

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمجد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Mémoire de Fin d'études

En vue d'obtention du Diplôme de MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

Contrôle physico-chimique d'un produit pharmaceutique
« Augmentin sachet 1g / 125mg »

Présenté par :

Mlle SELMOUNI Asma

Mlle BENLOUNIS Ibtihal

Membres des jurys :

Mme LAOUFI.

MCB à UMBB

Présidente

Mme ISSAAD.

MCB à UMBB

Examinatrice

Mr YEKHELF K.

Responsable CQ à GSK

Promoteur

Mme OUZID Y.

MCB à UMBB

Co-promotrice

Année Universitaire 2021/2022



Remerciements

Nous tenons tout d'abord de remercier le Bon dieu de nous avoir donné le courage, la volonté et la santé.

Nous exprimons ainsi nos intenses remerciements à toute personne contribué à ce travail en particulier à

A Dr. OUZID Yasmína

Notre Co-promoteur, Merci pour votre présence, votre rigueur et votre patience. Vous avez été d'une aide précieuse dans l'aboutissement de ce travail.

Merci d'avoir trouvé le temps de lire et corriger notre travail et cela malgré votre emploi du temps chargé. Nous vous adresserons notre plus grand respect et notre profonde gratitude.

Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

- Mme. LAOUFI, pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.*
- Mme. ISSAAD, d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.*

A notre encadreur de thèse, YEKHLEF Karim, « Responsable de laboratoire contrôle qualité de site GSK » Et toute l'équipe de GSK (Sidahmed, Mehdi, Mohammed, Hamza et surtout raouf) qui ont joué un rôle important dans notre formation durant le mois de stage pratique passés au laboratoire. Nous vous remercions vivement pour la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce travail passionnant, pour vos conseils et votre bonne humeur. Veuillez croire en nos respects les plus sincères.

Merci 



Je dédie ce modeste travail :

A Mon père

Pour la confiance que tu m'as donnée, pour l'amour et la fierté que j'observe dans tes yeux à chaque fois je t'adresse la parole. Pour le fort caractère que j'ai hérité de toi.....

Ce petit mémoire est offert à toi mon papa.

A ma mère

Tu étais toujours et tu resteras à jamais une copine à moi, notre relation, complicité et harmonie que tout le monde pouvait remarquer..... A qui je confie mes secrets A celle qui apaise mes peines à toi ma reine je t'offre ce petit travail

A Mes chères sœurs Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité

Wissam et Maïssa.

A mes chères copines Marwa, Soumia, Houria, Zineb, Chaïma, Wassila, Selwa, Arwa, Radia, Ghania, Ferial, Fatima et surtout Dallel.

Témoignage de l'amitié qui nous uni, des souvenirs, et de tous les moments que nous avons passés ensemble.

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

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

Asma



Je dédie ce modeste travail :

A Mon père Mon ange

Pour votre sacrifice dans votre travail et chaque goutte de sueur sur votre front pour nous afin que nous n'ayons besoin de rien. Pour l'amour que tu m'as donné, pour la confiance que je vois à chaque fois que je te dis la note que j'ai eue, bonne ou mauvaise, dans mon éducation. Et pour vos encouragements qui me soutiennent à chaque fois, surtout au bac, je ne l'ai jamais oublié....tu es mon héros.

A Ma Mère Mon paradis

A ma mère qui jouait le rôle d'un homme et d'une femme à la fois. Tu étais toujours et tu resteras à jamais une copine à moi. A celle qui apaise mes peines à toi ma reine Tu es ma belle, ma mère, mon amour, mon amie, que Dieu te guérisse et te protège de tout mal ou douleur qui t'afflige à cause de ta maladie de jambe.....

A ma sœur Nouha

C'est la plus belle personne et la plus gentille sœur du monde, tu sais à quel point je t'aime. Aussi Aux enfants de ma sœur et à mes deux adorables petits, Mohammed Aram et Elia Aryam.

A mes frères BAHOU, HIMOU et BIJOU

Ils sont mon vrai soutien. Je vous souhaite tout le meilleur dans votre vie future. Ce sont les frères les plus beaux et les plus gentils du monde.

A ma chère grand-mère,

Tu me manques tellement, tu étais un ange plein de tendresse, je ne t'oublierai jamais de ma vie. Dieu vous bénisse. Grand-mère, j'ai voulu vivre avec vous toute ma vie pour être submergé par ta tendresse.

A mes proches qui m'ont encouragé toute ma vie. Ils méritent une aimable salutation du mon cœur.

À tous mes amis, Et plus particulièrement mes proches. Je vous souhaite tout le succès et le paiement dans votre vie.

Ibtihal

ATB : Antibiotique.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

CSP : Code de la Santé publique.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CMB : Concentration minimale bactéricide.

CPG : Chromatographie Phase Gazeuse.

CQ : Contrôle qualité.

DCI : La dénomination commune internationale.

GSK : GlaxoSmithKline.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

ID : Voie intradermique.

IM : Voie intramusculaire.

IV : Voie intraveineuse.

IR : Spectrophotomètre infrarouge.

KCl : Chlorure de potassium.

MENA : Moyen-Orient-Afrique du Nord.

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé.

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique à flux laminaire.

PPM : Partie par million.

PM : Poids moyen.

PPSP : poudre pour suspension buvable.

SC : Voie sous-cutanée.

STD : Standard.

TR : Temps de rétention.

T_{1/2} : Temps de demi-vie.

UV : Spectrophotomètre ultraviolet.

Synthèse bibliographique

Figure 01 : mise en forme d'un médicament	06
Figure 02 : les différentes formes de médicament.....	06
Figure 03 : représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.....	07
Figure 04 : métabolisme et élimination du médicament.....	09
Figure 05 : mode d'action des antibiotiques.....	16
Figure 06 : association des antibiotiques.....	17
Figure 07 : augmentin PPSP sachet-dose 1g/125 mg.....	19
Figure 08 : structure de l'amoxicilline trihydratée.....	19
Figure 09 : structure chimique de clavulanate de potassium.....	20
Figure 10 : mécanisme d'action de l'augmentin sachet 1g/125mg.....	21

Matériels et méthodes

Figure 11 : organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques GSK.....	24
Figure 12 : balance METLER (Analytique).....	27
Figure 13 : titrator Karl Fisher.....	29
Figure 14 : principe de fonctionnement de l'HPLC.....	30
Figure 15 : schéma de préparation de standard de principe actif.....	30
Figure 16 : schéma préparation de la phase mobile.....	31
Figure 17 : schéma préparation de tampon phosphate à pH=4.....	31
Figure 18 : schéma de l'analyse des principes actifs.....	32

Résultats et discussions

Figure 19 : chromatogramme des principes actifs du standard 1.....	37
Figure 20 : chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.....	38
Figure 21 : analyse d'amoxicilline enregistrés dans les sept lots.....	39
Figure 22 : analyse de l'acide clavulanique enregistrés dans les sept lots.....	40
Figure 23 : test de pH enregistrés dans les sept lots.....	42
Figure 24 : teneur en eau enregistrés dans les sept lots.....	43

Synthèse bibliographique

Tableau I : origine des médicaments.....	04
Tableau II : spectre d'activité de quelques antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne.....	15
Tableau III : principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens.....	16

Matériels et méthodes

Tableau IV : plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB sachet-dose 1g/125mg ».....	25
Tableau V : proportion du système gradient.....	32
Tableau VI : conditions chromatographiques.....	33

Résultats et discussions

Tableau VII : résultats de l'uniformité de poids moyen d'un sachet de lot étudié.....	34
Tableau VIII : résultats de l'uniformité de poids moyen du lot commercial N° 3S6H.....	35
Tableau IX : masse des 20 sachets remplis, vidés de lot 3S6H.....	36
Tableau X : temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme du standard 1.....	38
Tableau XI : temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.....	38
Tableau XII : analyse de l'amoxicilline par HPLC enregistrés dans les sept lots.....	40
Tableau XIII : analyse de l'acide clavulanique par HPLC enregistrés dans les sept lots....	41
Tableau XIV : test de pH enregistrés dans les sept lots.....	42
Tableau XV : teneur en eau enregistrés dans les sept lots.....	43

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	01

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

1.1. Définition.....	02
1.2. Composition d'un médicament.....	02
1.2.1. Principe actif (substance active).....	02
1.2.2. Excipient.....	02
1.3. Origine des médicaments.....	04
1.4. Nomenclature des médicaments.....	04
1.4.1. La dénomination scientifique ou chimique.....	04
1.4.2. La dénomination commune internationale (DCI).....	04
1.4.3. La dénomination commerciale ou nom de marque.....	05
1.5. Classification des médicaments.....	05
1.6. Formes galéniques des médicaments.....	05
1.7. Voies d'administration des médicaments.....	06
1.8. Devenir du médicament dans l'organisme.....	07
1.8.1. Pharmacocinétique.....	07
1.8.1.1. Résorption.....	08
1.8.1.2. Distribution.....	08
1.8.1.3. Métabolisme.....	08
1.8.1.4. Elimination.....	08
1.8.2. Demi-vie.....	09
1.9. Effets des médicaments.....	09
1.9.1. Effet thérapeutique.....	09
1.9.2. Effet indésirable.....	10
1.9.2.1. Effet indésirable grave.....	10
1.9.2.2. Effet indésirable inattendu.....	10
1.10. Conservation et conditionnement des médicaments.....	10
1.10.1. Conservation des médicaments.....	10
1.10.2. Conditionnement des médicaments.....	11
1.10.2.1. Conditionnement primaire.....	11
1.10.2.2. Conditionnement secondaire.....	11
1.11. Contrôle qualité des médicaments.....	11
1.11.1. Définition.....	11
1.11.2. Contrôle qualité d'un produit fini.....	12
1.11.3. Contrôle physico-chimique.....	12

1.11.4. Contrôle microbiologique.....	12
---------------------------------------	----

Chapitre II : Les antibiotiques

2.1. Définition.....	12
2.2. Classification des antibiotiques.....	13
2.3. Principales familles.....	13
2.4. Effet des antibiotiques.....	14
2.5. Spectre des antibiotiques.....	14
2.6. Mécanisme d'action des antibiotiques.....	15
2.7. Association des antibiotiques.....	16
2.8. Augmentin.....	17
2.8.1. Définition.....	17
2.8.2. Formes disponibles de l'augmentin.....	17
2.9. Augmentin adultes poudre pour suspension buvable en sachet 1g/125mg.....	18
2.9.1. Présentation.....	18
2.9.2. Composition.....	19
2.9.2.1. Principes actifs.....	19
• Amoxicilline trihydratée.....	19
• Acide clavulanique (Clavulanate de potassium).....	20
2.9.3. Mécanisme d'action de l'augmentin sachet 1g/125mg.....	20
2.9.4. Pharmacocinétique.....	21
2.9.4.1. Résorption.....	21
2.9.4.2. Distribution.....	21
2.9.4.3. Métabolisme.....	22
2.9.4.4. Elimination.....	22
2.9.5. Effets indésirables de l'augmentin Sachet 1g/125mg.....	22

Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

1.1. Présentation de site « GSK »	23
1.1.1. Structure.....	23
1.1.2. Equipements.....	24
1.2. Matériels.....	24
1.2.1. Réactifs.....	24
1.3. Méthodes.....	25
1.3.1. Plan d'échantillonnage.....	25
1.3.2. Contrôle de produit fini.....	26
1.3.2.1. Contrôle physico-chimique.....	26
1.3.2.2. Contrôle organoleptique.....	26
1.3.2.3. Aspect de la poudre.....	26
1.3.2.4. Aspect de la suspension.....	26

1.3.3. Essais galéniques.....	27
1.3.3.1. Masse moyenne.....	27
1.3.3.2. Contrôle du pH.....	27
1.3.3.3. Teneur en eau.....	28
➤ Principe.....	28
➤ Mode opératoire.....	28
1.3.3.4. Identification et analyse des principes actifs par HPLC.....	29
➤ Principe.....	29
➤ Analyse des principes actifs par HPLC.....	30
1.3.4. Analyse statistique	33

Chapitre II : Résultats et discussions

2.1. Analyse de contrôle physicochimique.....	34
2.1.1. Contrôle organoleptiques.....	34
2.1.1.1. Aspect du produit fini.....	34
2.1.1.2. Aspect du produit fini après la mise en suspension.....	34
2.1.2. Essais galéniques.....	34
2.1.2.1. Masse moyenne et uniformité de masse.....	34
2.1.2.2. Contrôle du pH.....	36
2.1.2.3. Teneur en eau.....	37
2.1.2.4. Résultats des analyses des principes actifs.....	37
2.2. Etude comparative de l'augmentin (sachet 1g / 125mg) des différentes années.....	39
Conclusion générale et perspectives.....	44
Références bibliographiques.....	45
Glossaire	
Annexes	
Résumé	

Introduction générale

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble de laboratoire qui font de la recherche, développent, produisent, testent et commercialisent des médicaments (Lambert, 2013). En outre, la production représente l'ensemble des 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.

Tout fabricant de médicaments doit posséder un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité, possédant des moyens suffisants, en personnel et en matériel, pour effectuer les contrôles et les essais nécessaires sur les matières premières, les produits intermédiaires et finis (Daburon, 2001).

Le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique comporte de nombreuses approches et méthodes. Ces dernières sont basées principalement sur les propriétés physico-chimiques et biologiques du médicament. En effet, une très large gamme de méthodes physico-chimiques est utilisée : cela peut aller de la simple description des propriétés organoleptiques du produit (goût, couleur, etc.) aux techniques d'analyse les plus performantes et les plus fines (exp : HPLC) (Aiache *et al.*, 2008).

L'objectif de notre travail au sein du laboratoire de contrôle qualité GlaxoSmithKline « GSK », est la réalisation des contrôles physico-chimiques d'un produit fini. Il s'agit en l'occurrence de « Augmentin 1g/125mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose ». Ce manuscrit se présente de la façon suivante :

Dans la première partie, nous exposons une synthèse bibliographique sur les médicaments et les procédés de contrôle de qualité ; tandis que la deuxième partie aborde l'approche scientifique et la méthodologique suivie ainsi que le matériel utilisé pour la réalisation de cette étude. Quant à la dernière partie, elle sera consacrée aux principaux résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. En fin, le manuscrit culminera par une conclusion qui récapitule les résultats obtenus et évoque les perspectives de notre étude.

Synthèse bibliographie

Chapitre I :
Généralité sur les
médicaments

1.1. Définition

La définition d'un médicament est précisée par l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique (CSP): « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Les médicaments sont des produits hygiéniques contenant des substances vénéneuses et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par 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 » (Talbert *et al.*, 2009).

1.2. Composition d'un médicament

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs qui confèrent l'effet thérapeutique au produit, ces substances sont associées à des excipients (Talbert *et al.*, 2009).

1.2.1. Principe actif (substance active)

Une substance active ou principe actif 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).

1.2.2. Excipient

L'excipient est une substance inactive par elle-même sur la maladie (substance sans action pharmacologique) qui contribue à la mise en forme du médicament, lui donne un goût particulier, facilite son administration et peut concourir à la manifestation de son activité. Parfois Il assure la stabilité et la bonne conservation du principe actif (Le Hir, 2001 ; Stora, 2010). Outre l'activité recherchée, l'excipient idéal doit d'une part être chimiquement stable, inerte vis à vis du principe actif et des autres excipients, inerte vis à vis du corps humain et enfin doit être inerte vis à vis des matériaux de conditionnement (Le Hir, 2001).

