

République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement supérieur et de recherche Scientifique

جامعة احمد بوقرة بومرداس

Université M'Hamed Bougara de Boumerdes



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de Fin d'études

En vue d'obtention du Diplôme de MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

Contrôle de qualité physico-chimique d'une matière première

« Amoxicilline »

Présenté par :

M^{elle} Belkamel Lamia

M^{elle} Izemrane Sabrina

Membres du jury :

Présidente : M^{eme} Issaad Nesrine

MCB UMBB

Examinatrice : M^{elle} Ouzid Yasmina

MCB UMBB

Promotrice : M^{me} Laoufi Razika

MCA UMBB

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés. Permis de mener à bien ce travail. Pour avoir bien voulu juger ce travail. Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange a Allah le tout puissant.

*Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements et notre vive reconnaissance à notre promotrice **Mme Laoufi Razika**. Pour la qualité de son encadrement exceptionnel, on la remercie pour le soutien qu'elle nous a apporté, pour sa patience, sa rigueur, et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont également à **Mme Issaad Nesrine Et Melle Ouzid Yasmine** qui nous ont fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire, et pour avoir pris le temps de l'examiné.*

*Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de contrôle de qualité GSK, à leur tête **Mr Karim Yakhlef**. Responsable contrôle qualité. Pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage.*

*Enfin, Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements à l'ensemble des enseignants et particulièrement le chef spécialité de biochimie **Mr Boudjemaa** et le chef de département de biologie **Mr Messoudene Djamel** pour leur effort et leur assistance tout au long de nos études universitaires.*

Dédicace

Pour chaque début il y a une fin, et ce que est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but.

C'est avec joie et fierté que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

À mes chers parents :

Pour leur amour, leur affection, la meilleure éducation qu'ils m'ont donné ; pour leur encouragement continu et leur aide précieuse qui m'a permis d'aboutir a ce que je suis maintenant.

Ma mère Leila, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; *maman que j'adore...*

Mon père Salem, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur

Vraiment nulle dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuit pour mon éducation et bien être.

Que Dieu vous garde pour moi et vous procurer bonne santé et longue vie

À mes chers frères et mes chères sœurs

Qui cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité

Ali et Abderrazake

Faiza et ses belles filles Maram et Fadoua

Hiba et son petit ange Abderrahmane.

À mon meilleur ami Bilel, le personne qui m'a aidé et encouragé et qui m'a accompagné tout au long de mon chemin d'étude supérieure, le professeur qui à réussi à m'inspirer, a me donner confiance en moi et en l'avenir mais aussi qui a réussi à me donner la force la volonté et l'envie d'apprendre.

Toute la famille BELKAMEL, GUEFFAZ et BOUMEDIEN.

À ma collègue dans cette recherche Sabrina, pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a partagée.

LAMIA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma très chère mère.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

Ceux qui partagent ce bonheur avec moi : mes sœurs, Hanane, Sara, Rania et Malak

A ma chère binôme et sa famille et tous mes amis

Mes proches sans exception. Les membres de la famille à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin un grand merci.

Sabrina



Sommaire

SOMMAIRE

<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction	01
Synthèse bibliographique	
I. Généralité sur l'industrie pharmaceutique.....	03
1. Présentation du site GlaxoSmithKline (GSK)	03
1.1. Structure	05
1.2. Les équipements	05
2. Notions sur les médicaments	06
2.1. Définition d'un médicament	06
2.1.1. Composition d'un médicament	07
2.1.2. Définition d'une matière première.....	08
2.1.3. Dénomination d'un médicament.....	08
2.1.4. Origine des médicaments	08
2.2. Types de médicaments	09
2.2.1. Médicament princeps	09
2.2.2. Médicament générique	09
2.3. Les formes galéniques /formes pharmaceutiques	10
2.3.1. Conditionnement des médicaments	11
2.3.2. Voies d'administration du médicament	11
2.4. Présentation de l'Amoxicilline	12
2.4.1. Les médicaments à base de la substance active « Amoxicilline » fabriqués par GSK	12
2.4.2. Définition d'un antibiotique	13
2.4.3. Rappel sur es infections bactériennes	13
2.4.4. Effets bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques	14
2.4.5. Mode d'action des antibiotiques	14
3. Qualité dans l'industrie pharmaceutique	15
3.1. Définition de la qualité	15
3.2. Définition de contrôle de qualité	15
3.2.1. Contrôle de qualité d'un médicament	16
3.2.2. Contrôle physico chimique	17
3.3. Assurance de la qualité	17
3.3.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	19
3.3.2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	19
3.3.3. Bonnes pratiques cliniques (BPC)	19
3.3.4. Etapes de mise en œuvre d'un système qualité	20

3.3.5. Approche des cinq M (Diagramme d'Ishikawa)	21
3.3.6. Objectifs de l'assurance qualité	21
3.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM)	22
3.5. Pharmacopée	22
Matériel et méthodes	
II. Méthodes	23
1. Contrôle physico-chimique d'une matière première	23
2. Méthodologie	23
2.1. Identification par HPLC	23
2.2. Teneur en eau	24
2.3. Dosage de l'Amoxicilline	25
2.4. Dosage de principe actif	27
2.4.1. Préparation des standards (les solutions étalons STD1 et STD2)	27
2.4.2. Préparation de la phase mobile	28
2.4.3. Dosage de l'Amoxicilline	29
2.5. Détermination de l'ERH (Humidité relative à l'Equilibre)	31
2.6. Dosage des MTI (Mercury Titration Impurty)	32
3. Analyse statistique.....	32
Résultats et discussion	
III. Contrôle physicochimique de la matière première	34
1. Amoxicilline	34
1.1. Caractère	34
1.2. Teneur en eau (Karl Fischer)	34
1.3. MTI	35
1.4. Humidité Relative à l'Equilibre ERH	36
1.5. Identification et dosage par HPLC	36
1.6. Résultats de calcul de la teneur en Amoxicilline	40
Conclusion	43
Références bibliographiques	44
Annexes	



*Liste des
abréviations*

Liste des abréviations

- + **Amox:** Amoxicilline
- + **Aug :** Augmentin
- + **AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché
- + **BPC :** Bonne Pratique Clinique
- + **BPL :** Bonne Pratique de Laboratoire
- + **BPF :** Bonne Pratique de Fabrication
- + **CQ :** Contrôle Qualité
- + **ERH :** Humidité relative à équilibre
- + **GSK:** Glaxo Smith Kline
- + **HPLC :** Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
- + **ISO:** International Standard Organisation
- + **Kf :** Karl Fisher
- + **MDF :** Ministère des finances
- + **MTI:** Mercury Titration Impurty
- + **OMS :** Organisation Mondiale de Santé
- + **PPSB :** Poudre pour suspension buvable
- + **Ph .Eur :** Pharmacopée européenne



*Liste des
figures*

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	La présentation de l'organigramme de site GSK.....	04
02	Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques dans l'industrie pharmaceutique GSK	05
03	Mise en forme d'un médicament	07
04	Structure de l'Amoxicilline tri-hydratée	12
05	Les différentes formes d'Augmentin fabriquées par GSK	12
06	Les différentes formes de Clamoxyl fabriquées par GSK	13
07	Mode d'action des antibiotiques	15
08	Structure de l'Assurance Qualité des médicaments	18
09	Diagramme des causes et des effets	21
10	Titreur Karl Fisher	24
11	Système d'HPLC	26
12	Principe de fonctionnement de l'HPLC	26
13	Schéma de préparation des standards de référence d'Amoxicilline	27
14	La mise de solutions standards dans des vials	28
15	Schéma de préparation de tampon phosphate à pH=4	28
16	La filtration de solution tompon à pH=4	28
17	La mesure de pH de solution tompon avec le pH mètre	29
18	Schéma du dosage d'Amoxicilline.....	29
19	Représentation de standard de référence d'Amoxicilline	31
20	Représentation du granulé d'Amoxicilline PVP 3%	31
21	Appareil de l'ERH	32
22	Potentiomètre	32
23	Chromatogramme de l'Amoxicilline de standard 1.....	36
24	Chromatogramme représentant le dosage d'échantillon1 d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.....	37
25	Analyse d'Amoxicilline par HPLC enregistrés dans les quatre lots.....	40



*Liste des
tableaux*

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique ...	11
II	Condition chromatographique.....	31
III	Aspect de Lot N° K73Y-R d'Amoxicilline.....	33
IV	Résultats de teneur en eau d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.....	34
V	Représentation des résultats de test MTI d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-...	36
VI	Résultats relatives aux tests ERH d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.....	35
VII	Temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme du standard 1...	36
VIII	Temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme de l'échantillon 1 Lot N° K73Y-R.....	37
IX	Les résultats de STD1.....	37
X	Le rapport de suitabilité pour le standard 1.....	38
XI	La teneur de dosage de lot d'Amoxicilline.....	39
XII	Analyse d'Amoxicilline par HPLC enregistrés dans les quatre lots.....	40

Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité des matières premières ainsi que des médicaments est un gage de sûreté pour la conformité de commercialisation. Notre travail effectué au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité Glaxo Smith Kline « GSK » (Boudouaou wilaya de Boumerdès), a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique d'une matière première l'Amoxicilline.

Ce contrôle a pour rôle de vérifier la bonne qualité de cette matière première mettant en évidence les différents paramètres indispensables comme les tests d'identification par des moyens chimiques et chromatographiques tels que la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

L'ensemble des résultats de cette étude sont parfaitement conformes aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne, et se traduisent par la bonne qualité physico-chimique de matière première « Amoxicilline ».

Mots clés : contrôle qualité physico chimique, matière première, Amoxicilline, HPLC, Pharmacopée Européenne



Introduction

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé, il présente le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments au service de la santé humaine et animale (**Le Hir et al., 2009**).

Les produits pharmaceutiques jouent un rôle important sur la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui après formulation doivent répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité.

L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et de contrôle est indispensable pour que le consommateur reçoive des médicaments satisfaisant aux normes, ainsi que le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de vérifier, par des essais appropriés recommandées par la pharmacopée que les médicaments satisfont aux normes de qualité demandées.

La qualité des matières premières est d'une importance majeure pour garantir la qualité des médicaments et afin d'atteindre cette qualité il faut évaluer les risques physico-chimiques (liés aux modifications des caractères physico-chimiques spécifiques) dans des médicaments (**Gennaro, 1990**).

Dans ce contexte nous nous sommes intéressés d'accomplir ce travail de fin d'étude qui est réalisé au niveau de laboratoire de contrôle de qualité de l'unité Glaxo Smith Kline « GSK » zone de Boudouaou wilaya de Boumerdès, dont la problématique de notre étude est d'établir et trouver son origine dans la question suivante :

Est-ce que la matière première Amoxicilline est conforme aux normes de qualité prescrites par la pharmacopée européenne ?

Ce travail a pour objectif d'effectuer un contrôle de la qualité de la matière première (principe actif) « Amoxicilline ». Tout en appliquant des essais et des analyses sur la qualité physico-chimique.

Notre travail est réparti en chapitres suivants :

Introduction ;

Partie de la synthèse bibliographique : cette partie commence par une étude bibliographique sur les médicaments et ainsi que les concepts liés à la qualité pharmaceutique.

Deuxième partie : elle traite la démarche expérimentale sur l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité de l'Amoxicilline.

Troisième partie : est consacrée à la présentation des résultats obtenus lors de cette étude et la discussion de ces résultats ont fait l'objet d'une affirmation de la qualité des matières premières.

Le document est achevé par une conclusion générale et perspectives, suivi de la liste de références bibliographiques et des annexes.



*Synthèse
bibliographique*

I. Généralité sur l'industrie pharmaceutique

1. Présentation du site GlaxoSmithKline (GSK)

GlaxoSmithKline (GSK) est un groupe pharmaceutique anglais issu de la fusion de 4 grandes acteurs de la pharmacie fin 2000, qui figure en bonne place dans le secteur de la recherche et du développement. Il se classe le 2^{ème} au sein de la sphère pharmaceutique mondiale (**moille, 2006**).

Le laboratoire GSK (figure 1) est présent dans un grand nombre de domaines thérapeutiques, pour répondre aux attentes des professionnels de santé et des patients de toutes origines, de tous âges et de tous niveaux sociaux. Pour les maladies les plus fréquentes comme pour les maladies rares, il propose des solutions adaptées aux besoins médico-économiques de chacun : l'accès aux traitements pour tous et partout dans le monde est une priorité (**GSK, 2011**).

Parmi ces domaines, trois groupes intéressantes : 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 propose 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 et propose une large gamme de formulations sans ordonnances vendus en pharmacie tel que les produits de santé dentaire (dentifrice, aquafresh, sensodyne) (**GSK, 2011**).

GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de boudouaou (wilaya de boumerdès), a été 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 (bronchodilateur) (**Makedhi, 2005**).

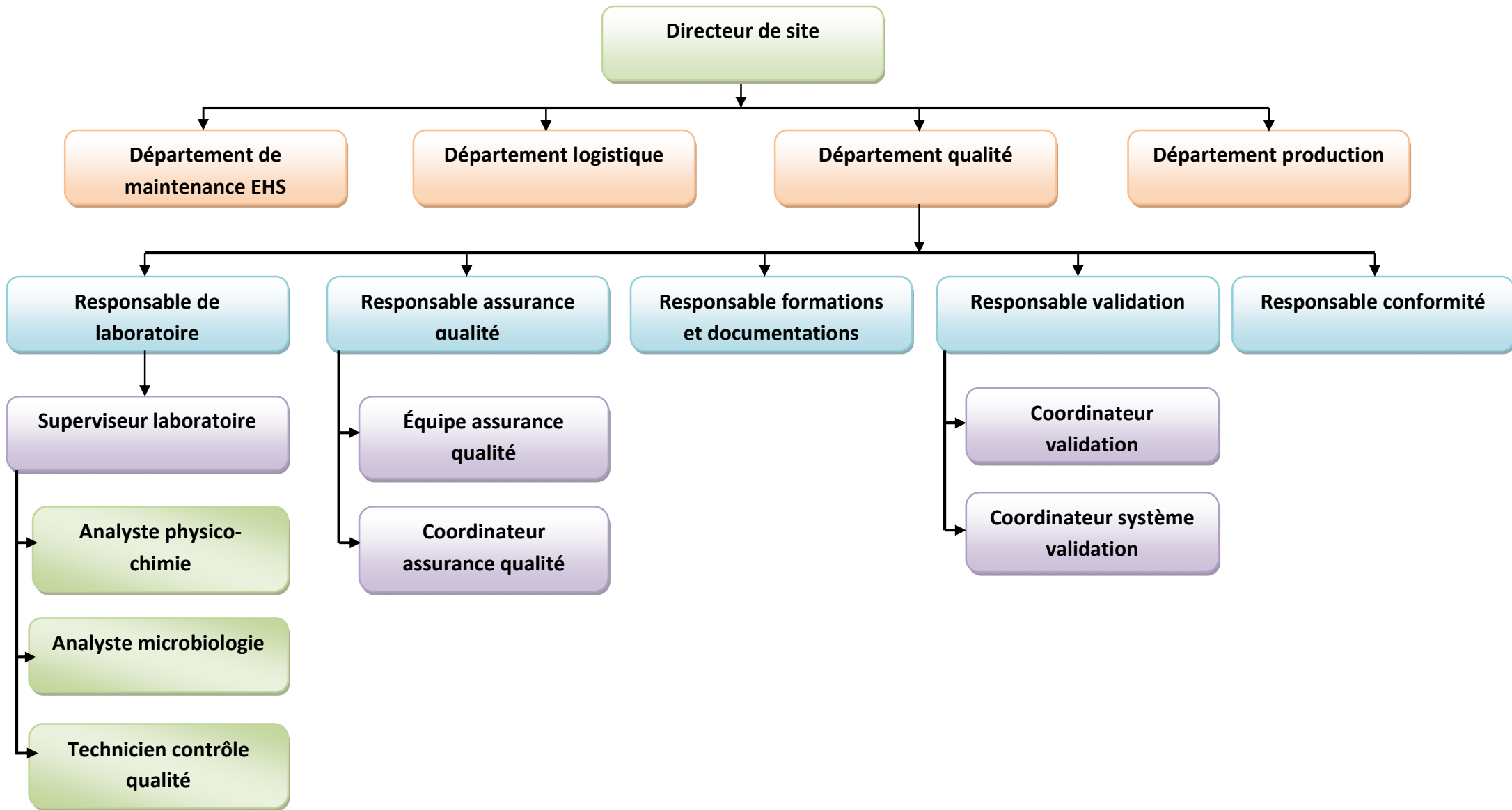


Figure 1. La présentation de l'organigramme de site GSK (GSK, 2016).

1.1. Structure

La société GSK dispose d'équipements technologiques de haute performance pour sa production .GSK Algérie est constituée :

- D'une unité de fabrication des produits pénicilliniques ;
- D'une unité de fabrication des produits non pénicillinique ;
- D'une aire de stockage des stockages des matières premières et produit finis ;
- Deux laboratoires de contrôle de qualité (antibiotique et non antibiotique) ;
- D'une station d'épuration d'eau ;
- D'une station d'épuration des déchets (GSK, 2016).

L'organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques GSK est schématisée dans la figure 2.

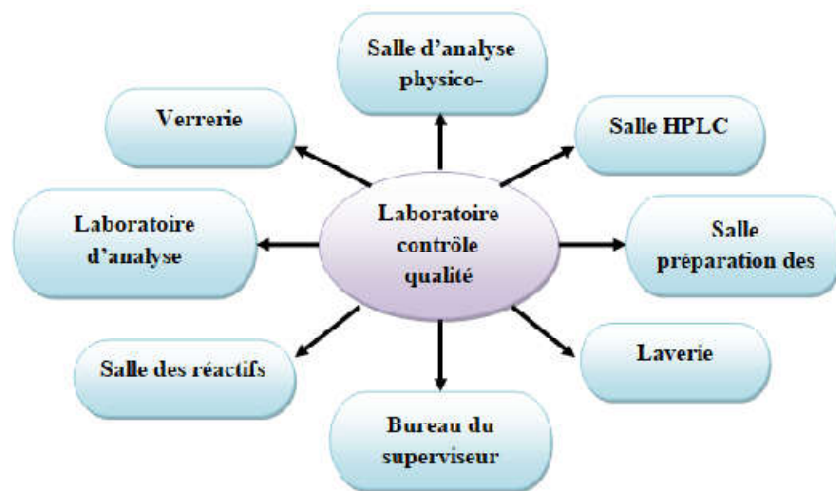


Figure 2. Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques dans l'industrie pharmaceutique GSK.

1.2. Les équipements

GSK possède des équipements de contrôle très performants afin de répondre aux exigences de la pharmacopée européenne (Ph.Eur) les plus récentes, entre autres :

- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- Chromatographie agilent infinity ;
- Spectromètre a fluorescence couplée à l'HPLC agilent infinity. ;
- Chromatographie phase gazeuse (CPG) ;
- Spectromètre infrarouge (IR), spectromètre ultraviolet (UV) ;
- Un poste de sécurité microbiologique à flux laminaire (PSM) ;

Appareils pour tous les tests de la pharmaco-technique (GSK, 2011).

2. Notions sur les médicaments

Le marché pharmaceutique consiste à lui seul un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale à pratiquement atteint 500 milliers de dollars U.S en propagation de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaire, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques (Baronas *et al.*, 2006).

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

L'élaboration d'un médicament est une tache très prolongée, 10 à 15 ans séparent sa conception de sa commercialisation. On admet que pour 10000 molécules synthétisées et subissant des tests élémentaires *in-vitro* et *in-vivo* chez un animal, une vingtaine entreront en préclinique (cinétique ou toxicologique), 10 feront l'objet de premiers essais chez l'homme 5 seront testés dans des indications spécifiques (Marcel *et al.*, 1987).

2.1. Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes (Gaignault, 1982). Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Gouraud, 2012).

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il obéit à un statu réglementaire et législatif particulier. Il doit répondre à des critères d'efficacité et de sécurité précis, aux contrôles des pouvoirs publics et à des expertises très sévères avant d'obtenir l'autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (GSK, 2011).

Il est constitué de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté (**Pharmacopée européenne, 2013**).

2.1.1. Composition d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients figure (3).

Principe actif

Un principe actif ou une substance active d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique (**Katzung, 2006**).

Excipient

Les excipients sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs. Ils correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe d'origine synthétique ou naturelle (**Werlé, 2012**), et doivent faciliter l'administration des principes actifs au niveau de l'organisme, améliorer l'efficacité du principe actif et éventuellement permettre une libération modifiée (flash ou retardée) et contribuer ainsi à certaines propriétés du médicament telles que l'aspect, la stabilité, et la facilité de fabrication (**Le Hir et al., 2009**).

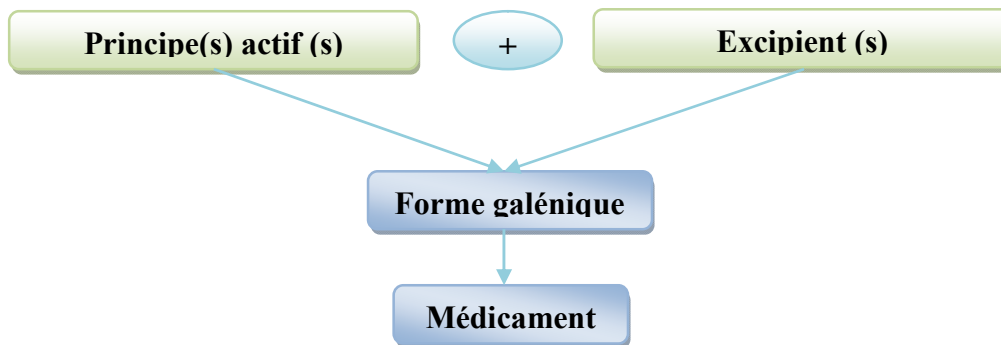


Figure 3. Mise en forme d'un médicament (**Talbert et al., 2001**).

2.1.2. Définition d'une matière première

Les matières premières composant le médicament sont constituées d'un ou plusieurs principes actifs et excipients. Ces matières occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament (**Aulton, 2002**).

2.1.3. Dénomination d'un médicament

Tout médicament est caractérisé par la désignation chimique de son principe actif, la Dénomination Chimique Internationale (D.C.I) est un ou divers noms de marque aussi appelés noms de fantaisie (**Dessaigne, 2004**).

Le nom chimique est l'interprétation exacte de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas employé en pratique habituelle. La DCI est le nom abrégé de la molécule chimique. Elle est assignée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Aveline et al., 2000**).

Le nom de « spécialité » ou « nom de marque » est conféré à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une semblable molécule active est fréquemment vendue par un grand nombre de laboratoires sous de nombreux noms de spécialités distinctes.

Le signe «®» qui joint les noms de spécialités désigne « registered » en anglais, c'est-à-dire propriété commerciale (**Aveline et al., 2000**).

2.1.4. Origine des médicaments

Médicament d'origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très anciennes. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent (**Talbert et al., 2009**).

Exemple : morphine extraite de la capsule du pavot à opium (**Talbert et al., 2009**).

Médicament d'origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organe ou de glandes fraîches vers la fin du cycle a ouvert la voie à l'opothérapie (**Talbert et al., 2009**).

Exemple : trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas (**Talbert et al., 2009**).

Médicament d'origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir des bactéries ou de virus. Certains microorganismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique, il s'agit des antibiotiques (**Talbert et al., 2009**).

Médicament d'origine minérale

De nombreux minéraux ont été, comme retrouvés chez les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique, ils sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments (**Talbert *et al.*, 2009**).

Exemple : argiles, sulfate de magnésium, chlorure de sodium (**Talbert *et al.*, 2009**).

Médicament d'origine synthétique

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse de molécules complexes nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée (**Talbert *et al.*, 2009**).

Médicament d'origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel de la technique de génie génétique.

Exemple : la synthèse de l'interféron, d'insuline humaineetc. (**Talbert *et al.*, 2009**).

2.2. Types de médicaments

2.2.1. Médicament princeps

Un médicament princeps est défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (**Ragued et Guerch, 2019**).

2.2.2. Médicament générique

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » (**Ragued et Guerch, 2019**).

Types de génériques

Copie-copie

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique (**Code de la santé publique**).

Médicament essentiellement similaires

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original (**Code de la santé publique**).

Médicaments assimilables

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple).

Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original (**Code de la santé publique**).

Intérêts d'un médicament générique





En économie, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie, Accessibilité financière pour la population, Outil permettant la viabilité, l'efficience et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.

Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents, Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires, Création de postes de travail (**Ouazouaz, 2013**).

2.3. Les formes galéniques /formes pharmaceutiques

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie (**Dangoumau, 2006**). Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales présentations physiques selon le tableau I.

Tableau I. Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique (**Calop et al., 2012**).

Les solides Ex. Comprimés Gélules	Les liquides Ex. Sirop	Les semi-solides Ex. Pommade	Les volatils Ex. Aérosols
			
Poudre/ granulés Comprimé Gélule Implants	Solutions Suspensions Sirops Emulsion Ampoule Goutte Collyre	Pommade Crème Gels Pates Suppositoires Ovules	Gaz médicaux pour inhalation Aéro-dispersion / Aérosols

2.3.1. Conditionnement des médicaments

Le conditionnement unitaire est constamment prioritaire pour empêcher après ouverture la détérioration du principe actif, pour médicaments sensibles à la lumière, les flacons teintés ou les blisters sombres sont utilisés, pour les semi-solides, les tubes en aluminium sont employés, indiquer sur les emballages les préconisations concernant les conditions de préservation.

