

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté de science de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie appliqué

قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant

**Domaine :** Sciences de la nature et de la vie

**Filière :** Biotechnologie

**Spécialité :** Biotechnologie et Contrôle Qualité

**Thème :**

**Etude de la qualité physico-chimique et microbiologique d'un médicament  
générique : BIOPAMOX 500mg.**

**Présenté par :**

Youbi Kamar Ezamane

Le 19/06/2023

**Membre de jury d'évaluation :**

**Président de jury :** Pr. Kacem Chaouche Nouredine (Professeur-UFM Constantine 1)

**Rapporteur :** Dr. Halmi. Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1)

**Examineur :** Dr. Azzouz Sarah (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1)

**Responsable de stage :** Mme Touati Ilhem (Chef du laboratoire Contrôle qualité)

**Année universitaire : 2022/2023**

## **Remerciement**

Tout d'abord, je voudrais remercier Dieu tout-puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données au fil des années.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à notre encadreur Dr. Halmi.Sihem et à notre responsable de stage Mm.Touati.Ilhem d'avoir abordé ce sujet en premier et pour leur encadrement constant tout au long de la réalisation de ce projet fin d'étude et qui n'ont jamais cessé de me donner leurs conseils.

Nos remerciements s'adressent également à Mr Kacem Chaouche Nouredine, chef de département de Biologie appliquée, et professeur à l'université Mentouri Constantine 1 et Mme Azzouz Sarah Docteur à l'université Mentouri de Constantine 1, qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Mes remerciements particuliers vont à Mr El Akel Mohammed Amin (superviseur des services de validation) pour leur soutien tout au long de mon stage.

Je tiens à remercier sincèrement tous ceux qui ont contribué à l'élaboration et à la réalisation de ce mémoire, ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier tous les enseignants de notre département qui ont contribué à notre formation.

## **Dédicace**

A qui puis-je dédier ce travail si ce n'est à mes très chers parents, dont le sacrifice, la tendresse, l'amour la patience, le soutien, l'aide et les encouragements sont le secret de ma réussite. Sans eux, je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui.

Je dédie le travail également :

A mes très chers sœurs : Hirou – Mimi

A mes très chers frères

A mes neveux et nièces et toute la grande famille

A mes sœurs d'âme : Noura - Hadil – Hayem – Nour – Rayen.

A tous mes enseignants, du primaire jusqu'à un niveau supérieur

A tous mes amis et mes collègues de promotion 2018.

**Table des matières**

Liste des figures .....	VIII
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des abréviations .....	IX
Introduction générale.....	1
Partie 1 : Synthèse bibliographique .....	1
Chapitre 1 : Généralité sur les médicaments.....	1
1. La pharmacologie.....	2
1.1. Définition .....	2
2. Le médicament.....	3
2.1. Définition .....	3
2.2. Origine de médicament .....	3
2.3. La composition du médicament.....	4
2.4. Classification du médicament .....	6
2.5. Dénomination du médicament.....	7
2.7. Mode d'administration des médicaments.....	9
Chapitre 2 : Assurance qualité.....	1
1. La qualité.....	14
2. Assurance qualité .....	14
2.1. Définition .....	14
2.2. Définition de la norme ISO .....	15
2.3. La norme ISO 9001 .....	15
3. Gestion de qualité.....	16
4. Les bonnes pratiques de fabrication .....	16
5. Les bonnes pratiques de laboratoire .....	17
6. Les références de la qualité du médicament BIOPAMOX.....	17
6.1. La pharmacopée européenne .....	17
6.2. USP.....	18
7. L'autorisation de la mise en marché (AMM).....	18
8. Contrôle qualité des médicaments.....	18
8.1. Contrôle qualité physico-chimique.....	18
8.2. Contrôle microbiologique .....	19

9. L'auto inspection.....	19
10. Stabilité des médicaments.....	19
<b>Chapitre 3 : BIOPAMOX.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Les antibiotiques .....</b>	<b>21</b>
1.1. Définition.....	21
1.2. Classification des antibiotiques.....	21
<b>2. BIOPAMOX 500 mg gélules.....</b>	<b>24</b>
2.1. Classification pharmaco-thérapeutique.....	24
2.2. Composition du médicament.....	25
2.3. Mode d'action et pharmacologie clinique.....	26
2.4. Propriété pharmaceutique.....	26
2.5. Utilisation clinique .....	27
2.6. Indication thérapeutique.....	27
2.7. Contre-indication.....	28
2.8. Effets indésirable.....	28
2.9. Comment prendre ce médicament .....	28
<b>Partie 2 : Partie expérimentale.....</b>	<b>30</b>
<b>Chapitre 1 : Matériel et méthodes.....</b>	<b>31</b>
1. Lieu de réalisation du travail.....	30
1.1. Présentation de l'industrie pharmaceutique BIOCARE.....	30
1.2. Description du département de contrôle de qualité BIOCARE.....	31
1.3. Les activités de BIOCARE .....	32
2. Matériel du travail .....	33
3. Méthodes .....	33
3.1. Contrôle physicochimique du produit finis BIOPAMOX Amoxicilline 500mg.....	33
3.2. Contrôle qualité microbiologique.....	44
<b>Chapitre 2 : Résultats et discussion : .....</b>	<b>46</b>
1. Contrôle physicochimique du produit finis BIOPAMOX Amoxicilline 500mg.....	46
1.1. Aspect macroscopique (Description).....	46
1.2. Contenu moyen et uniformité de contenu .....	46
1.3. Identification et dosage du PA Amoxicilline dans le produit BIOPAMOX 500mg.....	48
1.4. Test de dissolution .....	54
1.5. Variation de masse.....	55

2. Résultats du contrôle microbiologique .....	57
Conclusion et perspectives .....	60
Résumé .....	61
Références bibliographiques .....	64
Annexe .....	68

## Liste des figures

Figure 1 : Les origines des médicaments.....	5
Figure 2 : Les différentes formes d'administration, parentérale.....	13
Figure 3 Représentation de la structure de la norme NF EN ISO 9001:2015 dans le cycle PDCA.....	15
Figure 4 : Schéma simplifié de l'enveloppe cellulaire d'une bactérie gramme négatif .....	23
Figure 5 : BIOPAMOX 500mg.....	24
Figure 6 : La structure chimique de l'amoxicilline tri hydraté.....	25
Figure 7 : Schéma générale de devenir le médicament dans l'organisme .....	27
Figure 8 : Logo du BIOCARE .....	30
Figure 9 : Position géographique de l'unité BIOCARE .....	31
Figure 10 : BIOPAMOX 500mg .....	33
Figure 11 : Le contenu moyen par la balance analytique .....	34
Figure 12 : HPLC de marque Waters e2695.....	35
Figure 13 : Préparation de la phase mobile.....	36
Figure 14 : Le système de filtration.....	36
Figure 15 : Les solutions d'échantillons et de standard .....	37
Figure 16 : Ultrason de marque BRANSON .....	37
Figure 17 : Les positions du VIAL dans l'HPLC .....	38
Figure 18 : La colonne 4-mm*25-cm; 10 micromètre Packing L1 .....	38
Figure 19 : Dissolu-test de marque ERWEKA .....	40
Figure 20 : Le milieu de dissolution, panier et les gélules dans les godets .....	41
Figure 21 : Spectrophotomètre UV-Visible.....	42
Figure 22 : Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boite de pétrie).....	44
Figure 23 : Le milieu TSB GTS GSC avant l'incubation.....	45
Figure 24 : Chromatogramme du dosage de PA dans la solution standard .....	48
Figure 25 : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon 1 .....	49
Figure 26 : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon 2 .....	50
Figure 27 : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon 3 .....	51
Figure 28 : Chromatogramme de DIL Tampon pH 5.....	52
Figure 29 : Milieu Gélose MacConkey après l'incubation.....	57
Figure 30 : Gélose Sabouraud Chloramphénicol Témoin après incubation .....	57

Figure 31 : Gélose Sabouraud Chloramphénicol, bouillon trypticase de soja et Lecithine  
Témoin après incubation.....57

Figure 32 : Gélose Sabouraud Chloramphénicol, bouillon trypticase de soja et Lecithine après  
incubation.....58

Figure 33 : Gélose trypticase de soja témoin après incubation.....58

Figure 34 : Gélose trypticase de soja avec l'échantillon après l'incubation.....58

.

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Les origines des médicaments .....	4
Tableau 2 : Les différentes classes des antibiotiques.....	21
Tableau 3 : L'identification du BIOPAMOX .....	24
Tableau 4 : propriété physico-chimique de l'amoxicilline .....	25
Tableau 5 : Les conditions chromatographiques (HPLC) .....	35
Tableau 6 : La séquence d'injection(les positions du Vial sur HPLC) .....	39
Tableau 7 : Les conditions opératoires du dissolu-test.....	40
Tableau 8 : Les conditions et les valeurs d'acceptation du Variation de la masse .....	43
Tableau 9 : Les normes d'acceptation de la variation de masse .....	43
Tableau 10 : Aspect des gélules BIOPAMOX Amoxicilline 500mg.....	46
Tableau 11 : Les masses individuelles de 20 gélules BIOPAMOX amoxicilline 500mg .....	46
Tableau 12 : Contenu moyen des gélules BIOPAMOX amoxicilline 500mg .....	47
Tableau 13 : Uniformité de contenu des gélules BIOPAMOX amoxicilline 500mg.....	47
Tableau 14 : Identification du principe PA Amoxicilline dans les solutions des échantillons avec le temps de rétention de chaque chromatogramme .....	52
Tableau 15 : Facteur de symétrie des échantillons pour le dosage de principe actif Amoxicilline.....	53
Tableau 16 : RSD des échantillons pour le dosage de principe actif Amoxicilline .....	53
Tableau 17 : Le dosage du PA en % et critère d'acceptation des résultats.....	53
Tableau 18 : Absorbance de principe actif Amoxicilline par UV-Visible .....	54
Tableau 19 : Résultats de la dissolution et critère d'acceptation .....	54
Tableau 20 : La masse individuelle de 10 gélules avec le contenu de BOPAMOX Amoxicilline 500 mg .....	55
Tableau 21 : Les résultats de Xi de 10 gélules.....	55
Tableau 22 : Résultats de variation de masse .....	56

## Liste des abréviations

AMX : Amoxicilline.

Abc : Absorbance

BMC: Bouillon macConkey.

BTS: Bouillon trypticase de soja.

° C : Degré Celsius.

DGAT : Dénombrement de Germe Aérobic Total.

DMLT : Dénombrement de Moisissures et Levures total.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

DIL : Diluant

Ech : Echantillon

GTS: Gélose trypticase de soja

GSC: Gélose sabouraud chloramphnicol

GMC: Gélose MacConkey

h : heure

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

mg : milligramme

Min : minutes.

µm : micromètre.

µl : microlitre.

nm : nanomètre.

P.A : Principe Actif.

p/v : Le poids / le volume.

RCP : Réunions de concertation pluridisciplinaire.

RSD : Standard de déviation relative.

TSA : Tryptocase de soja agar.

TSB : Bouillon trypticase de soja.

tpm : Toure par minute.

UFC : Unité formant colonie

USP : Pharmacopée américaine

UV : Spectrophotomètre d'Ultraviolet

## **Introduction générale**

Les malades ont besoin de médicaments qui doivent être de haute qualité et répondre aux normes réglementaires pour garantir leur efficacité, leur sécurité et leur fiabilité pour les patients. Les usines pharmaceutiques sont lourdement gardées pendant leur fabrication et avant leur commercialisation. Ils effectuent de nombreuses analyses physico-chimiques et microbiologiques dans le but de vérifier et d'assurer la qualité des résultats et détecter les erreurs et les corriger.

