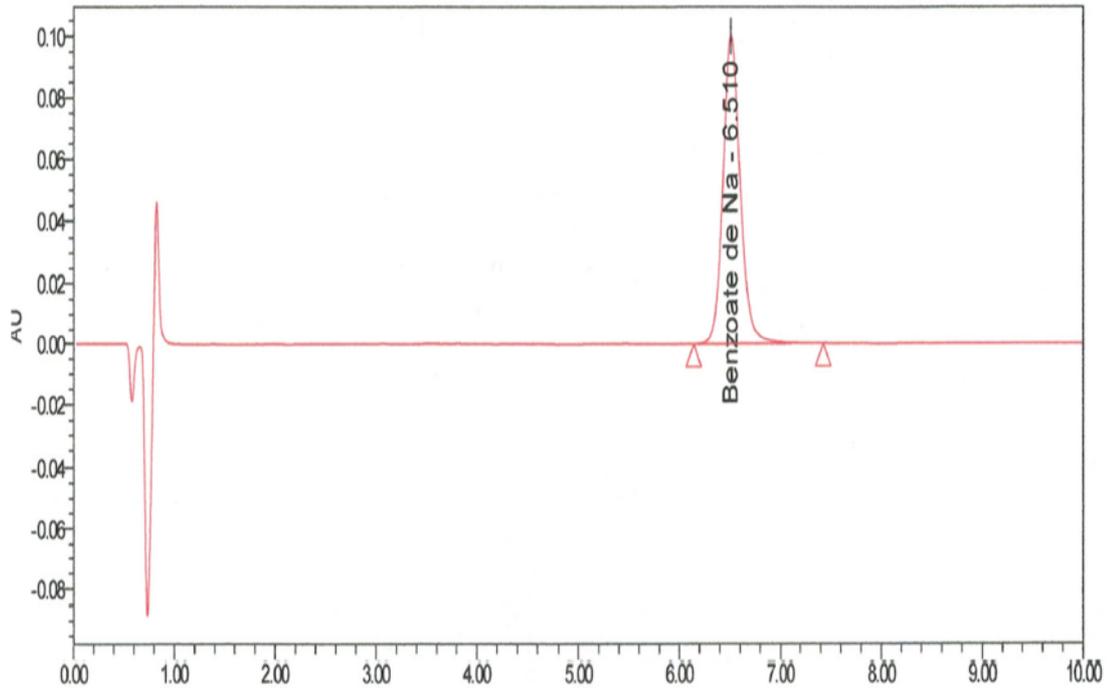
**Figure III.2 :**Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.

**Tableau III.4 :** Temps de rétention, surface et hauteur de l'échantillon 1.

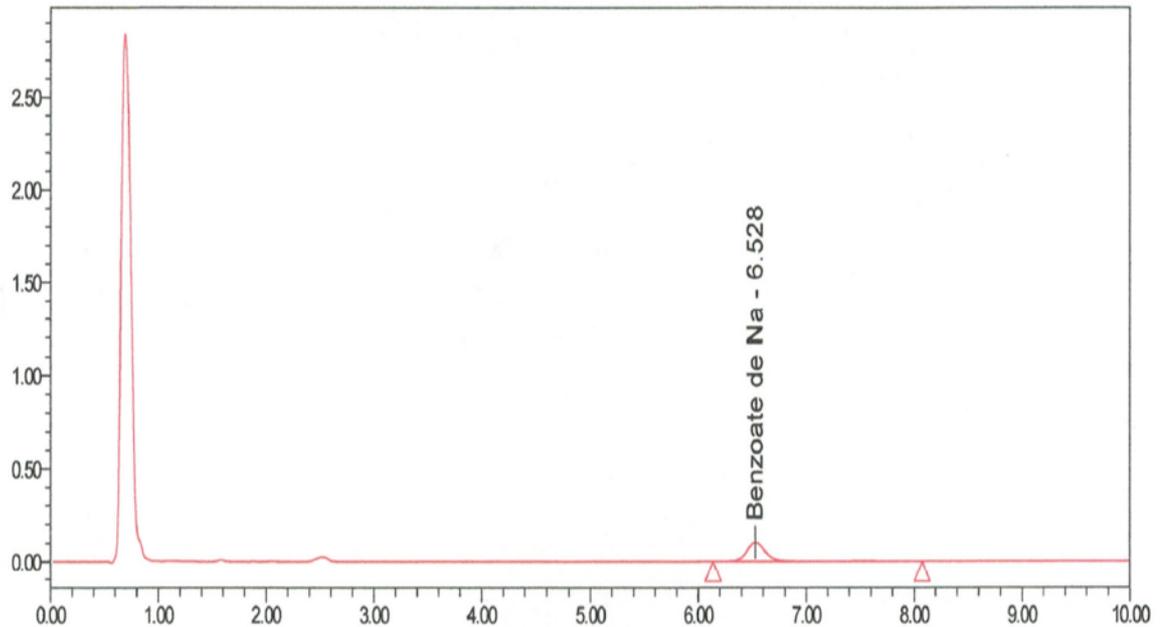
Nom du pic	Temps de rétention	Surface	Hauteur
Amoxicilline	3.95	13148040	949666
Acide clavulanique	2	2340594	312537

➤ **Résultats de la chromatographie du dosage du conservateur**

Les résultats de la chromatographie du standard 1 et de l'échantillon nous montrent que les temps de rétention sont de 6.51 min et 6.52 min respectivement, et de surface de 1201728.43 et 1295436.36, et des hauteurs correspondantes à 100221 et 103820.



**Figure III.3 :** Chromatogramme du conservateur du standard1.



**Figure III.4 :** Chromatogramme du conservateur de l'échantillon 1.

Ces résultats montrent que le médicament Augmentin PPSB 60 ml est conforme du

point de vue physicochimique, en comparaison avec les standards de référence utilisés.

Les teneurs en principes actifs et du conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml ont été calculées à partir des aires des pics chromatographiques, les résultats sont résumés dans le tableau III.5 ci-dessous.

**Tableau III.5 :** Résultats de dosage des principes actifs et du conservateur par HPLC.

	Titre en mg/ml Amoxicilline	Titre en mg/ml de l'acide clavulanique	Titre en mg/ml de benzoate de sodium
<b>Teneur moyenne</b>	5987.5	809.4	105.3
<b>RSD en %</b>	2.3	0.6	3.2
<b>Norme</b>	5700-6300 mg/ml	748.1-826.9 mg/ml	91.8-112.2 mg/ml
<b>Résultat</b>	Conforme		

D'après les résultats physicochimiques obtenus du produit fini, on peut dire que le lot N° 103010 d'Augmentin PPSB60 ml, est conforme, et répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

### III.2 Résultats de l'étude de stabilité du lot de commercialisation N°903062

Le but d'une étude de stabilité consiste à déterminer la date limite de la consommation du médicament, c'est une analyse qui nous permet de savoir si tous les éléments du processus de fabrication assurent la conformité du médicament et la sécurité du consommateur.