Il y a plusieurs catégories d'excipients classés selon leur fonction (Dangoumau *et al.*, 2006) en :

- **agrégants** : Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés ;
- **diluants ou véhicules** : Phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant ;
- **intermédiaires** : Substances assurant la stabilité physique du médicament (par exemple, émulsifiant) ;
- **colorants** : Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini ;
- **édulcorants ou correctifs** : Modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif ;
- **conservateurs** : Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (Dangoumau *et al.*, 2006).

1.3. Origine des médicaments

Les médicaments peuvent provenir de diverses origines regroupées dans le tableau I (Delamare, 2002).

Tableau I : origine des médicaments (Delamare, 2002).

Origine	Définition	Exemple
Origine végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
Origine animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidiques extractives, l'insuline
Origine minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments.	Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium, Calcium, Fer
Origine microbiologique	Il s'agit essentiellement de : vaccins obtenu à partir de bactéries ou de virus.	Antibiotiques
Origine synthétique héli-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.	Acide acétyle salicylique
Origine biotechnologique	Biogénétique : On utilisant les méthodes de « génie génétique », qui permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par les cellules vivantes.	Hormones (hormone de croissance, l'insuline).

1.4. Nomenclature des médicaments

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

1.4.1. La dénomination scientifique ou chimique

Pour les substances chimiques définies, elles doivent suivre les règles de la nomenclature fixée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), mais souvent trop compliquée pour être utilisée dans la pratique quotidienne (Lechat *et al.*, 1983).

1.4.2. La dénomination commune internationale (DCI)

La dénomination commune internationale (DCI) ou le nom générique, qui est attribuée par l'OMS selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale

pour le choix du nom, et permettant de regrouper selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique (Medjour, 2015).

1.4.3. La dénomination commerciale ou nom de marque

Le nom commercial ou nom de marque est le nom choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre (OMS, 2003).

1.5. Classification des médicaments

La manière dont les médicaments sont répertoriés ou regroupés peut prêter à confusion. D'un traité à l'autre, le critère retenu peut différer. La classification peut être en fonction de :

- **L'effet pharmacologique** : les médicaments sont souvent regroupés en fonction de l'effet biologique qu'ils exercent, et c'est ainsi qu'on parle par exemple d'analgésique, d'antiasthmatiques, d'antibiotiques, etc.
- **La structure chimique** : il est également possible de regrouper les médicaments qui possèdent un squelette chimique parental similaire. Ceci est vrai pour de nombreux médicaments, comme par exemple les pénicillines, les stéroïdes, etc.
- **Le site d'action** : il s'agit cette fois de composés qui sont classés selon le type d'enzyme ou de récepteur avec qui ils interagissent. Cette classification est beaucoup plus spécifique (Graham, 2003).

1.6. Formes galéniques des médicaments

Avant la mise sur le marché, chaque médicament doit faire l'objet d'une étude de composition, de forme et de présentation qui conviennent le mieux à son administration, permettant ainsi de garantir la précision du dosage, une stabilité satisfaisante pendant une durée déterminée et d'en rendre l'administration la plus facile possible (Talbert *et al.*, 2009). On distingue deux sortes de composés le principe actif et les excipients qui peuvent être mélangés sous différentes formes (figure 01).

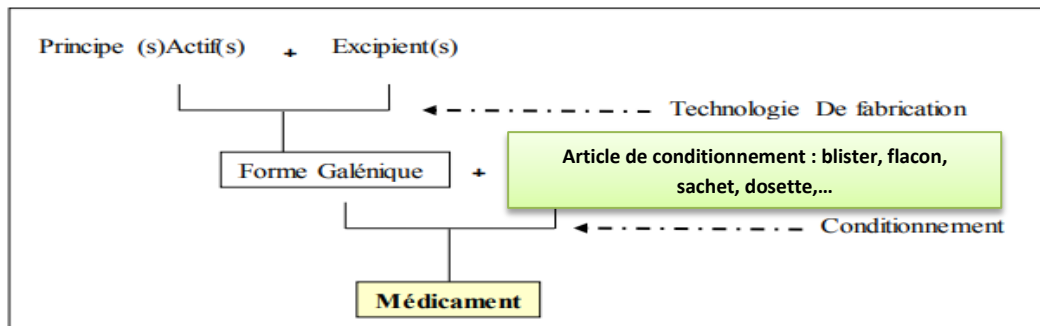


Figure 01 : mise en forme d'un médicament (Talbert *et al.*, 2009).

Les médicaments peuvent se présenter sous différents formes illustrés dans la figure 02.

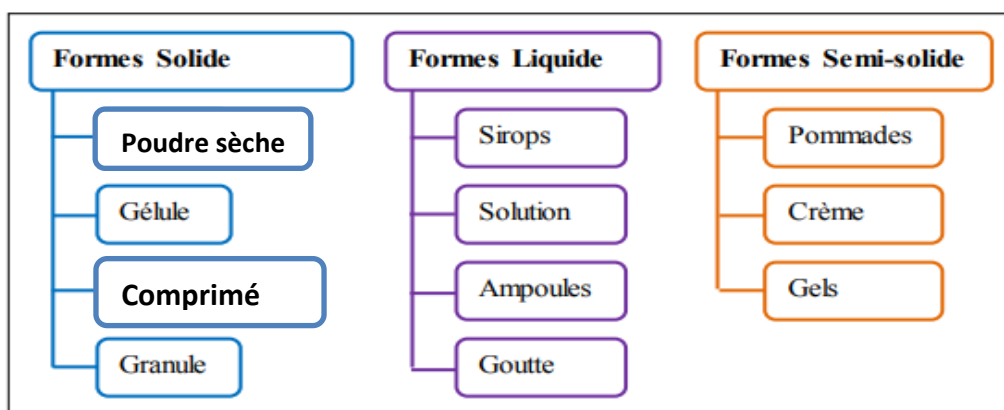


Figure 02 : les différentes formes de médicament (Calop *et al.*, 2012).

1.7. Voies d'administration des médicaments

Le médicament peut être administré soit par les voies qui mettent le principe actif au contact des tissus ou muqueuses perméables ou directement dans le sang, lui permettant ainsi après passage à travers des couches cellulaires, d'atteindre l'organe cible après avoir été véhiculé par le sang (Aiache *et al.*, 2008).

Les principales voies d'administration sont (Talbert *et al.*, 2009) :

- **Voie orale** : c'est la voie la plus utilisée, elle consiste à l'introduction du médicament par la bouche, pour passer à l'estomac puis à l'intestin grêle où se situent les zones de résorption ;
- **Voies parentérale (transcutanée)** : consiste en l'administration du médicament par effraction, à travers la peau. Ce type d'administration nécessite donc une injection par utilisation le plus souvent d'une aiguille et d'une seringue graduée d'un piston ;

En fonction du site d'injection utilisé, on parle de :

- Voie intradermique (ID).
- Voie sous-cutanée (SC).
- Voie intramusculaire (IM).
- Voie intraveineuse (IV).

- **Voies transmuqueuse** : consiste en l'administration du médicament sur ou au travers d'une muqueuse ;
- **Voies cutanée** : la voie cutanée consiste en l'application des médicaments sur la peau.

1.8. Devenir du médicament dans l'organisme

Une fois administré par la voie correspondante, la substance active contenu dans le médicament est libérée et va être dissoute dans les liquides de l'organisme. Il pourra alors être absorbé et traverser dans les membranes de l'organisme afin d'atteindre le sang, plus exactement la phase aqueuse ultra-filtrable du sang (Aiache *et al.*, 2008).

1.8.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle se divise en 4 phases : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (figure 03) (Prouchandy, 2018).

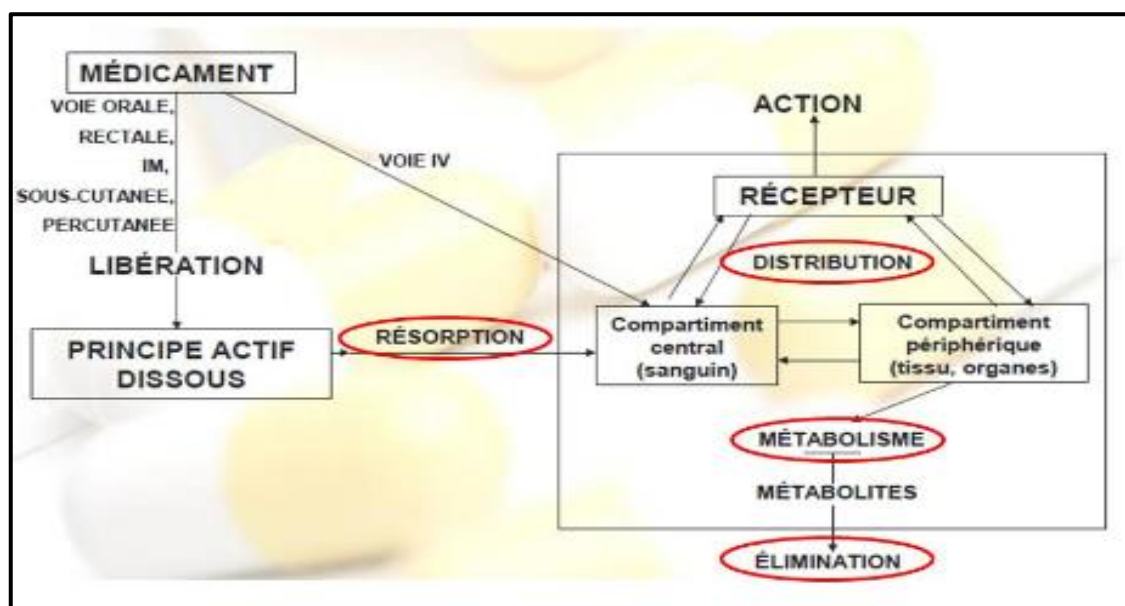


Figure 03 : représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (Talbert *et al.*, 2009).

1.8.1.1. Résorption

Elle correspond au passage du médicament du milieu extérieur vers l'intérieur de l'organisme, et implique le passage des barrières physiologiques par le principe actif. Elle est caractérisée par une concentration maximale de principe actif dans le sang et par le temps nécessaire pour atteindre cette concentration. La taille, le degré d'ionisation et la liposolubilité d'un principe actif influent sur son absorption (Prouchandy, 2018).

1.8.1.2. Distribution

Elle correspond à la répartition du médicament dans les différents compartiments de l'organisme (plasma, organes, tissus) et au transport jusqu'à son lieu d'action. Elle dépend des caractéristiques physico-chimiques du principe actif : de sa fixation aux protéines plasmatiques (ionisation), de sa capacité à franchir les barrières cellulaires (liposolubilité), de son affinité pour certains tissus. Mais elle dépend aussi de facteurs externes au principe actif comme l'irrigation sanguine des organes et tissus, ou encore la concentration sanguine en protéines plasmatiques (Prouchandy, 2018).

1.8.1.3. Métabolisme

Le métabolisme correspond aux biotransformations subies par le médicament dans le corps humain. Sa fonction première est d'induire des modifications du Principe actif dans le but de faciliter son élimination. Il existe deux grands types de réactions. Les réactions de type I correspondent à l'addition d'un groupement fonctionnel à la molécule (réactions de fonctionnalisation), par oxydation, réduction ou hydrolyse du Principe actif. Les réactions de types II correspondent, elles, à la formation de liaisons covalentes entre le principe actif et une molécule endogène. Elles sont également appelées « réactions de conjugaison » (Figure 04). Ces réactions dépendent de l'appareillage enzymatique de chacun et peuvent varier en fonction du bagage génétique (Prouchandy, 2018).

1.8.1.4. Élimination

Cette phase s'effectue grâce aux organes émonctoires : foie, rein, peau, poumon, intestin. L'élimination peut être directe : excrétion par les reins ou la bile du principe actif non transformé, ou indirecte (élimination d'un produit métabolisé précédemment). Les principales voies d'élimination du médicament sont la voie rénale et la voie hépatique (figure 04) (Prouchandy, 2018).

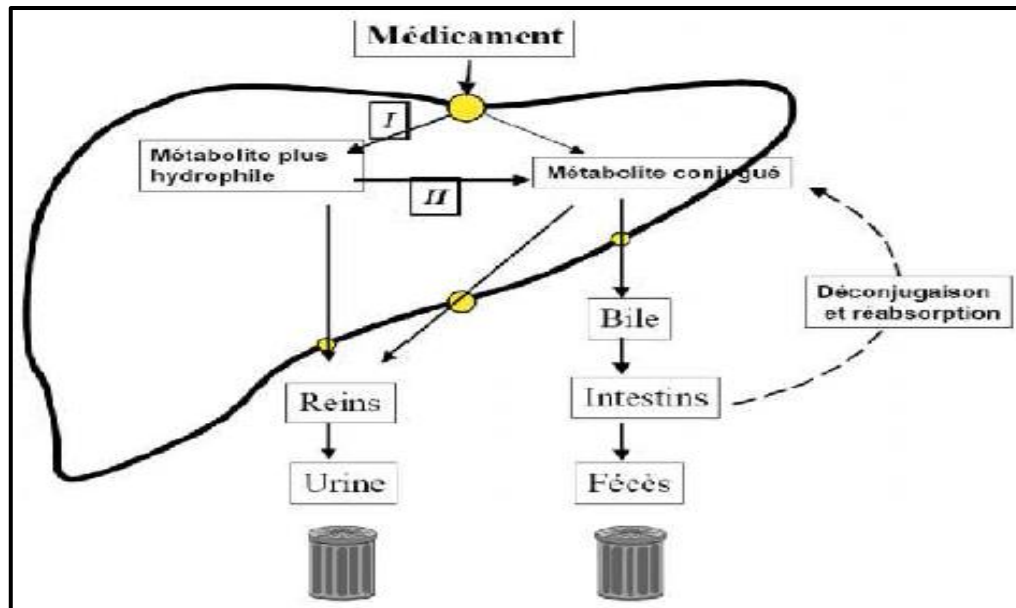


Figure 04 : métabolisme et élimination du médicament (Prouchandy, 2018).

1.8.2. Demi-vie

La demi-vie d'un médicament, appelée également demi-durée d'élimination ou $T_{1/2}$, est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration d'un médicament dans le sang. Par exemple, si la concentration plasmatique de la phénytoïne (antiépileptique) est de $20 \mu\text{g/ml}$ après administration d'une dose donnée, et si le temps nécessaire pour réduire cette concentration à $10 \mu\text{g/ml}$ est de 24 heures, à condition de n'administrer aucune dose additionnelle entre-temps, la demi-vie sera dans ce cas de 24 heures. La valeur de la demi-vie est fonction des processus de métabolisme et d'élimination. Il s'agit d'une notion statistique donnée à titre d'indication, mais elle est variable d'un patient à l'autre en fonction de l'état physiopathologique individuel (Talbert *et al.*, 2009).

1.9. Effets des médicaments

1.9.1. Effet thérapeutique

L'effet thérapeutique d'un médicament apparaît dans l'amélioration de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet, qui se manifeste par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques, en relation avec l'utilisation d'un médicament. L'effet thérapeutique peut aussi être défini comme l'effet favorable du médicament sur une cible : pathologie, symptôme, facteur de risque (biologique ou physiologique). Il peut prendre plusieurs

appellations: efficacité thérapeutique, effet bénéfique, effet clinique et effet favorable (Serge, 2000).

1.9.2. Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le traitement, ou le diagnostic d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit (Dangoumau *et al.*, 2006).

