

N° d'ordre :FS / UMBB / 2021



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 أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie organique

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème

Contrôle de qualité et étude de stabilité d'un produit fini
AUGMENTIN PPSB 60 ml

Présenté par :

M^{lle} BOUKHRISSA Esma

M^{lle} REGUIG Hanaa

Soutenu le 15/09/2021 devant les jurys :

M ^{me} BOUDIEB Naima	MCB (UMBB)	Président
M ^{me} ZOUGAB Dahbia	MAA (UMBB)	Examinatrice
M ^{me} BELMOKHTAR Nadia	MCB (UMBB)	Promotrice
M ^r LATRECHE Khaled	MCA (UMBB)	Co-promoteur

Promotion : 2021



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 Madame BELMOKHTAR Nadia

Notre encadrante et chère enseignante, On vous remercie pour votre patience, votre aide et surtout vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion, Merci pour le soutien moral et intellectuel que vous avez apporté durant toute la période de la réalisation de ce travail .Veuillez croire en nos respects les plus vifs.

A Monsieur Professeur LATRACHE Khaled

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.

*Notre sincère considération et remerciements sont également exprimés aux
membres du jury :*

M^{me} BOUDIEB Naima

Pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.

M^{me} Zoughab Dahbia

*D'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner
ce travail.*

*Autant que notre encadreur de thèse, M.ASLI « Superviseur de laboratoire
contrôle qualité des antibiotiques de site GSK » Et toute l'équipe de GSK
(Raouf, Sidahmed, Mehdi, Dounya, Yazid, Nadjib et Tata fatiha) qui ont joué un
rôle important dans notre formation durant les cinq 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.*

Dédicace

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 deux frères adorés

Younes et Yacer, vous êtes mes deux bougies qui illuminent à jamais mon chemin je vous aime.....

A ma petite sœur

Bouchra, pour ta bonne humeur, ta certitude et ta confiance qui me rendent si fière de toi, je t'aime ma frangine

A toi Fares,

Pour nos rires, nos larmes qu'on a versées ensemble Pour les moments de joie que j'ai vécus avec toi ... Pour ta bonneté

Pour l'amour éternel que tu m'as offert

Je te dédie ce mémoire mon cavalier

A mes grands pères,

Jida Taoues , Jedou abderahman , merci d'être toujours là à mes cotés ...

Mani Aicha, tu possèdes toujours une grande partie de mon cœur, je n'oublierai jamais nos balades et tous les souvenirs qu'on a passé ensemble

A mes copines

Bicha, Dalila et Nada merci d'être toujours à mon écoute

A toute ma famille merci d'être là dans ma vie.

Hanaa

DEDICACE

A mes très chers parents

Qui ont toujours été là pour moi.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma sœur et mes frères

Pour tous les bons moments passés ensemble

Pour avoir été toujours présents à mes côtés quand j'en avais besoin.

Toute ma famille

Merci pour votre soutien et générosité.

A Rafik

Merci pour votre soutien moral et encouragements.

A mes amis

Merci, d'être toujours à mes côtés, pour les meilleurs souvenirs.

Esmâ

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....1

Chapitre I : Mise au point bibliographique

I.1. Présentation du site GlaxoSmithKline GSK2

I.1.1. Structure2

I.1.2. Equipements3

I.2. Notions générales sur les médicaments.....3

I.2.1. Définition du médicament3

I.2.2. Composition d'un médicament3

I.2.2.1. Principe actif3

I.2.2.2. Excipient3

I.3. Différents types de médicament4

I.3.1. Médicament Princeps4

I.3.2. Médicament générique5

I.4. Origines du médicament5

I.4.1. Origines naturelles.....5

I.4.1.1. Origines végétales.....5

I.4.1.2. Origine animale.....5

I.4.1.3. Origine biologique6

I.4.1.4. Origine minérale6

I.4.2. Origine synthétique6

I.4.2.1. Hémi-synthèse6

I.4.2.2. Synthèse7

I.4.3. Origines biotechnologique7

I.5. Devenir d'un médicament dans l'organisme.....7

I.6. Forme pharmaceutique et voies d'administration8

I.7. Contrôle de qualité d'un médicament.....9

I.7.1. Qualité d'un médicament9

I.7.2. Contrôle qualité9

I.7.3. But du contrôle de la qualité.....9

I.7.4. Contrôle physico-chimique9

I.7.5. Contrôle des caractères généraux9

I.7.6. Essais galéniques.....9

I.7.7. Analyse qualitative et quantitative10

I.7.8. Assurance qualité10

I.8. Bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique10

I.9. Etude de stabilité.....11

I.9.1. Etude de stabilité accélérée11

I.9.2. Etudes de stabilité temps réel (longue durée).....11

Sommaire

I.9.3. Etude de stabilité commerciale.....	11
I.9.4. Etude de stabilité de la suspension reconstituée.....	11
I.9.5. Choix des conditions de stockage	12
I.10. Antibiotiques	12
I.10.1. Définition de l'antibiotique	12
I.10.2. Histoire de l'antibiothérapie	13
I.11. Augmentin	14
I.11.1. Formes disponibles d'Augmentin	14
I.12. Augmentin enfant poudre pour suspension buvable en flacon 60 ml	14
I.12.1. Composition	15
I.12.1.1. Principes actifs.....	15
I.12.1.2. Excipient : Benzoate de sodium.....	16
I.12.1.3. Aspartame	17
I.12.1.4. Crospovidone	17
I.12.2. Mode d'action	18
I.12.3. Pharmacocinétique	19
I.12.3.1. Absorption	19
I.12.3.2. Distribution	19
I.12.3.3. Biotransformation	19
I.12.3.4. Excrétion.....	20

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Plan d'échantillonnage.....	21
II.2. Contrôle de qualité et étude de stabilité d'Augmentin enfant PPSB 60 ml	21
II.2.1. Contrôle qualité de produit fini	21
II.2.1.1. Contrôle physico-chimique	21
II.2.1.2. Contrôle organoleptique	21
II.2.1.3. Essais galéniques	22
II.2.1.4. Contrôle de pH	22
II.2.1.5. Teneur en eau	23
II.2.2. Identification des excipients par spectroscopie infrarouge	24
II.2.3. Identifications et dosage des principes actifs et du conservateur par HPLC	25
II.3. Dosage de l'amoxicilline et l'acide clavulanique	26
II.3.1. Préparation de STD1 et STD2	26
II.3.2. Préparation de la phase mobile	26
II.3.3. Solution à examiner	27
II.4. Dosage du benzoate de sodium.....	28
II.4.1. Préparation de la solution standard	28
II.4.2. Préparation de la phase mobile	28
II.4.3. Solution à examiner	28
II.5. Contrôle de stabilité	29
II.5.1. Etude de stabilité sur Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml	29
II.5.1.1. Contrôle de pH	29

Sommaire

II.5.1.2. Détermination de la Teneur en eau.....	29
II.5.1.3. Dosage des principes actifs et du conservateur	29
II.5.2. Dosage de l'amoxicilline et l'acide clavulanique	30
II.5.3. Dosage de benzoate du sodium.....	31
II.5.4. Dosage des produits de dégradation de l'amoxicilline	31
II.5.5. Dosage des produits de dégradations de l'acide clavulanique	32
 Chapitre III : Résultats et discussions	
III.1. Contrôle physico-chimique d'Augmentin enfant PPSB 60 ml	35
III.1.1. Dosage HPLC des principes actifs et du conservateur	36
III.1.2. Identification des excipients par spectrométrie IR	39
III.1.2.1. Identification de la Crospovidone	39
III.1.2.2. Identification de l'Aspartam	40
III.2. Etude comparative des lots de routine de l'Augmentin 60 ml.....	42
III.3. Résultats de l'étude de stabilité	44
III.3.1. Tendance en condition réelle	44
III.3.2. Tendance en condition accélérée	51
III.3.3. Tendance pour solution reconstituée	55
III.4. Discussion des résultats obtenus.....	61
III.4.1. Variation du pH.....	61
III.4.2. Variation de la teneur en eau.....	61
III.4.3. Variation du taux de produit de dégradation	62
III.4.4. Variation de la teneur en principe actif	62
III.5. Interprétation des résultats.....	63
 Conclusion et perspectives	 65
 Références bibliographiques	 66
 Annexe	 70

Pharmacologie : science qui étudie les mécanismes d'interaction entre un médicament (substance active) et un organisme (les tissus du corps humain) en vue d'utiliser les résultats à des fins thérapeutiques. Elle étudie la pharmacodynamie et la pharmacocinétique et intervient de la naissance à la mort du médicament.

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

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 destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

BPL : Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

Enceinte climatique : C'est une enceinte dont les valeurs de la température et de l'humidité de l'air sont contrôlées.

Pharmacopée : La pharmacopée représente l'ouvrage de référence du pharmacien industriel. Elle regroupe les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments, ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographie. Les Pharmacopées les plus utilisées sont : La Pharmacopée Européenne « Ph. Eur », la Pharmacopée Britannique « BP », et la Pharmacopée Américaine « USP »

ICH : est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementations et les représentants de l'industrie pharmaceutiques d'Europe, de Japon et des Etats-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Dosage : le dosage est l'action qui consiste à déterminer la quantité de matière, la fraction, ou la concentration d'une substance précise (l'analyte) présente dans une autre ou dans un mélange.

Lot de validation : un lot qui doit être analysé après un changement d'un procédé d'une ligne ou d'une matière.

Lot de routine : c'est un lot qui peut être libérer et commercialiser.

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.

Tampon : En chimie, un tampon est une solution aqueuse qui maintient approximativement le même pH malgré la dilution et l'addition de petites quantités d'un acide ou d'une base.

- **GSK** : GlaxoSmithKline.
- **PPSB** : Poudre pour Suspension Buvable.
- **HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance.
- **CPG** : Chromatographie Phase Gazeuse.
- **IR** : infrarouge.
- **UV** : ultraviolet.
- **PSM** : Poste de Sécurité Microbiologique à flux laminaire.
- **AMM** : Autorisation de la mise sur le marché.
- **pH** : Potentiel Hydrogène.
- **ISO**: International Organization for Standardization.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé.
- **BPF** : Bonne pratique de Fabrication.
- **HR** : Humidité Relative.
- **ICH**: International Council for Harmonization.
- **IRTF** : Infrarouge à transformée de Fourier.
- **SCR** : Substance Chimique de Référence.
- **STD** : standard.
- **CRSF**: Child Resistant and Senior Friendly Packaging.
- **PF**: Produit Fini.
- **J**: Jour.
- **Pe**: Prise d'échantillon.
- **PA**: Principe Actif.
- **MTI**: mercurite titrate impurities.
- **S**: Solution.

Glossaire

- **UA** : unite arbitraire
- **UAS** : unite arbitraire de surface
- **TR** : temps de retention
- **RSD** : Resolution standard deviation
- **E1** : échantillon 1
- **KF** : karl fisher
- **t** : temps

Chapitre I : Mise au point bibliographique

Figure I.1 : Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques.....	2
Figure I.2 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques.....	13
Figure I.3 : Augmentin PPSB 60 ml	15
Figure I.4 : Structure de l'Amoxicilline trihydratée	16
Figure I.5 : Structure chimique de l'acide clavulanique	16
Figure I.6 : Structure chimique de Benzoate de sodium	17
Figure I.7 : Structure chimique de l'Aspartam	17
Figure I.8 : Structure chimique de la Crospovidone	18
Figure I.9 : Mécanisme d'action de l'Augmentin PPSB.....	19

Chapitre II : Matériels et méthodes

Figure II.1 : Balance METLER	22
Figure II.2 : pH mètre METLER TOLEDO	23
Figure II.3 : Titreur Karl Fischer METLER TOLEDO	24
Figure II.4 : Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge.....	24
Figure II.5 : Spectrophotomètre infrarouge	25
Figure II.6 : HPLC Perkin Elmer.....	26
Figure II.7 : Potentiomètre DL70	31
Figure II.8 : Détecteur fluorométrique.....	32

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure III.1 : Profils chromatographiques des principes actifs obtenus par HPLC (A) Standards, (B) Les échantillons provenant du lot 103022 d'Augmentin	36
Figure III.2 : Profils chromatographiques du conservateur obtenus par HPLC. (A) Standards, (B) Les échantillons provenant du lot 103022 d'Augmentin	38
Figure III.3 : Spectres infrarouge de la crospovidone STD et E1	40
Figure III.4 : Spectre infrarouge de l'Aspartam E1 et STD	41
Figure III.5 : Moyennes des teneurs enregistrées en Amoxicilline (A), Benzoate de sodium (B) et Acide clavulanique (C) dans les 3 lots de routine : 103022, 103023 et 103024	43
Figure III.6 : Variation du pH dans les conditions réelles.....	44

Figure III.7 : Variation de la teneur en eau contenant dans la poudre en condition réelle	45
Figure III.8 : Variation des MTI dans les conditions réelles	46
Figure III.9 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions réelles.....	47
Figure III.10 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions réelles.....	48
Figure III.11 : Teneur de benzoate de sodium dans les conditions réelles	49
Figure III.12 : Teneur de clavulanate de polymère dans les conditions réelles.....	50
Figure III.13 : Variation du pH dans les conditions accélérées	51
Figure III.14 : Variation de KF dans les conditions accélérées	51
Figure III.15 : Evolution des MTI (%) dans les conditions accélérées	52
Figure III.16 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions accélérées.....	53
Figure III.17 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions accélérées.....	53
Figure III.18 : Teneur de benzoate de sodium dans les conditions accélérées	54
Figure III.19 : Teneur de clavulanate de polymère dans les conditions accélérées.....	55
Figure III.20 : Evolution du pH de la solution reconstituée	55
Figure III.21 : Variation des MTI de la solution reconstituée.....	56
Figure III.22 : Variation de la teneur de l'Amoxicilline de la solution reconstituée	57
Figure III.23 : Variation de la teneur de l'Amoxicilline de la solution reconstituée	58
Figure III.24 : Variation de la teneur en benzoate de sodium de la solution reconstituée	59
Figure III.25 : Variation de clavulanate de polymère de la solution reconstituée	60

Chapitre I : Mise au point bibliographique

Tableau I.1 : Classification des excipients et leurs fonctions	4
Tableau I.2 : Intervalles de stabilité (selon les recommandations ICH)	13

Chapitre II : Matériels et méthodes

Tableau II.1 : Plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB 60 ml »	21
Tableau II.2 : Proportion du système gradient pour l'analyse de l'Amoxicilline et de l'acide clavulanique	27
Tableau II.3 : Préparation des solutions filles	33
Tableau II.4 : Conditions analytiques	34

Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau III.1 : Bulletin d'analyse du produit fini.....	35
Tableau III.2 : Temps de rétention, surface et hauteur des profils chromatographiques des principes actifs.....	37
Tableau III.3 : Dosage de Standard 1 et de l'échantillon 1 du conservateur.....	38
Tableau III.4 : Dosage des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml	39
Tableau III.5 : Bandes infrarouge caractéristiques de la crospovidone	40
Tableau III.6 : Bandes infrarouge caractéristiques de l'Aspartam	42
Tableau III.7 : Teneurs Amoxicilline, Benzoate de sodium et Acide clavulanique dans 3 lots de routine	43
Tableau III.8 : Résultat du test pH en condition réelle.....	45
Tableau III.9 : Résultat du test KF (%) dans les conditions réelles	46
Tableau III.10 : Teneur des MTI (%) dans les conditions réelles	47
Tableau III.11 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions réelles	47
Tableau III.12 : Résultat du test de dosage de l'acide clav dans les conditions réelles	48
Tableau III.13 : Teneur en benzoate de sodium dans les conditions réelles	49
Tableau III.14 : Teneur en clavulanate dans les conditions réelles	50
Tableau III.15 : Variation du pH dans les conditions accélérées	51
Tableau III.16 : Résultat du test KF(%) dans les conditions accélérées	52
Tableau III.17 : Résultat du test MTI (%) dans les conditions accélérées	52
Tableau III.18 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions accélérées	53

Tableau III.19 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions accélérées	54
Tableau III.20 : Teneur en benzoate de sodium dans les conditions accélérées	54
Tableau III.21 : Teneur en clavulanate de polymère dans les conditions accélérées	55
Tableau III.22 : Variation du pH en fonction de la solution reconstituée	56
Tableau III.23 : Variation de produit de dégradation MTI (%) de la solution reconstituée ...	56
Tableau III.24 : Teneur de l'Amoxicilline de la solution reconstituée.....	57
Tableau III.25 : Teneur de l'acide clavulanique de la solution reconstituée	58
Tableau III.26 : Teneur benzoate de sodium de la solution reconstituée	59
Tableau III.27 : Teneur de clavulanate de polymère de la solution reconstituée	60

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est un secteur où l'on conçoit, développe, fabrique, conditionne et commercialise les produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Le principal objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments. Ils sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. Or, l'un des moyens proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est de contrôler leur qualité avant toute distribution [1].

Le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique comporte de nombreuses approches et méthodes. Ces dernières sont basées principalement sur les propriétés physicochimiques et biologiques du médicament. En effet, une très large gamme de méthodes physicochimiques 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 (GC/MS, LC/MS, HPLC, ATR-FTIR, etc.), en passant par les méthodes communes d'analyse comme les tests colorimétriques et dosages spectrophotométriques [2].

La stabilité du produit pharmaceutique découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long de son développement et au cours de son stockage. Elle se base sur la capacité du produit à demeurer conforme aux critères d'acceptation en assurant sa qualité thérapeutique et sa pureté durant une période de conservation spécifiée [3].

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail au sein du laboratoire de contrôle qualité GlaxoSmithKline « **GSK** », vise d'une part à effectuer les contrôles physicochimiques d'un produit fini. Il s'agit en l'occurrence de « Augmentin enfant 100 mg/12,5 mg/ml poudre pour suspension buvable de 60 ml » ; et d'autre part à suivre les tendances de stabilité de trois lots de validation jusqu'à leur date de péremption.

Ce manuscrit se présente de la façon suivante :

Dans le premier chapitre, nous exposons une synthèse bibliographique sur les médicaments et les procédés de contrôle de qualité ; tandis que le deuxième chapitre aborde l'approche scientifique et la méthodologie suivie ainsi que le matériel utilisé pour la réalisation de cette étude. Quant au dernier chapitre, il sera consacré aux principaux résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en ont découlés. En fin, le manuscrit culminera par une conclusion qui récapitule les résultats obtenus et évoque les perspectives du travail.

Chapitre I

Mise au point bibliographique

I.1. Présentation du site GlaxoSmithKline GSK

GlaxoSmithKline, 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 le 2^{ème} au sein de la sphère pharmaceutique mondiale. La recherche et la découverte de nouveaux médicaments sont parmi les principaux enjeux de GSK pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé du monde entier. Par ailleurs, GSK poursuit les études sur ses médicaments bien après leur mise sur le marché, en investissant notamment de façon importante en pharmaco-épidémiologie [4].

GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de Boudouaou (Wilaya de Boumerdès), a été inauguré en mai 2005 et conçu pour assurer la production des principaux antibiotiques, en l'occurrence Augmentin et Clamoxyl sous forme sèche (poudre pour suspension buvable et comprimé), ainsi qu'une gamme non antibiotique qui comprend : Deroxat (anxiolytique), Bactroban, Sargenor (vitamine C), Salbutamol (bronchodilatateur), etc. [5].

I.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.

L'organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques « GSK » est schématisée dans la figure ci-dessous.

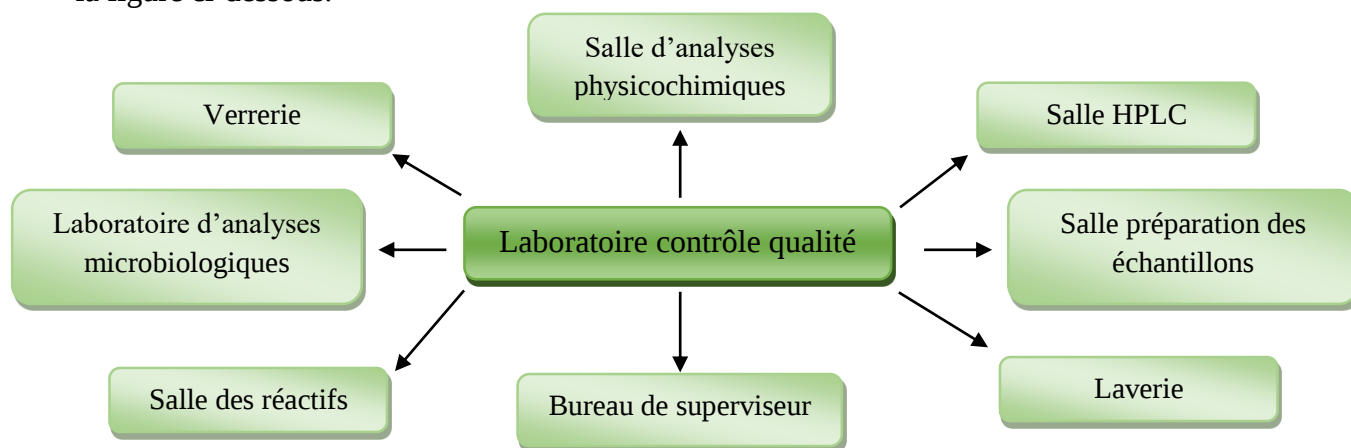


Figure I.1 : Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques [4].

I.1.2. Equipements

Le laboratoire contrôle qualité 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 [4].

I.2. Notions générales sur les médicaments

I.2.1. Définition du médicament

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [6].

I.2.2. Composition d'un médicament

Tout médicament se compose de deux types de substances :

I.2.2.1. Principe actif

Le principe actif ou une substance active est définie comme toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps [7].

I.2.2.2. Excipient

Le mot excipient : du latin « *excipere* » qui signifie recevoir et donc l'excipient reçoit le principe actif. L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif [8]. Chaque excipient est défini par des caractères physicochimiques et technologiques. Ils sont d'origine naturelle,

synthétique ou semi synthétique. Ils peuvent être classés selon leur constitution chimique ou selon leur forme physique : solide, liquide, pâteuse ou gazeuse [9].