#### III.2.1 Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles

Rappelons que les conditions réelles sont :

Température :  $25 \pm 2$  °C (23 à 27) °C.

Humidité relative :  $60 \pm 5$  % (55 à 65) %.

Les différents résultats de l'analyse physicochimiques et de dosage des produits de dégradation, lors de l'étude de stabilité portée sur l'Augmentin PPSB 60 ml du lot commercial 903062 durant les 12 mois, suivant les conditions exigées montrent que les résultats sont conformes avec les normes de la pharmacopée européenne (tableau III.6). D'autre part, nous observons de légères variations, mais qui restent dans l'intervalle exigée, cela est dû à plusieurs facteurs tel que : le facteur humain et l'erreur systémique. En conclusion, le lot 903062 reste stable tout au long de cette période.

➤ **Résultats de l'analyse physicochimique de la solution reconstituée**

L'étude de stabilité faite sur la solution reconstituée d'Augmentin PPSB 60 ml dans les conditions réelles, à partir de J0-T0 et pendant la période J0-J7 (7 jours), nous montre que les résultats des analyses faites sur différents paramètres (Tableaux III.7 et III.8), sont conformes aux normes adoptées par le laboratoire contrôle qualité GSK.

**Tableau III.7 :** Résultats de l'analyse physicochimique de la solution reconstituée lors de l'étude de stabilité en temps réel.

Spécification	Résultats		Normes	
	J0	J0+7	J0	J0+7
Mise en suspension	Conforme	conforme	Suspension blanchâtre qui au repos laisse déposer un léger sédiment blanc	
Ph	5.5	6	5-6.5	5-6.5
Identifications par HPLC -Amoxicilline -Acide clavulanate -Benzoate de sodium	Conforme	Conforme	Conforme	conforme
Dosage par HPLC :  -Benzoate de sodium  -Amoxicilline  -Acide clavulanate Par mg/ml	[91,8 à 112,2].  [5700,0 à 6300,0]  [748,1 à 826,9]	[91,8 à 112,2]  [5400,0 à 6300,0]  [600,0 à 826,9]	104.2  5961.3  813.5	104.2  5961.3  813.5
Impuretés titrables par mercurimétrie	1.3%	1.4%	NA	5%
Polymère du clavulanate	0.5%	7.9%	NA	≤20%

Avec :NA : non applicable.

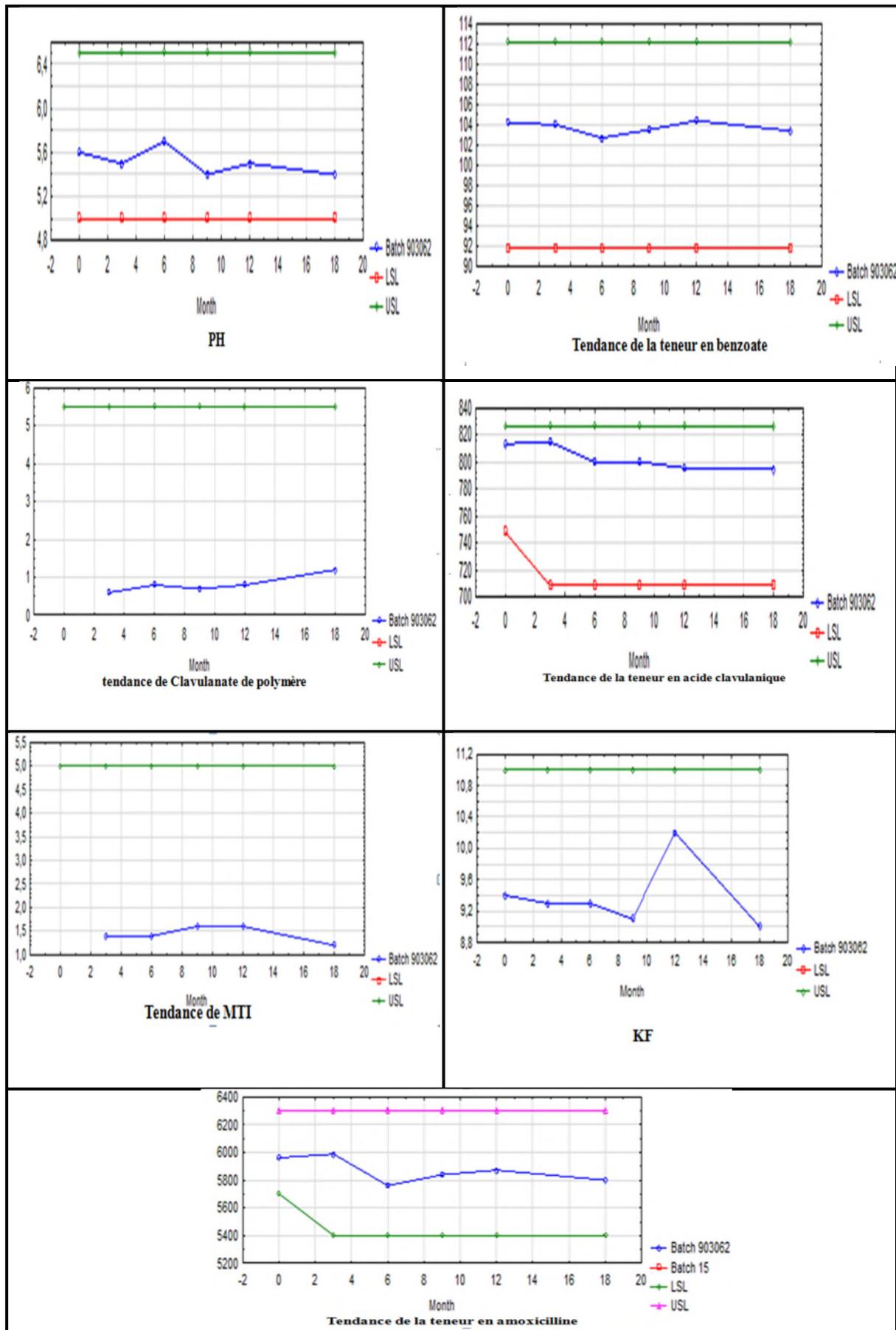
➤ **Résultats de l'analyse physicochimique des échantillons en temps réel**

Les résultats sont résumés dans les tableaux (III.8 et III.9) ci-dessous.