1.9.2.1. Effet indésirable grave

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (Dangoumau *et al.*, 2006).

1.9.2.2. Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (Dangoumau *et al.*, 2006).

1.10. Conservation et conditionnement des médicaments

1.10.1. Conservation des médicaments

Au cours du processus d'autorisation de mise sur le marché, des règles très strictes d'études de stabilités 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 variations des médicaments peuvent être attribuées à deux types de facteurs :

- **Physique :** Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière qui provoquent des transformations des molécules. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres) (Kouassi, 2019).
- **Chimique :** Il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. Comme l'air qui oxyde le médicament, la vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence. Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons

entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes d'aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité. Des germes, champignons, algues peuvent aussi se développer dans certains médicaments (Kouassi, 2019).

De ce fait, pour éviter ces variations, la forme pharmaceutique doit être conservée dans certaine condition spéciale (la température, l'humidité, et la lumière) (Aiache *et al.*, 2008).

1.10.2. Conditionnement des médicaments

De manière globale, le conditionnement définit comme ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini afin de protéger le médicament tout au long de son parcours jusqu'à sa remise au public et de faciliter son utilisation une fois à la portée du patient (Begert, 2018).

1.10.2.1. Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) (Begert, 2018).

1.10.2.2. Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) (Begert, 2018).

1.11. Contrôle qualité des médicaments

1.11.1. Définition

Le contrôle de la qualité est défini par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, en détail, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'analyse, l'échantillonnage, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies (Holloway, 2004).

1.11.2. Contrôle qualité d'un produit fini

Le département de contrôle de la qualité 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 (Daburon, 2001). 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 (Panzu-Mavwanda, 2008).

1.11.3. Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Pharmacopée européenne, 2013) qui consistent à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques ;
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules...) (Bouchard, 2009).

1.11.4. Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique 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. Ils portent sur dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, les levures et les moisissures) et de rechercher des micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles, et les entérobactéries (Bonnet, 2007 ; GSK, 2014).

2.1. Définition

Les antibiotiques, du grec *anti* « contre », et *bios* « la vie », ont été créés à la fin du 19^{ème} siècle. Sont des substances bioactives produites par des bactéries du sol et certains champignons, dont l'activité se manifeste à très faibles doses et d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard d'autres microorganismes. Les antibiotiques ont une origine naturelle s'ils sont extraits d'organismes vivants. Ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle. Ils sont utilisés contre les bactéries responsables d'une infection au sein d'un organisme (Nauciel *et al.*, 2005 ; Ramdani *et al.*, 2011).

2.2. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques sont très nombreux et peuvent être classés selon divers critères :

➤ **En fonction de leur origine :**

- **les antibiotiques naturels** ou produits par les micro-organismes : Champignons (pénicilline, céphalosporine), Bactéries (streptomycine, chloramphénicol) ;
- **les antibiotiques synthétiques** ou produits obtenus entièrement par voie chimique (sulfamides, acides nalidixiques) ;
- **les antibiotiques semi-synthétiques** : ces antibiotiques sont obtenus à partir d'une fraction moléculaire naturelle sur laquelle a été greffé un radical chimique (Yahiaoui, 2014).

➤ **En fonction de leur spectre d'activité :** le spectre d'activité d'un antibiotique ou domaine d'action est une liste théorique de toutes les bactéries pouvant être inhibées dans leur croissance ou détruites par un antibiotique donné (Yahiaoui, 2014).

➤ **En fonction de leur nature chimique :** très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle bêta lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse.

La classification selon la nature chimique permet de classer les antibiotiques en familles (beta-lactamine, aminosides, tétracyclines,...etc) (Benabbou, 2012). Par ailleurs, au sein de ces mêmes familles, les molécules sont regroupées selon leur spectre d'activité, exemples : Pénicillines A, M et G (Ramdani *et al.*, 2011).

- **En fonction de leur site d'action** : action sur la membrane plasmique ou la paroi bactérienne, la synthèse des acides nucléiques ou des protéines.

2.3. Principales familles

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principales sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les aminosides, les macrolides, les quinolones, les tétracyclines, et d'autres familles comme les phénicolés, les rifamycines, les polymyxines, les sulfamides et les streptogramines (Cohen et Jacquot, 2008).

2.4. Effet des antibiotiques

En fonction de leur concentration et le temps de contact sur la bactérie, les antibiotiques peuvent être bactéricides (tuent ou détruisent définitivement les bactéries, à forte dose) ; ou bactériostatiques (inhibent ou ralentissent la croissance et la multiplication de la bactérie, à faible dose). Pour exercer leurs effets, les antibiotiques doivent se trouver à une concentration suffisante dans le milieu où se fait la croissance bactérienne (Saye, 2010 ; Labrousse, 2011). La distinction entre les deux types d'action peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (concentration minimale inhibitrice capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée) et la CMB (concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivants inférieur ou égale à 0, 01 % de l'inoculum bactérien de départ) (Toure, 2009). Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection ; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez un animal dont les défenses immunitaires sont déficientes surtout chez les animaux âgés, on recommande classiquement de prescrire un antibiotique bactéricide (ex : macrolides) plutôt que bactériostatique (ex : quinolones) (Torche et Bensegueni, 2019).

2.5. Spectre des antibiotiques

On définit le spectre d'activité pour un antibiotique donné, comme la liste des espèces microbiennes dont la majorité des souches s'avèrent sensibles. Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit « étroit », tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit « à spectre large » (Torche et Bensegueni, 2019).

Une bactérie insensible à un antibiotique est définie comme étant résistante. Un antibiotique à spectre large agit sur un grand nombre de bactéries (sur les bacilles et coques

gram + et gram -) (ex : Tétracycline, Phénicolés) (Tableau II). Un antibiotique à spectre étroit agit seulement sur les bacilles et coques gram + ou gram - (ex : pénicilline G, macrolides) (Torche et Bensegueni, 2019).

Tableau II : spectre d'activité de quelques antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne (Torche et Bensegueni, 2019).

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Pénicilline G	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	+

(+) sensible à l'antibiotique / (-) résistant à l'antibiotique

2.6. Mécanisme d'action des antibiotiques

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne, cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (figure 05) (Benabbou, 2012). Nous pouvons retenir cinq grands mécanismes d'actions regroupées dans le tableau III.

Tableau III : principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens (Duval, 1990).

Mode d'action	Familles d'antibiotiques Impliquées
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.	β -lactamine, glycopeptides (vancomycine) et fosfomycine
Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de la membrane plasmique.	Polymyxines
Inhibition de la synthèse des protéines.	Aminosides, tétracyclines, macrolides et Oxazolidirone
Inhibition de la synthèse de l'acide Nucléique (ADN).	Quinolones et certains ansamycines
Inhibition du métabolisme intermédiaire (acide folique, impliqué dans la synthèse des nucléotides).	Sulfamides, triméthoprim

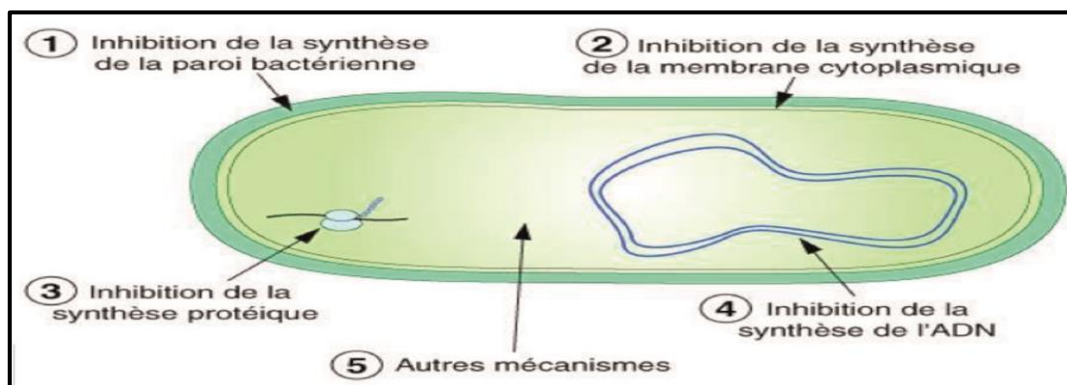


Figure 05 : mode d'action des antibiotiques (Mainardi, 2013).

2.7. Association des antibiotiques

La plupart des infections courantes peuvent être traitée par monothérapie. Dans certains cas, on a besoin d'associer plusieurs antibiotiques pour obtenir un meilleur traitement (Cohen et Jacquot, 2008). Le but visé en associant les antibiotiques est :

- Pour assurer une couverture antibiotique en urgence c'est-à-dire pour élargir le spectre d'activité, devant une infection à germes inconnus lors d'infection poly-bactériennes ou lorsque l'on ignore la nature du germe en cause ;
- Pour retarder l'apparition d'une antibio-résistance microbienne ;
- Afin de rechercher une synergie ;
- Afin de limiter les effets indésirables, notamment la toxicité de certains antibiotiques en réduisant les doses de chacun (Torche et Bensegueni, 2019).

L'association des ATB doit se faire entre antibiotiques ayant la même propriété en ce qui concerne leur action sur les germes c'est-à-dire il faut faire l'association entre antibiotiques bactéricides ou entre antibiotiques bactériostatiques. La plupart des associations est démontrée expérimentalement mais surtout confirmée par l'expérience clinique (figure 06) (Torche et Bensegueni, 2019).

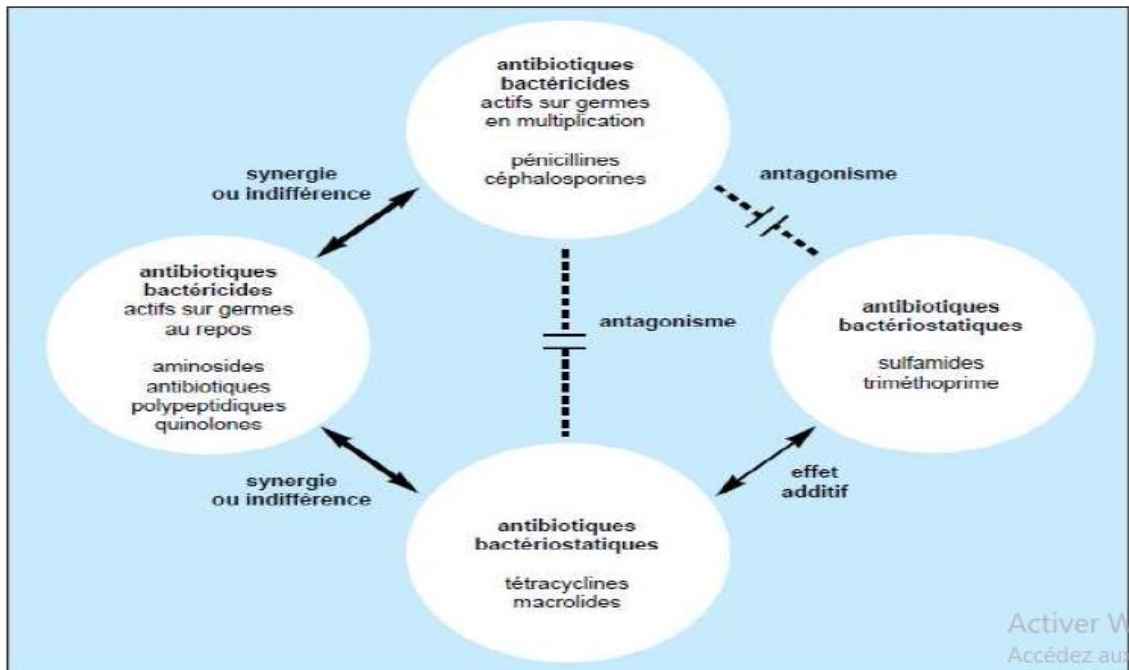


Figure 06 : association des antibiotiques (Torche et Bensegueni, 2019).

2.8. Augmentin

2.8.1. Définition

Augmentin est un antibiotique de la famille des β -lactamine, indiqué pour le traitement de différentes infections bactériennes chez l'adulte et l'enfant. Composé de deux principes actifs : l'amoxicilline (sous forme trihydratée ou sodique) et l'acide clavulanique (GlaxoSmithKline, 2012). 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 (AGIM, 2001).

2.8.2. Formes disponibles de l'augmentin

Les formulations orales de l'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 (GSK, 2014). Les formes disponibles de l'augmentin comprennent :

- comprimés de 875 mg / 125 mg 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 ;
- sachet de 500 mg /125 mg, chaque sachet contient une poudre destinée à être délayée dans de l'eau ;
- sachet de 1g / 125mg, chaque sachet contient une poudre destinée à être délayée dans de l'eau ;
- poudre pour suspension buvable, 100 mg / 12.5 mg. Donne une suspension blanche de 80 ml ;
- Poudre pour suspension buvable, 250 mg / 62,5 mg. Donne une suspension blanche de 80 ml (GSK, 2012).

2.9. Augmentin adultes poudre pour suspension buvable en sachet 1g / 125mg

2.9.1. Présentation

Augmentin 1g/125mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique) en boites contient 12 sachets dose (figure 07). Sachet formé d'un complexe papier aluminium-polyéthylène contenant une poudre jaune pâle d'odeur caractéristique. 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 disponible (Annexe 02) (GSK, 2022).



Figure 07 : augmentin PPSP sachet-dose 1g/125 mg (photo personnelle).

2.9.2. Composition

Ce médicament est composé de deux substances actives l'amoxicilline sous forme « l'amoxicilline trihydratée » et l'acide clavulanique sous forme de « clavulanate de potassium » associés aux déférentes excipients, à savoir : Crospovidone, arôme pêche-citron-fraise (huiles essentielles d'orange, de bergamote et de citron, vanilline, butylhydroxyanisole (E320), maltodextrine), aspartam (E951), silice précipitée hydratée (Annexe 02) (GSK, 2022).

2.9.2.1. Principes actifs

- **Amoxicilline trihydratée**

Nomenclature : 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 trihydraté.

L'amoxicilline trihydratée, est une molécule semi-synthétique de formule chimique « $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ » et de masse molaire 365,4 Da (figure 08), appartenant à la classe A des pénicillines. Il est sous forme de poudre cristalline blanche, qui est peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses (Pharmacopée européenne, 2017).

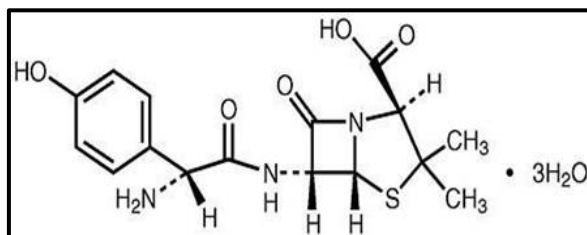


Figure 08: structure de l'amoxicilline trihydratée (Pharmacopée européenne, 2017).

- **Acide clavulanique (Clavulanate de potassium)**

Nomenclature : (2R, 3Z, 5R)-3-(2-Hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate de potassium. Le clavulanate de potassium est de formule chimique « $C_8H_8KNO_5$ » avec une masse molaire de 199,16 Da (figure 09).

C'est une substance naturelle produite par *Streptomyces clavuligerus* et qualifié en tant qu'inhibiteur inversible de la β -lactamase, il est administré conjointement avec certaines pénicillines comme l'amoxicilline et la ticarcilline, afin d'en élargir leur spectre d'action. Ce produit est sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement «blanche hygroscopique », qui est facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et très peu soluble dans l'acétone (Pharmacopée européenne, 2017).