Rôle de l'excipient : L'excipient a pour but d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la stabilité et la conservation du médicament, de faciliter l'administration des principes actifs. Il sert aussi à transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption par l'organisme. Sa propriété principale était l'inertie vis à vis du principe actif, vis à vis de l'organisme et vis à vis du conditionnement. L'excipient participe également de plus en plus à une meilleure biodisponibilité du principe actif par contre ses effets notoires doivent être pris en compte.

Tableau I.1 : Classification des excipients et leurs fonctions [10].

Excipients	Rôle
Agrégants	Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres qui 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.
Intermèdes	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.
Edulcorants 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.

I.3. Différents types de médicament

I.3.1. Médicament Princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) [11].

I.3.2. Médicament générique

En Algérie, selon l'article 210 du journal officiel de la république Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relatif à la définition de la spécialité générique :

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » [10].

I.4. Origines du médicament

Depuis longtemps, l'homme a su trouver les moyens de se soigner dans la nature, souvent chez les végétaux. Il est alors nécessaire de trouver une substance existante dans la nature, dans le règne animal ou végétal, qui possède des propriétés thérapeutiques. La plupart des médicaments actuellement sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi-synthèse à partir de substances naturelles.

I.4.1. Origines naturelles

I.4.1.1. Origines végétales

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs. On les utilise notamment en phytothérapie [11]. La phytothérapie désigne le traitement des maladies par les plantes sous formes galéniques ou des dérivés de plantes en excluant les principes pures et isolés (molécules pures).

I.4.1.2. Origine animale

L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal (Organothérapie ou Opothérapie) est aussi ancienne que le traitement des maladies [12]. L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales. Elle se développa assez largement au XX^{ème} siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XX^{ème} siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux mais la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.

I.4.1.3. Origine biologique

Certains micro-organismes exploités de manière convenable sécrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses [13]. La microbiologie est un domaine des sciences appliquées qui a pour objet les microorganismes et les activités qui les caractérisent. Voici quelques exemples de micro-organismes et leur utilité :

- Pénicilline (découverte par Fleming) : antibiotique.
- Streptomycine : traitement de la tuberculose.
- Chloramphénicol : traitement des infections urinaires.
- Ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur.

I.4.1.4. Origine minérale

Certains principes actifs sont d'origine minérale, leur emploi est très ancien et actuellement limité tel que :

- le bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique,
- le silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal,
- sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs.

I.4.2. Origine synthétique

Les principes actifs d'origine synthétique sont très nombreux et obtenus par héli-synthèse ou synthèse. Ils constituent près de 95 % de la pharmacopée avec environ 40 % de dérivés préparés par synthèse totale.

I.4.2.1. Héli-synthèse

En chimie une héli-synthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée que l'on modifié pour améliorer ses performances thérapeutique par augmentation de l'absorption par l'organisme, diminution des effets secondaires néfastes, modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire et modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène [14].

I.4.2.2. Synthèse

L'obtention par synthèse totale d'un principe actif naturel est envisagée dans un des cas suivants :

- Source naturelle peu abondante ;
- Rendement d'extraction très faible ;
- La structure pas trop complexe.

Exemple : Antibiotique antibactérien isolé d'un jus de fermentation de micro-organisme et fabriqué par synthèse totale.

I.4.3. Origines biotechnologique

La biotechnologie est la technique de manipulation des formes vivantes (organismes) visant l'obtention de produits utiles à l'humanité [15]. La biotechnologie est l'utilisation industrielle d'organismes vivants ou de techniques biologiques développées par la recherche fondamentale [16]. Les produits biotechnologiques comprennent :

- Les antibiotiques ;
- L'insuline ;
- L'interféron ;
- L'ADN recombinant ;
- Les anticorps monoclonaux.

Les techniques biotechnologiques comprennent :

- Le génie génétique ;
- Les cultures cellulaires ;
- Les cultures de tissus ;
- Le biotraitement ;
- L'ingénierie des protéines ;
- Les biocatalyses.

I.5. Devenir d'un médicament dans l'organisme

On peut distinguer principalement 4 étapes :

- 1) Absorption : est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.
- 2) Diffusion ou distribution : une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. les caractères physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

- 3) Métabolisme : le terme métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé à l'hépatique.
- 4) Élimination : Il existe deux types d'élimination de médicament.
- *Élimination hépatique* : le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le système biliaire (excrétion dans la bile).
 - *Élimination rénale* : La plupart des molécules sont éliminées dans les urines [17].

I.6. Forme pharmaceutique et voies d'administration

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques [18 - 21]. Les plus usuelles sont les formes :

- **Orales**, administrées par la bouche :
 1. solides (les comprimés, les gélules) ;
 2. liquides (le sirop, la solution buvable, la suspension buvable).

La **suspension buvable** contient une substance active qui n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi.
- **Injectables**, administrés par injection :
 1. Solution en ampoule ou en seringue pré remplie ou en stylo pré rempli ;
 2. Poudre (lyophilisat) en flacon à dissoudre au moment de l'emploi ;
 3. Solution pour perfusion lente dans une veine.
- **Dermiques**, appliquées sur la peau :
 1. les pommades ;
 2. les crèmes ;
 3. les gels.
- **Inhalées**, administrées par aérosols : L'aérosol muni d'une valve doseuse.
- **Rectales**, introduites par le rectum :
 1. le suppositoire ;
 2. le lavement.

I.7. Contrôle de qualité d'un médicament

I.7.1. Qualité d'un médicament

Selon la norme ISO, la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [1].

I.7.2. Contrôle qualité

Le contrôle qualité des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante [2].

I.7.3. But du contrôle de la qualité

Le but du contrôle qualité au laboratoire est de s'assurer que les résultats des différents travaux du labo satisfont aux exigences formulées relatives à la qualité des produits ou services. Pour cela, il se base sur des procédures opératoires strictement définies, impliquant les différentes étapes de l'analyse ou de l'essai ainsi que les conditions de son exécution. Toute erreur susceptible de survenir doit être repérée, analysée, tracée et corrigée. [22].

I.7.4. Contrôle physico-chimique

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV-Visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc., [23].

I.7.5. Contrôle des caractères généraux

- Conformité de l'étiquetage du conditionnement ;
- Caractères organoleptiques : Odeur, aspect, couleur, taille.

I.7.6. Essais galéniques [24]

- Caractère;
- Mise en suspension;
- Masse moyenne,

- Uniformité de masse;
- Mesure de pH;
- Tests des impuretés.

I.7.7. Analyse qualitative et quantitative [24]

- Dosage des principes actifs et de l'excipient ;
- Identification et dosage des impuretés et substances apparentées, produits de dégradation.

I.7.8. Assurance qualité

Assurance de la qualité est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que la qualité des produits pharmaceutiques correspond à l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur. Son but est d'assurer à l'usage un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et à toutes les étapes de l'approvisionnement, et qui est sans danger, efficace et de bonne qualité [25].

I.8. Bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la **qualité**, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de **qualité** adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées ;
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés ;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié ;
- Des installations suffisantes et qualifiées ;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot ;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations ;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF [26].

I.9. Etude de stabilité

L'objectif des études de stabilité est de découvrir comment un produit pharmaceutique ou une substance active se modifie dans des conditions données (température, humidité de l'air, lumière) pendant une période déterminée. Les résultats détermineront entre autres la durée de vie et les conditions de stockage recommandées d'une substance active ou d'un médicament. Chaque étude de stabilité est en quelque sorte réalisée sur mesure. En fonction du produit et de la phase du projet, vous avez besoin d'une gamme de services adaptée à votre entreprise, en termes de conditions climatiques comme de tests physiques, chimiques et microbiologiques [27].

I.9.1. Etude de stabilité accélérée

C'est une étude menée dans des conditions de dégradation excessives afin d'augmenter la vitesse de dégradation chimique ou l'altération physique du principe actif. Ces études de stabilité doivent s'effectuer dans une enceinte climatique à température et humidité contrôlée, T ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et HR ($75\% \pm 5\%$).

Les temps d'analyses sont les suivants : t0, t3 et t6 mois.

I.9.2. Etudes de stabilité temps réel (longue durée)

C'est une étude menée dans les conditions de stockage usuelles ou recommandées du pays. Dans notre cas ces études s'effectuent dans une enceinte climatique à température et d'humidité contrôlée ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et HR ($60\% \pm 5\%$). Les temps d'analyse sont les suivants : t0, t3, t6, t9, t12, t18 et t24 mois puis chaque année jusqu'à péremption.

I.9.3. Etude de stabilité commerciale

Cette étude concerne un lot fabriqué durant l'année de chaque présentation de produit, Le lot commercial doit être choisi au hasard. L'étude de stabilité s'effectue dans des conditions de température et d'humidité contrôlées de ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et HR ($60\% \pm 5\%$) respectivement, et les temps d'analyses sont t0, t3, t6, t9, t12, t18 et t24 mois puis chaque année jusqu'à péremption.

I.9.4. Etude de stabilité de la suspension reconstituée

Cette étude concerne la présentation poudre pour sirop et consiste à reconstituer des flacons et les analyser à des intervalles de temps fixés dans le protocole correspondant. Cette étude permet de prouver que le produit reconstitué reste stable durant toute sa période d'utilisation définie. Ces essais doivent être réalisés sur les lots de validation et commerciaux reconstitués, au début

et à la fin des études systématiques de stabilité, c.-à-d. : t0 et t0 + 7 jours après reconstitution ;
Tpéremption et Tpéremption + 7 jours après reconstitution [28].

I.9.5. Choix des conditions de stockage

La stabilité réelle ou accélérée est conduite sous les conditions fixées par la norme ICH pour la zone climatique II (climat tempéré). Voir tableau ci-dessous :

Tableau I.2 : Intervalles de stabilité (selon les recommandations ICH)

Etude	Durée de stockage	Intervalles
Réelle	Minimum 12 mois	Stade initial - 1 ^{ère} année : tous les 3 mois 2 ^{ème} année : tous les 6 mois 3 ^{ème} année et au – delà : tous les ans jusqu'à péremption.
Accélérée	6 mois	Stade initial, 3 mois, 6 mois

	Conditions de stockage	Tolérances
Stabilité réelle	25°C / 60 % HR	± 2°C / ± 5 % HR
Stabilité accélérée	40°C / 75 % HR	± 2°C / ± 5 % HR

Remarque

t0 : Correspond au contrôle du produit avant mise en stabilité ;

t3 : Trois mois à partir de la date de mise en stabilité ;

t6 : Six mois à partir de la date de mise en stabilité ;

t9 : Neuf mois à partir de la date de mise en stabilité ;

t12 : Une année à partir de la date de mise en stabilité ;

t18 : Dix-huit mois à partir de la date de mise en stabilité ;

t24 : Deux années à partir de la date de mise en stabilité ;

tpéremption : Fin de validité du produit.

I.10. Antibiotiques

I.10.1. Définition de l'antibiotique

Le mot antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est utilisé pour définir une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections d'origine bactérienne. On peut ajouter à cette définition générale que l'antibiotique possède la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Certains

antibiotiques peuvent, en fonction de leur concentration, être bactéricides ou bactériostatiques. D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables. Globalement, en moins d'un siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre médicament [29].

I.10.2. Histoire de l'antibiothérapie

Les antibiotiques constituent une des plus importantes classes thérapeutiques et ont révolutionné la médecine humaine. Première cause de mortalité en 1940, les maladies infectieuses sont aujourd'hui responsables de 2% des décès en France, ce recul étant essentiellement dû à la découverte des antibiotiques qui figure comme la plus grosse avancée thérapeutique de la seconde moitié du XX^{ème} siècle. En 1887, le Français Ernest Duchesne fut le premier à remarquer le pouvoir antibactérien des moisissures mais sa découverte n'eut pas de suite. La découverte « officielle » de la pénicilline tient du hasard ; en effet, en 1928, Sir Alexander Fleming, qui cultivait des staphylocoques sur des boîtes de Pétri, observe une inhibition de la croissance de ces bactéries sur des boîtes contaminées par un champignon, le *Penicillium*. Il émet alors l'hypothèse que ce champignon est capable de synthétiser une substance aux propriétés antibactériennes, qu'il nomme « Pénicilline ». Fleming publie sa découverte en 1929, mais ce n'est qu'à partir de la seconde guerre mondiale que son utilisation thérapeutique débute, suite à l'isolement et la purification de la molécule par les chimistes Chain et Florey, ce qui permet son usage clinique. Dès lors, la pénicilline a été massivement utilisée, et a permis de sauver des millions de vie. Par la suite, de nombreuses autres molécules antibiotiques ont été découvertes (figure I.2), conduisant à l'essor de cette classe thérapeutique, permettant de traiter nombre d'infections jusqu'alors considérées comme mortelles.

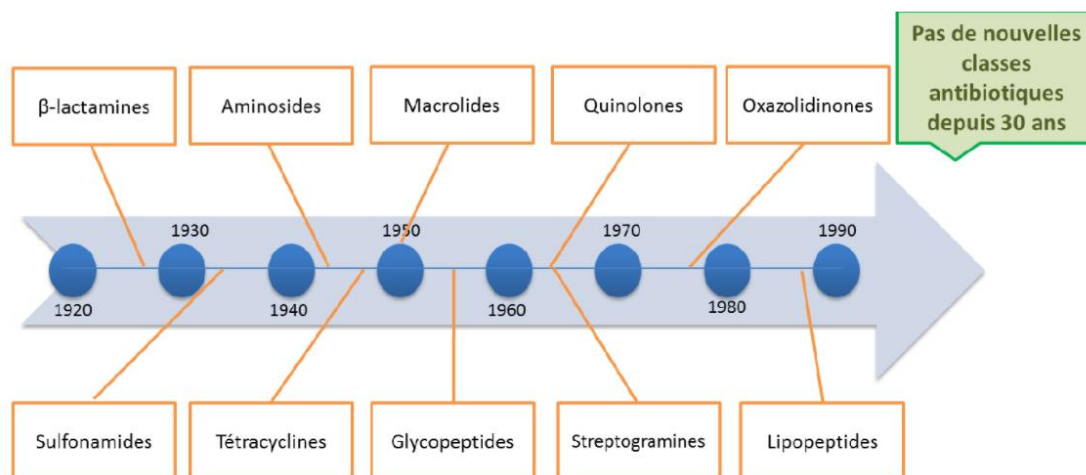


Figure I.2 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques [30].

I.11. Augmentin

Augmentin est une association antibactérienne bien établie et largement utilisée, contenant l'antibiotique semi-synthétique (Amoxicilline sous forme trihydratée ou sodique) et l'inhibiteur des β -lactamases, l'acide clavulanique. Ce dernier 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 [31]. Ce médicament antibiotique fabriqué par le laboratoire GlaxoSmithKline existe sous différentes formes et différentes doses. On le trouve en poudre et solvant pour solution injectable en intraveineuse, en poudre pour suspension buvable en sachet-dose et en comprimés [32].

I.11.1. Formes disponibles d'Augmentin

Les formulations orales d'Augmentin sont disponibles dans le monde entier depuis 1981. Au fil des années, le rapport Amoxicilline/acide clavulanique a été modifié pour répondre aux besoins de la prescription, afin d'améliorer la commodité du dosage et répondre aux recommandations relatives au traitement d'infections plus sévères ou à celles dues à des organismes résistants [33].

Les formes disponibles d'Augmentin comprennent :

- Comprimés de 875 mg/125 mg contenant l'équivalent de 875 mg d'Amoxicilline et de 125 mg d'acide clavulanique. Comprimé blanc enrobé, de forme ovale gravés A et C sur les deux faces ;
- Poudre pour suspension buvable en sachet-dose pour l'adulte à 1 g/125 mg et pour l'enfant à 500 mg /125 mg. Chaque sachet contient une poudre destinée à être délayée dans de l'eau ;
- Poudre pour suspension buvable en flacon avec cuillère-mesure ou seringue doseuse graduée en kg incluse, deux formes sont disponibles : Augmentin nourrisson à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 30 ml de suspension buvable reconstituée) et Augmentin enfant à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée) [34].

I.12. Augmentin enfant poudre pour suspension buvable en flacon 60 ml

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en flacon contienne environ 10,27 g de poudre correspondent à 60 ml de suspension buvable reconstituée, avec seringue graduée en kg, destiné pour administration orale [36]. Il s'agit d'un antibiotique qui tue les bactéries responsables de différentes infections bactériennes chez l'enfant de plus de 30

mois, Il est indiqué dans le traitement des otites, sinusites, infections respiratoires basses, infections urinaires, infections stomatologiques, infections dues aux germes sensibles, notamment dans certains situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles [35].



Figure I.3 : Augmentin PPSB 60 ml

I.12.1. Composition

I.12.1.1. Principes actifs

- **Amoxicilline trihydratée**

Nomenclature : Acide (2S, 5R, 6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique trihydrate. Est un produit hémi-synthétique dérivé d'un produit de fermentation, sa teneur est 95% à 102% (substance anhydre), sa formule chimique est « $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ » de masse molaire 365,4 g/mol, appartenant à la classe des pénicillines. C'est une molécule à large spectre d'action sur des infections causées par des bactéries à Gram négatif et positif, d'origine humaine et animale [36]. Il est sous forme d'une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, il est peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96% et pratiquement insoluble dans les huiles grasses. L'Amoxicilline trihydratée se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins [37].

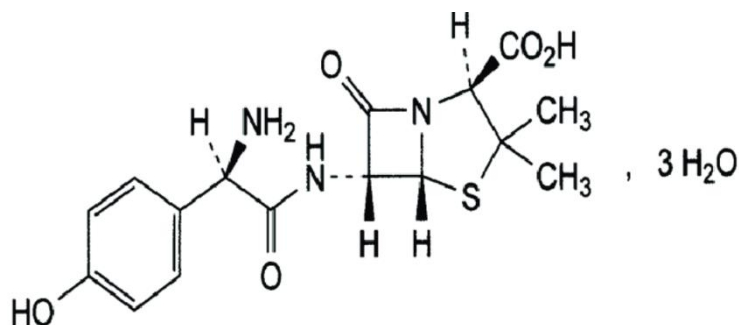


Figure I.4 : Structure de l'Amoxicilline trihydratée.

- **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 g/mol. 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 [38].

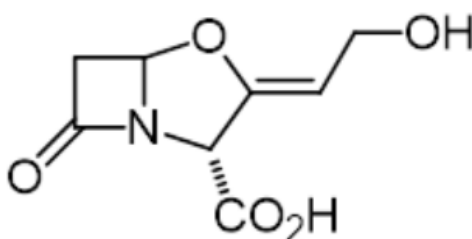


Figure I.5 : Structure Chimique de l'acide clavulanique.

I.12.1.2. Excipient : Benzoate de sodium

Le benzoate de sodium ($C_7H_5O_2Na$) est le sel de sodium qui issue après neutralisation de l'acide benzoïque avec de l'hydroxyde de sodium. Il présente dans certains fruits, et principalement utilisé comme conservateur dans l'alimentation (dans les jus de fruit, les confitures) et dans les produits pharmaceutiques [39]. Le benzoate de sodium est un excipient connu par le code [E211] et son poids moléculaire de 144,11 g/mol. Il est actif contre les levures et les bactéries, soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et l'éthylèneglycol et très efficace en milieu acide. Il est stable à température ambiante et dans les conditions normales d'emploi (OMS). Le benzoate

de sodium est une poudre cristalline ou granulé blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes, légèrement hygroscopiques [37].

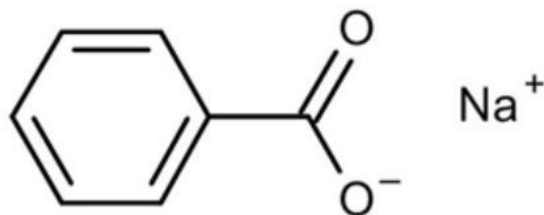


Figure I.6 : Structure chimique de Benzoate de sodium.

I.12.1.3. Aspartame

L'Aspartame (C₁₄H₁₈N₂O₅) est un ester méthylique d'un dipeptide, L-aspartyl, L-phénylalanine appelé : L-aspartyl-L-phénylalanine méthyle ester. Sa masse moléculaire est de 294 g/mol. L'Aspartame se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline et inodore. Sa stabilité peut dépasser une année dans des conditions normales de stockage [40].

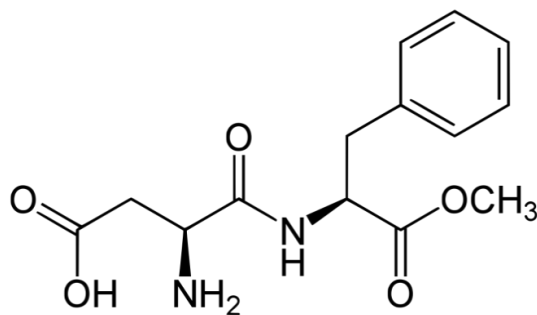


Figure I.7 : Structure chimique de l'Aspartam.

I.12.1.4. Crospovidone

La polyvinylpyrrolidone (C₆H₉NO)_n insoluble est un polymère poly [1-(2-oxo-1-pyrrolidinyléthylène] réticulé de façon à la rendre insoluble. Elle est fabriquée par polymérisation de la N-vinyl-2-pyrrolidone en présence de divers catalyseurs (par exemple l'hydroxyde de sodium) ou en présence de N,N'-divinylimidazolidone. La PVPP fixe les polyphénols des vins, cette adsorption dépend du taux de polymérisation. Sa dose d'utilisation est limitée.

Caractères :

- Poudre légère, blanc à blanc crème,
- Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques.
- Insoluble dans les acides minéraux forts et les alcalins [41].

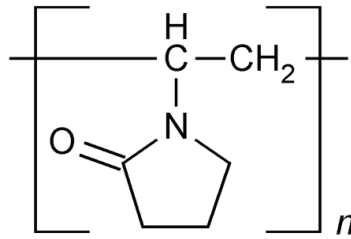


Figure I.8 : Structure chimique de la Crospovidone.