**Tableau III.8** :Résultats d'analyse physicochimique lors de l'étude de stabilité réelle.

<b>Temps</b>	<b>pH</b>	<b>KF</b>	<b>MTI</b>	<b>CLAVES POLYMERES</b>	<b>Teneur en Amox mg/ml</b>	<b>Teneur en Clavulanate mg/ml</b>	<b>Teneur en benzoate de sodium mg/ml</b>
<b>T0</b>	5.6	9.4%	NA	NA	5961.3	813.5	104.2
<b>T3R</b>	5.5	9.3%	1.4%	0.6%	5988.0	814.9	104.0
<b>T6R</b>	5.7	9.3%	1.4%	0.8%	5760.5	800	102.7
<b>T9R</b>	5.4	9.1%	1.6%	0.7%	5839.4	800.1	103.5
<b>T12R</b>	5.5	10.2%	1.6%	0.8%	5872.8	795.7	104.4
<b>T pér</b>	5.4	9%	1.2%	1.2%	5800.1	794.9	103.4
<b>Normes</b>	[5-6.5]	≤11%	5%	5%	[5700,0 à 6300]	[748,1à 826,9]	[91,8 à112, 2]

**Tableau III.9 :** Les tendances de l'étude de stabilité réelle sur Augmentin PPSB 60 ml.



### III.2.2 Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions accélérée

Les résultats de l'étude de stabilité du lot 301030 d'Augmentin PPSB 60 ml, dans les conditions accélérée de température ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) et d'une humidité relative ( $75\% \pm 5\%$ ) sont présentés dans les tableaux (III.10 et III.11) ci-après.

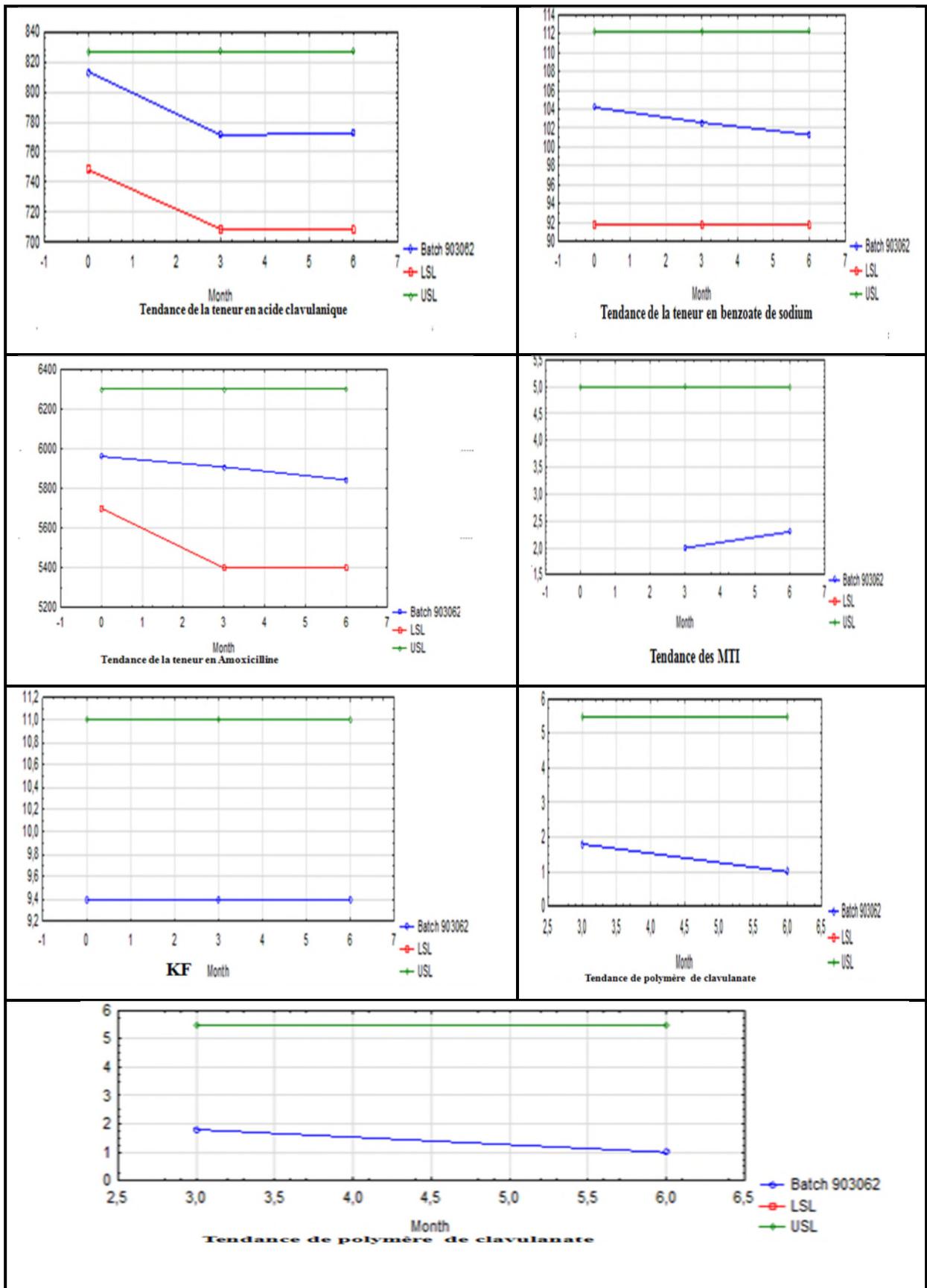
**Tableau III.10 :** Les résultats de l'étude de stabilité du lot 301030 d'Augmentin PPSB 60 ml, dans les conditions accélérées.

Temps	pH [5- 6.5]	KF $\leq 11\%$	Teneur en Amoxicilline mg/ml [5400-6300]	Teneur en Clavulanate mg/ml [708,7-826,9]	Teneur en benzoate de sodium mg/ml [91.8- 112.2]	MTI $\leq 5\%$	Polymère du Clavulanate $\leq 5,5\%$
T0A	5.6	9.4	5961.3	813.5	104.2	NA	NA
T3A	5.5	9.4	5908.3	771.3	102.6	2	1.8
T6A	5.4	9.4	5843.6	772.7	101.3	2.3	1

D'après les résultats obtenus on remarque que les valeurs du pH et de la teneur en eau sont situées dans les normes exigées par la Pharmacopée européenne, ceci montre que les valeurs de ces deux paramètres sont conformes aux normes. Les résultats de dosage des principes actifs ainsi que du conservateur sont aussi conformes aux normes revendiqués, en plus, la concentration des deux impuretés, et les clava polymères, sont très faibles, par rapport au seuil maximal exigée par la pharmacopée européenne.