Le contrôle de qualité des médicaments est une étape cruciale dans la fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques tout en respectant les BBF (Bonnes Pratiques de Fabrication), C'est une responsabilité partagée entre les fabricants des médicaments, les régulateurs gouvernementaux et les professionnels de la santé.

Un certificat de contrôle de qualité doit être élaboré. Il contient des informations sur les spécifications du produit, les méthodes d'analyse, les critères de validation, les critères d'acceptation, les échantillonnages et les tests, ainsi que les résultats de chaque étape de contrôle. Il doit également décrire les procédures d'investigation en cas de résultats de tests non conformes ou de problèmes de qualité

Ce présent mémoire présente le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de produit pharmaceutique BIOPMOX Amoxicilline (amoxicilline tri hydraté est le principe actif) 500mg forme gélule. Il est divisé en deux parties :

- ❖ La première partie est une synthèse bibliographique contenant trois (03) chapitres. Le premier chapitre présente des généralités sur les médicaments, puis le deuxième chapitre qui montre des informations sur l'assurance qualité. Et le dernier présente le médicament BIOPAMOX 500 mg.
- ❖ La deuxième partie concerne l'étude expérimentale (notre expérience) est subdivisée en deux chapitres. Le premier chapitre porte des informations sur l'industrie pharmaceutique BIOCARE (laboratoire), le matériel et l'ensemble des techniques et les méthodes utilisées dans le contrôle qualité physico-chimique et contrôle qualité microbiologique de médicament BIOPAMOX 500 mg. Le deuxième chapitre relatif aux résultats obtenus dans notre étude et à la discussion.

On termine notre travail par une conclusion générale.

**Partie 1 : Synthèse bibliographique**

**Chapitre 1 : Généralité sur les médicaments**

## **1. La pharmacologie**

### **1.1. Définition**

**Pharmacologie** (pharmacologie) : du mot grec "Pharmakon", qui signifie remède, mais aussi poison. Elle est définie comme "la science qui étudie l'origine des propriétés physiques et chimiques, les effets biochimiques et physiologiques, les mécanismes d'action et les usages thérapeutiques des médicaments". À cette fin, la pharmacologie intègre des concepts et des données issus de la physiologie, de la physiopathologie, de la biochimie, de la génétique et de la biologie moléculaire. (1)

Elle-même se subdivise en plusieurs spécialités :

- ✓ Pharmacologie moléculaire ;
- ✓ Pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants ;
- ✓ Pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques dosage des médicaments et suivi thérapeutique usage des médicaments en médecine humaine ;
- ✓ Chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques ;
- ✓ Pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains ;
- ✓ Essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme ;
- ✓ Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments ;
- ✓ Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active ;
- ✓ Intoxications médicamenteuses : effets des surdosages ;
- ✓ Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations ;
- ✓ Pharmaco-économie : économie du médicament ;
- ✓ Pharmacogénétique : génome et médicament ;
- ✓ Pharmacologie sociale : société et médicament
- ✓ Sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmacothérapeutiques de médicaments, etc. (2)

La pharmacologie doit être différenciée de la thérapeutique qui consiste à traiter selon l'individualité du patient et les armes disponibles (diététique, chirurgie, radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie, etc.). (2)

## **2. Le médicament**

### **2.1. Définition**

Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte le processus de la vie. L'organisation mondiale de la santé a donné une définition plus restrictive : « Toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance » (c'est une substance à un effet thérapeutique présente une forme galénique et une voie d'administration). (3)

### **2.2. Origine de médicament**

Dans un passé pas très lointain, la plupart des médicaments étaient d'origine végétale. L'isolement du principe actif a permis la production synthétique de ce principe. Parfois cette production est semi-synthétique « dans le cas où la synthèse sera réalisée, par exemple, par un micro-organisme » (Figure 1). (3)

Les origines des médicaments sont regroupées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Les origines de médicaments. (4)

	Origines	Définition	Exemple
Naturelle	Végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. Soit utiliser la plante entière ; ou l'extrait de la plante	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
	Animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidique extractives ; l'insuline.
	Minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments	Argile – Bicarbonate de sodium – sulfate de magnésium – calcium – fer
Synthétique héli synthétique	Synthétique héli synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécule complexe obtenue par des méthodes de synthèse de chimie organique	Acide acétyle salicylique
Microbiologique	Biotechnologique	Biogénétique : en utilisant les méthodes de < génie génétique > ; on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristique du modèle humain	Hormones (hormone de croissance l'insuline)

### 2.3. La composition du médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (Figure1).

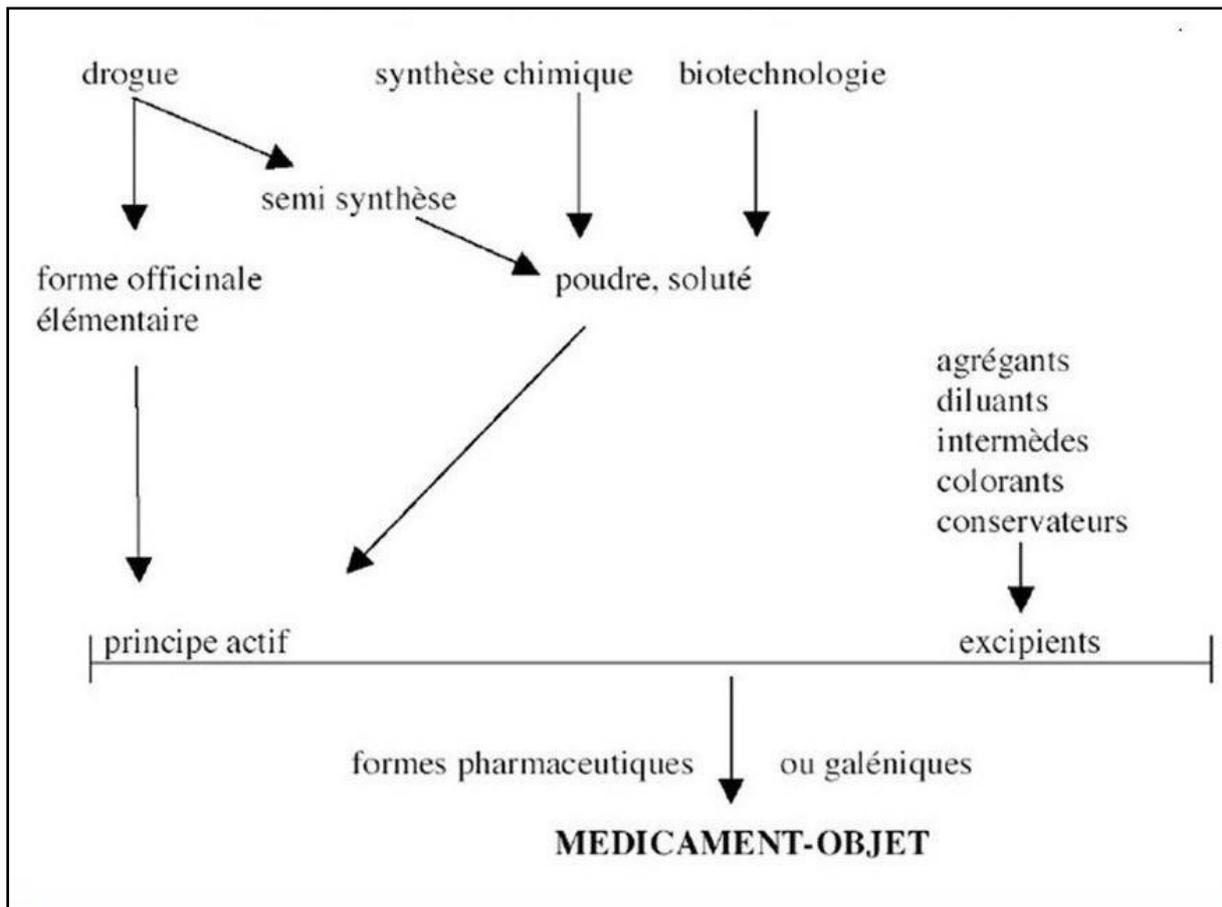


Figure 1 : Les origines de médicaments

### 2.3.1 Principe actif

La matière première peut être la source du médicament. Le terme s'applique principalement aux produits traditionnels des règnes minéral, végétal ou animal. Ces médicaments sont encore largement utilisés, en particulier ceux issus de plantes qui apportent constamment de nouvelles substances. Or, la plupart des principes actifs sont actuellement préparés par synthèse chimique en masse ou par héli synthèse de substances naturelles. La biotechnologie (fermentation, génie génétique) permet l'utilisation de molécules complexes produites par des organismes vivants. (2)

### 2.3.2 Les excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du produit médicamenteux, lui donner un volume et un aspect utilisables par le patient, et permettre son identification ; comme nous le verrons, ils jouent également un rôle important dans la rapidité avec lequel l'ingrédient actif pénètre dans l'effet corporel. Ils sont inactifs en termes de bénéfices thérapeutiques, mais peuvent tout de même provoquer des effets nocifs. Tous ces éléments doivent être autorisés par le règlement. (2)

### **2.3.2.1. Les différentes formes des excipients**

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

**Agrégeant** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés ;

**Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant ;

**Intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant) ;

**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. (2)

## **2.4. Classification du médicament**

Les classes des médicaments peuvent être définies de différentes manières. La classification des médicaments tient compte de la classe thérapeutique (divisée en classes pharmacologiques) de la fonction pharmacologique principale et de la structure chimique du principe actif, désignée par sa DCI. En fait, les médicaments sont classés selon deux propriétés (étroitement liées) : les propriétés thérapeutiques et les propriétés pharmacologiques ; nous aborderons donc les classes thérapeutiques et pharmacologiques. (1)

### **2.4.1 Classe thérapeutique**

C'est une classification conçue selon la pathologie traitée. Les classes thérapeutiques sont présentées dans le Vidal ou le Dictionnaire thérapeutique (en Médecine humaine) et le DMV ou le DMVM (en médecine vétérinaire). (1)

### **2.4.2 Classe pharmacologique**

A l'intérieur de chaque classe thérapeutique on a plusieurs "Classes pharmacologiques" (l'action du principe actif sur l'organisme) ;

A l'intérieur de chaque classe pharmacologique on a plusieurs "Catégories pharmacologiques" ;

A l'intérieur de chaque catégorie pharmacologique, on a plusieurs "Groupes pharmacologiques" ;

D'une manière générale, les médicaments sont : soit spécifiques à une seule famille thérapeutique soit concernent quelques familles thérapeutiques (c'est le cas de l'ASPIRINE).

(1)

## **2.5. Dénomination des médicaments**

Tout médicament est présenté sous une appellation spéciale. Il a un nom chimique, une dénomination commune internationale et un nom de spécialité (1).

### **2.5.1. Dénomination scientifique**

Elle correspond à la nomenclature chimique (nom chimique) du composé. Elle est élaborée en tenant compte des règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Elle présente l'avantage d'être univoque, mais à l'inconvénient d'être compliquée, longue à écrire et à lire et difficile à retenir. (1)

### **2.5.2. Dénomination commune internationale(DCI)**

C'est le nom générique, elle correspond au nom attribué à la molécule mère, nom simple, pratique à l'emploi et utilisable partout dans le monde, il est proposé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (1)

### **2.5.3. Dénomination spéciale**

Le nom commercial, ou nom protégé : c'est le nom sous lequel une forme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée variable suivant les pays (de 10 à 99 ans). Par exemple, les composés contenant de l'Amoxicilline ont près de 400 noms des marques différentes dans certains pays. Le nom commercial s'écrit avec un ® (3).