Exemple : produits à conserver au réfrigérateur avant ou après ouverture (**Mathieu et Fonteneau, 2008**).

2.3.2. Voies d'administration du médicament

C'est la voie qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans le corps vers la circulation sanguine ou pour agir localement.

Plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées : la voie parentérale (injectable) et la voie transmuqueuse (pulmonaire, rectale, oculaire).

Mais la voie la plus courante est la voie orale. Le médicament est pris par la bouche, emprunte la voie digestive, parcourt la barrière intestinale pour circuler dans le sang (**Stora, 2008**).

2.4. Présentation de l'Amoxicilline

L'Amoxicilline trihydratée Acide (2S, 5R, 6R)-6-- [[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl-acétyl)amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylique .

C'est une molécule semi-synthétique de formule chimique « C₁₆H₁₉N₃O₅S, 3H₂O » et de masse molaire 365,4 Da, appartenant à la chaîne des pénicillines (figure 4). 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 (**Pharmacopée Européenne, 2013**).

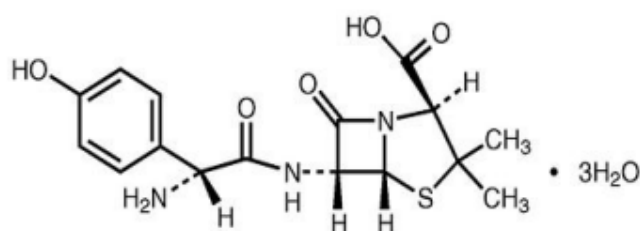


Figure 4. Structure de l'Amoxicilline tri-hydratée (**Pharmacopée Européenne, 2013**).

2.4.1. Les médicaments à base de la substance active « Amoxicilline » qui sont fabriqués par GSK

On distingue « Augmentin » et « Clamoxyl »

L'Augmentin est un antibiotique de la famille des beta-lactamine, indiqué pour traitement de différentes infections bactériennes chez l'adulte et l'enfant. Composé de deux principes actifs dont l'Amoxicilline trihydratée (**GSK, 2012**).

Les formes disponibles d'Augmentin

- Poudre pour suspension buvable (PPSB) en flacon dose 100 mg/12,5 mg par ml 'pour enfants' (**GSK, 2021**).

- Sachet de 1 g/125 mg 'pour adultes (figure 5) (**GSK, 2021**).



Figure 5. Les différentes formes d'Augmentin fabriquées par GSK (**Photos originales**).

Les formes disponibles de Clamoxyl

- Poudre pour 60 ml de suspension buvable (PPSB) dose 500 mg/5 ml.
- Poudre pour suspension buvable (PPSB) dose 250 mg/5 ml.
- Comprimé dispersible 1 g (figure 6) (GSK, 2021).



Figure 6. Les différentes formes de Clamoxyl fabriquées par GSK (Photos originales).

2.4.2. Définition d'un antibiotique

Le terme antibiotique (du grec anti : signifiant « contre », et bios : « vie ») a été créé à la fin de 19^{ème} siècle. Un antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique possédant une action spécifique de blocage et/ou de destruction des bactéries. Il existe plus de 10 000 molécules d'antibiotiques mais une centaine seulement est efficace et utilisable à des fins thérapeutiques, La plupart des antibiotiques sont naturels et produits par des Procaryotes, les Champignons (17% des antibiotiques), les végétaux supérieurs et les animaux (Chemelle, 2010).

Les antibiotiques sont des substances d'origine synthétique, semi-synthétique ou naturelle produite par des bactéries (ex : Ampicilline synthétisé par la bactérie du genre *Listeria*) ou par des champignons (ex : la Pénicilline qui est synthétisé par *Penicillium notatum*) (Guindo, 2008).

Ils sont utilisés contre les infections causées par des bactéries. L'antibiotique à la propriété de tuer les bactéries (bactéricide) ou d'empêcher leur prolifération (bactériostatique) (Guindo, 2008).

2.4.3. Rappel sur les infections bactériennes

Une infection bactérienne est un ensemble de troubles qui résultent de la pénétration d'une bactérie pathogène dans un organisme. Elle peut être :

Locale : lorsqu'elle se manifeste uniquement au niveau où les germes ont pénétré. (Marc *et al.*, 2001).

Générale : lorsqu'un germe franchit les barrières opposées par l'organisme à son entrée (peau, muqueuses) ou au niveau des ganglions, il pénètre dans le sang et se dissémine par celui-ci dans tout l'organisme (Marc *et al.*, 2001).

Focale : c'est l'infection en foyer dans les tissus ou organes où les germes sont apportés par la circulation sanguine (Marc *et al.*, 2001).

2.4.4. Effets bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques

Bactériostate : La bactériostate est le phénomène de ralentissement ou d'inhibition de la multiplication des germes dans un milieu donné. Au bout d'un temps donné, en présence d'antibiotique, le nombre de germes bactériens vivants est inférieur au nombre de germes qui seraient vivants dans un milieu et des conditions de culture identiques mais en absence d'antibiotique. On l'a défini comme étant la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Cohen et Jacquot., 2008).

Action bactéricide : Certains antibiotiques manifestent une action bactéricide. Ils tuent les germes dans le milieu de culture. Au bout d'un certain temps, le nombre de germes viables a diminué par rapport à leur nombre avant incubation. On l'a défini comme étant la concentration minimale bactéricide (CMB) (Cohen et Jacquot., 2008).

Lorsqu'un antibiotique a une CMB proche de la CMI on dit qu'il est bactéricide. Lorsque la CMB est beaucoup plus élevée que la CMI on dit qu'il est bactériostatique (Cohen et Jacquot., 2008).

2.4.5. Mode d'action des antibiotiques

les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes (figure 7), dont certains sont connus : sur la paroi bactérienne, sur la membrane cytoplasmique, sur les acides nucléiques, sur le métabolisme intermédiaire (Cohen et Jacquot., 2008).

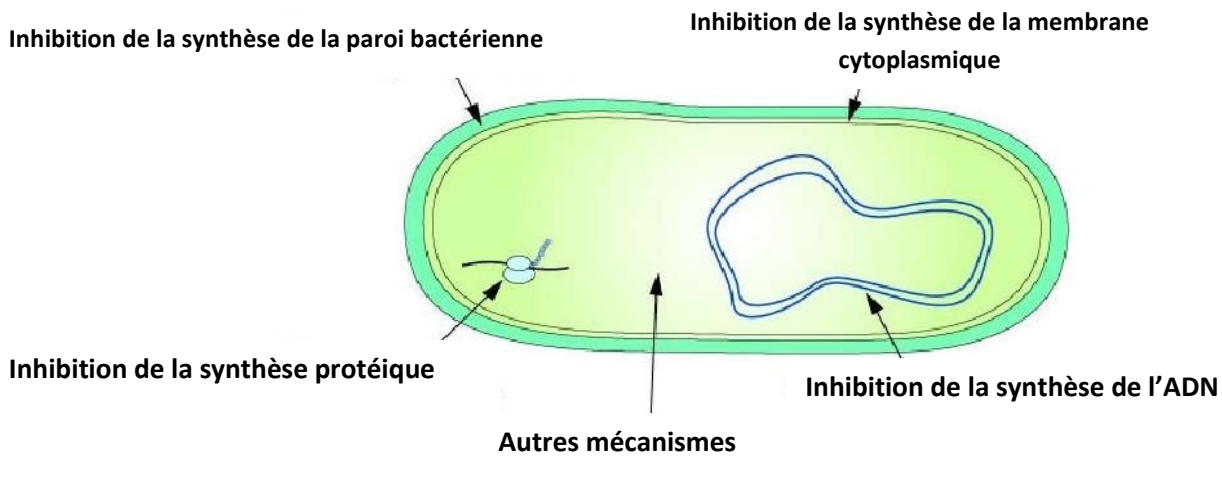


Figure 7. Mode d'action des antibiotiques (Mainardi, 2013).

3. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et n'exposant les utilisations à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction, de l'entreprise. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tout les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu correctement mis en oeuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique (Pharmacopée Européenne, 2001).

3.1. Définition de la qualité

La qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » (Willya, 1996).

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

3.2. Définition de contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir (Sussland, 1996). Il existe différents types d'erreurs qui peuvent avoir lieu lors de la détermination des analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire, l'erreur peut être grossière, aléatoire ou systématique (Sussland, 1996).

Le contrôle effectué à des points clés (point critiques) évite d'engager inopportunément des frais couteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et/ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent, et en particulier au prescription de l'article 3 de loi n°89 -09 du 07 février 1989 relative aux analyses de qualité et contrôle de conformité, ainsi que le décret exécutif n°92-65 du 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés **(Pharmacie, 1997)**.

3.2.1. Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle de qualité est un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament **(Andriollo et al., 1997)**. Les contrôles sont des procédures (protocoles techniques standardisés et enregistrés) définies pour l'acceptation ou le refus des produits. Ils permettant de vérifier que les caractéristiques sont conformes à des spécifications pré-établis. Les contrôles se font :

En amont de la production des matières premières, en cours de fabrication étapes intermédiaires, en fin de fabrication sur produit fini, ainsi que les articles de conditionnement. Ils doivent être établis par une personne qualifiée pour rédiger le certificat de conformité du produit **(Bonnet, 2007)**.

D'après les bonnes pratiques de fabrication (BPF) européennes, lorsqu'on parle de la <<qualité du médicament>>, il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché **(Le Hir, 2001)**.

On entend par Contrôle de la qualité un système d'activités techniques systématiques, destinées à mesurer et contrôler la qualité de l'inventaire pendant son élaboration. Un système contrôle qualité a pour objet :

De fournir des vérifications systématiques et cohérentes des caractéristiques des produits pour garantir la conformité à des spécifications préétablis, et assurer l'intégrité, l'exactitude et l'exhaustivité des données, d'identifier et rectifier des erreurs et omissions, de documenter et archiver le matériel des inventaires et consigner toutes les activités contrôle qualité.

Les activités de Contrôle de qualité incluent les méthodes générales, telles que des contrôles de l'exactitude de l'acquisition des données et des calculs et l'utilisation de procédures (protocoles technique standardisés et enregistrés) approuvée pour les calculs

d'émissions, les mesures, l'estimation des incertitudes, l'archivage des informations et la présentation. Ces procédures sont définies pour l'acceptation ou le refus du produit. Les activités de contrôle qualité de niveau supérieur incluent des examens techniques des données sur les catégories de source, activités et facteurs d'émission, et des méthodes (**ISO, 1994**).

3.2.2. Contrôle physico chimique

Pour toute forme pharmaceutique le contrôle physico chimique sert à vérifier la structure de la molécule, étudier les propriétés de matière première et produit fini, et contrôler des caractères généraux :

Conformité de l'étiquetage, du conditionnement, caractères organoleptiques :
Odeur, aspect, Couleur, taille.

Essais galéniques

Tests de désagrégation, de friabilité, de dureté, pH, uniformité du volume, résistance à la rupture, uniformité de masse, test de dissolution.

Analyse qualitative et quantitative

Identification et dosage de ou des principes actifs, identification et dosage des impuretés et substances apparentées, produits de dégradation ; (**Bourin, 1999**).

3.3. Assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que la qualité des produits pharmaceutiques correspond à l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur. Son but est d'assurer à l'usage un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et à toutes les étapes de l'approvisionnement, et qui est sans danger, efficace de bonne qualité.

Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et d'autres principes à respecter comme les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques cliniques (BPC) (figure 8), lors de la conception et du développement du produit (**Lambert, 2013**).

L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication

industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail (**Keravec, 2004**).

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme « l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité ».

Cette définition appelle les commentaires suivants : « activités préétablies et systématiques » : il s'agit d'une notion de prévention. En effet l'analyse méthodique de l'organisation et des méthodes de travail appliquées aux activités de l'entreprise permet de définir les dispositions adéquates à mettre en œuvre bien avant l'obtention de produit final.

Ces mesures concernent également la prévention et la correction des défauts constatés :

L'assurance de la qualité ne sera pas complète si les exigences données ne reflètent pas les besoins de l'utilisateur ;

« approprié » signifie que l'ensemble des dispositions (activités) préétablie est adapté à la fonction et à l'usage prévus du produit ou de service.

donner confiance peut impliquer fournir des preuves (**Alexandre, 2014**).