Enfin, les différents contrôles effectués sur le médicament Augmentin PPSB 60 ml, sur la solution reconstituée, dans les différentes conditions, prouvent que cet antibiotique reste stable tout au long de sa durée de vie, bien qu'il y ait des petites variations mais elles restent dans les normes.

**Tableau III.11** :Tendance de l'étude de stabilité accélérée surAugmentin PPSB 60ml .



### III.3 Résultats de l'étude de stabilité du lot de validation N° 903001

Les résultats des tests effectués sur le lot de validation d'Augmentin PPSB 60 ml N° 903001 et la solution reconstituée sont regroupés dans les tableaux (III.12, III.13, III.14) tandis que les variations des tendances sont illustrées par des courbes de variation dans les tableaux (III.14 et III.16) respectivement.

**Tableau III. 12:** Résultats d'analyse physicochimique de la solution reconstituée du lot de validation N° 903001.

Spécification	Normes		Résultats	
	J0	J0+7	J0	J0+7
Mise en suspension	Suspension blanchâtre qui au dépôt laisse déposer un léger sédiment blanc		conforme	Conforme
pH	[5-6.5]		5.5	5.4
Impuretés titrables par mercurimétrie	≤5%		1.1%	1%
Polymère du clavulanate	≤20%		1%	1.2%
Dosage par HPLC :	[91,8 à 112, 2	[91,8 à 112, 2]	101.7	108.1
-Benzoate de sodium	[5700,0 à 6300,0]	[5400,0 à 6300,0]	5968.9	5953.7
-Amoxicilline	[748,1 à 826,9]	[600,0 à 826,9]	793.1	719.9
-Acide clavulanate Par mg/ml				

D'après les résultats de l'analyse physicochimique réalisée sur la solution reconstituée on remarque que les valeurs obtenues, restent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne, donc cette solution reste conforme pendant ce temps, et c'est ce qui prouve la conformité du lot de validation.

D'autre part, on remarque que les résultats physicochimiques obtenus lors de l'étude de stabilité en temps réel réalisé sur les échantillons sont aussi conformes et ne dépassent pas les normes exigées.

En conclusion, les valeurs obtenues montrent que les résultats de l'étude de stabilité sur Augmentin PPSB 60 ml en temps réel du lot N°903001 sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

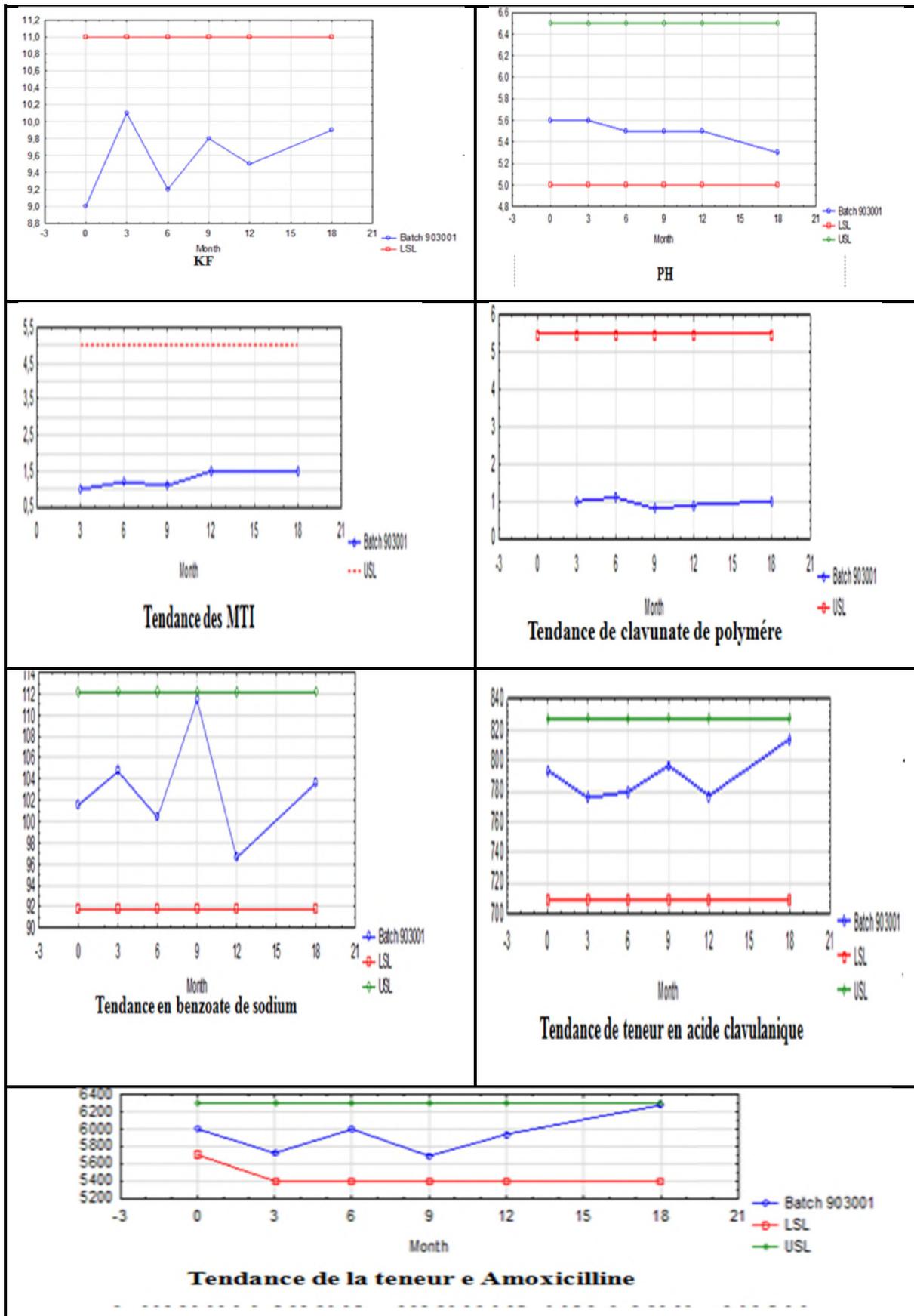
Les résultats de l'analyse physicochimique des échantillons du lot de validation N°903001 sont résumés dans le tableau III.14 ci après.