I.12.2. Mode d'action

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’effet bactéricide de l’Amoxicilline repose sur l’inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, par blocage des transpeptidases (figure I.9). Le deuxième principe actif qui est l’acide clavulanique 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. 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 [42].

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. Cet effet synergique est observé à des concentrations d'acide clavulanique qui sont atteintes dans le corps après administration parentérale ou orale [42].

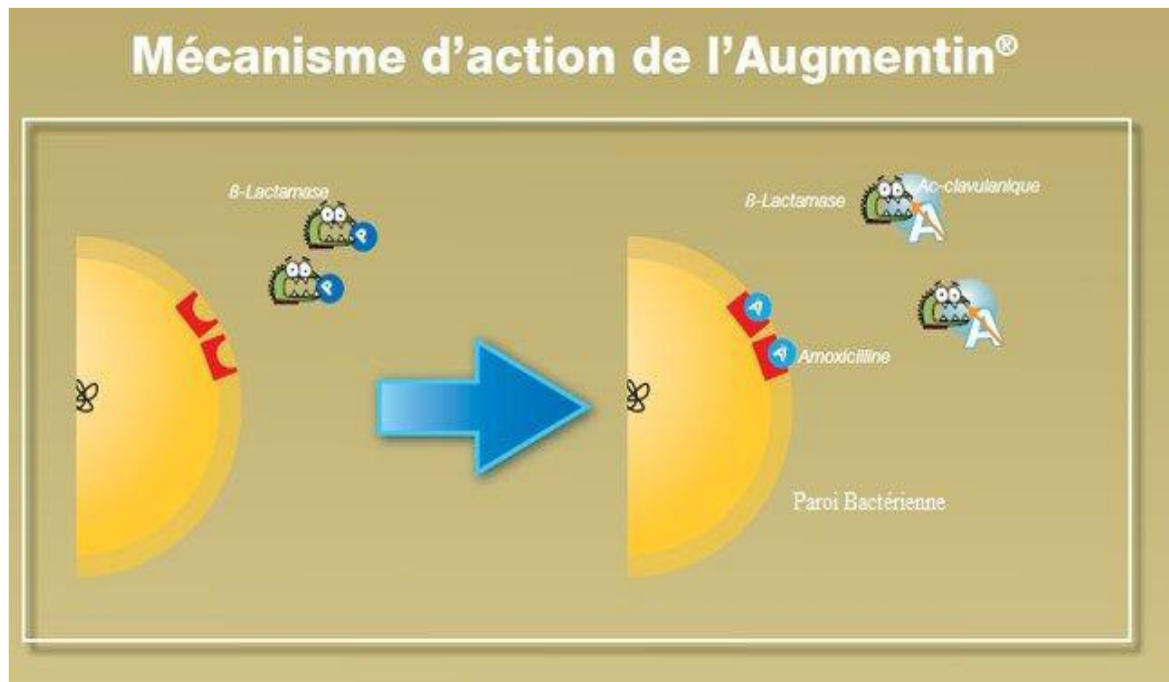


Figure I.9 : Mécanisme d'action de l'Augmentin PPSB [33].

I.12.3. Pharmacocinétique

I.12.3.1. Absorption

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 (Tmax) est d'environ une heure dans chaque cas [43].

I.12.3.2. Distribution

Répartition rapide dans la plupart des tissus et les liquide corporels, environ 25% de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'Amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. La pénétration dans le liquide céphalorachidien est accrue en présence d'une inflammation des méninges [44].

I.12.3.3. Biotransformation

L'Amoxicilline est partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque inactif et excrétée dans l'urine avec 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 [34].

I.12.3.4. Excrétion

L'élimination de l'Amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale. 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 [45].

Chapitre II

Matériels et méthodes

II.1. Plan d'échantillonnage

Toutes les analyses réalisées dans les travaux en cours ont été réalisées sur le produit fini du médicament Augmentin Enfant PPSB 60 ml. Ce dernier est prélevé par l'opérateur dans plusieurs cartons de la chaîne de production afin d'obtenir un échantillon représentatif du lot et disposer de la quantité requise pour les différents contrôles du médicament [46]. Les détails sont résumés dans le tableau suivant :

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

	Analyses physico-chimique	Analyses microbiologiques	Etude de stabilité	Echantillothèque
Nombre d'échantillons	26 boîtes	6 boîtes	72 boîtes	30 boîtes

II.2. Contrôle de qualité et étude de stabilité d'Augmentin enfant PPSB 60 ml

II.2.1. Contrôle qualité de produit fini

II.2.1.1. Contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique sur le médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et produit fini. Les tests effectués pour le contrôle physico-chimique d'Augmentin PPSB 60 ml au niveau de laboratoire GSK sont :

- Le Contrôle organoleptique,
- Les essais galéniques (masse moyenne, uniformité de masse, le contrôle de pH, teneur en eau),
- L'identification de l'excipient,
- Le dosage et l'identification des principes actifs et le conservateur.

II.2.1.2. Contrôle organoleptique

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 blanche à blanc cassé renfermant des grains jaunâtres, présentant une odeur caractéristique, conditionnée en flacon de verre incolore à l'aide d'une capsule aluminium, indique que l'aspect du produit répond aux normes [46].

Mise en suspension : Ce test assure que le médicament reste homogène en suspension (pas de formation de dépôt). Une quantité d'eau purifiée est ajoutée au flacon d'Augmentin PPSB

60 ml, jusqu'à apparition du trait. 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 nu. La formation d'un dépôt léger de sédiment blanc, après le temps nécessaire de repos, montre que le médicament répond aux normes [46].

II.2.1.3. Essais galéniques

a. Masse moyenne et uniformité de masse

L'objectif de ce test est de s'assurer que la quantité adéquate en poudre est conforme [47].

Mode opératoire

Peser individuellement 20 flacons pleins, vider, rincer à l'intérieur avec de l'eau distillée (deminéralisée) et sécher les flacons à l'étuve pendant une heure à 100°C ensuite laisser les flacons reprendre la température ambiante pendant 2 heures minimum. La masse moyenne calculée = la masse du flacon rempli – la masse du flacon vide (voir annexe 02) [24].



Figure II.1 : Balance METLER.

b. Uniformité de masse

Norme : 2 flacons au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 7,5\%$ et au-delà de la masse moyenne $\pm 15\%$ [24].

II.2.1.4. Contrôle de pH

La détermination du pH s'effectue à l'aide d'un pH-mètre (figure II.2). Un flacon d'Augmentin PPSB 60 ml est rempli avec de l'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 plongée dans la solution de garde (KCl). Le pH de la suspension précédente doit être compris entre 5,0 et 6,5 [46].

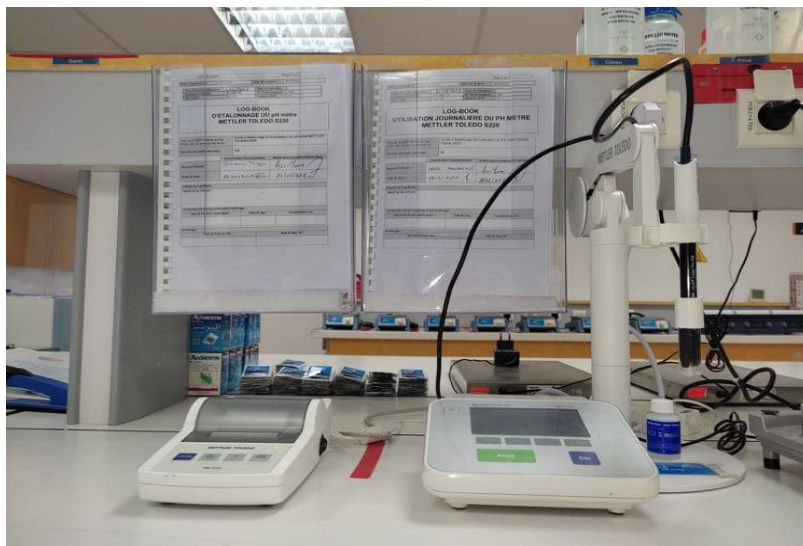


Figure II.2 : pH mètre METTLER TOLEDO.

II.2.1.5. Teneur en eau

Un titreur Karl Fisher (figure II.3) est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité. Cet appareil a été développé à l'origine pour les liquides non aqueux mais on peut l'utiliser pour les solides solubles [48]. La méthode Karl Fischer est basée sur l'oxydation du dioxyde de soufre (SO_2) par l'iode (I_2) dans une solution constituée de méthanol et d'une base (RN dans l'équation). La réaction produite en présence de méthanol est :



Le titrage est 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. Dans la méthode colorimétrique ; 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 [49].

Mode opératoire

La teneur en eau d'Augmentin PPSB est faite par un potentiomètre selon la méthode Karl Fisher sur deux prises d'essai de 120 ± 10 mg de poudre pour suspension buvable présentée en flacons

[24]. Le dosage se fait automatiquement, et la valeur correspondante s'affiche dans le cadran. Les normes de la pharmacopée exigent que le taux d'humidité ne doit pas dépasser 11% [46].



Figure II.3 : Titreur Karl Fischer METTLER TOLEDO.

II.2.2. Identification des excipients par spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une méthode rapide permettant la caractérisation des groupements fonctionnels et des composantes majeures de différents échantillons. Cette technique analytique consiste à produire un rayonnement infrarouge et lorsque la molécule reçoit ce rayonnement à une fréquence où elle peut entrer en résonance, celle-ci absorbe cette énergie et l'amplitude de ses vibrations se trouve augmentée (figure II.4). La spectroscopie infrarouge produit un rayonnement dont le nombre d'onde varie de 660 à 4000 cm^{-1} [50].

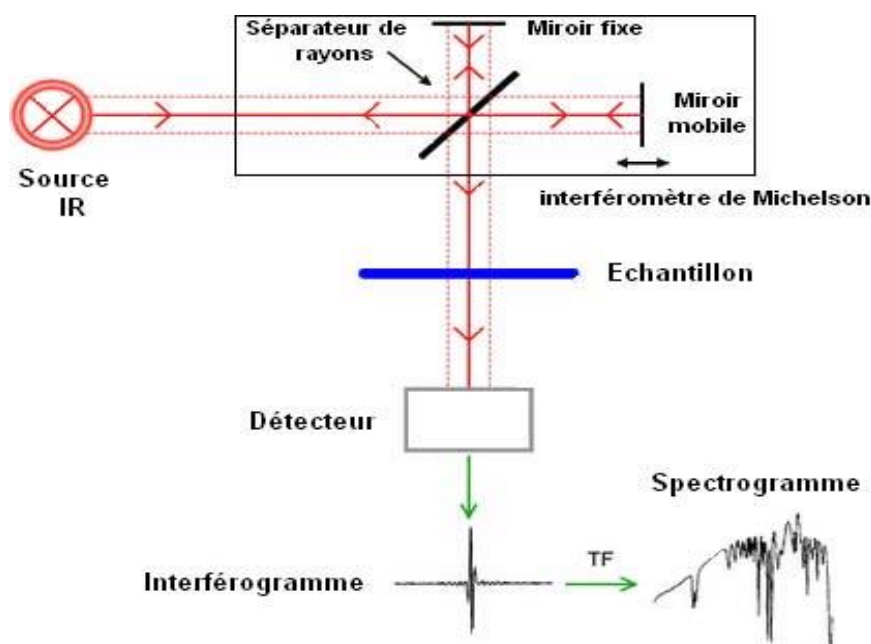


Figure II.4 : Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge.

Mode opératoire

L'identification de l'excipient est réalisée à l'aide de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) de type Perkin Elmer : Une quantité suffisante de l'excipient est placée dans le compartiment d'échantillon pour la mesure, puis une pression est appliquée afin d'enregistrer les spectres infrarouges. La pureté de l'excipient est comparée avec une substance chimique de référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne.

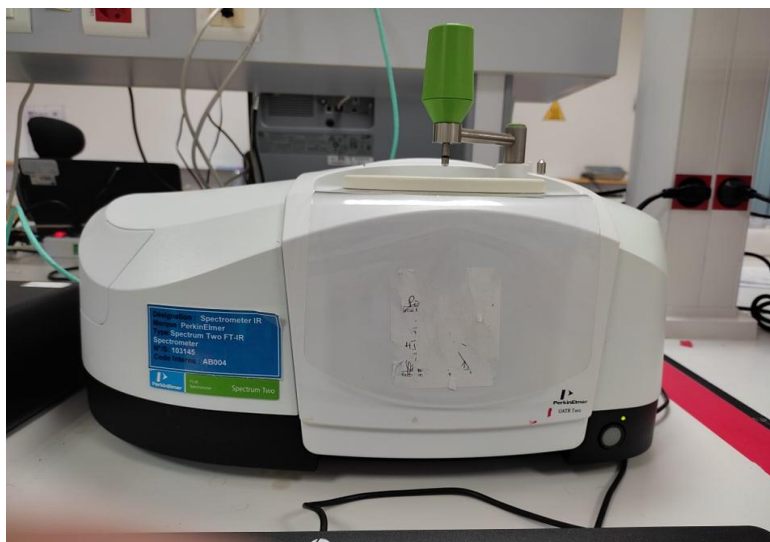


Figure II.5 : Spectrophotomètre infrarouge.

II.2.3. Identifications et dosage des principes actifs et du conservateur par HPLC

La chromatographie de partage à phase inverse, c'est la phase stationnaire qui est apolaire (souvent un gel de silice greffé par une chaîne de carbone), et la phase mobile est un solvant relativement polaire, le constituant le plus polaire est élu le premier et l'augmentation de polarité de phase mobile allongée son temps de dissolution. On estime que plus les trois quarts des séparations par HPLC s'effectuent actuellement sur des supports de silice greffés octyle ou octadecyle en mode inversé. Sur ces colonnes, les longues chaînes hydrocarbonées sont ordonnées parallèlement les unes par rapport aux autres et perpendiculairement à la surface des particules, ce qui produit une surface hydrocarbonée hérissée, non polaire. La phase mobile utilisée pour de tels supports est souvent une solution aqueuse contenant d'autres solvants tels que le méthanol, l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane [51]. La détermination de la teneur en Amoxicilline et en acide clavulanique est réalisée par HPLC en comparaison à une solution de référence (des standards) de titre connu [24].



Figure II.6 : HPLC Perkin Elmer.

II.3. Dosage de l'Amoxicilline et l'acide clavulanique

II.3.1. Préparation des standards

La préparation des standards (STD1 et STD2) des deux principes actifs (Amoxicilline et acide clavulanique) est obligatoire pour effectuer le dosage.

La préparation est faite comme suit :

- Dans une fiole de 200 ml dissoudre 350 mg d'Amoxicilline trihydraté de titre 85,6 % et 38,7 mg de clavunate de lithium de titre 96,4 % ;
- Le mélange est agité pendant 1 heure puis filtré par un filtre de porosité de 0,45 μm dans des vials.

II.3.2. Préparation de la phase mobile

La phase mobile utilisée pour le dosage de l'Amoxicilline et l'acide clavulanique est un mélange de tampon phosphate 0,02M à pH 4,0 et un solvant organique (le méthanol).

Le tampon phosphate à pH 4,0 est préparé comme suit :

- Dans une fiole de 5 litres dissoudre 15,6 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,02M) avec 4,5 litres d'eau ;
- Le pH est ajusté à 4,0 par l'acide phosphorique dilué ;
- Le volume est complété avec l'eau purifiée, ensuite filtrer et dégazer.

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

Tableau II.2 : Proportion du système gradient pour l'analyse de l'Amoxicilline et de l'acide clavulanique [24].

Temps en min	Débit (ml/min)	Tampon phosphate pH 4 (%)	Méthanol (%)
0	1,5	95	5
3,5	1,5	95	5
7	1,5	50	50
10	1,5	95	5
11	1,5	95	5
15	1,5	95	5

II.3.3. Solution à examiner

- Dans une fiole jaugée de 2 litres, introduire 5,2 g de produit et 1500 ml d'eau ;
- Agiter la solution pendant 45 minutes ;
- Mettre dans un bain ultrason pendant 5 minutes ;
- Le mélange est ajusté jusqu'au trait de jauge ;
- Filtrer dans des vials à l'aide d'un filtre de porosité de 0.45 µm et analyser dans HPLC ;
- Remplir des bouteilles et conserver 24 heures au réfrigérateur.

➤ Conditions chromatographiques

Détection UV : 220 nm

Volume d'injection : 10 µl

Température échantillons : 5°C

Température colonne : 20°C

Temps d'analyse ≈ 15 min

Temps de rétention du clavulanique ≈ 2 min

Temps de rétention de l'Amoxicilline ≈ 4 min

➤ Calcul

La teneur en Amoxicilline et en acide clavulanique dans un flacon d'Augmentin PPSB 60 ml est déterminée grâce à la formule suivante :

$$T_{(mg/f)} = \frac{Sech}{Sstd} \times \frac{Pstd}{Pech} \times \frac{Vde}{Vds} \times Twrs \times \frac{PM}{100} \quad (II.1)$$

Avec :

Sech : surface de l'échantillon.

Sstd : surface du standard.

Pstd : pesée du standard.

Pech : pesée de l'échantillon.

Vde : facteur de dilution de l'échantillon.

Vds : facteur de dilution du standard.

Twrs : titre du standard.

PM : poids moyen de l'échantillon.

II.4. Dosage du Benzoate de sodium

La teneur en Benzoate de sodium est déterminée par HPLC en comparaison à un standard de référence de titre connu. La détection en sortie de colonne est effectuée par spectrophotométrie à 225 nm.

II.4.1. Préparation de la solution standard

La préparation du standard de conservateur (Benzoate de sodium) passe par les étapes suivantes :

- Peser 102 mg de Benzoate de sodium de titre 99,7% ;
- Dissoudre dans une fiole de 2 litres avec de l'eau purifiée et agiter pendant 1 heure ;
- Filtrer dans des vials à l'aide d'un filtre de porosité 0,45µm.

II.4.2. Préparation de la phase mobile

La phase mobile utilisée pour le dosage du conservateur est constitué de 85 % tampon formiate 0,025M à pH 3,5 et 15% d'acétonitrile.

Le tampon formiate à pH 3,5 est préparé selon la procédure ci-dessous :

- Dans une fiole jaugée de 5 litres dissoudre 7,9 g de formiate d'ammonium (0,025M) avec 4,5 litres d'eau purifiée ;
- Ajuster avec l'acide formique afin d'obtenir un pH de 3,5 ;
- Compléter avec l'eau purifiée, ensuite filtrer et dégazer.

L'élution est en mode isocratique pour les échantillons ainsi que pour les standards.

II.4.3. Solution à examiner

Le dosage se fait de la même façon que celui de l'Amoxicilline et l'acide clavulanique, en revanche dans ce cas la totalité de la poudre du flacon est versée à l'intérieur des fioles de 2 litres.

➤ Conditions chromatographiques

Temps de rétention du Benzoate de sodium $\approx$ 7,5 min

Temps d'analyse $\approx$ 10 min

Détection UV : 225 nm

Température d'échantillon : 5°C

Volume d'injection : 10 µl

➤ Calcul

La teneur en conservateur dans un flacon d'Augmentin PPSB 60 ml est déterminée grâce à la formule (II.1).

II.5. Contrôle de stabilité

II.5.1. Etude de stabilité sur Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml

Le but de cette étude de stabilité est de montrer que les lots de validation 903092C, 903093C et 903094C de l'Augmentin enfant 100 mg/12,5 mg/ml PPSB flacon de 60 ml fabriqué à l'usine GSK boudouaou fermé par une capsule CRSF (Child Resistant and Senior Friendly Packaging) suites au CCF N° 600264 sont stables pendant leurs durée de validité (Document interne GSK). Les lots de validation de l'Augmentin PPSB 60 ml étaient mis à une étude de stabilité pendant un an selon un plan d'échantillonnage, une fréquence de contrôle et des conditions de stockage sont détaillées dans la première partie.

II.5.1.1. Contrôle de pH

Après reconstitution la mesure de pH se fait de la même façon que celle d'un produit fini.

II.5.1.2. Détermination de la Teneur en eau

La mesure de la teneur en eau ne s'effectue que dans les cas des études de stabilité réelle et accélérée, avec méthode Karl Fischer de la même façon que pour le produit fini.

II.5.1.3. Dosage des principes actifs et du conservateur

➤ Sur la poudre

Le dosage de l'Amoxicilline, l'acide clavulanique et du Benzoate de sodium dans le cas de la poudre se fait de la même façon que celui du PF.

➤ Pour la suspension reconstituée

Il s'agit de vérifier la stabilité de la suspension reconstituée de l'Augmentin PPSB, 100 mg/12,5 mg/ml (durée de conservation du médicament).

- Chaque analyse est réalisée sur des flacons individuels.
- La mise en suspension est réalisée avec de l'eau purifiée ; des analyses sont réalisées à l'état initial (J_0) puis les flacons sont stockés pendant 7 jours au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
 - Les analyses sont répétées 7 jours sur les mêmes flacons.

➤ Préparation de la suspension reconstituée

- La stabilité de la suspension reconstituée est évaluée des flacons individuels,
- Chaque type d'analyse sera réalisé sur un flacon.

➤ Préparation de la suspension reconstituée à t0

- Numéroté le flacon et le bouchon correspondant ;
- Relever le poids des flacons contenant la poudre (flacon + bouchon + poudre = m1) ;
- Secouer le flacon afin d'aérer la poudre ;
- Ajouter de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge ; fermer le flacon, le retourner puis agiter énergiquement pendant une minute ;
- Vérifier l'absence d'agglomérats de poudre au fond du flacon (rejeter la suspension si présence d'agglomérats observée et préparer une autre suspension). Compléter au trait de jauge si besoin ;
- Peser le flacon de suspension reconstituée (flacon + bouchon + poudre + eau = m2)
- Prélever les quantités de suspension reconstituée nécessaires aux analyses à effectuer, de préférence dans la fiole utilisée pour l'analyse ;
- Tarer la balance avec le contenant (fiole) ;
- Réhomogénéiser toujours la suspension juste avant de prélever ;
- Verser la quantité nécessaire dans le contenant et relever la masse d'échantillon introduite (Pe) ;
- Placer les flacons, aussitôt après les prélèvements, au réfrigérateur à une température entre 2 à 8°C pendant 7 jours.