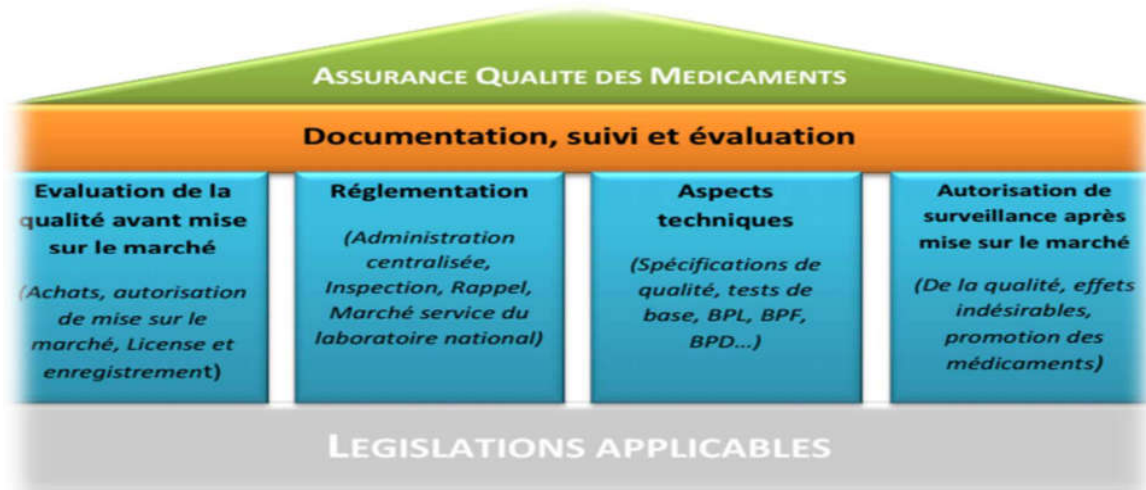


Figure 8. Structure de l'Assurance Qualité des médicaments (**Keravec, 2004**).

Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments (**Alexandre, 2014**).

Dans le but d'efficacité, l'assurance de la qualité implique généralement une évaluation permanente des facteurs qui influent sur l'adéquation aux applications prévues de la conception ou des spécifications, de même qu'elle implique des vérifications et audits des opérateurs de production, d'installation et de contrôle (**Lanet, 1991**).

Les principes de mise en œuvre sont les suivants :

-Ecrire ce qu'on doit faire, définir qui doit le faire et comment, avec qui ?

-Faire ce qui est écrit, saisir et corriger les écarts ce qui doit être fait et ce qui est fait, évaluer périodiquement le système pour assurer les corrections des dérives éventuelles, garder trace de l'ensemble selon les besoins d'historique, transmettre et demander l'application de ces règles à ces fournisseurs.

Ces principes traduisent le passage à une culture de l'écrit. Ils sont applicables à tout types d'entreprise et le font progresser vers un produit ou un service plus fiable par rapport aux attentes des clients (**MDF, 1998**).

3.3.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Elle se présente sous la forme d'un guide comprenant neuf chapitres indiquant les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits mis sur le marché (**Branger et al.,2007**). Il concerne les spécifications et le contrôle, l'échantillonnage, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont tangiblement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée acceptable.

3.3.2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire visent à promouvoir la qualité et la validité des différents travaux et les conditions dans lesquelles les études sont effectuées pour évaluer la sécurité de médicament au sein du laboratoire. Elles fixent les règles pour la planification, la documentation, le contrôle ainsi que la diffusion des résultats des études et les procédures de libération des lots produits (**Pebret ,2004**).

3.3.3. Bonnes pratiques cliniques (BPC)

B.P.C constituent un ensemble de revendications de qualité dans les domaines éthiques (moraux) et scientifique, indubitable au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et notification des essais cliniques (**Altavilla, 2012**).

3.3.4. Etapes de mise en œuvre d'un système qualité

S'engager et se donner les moyens

La direction de l'entreprise doit d'abord préciser la politique et les objectives qualités de l'entreprise, définir le domaine à couvrir par le système qualité, choisir le référentiel adéquat, identifier et mettre en place les moyens pour réussir. Elle doit également désigner à ce stade son représentant en matière de qualité (chef de projet) chargé de piloter le processus permettant d'atteindre les objectifs fixés (MDF, 1998).

Evaluer la situation

Une phase d'évaluation du système qualité s'avère nécessaire pour apprécier son aptitude à répondre aux besoins du référentiel retenu et par la suite proposer un plan d'action adapté en vue d'apporter les améliorations nécessaires (MDF, 1998).

Définir un plan d'action

Dans le cas où l'évaluation révèle des faiblesses et des pistes d'amélioration, un plan d'action doit être élaboré en concentration et en collaboration avec des différents responsables concernés. Ce plan d'action définit les moyens, les calendriers détaillés et les actions à mettre en œuvre pour améliorer ou mettre en place un système qualité (MDF, 1998).

Mettre en place un système qualité

La réalisation du plan d'action adopté par la direction de l'entreprise, s'effectue par une démarche participative impliquant tout le personnel, et par le biais de sensibilisation, de formation, de pilotage, de conseil, de revue documentaire et de suivi elle aboutit à l'élaboration et l'amélioration des moyens documentaires du système (MDF, 1998).

Confirmer les résultats

Après la mise en place du système qualité, il est nécessaire de réaliser un audit de confirmation. Le but de cet audit est s'assurer de la conformité du système par rapport aux exigences applicables et de vérifier l'efficacité de son fonctionnement (MDF, 1998).

Maintenir les résultats

Une fois ces objectifs atteints, il s'agit d'organiser le maintien en conformité du système qualité, son amélioration permanente ; il reste à développer d'autres objectifs qualités au rythme de nouvelles ambitions de l'entreprise (MDF, 1998).

3.3.5. Approche des cinq M (Diagramme d'Ishikawa)

La méthode des 5M est communément utilisée afin de faciliter l'identification des causes et discerner plus facilement les défaillances ayant un impact direct sur la qualité attendue. Cet outil est utilisé pour aider à l'application des bonnes pratiques et à avoir une bonne maîtrise de la qualité. Les 5M (figure 9) représentent les cinq paramètres clés visant à

garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser **(Margerand et al., 2006)**.

Les 5 M sont les suivantes :

- La Main d'œuvre (Le personnel) est-il compétent, formé ?
- Les Matériaux (locaux et équipements) sont-ils adaptés, entretenus ?
- Les Méthodes de travail (procédés et procédures) sont-elles définies, validées ?
- Le Milieu (environnement de travail) est-il adapté ?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes ?

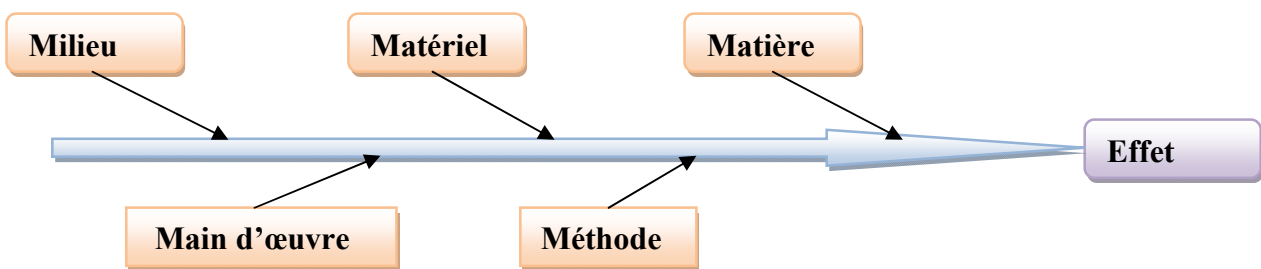


Figure 9. Diagramme des causes et des effets **(Le Hir, 2014)**.

3.3.6. Objectifs de l'assurance qualité

Les raisons qui conduisent les entreprises à s'investir dans l'assurance qualité sont nombreuses :

Qualité, sécurité et santé publique

Si l'on fixe des standards élevés pour l'assurance de la qualité dans la production et la distribution des médicaments, c'est que la qualité indissolublement liée à la sécurité d'emploi des produits, et par conséquent à la santé du malade **(Hammoumi, 2002)**.

Lorsque l'insuffisance de contrôle a pour conséquence des produits insuffisamment efficaces, ou que leur mauvaise formulation provoque une mauvaise biodisponibilité, les chances de guérison des malades en seront évidemment diminuées. Le sous dosage des antibiotiques et d'autres antimicrobiens accélère l'émergence de résistants chez les sujets pathogènes. Naturellement les mauvais vaccins présentent aussi un grand risque de santé publique **(Hammoumi, 2002)**.

L'insuffisance des contrôles en cours de fabrication peut aussi rendre l'existence des produits contenant une quantité excessive de substance active, une substance active indésirable ou un manque de régularité à l'intérieure d'une même charge toutes ses erreurs peuvent influences la réaction d'un malade à un médicament **(Hammoumi, 2002)**.

Qualité et économie

L'assurance de la qualité a des conséquences économiques pour les producteurs et pour les acheteurs des médicaments. L'application des règles des BPF est onéreuse, elle aura forcément un effet sur le prix des médicaments (**Hammoumi, 2002**).

L'expérience montre toutefois qu'il y a un intérêt économique à appliquer les BPF dès le début de la production. Lorsqu'un ingrédient est mauvais, on gagnerait à s'en apercevoir immédiatement et à l'écarter plutôt que de le constater plus tard sur une quantité de produits finis condamnés à la destruction. On risque un gaspillage immense et de devoir éliminer des quantités parfois importantes de produits souffrant de défauts physiques, chimiques ou microbiologiques parce qu'ils ont été mal contrôlés et sont instables (**Hammoumi, 2002**).

La qualité a son prix, la volonté de trouver des médicaments bons marchés peut conduire à un abaissement de standards de qualité durant toute la mise au point et toute la production d'un médicament peut coûter beaucoup plus cher en affectant la sécurité des malades. En allongeant les délais de guérison. En menaçant la santé publique ainsi que par le gaspillage de produits qu'il faut éliminer (**Hammoumi, 2002**).

3.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché donne des renseignements permettant de contrôler la qualité l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle donne une information sur la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs et les contrôles effectués sur les matières premières en cours de la production, la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (**Komguep, 2005**).

3.5. Pharmacopée

La pharmacopée représente l'ouvrage de référence industriel. Elle regroupe les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographie (**Clenet, 2015**).

Les pharmacopées les plus utilisées sont : La pharmacopée Européenne « Ph. Eur », la pharmacopée Britannique « B.P », la pharmacopée Américaine « USP ».



*Matériel et
méthodes*

Le présent travail ayant pour objet le contrôle physico-chimique d'une matière première "Amoxicilline". IL a été effectué au sein de l'entreprise pharmaceutique GSK durant une période de trois mois allant du mois de Mars au mois de Juin 2022.

Le contrôle physico-chimique de la matière première est nécessaire pour assurer la qualité et la continuité d'un produit dans le temps. La conformité du principe actif et sa validité aux normes qui sont exigées par la pharmacopée européenne sont examinées par plusieurs analyses dont le dosage par la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

II. Méthodes

1. Contrôle physico-chimique d'une matière première

Plusieurs tests sont réalisés pour le contrôle physico-chimique de l'Amoxicilline. Il s'agit de contrôle de caractère teneur en eau, la détermination de l'Humidité Relative à l'Equilibre (ERH), dosage des « Mercury Titratable Impurities (MTI) » et l'identification et le dosage du principe actif par HPLC.

Principe actif Amoxicilline

La préparation des échantillons d'Amoxicilline « PVP (polyvinyl pyrrolidone) 3% » est effectuée dans la salle de pesée (salle de préparation des échantillons) dans laquelle les conditions environnementales sont contrôlées (Température 22.2 °C, Humidité 15.1) (GSK, 2021).

2. Méthodologie

Modalités d'échantillonnage, de prélèvement et de contrôle

Nombre d'échantillons à analyser pour le contrôle aménagé est 03 échantillons/ lot (01 de début de production, 01 de milieu de production, 01 de fin de production).

Caractère

Poudre blanche ou sensiblement blanche, de faible odeur caractéristique exempte de contamination visible.

2.1. Identification par HPLC

L'identification de l'Amoxicilline est réalisée lors de son dosage par chromatographie liquide haute performance HPLC en comparant le temps de rétention de l'essai avec celui du standard de référence.

2.2. Teneur en eau

La teneur en eau selon la pharmacopée européenne permet de déterminer le taux d'humidité selon la méthode de Karl Fischer par le titreur Karl Fischer (figure 10) sur deux prises d'essai de 200 mg chacune d' Amoxicilline PVP3% avec un temps d'agitation de 120 secondes.



Figure 10. Titreur Karl Fisher (gsk, 2022).