**Tableau III.13 :** Résultats de l'analyse physicochimique dans des conditions réelles du lot de validation N° 903001.

<b>Temps</b>	<b>pH [5- 6.5]</b>	<b>KF ≤11%</b>	<b>Teneur en Amoxicilline mg/ml [5400-6300]</b>	<b>Teneur en Clavulanate mg/ml [708,7-826,9]</b>	<b>Teneur en benzoate de sodium mg/ml [91,8- 112,2]</b>	<b>MTI ≤5%</b>	<b>Polymère du Clavulanate ≤5,5 %</b>
<b>T0</b>	5.5	9	5996.1	793.5	101.6	NA	NA
<b>T3</b>	5.5	10.1	5720.8	775.5	104.7	1	1
<b>T6</b>	5.5	9.2	5996	779.7	100.4	1.2	1.1
<b>T9</b>	5.5	9.8	5888.4	796.7	111.4	1	0.8
<b>T12</b>	5.5	9.5	5938.6	777	96.6	1.5	0.9
<b>T Pér</b>	5.3	9.9	6273.6	814	103.6	1.5	1

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant sous forme de diagramme (tableau III.14).

**Tableau III.14 :** Tendances de l'étude de stabilité d'Augmentin PPSB 60 ml dans les conditions réelles du lot de validation N°903001.



➤ **Résultats d'analyse physicochimique lors de l'étude de stabilité accélérée**

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux (III.15, III.16) respectivement.

**Tableau III.15** : Résultats d'analyse physicochimique dans les conditions accélérés du lot devalidation N° 903001.

<b>Temps</b>	<b>pH</b> N=5- 6.5	<b>KF</b> Max 11%	<b>Teneur en Amox</b> mg/ml min5400 Max 6300	<b>Teneur en Clavulanate</b> mg/flc min 708,7 max 826,9	<b>Teneur en benzoate de sodium</b> mg/ml min 45,9 max 56,1	<b>MTI</b> max 5%	<b>Clave polymères</b> max 5,5 %
<b>T0A</b>	5.5	9	5996.1	793.5	101.6	NA	NA
<b>T3A</b>	5.7	9.6	5719.4	756.2	107.2	2	2.2
<b>T6A</b>	5.8	10.7	5892.8	718.3	101.8	1.9	3.3

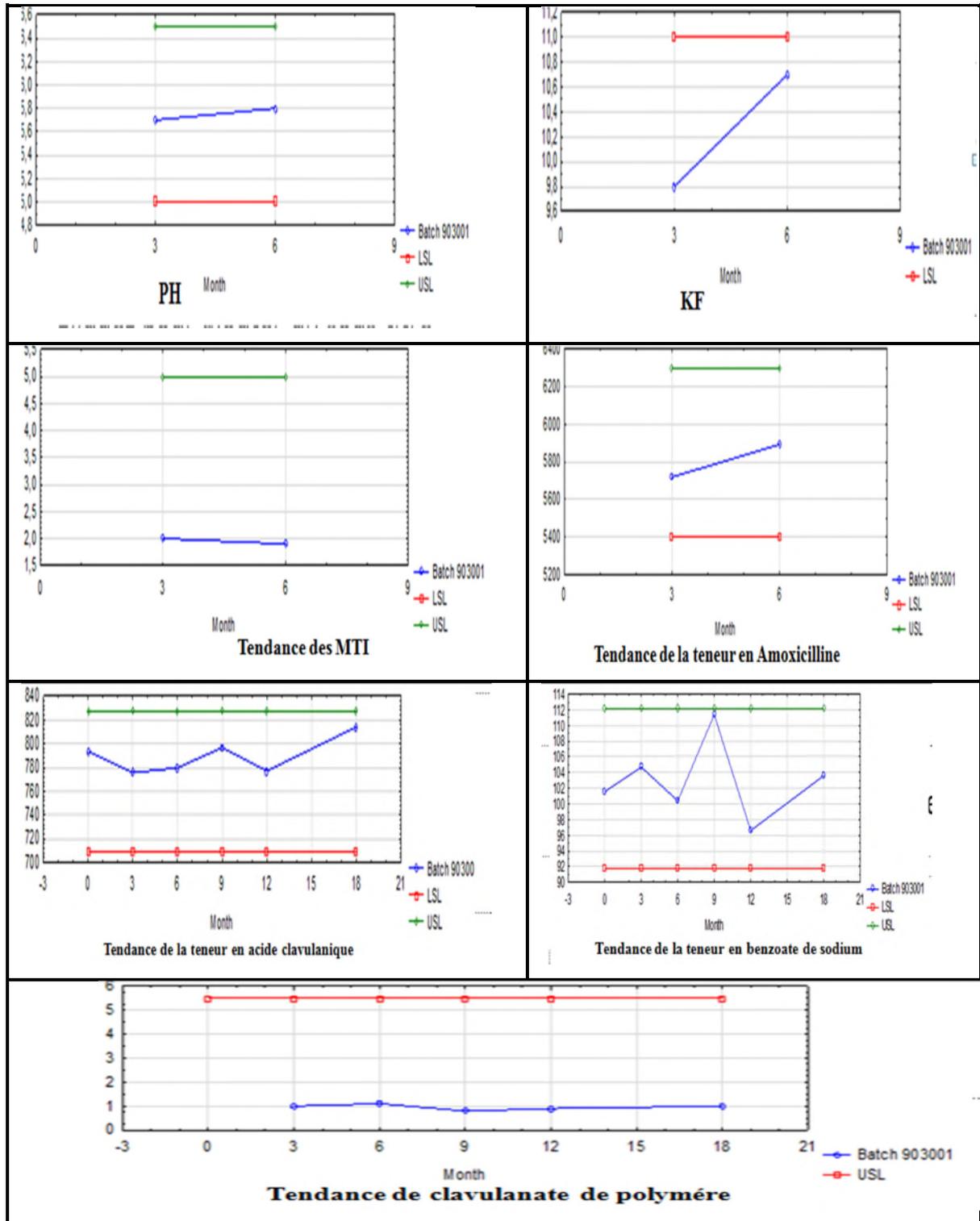
D'après les résultats, on constate que les valeurs obtenues, restent dans l'intervalle exigé pour chaque paramètre, donc le lot de validation d'Augmentin N°903001 est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

Il y a des petites variations dans les différents paramètres physicochimiques analysés en fonction du temps, mais ces derniers restent dans les normes.