Analyse à J07

- Sortir les flacons de la condition de température entre 2 à 8°C ; attendre qu'ils soient revenus à la température du laboratoire ;
- Réagiter les flacons et prélever les quantités nécessaires à l'analyse [24].

II.5.2. Dosage de l'Amoxicilline et l'acide clavulanique

Le dosage de ces deux principes actifs se réalise à partir de la solution reconstituée, toutes les étapes sont représentées ci-dessous :

- Dissoudre 8,2 g de la solution reconstituée dans une fiole de 500 ml (remplir aux 3/4 avec de l'eau distillée) ;
- Agiter 1 heure sur plaque magnétique puis sonication 3 à 5 minutes ;
- Ajuster au trait de jauge puis agiter pendant 10 minutes ;
- Filtrer dans des vials à l'aide d'un filtre de porosité 0,45 µm ;
- Disposer les vials dans HPLC, analyser et récolter les résultats ;
- Remplir des bouteilles et conserver 24 heures au réfrigérateur.

II.5.3. Dosage de Benzoate de sodium

Le dosage de Benzoate de sodium se fait de la même façon précédente avec une prise d'essai de 16,4 g de la solution reconstituée.

II.5.4. Dosage des produits de dégradation de l'Amoxicilline

Pour assurer la stabilité de produit finit, il est indispensable de déterminer la teneur des impuretés des principes actifs.

Le dosage des MTI (mercurite titrate impurities) est réalisé par un potentiomètre à l'aide d'une solution titrée de nitrate mercurique (voir annexe 01), en utilisant soit : une électrode de référence de sulfate mercurique et une électrode indicatrice de platine ou de mercure ou bien une électrode combinée à anneau de platine pour titrage redox. Le résultat est exprimé en acide pénicilloïque de l'Amoxicilline [24].

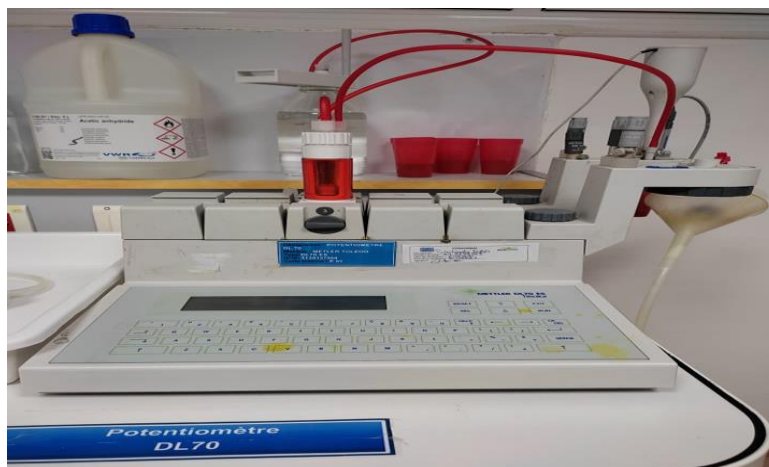


Figure II.7 : Potentiomètre DL70.

Mode opératoire

- Peser environ 4,33 g de poudre (2,75 g pour la suspension reconstituée) d'Augmentin PPSB 60 ml et placer dans un bécher de titration ;
- Dissoudre avec 25 ml de tampon borate pH 9 et agiter pendant 5 min ensuite ajouter 0,5 ml d'anhydride acétique et agiter pendant 3 minutes ;
- Ajouter 5 ml de tampon imidazole et 20 ml de tampon acétate pH 4,6 et titrer immédiatement avec la solution de nitrate mercurique 0,02M ;
- Régénérer l'électrode pendant 1 min maximum dans la solution de sulfate de fer (II) [24].

La teneur de l'échantillon en impuretés titrables par mercurimétrie est calculée comme suit :

$$D_{(\%)} = \frac{V_2 \cdot M \cdot 384,4 \cdot 100}{P_2} \quad (II.2)$$

384,4 = masse molaire de l'acide pénicilloïque (g/mol)

M : concentration de la solution de nitrate mercurique

V₂ : volume de nitrate mercurique nécessaire à la titration au point d'équivalence

P₂ : masse de prise d'essai

La teneur en % des MTI est :

$$\frac{D_{(\%)} \cdot P_3}{T} \quad (II.3)$$

T : teneur théorique en Amoxicilline du sirop/flacon

P₃ : poids théorique du lot fabriqué

II.5.5. Dosage des produits de dégradations de l'acide clavulanique

Les impuretés de l'acide clavulanique sont sous forme de polymère du clavulanate dont la teneur en polymères est déterminée par fluorescence, à des longueurs d'onde d'excitation et d'émission de 360 et 440 nm respectivement.

Le dosage est réalisé avec un détecteur fluorimétrique waters 474 couplé à un système HPLC (Alliance-Waters) permettant ainsi l'injection et l'intégration automatique en série. Le dosage fluorimétrique des polymères du clavulanate est réalisé par rapport à un standard de référence d'activité connue. Une courbe d'étalonnage est réalisée en utilisant une solution d'acide clavulanique à 60 % à des concentrations différentes.



Figure II.8 : Détecteur fluorométrique.

Mode opératoire

Préparation de la solution mère S_0 : dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire une prise d'essai standard de polymère de clavulanate équivalente à 350 mg/l exprimée à 100 %.

Préparation des solutions filles : diluer la solution mère afin d'obtenir les solutions filles suivantes :

Tableau II.3 : Préparation des solutions filles.

Solutions filles	Quantité de S_0 (ml)	Volume de dilution (ml)	Concentration en polymère de clavulanate ($\mu\text{g/ml}$)
S_1	1	200	1,75
S_2	2	200	3,5
S_3	3	200	5,25
S_4	3,5	200	6,125
S_5	4	200	7
S_6	5	200	8,75
S_7	3	100	10,5
S_8	4	100	14
S_9	5	100	17,5

Injecter successivement les solutions filles afin d'obtenir une droite d'étalonnage dont l'équation est donnée par le logiciel on doit s'assurer que $R > 0,999$ et $R^2 > 0,99$. On doit également s'assurer que le coefficient B obtenu est compris entre 90 et 110 % du coefficient B obtenu précédemment sur le même appareil. Le coefficient A (en valeur absolue) ne soit pas être supérieur à 50% du coefficient B.

$$\frac{A \times 100}{B} < 50$$

Préparation de la solution à examiner :

- Introduire une prise d'échantillon de 870 mg (5,52g de la solution reconstituée) dans une fiole jaugée de 250 ml ;
- Amener au volume par addition d'eau purifiée, boucher, agiter pendant 30 min et filtrer ;
- Faire deux prises d'essai par échantillon.

Calcul : La détermination du pourcentage des clav polymères s'effectue selon la formule suivante :

$$\text{clav polymères \%} = \frac{(E - B) \times V \times 10}{P \times D} \quad (II.4)$$

Avec :

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

B : concentration apparente en polymère du blanc (µg/ml)

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

P : prise d'essai (mg)

D : dosage théorique acide clavulanique en %

$$D = \frac{\text{dosage théorique en acide clavulanique (en mg)}}{\text{masse théorique du lot (en mg)}} \times 100 \quad (II.5)$$

Tableau II.4 : Conditions analytiques.

Paramètres	Conditions
Pompe	Débit : 1,5 ml/min
Détecteur (fluorescence)	λ excitation : 360 nm λ émission : 440 nm gain : 10 atténuation : 32 mode : standard fréquence de la lampe : 55 Hz
Eluant	Solution KCl à 0,3 % dans l'eau purifiée
Volume injecté	50 µl
Temps de rétention	0,14 min

Chapitre III

Résultats et discussions

Ce chapitre porte sur le contrôle de qualité physico-chimique de l'Augmentin enfant PPSB 60 ml du lot de routine 103022, ainsi que l'étude de stabilité de ce médicament des lots de validation N° 903092C, 903093 C, 903094 C dans le but de confirmer sa qualité aux normes.

III.1. Contrôle physico-chimique d'Augmentin enfant PPSB 60 ml

Le tableau ci-dessous (tableau III.1) récapitule les principaux paramètres et méthodes utilisées pour l'identification et le dosage des principes actifs ainsi que le conservateur. Les spécifications et les résultats de lot 103022 sont des certificats d'analyse du produit fini. Tous les résultats obtenus ont été comparés avec la norme de la pharmacopée européenne, afin de déterminer la conformité de l'Augmentin enfant PPSB 60 ml.

Tableau III.1 : Bulletin d'analyse du produit fini.

Numéro de lot : 103022 Codification article : 110003 Date de fabrication : 01/2021 Date de péremption : 01/2023 Date de contrôle : 01/05/2021		Spécialisé : Augmentin Enfant DCI : Amoxicilline/Acide clavulanique Forme : PPSB flacon de 60 ml Dosage : 100 mg/12,5 mg/ml
Détermination	Normes	Résultats
Caractère	Poudre blanche à blanc cassé renfermant des grains jaunâtre, présentant une odeur caractéristique, conditionnée en flacon de verre incolore fermé à l'aide d'une capsule aluminium.	Conforme
Masse moyenne Masse théorique (*)	± 5 % de la masse théorique 10,43 g (voir annexe 2)	10,48710 g
Uniformité de masse T1 = poids moyen calculé ± 7,5% T2 = poids moyen calculé ±15%	2 flacons au maximum sur 20 entre T1 et T2, 0 flacon au-delà de T2 (voir annexe 03)	Aucune valeur hors T1 et T2
pH	5 à 6,5	5,7
Mise en suspension	Il se forme une suspension blanchâtre qui au repos laisse déposer un sédiment blanc	Conforme
Teneur en eau	≤ 11 %	9,3 %
Identification HPLC - Amoxicilline - Acide clavulanique - Benzoate de sodium	Le temps de rétention TR de l'échantillon est comparable à celui du standard	Conforme
Dosage HPLC sur poudre 60 ml - Amoxicilline - Acide clavulanique - Benzoate de sodium	5700,0 à 6300,0 mg/60 ml 748,1 à 826,9 mg/60 ml 91,8 à 112,2 mg/60 ml	6012,9 mg/60 ml 809,3 mg/60 ml 103,5 mg/60 ml

III.1.1. Dosage HPLC des principes actifs et du conservateur

L'analyse HPLC des échantillons provenant du lot 103022 permet d'identifier et de quantifier à la fois et avec précision les différentes substances actives présentes dans notre médicament. Les figures III.1 et III.2 dévoilent respectivement les profils chromatographiques des standards et de l'échantillon obtenus par cette technique d'analyse. L'examen des profils montre la présence d'un certain nombre de pics dont deux sont majoritaires. Ces derniers correspondent aux molécules bioactives de l'Augmentin, en l'occurrence : l'Acide clavulanique et l'Amoxicilline. Dans tous les profils chromatographiques (standards et échantillons), les molécules en question apparaissent à des temps de rétention relativement courts et comparables ; soit 1,977 min pour l'Acide clavulanique et 3,975 min pour l'Amoxicilline. Il est à noter ici que le temps total de l'élution est d'environ 15 min en mode isocratique (95% Tampon phosphate et 5% méthanol).

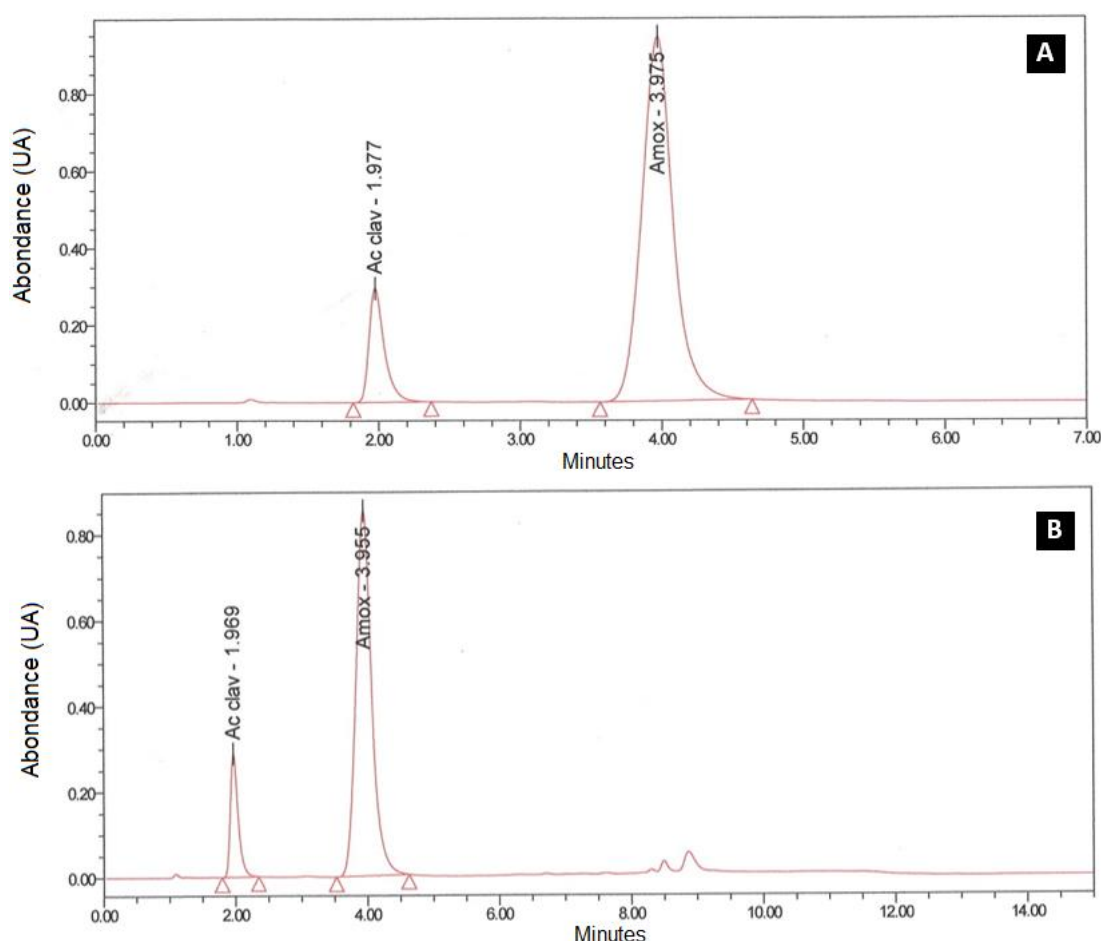


Figure III.1 : Profils chromatographiques des principes actifs obtenus par HPLC.

(A) Standards, (B) Les échantillons provenant du lot 103022 d'Augmentin.

D'autre part, l'évaluation de la surface et la hauteur (l'abondance) des pics sur les profils chromatographiques nous offre une appréciation quantitative quant à la teneur en acide clavulanique et l'Amoxicilline. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Temps de rétention, surface et hauteur des profils chromatographiques des principes actifs.

	Acide clavulanique		Amoxicilline	
	Standard	Echantillon	Standard	Echantillon
TR (min)	1,977	1,969	3,975	3,955
Surface (UA)	2221051,47	2357674,34	14502070,18	14168348,78
Hauteur (UA)	294943	287721	94226	851375

L'examen de ce dernier, montre que la teneur des échantillons en Amoxicilline est plus importante que celle en acide clavulanique. L'évaluation semi-quantitative dévoile que les aires des pics de l'Amoxicilline et l'Acide clavulanique sont 14168348,78 UAS et 2357674,34 UAS respectivement, ce qui correspond en termes de concentration après transformation en utilisant les standards à 6012,9 mg/60 ml et 809,3 mg/60 ml.

En ce qui concerne le conservateur utilisé dans le médicament Augmentin, à savoir le benzoate de sodium, les tracés chromatographiques (figure III.2) obtenus à partir des standards et des échantillons montrent que le temps de l'élution de cette molécule est d'environ 7,3 min. L'étude quantitative de ce conservateur dans les échantillons (tableau III.3) dévoile des teneurs conformes aux normes requises par le laboratoire contrôle qualité GSK, soit 103,7 mg de benzoate de sodium par flacon d'Augmentin.

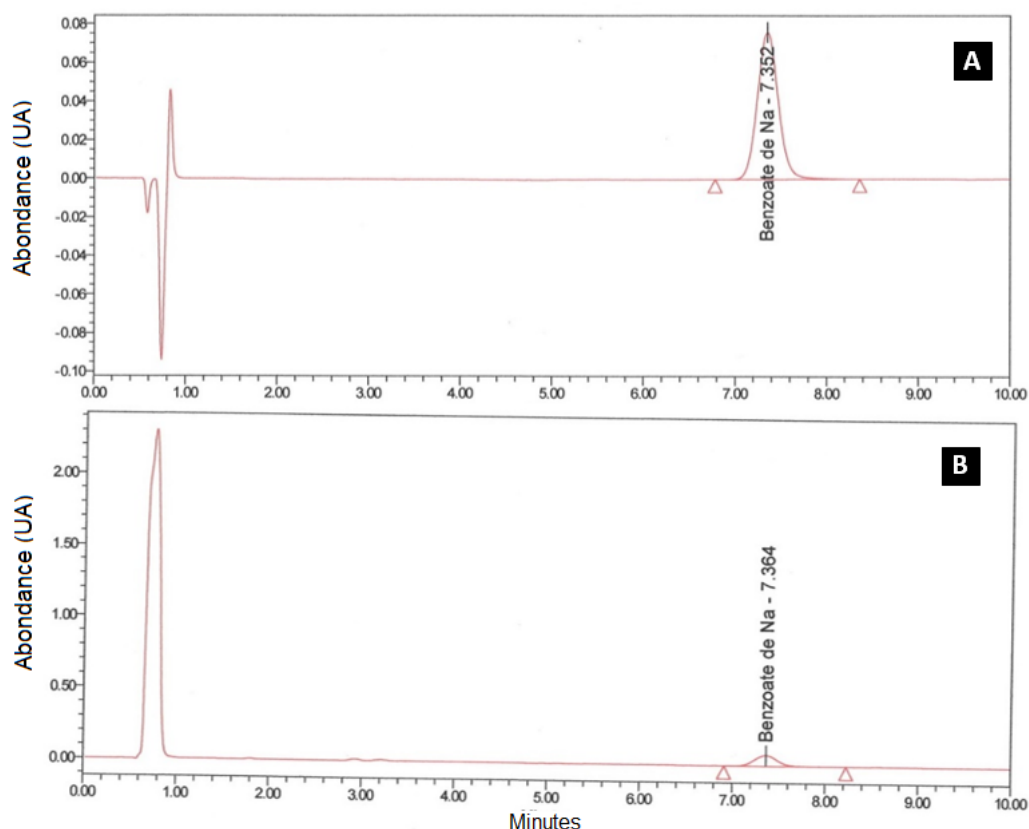


Figure III.2 : Profils chromatographiques du conservateur obtenus par HPLC.

(A) Standards, (B) Les échantillons provenant du lot 103022 d'Augmentin.

Tableau III.3 : Dosage de Standard 1 et de l'échantillon 1 du conservateur.

	Benzoate de Sodium		
	TR (min)	Surface (UA)	Hauteur (UA)
Standard	7,352	1214637,80	76134
Echantillon	7,364	1296959,45	75544

Nous avons procédé à la fin de cette partie à l'évaluation des résultats obtenus dans les échantillons afin de les comparer par rapport aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité « GSK ». De ce fait, les teneurs des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml ont été calculé à partir des aires des pics chromatographiques ; puis des tests statistiques ont été appliqués afin de vérifier les éventuels décalages par rapport à la norme. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Dosage des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml.

Titre en mg/60 ml	Amoxicilline	Acide clavulanique	Benzoate de sodium
Teneur moyenne	6012,9	809,3	103,7
RSD (%)	1,8	1,2	3,6
Erreur relative	$\pm 10,1$	$\pm 107,0$	$\pm 3,8$
Norme	5700 à 6300	748,1 à 826,9	91,8 à 112,2
Résultat	Conforme		

Les résultats obtenus montrent clairement que les teneurs en molécules bioactives et le conservateur correspondent aux normes. Ainsi, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée.

III.1.2. Identification des excipients par spectrométrie IR

La spectroscopie infrarouge s'est révélée très utile pour la caractérisation des groupes fonctionnels des excipients. Les différents spectres FTIR obtenus représentent la transmittance T% (ou l'absorbance) en fonction de nombre d'onde $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).

III.1.2.1. Identification de la Crospovidone

La figure III.3 représente les spectres IRTF de la crospovidone du standard et des échantillons analysés dans la gamme de fréquences 400-4000 cm^{-1} . En se basant sur les tables de données spectroscopiques [59-60], les pics obtenus ont été attribués à différents groupements fonctionnels (tableau III.5).

L'analyse visuelle du spectre obtenu à partir de l'échantillon montre une forte similitude avec le spectre de référence, les deux spectres représentent les mêmes bandes caractéristiques.