Titreur Karl Fischer

la teneur de Karl Fischer est utilisée pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, elle convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité et aussi pour ceux contenant une quantité d'eau dans la gamme partie par million (**Paoletti et al., 2011**).

Cet appareil a été développé à l'origine pour les liquides non aqueux mais on peut l'utiliser pour les solides solubles ou si l'eau contenue peut être éliminée par chauffage dans un gaz ou par extraction (**Paoletti et al., 2011**).

La méthode Karl Fischer est basée sur l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode dans une solution d'hydroxyde de méthane (méthanol et une base de type RN « base imidazole »).

La réaction produite en présence de méthanol est :



Le titrage peut être réalisé par deux méthodes :

La méthode volumétrique, une solution Karl Fischer contenant de l'iode est ajoutée jusqu'à saturation. La quantité d'iode convertie est déterminée à partir du volume de la burette contenant la solution iodée Karl Fisher. Des électrodes en platines, permettent la détection du point d'équivalence (brusque variation de tension aux bornes des électrodes) **(Beljean Leymarie *et al.*, 2006)**.

La méthode colométrique, l'iode participant à la réaction est générée directement dans la cellule de titrage par une oxydation électrochimique de l'iodure jusqu'à ce que de l'iode non réactive soit détecté. La loi Faraday peut être utilisée pour calculer la quantité d'iode générée à partir de la quantité d'électricité requise **(Beljean Leymarie *et al.*, 2006)**.

2.3. Dosage de l'Amoxicilline

La détermination de la teneur en Amoxicilline est réalisée par HPLC par comparaison à un standard de référence de titre connu, avec une détection par spectrophotométrie dans l'ultraviolet à 220 nm.

La phase stationnaire est constituée d'une phase inverse type C18 et la phase mobile d'une solution tampon de dihydrogénophosphate de sodium 0.02 M à pH 4 et de méthanol HPLC.

Principe de HPLC

La chromatographie est une technique analytique, à la fois quantitative et qualitative qui permet la séparation d'un ou de plusieurs composés d'un mélange même très complexe pour leur identification et leur quantification.

La chromatographie en mode inversé, comme la phase stationnaire C18 qui est apolaire et la phase mobile est un solvant relativement polaire, dans ce cas, le constituant le plus polaire sera élué le premier et l'augmentation de polarité de la phase mobile allonge son temps de dissolution. La phase mobile est généralement composée d'un mélange de tampon et d'un solvant organique ou bien d'une solution aqueuse contenant des concentrations tel que l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanol **(Audigie *et al.*, 1995 ; Argentin, 2014 ; El Asri, 2017)**.

L'HPLC (figure 11) offre les avantages suivants : haute résolution, séparation rapide, suivi en continu de l'effluent de la colonne, mesures quantitative précises, analyses répétitives et reproductibles avec la même colonne, automatisation des protocoles d'analyses et du traitement des données **(Mendham, 2005)**.

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermo statée), d'un détecteur, et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur) (figure 12). La phase mobile, délivrés à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur (El Asri, 2017).



Figure 11. Système d'HPLC (Photo originale).

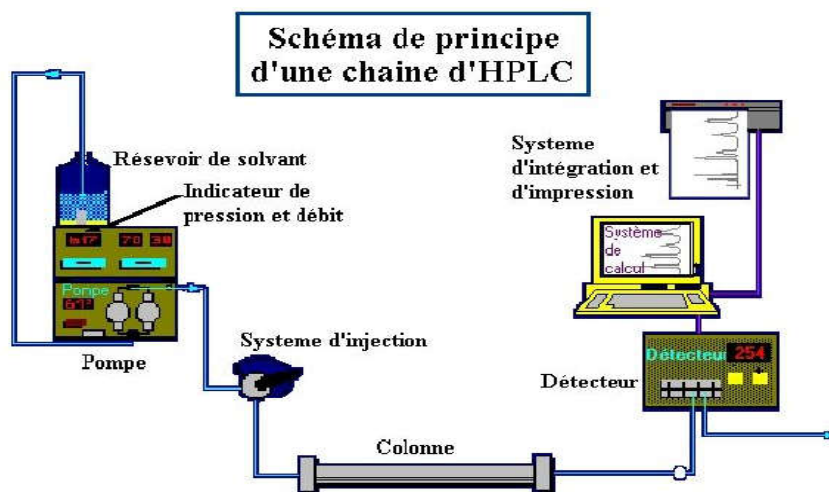


Figure 12. Principe de fonctionnement de l'HPLC (Shen, 2008).

2.4. Dosage de principe actif

Afin de pouvoir déterminer la dose des principes actifs, l'utilisation des standards est nécessaire.

2.4.1. Préparation des standards (les solutions étalons STD1 et STD2)

La préparation des standards (STD1 et STD2) du principe actif (Amoxicilline) est obligatoire pour pouvoir réaliser le dosage. Elle se fait en différentes étapes résumées dans la (figure 13).

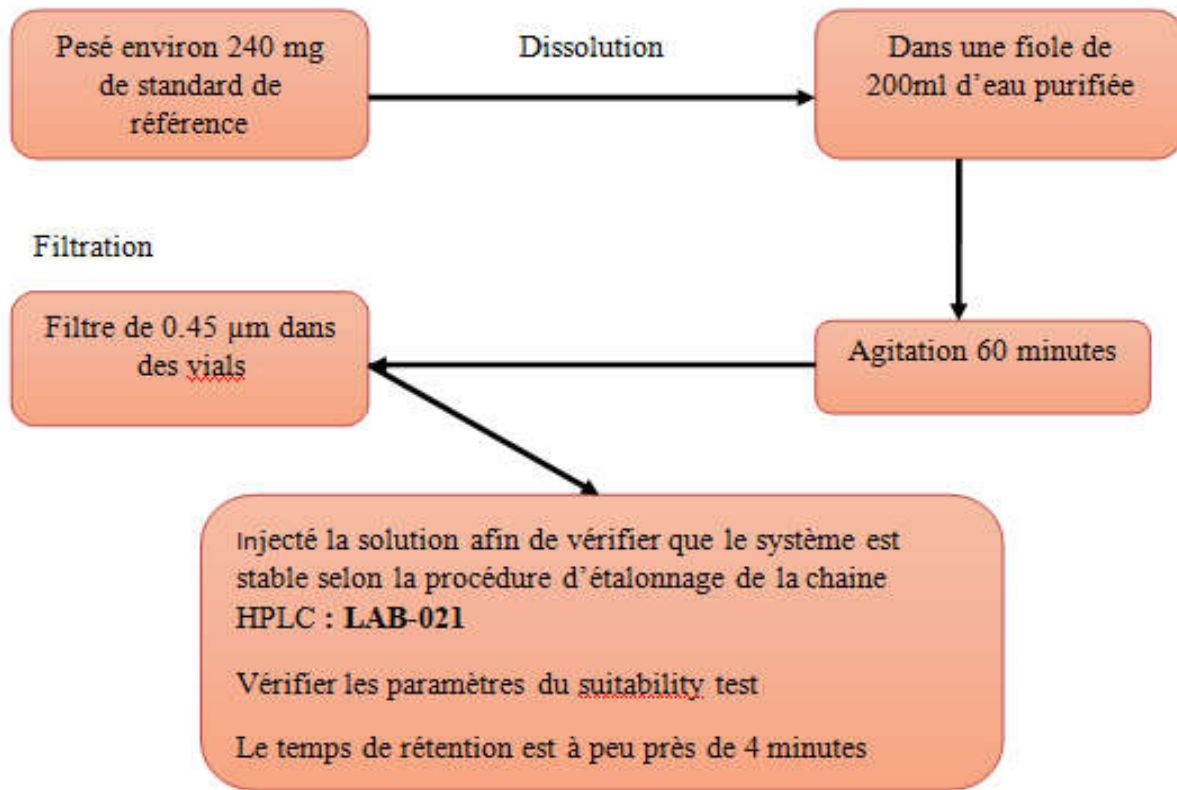


Figure 13. Schéma de préparation des standards de référence d'Amoxicilline.

- Réactifs

Méthanol pour HPLC (phase organique de la phase mobile).

Tampon dihydrogénophosphate de sodium 0.02 M (NaH_2PO_4).

Remarque : deux types de réactifs peuvent être utilisés :

Le dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (Pe= 6.24 g) **Ou** Le dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (Pe = 5.52 g).



Figure 14. La mise de solutions standards dans des vials.

2.4.2. Préparation de la phase mobile

La phase mobile de l'Amoxicilline est un mélange de : tampon phosphate (pH=4) et de Méthanol (95% tampon phosphate +5% méthanol).

Préparation de la solution tampon a pH=4 pour la phase mobile (solution dihydrogénophosphate de sodium 0.02 M ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) est dans la (figure 15, figure 16, figure 17).

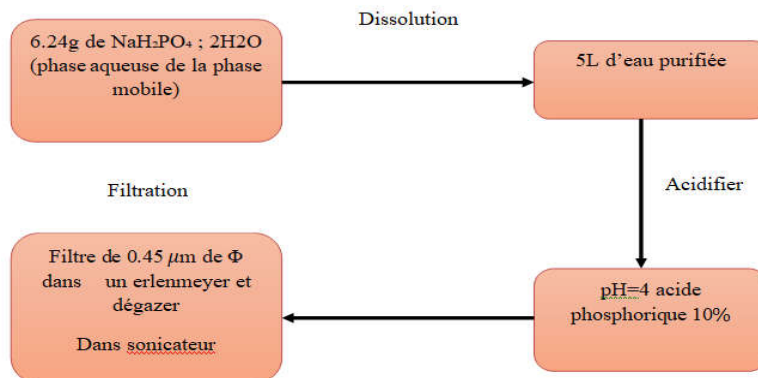


Figure 15. Schéma de préparation de tampon phosphate à pH=4.



Figure 16. La filtration de solution tompon à pH=4.



Figure 17. La mesure de ph de solution tompon avec le pH mètre.

2.4.3. Dosage de l'Amoxicilline

Les étapes sont schématisées dans la (figure 18).

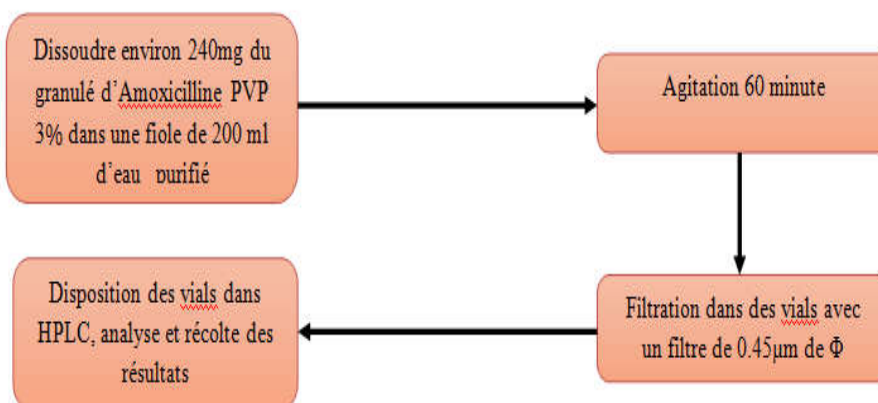


Figure 18. Schéma du dosage d'Amoxicilline.

Pour la phase mobile, la filtration de la phase organique n'est pas obligatoire car elle est souvent filtré mais il faut filtrer sous vide la phase aqueuse pour éliminer le passage des poussières contenant dans la solution tampon préparé ou encore les sels minéraux qui n'ont pas solubles .la filtration des solutions de dosage par la membrane de porosité perméable aux substances actives contenant dans le produit pour les identifiés par l'HPLC.

Appareillage HPLC

Colonne

Phase stationnaire..... C18
Longueur.....15 cm
Diamètre interne.....3.9 m
Diamètre des particules.....10µ
Température d'utilisation.....ambiante 20°C

Pré colonne C18

Les conditions chromatographique pour le dosage d'Amoxicilline sont résumées dans le tableau II.

Tableau II. Condition chromatographique.

Débit	1,5 ml / min
Volume d'injection	10 µl
Nature de la détection	UV
Longueur d'onde	220 nm
Temps d'élution minimum	7 min

Au sein de l'entreprise pharmaceutique GSK l'appareillage est soumis à des tests de robustesse afin de contrôler efficacité de l'appareil, par des alternances d'injection entre standard et échantillon. Le plan d'injection est réaliser de manière à conditionner la colonne par l'injection de blanc, et vérifier que les paramètres des conditions analytiques de l'HPLC sont corrects, puis procéder au plan d'injection des étalons ensuite injecter les solutions essais (voir annexe) (GSK, 2016).

Les titres individuels en Amoxicilline sont calculés à l'aide de la formule suivante :

$$\% \text{ Amoxicilline} = \frac{Se \times Pt \times Ve \times T \times 100}{StPeVt100}$$

D'où :

Se : Surface de pic de la solution échantillon.