Ces légères différences sont dues à l'erreur systémique, mais elles n'influencent pas sur la conformité du produit fini.

Les contrôles n'ont pas été effectués à T 18 mois parce que le produit est fabriqué en Février 2019 et mis en stabilité en aout 2019, donc il est arrivé à sadate de péremption.

**Tableau III.16 :** Tendances de l'étude de stabilité d'Augmentin PPSB 60 ml dans les conditions accélérées du lot de validation N°903001.





# **Conclusion générale**

## Conclusion et perspectives

La commercialisation d'un lot de médicament, impose que ce dernier répond à des normes précises exigées par la pharmacopée européenne, à cet effet, un enchainement d'analyses est appliqué et doit être maîtrisé pour assurer la qualité et le conformité du produit final.

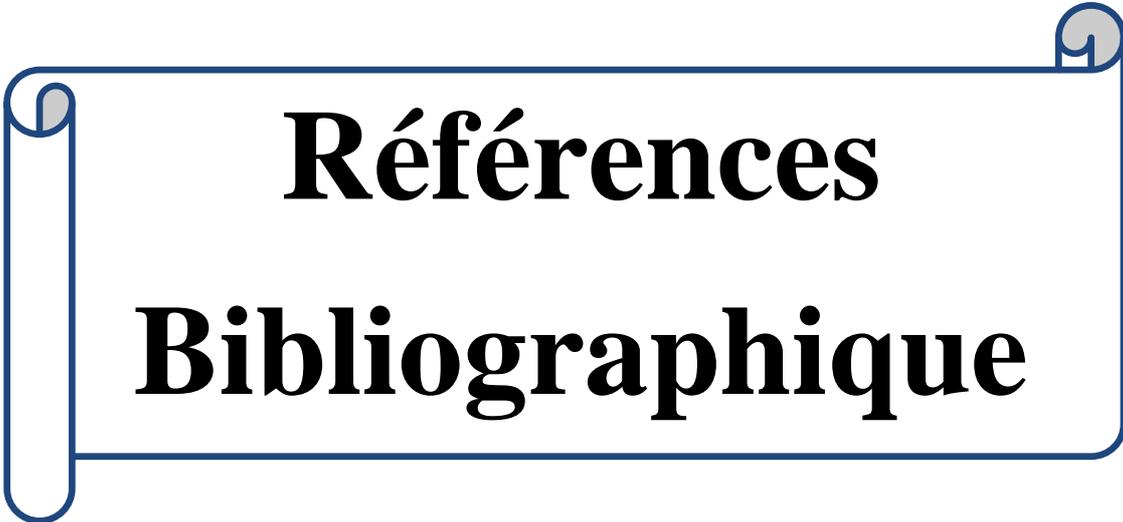
Les différents tests physicochimiques réalisés sur le produit fini, du lot de commercialisation N°103010 d'Augmentin PPSB60 ml, ont permis de démontrer que ce dernier est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

Par ailleurs, la soumission d'un médicament à des conditions de température et d'humidité élaborées par la conférence internationale d'harmonisation, permet d'évaluer la stabilité de ce produit tout au long de sa durée de vie.

Les tendances de l'étude de stabilité dans des conditions réelles de température et d'humidité relative ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , et HR  $60\% \pm 5\%$ ), ainsi que dans des conditions accélérées ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , et HR  $75\% \pm 5\%$ ), sur la solution reconstituée et sur la poudre de différents lots montrent que la préparation Augmentin PPSB 60 ml est inaltérable durant sa durée de validité, d'autre part, les pourcentages du dosage des produits de dégradation des deux principes actifs, l'amoxicilline et l'acide clavulanique (MTI, et clavés polymères respectivement) d'Augmentin PPSB 60 ml, sont très faibles, et restent en dessous de la norme supérieure exigée qui est de 5%.

Enfin, un rapport est rédigé et soumis à la fin de tous les tests effectués sur Augmentin PPSB 60 ml au niveau de l'unité pharmaceutique « GSK », afin d'approuver la commercialisation du lot étudié.

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude nous pouvons conclure que le produit fini Augmentin PPSB 60 ml est conforme selon les normes de la pharmacopée européenne, il serait intéressant réaliser ces tests sur un antibiotique, dont une substance sera rajoutée afin de retarder l'oxydation de l'acide clavulanique jusqu'à sa date limite de validation.