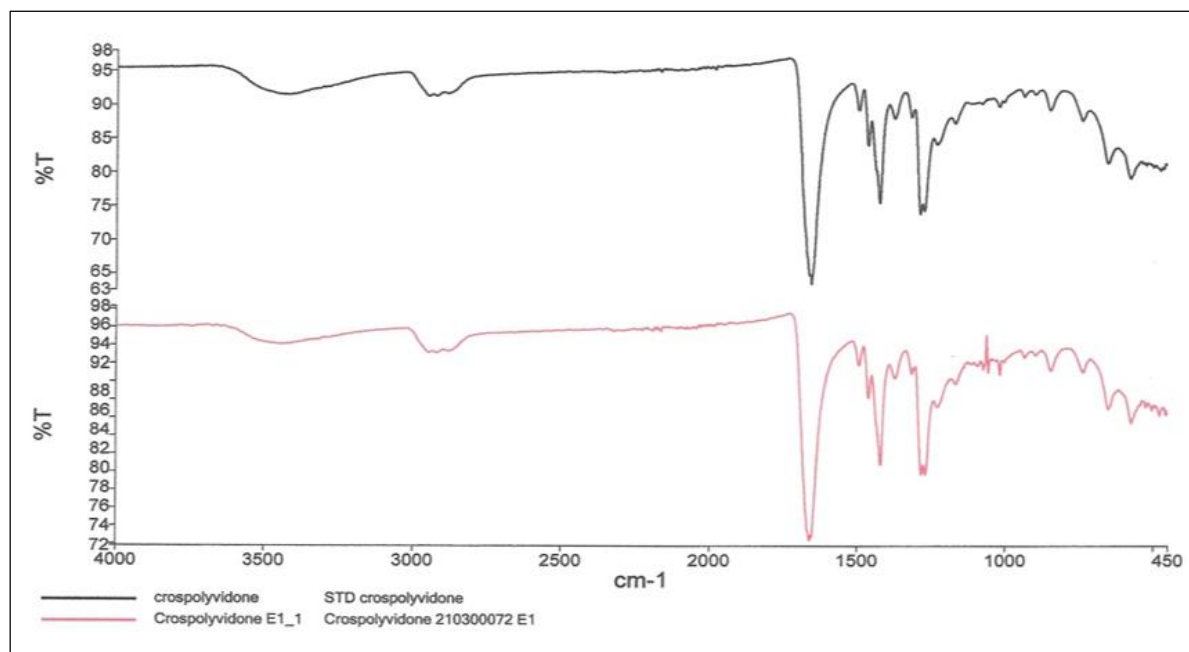


Figure III.3 : Spectres infrarouge de la crospovidone STD et E1

Tableau III.5 : Bandes infrarouge caractéristiques de la crospovidone.

Composé analysé	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupelements fonctionnels	Intervalle (cm ⁻¹)
<chem>*C1CCC(=O)N1*</chem>	$\bar{\nu} = 1400 \text{ cm}^{-1}$	-C-N amine tertiaire	1400 - 1500
	$\bar{\nu} = 1250 \text{ cm}^{-1}$	C-C	Vers 1200
	$\bar{\nu} = 2900 \text{ cm}^{-1}$	-CH ₂	2850 - 2950
	$\bar{\nu} = 1700 \text{ cm}^{-1}$	C=O	1650 - 1730

III.1.2.2. Identification de l'Aspartam

L'Ester méthylique de l'aspartyl-phénylalanine, ou simplement l'aspartame, est un édulcorant de synthèse découvert en 1965. Il a un pouvoir sucrant 150 fois plus élevé que le sucre. Il est utilisé dans de nombreux produits dont l'Augmentin. L'analyse FTIR de cette molécule donne un spectre riche en groupements fonctionnels (figure III.4) et notamment dans la gamme de fréquence allant de 400 à 2000 cm⁻¹ et ce, à cause de sa structure chimique. Les principaux groupements identifiés ainsi que les nombres d'onde correspondant sont récapitulés dans le tableau III.6 [59-60]. Il est à signaler que la zone en dessous de $\bar{\nu} = 1000 \text{ cm}^{-1}$ contient la vibration du phényle, appelé aussi zone aromatique. Une étude comparative du spectre FTIR de l'aspartame des échantillons avec celui du standard utilisé, montre une similitude

remarquable des groupements fonctionnels, ce qui montre que les deux spectres présentent les mêmes bandes caractéristiques ; autrement dit : il s'agit bien de la même molécule.

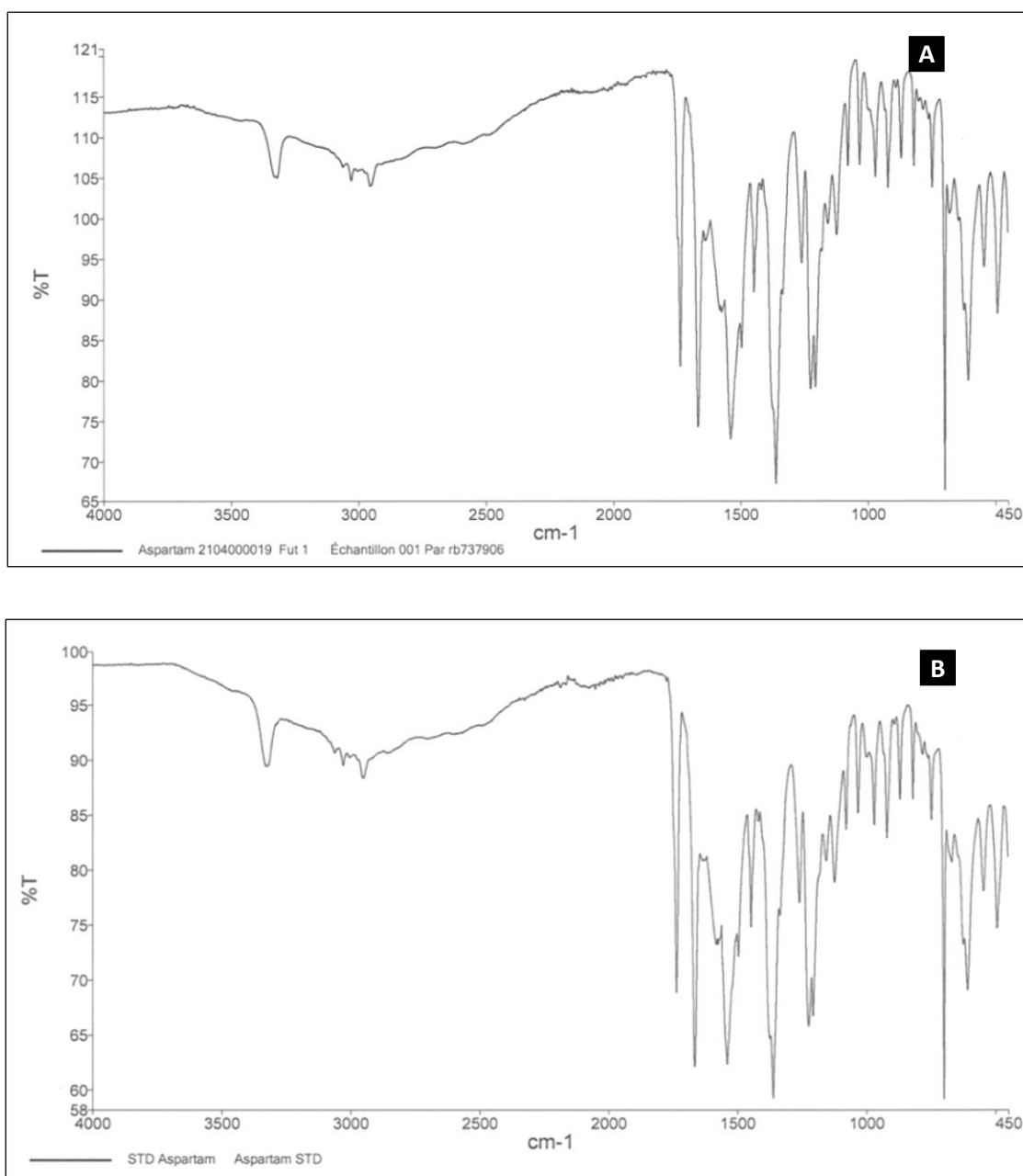
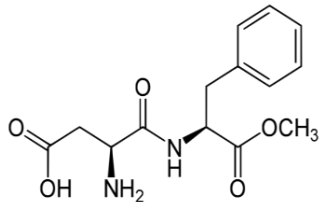


Figure III.4 : Spectre infrarouge de l'Aspartam E1 (A) et STD (B)

Tableau III.6 : Bandes infrarouge caractéristiques de l'Aspartam.

Composé analysé	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupe fonctionnels	Intervalle (cm ⁻¹)
	$\bar{\nu} = 1720 \text{ cm}^{-1}$	C=O (ester)	1700 - 1800
	$\bar{\nu} = 1700 \text{ cm}^{-1}$	C=O (acide)	Vers 1700 cm ⁻¹
	$\bar{\nu} = 3294 \text{ cm}^{-1}$	O-H (acide)	3000 - 4000
	$\bar{\nu} = 1529 \text{ cm}^{-1}$	C=O (Cétone)	1600 cm ⁻¹
	$\bar{\nu} = 1367 \text{ cm}^{-1}$	C-O (ester)	1300 - 1400
	$\bar{\nu} = 2900 \text{ cm}^{-1}$	amine primaire	3000 - 3500
	$\bar{\nu} = 1220 \text{ cm}^{-1}$	C-C	vers 1200 cm ⁻¹

III.2. Etude comparative des lots de routine de l'Augmentin 60 ml

Une étude comparative des teneurs en Amoxicilline, Acide clavulanique et Benzoate de sodium, a été réalisée sur trois lots de routine de l'Augmentin 60 ml, en l'occurrence les lots : 103022, 103023 et 103024. Cette étude a donc été effectuée à la recherche des éventuelles différences dans les concentrations des molécules bioactives entre des lots de médicaments différents. La différence a été mise en évidence par des tests statistiques.

Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogrammes dans les figures et le tableau. Pour l'Amoxicilline et le benzoate de sodium, les tests effectués sur les trois lots ne montrent aucune différence statistiquement significative ($p > 0,05$), indiquant ainsi des concentrations quasi similaires et une stabilité de production. Quant à l'acide clavulanique, on observe une différence statistiquement significative entre le lot 103022 et les deux autres ($p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement). Néanmoins, cette différence des teneurs n'a pas d'incidence sur la qualité et la conformité du médicament de ce lot puisque les concentrations de l'acide clavulanique restent dans les normes requises.

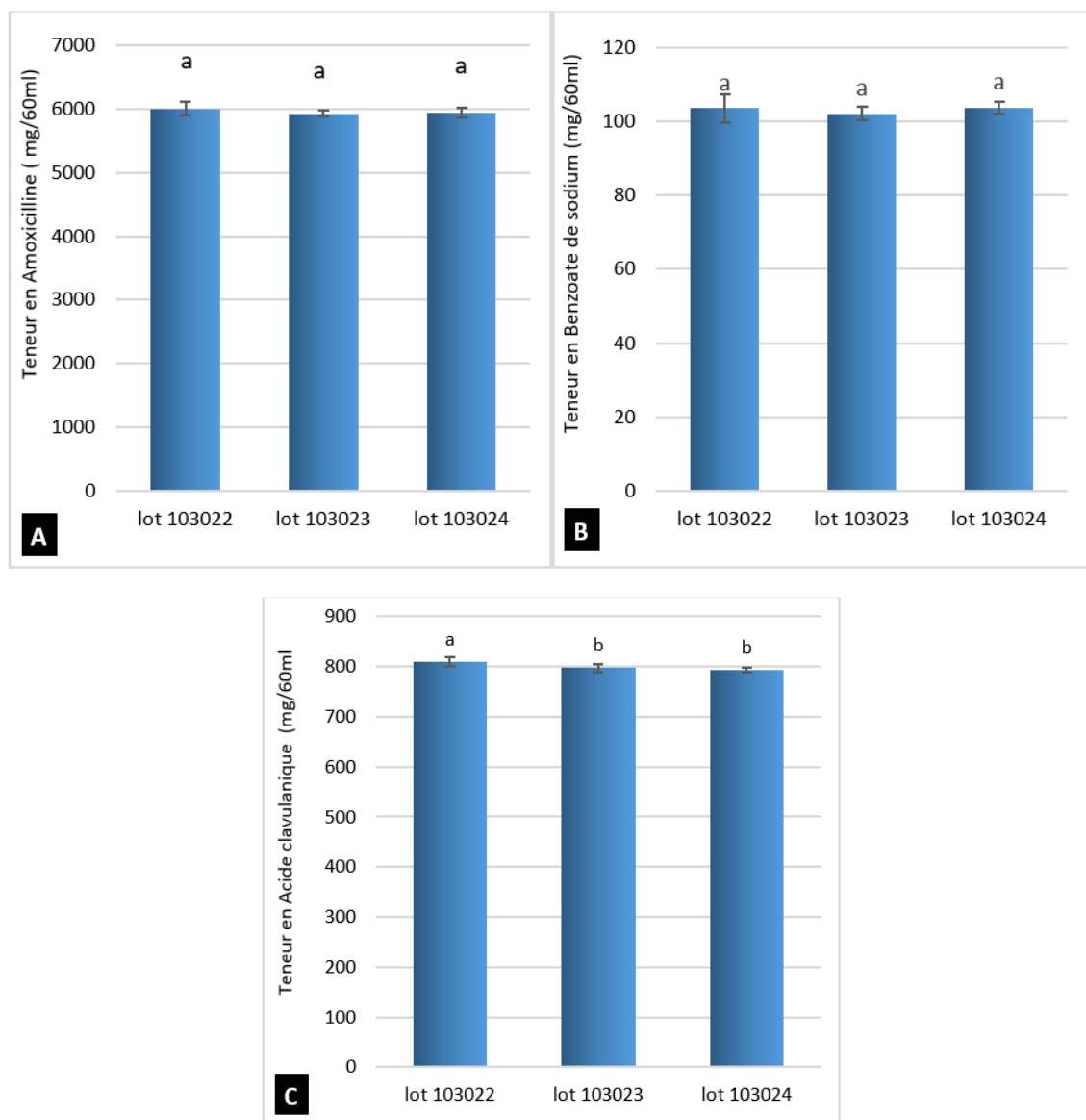


Figure III.5 : Moyennes des teneurs enregistrées en Amoxicilline (A), Benzoate de sodium (B) et Acide clavulanique (C) dans les 3 lots de routine : 103022, 103023 et 103024.

Tableau III.7 : Teneurs Amoxicilline, Benzoate de sodium et Acide clavulanique dans 3 lots de routine.

	Amoxicilline			Acide clavulanique			Benzoate de sodium		
N° de lot	103022	103023	103024	103022	103023	103024	103022	103023	103024
moyenne	6012,9	5930,6	5946	809,3	796,9	793,8	103,5	102,1	103,6
Erreur relative	±106,99	±49,28	±70,88	±10,05	± 8,92	± 4,19	±3,7	±1,8	±1,7
test	0,117	0,671	0,230	0,0476	0,452	0,005	0,428	0,169	0,956

III.3. Résultats de l'étude de stabilité

Dans cette partie nous allons présenter les résultats de l'étude de stabilité des différents lots de validation 903092C, 903093C et 903094C de l'Augmentin Enfant 100 mg/12,5mg/ml PPSB flacon de 60 ml. Cette étude a été effectuée sous plusieurs conditions (réelles et extrêmes), pour simuler les différentes situations de l'environnement et pouvoir évaluer de manière objective la stabilité et l'état du médicament lors du stockage et de la conservation. En conditions réel, le médicament a été soumis à une température optimale modérée d'environ $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et une humidité relative de $60\% \pm 5\%$. Cependant, des conditions de températures ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et d'humidités relatives ($75\% \pm 5\%$) nettement plus élevées ont été considérées lors de l'étude de la stabilité en condition accélérées. Les analyses ont été effectuées chaque 3 mois jusqu'à la date de péremption (3, 6, 9, 12, 18 mois, etc.).

III.3.1. Tendance en condition réelle

Résultat du test pH

La figure III.6 représente l'évolution en conditions réelles des valeurs du pH enregistrées sur les trois lots de validation 903092C, 903093C et 903094C, durant toute la période de conservation. L'analyse de la figure montre que le pH des médicaments provenant des différents Batch fluctue entre 5,4 et 5,7. Néanmoins, ces valeurs restent au-dessous des valeurs seuils de la norme, soit un pH de 6,5 au maximum et 5,0 au minimum.

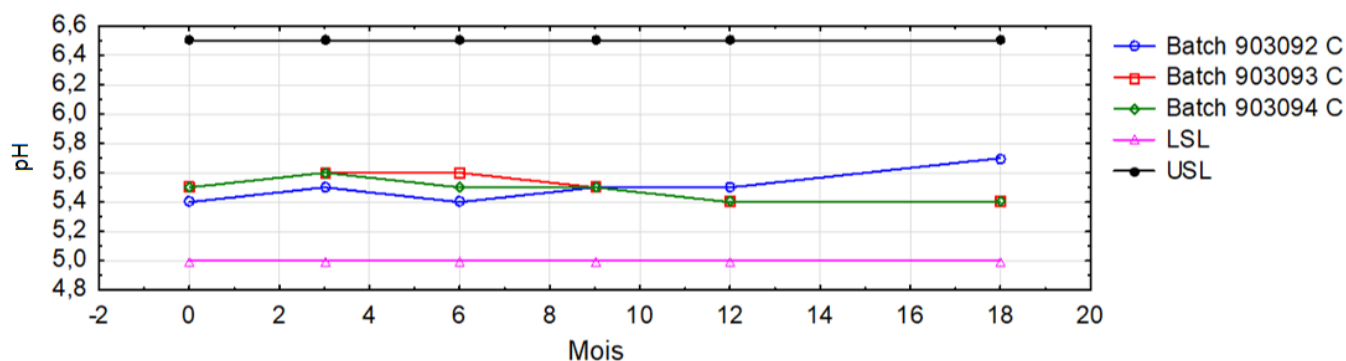


Figure III.6 : Variation du pH dans les conditions réelles.

Tableau III.8 : Résultat du test pH en condition réelle.

Temps	pH		
	903092C	903093C	903094C
t0	5,4	5,5	5,5
t3	5,5	5,6	5,6
t6	5,4	5,5	5,5
t9	5,5	5,5	5,5
t12	5,5	5,4	5,4
t18	5,7	5,4	5,4

Résultat du test KF

La figure III.7 représente la variation de la teneur relative en eau contenant dans la poudre d'Augmentin échantillonnée à partir des trois lots de validation 903092C, 903093C et 903094C au cours de la période de conservation et stockage en conditions réelles. D'après les résultats obtenus, il est évident que quel que soit la durée de stockage, la teneur relative en eau (TRE) dans les flacons d'Augmentin reste sous le seuil de 9,8%. Cette valeur demeure nettement moindre par rapport à la norme de ce paramètre exigée par le laboratoire contrôle qualité « GSK », qui est inférieur à 11%. Il est important de signaler une légère augmentation de la TRE des échantillons du 6^{ème} et le 12^{ème} mois, qui correspondent probablement à la période hivernale.

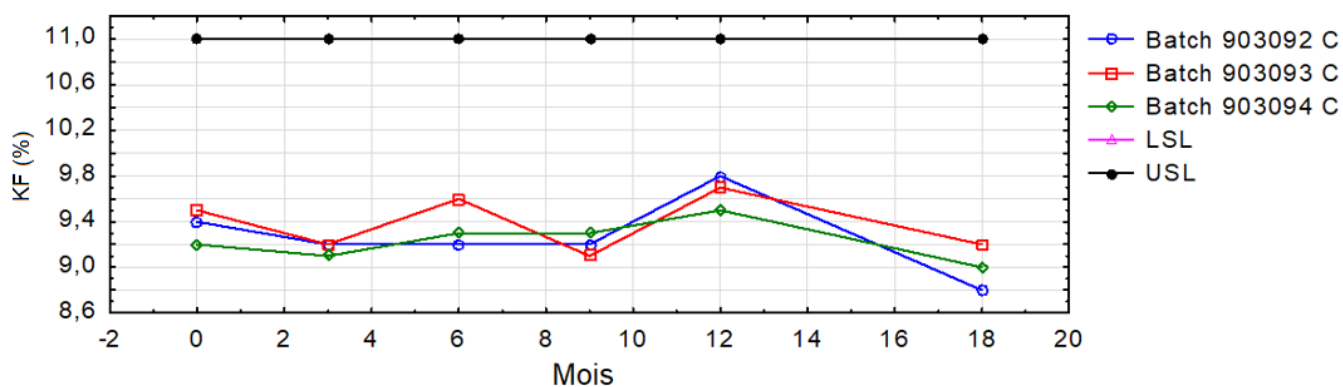
**Figure III.7** : Variation de la teneur en eau contenant dans la poudre en condition réelle.

Tableau III.9 : Résultat du test KF (%) dans les conditions réelles.

Temps	Teneur en eau KF (%)		
	903092C	903093C	903094C
t0	9,4	9,5	9,2
t3	9,2	9,2	9,1
t6	9,2	9,6	9,3
t9	9,2	9,1	9,2
t12	9,8	9,7	9,5
t18	8,8	9,2	9,0

Résultat du test MTI

Les graphes suivants (figures III.8) représentent la variation des MTI exprimée en pourcentage (%) en fonction des mois pour les lots de validation 903093C et 903094C. On remarque pour ce paramètre que la norme exige un seuil inférieur à 5%. L'examen des valeurs enregistrées en produits de dégradation (MTI) dans les échantillons montre que ces derniers ne dépassent pas les 2,2% tout au long de la période de conservation, indiquant ainsi que les différents lots étudiés restent conformes à la norme.