St : Moyen des surfaces des pics de la solution témoin.

T : Titre de standard de référence.

Pe : Price d'essai d'échantillon.

Pt : Price d'essai du témoin.

Ve : volume de la solution échantillon.

Vt : volume de la solution témoin.

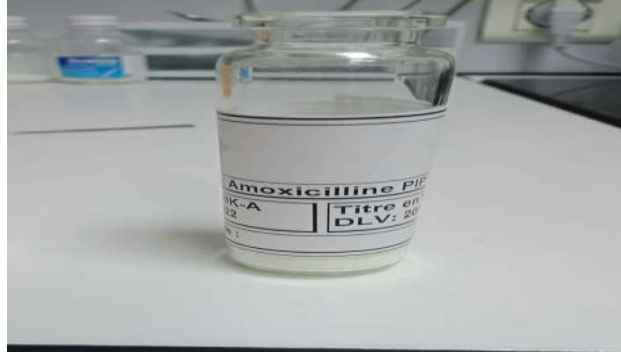


Figure 19. Représentation de standard de référence d'Amoxicilline (**Photo originale**).



Figure 20. Représentation du granulé d'Amoxicilline PVP 3% (**Photo originale**)

2.5. Détermination de l'ERH (Humidité relative à l'Equilibre)

Principe : le test de l'ERH c'est de mesuré l'humidité absorbé par la molécule pendant les manipulations. Il faut Calibré l'appareil (figure 21) avec des standards ont un pourcentage d'humidité bien connu avant de procéder à la détermination de l'ERH de l'échantillon.



Figure 21. Appareil de l'ERH (Photo originale).

2.6. Dosage des MTI (Mercury Titration Impurty) :

Principe : le dosage de l'impureté de dégradation est réalisé par potentiomètre équipé d'une électrode, à l'aide d'une solution titrée de nitrate mercurique, et le résultat est exprimé en acide pénicilloïque de l'Amoxicilline (figure 22).



Figure 22. Potentiomètre (Photo originale).

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite par test de STUDENT avec un logiciel Statistica (6). Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm ES (erreur standard). Une différence significative est représentée par un $p < 0,05$.



*Résultats et
discussion*

Tous les résultats de contrôle de qualité physico chimique de la matière première « Amoxicilline » obtenus dans le laboratoire d'industrie pharmaceutique « **GSK** » qui sont présentés dans ce chapitre, ont été comparés aux normes de la pharmacopée européenne et le certificat du fournisseur GSK et dont les textes définissent des exigences de qualités générales ou spécifiques auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques composent les médicament, pour établir la conformité de chacun des éléments testés.

III. Contrôle physicochimique de la matière première

1. Amoxicilline

Les résultats présentés dans cette partie représentent les résultats obtenus suite à un contrôle physico-chimique d'Amoxicilline (paramètre de caractérisation, d'identification et d'essais) effectué selon la méthodologie recommandée par la pharmacopée européenne.

1.1. Caractère

Les résultats de la caractérisation d'Amoxicilline sont présentés dans le tableau III.

Tableau III. Aspect de Lot N° K73Y-R d'Amoxicilline.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Poudre blanche, de faible odeur caractéristique exempte de contamination visible.	Poudre blanche ou sensiblement blanche, de faible odeur caractéristique exempte de contamination visible.	Conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne.

Les résultats de caractérisation de la matière première « Amoxicilline » montrent qu'il s'agit d'une poudre blanche, de faible odeur, qui est identique à la caractérisation de lot N° K77U-R. Cette description est compatible aux critères prescrits par le dossier pharmaceutique interne de GSK (**Monographie interne de GSK**). Donc la matière première « Amoxicilline » est de bonne qualité. Cette bonne qualité assure ainsi la conformité des antibiotiques qui se composent de la matière première Amoxicilline.

- **1.2. Teneur en eau (Karl Fischer)**
- L'eau présente dans un échantillon donné peut provenir de deux sources différentes :
 - L'eau absorbée en contact de l'air ambiant (humidité résiduelle).

- L'eau présente dans l'Amoxicilline trihydratée qui possède 3 molécules H₂O.

Les résultats obtenus lors de test de teneur en eau d'Amoxicilline sont mentionnés dans le tableau IV.

Tableau IV. Résultats de teneur en eau d'Amoxicilline de Lot N° K73Y.

Description	Résultats	Spécification	Conformité
Teneur en eau	12,6 %	< = 14 ,0 %	Conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne.

La quantité d'eau présentée dans l'échantillon obtenue par KF est à 12 ,6 %. Ce qui va dans le sens de test teneur en eau réalisé sur le Lot N° K77U-R (KF=12,6%). Ces résultats concordent au bulletin du fournisseur et aux exigences présentées par la Pharmacopée européenne. Par conséquent le test de la teneur en eau est conforme.

1.3. MTI

Tableau V. Représentation des résultats de test MTI d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.

Description	Résultats	Spécification	Conformité
Mercury Titratable Impurities	0,8 %	< = 1,5 %	Conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne

Les résultats du tableau V montrent que le MTI de Lot N° K73Y-R est de 0,8 %, ce résultat correspond bien au test MTI qui à été réalisé sur la matière première « Amoxicilline » de Lot N° K77U-R dans laquelle à été 0,8 %. Cette valeur est dans les normes décrites par le dossier pharmaceutique interne GSK (< = 1,5) et de ce fait déclaré conforme.

1.4. Humidité Relative à l'Equilibre ERH

Tableau VI. Résultats relatives aux tests ERH d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.

Description	Résultats	Spécification	Conformité
ERH	13 %	<= 20 %	Conforme aux normes exigées par la monographie pharmaceutique interne GSK associé à la pharmacopée européenne.

Les résultats présentés dans le tableau VI indiquent que l'ERH de la matière première « Amoxicilline » de Lot N° K73Y-R est 13 %. Un résultat supérieur à été observé par le contrôle ERH de Lot N° K77U-R avec 12 %, qui est compatible aux exigences appropriés par la pharmacopée européenne ce qui démontre l'innocuité de la matière première « Amoxicilline ».

1.5. Identification et dosage par HPLC

L'utilisation de l'HPLC dans une entreprise pharmaceutique a pour but d'assurer la qualité des tests fournit grâce à sa précision, sa fiabilité, sa reproductibilité, et a sa rapidité, donnant ainsi des résultats précis et authentiques (**Pharmacopée européenne, 2015**).

Au sein de l'entreprise pharmaceutique « **GSK** » l'appareillage est soumis à des tests de robustesse afin de contrôler l'efficacité de l'appareil, par des alternances d'injection entre standards et échantillons (**GSK, 2021**).

Les principaux pics obtenus lors de l'examen d'identification d'Amoxicilline sont représentés dans les figures 23 et 24.

Les résultats associés aux pics sont représentés dans les tableaux VII et VIII.

Ces pics sont identifiés par un logiciel avec une méthode de « process ». Ce process est une méthode validée créée par un ingénieur contrôle qualité selon les conditions de la pharmacopée européenne avec un protocole de temps de rétention, surface, hauteur.

Le chromatogramme HPLC du standard 1 de la figure 23 et le tableau (VII) montrent que le temps de rétention et la surface de l'Amoxicilline sont 4.204 min et 9941916, et l'aire est de 596511, ces résultats sont dans les normes exigées par le bulletin de contrôle interne GSK, se qui signifie que le système « HPLC » est conforme.

Résultats et discussion

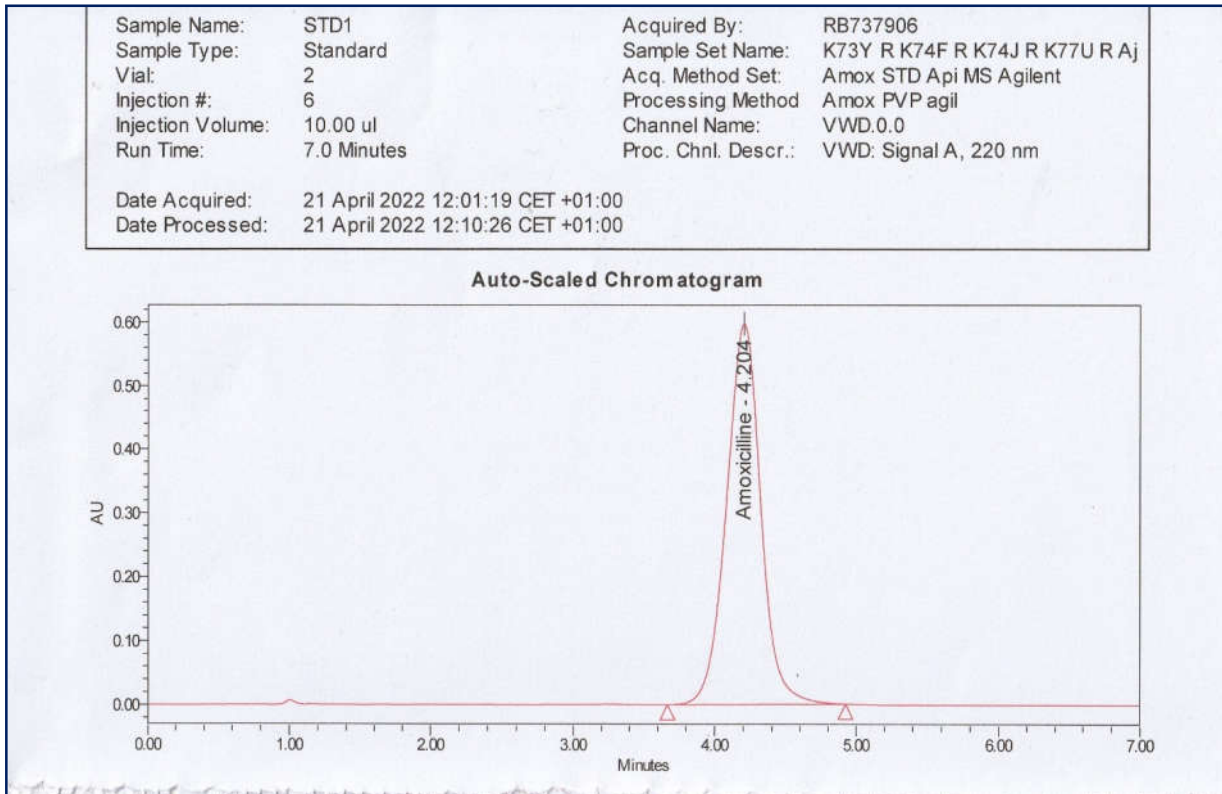


Figure 23. Chromatogramme de l'Amoxicilline de standard 1.

Tableau VII. Temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme du standard 1.

	Nom	TR	Surface	Hauteur
1	Amoxicilline	4.204	9941916	596511

Le chromatogramme d'HPLC de la figure 24 et le tableau (VIII) correspondent à l'échantillon 1 d'Amoxicilline lot N° K73Y-R, ils montrent que le temps de rétention et la surface de l'Amoxicilline sont 4.235 et 9955199.65 et l'hauteur est de 596511, ces résultats sont dans les normes exigées par le bulletin de contrôle interne GSK donc l'échantillon a été convenablement analysé et le dosage est accompli selon les procédures suivies par la pharmacopée européenne.