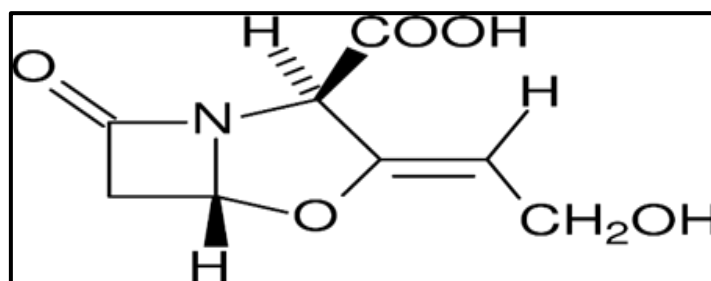


Figure 09 : structure chimique de clavulanate de potassium (Pharmacopée européenne, 2017).

2.9.3. Mécanisme d'action de l'augmentin sachet 1g/125mg

Augmentin est un antibiotique bactéricide, avec son premier principe actif l'amoxicilline qui est une aminopénicilline semi-synthétique appartenant au groupe des antibiotiques β -lactamines et exerce une activité bactéricide contre des germes Gram (+) et Gram (-). L'amoxicilline agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, par blocage des transpeptidases (GlaxoSmithKline, 2013) (figure 09).

Augmentin contient également l'acide clavulanique qui est le deuxième principe actif est une β -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 β -lactamases. L'acide clavulanique possède une haute activité contre des β -lactamases cliniquement importantes dues à des plasmides, qui sont fréquemment responsables de la transmission de résistances aux antibiotiques (figure 10). Cet effet inhibiteur protège l'amoxicilline contre l'effet destructeur des β -lactamases et permet ainsi à l'amoxicilline de déployer pleinement son effet antibiotique (GlaxoSmithKline, 2013).

Grâce à l'association d'Amoxicilline et d'acide clavulanique, de nombreux germes qui seraient résistants à l'Amoxicilline par synthèse des β -lactamases deviennent sensibles (GlaxoSmithKline, 2013).

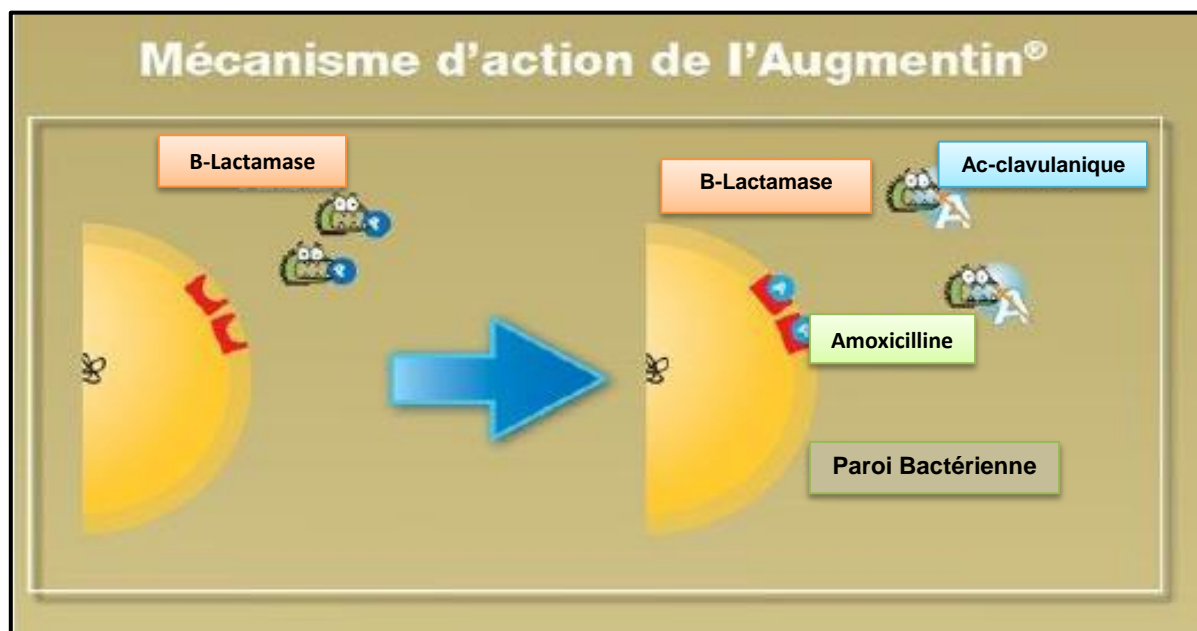


Figure 10 : mécanisme d'action de l'augmentin sachet 1g/125mg (GSK, 2014).

2.9.4. Pharmacocinétique

2.9.4.1. Résorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après son administration, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas (GlaxoSmithKline, 2018).

2.9.4.2. Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique. Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides

synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate (GlaxoSmithKline, 2018).

2.9.4.3. Métabolisme

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré (GlaxoSmithKline, 2018).

2.9.4.4. Elimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux. Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie (Milan, 2003).

2.9.5. Effets indésirables de l'augmentin Sachet 1g/125mg

Comme tous les médicaments, augmentin sachet 1g/125mg est susceptible d'avoir des effets indésirables. Les effets plus fréquemment observés sont : Candidose (infection due à certains champignons microscopiques), diarrhées, selles molles, nausées et vomissements. D'autres effets peu fréquemment ou rarement observés tels que : vertiges, céphalées (maux de tête), douleurs abdominales, allergie, etc (Annexe 02) (GSK, 2022).

Partie expérimentale

Chapitre I :

Matériels et méthodes

1.1. Présentation de site «GSK»

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

GSK Algérie est la deuxième plus importante filiale du groupe dans la région MENA (Moyen-Orient-Afrique du Nord) et la quatrième compagnie pharmaceutique étrangère de droit algérien, détenant 5,4% de parts de marché. GSK s'estime parmi les laboratoires ayant consenti le plus d'investissements industriels directs localement (Makedhi, 2005).

GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de Boudouaou (Boumerdès), a été conçu pour assurer la production des principaux antibiotiques de ce groupe, en l'occurrence Augmentin, Clamoxyl, et Floxapen, ainsi qu'une gamme non antibiotique qui comprend : Deroxat (anxiolytique), Bactroban, Sargenor (vitamine C), Salbutamol (bronchodilatateur)...etc (Makedhi, 2005).

1.1.1. Structure

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

- Unité de fabrication des produits pénicilliniques ;
- Unité de fabrication des produits non pénicilliniques ;
- Aire de stockage des matières premières et produits finis ;
- Laboratoires de contrôle de qualité (antibiotiques et non antibiotiques) ;
- Station d'épuration d'eau ;
- Station d'épuration des déchets.

Notre stage a été effectué dans le laboratoire de contrôle qualité des antibiotiques de groupe GSK « Boudouaou ». Son organisation est schématisée dans la figure 11.

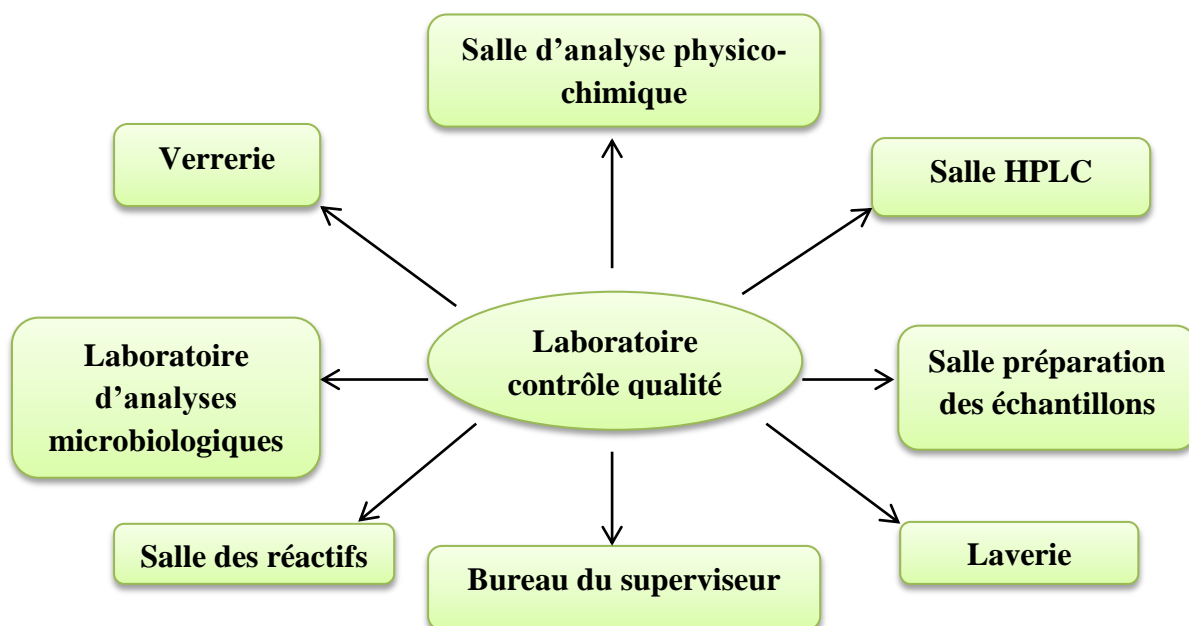


Figure 11: organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques GSK.

1.1.2. Equipements

Le laboratoire CQ possède des équipements de contrôle très performants afin de répondre aux exigences des pharmacopées les plus récentes, entre autres :

- Chromatographie Liquide à Haute Performance (**HPLC**) ;
- Spectromètre Perkin Elmer à fluorescence ;
- Chromatographie Phase Gazeuse (**CPG**) ;
- Spectrophotomètre infrarouge (**IR**), Spectrophotomètre ultraviolet (**UV**) ;
- Poste de Sécurité Microbiologique à flux laminaire (**PSM**) ;
- Appareils pour tous les tests de la pharmaco-technique.

1.2. Matériels

1.2.1. Réactifs

- Méthanol pour HPLC ;
- Solution tampon pour phase mobile : solution de dihydrogénophosphate de sodium 0,02M ($\text{Na H}_2 \text{PO}_4, 2 \text{H}_2\text{O}$) ;
- Chlorure de potassium (KCl).

1.3. Méthodes

1.3.1. Plan d'échantillonnage

Toutes les analyses effectuées dans le présent travail ont été faites sur le produit fini du médicament augmentin PPSB sachet-dose 1g/125mg. Le prélèvement de ce dernier 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 (tableau IV). Il se fait au niveau du magasin mais aussi au niveau de plusieurs caisses de la chaîne de production (GSK, 2022).

Tableau IV: plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB sachet-dose 1g/125mg » (GSK, 2022).

Essai	Lot de routine
Caractère	1 Sachet D, 1 Sachet M, 1 sachet F
Identification et analyse des principes actifs par HPLC	Prélever 10 sachets dans 3 cartons différents du 1 ^{er} au dernier carton (prendre au moins un sachet par tête).
Masse moyenne	20 sachets
Mise en suspension et pH	1 sachet
Teneur en eau	1 sachet

D : début de la production, M : milieu de la production, F : fin de la production.

La qualité du médicament fait l'objet de nombreux contrôles tout au long de sa production puis de son cycle de vie. De l'arrivée des matières premières dans l'usine avant la formulation au contrôle post-commercial de stabilité, de nombreux protocoles et méthodes analytiques sont mis en œuvre pour garantir la conformité réglementaire et sanitaire du produit (Aurélie, 2012).

1.3.2. Contrôle du produit fini

1.3.2.1. Contrôle physico-chimique

Plusieurs tests ont été réalisés pour le contrôle physico-chimique de l'augmentin sachet 1g/125mg. Tels que aspect de la poudre, aspect de la suspension (Contrôle organoleptique), contrôle du pH, la masse moyenne, le taux d'humidité (Essais galénique), identification et analyse des principes actifs par HPLC (Chromatographie Liquide à Haute Performance).

1.3.2.2. Contrôle organoleptique

Au cours du temps, les caractères organoleptique de l'augmentin sachet 1g/125mg subissent plusieurs modifications qu'il est important de connaître tels que l'odeur, le gout, l'apparence, la couleur.

1.3.2.3. Aspect de la poudre

L'aspect des produits se détermine par une simple analyse visuelle de l'homogénéité des poudres, et par la vérification de la couleur et de l'odeur. La caractérisation d'une poudre de couleur jaune pâle d'odeur caractéristique, conditionnée en sachet formé d'un complexe papier aluminium-polyéthylène, indique que l'aspect du produit répond aux normes (GSK, 2022).

1.3.2.4. Aspect de la suspension

Ce test assure que le médicament reste homogène en suspension (pas de formation de dépôt). Le contenu d'un sachet est introduit dans 15ml d'eau purifiée, La préparation est agitée vigoureusement pendant 30 secondes, puis le médicament est resté reconstitué pendant 24 heures à température ambiante, l'observation se fait à l'œil nue. La formation d'un dépôt léger de sédiment blanc, après le temps nécessaire de repos, montre que le médicament répond aux normes (GSK, 2022).

1.3.3. Essais galéniques

1.3.3.1. Masse moyenne

La détermination de la conformité de la quantité de la poudre dans les différents lots est effectuée grâce à la mesure de la masse moyenne de la poudre. Ceci est effectué sur différents échantillons, prélevés à différentes caisses de la production, à savoir : 7 sachets au début, 6 sachets au milieu et 7 sachets à la fin de la production. Les sachets sont d'abord pesés pleins par la balance METLER (analytique) (figure 12), puis ces derniers sont vidés rincés l'intérieur avec l'eau distillée, séchés à l'étuve pendant une heure à 80°C et pesés. Enfin, le calcul de la masse moyenne de chaque sachet se fait selon la formule suivante : La masse déduite = (masse du sachet rempli - masse du sachet vide séché). La masse moyenne ne doit pas dépasser $\pm 5\%$ de la masse théorique (GSK, 2022).

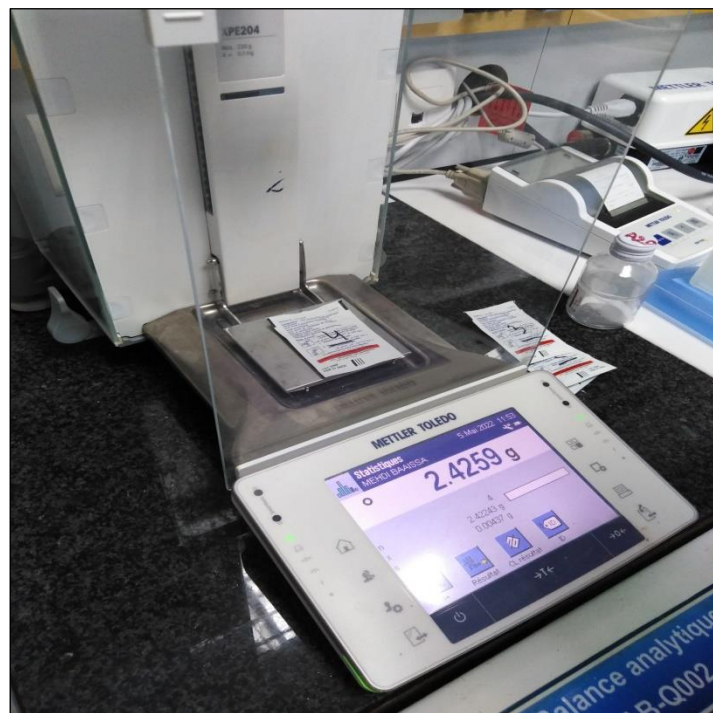


Figure 12 : balance METLER (Analytique) (photo personnelle).