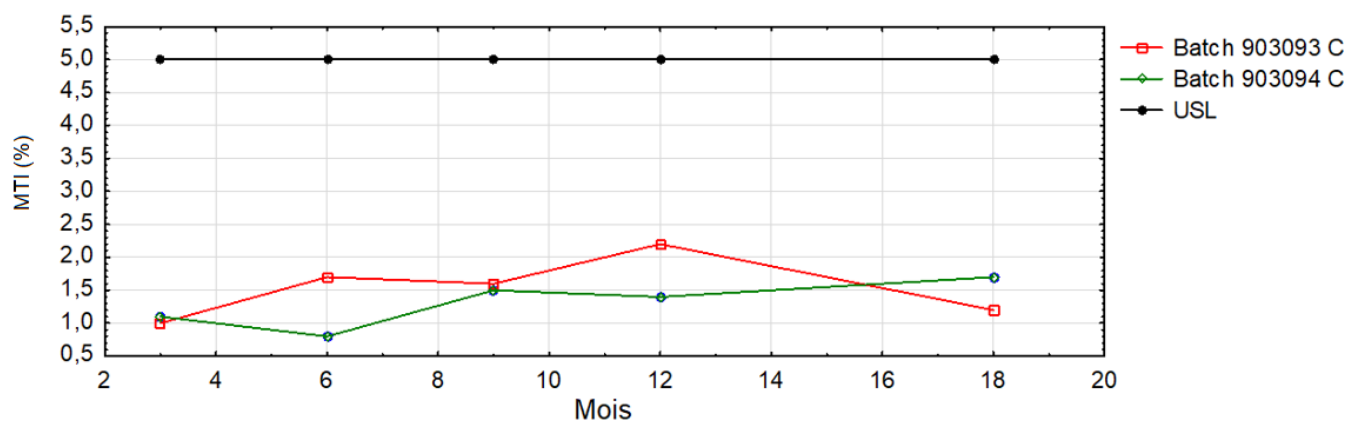
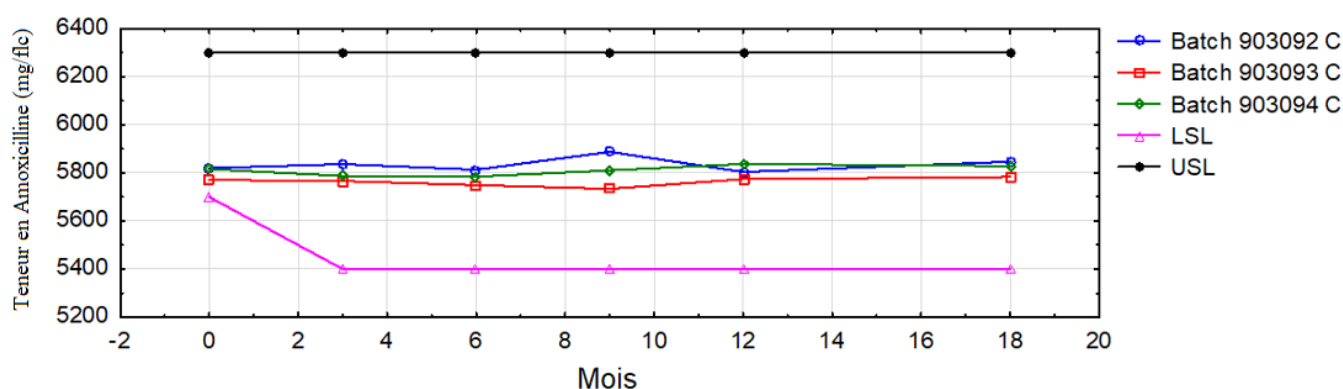

Figure III.8 : Variation des MTI dans les conditions réelles.

Tableau III.10 : Teneur des MTI (%) dans les conditions réelles.

Temps	Teneur des MTI (%)	
	903093C	903094C
t3	1	1
t6	1,8	0,8
t9	1,6	1,5
t12	2,3	1,3
t18	1,3	1,7

Résultat du test de dosage de l'Amoxicilline

La variation du dosage de l'Amoxicilline en fonction des mois pour les trois lots de validation 903092C, 903093C et 903094C dans les conditions réelles est illustrée sur la figure suivante :


Figure III.9 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions réelles.

Le tableau III.11 regroupe les résultats du test de dosage de l'Amoxicilline en fonction du temps des trois lots de validation 903092C, 903093C et 903094C.

Tableau III.11 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions réelles.

Temps	Teneur en amox (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0 à t6	5800	5800	5800
t9	5995	5700	5800
t12	5800	5895	5830
t18	5800	5800	5800

Résultat test dosage Acide clavulanique

La figure ci-dessous représente la teneur de l'acide clav en fonction du temps dans les conditions réelles des trois lots de validations : 903092C, 903093C et 903094C.

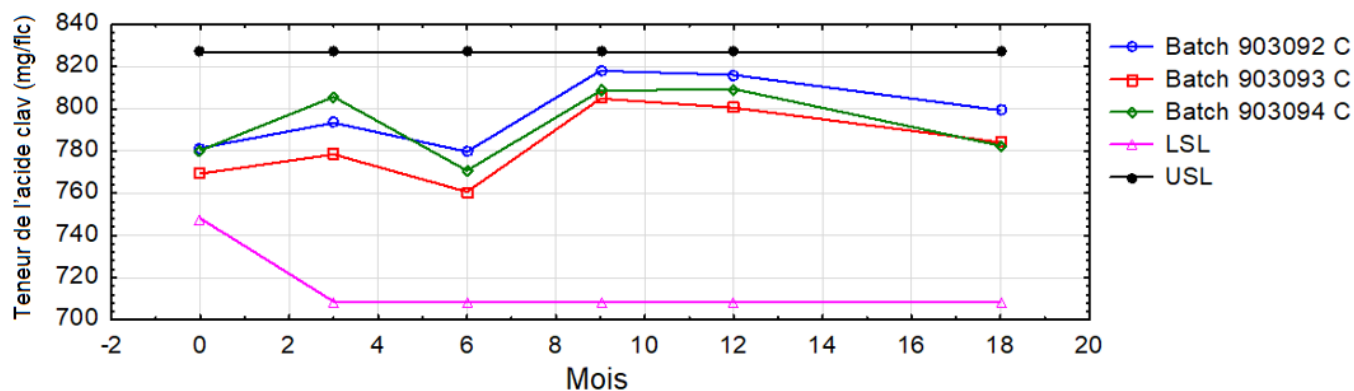


Figure III.10 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions réelles.

Tableau III.12 : Résultat du test de dosage de l'acide clav dans les conditions réelles.

Temps	Teneur en acide clav (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0	780	< 765	780
t3	790	779	> 805
t6	765	760	805
t9	819	808	810
t12	Les teneurs restent pratiquement constantes pour les lots étudiés.		
t18	800	780	780

Résultat test dosage Benzoate de sodium

La figure III.11 représente la variation de la teneur en benzoate de sodium figurant en ordonnées en fonction des mois figurant en abscisses dans les conditions réelles.

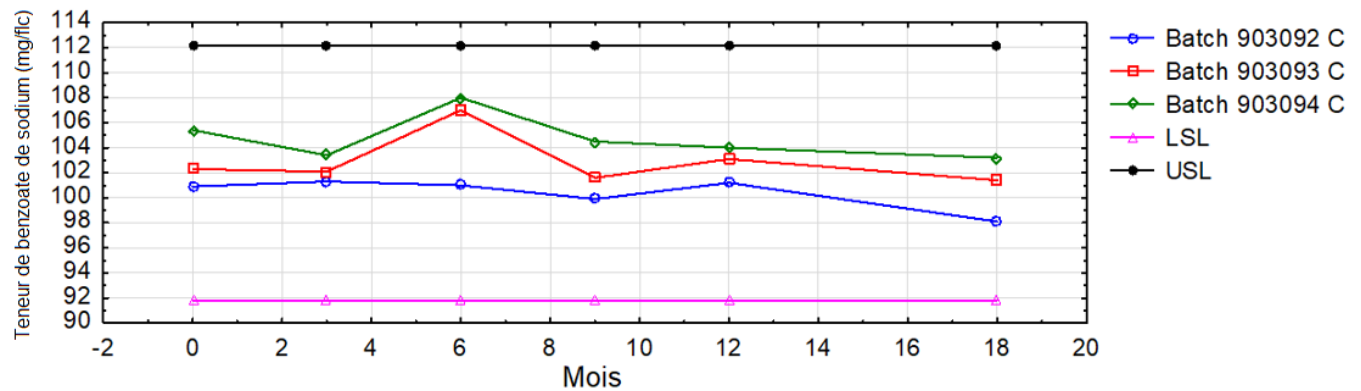


Figure III.11 : Teneur de benzoate de sodium dans les conditions réelles.

On remarque que les teneurs du lot 903094C prend des valeurs maximales par rapport aux deux autres lots, des valeurs minimales pour le lot 903092C et enfin des valeurs intermédiaires pour le lot 903093C. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.13 : Teneur en benzoate de sodium dans les conditions réelles.

Temps	Teneur en benzoate de sodium (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0	101	102	105
t3	101	102	103,90
t6	101	107	108
t9	100	102	104,20
t12	102	103	104,20
t18	98	101,75	105

Résultat test dosage clavulanate de polymère

Les trois graphes ci-dessous représentent la variation de la teneur de clavulanate de polymère en fonctions des mois dans les conditions réelles des trois lots de validation 903092C, 903093C et 903094C.

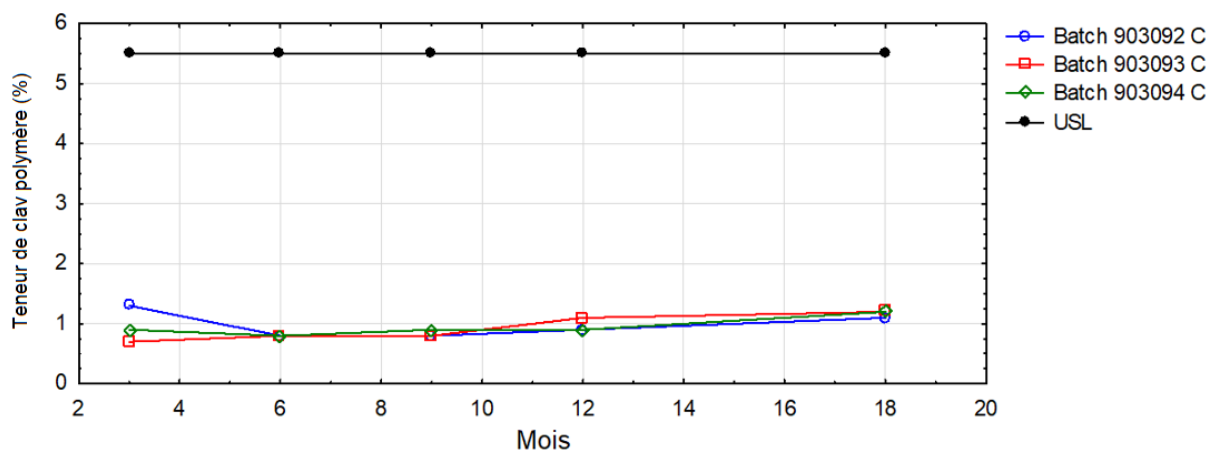


Figure III.12 : Teneur de clavulanate de polymère dans les conditions réelles.

Ce teste présente une norme $\leq 5\%$, on observe que le test de dosage est conforme pour les trois lots de validation. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.14 : Teneur en clavulanate dans les conditions réelles.

Temps	Teneur en clavulanate de polymère (%)		
	903092C	903093C	903094C
t3	1,30	0,65	0,90
t6	0,75	0,75	0,75
t9	0,75	0,75	0,80
t12	0,90	1,25	0,90
t18	1,10	1,50	1,50

III.3.2. Tendance en condition accélérée

Résultat du test pH

La figure III.13 montre la variation du pH en fonction des mois (t_0 , t_3 , t_6), dans les conditions accélérées pour les trois lots de validation. On observe que la norme de pH varie entre 5 et 6,5.

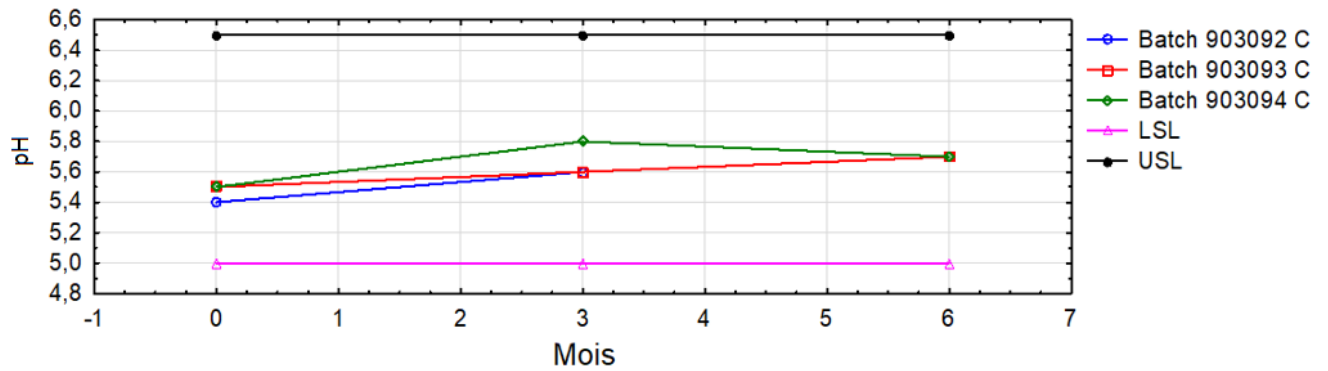


Figure III.13 : Variation du pH dans les conditions accélérées.

Tableau III.15 : Variation du pH dans les conditions accélérées.

Temps	pH		
	903092C	903093C	903094C
t0	5,4	5,5	5,5
t3	5,6	5,6	5,8
t6	5,7	5,7	5,7

Résultat du test KF

Les trois graphes (figure III.14) représentent la valeur de KF en fonction des mois (t_0 , t_3 , t_6) dans les conditions accélérées.

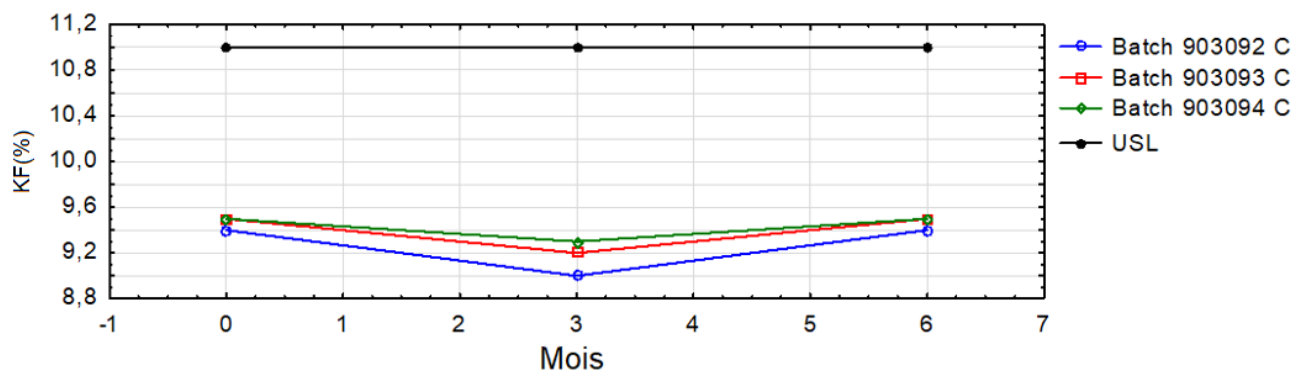


Figure III.14 : Variation de KF dans les conditions accélérées.

Tableau III.16 : Résultat du test KF(%) dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en eau KF (%)		
	903092C	903093C	903094C
t0	9,4	9,7	9,7
t3	9,1	9,2	9,3
t6	9,4	9,7	9,7

Résultat du test MTI

Le graphique ci-dessous représente l'évolution des MTI (%) en fonction des mois (t3 et t6), dans les conditions accélérées pour les trois lots de validation.

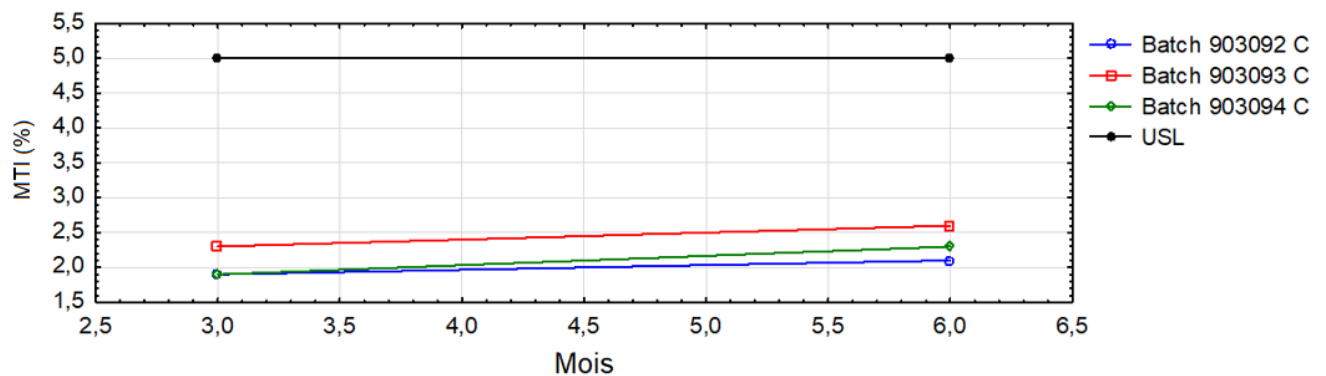

Figure III.15 : Evolution des MTI (%) dans les conditions accélérées.

Tableau III.17 : Résultat du test MTI (%) dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en MTI (%)		
	903092C	903093C	903094C
t3	1,9	2,3	1,9
t6	2,1	2,7	2,3

Résultat test dosage Amoxicilline

Le graphique suivant représente la variation de la teneur de l'amoxicilline (mg/60 ml) en fonction des mois (t0, t3 et t6) dans les conditions accélérée pour les trois lots de validation.

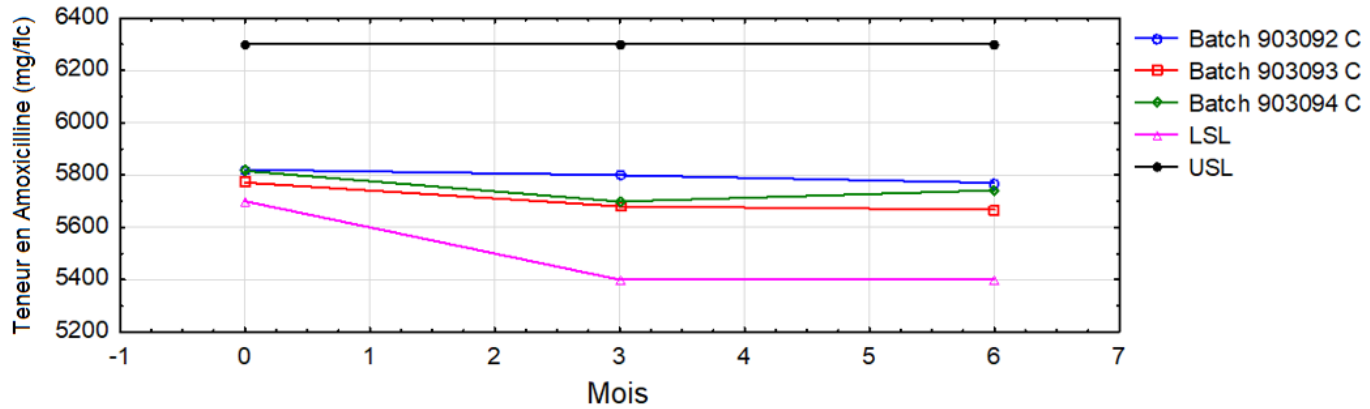


Figure III.16 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions accélérées.

Tableau III.18 : Teneur en Amoxicilline dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en amox (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0	5800	5780	5800
t3	5800	5605	5610
t6	5795	5605	5730

Résultat test dosage Acide clavulanique

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la teneur de l'acide clav en fonction des mois (t0, t3 et t6) dans les conditions accélérées.

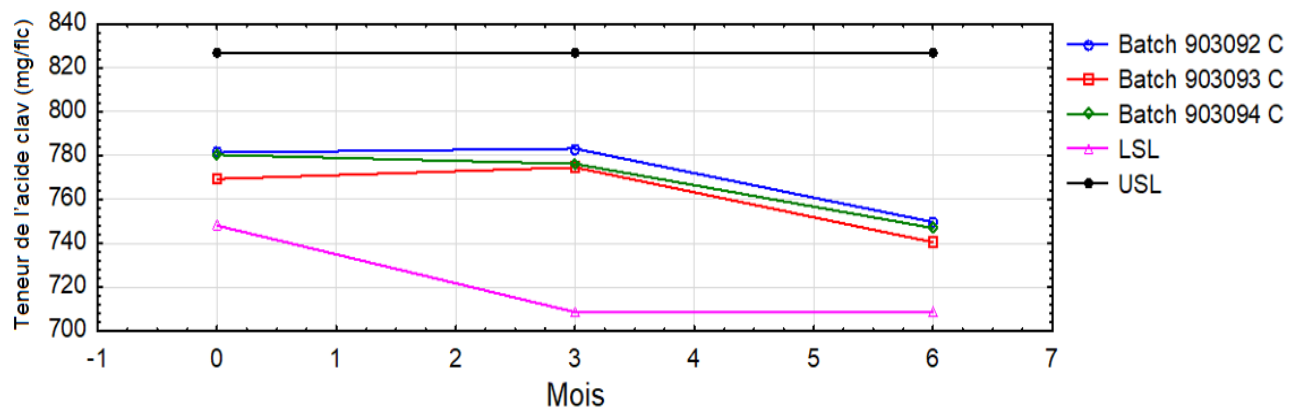


Figure III.17 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions accélérées.

Tableau III.19 : Teneur de l'acide clavulanique dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en acide clavulanique (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0	780	768	780
t3	784	776	776
t6	752	740	752

Résultat test dosage Benzoate de sodium

Le graphique suivant représente la variation de la teneur de benzoate de sodium en fonction des mois (t0, t3 et t6) dans les conditions accélérées.