Résultats et discussion

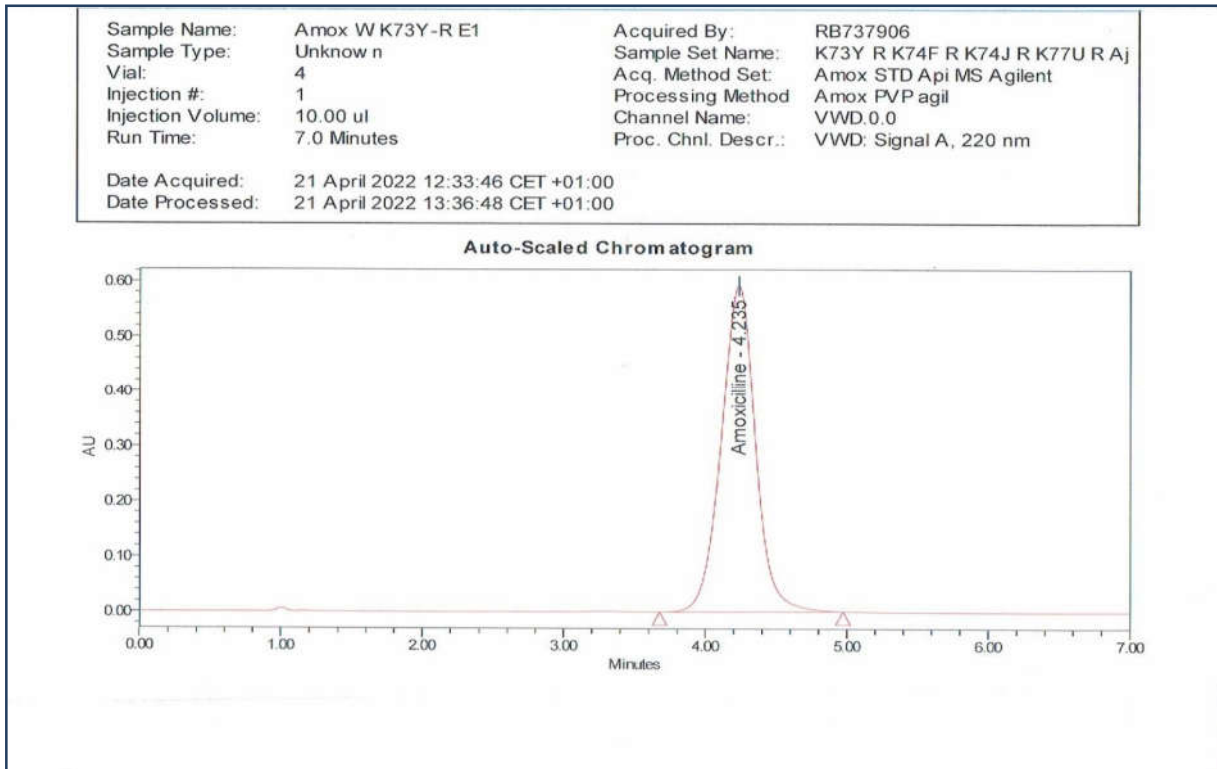


Figure 24. Chromatogramme représentant le dosage d'échantillon1 d'Amoxicilline de Lot N° K73Y-R.

Tableau VIII. Temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme de l'échantillon 1 Lot N° K73Y-R.

	Nom	TR	Surface	Hauteur
1	Amoxicilline	4.235	9955199.65	591517

Tableau IX. Les résultats de STD1.

	TR	Surfaces
Moyenne-6-STD1	4.21	/
RSD-6-STD1	0,29	0,09

D'après le tableau (IX) la moyenne-TR-6-STD1 est de 4,21, le RSD-TR est 0,29%, le RSD-Surfaces est de 0,09. Plus le RSD est faible plus les mesures sont précises.

Et selon la Pharmacopée européenne pour que le système HPLC donne des résultats optimaux, il faut et il suffit que ce dernier remplisse certaines conditions, dont six injections répétées du STD 1 pour lesquelles :

- L'écart type entre les six surfaces du STD1 ne doit pas dépasser 2%.
- Le RSD (Relative standard déviation en anglais) qu'est défini comme la valeur absolue du coefficient de variation, là que il permet de comparer et déterminer le degré de variation entre les six injections de STD1 .Il souvent exprimé en pourcentage et doit être avec une suitabilité inférieure ou égale à 0,85%.
- La moyenne de temps de rétention entre les 6 injections du STD1 doit être environ 4.
- Le facteur de symétrie du STD 1 (6 ème injection) doit être compris entre 0.5 et 1.5.
- Le nombre de plateau théorique du STD 1 (6 ème injection) doit être supérieur à 1000 (tableau X).

Ces résultats corroborent avec les normes de la pharmacopée européenne, ce qui signifie que le système HPLC est stable durant la manipulation et les échantillons sont passés dans des bonnes conditions. D'autres conditions que ceux-là sont inacceptables. D'autres conditions ce que veut dire que le système n'est pas à l'équilibre, l'appareil ne fonctionne pas correctement et on ne peut pas lancer le dosage d'échantillons.

Tableau X. Le rapport de suitabilité pour le standard 1.

	Nom	Nombre de plateau	Facteur de symétrie	L'écart type
1	Amoxicilline	1568	1.01	0

Le standard c'est notre fréquence, il donne la première idée pour l'HPLC « si l'HPLC est fonctionne d'un mode qualifié ou l'inverse ».

En comparants les résultats de temps de rétention de l'échantillon de Lot N° K73Y-R (tableau VIII) aux résultats du standard (tableau VII) ,qui doit être identiques ou proches ,la comparaison montre une similitude ,c'est a dire que le principe actif a presque le même temps de rétention pour les deux solutions, ce qui est dans le sens des études réalisé sur Lot N° K77U-R.

Donc ces résultats nous confirment que l'échantillon 1 est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire de contrôle de qualité « **GSK** ».

L'injection et l'identification du blanc avec la séquence HPLC est nécessaire correspond à la solution de dilution (l'eau purifiée) pour identifier n'importe quelle pic correspondant à ce dernier afin d'éviter les interférences avec les pics des standards et d'échantillons car ce problème est due aux fausses manipulations, ce qui perturbe les résultats de dosage et pour traiter ce problème, le changement du gradient ou de la méthode est obligatoire.

1.6. Résultats de calcul de la teneur en Amoxicilline :

Les résultats des teneurs en Amoxicilline sont calculés selon la formule précédente a l'aide d'un logiciel. Exemple de calcul de la teneur en Amoxicilline d'un lot N° K73Y-R (exemple de l'échantillon 1) :

Tableau XI. La teneur de dosage de lot d'Amoxicilline.

	Amoxicilline
Surface échantillon 1 Se	9955199.65
Moyenne des surfaces St	9957445.91
Titre standard %	83.4
Price d'échantillon 1	240.3
Prise du standard	240.3

Le résultat des titres individuels en Amoxicilline est: 83.8 %. Le résultat des titres moyens en Amoxicilline (utiliser en production) est de 83.40. Selon l'analyse, on constate que les différentes teneurs en Amoxicilline se situent dans l'intervalle de normes de (81.2 à 85.0 %) d'Amoxicilline revendiquées par le laboratoire GSK.

Il ressort de notre manipulation que les résultats obtenus du dosage par HPLC de la matière première « Amoxicilline » répondent aux normes exigées par **la pharmacopée européenne**. Une étude comparative d'analyse d'Amoxicilline par HPLC a été réalisée sur 4 lots différents de la matière première « Amoxicilline ». Cette étude a donc été effectuée à la recherche des éventuelles différences dans les concentrations d'Amoxicilline. La différence a été mise en évidence par des tests statistiques (Test de STUDENT).

L'analyse d'Amoxicilline par HPLC effectué sur les quarts lots différents ne montre aucune différence statistiquement significative.

Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure (25) et le tableau (XII).

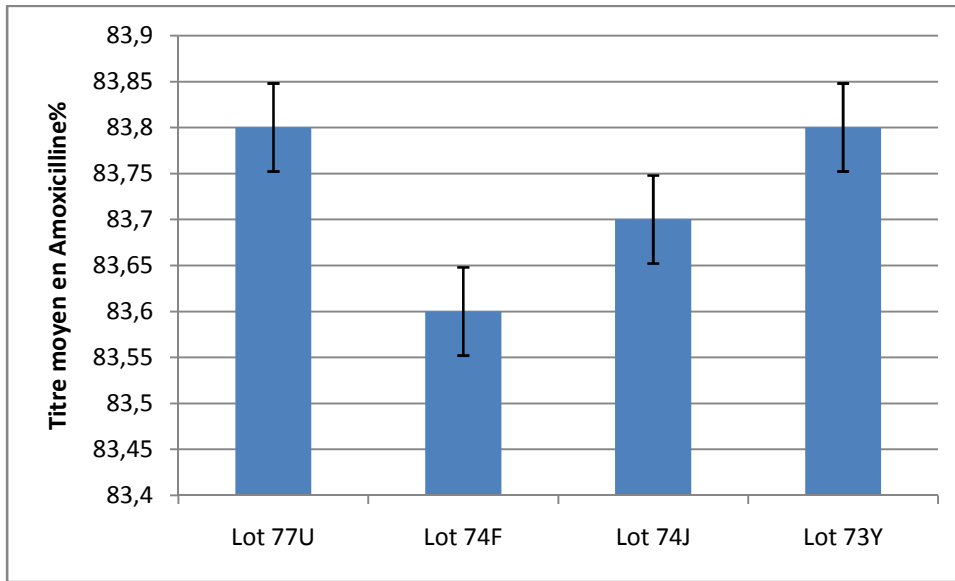


Figure 25. Analyse d'Amoxicilline par HPLC enregistrés dans les quatre lots.

Tableau XII. Analyse d'Amoxicilline par HPLC enregistrés dans les quatre lots.

N° de lot	74U	74F	74J	73Y
Titre moyen en Amoxicilline(%)	83,8	83,6	83,7	83,8

Ces résultats d'Amoxicilline des quarts lots différents indiquant des concentrations quasi similaires ce qui nous permettent de déduire que les différentes matières analysées sont de bonnes qualités organoleptiques et que leurs conditions de conservations, de transport et de stockage ont été bien respectées et cela pourra être aussi la conséquence d'une bonne purification, une bonne homogénéité dans les mélanges au cours de fabrication, une facilité de choix de la forme d'administration de médicaments à base de la matière première « Amoxicilline » et joue aussi un grand rôle dans la biodisponibilité la bonne délitement au niveau gastrique.

Cette bonne qualité de matière première « Amoxicilline » rassure également la résistance de la matière première « Amoxicilline » en cas d'un choc mécanique lors d'utilisation en fabrication.

L'ensemble des analyses physico-chimique permet de mettre en évidence que la matière première « Amoxicilline » est d'une qualité physico-chimique satisfaisante et acceptable. Les résultats du contrôle physico-chimique du la matière première « Amoxicilline » étaient conformes aux normes exigées par le dossier pharmaceutique interne, ce qui indique la bonne

Résultats et discussion

maitrise et le respect d'une part de toutes les procédures et les étapes de contrôle des matières première et d'autre part, le respect des règles de bonne pratique de laboratoire, et les règles d'hygiènes par le personnel manipulateur. De ce fait, nous pouvons ainsi attester que la matière première est pure et de bonne qualité physico-chimique et qu'il est déclaré par conséquence conforme.



*Conclusion et
Perspectives*

Conclusion et perspectives

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaire pour garantir la sécurité d'emploi du médicament dont l'assurance de la pureté de sa matière première.

Notre travail à l'unité GSK de Boudouou Boumerdès, nous a permis de faire une mise au point sur les techniques fondamentales dans le contrôle physico-chimique des matières premières, en particulier la matière première « Amoxicilline », selon les méthodes d'analyses de la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique interne.

Les tests de contrôle effectués sur l'Amoxicilline montrent des caractéristiques d'une matière première de bonne qualité. Où le dosage par HPLC, montre que les différentes teneurs en Amoxicilline sont dans l'intervalle de confiance [81.2-85.0 %] d'Amoxicilline revendiquées par GSK.

Par ailleurs, nous avons constaté que les travailleurs et cadres de GSK (Boudouaou willaya de Boumerdès) maitrisaient correctement le contrôle de qualité des matières premières au sein de leurs unités.

D'après tous les résultats de contrôle, la matière première « Amoxicilline » répond absolument aux normes exigées par la pharmacopée européenne. On peut donc conclure que cette matière première ne présente aucun risque sur la santé humaine.

A la lumière de ces résultats obtenus, quelques perspectives découlent de cette étude à savoir :

Contrôle microbiologique ;

Etude toxicologique.



***Références
bibliographiques***

•A

Altavilla, A. (2013). *La recherche sur les cellules souches: quels enjeux pour l'Europe?*, p. 671. L'Harmattan.

Aulton, M. E., & Taylor, K. (2002). *Pharmaceutics -The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone. London, England, p.340, 348.

Aveline L., Cartier O., Cuer P., Daucé P., Marcgh C., Désévéday E., Dovillez P., Duchet N, et autres., (2000) :*Gériatré. ESTEM* (éditions scientifique, techniques et médicales), p. 359.

Andriollo, O., Machuron, L., Videau, J. Y., et al. (1997), *Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement: la qualité du médicament essentiel multisource*. STP Pharma pratiques, vol. 7, No 6, p. 412-429.

Alexandre, P., (2014). *La qualité et ses outils applicatifs*. Université de Nantes. Faculté de Pharmacie.

Argentin, Aurélie Laura (2014) *Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires: un challenge pour l'industrie pharmaceutique*. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.

•B

Branger, Alain, Richer, Marie-Madeleine, et Roustel, Sébastien (2007), *Alimentation et processus technologiques*. Educagri Editions,. P. 295.

Baronas, Ph., (2006). *Guide de l'Ultra propreté*, 400 activités analysées, référence détaillées, 1000 entreprises contacts clés (France- Belgique –Suisse). 5^e Edition. France. P. 16.

Bonnet, P-A. (2007). *Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. Saint-Denis.

Beljean-Leymarie, M., Dubost, J., Galliot-Guilley, M. (2006). *Chimie analytique*. Paris : Elsevier Masson. P. 151.