## 2.6. Les formes galéniques des médicaments

### 2.6.1. Formes solides

#### 2.6.1.1. Les comprimés

Les comprimés sont des préparations de forme solide et d'aspect variable, formé d'un mélange principe actif / excipient. Les comprimés peuvent être sécables (présence d'une fente) ou non afin d'ajuster la posologie, on distingue (5) :

- a. **Les comprimés simples**
- b. **Les comprimés pelliculés**
- c. **Les comprimés dragéifiés ou dragées**
- d. **Les comprimés pour mise en solution :**

Les comprimés qui peuvent être dissous avant l'absorption sont des comprimés à libération accélérée. Ils sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. Ils comprennent :

**Les comprimés effervescents :** ils sont destinés à être dissout dans l'eau avant absorption.

**Les comprimés dispersibles :** ils sont destinés à être avalés ou dissous dans de l'eau (Feldènedispersible, Clamoxyl 1g dispersible).

**Les comprimés lyoc :** ils sont dissous immédiatement dans l'eau et en quelques secondes sur la langue.

e. **les comprimés gastro résistant :** ils sont entourés d'un enrobage résistant au pH acide et leur délitement se fait en milieu intestinal où le pH est plus élevé.

f. **les comprimés à libération prolongée (LP) :** comprimé se déliant lentement et permettent une absorption progressive du principe actif, sur une période prolongée :parfois les comprimés à libération modifiée. (6)

#### **Avantages de la forme comprimée**

- ✓ Formes unitaires : grande précision du dosage ;
- ✓ Fabrication simple : diminution des coûts ;
- ✓ Bonne conservation ;
- ✓ Bonne acceptabilité : éventuel goût désagréable du PA masqué ;
- ✓ Possibilité d'étalement de la libération du PA dans le temps.

#### 2.6.1.2 Les gélules

Les gélules ou capsules dures sont constituées par 2 demi capsules à base de gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant un mélange de poudre sèche ou de pellets gastro résistant ou LP. (5)

a. **Les capsules molles :** Les capsules molles sont constituées d'une enveloppe à paroi épaisse et souple à l'intérieur dans laquelle on trouve un PA liquide ou huileux.

b. **Les granules :** sont de petits grains de forme irrégulières sucrés ou non, aromatisés ou non. Ils sont administrés à la cuillère (granulés à croquer) ou dissous dans l'eau (granulés pour sirop).

c. **Les poudres :** Elles sont présentées, soit en sachets dose qui permettent une bonne précision du dosage, soit en flacons multi-doses. Pour faciliter la prise, elles peuvent être mises en suspension dans un liquide.

### **2.6.2. Forme liquide**

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont une présentation multi-doses, c'est à dire qu'il est nécessaire d'utiliser un instrument de mesure pour préparer la dose à administrer. (5)

**2.6.2.1. Sirop :** La forme sirop est caractérisée par sa forte concentration en sucre qui lui donne sa consistance, assure sa conservation et permet de masquer la saveur désagréable des PA.

**2.6.2.2. Les solutions ou solutés buvables :** Le PA est dissout dans un solvant à base d'eau ou un mélange hydro-alcoolique.

#### **2.6.2.3. Suspensions et émulsions buvables :**

a. **La forme suspension :** est un système à 2 phases constitué par la dispersion d'une poudre insoluble dans un liquide. Cette présentation peut être à reconstituer au moment de l'utilisation

b. **La forme émulsion :** correspond à un mélange de 2 liquides non miscibles (type huile/eau) dont l'un est finement divisé en gouttelettes dans l'autre. La stabilité du mélange est due à la présence d'agents émulsionnants.

### **2.7. Mode d'administration des médicaments**

Le choix de médicaments dépend :

- ✓ De critère clinique : urgence, pathologie chronique, affection psychiatrique ;
- ✓ Critère pharmacologique : si le PA est détruit par les sucs digestifs ou non résorbé par le tractus digestif ;

- ✓ Critères physiopathologiques : âge du patient, acceptabilité et observance, pathologie associée ;
- ✓ Coût du traitement.

Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies. Ils peuvent être :

- Avalés (voie orale) ;
- Injectés dans une veine (voie intraveineuse, IV), dans le muscle (voie intramusculaire, IM), dans l'espace situé autour de la moelle épinière (voie intrathécale) ou sous la peau (voie sous-cutanée, SC) ;
- Placés sous la langue (voie sublinguale), ou entre les gencives et la joue (voie orale) ;
- Introduits dans le rectum (voie rectale) ou le vagin (voie vaginale) ;
- Instillés dans l'œil (voie oculaire) ou l'oreille (voie auriculaire) ;
- Vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (voie nasale) ;
- Inspirés dans les poumons, le plus souvent par la bouche (inhalation), ou par la bouche et le nez (nébulisation) ;
- Appliqués sur la peau (voie cutanée) pour une action locale (topique) ou étendue à tout l'organisme (systémique) ;
- Administrés à travers la peau par un patch (transdermique) pour un effet systémique.

Toute voie a des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients. (7)

Il existe 3 grandes voies d'administration : la voie entérale, la voie cutané muqueuse et la voie parentérale (Figure2). (8)

### **2.7.1. Voie entérale**

La voie entérale fait appel à l'ensemble du tube digestif ; elle peut être buccale, perlinguale, digestive ou rectale.

**a. Voie buccale (orale) :** est une voie à action locale regroupant les formes suivantes : pastilles, collutoires, pâtes, sprays ou encore solutions. (8)

**b. Voie perlinguale :** correspond au passage systémique du PA au travers de la muqueuse buccale située sous la langue. Elle permet une action plus rapide de la molécule, mais aussi d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Les médicaments administrés par cette voie regroupent entre autres :

- Des comprimés sublinguaux comme l'Abstral® et des bâtonnets transmuqueux comme l'Actiq®, dérivés morphiniques utilisés dans le traitement de la douleur paroxystique ;
- Des liquides en spray buccal comme le Natispray®, vasodilatateur utilisé dans le traitement de la crise d'angor ;
- Des gommes ou pastilles, particulièrement utilisées pour les substituts nicotiques dans le sevrage tabagique. (8)

**c. Voie rectale :** a généralement pour but le passage systémique des principes actifs, et reste la voie d'administration la plus fréquemment utilisée. Elle peut cependant être utilisée pour administrer des traitements locaux, comme par exemple lors de l'administration d'aminosides par voie orale alors que ceux-ci ne présentent aucune absorption digestive afin de traiter certaines affections bactériennes du tube digestif. S'il y a résorption, le PA peut être absorbé tout le long du tube digestif, de l'estomac au gros intestin. Cette absorption peut être modifiée par de nombreux facteurs dont l'acidité gastrique, le bol alimentaire, la motilité intestinale, une atrophie villositaire, mais aussi l'irrigation des différents organes composant le tractus intestinal et bien évidemment par la forme galénique du médicament. (8)

**d. Voie digestive :** peut être utilisée dans le but d'obtenir un passage systémique du PA par administration de suppositoires, ainsi que le permet le Doliprane® antipyrétique et antalgique de pallier I. Pour une simple action locale, il est possible d'utiliser des suppositoires, lavements, ou certaines crèmes permettant ainsi, par exemple, le traitement de la crise hémorroïdaire. Cette voie permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et de contourner les voies digestives hautes. Elle est utile en cas de vomissement, de PA ne supportant pas le pH acide de l'estomac, ou encore en cas d'inconscience du patient. Cependant on notera que le passage systémique par les veines hémorroïdaires peut présenter d'assez fortes variabilités inter individuelles. (8)

### **2.7.2. Voie cutané-muqueuse**

La voie cutané-muqueuse correspond au chemin d'entrée du PA de manière non invasive à travers la peau ou les muqueuses à l'exclusion de la muqueuse digestive. (8)

**a. Voie cutanée :** a pour but d'obtenir une action locale grâce à l'application de crèmes, pommades, gels, pates, mousses, cataplasmes ou solutions. On obtient ainsi une action directe

sur les couches superficielles (derme et épiderme) ou plus profondes (hypoderme) de la peau. L'application de pommade contenant des corticoïdes permet ainsi de calmer un eczéma. Cependant, il convient d'être vigilant car un passage systémique des principes actifs peut survenir, particulièrement en cas d'utilisation de fortes quantités de produit, d'application sur des grandes surfaces ou sur peau lésée. Ils peuvent alors provoquer les mêmes effets indésirables que lorsqu'ils sont administrés par voie générale. (8)

**b. Voie transdermique :** correspond au passage de la barrière cutanée par le médicament afin d'atteindre la circulation générale. (8)

**c. Voie auriculaire :** s'utilise dans un but de traitement des affections locales, les médicaments administrés le sont majoritairement sous forme de solutions, mais poudre et crème peuvent aussi être utilisées. (8)

**d. Voie pulmonaire :** permet une action sur le système broncho pulmonaire grâce à l'administration d'aérosols. Ces aérosols peuvent se présenter sous forme de flacons pressurisés (sprays) ou auto déclenchés, d'inhalateurs de poudre sèche, ou bien d'aérosols « purs » administrés via des nébuliseurs. (8)

**e. Voie vaginale :** par laquelle gels et crèmes peuvent être appliqués, ou encore par laquelle des ovules/capsules/comprimés peuvent être insérés en intra vaginal, permet généralement d'obtenir une action locale. (8)

**f. Voie ophtalmique :** permet d'obtenir une action locale au niveau de l'œil par administration de collyres, gels ou pommades ophtalmiques. On retrouve également dans cette voie d'administration les implants intra-vitréens comme l'OZURDEX® utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire. (8)

### 2.7.3. Voie parentérale

La voie parentérale nécessite une effraction de la barrière cutanée, généralement à l'aide d'une aiguille, afin d'amener directement le produit à l'intérieur de l'organisme, dans la circulation générale, un tissu ou un organe.

La voie parentérale se divise en trois voies principales : intraveineuse (IV), Intra Musculaire (IM) et Sous-Cutanée (SC). (8)

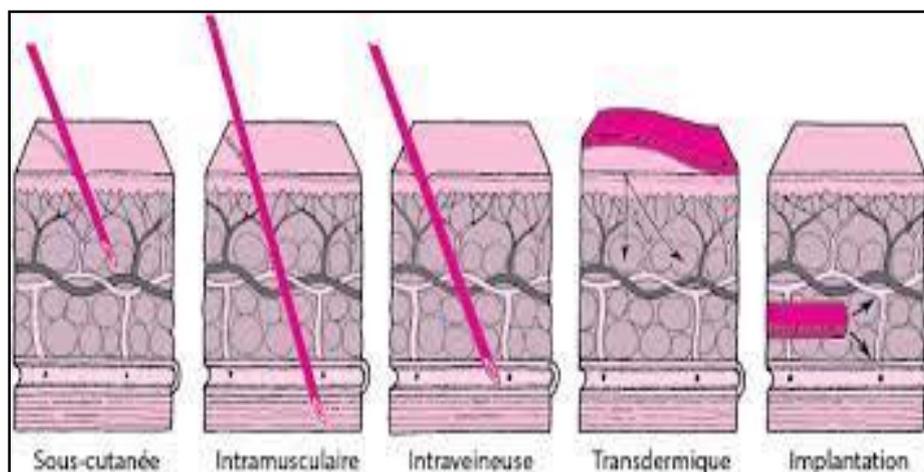
**a. Voie intraveineuse :** permet une action rapide du médicament et l'administration de volumes importants (de 5 à 20 ml) par injection directe et jusqu'à plusieurs centilitres par jour en administration continue grâce à une perfusion. Il est important de maîtriser la vitesse d'administration lors de l'utilisation de cette voie car une vitesse trop faible peut entraîner une

baisse d'efficacité du produit (concentration sanguine insuffisante), alors qu'une administration trop rapide peut entraîner un surdosage ou un choc. L'administration de solutions huileuses par cette voie est contre-indiquée. (8)

**b. Voie intramusculaire :** permet l'administration de volumes de solutions (huileuses ou aqueuses) compris entre 5 et 20 ml directement dans le muscle. L'existence de formes « retard » permet la diffusion du PA jusqu'à plusieurs semaines (comme le Risperidalconsta® spécialité à base de rispéridone, neuroleptique, qui ne nécessite qu'une injection toutes les 2 semaines) et ainsi de prendre en charge des patients pour lesquels l'observance n'est pas optimale lorsque de nombreuses prises ou administrations de médicaments sont nécessaires. Cependant, le risque de fibrose musculaire ou d'atteinte nerveuse au point d'injection est à prendre en compte. (8)

**c. Voie sous cutanée :** ou hypodermique ne permet l'administration que de faibles volumes (de 1 à 2 ml) de solutions, et présente une rapidité d'action intermédiaire car présente une faible durée de résorption. Elle dépend de l'état des tissus, de leur irrigation sanguine et peut permettre l'administration de formes à libération prolongée. (8)

Il existe d'autres voies parentérales utilisées moins fréquemment comme par exemple la voie intradermique, la voie intra-articulaire, la voie intracardiaque, la voie intrarachidienne...