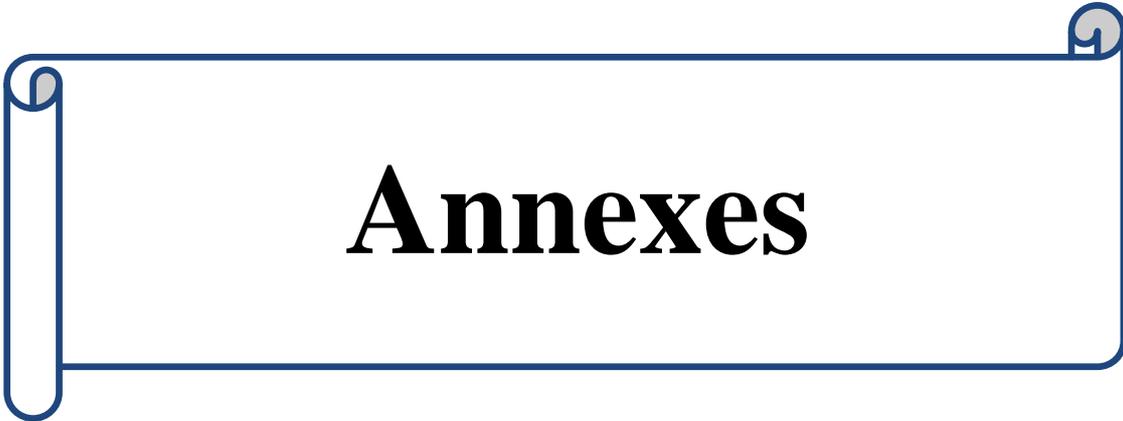
**Références**  
**Bibliographique**

## Liste des références

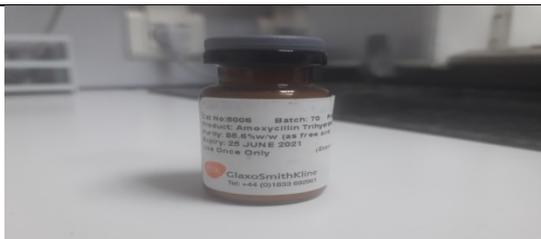
- [1] : Lambert R, L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique: exemple d'application des méthodes d'amélioration continue pour affiner la traçabilité des produits sur un site dépositaire pharmaceutique, Thèse de doctorat, Université de Lorraine- Nancy, 2013.
- [2] : Bonsmann et al, Assurer la qualité de médicaments Pharmalink ; Une publication du réseau pharmaceutique œcuménique, Vol 10, N°1.Nairobi, Kenya, 2010, p8-9.
- [3] : Dahmen W, Etude des interactions physicochimiques des bêtabloquants avec les excipients. INSAT, 2013.
- [4] : GlaxoSmithKline, documentation interne, 2012.
- [5] : GlaxoSmithKline, documentation interne, 2015.
- [6] : GlaxoSmithKline, Direction de la Communication GSK/Carré Noir, 2011.
- [7] : Makedhi M, GlaxoSmithKline Lancement de l'usine d'antibiotiques de Boudouaou, El Watan, 2005.
- [8] : [http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble\\_1112/deletraz\\_delporte\\_martine/deletraz\\_delporte\\_martine\\_p02/deletraz\\_delporte\\_martine\\_p02.pdf](http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/deletraz_delporte_martine/deletraz_delporte_martine_p02/deletraz_delporte_martine_p02.pdf),2021.
- [9] : Aiache et al, Initiation à la connaissance du médicament , 5ème édition Elsevier Masson, Paris, 2008.
- [10] : Le Hir A, Abrégés de pharmacie galénique : Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments ; 8ème édition Masson, Paris, 2001.
- [11] : Chemache F et Khirmane K, Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20 mg ; princeps Cortancyl® et son générique, Université Abderrahmane Mira, 2016.
- [12] : Lounici, S et Sefsaf M, Processus de fabrication et de contrôle de qualité du DIPRIM, Université Frères Mentouri Constantine 1, 2018.
- [13] : Loichot et Grima, Introduction à la pharmacocinétique – passages transmembranaires, Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale, DCEM1, 2006.
- [14] : Segeon T, Conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple des comprimés et des gélules, Thèse de doctorat, Université Henri Poincare - Nancy 1, 2005.
- [15] : Lai Michel, Réévaluation des connaissances et représentation des parents d'enfants atteints de viroses saisonnières vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques, Thèse de doctorat, Université PARIS DIDEROT - PARIS 7.

- [16] : [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification\\_et\\_mode\\_d\\_action\\_des\\_antibiotiques.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf), 2021.
- [17] : Cohen Y et Jacquot C, Pharmacologie ; 6ème édition Elsevier Masson, Paris, 2008.
- [18] : Righetti S, Le pharmacien face aux infections bactériennes buccales, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré- Nancy1, 2007, p 110.
- [19] : Saye M, Etude de la prescription des antibiotiques dans le CS Réf de Bandiagara, Thèse de doctorat, université de Bamako, 2010, p 127.
- [20] : <https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66853013&typedoc=N>, 2021.
- [21]: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/augmentin-article-30-annex-ii\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/augmentin-article-30-annex-ii_fr.pdf), 2021.
- [22]: VIDAL 2011.
- [23]: GlaxoSmithKline, Dossier technique d'Augmentin, 2010.
- [24] : Pharmacopée européenne- Monographies générales : Production des médicaments 2619, 2013, P.811-813.
- [25] : USP, Monographs USP 38, Clavulanate, 2013, P.2855-2857.
- [26] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2013.
- [27]: Saltmarsh et al, Recent trends in the use of food additives in the United Kingdom; Journal of the Science of Food and Agriculture, 2014.
- [28]: Aboli T, Contrôle de qualité des médicaments, Laboratoire national de la santé publique, 2015.
- [29] : Lamoudi L, Optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament et contribution à la modélisation de sa diffusion, diplôme Magistère, USTHB Alger, 2009.
- [30]: Shen et al, Electrophoresis; Hight Performance Liquid Chromatography, WILEY-INTERSCIENCE, Canada, 2008, p 1104.
- [31]: Paoletti et al, Produits pharmaceutique, Chicago, 2011, p 280.
- [32] : Beljean et al, Chimie analytique ; Elsevier Masson, Paris, 2006, p 151.
- [33] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2014.
- [34] : Ghout T, Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle, Thèse de doctorat, Université Toulouse III PAUL SABATIER. 2015,
- [35] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2011.
- [36] : <https://www.industriepharma.fr/les-medicaments-surveilles-tout-au-long-de-leur-vie.41829>, Avril 2021.

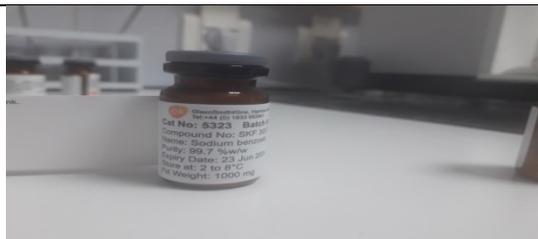
- [37] : Organisation mondiale de la santé - Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, Genève, 1998, volume N° 1, p-278.
- [38] : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4891f/7.2.5.html>,2021.
- [39] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2016.
- [40] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2017.
- [41] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2018.
- [42] : GlaxoSmithKline, Documentation interne, 2020.
- [43] : <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>,2021
- [44] : <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/afr-194175>,2021.