1.3.3.2. Contrôle du pH

La détermination du pH s'effectue à l'aide d'un pH-mètre. Le contenu d'un sachet est introduit dans 15ml d'eau purifiée et bien agité jusqu'à dissolution complète (jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène). L'électrode est plongée dans la solution à examiner et la valeur du pH est indiquée dans l'écran du pH mètre après stabilisation. A la fin, l'électrode est

rincée puis plongé dans la solution de garde (KCl). Le pH de la suspension précédente doit être compris entre 4,0 et 6,0 (GSK, 2022).

1.3.3.3. Teneur en eau

➤ Principe

Un titreur Karl Fisher est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité et aussi pour ceux contenant une quantité d'eau dans la gamme des ppm (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) (figure 13).

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).

Le titrage peut être réalisé par deux méthodes :

- La méthode volumétrique, une solution Karl Fisher 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 platine, permettent la détection du point d'équivalence (brusque variation de tension aux bornes des électrodes) (Beljean-Leymarie *et al.*, 2006).
- La méthode coulométrique, 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 détectée. 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).

➤ Mode opératoire

La détermination de la teneur en eau de l'augmentin sachet 1g/125mg par potentiométrie selon l'appareil de Karl Fischer sur deux prises d'essai d'environ 100 mg de poudre. Les normes de la pharmacopée exigent que le taux d'humidité ne doit pas dépasser 9.5 à 11.5% (GSK, 2022).



Figure 13 : titrator Karl Fisher (photo personnelle).

1.3.3.4. Identification et analyse des principes actifs par HPLC

➤ Principe

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ou HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 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, il est possible de la coupler à un spectromètre de masse (Lamoudi, 2009). 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 (Shen, 2008) (figure 14).

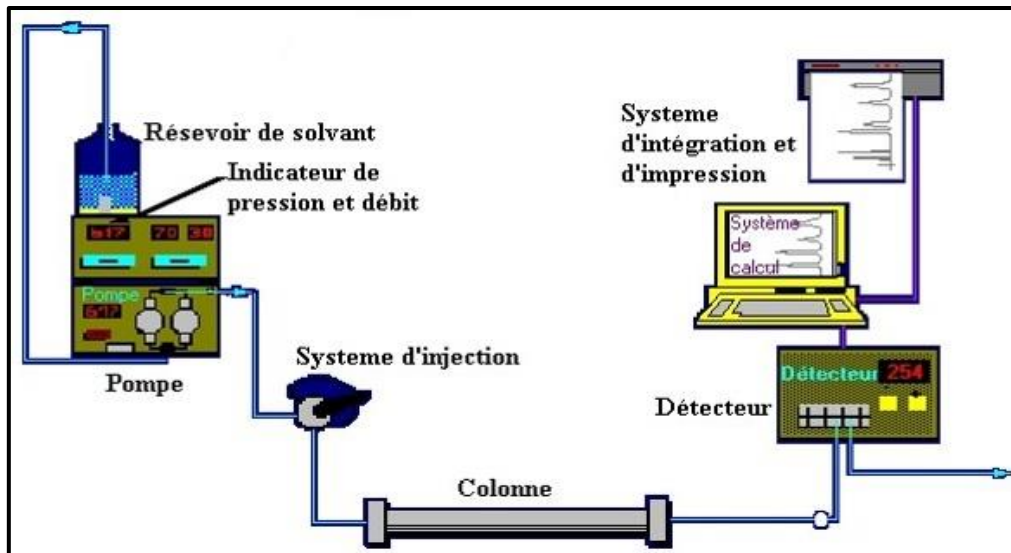


Figure 14 : principe de fonctionnement de l'HPLC (Shen, 2008).

➤ Analyse des principes actifs par HPLC

Afin de pouvoir déterminer la dose des principes actifs (amoxicilline trihydraté et acide clavulanique), la préparation des solutions étalons (préparations des standard) (STD 1 et STD 2) est obligatoire. Elle se fait en différentes étapes résumés dans la figure 15 (GSK, 2022).

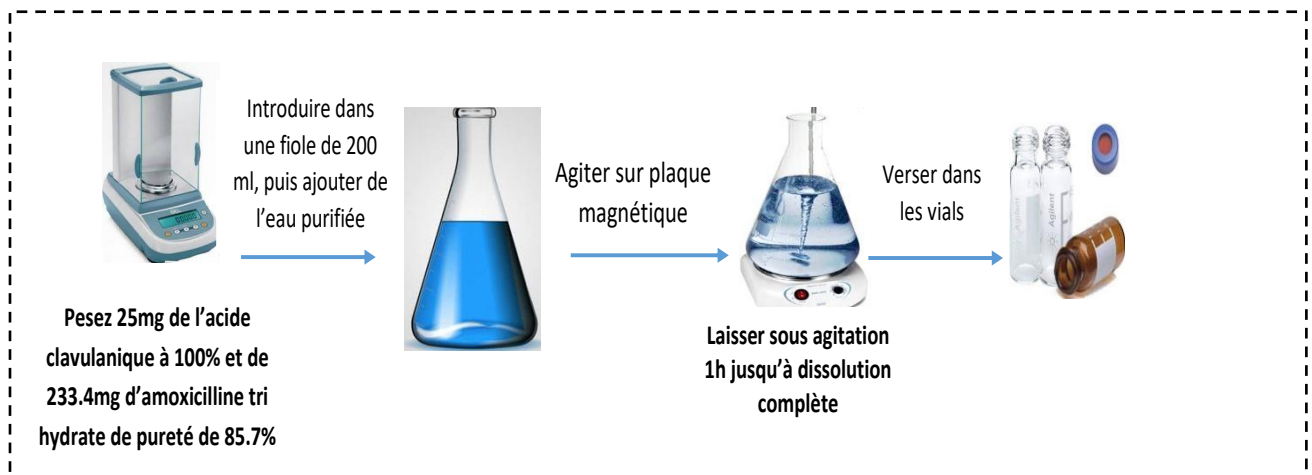


Figure 15 : schéma de préparation de standard de principe actif.

Dans le cas de l'amoxicilline trihydraté et acide clavulanique la phase mobile (figure 16) est un mélange de : tampon phosphate pH 4 (figure 17), et de méthanol.



Figure 16 : schéma préparation de la phase mobile (photo personnelle).

Le tampon phosphate à pH 4 est préparé selon la figure ci-dessous.

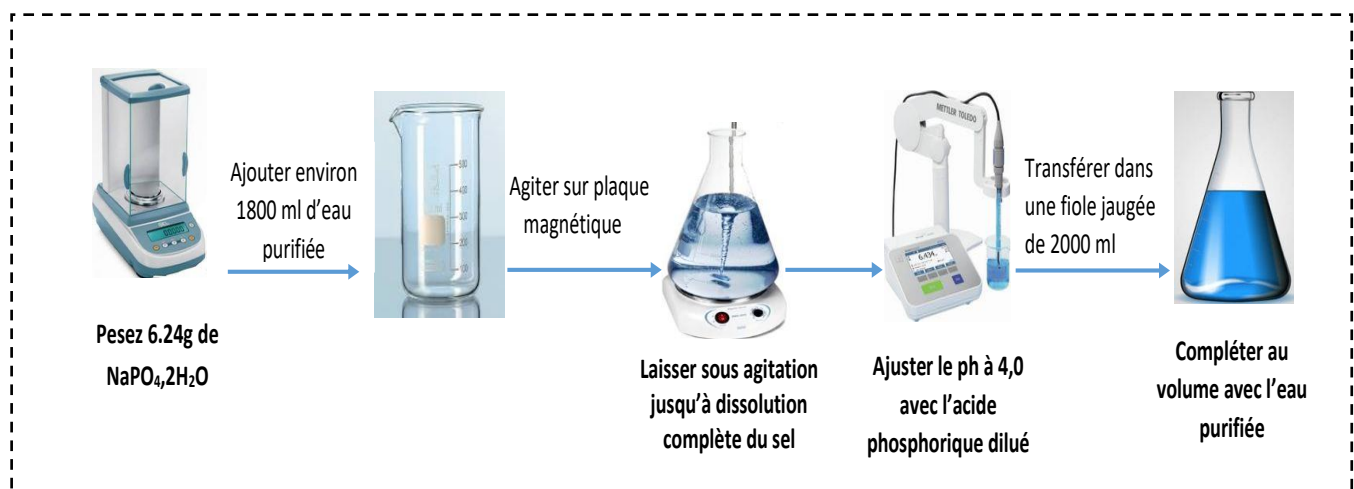


Figure 17 : schéma préparation de tampon phosphate à pH=4.

L'éluion est en mode gradient pour les échantillons (tableau V), et en mode isocratique pour les standards (95% tampon phosphate et 5% méthanol).

Tableau V : proportion du système gradient pour l'analyse de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique.

Temps en min	Débit (ml/min)	méthanol (%V/V)	Tampon 4 0.2M à PH 4 (%V/V)
0	1,5	5%	95%
3,5	1,5	5%	95%
7	1,5	50%	50%
10	1,5	50%	50%
11	1,5	5%	95%
15	1,5	5%	95%

Les étapes d'analyse des principes actifs sont schématisées dans la figure 18.

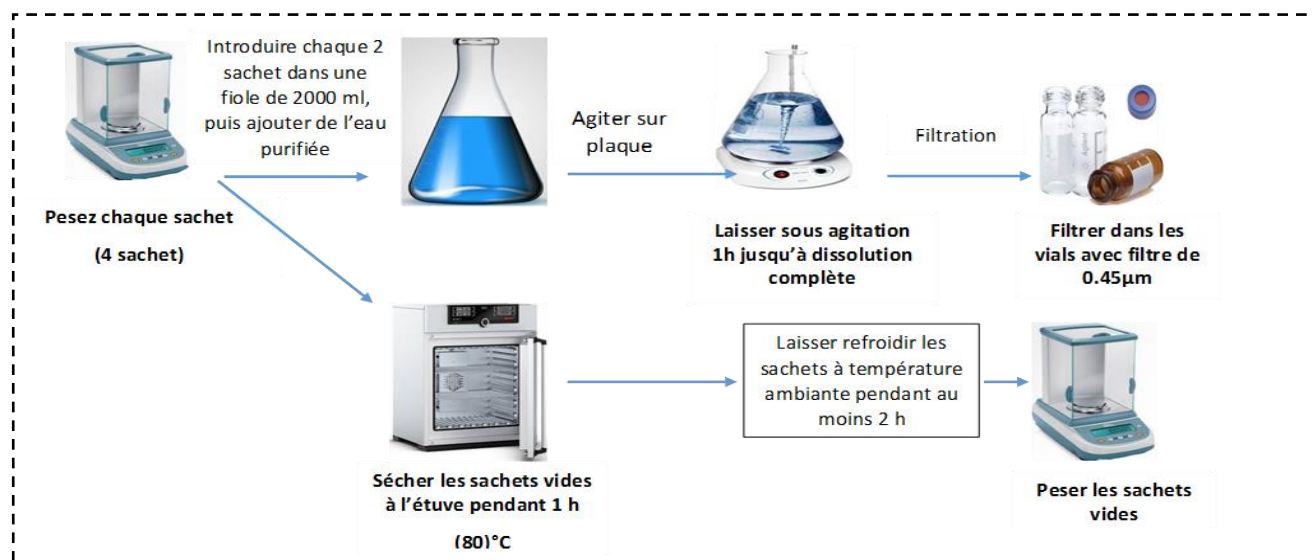


Figure 18 : schéma de l'analyse des principes actifs.

Les conditions chromatographiques ont résumées dans le tableau VI ci-dessous.

Tableau VI : conditions chromatographiques.

Paramètre	Condition
Colonne	Phase : C18 Longueur : 15cm Phase interne : 3.9mm Phase particules : 10µm T° d'utilisation : Ambiante (presque 20°C) Pré colonne : C18 (20*3.9mm*10µm)
Débit	1.5ml/min
Détection UV	220nm
Volume d'injection	10µm
Température échantillons	5°C
Température colonne	20°C
Temps d'analyse échantillon	15min
Temps d'analyse standard	07min
Temps de rétention du clavulanate	2min
Temps de rétention de l'amoxicilline	2min

1.3.4. Analyse statistique

Une analyse statistique a été effectuée par l'utilisation du test de STUDENT pour la recherche des éventuels différents dans le test de contrôle physico-chimique qui se réalise sur le produit fini augmentin sachet 1g/125mg.

Application du test de STUDENT par l'excel :

Non significative	$p > 0,05$
Significative	$p \leq 0,05$
Très significative	$p < 0,01$
Hautement significative	$p < 0,001$
Très hautement significative	$p < 0,0001$

Chapitre II :

Résultats et discussions

2.1. Analyse de contrôle physicochimique

2.1.1. Contrôle organoleptiques

2.1.1.1. Aspect du produit fini

La poudre d'antibiotique obtenue à la fin du procès de fabrication est de couleur jaune pâle d'odeur caractéristique, conditionnée en sachet formé d'un complexe papier aluminium-polyéthylène. Toutes ces observations montrent que le médicament est conforme aux normes de laboratoire GSK, suivant les normes de la pharmacopée européenne (GSK, 2022).

2.1.1.2. Aspect du produit fini après la mise en suspension

La solution reconstituée reste en suspension homogène, qui au repos, donne un sédiment blanc en 3min environ, ce qui prouve la conformité du médicament aux normes de laboratoire GSK, suivant les normes de la pharmacopée européenne (GSK, 2022).

2.1.2. Essais galéniques

2.1.2.1. Masse moyenne et uniformité de masse

Le poids moyen d'un échantillon du lot commercial N° 3S6H est de 1,5908 g. Il se situe dans l'intervalle exigé $[2,45146 \text{ g} - 0,86064 \text{ g} \pm 5\%]$, ce qui montre que la répartition de la poudre dans les sachets de l'augmentin durant le processus de fabrication est établie avec succès pour un sachet d'échantillon (tableau VII) et pour le lot entier (tableau VIII).

Tableau VII : résultats de l'uniformité de poids moyen d'un sachet de lot étudié.

Poids moyen (Pm)	Pm = 1,5908 g
Normes	Poids théorique $[2,45146 - 0,86064 \pm 5\%]$ g
Résultat	Conforme

Tableau VIII : résultats de l'uniformité de poids moyen du lot commercial N° 3S6H.

Uniformité de masse			
$T1 = Pmc - 7,5/100 \times Pmc$	1,47	$T1 = Pmc + 7,5/100 \times Pmc$	1,71
$T2 = Pmc - 15/100 \times Pmc$	1,35	$T2 = Pmc + 15/100 \times Pmc$	1,83
N° valeurs hors T1	0	Norme: 02 sachets au max peuvent dépasser la norme $Pm \pm 7,5\%$	
N° valeurs hors T2	0	Norme : Aucun sachet ne doit dépasser la norme $Pm \pm 15\%$	
Résultat	Conforme		

Selon la pharmacopée européenne, 02 sachets au max peuvent dépasser la norme $Pm \pm 7,5\%$ et aucun sachet ne doit dépasser la norme $Pm \pm 15\%$. D'après le tableau VIII, en comparant nos résultats obtenus présentés avec ceux de l'intervalle d'exigence expliqué dans la pharmacopée européenne [$Pm \pm 7,5\%$ - $Pm \pm 15\%$], on constate que le nombre de sachet entre l'intervalle [$Pm \pm 7,5\%$ - $Pm \pm 15\%$], et celui dépassant la norme T2 est nul. Ce résultat indique que tous les échantillons du lot commercial N° 3S6H sont uniformes, et conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité (GSK, 2022). Les poids des 20 sachets remplis, vidés est représenté dans le tableau IX.