**Figure 2 :** Les différentes formes d'administration, parentérale

**Chapitre 2 : Assurance qualité**

## **1. La qualité**

La définition retenue par l'AFNOR dans la norme NF X50-109 est la suivante :

"La qualité d'un produit ou d'un service est sa capacité à répondre aux besoins des utilisateurs."

Il est accompagné du commentaire suivant :

- Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics, généralement représentés par des clients. Les exigences exprimées ou latentes doivent être transformées et formulées selon les différentes étapes (définition, conception, mise en œuvre, utilisation) nécessaires à l'atteinte de la qualité.
- Les composantes de la qualité peuvent être, entre autres : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'utilisation, propriétés non polluantes, coût total de possession.

Un produit de qualité est donc un produit qui satisfait le plus complètement possible l'utilisateur tant par ses caractéristiques et ses performances techniques que par son prix, sa disponibilité, sa sécurité d'utilisation, sa durée de vie, sa facilité d'entretien et son délai d'achat.

Le coût total de possession représente tous les coûts supportés par les acheteurs et les utilisateurs depuis l'achat jusqu'à la fin de l'utilisation. (9)

## **2. Assurance qualité**

### **2.1. Définition**

Elle fait partie de la gestion de la qualité et vise à instaurer la confiance par le respect des exigences de qualité (10). En d'autres termes, il s'agit d'établir, dans le cadre d'un système qualité, un ensemble d'activités préétablies et systématiques pour mettre un produit ou un service en conformité avec des exigences. L'assurance qualité se fait en amont du processus avant que des problèmes ne surviennent, contrairement au contrôle qualité qui vérifie en aval du processus que des problèmes ne se sont pas produits. Par conséquent, cela empêche le niveau de qualité de chuter. (11)

## 2.2. Définition de la norme ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale indépendante. Il s'agit d'un réseau d'organismes nationaux de normalisation comptant 161 membres. Les normes internationales élaborées par l'ISO sont volontaires, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutiennent l'innovation et apportent des solutions aux défis mondiaux. L'ISO a publié plus de 22053 normes internationales et publications connexes, couvrant presque tous les domaines de l'industrie. (11)

## 2.3. La norme ISO 9001

La norme ISO 9001 est une norme internationale de système de management, reconnue comme norme de référence mondiale, et fait partie d'une série de normes relatives au management de la qualité. Le guide fournit les éléments essentiels pour aider les entreprises et les organisations à devenir plus efficaces et efficientes tout en augmentant la satisfaction de la clientèle (Figure3).

La version 2015 est la dernière version de la norme ISO 9001. Elle remplace la version 2008. (11)

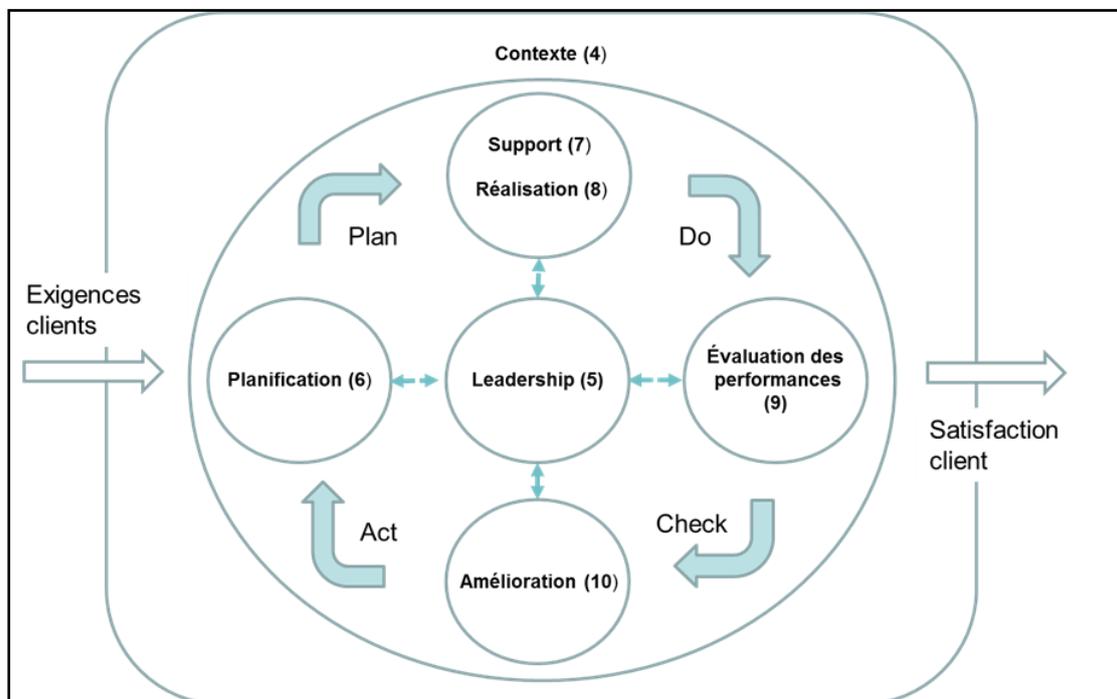


Figure 3 : Représentation de la structure de la norme NF EN ISO 9001:2015 dans le cycle PDCA

### **3. Gestion de qualité**

La gestion de la qualité est un ensemble d'activités qui contribuent à l'atteinte de la qualité dans la production de biens ou de services. Plus largement, c'est aussi un moyen utilisé par certaines organisations pour :

- Répondre aux standards du marché ;
- Pour rechercher des gains d'efficacité, c'est-à-dire une efficacité économe en ressources (amélioration continue) ;
- Assurer sa pérennité en assurant la satisfaction de ses partenaires, des fournisseurs aux clients, en passant par les actionnaires, les salariés et les pays. (12)

### **4. Les bonnes pratiques de fabrication**

Les bonnes pratiques de fabrication sont l'un des éléments de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits qui sont fabriqués et contrôlés de manière uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et précisées dans les autorisations de mise sur le marché, les autorisations d'essais cliniques ou la documentation interne du produit. L'objectif principal des BPF est de réduire les risques inhérents à la production de tous les produits pharmaceutiques et d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. (13)

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication :

- Un processus de fabrication déterminé ;
- Des étapes de fabrication critiques validées ;
- Des locaux, un stockage et un transport convenables ;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné ;
- Des installations de laboratoire suffisantes ;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ;
- Des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes.

Le principe des BPF est que la qualité est intégrée au produit, pas seulement testée dans le produit fini. Par conséquent, l'assurance qualité indique que le produit répond aux spécifications finales et il est fabriqué par la même méthode et dans les mêmes conditions à chaque fois. (14)

## **5. Les bonnes pratiques de laboratoire**

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un système de qualité couvrant les processus organisationnels et les conditions de planification, d'exécution, de contrôle, d'enregistrement, de rapport et d'archivage de la recherche non clinique en laboratoire. GLP assure la qualité et l'intégrité des données des tests de sécurité soumises au gouvernement pour l'octroi des permis de recherche. (15)

Les dix principes des bonnes pratiques de laboratoire :

- ✓ Organisation et personnel de l'installation d'essai ;
- ✓ Programme d'assurance qualité ;
- ✓ Installations ;
- ✓ Appareils, matériels, réactifs ;
- ✓ Systèmes d'essai ;
- ✓ Articles de test et de référence ;
- ✓ Procédures des opérations et des standards ;
- ✓ Performance de l'étude ;
- ✓ Communication des résultats de l'étude ;
- ✓ Stockage et conservation des dossiers et des documents. (15)

## **6. Les références de la qualité du médicament BIOPAMOX**

### **6.1. La pharmacopée européenne**

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique sur le contrôle qualité des médicaments dans les pays signataires de la convention.

Les normes officielles qui y sont publiées constituent la base juridique et scientifique du contrôle qualité lors du développement, de la production et de la commercialisation.

Ils concernent la composition qualitative et quantitative ainsi que les tests effectués sur les produits pharmaceutiques, les matières premières utilisées dans la production et les intermédiaires de synthèse. Par conséquent, tous les fabricants de médicaments et/ou de

substances médicinales doivent adopter ces normes de qualité afin de pouvoir commercialiser leurs produits dans les pays signataires de la convention. (16)

## **6.2. USP**

La United States Pharmacopoeia (une collection d'informations sur les médicaments) publiée chaque année par la United States Pharmacopoeia Convention (souvent appelée USP), qui est une organisation à but non lucratif avec des droits de marque et est également propriétaire de la Pharmacopée elle-même. L'USP est publiée dans une collection, le National Formulary (comme "USP-NF"). (17)

## **7. L'autorisation de la mise en marché (AMM)**

C'est un document de quelques pages constitué d'une décision d'octroi d'AMM et de quatre annexes : les annexes I, II, III a et III b.

Annexe I : Le RCP.

Annexe II : Informations destiné au public.

Annexe III a : Correspond à l'étiquetage.

Annexe IIIb: est la notice destinée au patient. (18)

## **8. Contrôle qualité des médicaments**

Ces dernières années, le contrôle qualité des produits pharmaceutiques est devenu de plus en plus important. Jusqu'au début des années 1960, la qualité des médicaments était basée sur des pharmacopées nationales.

L'objectif principal du contrôle de la qualité est d'examiner les critères des caractéristiques du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui ne répondent pas aux critères. Il a été établi (confirmé par la réglementation de l'OMS) que le personnel doit travailler de manière indépendante pour garantir l'objectivité. Pour des raisons d'organisation, les fabricants séparent la direction des autres départements. (18)

### **8.1. Contrôle qualité physico-chimique**

Si le médicament répond aux normes et son efficacité est vérifiée par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives telles que la détermination volumétrique, mesurée par spectrophotométrie UV/Vis et analysée par différentes méthodes chromatographiques. (19)

## **8.2. Contrôle microbiologique**

Le contrôle microbiologique doit garantir une bonne qualité sanitaire de commercialisation des produits fabriqués et minimisation des pertes dues aux défauts de la fabrication. Un test microbiologique qui compte les bactéries, Bactéries mésophiles, moisissures et levures, qui peuvent se développer en aérobiose a été développé. Ces épreuves sont la première chose pour déterminer si le produit est assujetti à la monographie. La pharmacopée répond aux exigences microbiologiques de cette monographie.

Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que le type et le nombre de produits, les micro-organismes suspects. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être correctement validée. (18)

## **9. L'auto inspection**

L'auto-examen est le moyen fondamental de maintenir et d'améliorer l'assurance qualité de la gestion. Il permet d'évaluer le respect des directives, procédures et les réglementations. De même, il s'assure que le système qualité mis en place permette au client d'obtenir un produit sans risque et lui fournir d'où la voie de l'amélioration continue.

L'objectif principal de l'autotest est d'informer, améliorer les services et définir des plans d'action en amont le contrôle réglementaire.

Par conséquent, établir une relation de confiance et de transparence entre l'équipe d'auto-inspection et l'audit. (20)

## **10. Stabilité des médicaments**

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 service adaptée à votre entreprise, en termes de conditions climatiques comme les tests physiques, chimiques et microbiologiques. (21)

### **10.1. Différentes types de stabilité des médicaments**

- ✓ Chimique : teneur en principe actif (95-105%) ;
- ✓ Physique : aspect, goût ;
- ✓ Microbiologique : contamination, prolifération ;
- ✓ Thérapeutique : effet thérapeutique inchangé ;
- ✓ Toxicologique : pas d'augmentation de la toxicité (produits de dégradation). (22)

**Chapitre 3 : BIOPAMOX**

# 1. Les antibiotiques

## 1.1. Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou par synthèse chimique. Elle est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres microorganismes. (24)

## 1.2. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être regroupés selon différents critères, tels que le mécanisme d'action ou la structure chimique. Ils présentent un groupe divers de produits chimiques qui peut être divisé en plusieurs classes telles que les macrolides et les tétracyclines (Tableau 2). (25, 26)

**Tableau 2 :** Les différentes classes des antibiotiques

Classe	Exemple
Sulfonamides	Sulfaméthazine
Triméthoprim	Triméthoprim
Quinolones	Ciprofloxacine
Phénicols	Chloramphénicol
Macrolides	Tylosine
Tétracyclines	Doxycycline
<b>Bêta-lactamines</b>	<b>Amoxicilline</b>
Glycopeptide	Vancomycine

### 1.2.1 Les bêtalactamines

Le noyau de base est le cycle  $\beta$  lactame. Les antibiotiques de cette famille sont bactéricides. Ils se répartissent en trois groupes :

Groupe I : Il comporte le cycle  $\beta$  lactame et un cycle thiazoline (ex : spectre étroits penicilline M et penicilline V).

Groupe II: Il comporte un cycle lactame et un cycle dihydrothiazine (ex : spectres larges penicilline A).

Groupe III: Il comporte un noyau limité au cycle  $\beta$  lactame (ex : céphalosporines, etc...).

En plus de ces trois groupes, il existe des inhibiteurs de  $\beta$  lactamases tels que l'Augmentin qui est composé d'Amoxicilline et d'acide clavulanique et qui agit sur les bactéries productrices de pénicillinase. (2)

### 1.2.2 Mécanisme d'action de bêtalactamines

L'activité de bêtalactamines au niveau de la paroi bactérienne s'opère en trois étapes :

- Pénétration ;
- Attachement au récepteur ;
- Perturbation de la fonction bactérienne.(3)

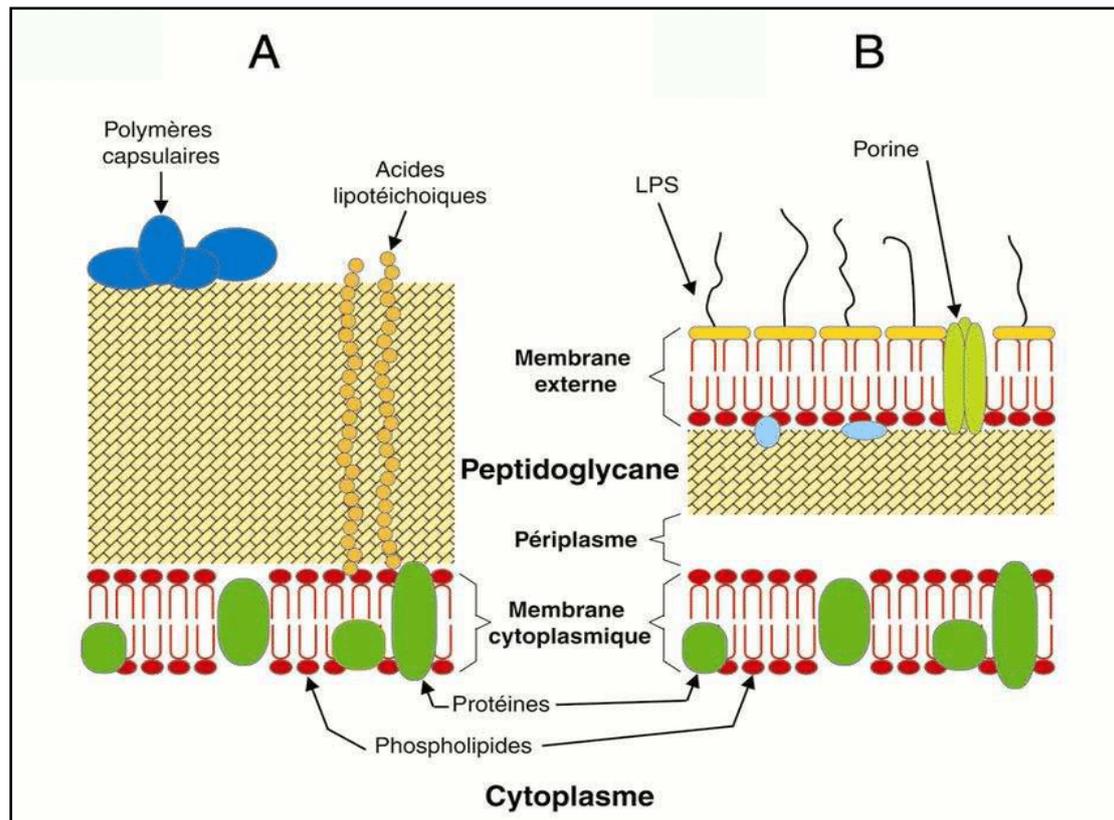
#### a. Pénétration par l'intermédiaire des protéines transmembranaires ou porines :

Le passage de betalactamines au travers de la membrane cellulaire externe s'effectue au moyen d'un système de protéines transmembranaires ou porines figure (4). En outre, les porines constituent des pores «hydrophiles », c'est-à-dire des canaux aqueux permettant la diffusion de solutés et de nutriments. Il est intéressant de noter que la manifestation de ces porines dépend également des conditions environnantes, laissant supposer que leurs propriétés pourraient être variables. (3)

#### b. Attachement au récepteur :

Les récepteurs aux bêtalactamines sont des Pénicillines Binding Protéines (PBP) qui sont situés à l'intérieur de la membrane cellulaire. (Figure 4)

Les PBP sont sous contrôle chromosomique, par conséquent des mutations peuvent changer leur nombre, mais aussi leurs affinités spécifiques pour les bêtalactamines. La conséquence de la liaison d'une molécule de bêtalactamines au PBP, est une inhibition de la réaction de transpeptidation et un blocage de la synthèse du constituant essentiel de rigidité de la paroi bactérienne, en l'occurrence de peptidoglycane.(3)



**Figure 4** : Schéma simplifié de l'enveloppe cellulaire d'une bactérie gramme négatif

La membrane externe à double couche lipidique est présente chez les bactéries gramme négatif, contrairement aux bactéries gramme positif. La membrane externe est perforée de porines, qui sont des protéines imprègnent les substances hydrophiles. Le peptidoglycane est une couche de finition de la paroi cellulaire. Les PBP sont des protéines de surfaces de la membrane cytoplasmique contribuant à la production de peptidoglycane de la paroi cellulaire. Les betalactamines pénicillines (B-ase), quand elles existent, sont localisées à la partie externe de la membrane cytoplasmique, ou elles détruisent les antibiotiques betalactamines qui pénètrent la membrane externe. (3)

### c. Perturbation de la fonction bactérienne

Outre l'inhibition des enzymes de transpeptidation, d'autres systèmes auto lytiques interviennent par l'intermédiaires d'enzymes lytiques (hydrolases), accélèrent les bactéries dans les environnements isotoniques. Cependant, on a pu observer que certaines bactéries pouvaient connaître un blocage de la synthèse de peptidoglycan, avec une absence de lyse. Cette accoutumance a été attribuée à un manque d'activation des enzymes autolytiques (hydrolases) dans la paroi bactérienne. (3)

## 2. BIOPAMOX 500 mg gélules

### 2.1. Classification pharmaco-thérapeutique

Classe thérapeutique : antibiotique antibactérien

Famille : Bêtalactamines du groupe des aminopénicillines anti infectieux



**Figure 5 : BIOPAMOX 500mg**

Les caractéristiques d'identification de BIOPAMOX 500mg sont montrées dans le tableau 3

**Tableau 3 : L'identification du BIOPAMOX**

<b>Nom commerciale</b>	BIOPAMOX
<b>DCI</b>	AMOXICILLINE
<b>Code DCI</b>	13G045
<b>Forme</b>	Gélule
<b>Dosage</b>	500mg
<b>Conditionnement</b>	B12
<b>Type</b>	Générique
<b>Liste</b>	L
<b>Pays</b>	Algérie
<b>Commercialisation</b>	✓
<b>Remboursable</b>	✓
<b>Tarif de référence</b>	139DA
<b>PPA (indicatif)</b>	DA
<b>Numéro d'enregistrement</b>	293/13G045/04/10

## 2.2. Composition du médicament

Gélule : Amoxicilline tri hydraté équivalent de 500 mg d'Amoxicilline (principe actif)(Figure6).

Excipients : stéarate de magnésium, talc q.s.p gélule

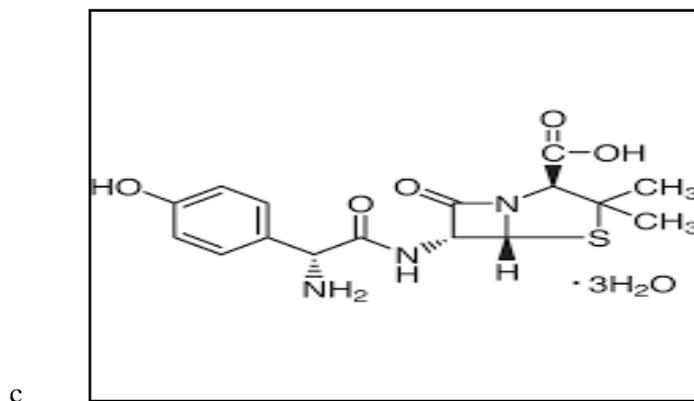


Figure 6 : La structure chimique de l'amoxicilline tri hydraté

### 2.2.1 Propriété physico-chimique de l'Amoxicilline

Des paramètres et propriétés physico-chimiques relatif à l'Amoxicilline sont montrés dans le tableau 4

Tableau 4 : Les propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline

<b>Nom propre</b>	Amoxicilline
<b>Dénomination commune</b>	Amoxicilline trihydraté
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S • 3 H <sub>2</sub> O
<b>Dénomination systématique</b>	'Acide 6-[D-(-)-alpha-amino-4-hydroxyphénylacétamido] pénicillaniquetrihydraté'
<b>Masse molaire</b>	419.5 g/mol
<b>PKa</b>	2.8
<b>T° fusion</b>	194°C
<b>Solubilité</b>	3430 mg/l eau à 25°C (moins soluble dans l'eau)
<b>Amax</b>	232 nm

### 2.2.2 Description

L'Amoxicilline trihydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanche pratiquement inodore. Elle est légèrement soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther.