Bourin, Michel et Jolliet, Pascale., (1999) *Pharmacologie générale et pratique*. Ellipses/Edition Marketing. P. 98-119.

•C

Code de la santé publique - Article L5121 - I. Code de la santé publique.

Cohen, Y., Jacquot, C. (2008). *Pharmacologie, (6iem éd).* Elsevier Masson SAS. P. 346.

Clenet-de la Villéon, Diane-Hélène., (2005) *Du contrôle à la libération des lots: exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents.* Thèse de doctorat.

Calop, Jean, Aulagner, Gilles, Fernandez, Christine, et al. (2012) *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Elsevier Health Sciences,.

Chemelle, Julie-Anne (2010) *Étude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β -lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé.* Thèse de doctorat. Université Claude Bernard-Lyon I.

•D

Dangoumau, J. Pharmacologie Générale. Edition 2006. *Département de pharmacologie- Université Victor Segalen Bordeaux2*, 2006.

Dessaigne, Agnès (2004), Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. *Heures de France, Paris. Pp*, vol. 19. P. 71.

•E

El Asri, Imane (2017). *Développement et validation des méthodes de dosage, de dissolution et de recherche des substances apparentées de la Flucloxacilline sodique par HPLC.*

•G

GlaxoSmithKline, (2021). Documentation interne : *méthode de contrôle de l'Amoxicilline PVP 3%*.

Gaignault (G.-A.), (1982). *Principe de la recherche du médicament.* Edition Masson. Paris. pp: 75.

Gouraud, A., (2012). *Généralité sur la pharmacologie et les médicaments.* P. 8-42-43-48.

GlaxoSmithKline, (2011). *Direction de la Communication GSK/Carré noir.*

GlaxoSmithKline., (2012). Documentation GlaxoSmithKline : *dossier pharmaceutique d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml 100 mg/12,5.*

Guindo, M. Amadou Yaya (2008). Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de sante de référence de la commune iii du district de Bamako [thèse]. *Université de Bamako*, P. 45.

• **H**

Hammoumi, M., (2002). *Bonne Pratique de Fabrication*. Doctorat en Pharmacie. Faculté de Médecine. Université Cheka Anta Diop de Dakar.

• **K**

Komguez, S. K. (2005). *Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartemisinin) au Laboratoire National de la Santé*. Thèse de doctorat. Thèse de Pharmacie, Bamako.

Katzung, Bertram G. (2006). *Pharmacologie fondamentale et clinique*.

Keravec, Joël. (2004). *Assurance qualité des médicaments*. Management science for health.

• **L**

Le Hir, A., (2014). Vie d'un médicament , de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : *Abrégés de pharmacie galénique Bonne pratiques de fabrication des médicaments*, 10^{ème} édition. Masson, p : 10.

Le Hir, (2001). *Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments*. 7^{ème} Edition. Masson. Paris, p : 120-269.

Lambert, Roxane. (2013) ; *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.

Le Hir, A. (2009) Vie d'un Médicament, de la Conception aux Bonnes Pratiques de Fabrication: *Abrégés de Pharmacie Galénique Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments*.

Lanet, j., (1991). *La qualité pharmaceutique*. Association M.E.R.I. Editions de santé.

Le Hir, A., (2001). Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. In : *Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8^{ème} édition. Masson, p. 1-35.

• M

Ministère des Finances, du commerce, de l'industrie et de l'artisanat, (1998). *Assurance de la qualité : Objectif Confiance du client.* France.

Mathieu, Marie-José et Fonteneau, Jean-Marie. (2008) *Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie.* Wolters Kluwer France. P : 1409.

Mainardi, J-L., (2013). *Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive auteur de l'antibiogramme.* Faculté d'Université Paris René Descartes, p : 112.

Moille, M. (2006). Entreprise GlaxoSmithKline. *Recherche et traitement de l'information..* p : 45.

Marcel G. A., Garnier M., (1987). *Le médicament de l'an 2000.* Edition Masson. Paris. P : 5-33.

Marc, T., Gerard, W., et Denis, L.(2001) Classification des anti-inflammatoires in Guide pharmacologie. *Etudiants et professionnels paramédicaux. 4ème Edition. P,* vol. 426.

Makedhi, M. (2005). GlaxoSmithKline Lancement de l'usine d'antibiotiques de Boudouaou. *El Watan.*

• Q

Ouazouaz, M., (2013). *Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain.* Thèse en vue de l'obtention d'un diplôme de doctorat. Université Badji Mokhetar-Annaba Faculté des sciences, Département de Biochimie, Option : Biochimie Appliquée.

Organisation internationale de normalisation (ISO) (1994). *Air Quality, Détermination of Performance Characteristics of Measurement Methods.* ISO 9196:1994. ISO, Genève, Suisse.

• P

Pharmacopée européenne 8.0. (2013). Monographies A : *Amoxicilline trihydratée 0260,* p : 1687-1689.

Paoletti, CL., Schlumberger. And Nogues. (2011). *Produits pharmaceutique.* Chicago : Presses documentaires. P : 280.

Pharmacopée européenne, (2001). 4^{ème} Edition, Strasbourg, Cedex France, *Conseil de l'Europe*, p : 54890-57204-62584-65431.

Pebret, François. (2004).*Dictionnaire professionnel de la visite médicale: suivi de initiation au vocabulaire médical.* Heures de France.

1997 : Pharmacie, *Documentation juridique 2^{ème} Edition*, Alger, p : 258.

• **R**

Ragued, H., Guerch, A. (2019). *Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12.5mg au cours de la validation du procédé de fabrication.* Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine. Université de Saad Dahleb Blida. P : 11.

• **S**

Stora, D. *Pharmacologie BP Classes Pharmacologiques.* (2010). P : 1043.

Sussland, Willy A. (1996). *Le manager, la qualité et les normes ISO.* Presses polytechniques et universitaires romandes.

Sussland, Willy A. (1996) *Le manager, la qualité et les normes ISO.* Presses polytechniques et universitaires romandes, P :148.

Shen, Y., Smith, R-D. (2008). *Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography.* Canada : WILEY-INTERSCIENCE. P: 1104.

• **T**

Talbert, Marc, Willoquet, Gérard, et Gervais, Roselyne. (2009) *Le guide pharmaco clinique.* Wolters Kluwer France. P : 26.

Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D., (2001). *Guide pharmaco.* Edition Lamare. France. P : 25-44.

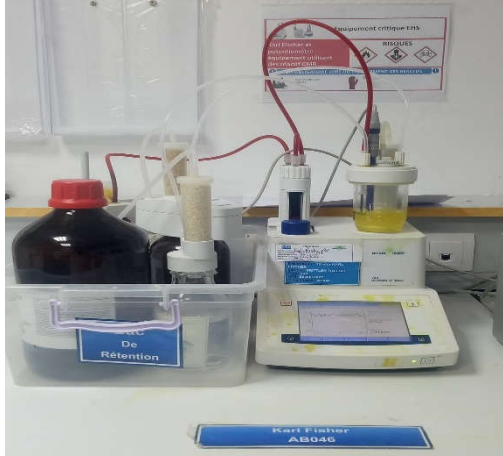
• **W**

Wehrlé, P. (2012). *Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique.* MALOINE. 2^{ème} édition.



Annexe 1 : matériels utilisé pour le contrôle physico-chimique.

- Appareillages, verreries et réactifs utilisés dans les analyses physico-chimiques :



Karl fischer



HPLC



ERH



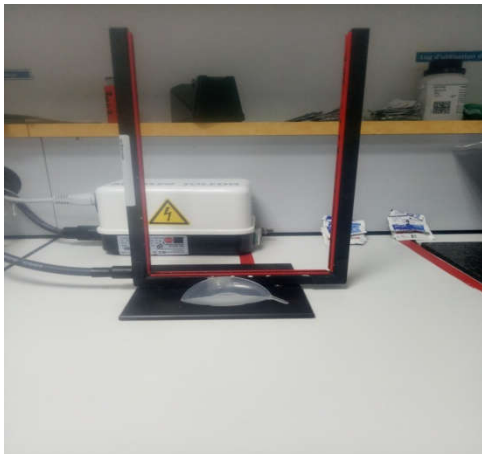
Potentiomètre



pH mètre



Agitateur



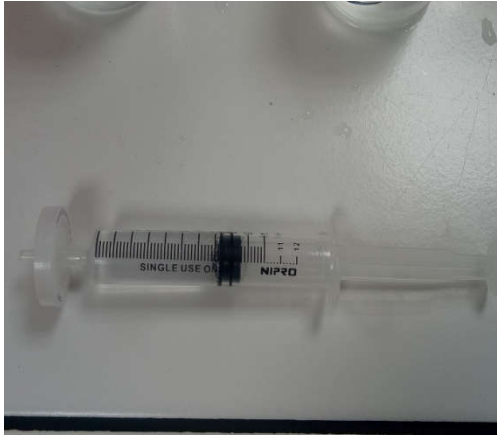
Ionisateur



Balance analytique



Etuve physico chimique



Seringue stérile



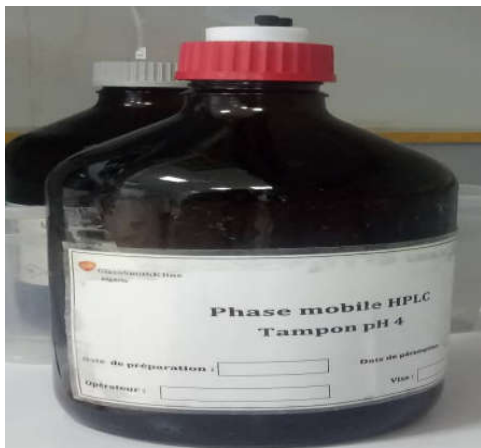
Nacelle et spatule



Sabot de pesée



Méthanol



Phase mobile HPLC tampon pH 4



Vial



Nacelles propres

Annexe 2 : le plan d'injection du blanc, des standard et les solutions essais de la séquence HPLC pour dosage d'Amoxicilline (GSK, 2021).

Vial	Volume d'injection (μl)	Nombre d'injection	Nombre d'échantillon
1	10.0	1	Blanc
2	10.0	1	STD0
2	10.0	6	STD1
3	10.0	2	STD2
4	10.0	1	Amox W K73Y-R E1
5	10.0	1	Amox W K73Y-R E2
6	10.0	1	Amox W K73Y-R E3
7	10.0	1	Amox W K73Y-R E1
8	10.0	1	Amox W K73Y-R E2
9	10.0	1	Amox W K73Y-R E3
10	10.0	1	Amox W K73Y-R E1
11	10.0	1	Amox W K73Y-R E2
12	10.0	1	Amox W K73Y-R E3
13	10.0	1	Amox W K73Y-R E1
14	10.0	1	Amox W K73Y-R E2

Annexes

15	10.0	1	Amox W K73Y-R E3
2	10.0	1	STD 1-7
2	10.0	1	STD 1-8
3	10.0	1	STD 2-3
3	10.0	1	STD 2-4
1	10.0	1	Blanc

Summary

In the pharmaceutical industry, the quality control of raw materials as well as drugs is a guarantee of safety for marketing compliance. Our work carried out within the quality control laboratory of the Glaxo Smith Kline "GSK" unit (Boudouaou wilaya of Boumerdès), focused on the control of the physico-chemical quality of a raw material, Amoxicillin.

The role of this control is to verify the good quality of this raw material, highlighting the various essential parameters such as identification tests by chemical and chromatographic means such as HPLC "High Performance Liquid Chromatography". All the results of this study are fully compliant with the international standards described by the European Pharmacopoeia, and are reflected in the good physico-chemical quality of the "Amoxicillin" raw material.

Keywords: physico-chemical quality control, raw material, Amoxicillin, European Pharmacopoeia.

ملخص :

في صناعة الأدوية، تعد مراقبة جودة المواد الخام وكذلك الأدوية ضمانا لسلامة الامتثال للتسويق. تم تنفيذ عملنا داخل معمل مراقبة الجودة لوحدة « Glaxo Smith Kline » GSK (بودواو ولاية بومرداس)، وركز على التحكم في الجودة الفيزيائية والكيميائية للمادة الخام، اموكسيسيلين، يتمثل دور عنصر التحكم هذا في التحقق من الجودة لهذه المادة الخام، و تسليط الضوء على المعلومات الأساسية المختلفة مثل اختبارات التعريف بالوسائل الكيميائية و الكروماتوغرافية مثل HPLC "الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء".

جميع نتائج هذه الدراسة متوافقة تماما مع المعايير الدولية الموصوفة في دستور الأدوية الأوروبية، و تنعكس في الجودة الفيزيائية والكيميائية الجيدة للمادة الخام "الاموكسيسيلين"

الكلمات المفتاحية: مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية، المواد الخام، الاموكسيسيلين، الأدوية الأوروبية،