Tableau IX : masse des 20 sachets remplis, vidés de lot 3S6H.

N° Echantillon	Ech pleins (g)	Ech vides (g)	Contenu (g)
D1	2,4421	0,8632	1,5789
D2	2,4751	0,8569	1,6182
D3	2,4333	0,8549	1,5784
D4	2,4859	0,8569	1,6290
D5	2,4276	0,8698	1,5578
D6	2,4289	0,8597	1,5692
D7	2,4100	0,8551	1,5549
M1	2,4579	0,8567	1,6012
M2	2,3993	0,8584	1,5409
M3	2,4432	0,8564	1,5868
M4	2,4832	0,8581	1,6251
M5	2,4700	0,8580	1,6120
M6	2,4657	0,8603	1,6054
F1	2,4654	0,8703	1,5951
F2	2,4587	0,8692	1,5895
F3	2,4614	0,8618	1,5996
F4	2,4760	0,8659	1,6101
F5	2,4775	0,8578	1,6197
F6	2,4317	0,8607	1,5710
F7	2,4363	0,8627	1,5736

2.1.2.2. Contrôle du pH

En comparant nos résultats obtenus avec les normes de la pharmacopée européenne, le contrôle du pH des sachets de l'échantillon analysé est de 4,5. Une valeur qui est située dans l'intervalle [4,0 – 6,0], Ce qui répond aux exigences de l'unité de production « GSK », suivant les normes de la pharmacopée européenne. Le lot de médicament fabriqué est donc conforme aux normes.

2.1.2.3. Teneur en eau

En comparant nos résultats obtenue avec les normes de la pharmacopée européenne, Le teneur en eau de l'augmentin est de (9,7 %), ce qui indique que l'hygroscopie de la poudre de l'augmentin est inférieure à la limite supérieur exigée par la pharmacopée européenne [9,5 à 11,5 %]. nos échantillons appartiennent à cet intervalle donc le lot analysé est conforme à la norme de la pharmacopée européenne.

2.1.2.4. Résultats de l'analyse chromatographie des principes actifs

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 à 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'injections entre standards et échantillons (GSK, 2015). D'après le chromatogramme HPLC du standard 1 (figure 19), on remarque que les temps de rétention de l'acide clavulanique et de l'amoxicilline sont de : 1,818 min et 3,411 min respectivement, ceci étant en relation avec leurs structures et leurs degrés de polarité. La surface du pic correspondant à l'acide clavulanique est de 1445033 et celle de l'amoxicilline est de 9210679 (tableau X).

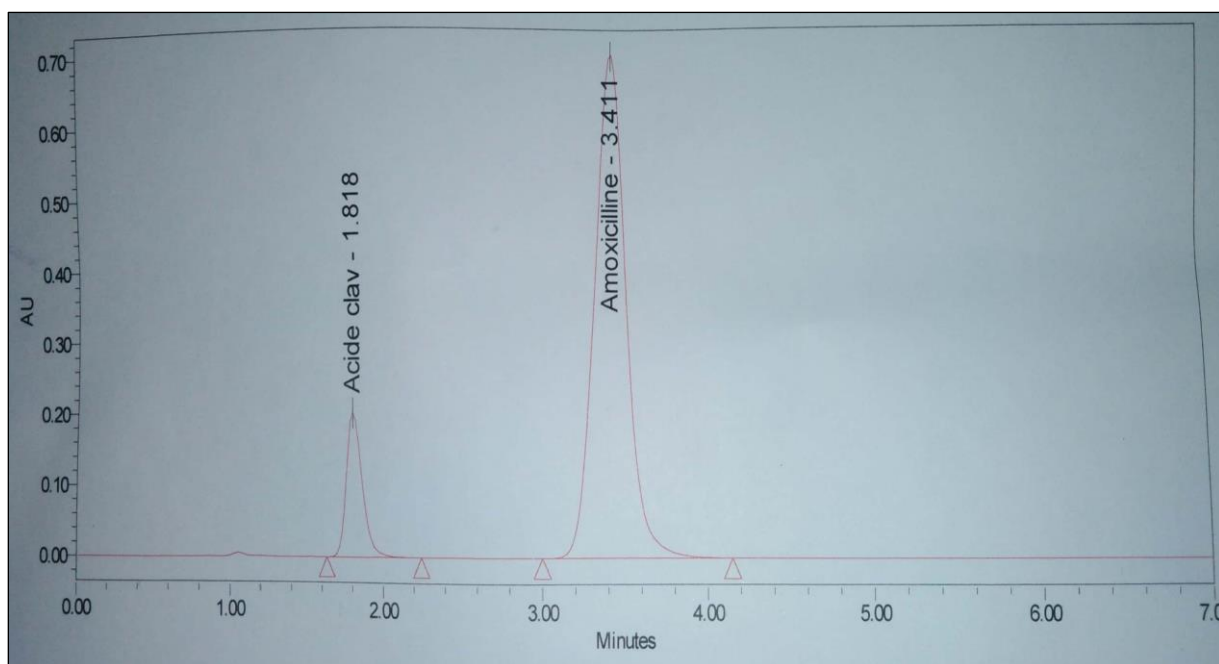
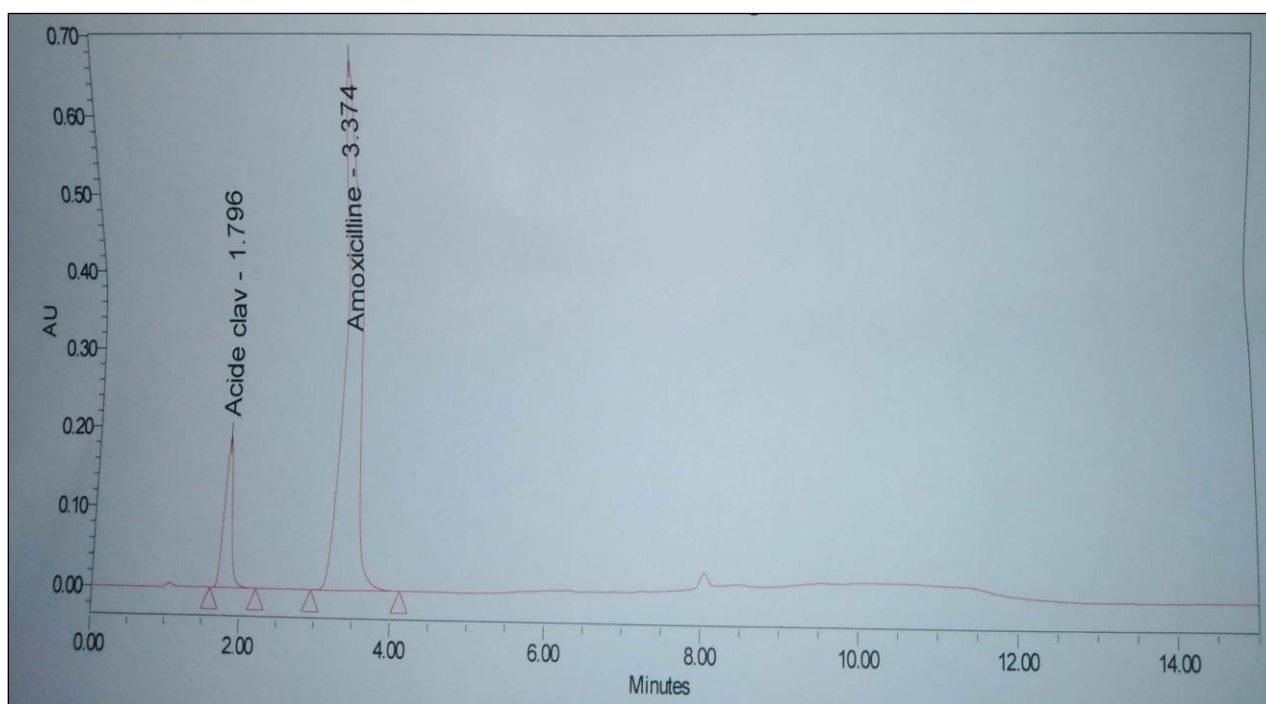


Figure 19 : chromatogramme des principes actifs du standard 1.

Tableau X : temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme du standard 1.

	Nom de pic	TR	Surface	Hauteur
1	Acide clavulanique	1,818	1445033	199168
2	Amoxicilline	3,411	9210679	696841

D'après le chromatogramme HPLC de l'échantillon 1 (figure 20) et le tableau XI, on remarque que les temps de rétention ainsi que les surfaces des pics des deux principes actifs sont respectivement (1,796 min / 1363012) et (3,374min / 8803288). En outre, le temps d'injection est 15min en mode gradient.

**Figure 20** : chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.**Tableau XI** : temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.

	Nom de pic	TR	Surface	Hauteur
1	Acide clavulanique	1,796	1363012	188082
2	Amoxicilline	3,374	8803288	670811

Les résultats du chromatogramme de l'échantillon 1 (figure 20), présentent une similitude à celle du standard 1 (figure 19). Ces résultats nous confirment que l'échantillon 1 est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité « GSK ».

2.2. Etude comparative de l'augmentin (sachet 1g / 125mg) des différentes années

Une étude comparative des analyses par HPLC (Amoxicilline / Acide clavulanique), teneur en eau et le test pH, a été réalisée sur 7 lots d'années différentes de l'augmentin sachet 1g/ 125mg, en l'occurrence des lots : 607131, 707090, 807069, 907100, 007070, 107100 et 3S6H durant les années 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 et 2022 respectivement. Cette étude a donc été effectuée à la recherche des éventuelles différences dans les concentrations d'amoxicilline et acide clavulanique, les valeurs de test pH et teneur en eau de produit fini entre des lots de médicaments différents. La différence a été mise en évidence par des tests statistiques (test de STUDENT).

Pour l'analyse d'amoxicilline par HPLC, les tests effectués sur les sept lots ne montrent aucune différence statistiquement significative ($p = 0,28 > 0,05$). Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure 21 et le tableau XII.

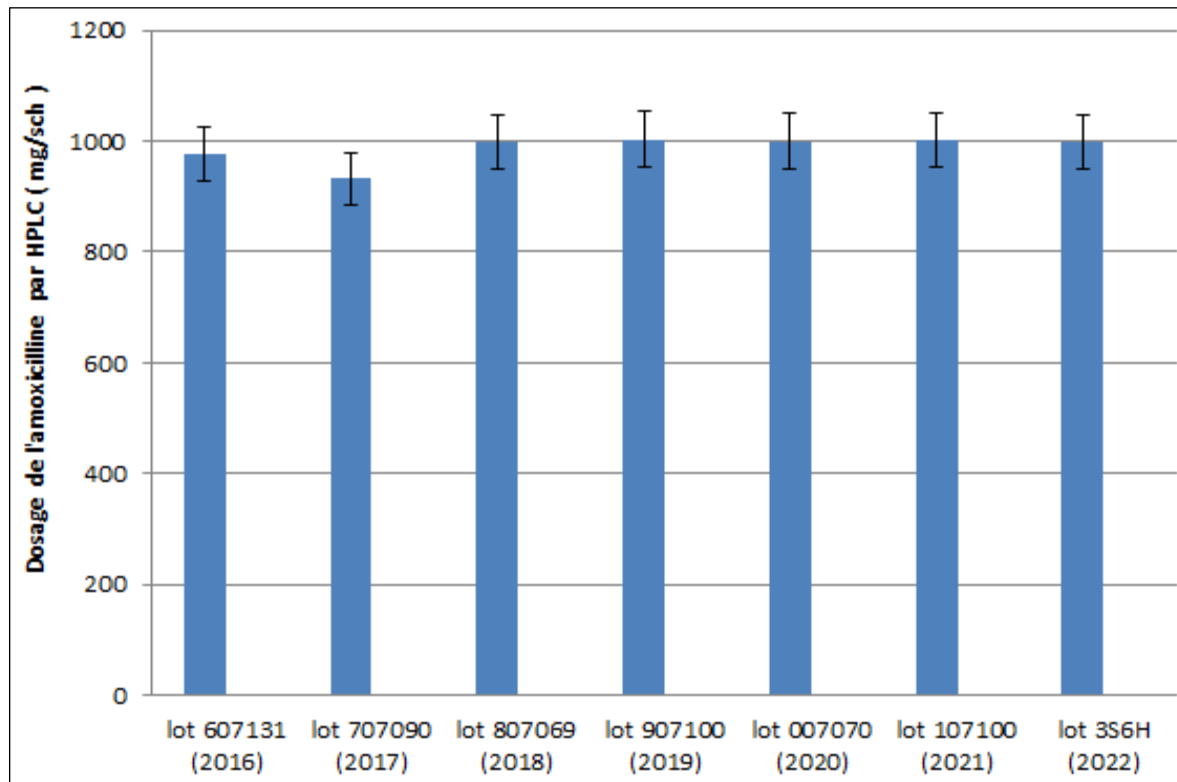


Figure 21 : analyse d'amoxicilline par HPLC enregistrés dans les sept lots.

Tableau XII : analyse de l'amoxicilline par HPLC dans les sept lots.

	Amoxicilline						
Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
N° de lot	607131	707090	807069	907100	007070	107100	3S6H
Analyse de l'amoxicilline par HPLC (mg/ sachet)	975	993	998	1003	1000	1002	998

Pour l'analyse de l'acide clavulanique par HPLC, les résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative sur les sept lots ($P= 0,6 > 0,05$). Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure 22 et le tableau XIII.

Ces résultats d'amoxicilline et acide clavulanique de lot 3S6H et les six autres lots d'années différentes indiquant des concentrations quasi similaires et une stabilité de production. Ceci confirme que les analyse des principes actifs est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité « GSK ».

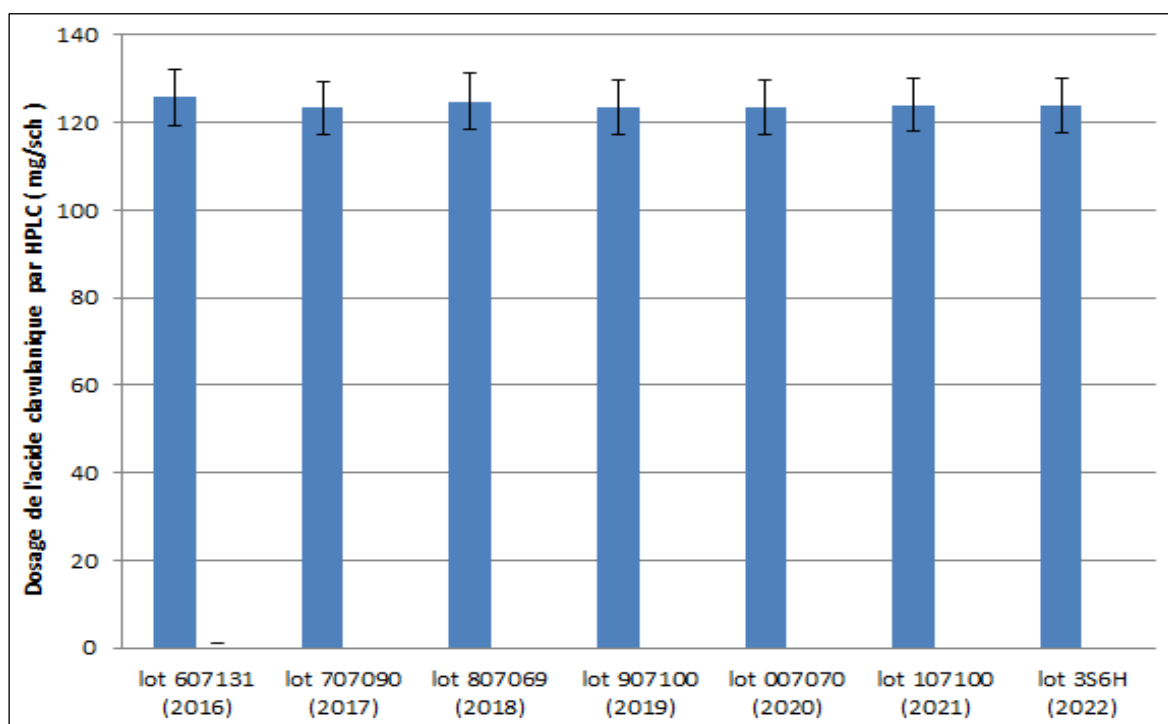
**Figure 22** : analyse de l'acide clavulanique par HPLC enregistrés dans les sept lots.