### **2.3. Mode d'action et pharmacologie clinique**

Amoxicilline détruit la paroi bactérienne en inhibant sa synthèse (doit se lier au PBP de la paroi bactérienne pour pouvoir agir).

### **2.4. Propriété pharmaceutique**

#### **2.4.1 Mécanisme d'action**

$\beta$ -Lactamines interfèrent avec la synthèse du peptidoglycane, un composant important de la cellule bactérienne à Gram positif. L'étape finale de transpeptidation dans la synthèse de la couche de peptidoglycane est facilitée par les transpeptidases (protéines liant la pénicilline). Le noyau  $\beta$ -lactame se lie en permanence aux protéines de liaison à la pénicilline, empêchant une éventuelle réticulation (transpeptidation) entre les chaînes polymères linéaires de peptidoglycane et la perturbation de la structure de la paroi cellulaire. (27)

Par conséquent, lorsque il est combiné, il élargit la gamme d'activités d'AMX pour inclure les souches bactériennes sensibles à l'AMX et productrices de  $\beta$ -lactamase (28,29). Cette propriété est devenue de plus en plus importante pour les agents pathogènes, notamment *H. influenzae* et *M. catarrhalis*, à acquérir la capacité de produire la  $\beta$ -lactamase.

#### **2.4.2 Formulations et schémas posologiques disponibles**

Amoxicilline disponible dans une gamme de formulations et combinaisons posologiques pour l'administration parentérale et préorale (30). Au fil des ans, plusieurs formulations d'amoxicilline ont été modifiées à tenir compte des nouvelles lignes directrices posologiques pour le traitement d'un plus grand nombre des infections graves ou causées par des micro-organismes résistants.

#### **2.4.3 Pharmacocinétique**

AMX est bien absorbé dans le système gastro-intestinal(GI) après administration d'une suspension buvable ou d'un comprimé. Cependant, des différences dans l'étendue de distribution d'AMX dans les diverses régions du tractus gastro-intestinal ont été observées, avec absorption majeure dans la partie supérieure de l'intestin grêle et mauvaise absorption colique (31-32).La biodisponibilité orale d'AMX est d'environ 70 – 90% et les concentrations sériques maximales se produisent entre 60 – 90 min après l'administration (Figure5).(33)

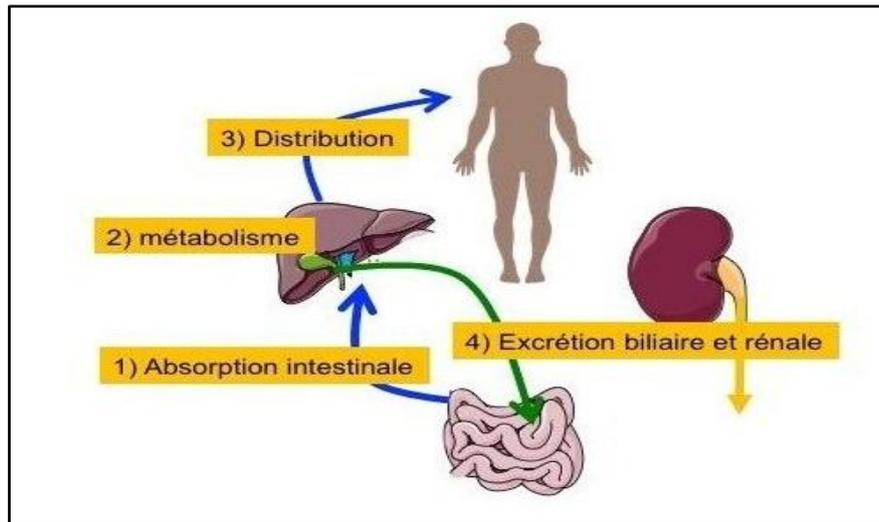


Figure 7 : Schéma générale de devenir le médicament dans l'organisme

L'AMX est excrété sous forme inchangée dans l'urine 6 heures après l'administration (50 – 80%) (34-3).Il possède une faible liaison avec les protéines plasmatiques (18-25%). (31)

## 2.5. Utilisation clinique

Par ce que l'AMX est bien absorbé après administration orale, il est largement utilisé en milieu ambulatoire, principalement dans le traitement des IVR acquises dans la communauté ; En outre, avec pénicilline V, c'est l'antibiotique de premier choix pour le traitement de l'infection à *Streptococcus pyogenes*(36, 37, 38). Il est également combiné avec d'autres médicaments pour l'éradication d'*Helicobacterpylori*(39).

## 2.6. Indication thérapeutique

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensible adultes et enfants :

- ✓ Pneumopathie aiguës ;
- ✓ Surinfection des bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques ;
- ✓ Infection ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologique ;
- ✓ Infections urinaires ;
- ✓ Infections génitales masculines et infection gynécologique ;
- ✓ Infections digestives et biliaires ;
- ✓ Endocardites, septicémies ;
- ✓ Maladie de Lyme ;
- ✓ Prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

En association pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* chez l'adulte uniquement.

### 2.7. Contre-indication

- ✓ Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines ou à l'un des autres constituants ;
- ✓ Mononucléose infectieuse (risque accru de phénomènes cutanés) ;
- ✓ Phénylcétonurie ;
- ✓ Association avec le méthotrexate ;
- ✓ Enfant de moins de 6 ans (pour la forme gélule).

### 2.8. Effets indésirable

Comme tout principe actif, ce médicament peut, chez certaine personne entraînée des effets plus ou moins gênants ;

Manifestations allergiques, notamment urticaire, éosinophile, œdème, de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc anaphylactique, éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non ;

Troubles digestifs : nausées, vomissement, diarrhées, candidose cutanéomuqueuse, glossite, quelque cas de colite pseudomembraneuse.

### 2.9. Comment prendre ce médicament

La posologie est en fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids du sujet :

Gélule : voie orale.

Ce médicament peut être pris pendant ou entre les repas, il doit être avalé, sans l'ouvrir, avec un verre d'eau.

Adulte normo rénal : La posologie varie selon l'indication thérapeutique, à titre indicatif, elle peut varier de 1 à 3 g/24 heures chez l'adulte.

Dans les situations graves (maladie de Lyme, endocardite bactérienne), la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g / 24 heures.

**[ Partie 2 : Partie expérimentale ]**

**Chapitre 1 : Matériel et méthodes**

## **1. Lieu de réalisation du travail**

Le travail est réalisé au niveau de l'entreprise pharmaceutique BIOCARE El Tarf(Figure8), dont l'objectif principal est le contrôle physico-chimique et microbiologique du produit fini BIOPAMOX Amoxicilline 500mg gélules selon les normes.



**Figure 8 :** Logo du BIOCARE

### **1.1. Présentation de l'industrie pharmaceutique BIOCARE**

**BIOCARE laboratoires** est la société mère du « **Groupe BIOCARE** », un groupe Algérien dynamique doté d'une forte culture d'entreprise et structuré en plusieurs filiales évoluant dans le domaine pharmaceutique.

BIOCARE, Laboratoire pharmaceutique privé Algérien, fondé en 1998 pour répondre spécifiquement au développement du médicament générique, depuis, de grands efforts ont été déployés en matière d'investissements et d'acquisitions de matériels de haute technicité afin d'activer conformément aux normes internationales de Bonnes Pratique de Fabrication « BPF » garantissant ainsi des produits de qualité pour répondre à un besoin constamment croissant en médicaments accessibles à tout le territoire national.

BIOCARE est une industrie pharmaceutique algérienne, située dans la zone de Mezdour( Wilaya d'Eltarf)(Figure9), a été inaugurée en 2003 et conçu pour assurer la gamme antibiotique, sous forme sèche, ainsi qu'une gamme non antibiotique.

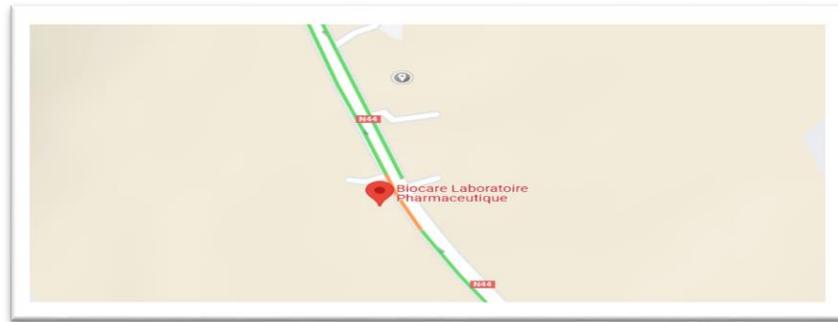
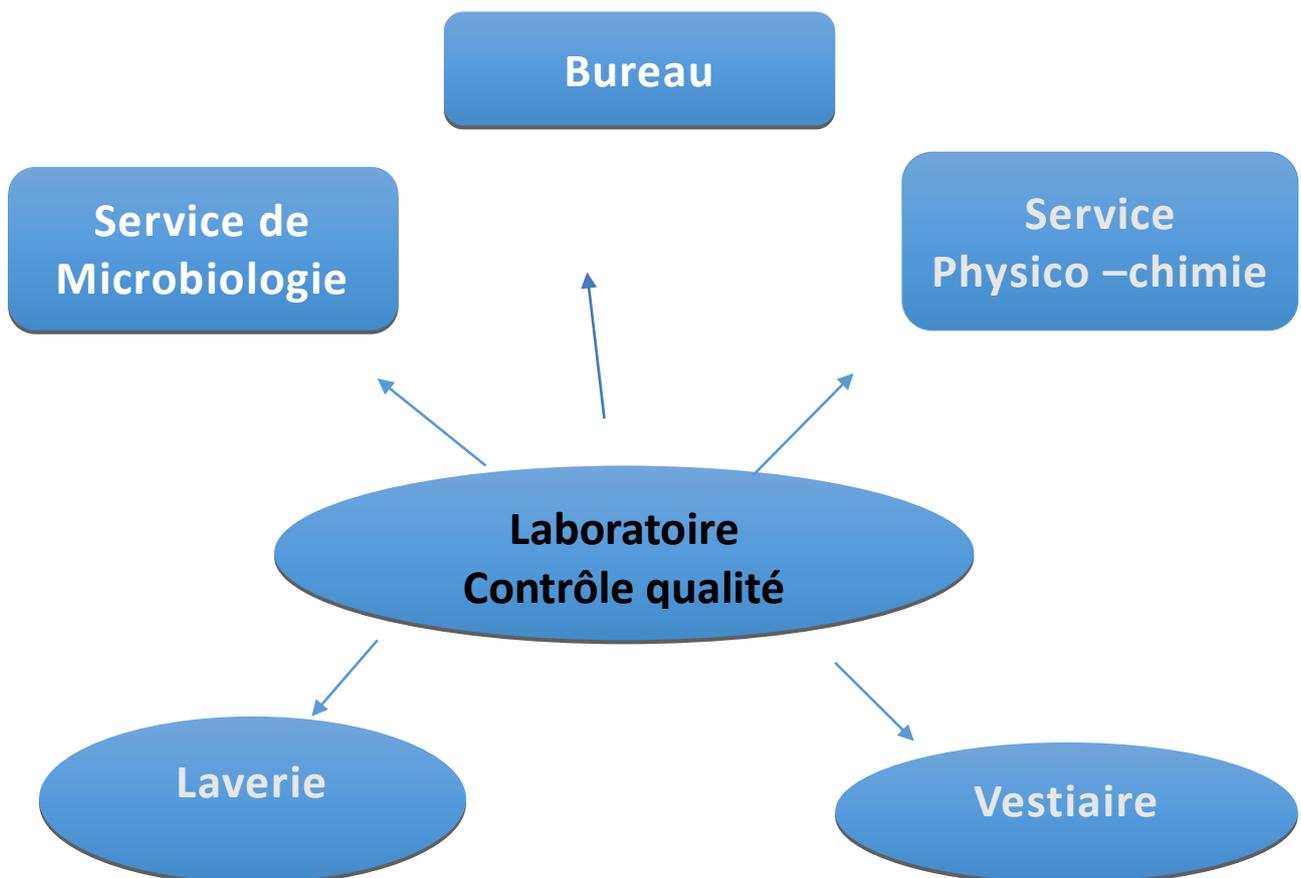


Figure 9 : Position géographique de l'unité BIOCARE

### 1.2. Description du département de contrôle de qualité BIOCARE

Ce laboratoire comporte deux unités, l'une dédiée au contrôle physicochimique et l'autre au contrôle microbiologique, son organisation est schématisée comme suit :



### **1.3. Les activités de BIOCARE**

#### **a. Site non bêtalactamines**

Premier site mis en place par **BIOCARE**, dédié à la fabrication de médicaments non bêtalactamines sous les différentes formes sèches (comprimés, gélules, sachets) en plus de la forme pâteuse (pommade).