# **Annexes**

**Annexe 1 : Appareillages utilisés pour le contrôle physicochimique (photos originales).**

standard de l'Amoxicilline trihydraté



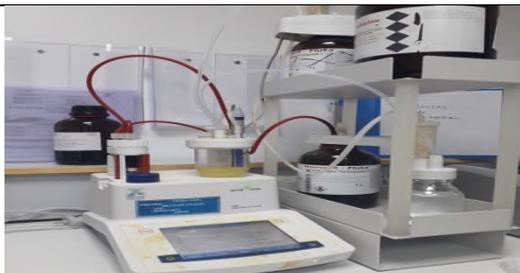
standard de benzoate de sodium



potentiomètre



HPLC



Karl Fischer



PH mètre



Balance



Agitateur



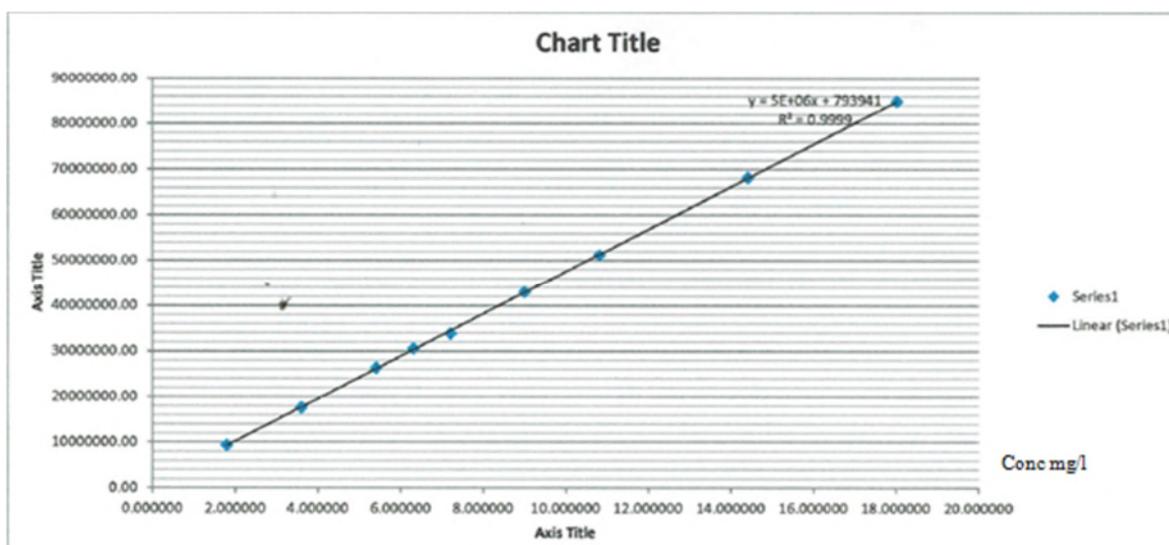
Sonicateur

**Annexe 2 :** Tableau représentatif des résultats des différentes surfaces et concentrations de la dilution de la solution mère.

**Tableau 1 :** Concentration et surfaces des solutions filles.

Concentration mg/l	Aire (AI)
1.801800	9310238.58
3.603600	17523486.59
5.405400	26223845.68
6.306300	30506784.75
7.207200	33755020.38
9.0090000	42885396.45
10.810800	51143750.82
14.414400	68161037.94
18.018000	84873813.26
<b>Coefficient a</b>	793940.83
<b>Pente S (coefficient b)</b>	4665111.45
<b>Coefficient de corrélation R</b>	0.9999

**Annexe 3 :** Courbe d'étalonnage pour le dosage des produits de dégradation de l'acide clavulanique par HPLC.





## Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité du produit fini est une garantie pour la conformité de la commercialisation. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'antibiotique Augmentin, poudre pour suspension buvable 60 ml, qui contient deux principes actifs et un conservateur. De plus, le but de notre travail est de contrôler le produit fini par plusieurs méthodes analytiques tels que l'HPLC et Karl Fischer, ainsi que le suivi des tendances de stabilité. Tous les résultats de contrôle physicochimiques sur Augmentin PPSB 60 ml présentent une adéquation aux normes exigées par la pharmacopée européenne (uniformité de masse, pH, humidité relative, teneur en eau, en amoxicilline, en acide clavulanique, en benzoate de sodium), aussi les résultats de l'étude de stabilité dans des conditions réelles de température  $25 \pm 2$  °C (23 à 27) °C et humidité relative  $60 \pm 5$  % (55 à 65) % ainsi que dans les conditions accélérées de température  $40 \pm 2$  °C (38 à 42) °C et humidité relative  $75 \pm 5$  % (70 à 80) %, effectuées sur les lots de produits finis et de validation, ont démontrées que le taux des produits de dégradation de l'amoxicilline (MTI), et de l'acide clavulanique (claves polymères) reste dans la norme exigée qui est 5%.

**Mots clés :** contrôle qualité, Augmentin, tendances de stabilité.

## Abstract

In the pharmaceutical industry, the quality control of the finished product is a guarantee for the conformity of the marketing. In this work, we are interested in the antibiotic Augmentin, powder for oral suspension 60 ml, which contains two active ingredients and a preservative. In addition, the aim of our work is to control the finished product by several analytical methods such as HPLC and Karl Fischer, as well as monitoring stability trends. All the results of physicochemical control on Augmentin PPSB 60 ml present an adequacy with the standards required by the European pharmacopoeia (uniformity of mass, pH, relative humidity, water content, amoxicillin, clavulanic acid, sodium benzoate). Also the results of the study of stability in real conditions of temperature  $25 \pm 2$  °C (23 to 27) °C and relative humidity  $60 \pm 5$  % (55 to 65) % as well as in accelerated conditions of temperature  $40 \pm 2$  °C (38 to 42) °C and relative humidity  $75 \pm 5$  % (70 to 80) %, carried out on the batches of finished products and of validation, showed that the rate of the products of degradation of the amoxicillin (MTI), and of the clavulanic acid (claves polymers) remains in the required standard which is 5%.

**Key words:** quality control, Augmentin, stability trends.

## ملخص

في صناعة الأدوية ، تعد مراقبة جودة المنتج النهائي ضمانًا لمطابقة التسويق. في هذا العمل ، نحن مهتمون بالمضاد الحيوي أوجمنتين ، مسحوق المعلق عن طريق الفم 60 مل ، والذي يحتوي على مكونين نشطين ومادة حافظة. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الهدف من عملنا هو التحكم في المنتج النهائي من خلال عدة طرق تحليلية مثل HPLC و Karl Fischer ، بالإضافة إلى مراقبة اتجاهات الاستقرار. تقدم جميع نتائج التحكم الفيزيائي الكيميائي على أوجمنتين كفاية مع المعايير المطلوبة في دستور الأدوية الأوروبي (توحيد الكتلة ، ودرجة الحموضة ، والرطوبة النسبية ، ومحتوى الماء ، والأموكسيسيلين ، وحمض الكلافولانيك ، وبنزوات الصوديوم) ، وكذلك نتائج الدراسة الاستقرار في الظروف الحقيقية لدرجة الحرارة  $25 \pm 2$  درجة مئوية (23 إلى 27) درجة مئوية والرطوبة النسبية  $60 \pm 5$  % (55 إلى 65) % وكذلك في الظروف المتسارعة لدرجة الحرارة  $40 \pm 2$  درجة مئوية (38 إلى 42) درجة مئوية ورطوبة نسبية  $75 \pm 5$  % (70 إلى 80) % ، أجريت على دفعات من المنتجات النهائية والتحقق من الصحة ، أظهرت أن معدل تحلل منتجات أموكسيسيلين (MTI) وحمض الكلافولانيك (claves) البوليمرات) بالمعيار المطلوب وهو 5%.

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة الجودة ، أوجمنتين ، اتجاهات الاستقرار.