Tableau XIII : analyse de l'acide clavulanique par HPLC dans les sept lots.

	Acide clavulanique						
Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
N° de lot	607131	707090	807069	907100	007070	107100	3S6H
Analyse de l'acide clavulanique par HPLC (mg/ sachet)	125,70	123,27	124,85	123,34	123,48	124,05	123,90

Le test de pH est parmi les tests physico-chimiques effectués sur l'augmentin sachet 1g/125mg, afin d'assurer sa conformité aux normes exigées pendant toute leur durée de validité.

Les valeurs de pH varient en fonction du temps, ce qui est du à plusieurs facteurs mais restent toujours dans les normes [4,0 - 6,0]. Les tests effectués sur les sept lots, ne montrent aucune différence statistiquement significative ($p = 0,51 > 0,05$). Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure 23 et le tableau XIV.

Ces résultats répondent aux exigences de l'unité de production « GSK », suivant les normes de la pharmacopée européenne. Le lot de médicament fabriqué est donc conforme tout au long des sept années étudiées.

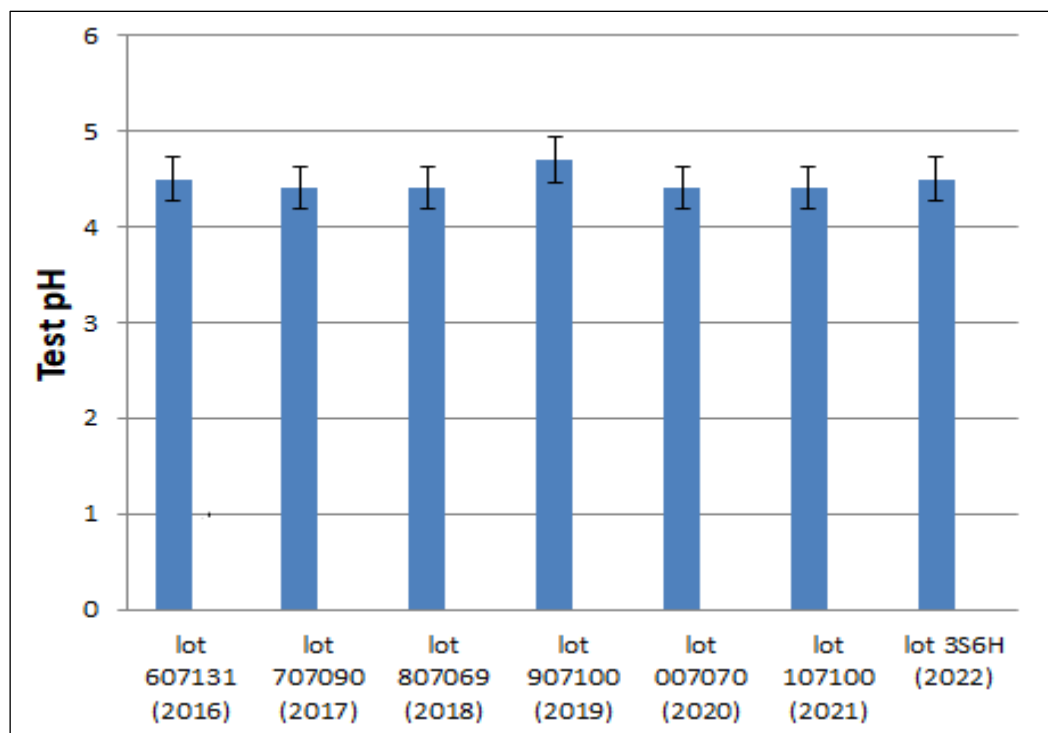


Figure 23 : test de pH enregistrés dans les sept lots de routine.

Tableau XIV : test de pH enregistrés dans les sept lots.

Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
N° de lot	607131	707090	807069	907100	007070	107100	3S6H
Test pH	4,5	4,4	4,4	4,7	4,4	4,4	4,5

Quant au test de teneur en eau, on observe une différence statistiquement significative entre le lot 3S6H et les six autres ($p= 0,01 < 0,05$). Néanmoins, cette différence n'a pas d'incidence sur la qualité et la conformité du médicament de ce lot puisque les valeurs de teneur en eau dans les normes requises de la pharmacopée européenne. Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure 24 et le tableau XV.

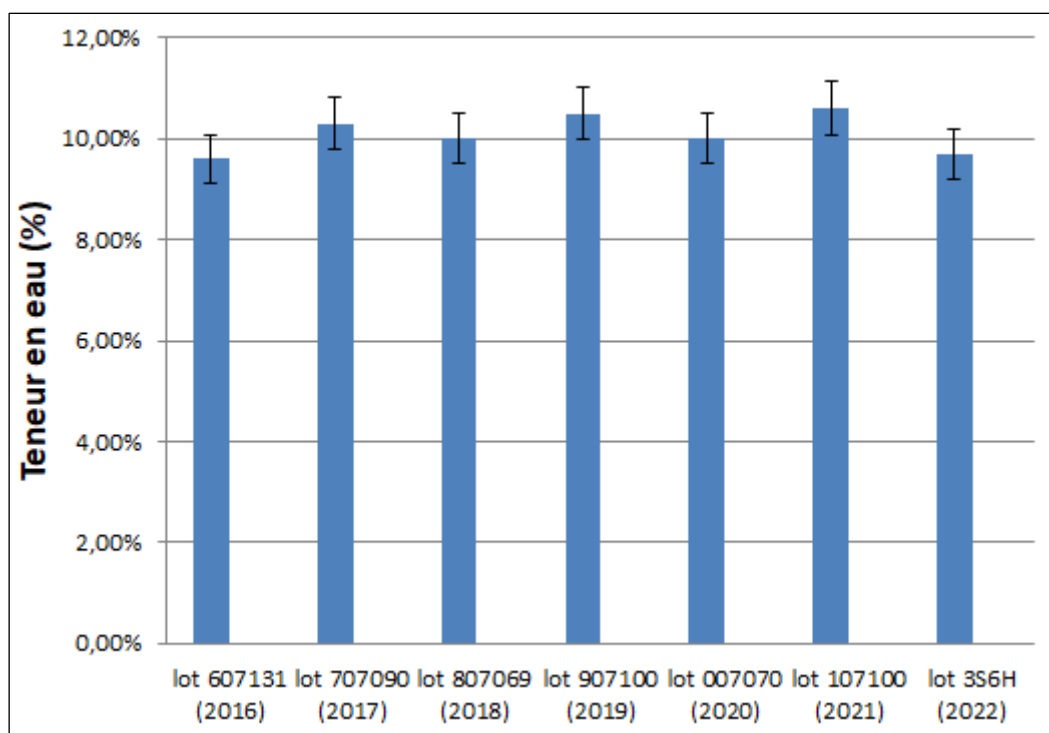


Figure 24 : teneur en eau enregistrés dans les sept lots de routine.

Tableau XV : teneur en eau enregistrés dans sept lots.

Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
N° de lot	607131	707090	807069	907100	007070	107100	3S6H
Teneur en eau (%)	9,6%	10,3%	10,0 %	10,5 %	10,0 %	10,6 %	9,7 %

En conclusion, les différents contrôles effectués sur augmentin sachet 1 g/ 125 mg, sur la poudre et 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 dans les différents paramètres physico-chimiques analysés, en fonction du temps, ils restent quand même dans les normes de la pharmacopée européenne.

Conclusion générale et perspectives

L'analyse du médicament est réalisée par une succession d'étapes que l'on doit parfaitement maîtriser pour assurer la qualité du résultat final. Cette maîtrise passe par une vigilance permanente et la mise en place de points de contrôle pertinents notamment en matière de métrologie. Afin de pouvoir commercialiser un médicament, ce dernier doit répondre à des normes bien précises.

Notre travail réalisé au niveau de laboratoire de contrôle qualité de GSK, avait comme objectif la maîtrise du processus de contrôle qualité d'un antibiotique « Augmentin sachet 1g/125mg ». Nous avons réalisé un contrôle qualité physico-chimique sur le produit final par des différentes techniques d'analyses physico-chimiques par des essais physiques comme l'uniformité de masse et des essais chimiques tel que l'identification et analyse des principes actifs et essai d'uniformité de teneur (HPLC, pH, test KF, etc) ont été effectuées sur le produit fini. Venant du lot commercial de l'augmentin sachet 1g/125mg N° 3S6H. Les résultats des différents essais réalisés ont montré une conformité du produit fini augmentin sachet 1g/125 mg aux normes en vigueur de la pharmacopée européenne et principalement les normes fixé par la société GSK. Ce médicament est donc prêt à être commercialiser et consommé par les patients.

Les travaux que nous avons réalisés dans le cadre de ce mémoire et les résultats qui en ont découlé, ouvrent de nombreuses perspectives de travail. Divers aspects pourraient être approfondis et/ou abordés. En effet, ce travail permet d'envisager la possibilité d'orienter, dans le futur, les techniques d'identification et de l'analyse des principes actifs, de façon à avoir des résultats plus précis et en un temps court.

Références Bibliographiques

A

Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008). Initiation à la Connaissance du médicament, 5ème édition ; Elsevier Masson, Paris. 413p.

Aurélie, D. (2012). Contrôle qualité : Une garantie de conformité. *Industrie pharma*. 78p.

B

Begert, L. (2018). Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients. Hal open science, université de lorraine. 127p.

Bouchard, J. (2009). Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications, Les Presses de l'Université Laval. 313p.

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

Benabbou, T.A. (2012). Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Thèse de magister, université d'Oran, Algérie. 113p.

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

C

Calop, J., Limat, S., Fernandez, C., Aulagner, G. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition : Elsevier Masson, Paris. 1336p.

Cohen, Y., Jacquot C. (2008). Pharmacologie. 6ème édition : Elsevier Masson, Paris. 487p.

D

Dangoumau, J., Fourier, R.A., Haramburu, F., Latry, K., Miremont, S.G., Molimard, M., Moore, N., Titier, K. (2006). Pharmacologie générale. Université Victor Segalen, Bordeaux. 558p.

Delamare, J. (2002). Dictionnaire illustré des termes de médecine. 3ème édition Maloine, paris, France.

Duval, J et Soussy, C.J. (1990). Antibiothérapie. Saint-Germain : Masson. 188p.

Daburon-Garcia, C. (2001). Le médicament. Collection thèses, les études hospitalières. Toulouse. 569p.

G

Graham, L.P. (2003). Chimie pharmaceutique. 1ere édition : De Boeck, Paris. 629p.

GlaxoSmithKline. (2012). Documentation GlaxoSmithKline : dossier pharmaceutique de l'Augmentin poudre pour suspension buvable.

GlaxoSmithKline. (2018). West and Central Africa, Bureau Régional, 01 BP 8111 Abidjan 01 – Cote d'Ivoire. 12p.

GlaxoSmithKline. (2013). Documentation interne : GDS21 / IPI11 (SI).

GlaxoSmithKline. (2014). Documentation interne : procédure contrôle qualité Augmentin PPSB MC009/01.

GlaxoSmithKline. (2014). Documentation interne : dossier antibiotiques.

GlaxoSmithKline. (2022). Documentation interne : dossier pharmaceutique de l'Augmentin PPSB sachet-dose adultes 1g/125mg.

GlaxoSmithKline. (2022). Documentation interne : Méthode de contrôle mélange et PF Augmentin sachet-dose adultes 1g/125mg.

H

Holloway, K. (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique.

K

Kouassi, M. (2019). Etude rétrospective du contrôle qualité des médicaments au laboratoire national de la santé de 2012 à 2019. Thèse de doctorat, université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Mali. 92p.

Katzung., Bertram, G. (2006). Pharmacologie fondamentale et clinique. Italie : Piccin. 1169p.

L

Le Hir, A. (2001). Abrégés de pharmacie galénique : Bonnes Pratiques de fabrication des Médicaments. 8ème édition : Masson, Paris. 395p.

Lechat, P., Lagier G., Rouveix B., Vincens M., Weber S. (1982). Pharmacologie médicale (Chapitre 1) .4eme édition.

Labrousse El-Alaoui, S. (2011). Évaluation des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région limousin. Thèse de doctorat, Université de Limoges. 170p.

Lamoudi, L. (2009). Optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament et contribution à la modélisation de sa diffusion. Travail de diplôme en vue de l'obtention du diplôme Magistère, USTHB Alger. p 37.

Lambert, R. (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, Nancy. 106p.

M

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

Medjour, A. (2015). Cours de pharmacologie. Université D'El-Oued. 26p.

Milan, D. (2003). Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque. En odontostomatologie. Thèse de doctorat, Université Henri Poincare Nancy 1. Faculté de chirurgie dentaire. 36p.

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

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

N

Nauciel, C., Vilde, J.L. (2005). Bactériologie générale : Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2ème édition. Masson, Paris. 30p.

O

Organisation mondiale de la santé. (2003). Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA - Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS. 143p.

P

Panzu Mavwanda, G. (2008). Contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'Artésunate en coblister douze après la péremption. Thèse de doctorat, Université de Kinshasa- Pharmacien Congo.

Prouchandy, C. (2018). Les médicaments génériques et biosimilaires. Thèse de doctorat, université de picardie jules verne. 119p.

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

Pharmacopée européenne 8.0. (2008). Méthodes analytiques : uniformité de teneur 209006. 318p.

Pharmacopée européenne 8.0. (2013). Monographies générales : Production des médicaments. 811p.

Pharmacopée européenne. (2017). 9ème édition.

R

Ramdani Bouguessa, N., Belouni, R., Benslimani, A., Seghier, M. (2011). Manuel de Microbiologie. 3ème édition, office des publications universitaires. 279p.

S

Stora, D. (2010). Pharmacologie BP. 4ème édition : Wolters Kluwer, France. 415p.

Serge, F. (2000). L'usage du médicament. Edition médicales internationales « EM inter », Paris. 641p.

Saye, M. (2010). Etude de la prescription des antibiotiques dans le CS Réf de Bandiagara. Thèse de doctorat, université de Bamako, Mali. 127p.

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

T

Talbert M, Willoquet G, Gervais R. (2009). Guide pharmaco clinique, Edition Moniteur des pharmacies, France. 1042p.