Au cœur de l'industrie pharmaceutique, de grands efforts ont été déployés en matière d'investissements conformément aux normes internationales de Bonnes Pratique de Fabrication «BPF» afin de développer et de diversifier sa gamme de produits pour répondre à un besoin croissant en médicaments essentiels, et pour assurer la constance de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité de ses produits.

Le laboratoire est reconnu pour ses compétences et son savoir-faire dans le domaine du médicament générique, cette distinction lui assure la qualité de ses produits et le conforte dans la démarche qualité initiée et soutenue par la direction.

Un tel niveau de qualité n'a pu être atteint que par l'étroite collaboration de toute une équipe dynamique et passionnée par son métier mis au service de la santé durant les différentes étapes de la chaîne de production (de la réception de la matière première à la livraison du produit fini) tout en suivant les directives d'un système logistique rigoureux.

#### **b. Site bêtalactamines**

Les bêtalactamines ont un fort potentiel allergisant, et afin d'éviter toute sorte de contamination, un site dédié à ces produits a été installé pour la fabrication de médicaments sous les formes suivantes : gélules, comprimés, sachets, poudre pour suspension buvable et injectable, ce qui offre une véritable valeur ajoutée à l'entreprise tout en continuant le développement de son activité de façon régulière et soutenue.

Une attention particulière est portée à la qualité pharmaceutique des matières premières avec une sélection rigoureuse des fournisseurs ainsi que de multiples contrôles (physicochimiques et microbiologiques) de la réception jusqu'aux produits finis afin de garantir un produit fini de haute qualité.

Grâce à son savoir-faire, le laboratoire BIOCARE, s'est lancé dans la fabrication aseptique basée sur un concept d'isolation nécessitant une technologie spécifique qui lui permet de protéger les produits tout le long des procédés de fabrication avec une mise au point de plusieurs techniques d'analyse permettant de garantir un haut niveau de pureté dans un milieu stérile.

Un personnel qualifié assure le bon déroulement des étapes de production. Tous les opérateurs suivent des formations régulières sur les procédés de fabrication et leurs risques, leur permettant la maîtrise de toutes les manipulations, et de tous les paramètres lors des différentes phases (production, contrôle, nettoyage, maintenance...).

L'accès du personnel aux différentes zones est contrôlé pour garantir un médicament de qualité, une sécurité du personnel, une protection du processus et un respect de l'environnement.

## **2. Matériel du travail**

Le médicament utilisé pour la réalisation de ce travail c'est BIOPAMOX Amoxicilline 500 mg gélule (Figure 10).



**Figure 10 : BIOPAMOX 500mg**

## **3. Méthodes**

### **3.1. Contrôle physicochimique du produit finis BIOPAMOX Amoxicilline 500mg**

#### **3.1.1 Description (test visuel)**

L'aspect de BIOPMOX 500mg a été examiné visuellement en observant la forme et la couleur.

Capsule jaune et marron renferment à l'intérieur une poudre blanche à blanchâtre.

### 3.1.2 Contenu moyen et uniformité de contenu

La masse moyenne des gélules permet de déterminer en pourcentage la variation de la masse des gélules, le plus lourd et le moins lourd par rapport la masse théorique du comprimé.

- On commence d'abord par le nettoyage, la calibration de l'équipement, On ramène 20 gélules du Biopamox500mg ;
- Faire peser individuellement 20 unités (le contenu des 20 Capsules), prélevées au hasard et ensuite déterminer la masse moyenne ;
- Le contenu individuel de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter du contenu moyen de  $\pm 7.5 \%$ , mais le contenu moyen d'aucune unité ne peut s'écarter de  $\pm 15.0 \%$  ;
- Le contenu moyen doit correspondre à  $620.0 \text{ mg} \pm 7.5 \%$  (notre cas).

#### 3.1.2.1 Mode opératoire

Pesez une capsule pleine et sans perdre des fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz-la complètement que possible ;

Pesez l'enveloppe et calcule la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules (Figure 11).

Unité	Masse (mg)
1	-621.0
2	-615.2
3	-621.8
4	-627.4
5	-624.2
6	-627.8
7	-621.5
8	-625.8
9	-632.3
10	-617.6
11	-623.5
12	-625.0
13	-602.0
14	-621.8
15	-628.2
16	-622.5
17	-637.5
18	-628.2
19	-617.1
20	-627.1
Moyenne	623.48
écart absolu	7.66
écart relatif	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0
écart	630.5
écart	624.2
écart	627.4
écart	621.5
écart	625.8
écart	632.3
écart	617.6
écart	623.5
écart	625.0
écart	602.0
écart	621.8
écart	628.2
écart	622.5
écart	637.5
écart	628.2
écart	617.1
écart	627.1
écart	623.48
écart	7.66
écart	1.23
écart	637.5
écart	602.0

### 3.1.3 Identification

#### 3.1.3.1 Identification du principe actif

L'identification de l'Amoxicilline est faite par HPLC au même temps que le dosage.

#### 3.1.4 Dosage de l'Amoxicilline

Le dosage du principe actif Amoxicilline 500mg est réalisé par HPLC avec une phase mobile, solution standard, solution échantillon (Figure12).



Figure 12 : HPLC de marque Waters e2695

### Les Conditions chromatographiques

Tableau 5 : Les conditions chromatographiques (HPLC)

<b>Phase mobile</b>	Acétonitrile et tampon pH=5 (4 : 96)
<b>Colonne</b>	4-mm×25cm ; 10 µm
<b>Débit</b>	1.5 ml/ min
<b>Longueur d'onde</b>	230 nm
<b>Volume d'injection</b>	10 µl
<b>Température</b>	Ambiante
<b>Temps d'analyse</b>	10 min pour chaque injection

### 3.1.4.1 Préparation de la phase mobile

Mélanger les deux réactifs à savoir le tampon phosphate pH 5 et l'acétonitrile dans les proportions suivantes : Tampon phosphate pH 5.0 : 96V, Acétonitrile: 4V (Figure 13). Filtrer le mélange à l'aide d'un system de filtration sous vide (Figure14).

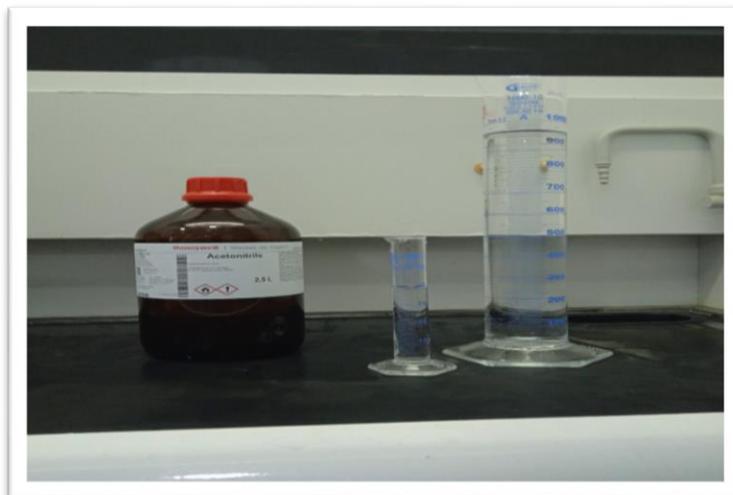


Figure 13 : Préparation de la phase mobile



Figure 14 : Le système de filtration

### 3.1.4.2 Préparation de la solution standard

Peser approximativement 69.1 mg d'Amoxicilline tri hydraté ; correspondant à 60 mg d'Amoxicilline base. Mettre la poudre dans une fiole jaugée de 50ml et compléter le volume avec le diluant. Dissoudre la préparation en utilisant un bain ultrason. Enfin, filtrer le mélange à travers un filtre de 0.45 $\mu$ m. La solution obtenue doit être utilisé dans un délai ne dépassant pas les 6 heures de temps.

### **3.1.4.3 Préparation de la solution échantillon**

Vider le contenu des 20 gélules et transférer l'équivalent de 200mg d'Amoxicilline Anhydre (Environ 249.39mg) dans une fiole jaugée de 200 ml, ajouter le diluant et mettre à l'ultrason jusqu'à dissolution complète.

Compléter le volume à 200ml avec le diluant. Filtrer à travers un filtre de 0.45  $\mu\text{m}$  (Figure15).

Cette solution doit être utilisée dans un délai ne dépassant pas les 6 heures de temps.



**Figure 15 :** Les solutions d'échantillons et de standard



**Figure 16 :** Ultrason de marque BRANSON

### **3.1.4.4 Mode opératoire**

Après équilibrage de la colonne à l'aide de la phase mobile, injecter séparément le diluant, standard et les échantillons et enregistrer les surfaces des pics majeurs obtenues (Figure17.18).



**Figure 17** : Les positions du VIAL dans l'HPLC



**Figure 18** : La colonne 4-mm\*25-cm ; 10 micromètre Packing L1

## La séquence des injections

**Tableau 6** : La séquence d'injection(les positions du Vial sur HPLC)

Description	Nombre d'injection	Position Vial
Diluant	1	10
Standard	5	11
Echantillon 1	3	12
Echantillon 2	3	13
Echantillon 3	3	14

### 3.1.4.5 Expression des résultats

Le dosage du principe actif Amoxicilline en % par gélule de BIOPAMOX est calculé comme suit:

$$\frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{Vs} \times \frac{Ve}{Pe} \times \frac{CM}{DU} \times \frac{100 - t}{100} \times T$$

**Ae** : surface d'Amoxicilline obtenue par la solution de l'échantillon

**As** : surface d'Amoxicilline obtenue par la solution du standard

**Ps** : prise d'essai d'Amoxicilline standard en mg

**Vs** : volume du standard en ml

**Ve** : volume d'échantillon en ml

**CM** : contenu moyen en mg

**DU** : dosage unitaire en mg

**t** : teneur en eau

**T** : titre du standard d'Amoxicilline

BIOPAMOX capsules contient pas moins de 90.0% et pas plus de 120.0% de la teneur mentionnée d'Amoxicilline.