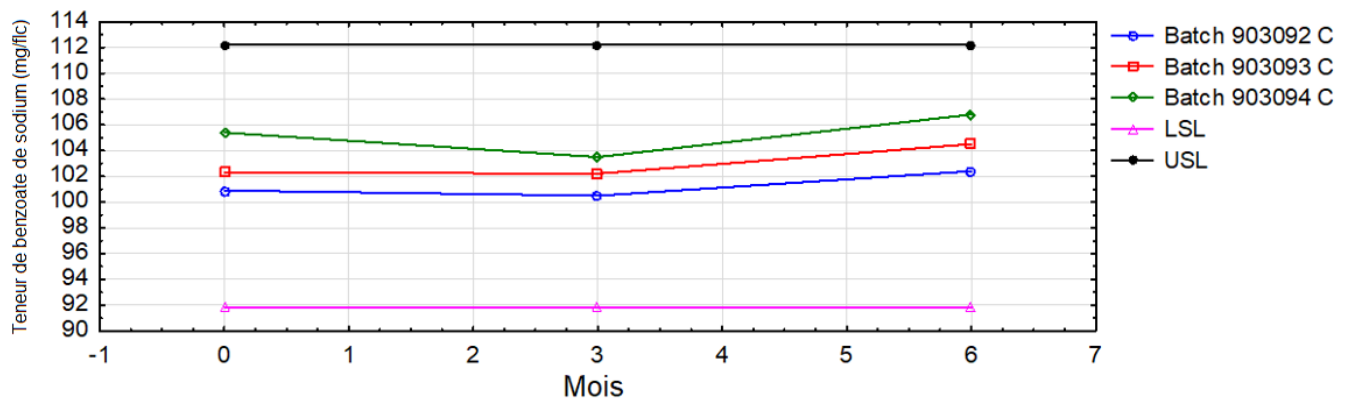


Figure III.18 : Teneur de benzoate de sodium dans les conditions accélérées.

Tableau III.20 : Teneur en benzoate de sodium dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en benzoate de sodium (mg/60 ml)		
	903092C	903093C	903094C
t0	101	102	105,5
t3	100,5	102	103,95
t6	102,5	103,5	107

Résultat test dosage Clavulanate de polymère

Le graphique ci-dessous représente la variation de clavulanate de polymère en fonction des mois (t3 et t6) dans les conditions accélérées.

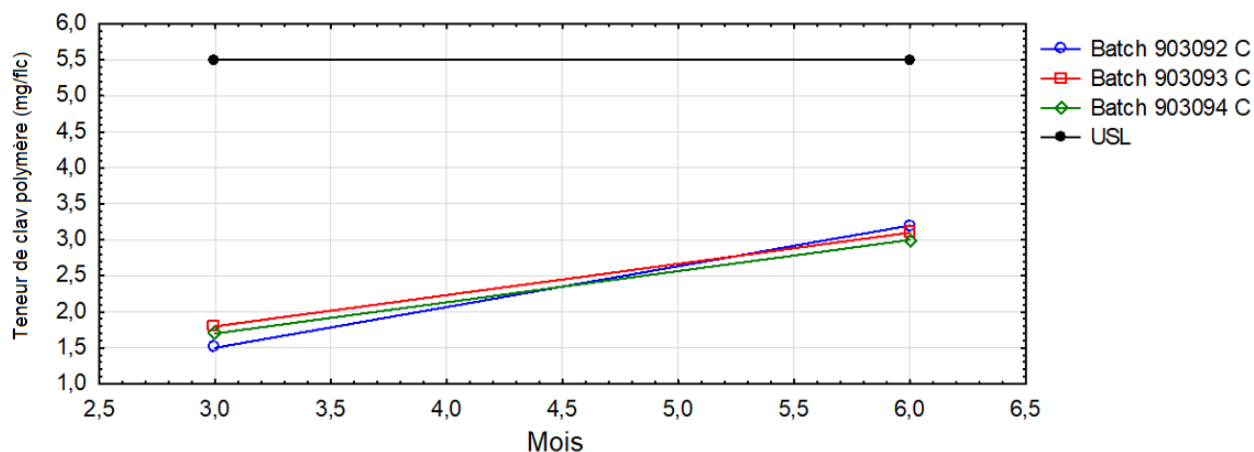


Figure III.19 : Teneur de clavulanate de polymère dans les conditions accélérées.

Le pourcentage de clavulanate de polymère augmente successivement pour les trois lots de validation. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.21 : Teneur en clavulanate de polymère dans les conditions accélérées.

Temps	Teneur en clavulanate de polymère (%)		
	903092C	903093C	903094C
t3	1,5	1,8	1,7
t6	3,3	3,2	3,0

III.3.3. Tendance pour solution reconstituée

Résultat test pH

Le graphique ci-dessous montre l'évolution du pH en fonction de temps (jours) de la solution reconstituée d'Augmentin pour les trois lots de validation. Les valeurs du pH sont situées dans la norme exigée (5 - 6,5).

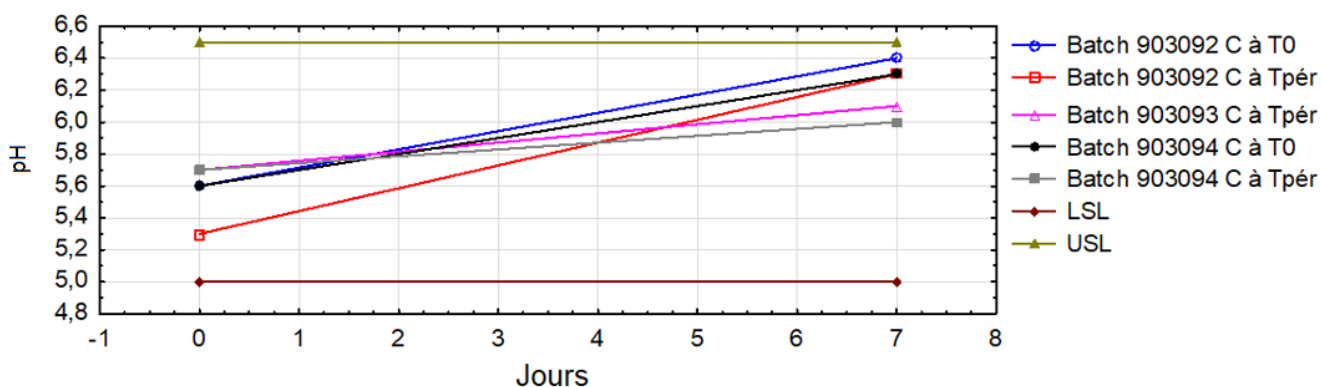


Figure III.20 : Evolution du pH de la solution reconstituée.

Tableau III.22 : Variation du pH en fonction de la solution reconstituée.

Temps		pH		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	5,6	-	5,5
	J7	6,4	-	6,3
tpér	J0	5,3	5,7	5,7
	J7	6,3	6,1	6,0

Résultat test MTI

Le graphique ci-dessous représente la variation de produit de dégradation MTI (%) en fonction des jours de la solution reconstituée pour les trois lots de validation.

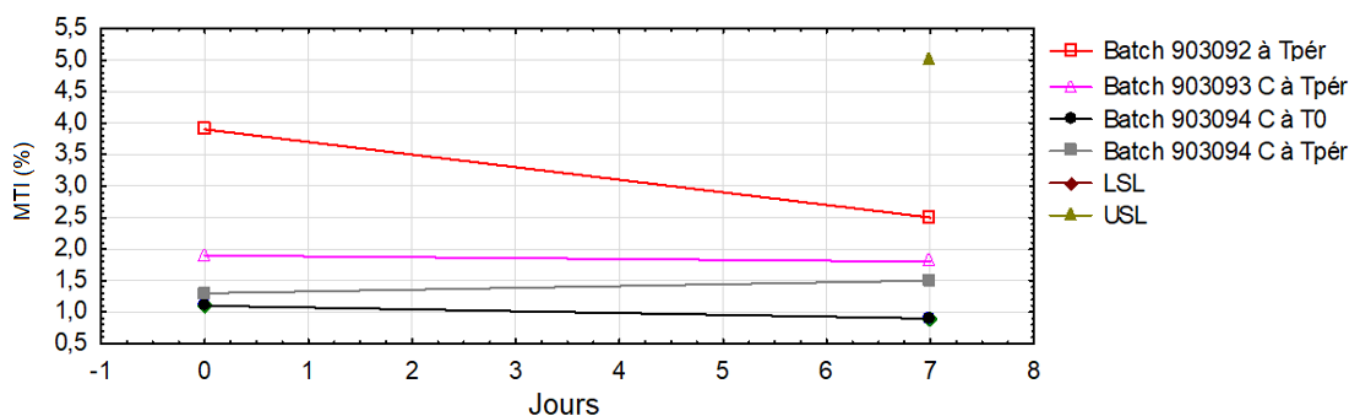

Figure III.21 : Variation des MTI de la solution reconstituée.

Tableau III.23 : Variation de produit de dégradation MTI (%) de la solution reconstituée.

Temps		MTI (%)		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	-	-	1,1
	J7	-	-	0,8
tpér	J0	3,9	1,9	1,3
	J7	2,5	1,8	1,5

Résultat test dosage Amoxicilline

Le graphique ci-dessous représente la variation de la teneur de l'amox en fonction des jours (J0- J7) à t0 et à t péremption, de la solution reconstituée pour les trois lots de validation.

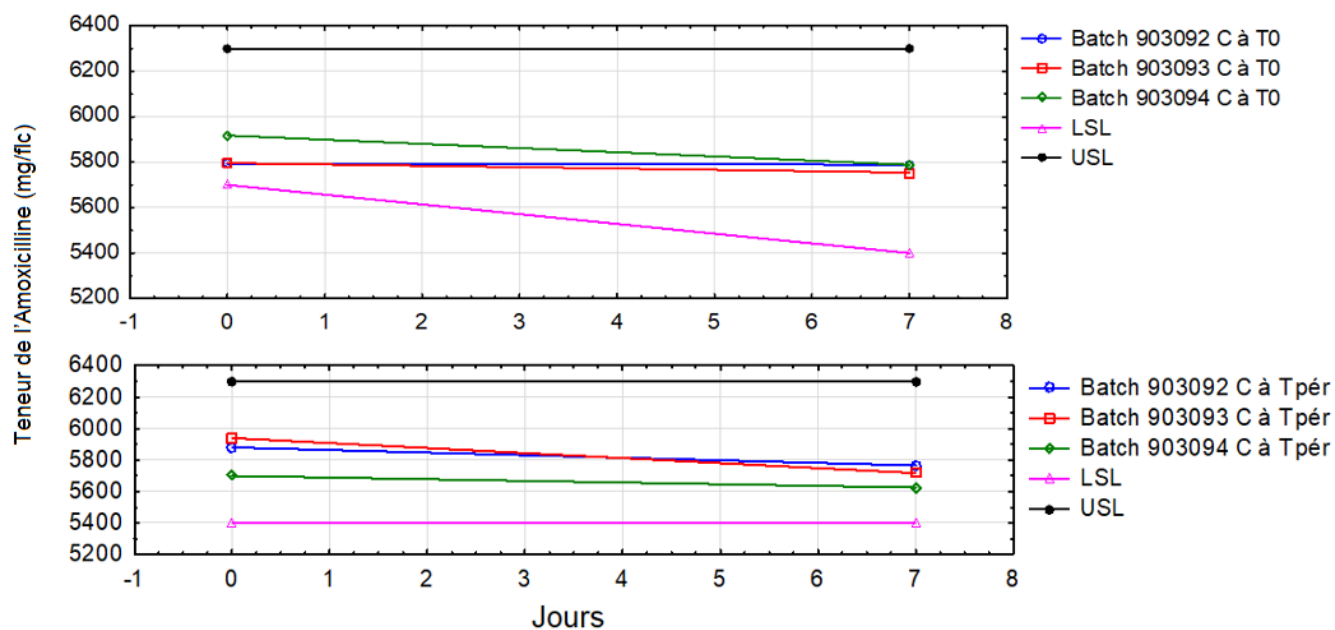


Figure III.22 : Variation de la teneur de l'Amoxicilline de la solution reconstituée.

Tableau III.24 : Teneur de l'Amoxicilline de la solution reconstituée.

Temps		Teneur de l'amox (mg/60 ml)		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	5800	5800	5900
	J7	5800	5790	5800
tpér	J0	5900	5950	5700
	J7	5750	5700	5600

Résultat test dosage Acide clavulanique

La figure ci-dessous représente la variation de la teneur de l'acide clav en fonction des jours (J0 - J7), à t0 et t péremption, de la solution reconstituée pour les trois lots de validation.

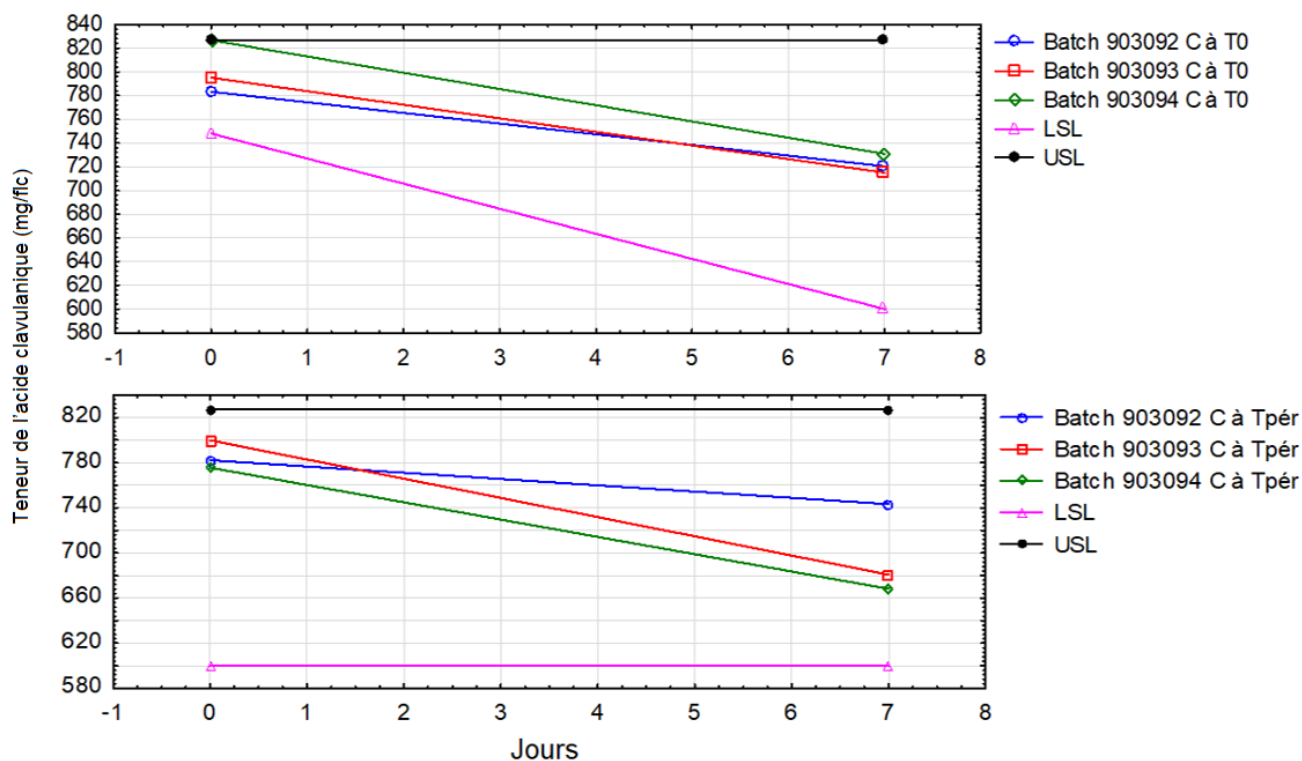


Figure III.23 : Teneur de l'acide clavulanique de la solution reconstituée.

On remarque que la teneur de l'acide clavulanique diminue pour les trois lots. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau III.25 : Teneur de l'acide clavulanique de la solution reconstituée.

Temps		Teneur de l'acide clav (mg/60 ml)		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	781	797	830
	J7	720	720	730
tpér	J0	780	800	780
	J7	760	680	670

Résultat test dosage Benzoate de sodium

La variation de la teneur en benzoate de sodium en fonction des jours (J0 et J7) pour la suspension reconstituée à t_0 et à t péremption est illustrée par la figure III.24.

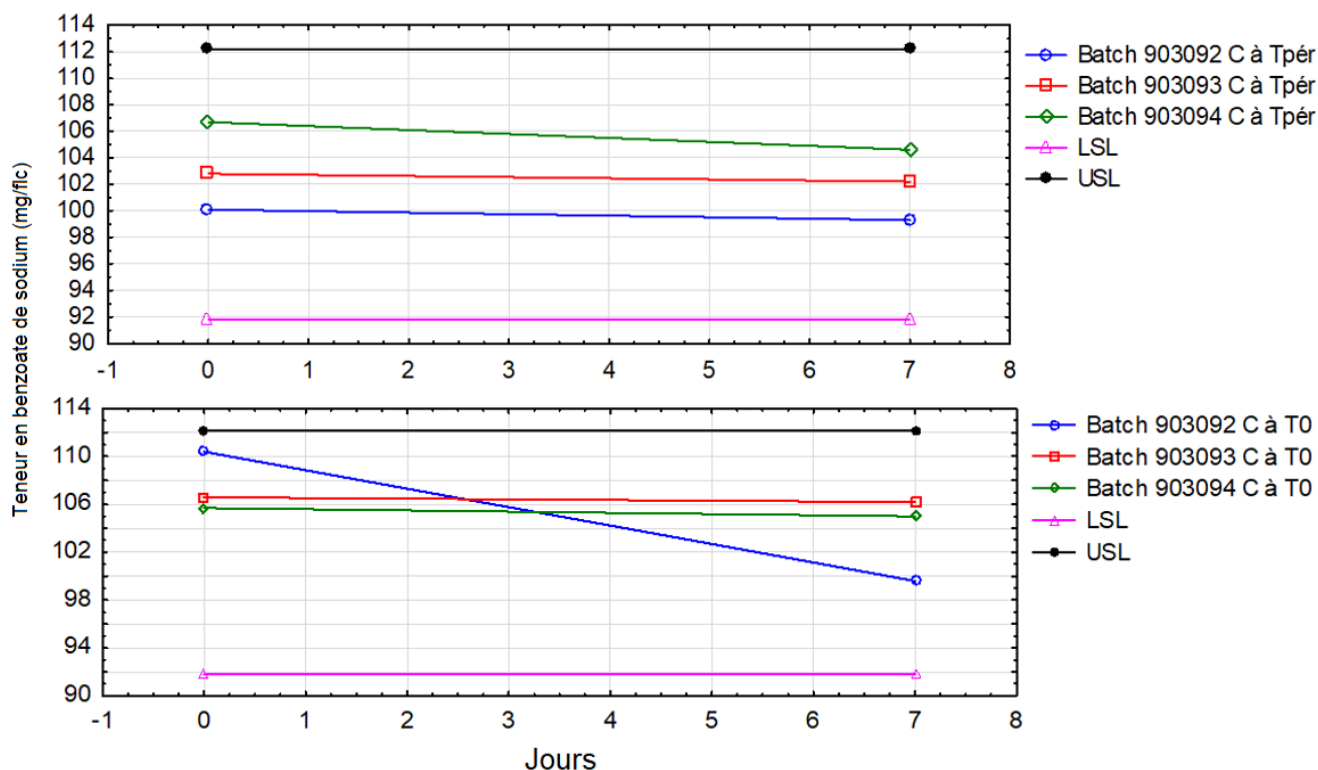


Figure III.24 : Variation de la teneur en benzoate de sodium de la solution reconstituée.

On observe que la teneur en benzoate de sodium à t_0 reste stable pour les deux lots de validation : 903093C, 903094C. À t péremption on note une légère diminution pour les trois lots de validation. Cette diminution due à la décomposition du benzoate de sodium. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.26 : Teneur benzoate de sodium de la solution reconstituée.

Temps		Teneur benzoate de sodium (mg/60 ml)		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	110	106	106
	J7	100	106	106
tpér	J0	100	103	107
	J7	99	102	105

Résultat test dosage Clavulanate de polymère

Le graphique ci-dessous représente la variation de clavulanate de polymère en fonction des jours (J0 et J7) pour la suspension reconstituée à t0 et à t péremption.

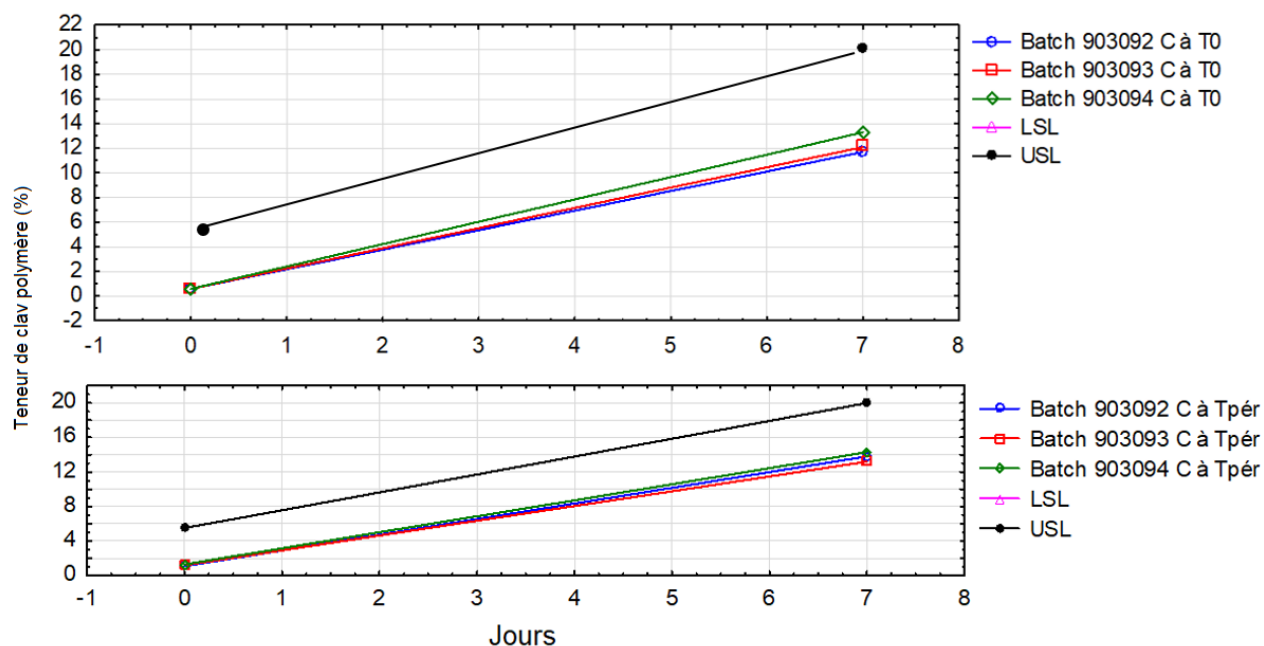


Figure III.25 : Variation de clavulanate de polymère de la solution reconstituée.