Toure, C.G. (2009). Etude de la consommation des antibiotiques, antipaludiques et des analgésiques non morphiniques dans l'unité des urgences du service de pédiatrie du CHU Gabriel Toure : Thèse de médecine: Université de BAMAKO. 05p.

Dr Torche, S et Dr Bensegueni, L. (2019). Pharmacologie spéciale, chapitre 1 : Les antibiotiques. Institut des sciences vétérinaires, université des frères mentouri constantine 1. 31p.

Y

Dr Yahiaoui, B. (2014). Cours de microbiologie générale. 110p.

Glossaire

Bonnes pratique 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 de 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.

Lot pharmaceutique

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines et pouvant donc être considéré comme homogène. Un numéro de lot est une combinaison caractéristique de chiffre et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot. Le but ultime de ce numéro est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament.

Pharmacopée

Recueil et mise à jour périodique, prévu par le code de santé publique, dont la dernière édition est souvent dénommée " Codex ", rédigé par " la Commission Nationale de Pharmacopée " sous l'autorité du Ministre chargé de la Santé.

Ce recueil contient la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux, une liste des dénominations communes, des tableaux de posologies usuelles et maximales, les caractères des médicaments, les moyens permettant de les identifier, les méthodes de contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation ou de conservation, les règles de conditionnement, les principales incompatibilités.

Posologie

Quantité totale d'un médicament à administrer à un malade en une ou plusieurs fois, estimée d'après son âge, son sexe, sa constitution, son état.

Traçabilité

C'est la possibilité de suivre l'historique d'un conditionnement ou d'un lot de médicament depuis sa fabrication jusqu'à son stockage, sa dispensation ou son administration à un sujet.

Biodisponibilité

La vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fonction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Annexes

Annexe 01 : Appareillages utilisés en analyse physico-chimique (Photos personnelles).



Balance analytique



pH mètre



Agitateur magnétique



Karl Fischer



HPLC Alliance Waters



Etuve



HPLC avec colonne capillaire

Annexe 02 : notice de l'augmentin adultes (sachet 1g/125mg).



AUGMENTIN

1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose
(rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)
Amoxicilline/acide clavulanique

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit (ou a été prescrit à votre enfant). Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?
3. Comment prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase - code ATC : J01CR02.

AUGMENTIN est un antibiotique qui tue les bactéries responsables des infections. Il contient deux molécules différentes, appelées amoxicilline et acide clavulanique. L'amoxicilline appartient à un groupe de médicaments appelés « pénicillines », qui peuvent parfois arrêter d'être efficaces (être inactivés). L'autre constituant actif (l'acide clavulanique) empêche cette inactivation.

AUGMENTIN est utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour traiter les infections suivantes :
infections de l'oreille moyenne et des sinus,
infections des voies respiratoires,

infections des voies urinaires,
infections de la peau et des tissus mous, incluant les infections dentaires,
infections des os et des articulations.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ne prenez jamais AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose :

- si vous êtes allergique à l'amoxicilline, à l'acide clavulanique, à la pénicilline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave (d'hypersensibilité) à un autre antibiotique. Ceci peut inclure une éruption cutanée ou un gonflement du visage ou du cou,
- si vous avez déjà eu des problèmes au foie ou développé un ictère (jaunissement de la peau) lors de la prise d'un antibiotique.

Ne prenez pas AUGMENTIN si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre AUGMENTIN.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose si vous :

- souffrez de mononucléose infectieuse,
- êtes traité(e) pour des problèmes au foie ou aux reins,
- n'urinez pas régulièrement.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre AUGMENTIN.

Dans certains cas, votre médecin pourra rechercher le type de bactérie responsable de l'infection.

Selon les résultats, il pourra vous prescrire un dosage différent d'AUGMENTIN ou un autre médicament.

Réactions nécessitant une attention particulière

AUGMENTIN peut aggraver certaines maladies ou engendrer des effets secondaires graves, notamment des réactions allergiques, des convulsions et une inflammation du gros intestin. Lorsque vous prenez AUGMENTIN, vous devez surveiller certains symptômes afin de réduire les risques. Voir « Réactions nécessitant une attention particulière », à la rubrique 4.

Tests sanguins et urinaires

Si vous effectuez des analyses de sang (nombre de globules rouges ou explorations fonctionnelles hépatiques) ou des analyses d'urine (dosage du glucose), vous devez informer le médecin ou l'infirmière(ier) que vous prenez AUGMENTIN. En effet, AUGMENTIN peut influencer sur les résultats de ces types de tests.

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez de l'allopurinol (en traitement de la goutte) avec AUGMENTIN, le risque de réaction cutanée allergique est plus élevé.

Si vous prenez du probénécide (en traitement de la goutte), votre médecin peut décider d'ajuster votre dose d'AUGMENTIN.

Si des médicaments destinés à empêcher la coagulation du sang (tels que la warfarine) sont pris avec AUGMENTIN, des analyses sanguines supplémentaires peuvent être requises.

AUGMENTIN peut influencer sur l'action du méthotrexate (un médicament utilisé pour traiter le cancer ou les maladies rhumatismales).

AUGMENTIN peut influencer sur l'action du mycophénolate mofétil (traitement pour prévenir le rejet de greffe d'organes).

AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AUGMENTIN peut provoquer des effets indésirables susceptibles de réduire la capacité à conduire.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose contient de l'aspartam (E951) et de la maltodextrine (glucose) :

L'aspartam (E951) est une source de phénylalanine. Celle-ci peut être nocive chez les patients nés avec une maladie appelée « phénylcétonurie ».

Maltodextrine (glucose). Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Adultes et enfants de 40 kg et plus

Dose habituelle : 1 sachet trois fois par jour

Dose inférieure : 1 sachet deux fois par jour

Enfants pesant moins de 40 kg

Les sachets AUGMENTIN 1 g/125 mg ne sont pas recommandés.

Patients souffrant de problèmes rénaux et hépatiques

En cas de problèmes rénaux, une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Le médecin pourra prescrire un dosage différent ou un autre médicament.

En cas de problèmes au foie, des analyses de sang plus fréquentes pourront être nécessaires afin de vérifier le fonctionnement de votre foie.

Mode d'administration

Juste avant la prise d'AUGMENTIN, ouvrez le sachet et mélangez son contenu dans un demi-verre d'eau.

Annexe 02 : (suit) notice de l'augmentin adultes (sachet 1g/125mg).

Avalez le mélange au début d'un repas ou un peu avant. Répartissez les prises de manière régulière au cours de la journée ; elles doivent être espacées d'au moins 4 heures. Ne prenez pas 2 doses en 1 heure.

Ne prenez pas AUGMENTIN pendant plus de 2 semaines. Si vos symptômes persistent, consultez de nouveau un médecin.

Si vous avez pris plus d'AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose que vous n'auriez dû

La prise d'une quantité excessive d'AUGMENTIN peut entraîner des maux de ventre (nausées, vomissements ou diarrhée) ou des convulsions. Parlez-en à votre médecin le plus tôt possible. Montrez la boîte de médicament au médecin.

Si vous oubliez de prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Attendez ensuite environ 4 heures avant de prendre la dose suivante.

Si vous arrêtez de prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

Vous devez continuer de prendre AUGMENTIN jusqu'à la fin du traitement, même si vous vous sentez mieux. Toutes les doses sont importantes pour combattre l'infection. Si certaines bactéries devaient survivre, elles pourraient être à l'origine d'une réapparition de l'infection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ce médicament peut entraîner les effets indésirables mentionnés ci-dessous.

Réactions nécessitant une attention particulière

Réactions allergiques

- éruption cutanée,
- inflammation des vaisseaux sanguins (*vascularite*) pouvant apparaître sous la forme de taches rouges ou violettes sur la peau, mais pouvant également toucher d'autres parties du corps,
- fièvre, douleurs articulaires, ganglions dans le cou, l'aisselle et l'aîne,
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-œdème*), entraînant des difficultés respiratoires,
- malaise brutal avec chute de la pression artérielle.

Si vous présentez un de ces symptômes, contactez un médecin immédiatement. Arrêtez l'administration d'AUGMENTIN.

Inflammation du gros intestin

Inflammation du gros intestin, entraînant une diarrhée aqueuse avec du sang et du mucus, des douleurs gastriques et/ou une fièvre.

Si vous présentez ces symptômes, demandez conseil le plus tôt possible à votre médecin.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent affecter plus d'une personne sur 10 :

- diarrhée (chez les adultes).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent affecter moins de 1 personne sur 10 :

- muguet (affection due à un champignon, le *candida*, qui se développe dans le vagin, la bouche ou les plis cutanés),
 - nausées, en particulier aux doses élevées.
- si vous ou votre enfant présentez ces effets indésirables, administrez AUGMENTIN avant les repas.
- vomissements,
 - diarrhée (chez les enfants).

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent affecter moins de 1 personne sur 100 :

- éruption cutanée, démangeaisons,
- éruption cutanée en saillie avec démangeaisons (*urticaire*),
- indigestion,
- étourdissements,
- maux de tête.

Effets indésirables peu fréquents pouvant être mis en évidence par les analyses de sang :

augmentation de certaines substances (*enzymes*) produites par le foie.

Effets indésirables rares

Ils peuvent affecter moins de 1 personne sur 1000 :

éruption cutanée, pouvant former des cloques et ressemblant à de petites taches (points noirs centraux entourés d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre tout autour : *érythème polymorphe*).

si vous remarquez un de ces symptômes, contactez un médecin en urgence.

Effets indésirables rares pouvant être mis en évidence par les analyses de sang :

- faible nombre de cellules participant à la coagulation sanguine (*plaquettes*),
- faible nombre de globules blancs.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été observés chez un très petit nombre de personnes, mais leur fréquence exacte est inconnue :

- réactions allergiques (voir ci-dessus),
- inflammation du gros intestin (voir ci-dessus),
- inflammation de la membrane protectrice entourant le cerveau (méningite aseptique),
- réactions cutanées graves :

éruption étendue avec cloques et desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et dans la région génitale (syndrome de Stevens-Johnson), et une forme plus grave, responsable d'un décollement cutané important (plus de 30 % de la surface corporelle : *syndrome de Lyell*),

éruption cutanée rouge étendue avec petites cloques contenant du pus (*dermatite bulleuse ou exfoliatrice*, éruption squameuse rouge avec masses sous la peau et des cloques (*pustulose exanthématique*), symptômes de type grippal accompagnés d'une éruption cutanée, de fièvre, de ganglions enflés, et de résultats anormaux des tests sanguins [dont une augmentation des globules blancs (*éosinophilie*) et des enzymes hépatiques] (*syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)*).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez un médecin immédiatement.

- inflammation du foie (*hépatite*),
- ictère, provoqué par une augmentation du taux

sanguin de bilirubine (une substance produite dans le foie), qui donne une coloration jaune à la peau et au blanc des yeux,

- inflammation des reins,
- prolongation du temps de coagulation du sang,
- hyperactivité,
- convulsions (chez les personnes prenant des doses élevées d'AUGMENTIN ou ayant des problèmes rénaux),
- langue noire pileuse (*glossophytie*),
- coloration des dents (chez les enfants), généralement éliminée au brossage.

Effets indésirables pouvant être mis en évidence par les analyses de sang ou d'urine :

- réduction importante du nombre de globules blancs,
- faible nombre de globules rouges (*anémie hémolytique*),
- cristaux dans les urines.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le sachet. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

Les substances actives sont :

Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)1000 mg

Acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)125 mg

Pour un sachet-dose.

Les autres composants sont :

Crospovidone, silice précipitée hydratée, arôme pêche-citron-fraise (contient notamment de la maltodextrine), aspartam (E951).

Qu'est-ce que AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en sachets-dose.

Boîte de 12 sachets-doses.

TITULAIRE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

GlaxoSmithKline Algérie SPA

Zone industrielle Boudouaou 35400 Boumerdes, Algérie.

Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité du produit fini est un gage de sûreté pour la conformité de commercialisation. Le travail réalisé est le contrôle physico-chimique d'un produit fini augmentin sachet 1g/ 125mg effectuée au sein du laboratoire GSK (GlaxoSmithKline), à fin d'étudier, d'apprécier et d'évaluer la qualité pour obtenir un produit fini conforme aux normes des pharmacopées européennes utilisés au sein du laboratoire. Cependant, plusieurs tests ont été réalisés pour ce contrôle. Le contrôle des caractères organoleptiques indique une couleur jaune pâle d'odeur caractéristique, avec un pH de 4,5, une masse moyenne de 1, 5908g et un teneur en eau de 9,7%. L'identification et l'analyse des principes actifs par HPLC (Chromatographie Liquide à Haute Performance) a montré la présence de deux pics chromatographiques caractéristiques de l'amoxicilline et l'acide clavulanique. Les résultats obtenus sont considérés comme conformes aux normes données dans les pharmacopées européennes utilisées par le laboratoire de contrôle qualité de GSK. Ce qui qualifie le produit fini augmentin sachet 1g/ 125mg est de bonne qualité physico-chimique.

Mots clés : industrie pharmaceutique, contrôle qualité, augmentin sachet 1g/125mg, pharmacopées européennes.

Summary

In the pharmaceutical industry, quality control of the finished product is a guarantee of safety for marketing compliance. The work carried out is the physico-chemical control of a finished product augmentin sachet 1g / 125mg carried out within the GSK laboratory (GlaxoSmithKline), in order to study, appreciate and evaluate the quality to obtain a finished product in conformity to the standards of the European Pharmacopoeias used in the laboratory. However, several tests have been performed for this control. The control of the organoleptic characters indicates a pale yellow color with a characteristic odor, with a pH of 4.5, an average mass of 1.5908g and a water content of 9.7%. Identification and analysis of the active ingredients by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) showed the presence of two chromatographic peaks characteristic of amoxicillin and clavulanic acid. The results obtained are considered to comply with the standards given in the European pharmacopoeias used by the GSK quality control laboratory. What qualifies the finished augmentin sachet 1g/125mg product is good physico-chemical quality.

Keywords : the pharmaceutical industry, quality control, augmentin sachet 1g/125mg, European pharmacopoeias.

ملخص

في مجال الصناعات الصيدلانية، مراقبة جودة المنتج النهائي هي ضمان الأمن لموافقة التسويق. العمل الذي تم تنفيذه هو التحكم الفيزيائي والكيميائي للمنتج النهائي أجمونتين كيس 1غ/125مغ الذي تم إجراؤه داخل مختبر مراقبة الجودة، من أجل دراسة وتقدير وتقييم الجودة للحصول على منتج نهائي مطابق لمعايير دستور الأدوية الأوروبي المستخدم في المختبر. ومع ذلك، تم إجراء العديد من الاختبارات لهذه السيطرة. يشير التحكم في الخصائص الحسية إلى لون أصفر باهت برائحة مميزة، مع درجة حموضة 4.5، متوسط الكتلة 1.5908 غ ومحتوى مائي بنسبة 9.7٪. أظهر تحديد وتحليل المكونات النشطة بواسطة كروماتوجرافيا سائلة عالية الأداء وجود قمتين كروماتوجرافيين مميزين للأموكسيسيلين وحمض الكلافولانيك. تعتبر النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع المعايير الواردة في دستور الأدوية الأوروبي المستخدمة من قبل مختبر مراقبة الجودة. مما يؤهل المنتج النهائي كيس أجمونتين 1غ/125مغ بجودة فزيائية وكميائية جيدة.

الكلمات المفتاحية : الصناعات الصيدلانية، مراقبة الجودة، أجمونتين كيس 1غ/125مغ، دستور الأدوية الأوروبي.