On remarque que le pourcentage de clavulanate de polymère augmente successivement pour les trois lots de validation.

Tableau III.27 : Teneur de clavulanate de polymère de la solution reconstituée.

Temps		Teneur de clavulanate de polymère (%)		
		903092C	903093C	903094C
t0	J0	1	1	1
	J7	10	10	13,5
tpér	J0	1	1	1
	J7	13,5	13,5	14

III.4. Discussion des résultats obtenus

III.4.1. Variation du pH

Le test pH est parmi les tests physico-chimiques effectués sur l'Augmentin enfant PPSB 60 ml dans différentes conditions de stockage réelles et accélérées, afin d'assurer sa conformité aux normes exigées pendant toute leur durée de validité.

Les valeurs de pH sont variées en fonction du temps, ce qui est dû à plusieurs facteurs mais ça reste toujours dans la norme [5 - 6,5]. Dans les conditions réelles la valeur maximale de pH est 5,7 alors que la valeur minimale est 5,4 et dans les conditions accélérées la valeur maximale et minimale sont 5,7 et 5,4 respectivement, cette variation des valeurs entre le réel et l'accélééré est expliqué par les conditions de stockage de ces derniers.

Lors de la conservation, plusieurs causes peuvent induire une modification de pH : une dégradation du principe actif lui-même, une dégradation d'un excipient, une interaction contenant/contenu, la diffusion du gaz carbonique ambiant à travers le conditionnement. Ainsi, toute modification du pH marquera une modification de la solution initiale préparée [61].

L'étude de stabilité pour la suspension reconstituée sert à prouver que le produit reconstitué reste stable durant toute sa période d'utilisation, dans le cas de l'Augmentin, sa période d'utilisation est 7 jours ce qui implique la mesure de pH dans cette période. La valeur maximale à t_0 est 5,7 et la valeur minimale est 5,3 alors que à t péremption la valeur maximale et minimale sont 6,4 et 6 respectivement cette variation est normale car le médicament est périmé mais reste toujours dans la norme.

III.4.2. Variation de la teneur en eau

La méthode scientifique Karl Fischer sert à déterminer la teneur en eau d'un échantillon. Très précise et facile à mettre en œuvre, cette technique permet de trouver les plus infimes traces d'eau contenu dans un échantillon donné. Cette mesure extrêmement précise est capable de détecter des traces pouvant aller ppm (partie par million) [62]. En effet, la détermination de la teneur en eau d'un composé est un paramètre important permettant d'évaluer, entre autres, la qualité du produit testé [63]. Dans les conditions réelles la valeur maximale est 9,5% et la valeur minimale est 8,5%, alors que dans les conditions accélérées la valeur minimale est 9,1%, cette augmentation est dû au changement des conditions de stockage. Les conditions d'humidités utilisées lors des études de stabilité sont importantes, ce qui entraîne donc nécessairement un risque de variation de la teneur en eau [64].

III.4.3. Variation du taux de produit de dégradation

L'étude de stabilité ou les tests de dégradations peuvent aussi être manipulés sur les principes actifs afin de prouver la conformité et la pureté de ces derniers. L'Augmentin se compose de deux principes actifs : l'Amoxicilline et l'acide clavulanique, ces deux derniers sont menés à une analyse et dosage de produits de dégradation, le produit de dégradation de l'Amoxicilline est l'acide pénicilloïque. Dans les conditions réelles température et d'humidité relative, la valeur minimale de produit de dégradation est 1,3% et la valeur maximale est 2,3%, pendant que dans les conditions accélérées ou la température et d'humidité relative, les valeurs minimale et maximale de l'acide pinicilloïque sont 1,9% et 2,7% respectivement. Cette variation des résultats est expliquée par les conditions de stockage, dont l'étude de stabilité dans le temps accéléré la vitesse de dégradation de PA est beaucoup grande que dans le temps réels, c'est pourquoi le pourcentage de l'acide pénicilloïque dans les conditions accélérées est important, mais ça reste toujours dans les normes $\leq 5\%$. Le produit de dégradation de la solution reconstituée à t_0 donne une valeur max de 1,1 et une valeur min de 0,8, à t péremption les valeurs max et mini sont 3,9% et 1,3% respectivement. Cette variation est normale car le produit est périmé mais reste toujours dans la norme.

Polymère du clavulanate est le produit de dégradation de l'acide clavulanique, le taux de ce produit de dégradation est déterminé par dosage qui est réalisé avec un détecteur fluorimétrique couplé à un système HPLC. Dans les conditions réelles la valeur maximale est 1,3% est la valeur minimale est 0,65%, tandis que dans les conditions accélérées les valeurs max et min des polymères du clavulanate sont 3,3% et 1,5% respectivement. Ces variations sont toujours expliqués par les conditions de stockage (température et humidité) qui sont importantes dans le temps accéléré et donc influencé le taux de produit de dégradation mais ça reste toujours dans la norme $\leq 5,5$.

Dans le cas de la solution reconstituée la variation de taux de produit de dégradation à t_0 est entre 0,1% et 3,5%, à t péremption les valeurs max et min sont 14% et 1% respectivement. A t_0 le produit est analysé avant la mise en stabilité donc avant le mettre aux conditions de stress, tandis que à t péremption le produit est déjà périmé et dégradé, et cela explique les variations des résultats mais ça reste dans les normes exigées.

III.4.4. Variation de la teneur en principe actif

Dans le cadre d'une étude de stabilité, il est important de prendre en considération tous les paramètres permettant de vérifier que la préparation a préservé l'intégralité de ses propriétés

initiales pendant toute la durée de sa conservation. Une simple définition de la stabilité basée sur une variation de concentration en principe actif [61].

Dans les conditions réelles et accélérée la variation de la teneur en amoxicilline des trois lots est proche de 5800 mg/60 ml. Cette variation change au cours du temps mais reste toujours dans les normes : la valeur max de la teneur en amox est 8900 mg/60 ml et la valeur min 8700 mg/60 ml, la variation de la teneur en acide clav est entre la valeur max 810 mg/60 ml et la valeur min 760 mg/60 ml. En outre, on la variation de la concentration en conservateur qui augmente et diminue au cours des échéances mais reste toujours dans les normes.

L'augmentation de la concentration en principe actif laisse supposer une diminution du solvant dans lequel le composé est dilué, l'hypothèse d'une diffusion de vapeur d'eau vers l'extérieur du contenant est envisagée. Ainsi il sera important de vérifier que le choix du ou des matériaux constitutifs du conditionnement de la préparation est (sont) adapté(s) aux conditions de conservation. Si c'est le cas, l'intégrité du conditionnement devra être vérifiée, celle-ci peut avoir été modifiée pendant la durée de conservation de la préparation [61].

La perte en principe actif est associée à la présence de produits de dégradation : le principe actif subit une dégradation chimique au sein de la préparation. Il peut s'agir de phénomènes d'hydrolyse, photolyse,.... Le suivi des autres paramètres physicochimiques (pH, changement de couleur) pourra permettre de confirmer cette dégradation et d'en interpréter le mécanisme. L'origine sera mise en évidence par les conditions de conservation de la préparation concernées par cette instabilité (exemple : l'humidité ou la température). Quoiqu'il en soit toute perte en principe actif supérieure à 10% associée à la présence de produits de dégradation, même en très faible quantités, amène à considérer la préparation comme instable dans les conditions étudiées. Concernant la solution reconstituée à t_0 et à t péremption, la variation de la teneur en principes actifs et en conservateur diminue au cours du temps. Entre J0 et J7 on observe une diminution de la teneur en amoxicilline, en acide clavulanique et en conservateur, cette diminution due à leur décomposition et à l'apparition des produits de dégradation.

III.5. Interprétation des résultats

L'examen des résultats de stabilité de l'Augmentin 100mg /12,5mg/ml PPSB flacon de 60 ml lots 903092C, 903093C et 903094 en conditions réelles et accélérées ainsi que l'étude de la solution reconstituée donne des résultats satisfaisants :

- ✓ L'aspect et la couleur restent conformes aux spécifications définies.
- ✓ Le test de pH, teneur en eau sont conformes aux spécifications définies.

- ✓ Le dosage des deux principes actifs « amoxicilline », « Acide clavulanique » et le conservateur « Benzoate de sodium » reste conforme aux spécifications définies.
- ✓ Le contrôle des produits de dégradation (clavulanate de polymère et MTI) reste conforme aux spécifications définies.
- ✓ Aucune investigation analytique n'a été identifiée au cours de leurs durées de validité.
- ✓ Les contrôles n'ont pas été effectués pour L'échéance t18 mois vue que le produit fabriqué en Mars 2019 et mis en stabilité en 14/10/2019 donc il est arrivé à sa date de péremption [64].

Conclusion : Les lots 903092C, 903093C et 903094C de validation CRSF d'Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml PPSB flacon de 60 ml : sont stable durant leurs période de validité pour les paramètres contrôlées (caractères, pH, coloration, dosages des principes actifs et des conservateurs) [65].

Conclusion et perspectives

Conclusion et Perspectives

Le présent travail a été réalisé au sein du laboratoire de contrôle qualité Glaxo-Smith-Kline GSK. Il vise principalement à développer les compétences et la maîtrise des processus de contrôle qualité de l'antibiotique « Augmentin PPSB 60ml 125/100mg » ainsi que la vérification de la stabilité du produit fini jusqu'à sa date de péremption.

Pour atteindre cet objectif, une vigilance permanente ainsi qu'une mise en place de points de contrôle pertinents sont nécessaires. Différentes techniques d'analyses physicochimiques (HPLC, FTIR, pH, test KF, etc.) ont été effectuées sur le produit fini, les principes actifs et les excipients venant du lot commercial d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml N° 103022. Les résultats obtenus ont permis de démontrer que ce dernier est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne et principalement les normes fixées par la société GSK.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons abordé la question relative à la stabilité du produit fini. Dans le domaine pharmaceutique, l'évaluation de la stabilité d'un médicament est possible grâce à une étude tout au long de sa durée de vie, en le soumettant à des conditions de températures et d'humidité précises élaborées par la conférence internationale d'harmonisation «ICH ». Les résultats de cette étude réalisés dans des conditions réelles de température et d'humidité relative ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, et HR $60\% \pm 5\%$), ainsi que dans des conditions accélérées ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, et HR $75\% \pm 5\%$), sur la solution reconstituée et sur la poudre des lots N° 903092C, 903093C, 903094C, démontrent clairement qu'Augmentin PPSB 60 ml est inaltérable dans le temps, répondant ainsi aux normes de la GSK.

Quant aux produits de dégradation des deux principes actifs, à savoir : l'Amoxicilline et l'acide clavulanique (MTI, et clones polymères respectivement) d'Augmentin PPSB 60 ml. Les résultats enregistrés montrent des valeurs très faibles, en dessous de la norme supérieure exigée, soit 5% et 5,5% respectivement.

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 dosage des principes actifs, des excipients et même des produits de dégradation vers des techniques plus récentes (LCMS/MS, ATR-FTIR, etc.) de façon à avoir des résultats plus précis et en un temps court.

Références bibliographiques

- [1] RAFA A. TAIB Kh., Suivi de fabrication, contrôle physicochimique et microbiologique du médicament générique precortyl® 5 mg, 2017.
- [2] AIACHE J.M, AIACHE S et RENOUX R, «Initiation à la connaissance des Médicaments» Masson, Paris ,2e édition, p 24, 1995.
- [3] Etude des interactions physicochimiques des bêtabloquants avec les excipients, INSAT, Dahmen W., 2013.
- [4] Dossier interne GSK, 2012.
- [5] Makedhi M., GlaxoSmithKline Lancement de l'usine d'antibiotiques boudouaou. El Watan, 2005.
- [6] Gouraud, A., Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, p 8-42-43-48, 2012.
- [7] Pharmacopée Européen, 2014.
- [8] Définition du Code de la Santé Publique, Article L 5111-1 actualisé JO du 27/02/2007.
- [9] Jonathan Goole « Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles, 2008.
- [10] Dangoumau J., Fourrier R-A., Haramburu F., Latry K., Miremont S-G., Molimard M., Moore N., Titier K., Pharmacologie générale, Université Victor Segalen, Bordeaux 2, p 3, 2006.
- [11] <https://promotion20162019.files.wordpress.com/2016/10/lesformespharmaceutiques.pdf>
- [12] Pf SAID A., Cours « les substances naturelles d'origines végétale pharmacognosie », Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi, 2017.
- [13] Gabriel G., « L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse », 2ème édition, 2013.
- [14] Talbert M., Willoquet G, et Gervais R., « Le guide pharmaco clinique », Wolters Kluwer France., p 1043, 2009.
- [15] DAMMAN DEBBIH O., « Sources de molécules thérapeutiques », Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi, 2018.
- [16] <http://www.miracosta.cc.ca.us/mcbc/pw/b2bglossary.htm>
- [17] The Biotech Life Sciences Dictionary, <http://www.eurodoctor.it/biotech.html> 06/05/2019.
- [18] Mme MAHDI F., Cours de « Pharmaco-cinétique », Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi. 2018.
- [19] Aérosols-doseurs et inhalateur de poudre sèche : 10 idées reçues au banc d'essai, [vidal.fr](http:// Vidal.fr), 05/2016.
- [20] Les différentes formes pharmaceutiques, Ordre des pharmaciens du Québec, 01/2019.

- [21] Dr Liguori, Les formes pharmaceutiques, 10/2016.
- [22] Contrôle qualité au laboratoire : comment être le plus efficace, site : <https://blog.aqmanager.com/contrôle-qualité-laboratoire>.
- [23] Word Health Organisation, 2016.
- [24] Guide de : Bonnes Pratiques de Fabrication, chapitre I, p 15-19, 2011.
- [25] Vadeville P., « Gestion et contrôle de la qualité », Association Française de Normalisation, Edition Masson, Paris, p 134, 1983.
- [26] Albert L, Coeur A, Lespagnol C, et Lesieur D., « Chimie des médicaments, Tome 1 », Paris, p 234-324-403, 1974.
- [27] Documentation interne : procédure contrôle qualité Augmentin PPSB MC009/2017.
- [28] Lambert, R., L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique : exemple d'application des méthodes d'amélioration continue pour affiner la traçabilité des produits sur un site dépositaire pharmaceutique. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, Nancy, p 106, 2013.
- [29] EUDRALEX vol. 4 - Medicinal Products for Human & Veterinary use – GMP PIC scheme - PE009-5 - Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Product - technical Report Series 937 - 40th, WHO2006 - expert committee on specifications for pharmaceutical preparations J. Morenas - AFSSAPS- séminaire SFSTP 2006 - inspections et audits : clés de réussite et perspectives de progress.
- [30] Laboratoire UFAG réalisé en suisse 2018, Etude de stabilité pour l'industrie pharmaceutique site : <http://www.ufag-laboratien.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/tests-de-stabilité/>
- [31] GlaxoSmithKline. Document interne : LAB-019/05.
- [32] Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM, Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2015. Saint-Maurice : Institut Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- [33] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information, 10 janvier 2017, Site : <http://ansm.sante.fr/s-informer>
- [34] AGIM Compendium Site : <http://sites.uclouvain.be/facm2/tulkens/FARM2146/documents/01-notice-Augmentin>, AGIM, 2001.
- [35] <https://www.notretemps.com/sante/antibiotiques-familles,i4612>.

- [36] Documentation interne : dossier antibiotiques, GSK, 2014.
- [37] Le dictionnaire. 87^{ème} éditions Vidal, France, p 213-214, 2011.
- [38] Dossier technique d'Augmentin, GSK, 2010.
- [39] Pharmacopée européenne, 2013.
- [40] Pharmacopée européenne 10.0
- [41] USP. Monographs USP 38 : Clavulanate. p 2855-2857, 2013.
- [42] Pharmacopée européenne, 2017.
- [43] BSA division support aux métiers de bouche. (). Vol.1, N°3. Montréal, Québec. p 2, 2009.
- [44] WHO. (2000). Site: http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad26_rev_1.pdf.
- [45] MULTON J-L. Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. Sciences et Techniques alimentaires. Tec § Doc, Lavoisier. 1992, p 45-54-59-61-73-316-318-330.
- [46] F-COEI-1-PVPP <https://www.oiv.int/public/medias/4035/f-coei-1-pvpp>
- [47] Documentation interne : GDS21 / IPI11 (SI), GlaxoSmithKline, 2013
- [48] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM, 2016. Site: <http://www.ansm.sante.fr>
- [49] Judith H-D., April H-V. Guide des médicaments. 3^{ème} édition ERPI (Editions du Renouveau Pédagogique Inc), Canada. p 1427, 2008.
- [50] Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque. En odontostomatologie. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy 1. Faculté de chirurgie dentaire, Milan, p 36-37, 2003.
- [51] GlaxoSmithKline (2014). Documentation interne : procédure de prélèvement US-Qual-039/002.
- [52] GlaxoSmithKline (2016). Dossier technique.
- [53] GlaxoSmithKline (2014). Dossier interne.
- [54] Paoletti, CL., Schlumberger et Nogues. Produits pharmaceutique. Chicago : presses documentaires, p 280, 2011.
- [55] Beljean-Leymarie, M., Dubost, J., Galliot-Guilley, M., Chimie analytique. Edition : Elsevier Masson, Paris, p 151, 2006.
- [56] Wojtkowiak, B et Chabanel, M., Spectrochimie Moléculaire. Technique et Documentation, 2007.
- [57] Audigié, C-L., Dupont, G., Zonszain, F., Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs Paris tome 1, p 44, 1995.
- [58] GSK MAYENNE, Document interne, Référence SOP-00-003/2006.

- [59] J.D. Schuttlefield, V. H. Grassian, ATR–FTIR Spectroscopy in the Undergraduate Chemistry Laboratory: Part I: Fundamentals and Examples, *Journal of Chemical Education* 85, p 279, 2008.
- [60] R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, fifth edition, John Wiley & sons, 1991.
- [61] *Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations*. Coord. V. Sautou. 1ère éd. SFPC/GERPAC, 2013.
- [62] SERVICE & INDUSTRIE 2021. <http://www.service-industrie.fr/methode-karl-fischer-quesaco.html>.
- [63] <https://www.analytice.com/methode-karl-fischer-determination6teneur-eau-laboratoire/>
- [64] HAL Id : dumas-00926935.
- [65] GlaxoSmithKline document interne : RAP-210.

Annexe

Annexe 01 : Préparation des solutions utilisées pour le dosage de MTI Solution nitrate mercurique.

Solution nitrate mercurique 0,02 M

A partir d'une solution mercurique 0,05M, une dilution de 400 ml est effectuée dans 1000 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de mercurique à 0,02M.

Hydroxyde de sodium 1M

Dans une fiole de 100ml, environ 4 g de NaOH est introduit.

Tampon borate pH 9,0

Dans une fiole de 1litres, une masse voisine de 6,2 g de d'acide borique (H_3BO_3) est dissoute dans 500 ml d'eau purifiée, la solution est alcalinisée avec 105 g d'hydroxyde de sodium (NaOH 1M) à pH = 9, complété le volume à 1000 ml et agité sur agitateur magnétique.

Tampon acétate pH4,6

Dans une fiole de 1L, une masse voisine de 54 g de sodium acétate tri hydraté est dissoute dans 500 ml d'eau purifiée, la solution est acidifiée avec 22,85 ml d'acide acétique (CH_3COOH), complété le volume à 1000ml avec le même solvant et agité sur agitateur magnétique.

Tampon Imidazole pH 5,7

Dans une fiole de 250 ml, environ 10 g d'Imidazole est introduit. Le pH de la solution est ajusté avec d'acide nitrique à pH 5,1.

Solution de sulfate ferreux

Dans une fiole de 500 ml, environ 13,90 g de sulfate ferreux est introduit. 3/4 de volume de l'eau est rempli avec de l'eau purifiée, agité jusqu'à la dissolution complète. Ajusté au trait de jauge.

Annexe 02 : Masse des 20 flacons de lot 103022

N° Echantillon	Ech pleins (g)	Ech vides (g)	Contenu (g)
D1	89,3881	78,7995	10,5886
D2	88,9911	78,5984	10,3927
D3	89,2327	78,8069	10,4258
D4	88,9544	78,5153	10,4391
D5	89,0992	78,5597	10,5395
D6	88,9558	78,2623	10,6935
D7	88,8910	78,6462	10,2448
M1	88,7702	78,1543	10,6159
M2	88,9828	78,9558	10,0270
M3	88,9731	78,4961	10,4770
M4	89,4744	78,8023	10,6721
M5	88,9415	78,5180	10,4235
M6	88,9373	78,6444	10,2929
F1	88,7757	78,4093	10,3664
F2	89,1326	78,4723	10,6603
F3	88,5635	77,9815	10,5820
F4	88,9019	78,5215	10,3804
F5	88,8533	78,4727	10,3806
F6	89,5451	78,4210	11,1241
F7	88,9632	78,5484	10,4148

1/ Vérification exactitude des données introduites

Moyenne ech pleins	89,01635
Moyenne ech vides	78,52930

2/ Vérification du poids moyen

MM Théo (g)	10,43	
MM Théo $\pm$ 5%	9,9085	10,9515
MM (g)	10,4871	
Résultat MM	MM Conforme	

Annexe 03 : Vérification uniformité de masse

Norme	T1	9,70	11,27
	T2	8,91	12,06
N° valeurs hors T1		0	
N° valeurs hors T2		0	
Résultat UM		UM Conforme	