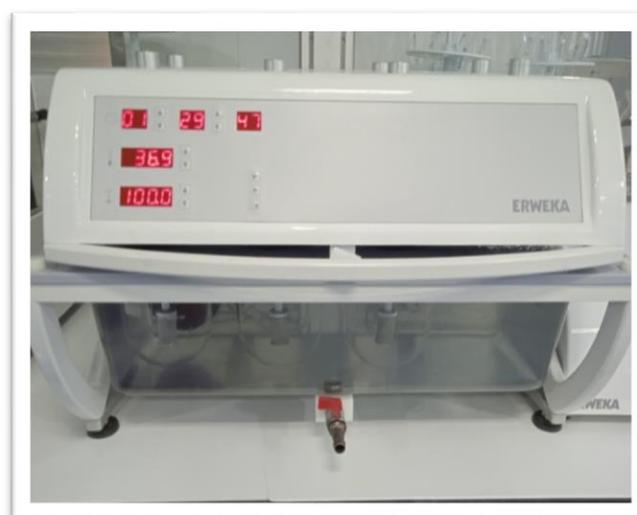
### 3.1.5 Test de Dissolution

Le test de dissolution effectué par un dissolu-test et la lecture par le spectrophotomètre UV-visible réalisé par le milieu de dissolution, une solution standard et une solution de l'échantillon (Figure 18).

Les conditions opératoires du dissolu-test sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7** : Les conditions opératoires du dissolu-test

<b>Appareil</b>	Composés de six godets et six Paniers
<b>Milieu</b>	900 ml d'eau distillée pour chaque godet
<b>Durée de la dissolution</b>	90 minutes
<b>Vitesse de rotation</b>	100 tpm
<b>Température</b>	37° C $\pm$ 0.5° C



**Figure 19** : Dissolu-test de marque ERWEKA

#### 3.1.5.1 Préparation de la solution standard

Transférer approximativement 63.0 mg d'Amoxicilline Tri hydratée dans une fiole de 100 ml. Puis compléter le volume à 100ml avec de l'eau distillée.

Diluer 5 ml de cette solution dans 25 ml d'eau distillée.

### **3.1.5.2 Préparation d'échantillon**

Effectuer le test de dissolution en utilisant dans chacun des 6 godets 900 ml d'eau distillée dont la température a été préalablement équilibrée à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Placer les gélules et faire tourner les paniers pendant 90 minutes. Enfin, prélever et filtrer (Figure 20).

Diluer 5 ml de chaque solution dans 25 ml d'eau distillée.



**Figure 20** : Le milieu de dissolution, panier et les gélules dans les godets

### **3.1.5.3 Lecture par : UV-Visible**

Mesurer l'absorbance de l'échantillon et du standard à 272 nm (Figure21).



Figure 21 : Spectrophotomètre UV-Visible

### 3.1.5.4 Expression des résultats

$$\frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{Vs} \times \frac{5}{25} \times \frac{Ve}{DU} \times \frac{25}{5} \times \frac{100 - t}{100} \times T$$

Ae: Absorbance d'Amoxicilline obtenue par la solution de l'échantillon.

As: Absorbance d'Amoxicilline obtenue par la solution du standard.

Ps : prise d'essai d'Amoxicilline standard en mg.

DU : dosage unitaire en mg.

t: teneur en eau.

T: titre du standard d'Amoxicilline en %.

### 3.1.6 Variation de masse

Pesez individuellement 10 gélules (contenu), de façon exacte. Calculez la teneur en substance active de chaque contenu, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette, à partir de contenu individuel des contenus et du résultat du dosage.

Calcule  $X_i$  :  $\frac{\text{contenu individuel} \times \text{dosage}}{\text{contenu moyen}}$

3.1.6.1 Calcule la moyenne  $\bar{X}$  :  $\frac{\sum X_i}{10}$

3.1.6.2 Calculez l'écart type :  $\text{Ecart type} = \sqrt{\sum \frac{(X_i - \bar{X})^2}{9}}$

**Tableau 8 :** Les conditions et les valeurs d'acceptation du Variation de la masse

Variable	Condition	Valeur d'acceptation
$T \leq 101.5$	$98.5 \leq X \leq 101.5$	$M=X$ $VA=2.4 \text{ écart type}$
	$X < 98.5$	$M= 98.5\%$ $VA=98.5+(2.4*\text{écart type})$
	$X > 101.5$	$M=101.5\%$ $VA=X-101.5+(2.4*\text{écart type})$
$T > 105.5$	$98.5 \leq X \leq T$	$M=X$ $VA=2.4*\text{écart type}$
	$X < 98.5$	$M=98.5$ $VA=98.5-X+(2.4*\text{écart type})$
	$X > T$	$M=T$ $VA=X-T+(2.4*\text{écart type})$

**Norme d'acceptation**

**Tableau 9 :** Les normes d'acceptation de la variation de masse

L1		L1=15.0 sauf indication contraire
L2	A la borne inférieure, aucun résultat individuel inférieur à 0.75 M ; à la borne supérieure ; aucun résultat individuel supérieur à 1.75M (sur la base d'une valeur de 25.0 pour L2)	L2=25.0 sauf indication contraire

### **3.2. Contrôle qualité microbiologique**

Le but de chaque analyse est de s'assurer que le produit est conforme aux normes sur le plan microbiologique prescrit dans la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition et United States Pharmacopeia : USP 41-NF36. Ces essais permettent de contrôler l'absence ou la présence limitée des microorganismes spécifiés et donc pouvoir déterminer si une substance ou préparation répond aux normes préétablies en matière de qualité microbiologique ou pas.

La confirmation s'effectue par des tests d'identification : le produit satisfait à l'essai s'il n'y a pas de colonies du type décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

Le protocole d'analyse microbiologique se résume à ces étapes citées ci-dessous :

- ✓ La préparation de l'échantillon ;
- ✓ Le dénombrement des GAT et LMT ;
- ✓ La recherche d'*Escherichia.coli*.

#### **3.2.1 Préparation de l'échantillon**

La méthode choisie est l'ensemencement direct ;

Dissoudre 10gr de l'échantillon dans 90ml de Bouillon de Trypticase de soja avec lécithine.

Puis ajouter 250µl de pénicillinase stérile.

#### **3.2.2 Dénombrement des GAT et LMT**

Déposer 1ml de l'échantillon dans chaque boîte de Pétri, ensuite couler 15 à 20ml du milieu gélose Trypticase de Soja dans les boîtes destinées au DGAT et du milieu gélose Sabouraud Dextrosé pour les boîtes destinées au DLMT (Figure22);



**Figure 22** : Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boîte de pétrie)

Incuber les boîtes destinées au DGAT à 30-35 °C pendant 03-05 jours et les boîtes destinées au DLMT à 20-25 °C pendant 05-07 jours ;

Préparer 02 boîtes de Pétri par milieu ;

Préparer des témoins négatifs et des témoins de l'environnement en même temps que l'essai ;

Dénombrer les colonies sur les boîtes des milieux de culture, gélose Trypticase de Soja et gélose Sabouraud Dextrosé, noter les résultats obtenus.

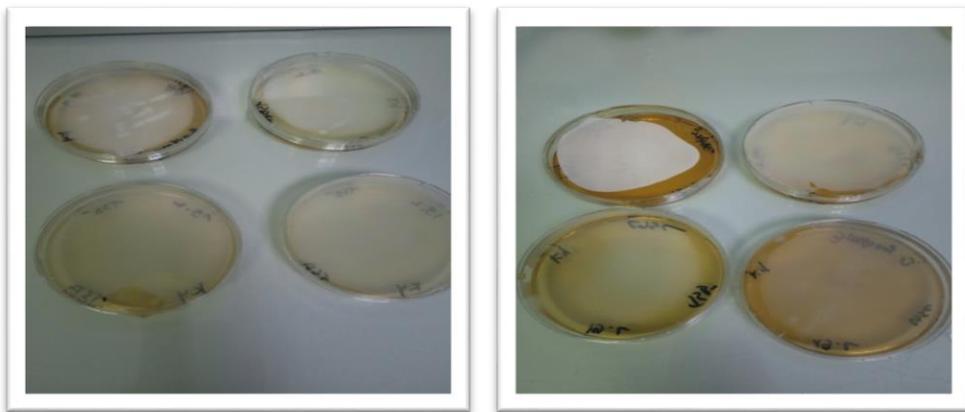
### **3.2.3 Recherche des germes spécifique**

#### **3.2.3.1 Recherche d'*Escherichia coli***

Ensemencer au 1/10 du milieu liquide TSB avec l'échantillon préparé (Figure23);

Homogénéiser et incuber à 30-35 °C pendant 18-24 h. Après incubation, agiter et transférer 1 ml du TSB dans 100 ml de milieu liquide MacConkey et incuber à 42-44 °C pendant 24-48 h ;  
Après incubation, repiquer à la surface du milieu gélosé MacConkey et incuber à 30-35 °C pendant 18-72 h ;

La croissance des colonies sur la gélose MacConkey indique la présence possible d'*Escherichia coli*.



**Figure 23 :** Le milieu TSB GTS GSC avant l'incubation

**Chapitre 2 : Résultats et discussion :**

## 1. Contrôle physicochimique du produit finis BIOPAMOX Amoxicilline 500mg

### 1.1. Aspect macroscopique (Description)

Les résultats de l'aspect de BIOPAMOX Amoxicilline 500mg sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 10** : Aspect des gélules BIOPAMOX Amoxicilline 500mg.

Test	Observation	Norme	Interprétation
Aspect	Capsule jaune et marron renferment à l'intérieur une poudre blanche à blanchâtre.	Capsule jaune et marron renferment à l'intérieur une poudre blanche à blanchâtre.	Conforme

Les résultats obtenus concernant l'aspect de gélules BIOPAMOX Amoxicilline 500mg répondent aux exigences d'USP (United States Pharmacopeia).

### 1.2. Contenu moyen et uniformité de contenu

Après la pesée de 20 gélules on a obtenu les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 11** : Les masses individuelles de 20 gélules BIOPAMOX amoxicilline 500mg

N° de gélule	La masse en mg
1	621.0
2	615.2
3	621.8
4	627.4
5	624.2
6	627.8
7	621.5
8	625.9
9	632.3
10	617.6

11	623.5
12	635.0
13	602.0
14	621.8
15	620.2
16	622.5
17	637.5
18	628.2
19	617.1
20	627.1

**Tableau 12 :** Contenu moyen des gélules BIOPAMOX Amoxicilline 500mg

Test	Intervalle de la norme théorique en mg	Poids moyen obtenu en mg	Interprétation
Contenu moyen	{573.5 – 666.5}	623.48	Conforme

Le contenu moyen d'un échantillon du lot commercial de BIOPAMOX est de 623.48 mg qui est proche de contenu théorique exigé [620 mg  $\pm$  7.5%], ce qui montre que la répartition de la poudre dans les gélules de BIOPAMOX 500mg durant le processus de fabrication est établie avec succès.

**Tableau 13 :** Uniformité de contenu des gélules BIOPAMOX Amoxicilline 500mg

Test	Norme pratique en mg	Maximum/ Minimum en mg	Conformité de contenu moyen
Contenu moyen $\pm$ 7.5%	{576.72– 670.24}	602.0	Conforme
Contenu moyen $\pm$ 15.0%	{529.95- 717.002.}	635.5	Conforme

Les résultats d'uniformité de contenu des 20 gélules BIOPAMOX amoxicilline 500mg sont conformes aux normes prescrites par USP (United States Pharmacopeia)

En effet, les valeurs de masse des gélules sont incluses dans l'intervalle [ $C_m \pm 7.5\%$  -  $C_m \pm 15\%$ ].

### 1.3. Identification et dosage du PA Amoxicilline dans le produit BIOPAMOX 500mg

Les résultats du dosage des principes actifs dans la solution standard et la solution d'échantillon sont présentés par les chromatogrammes les figures 24, 25, 26 et 27.

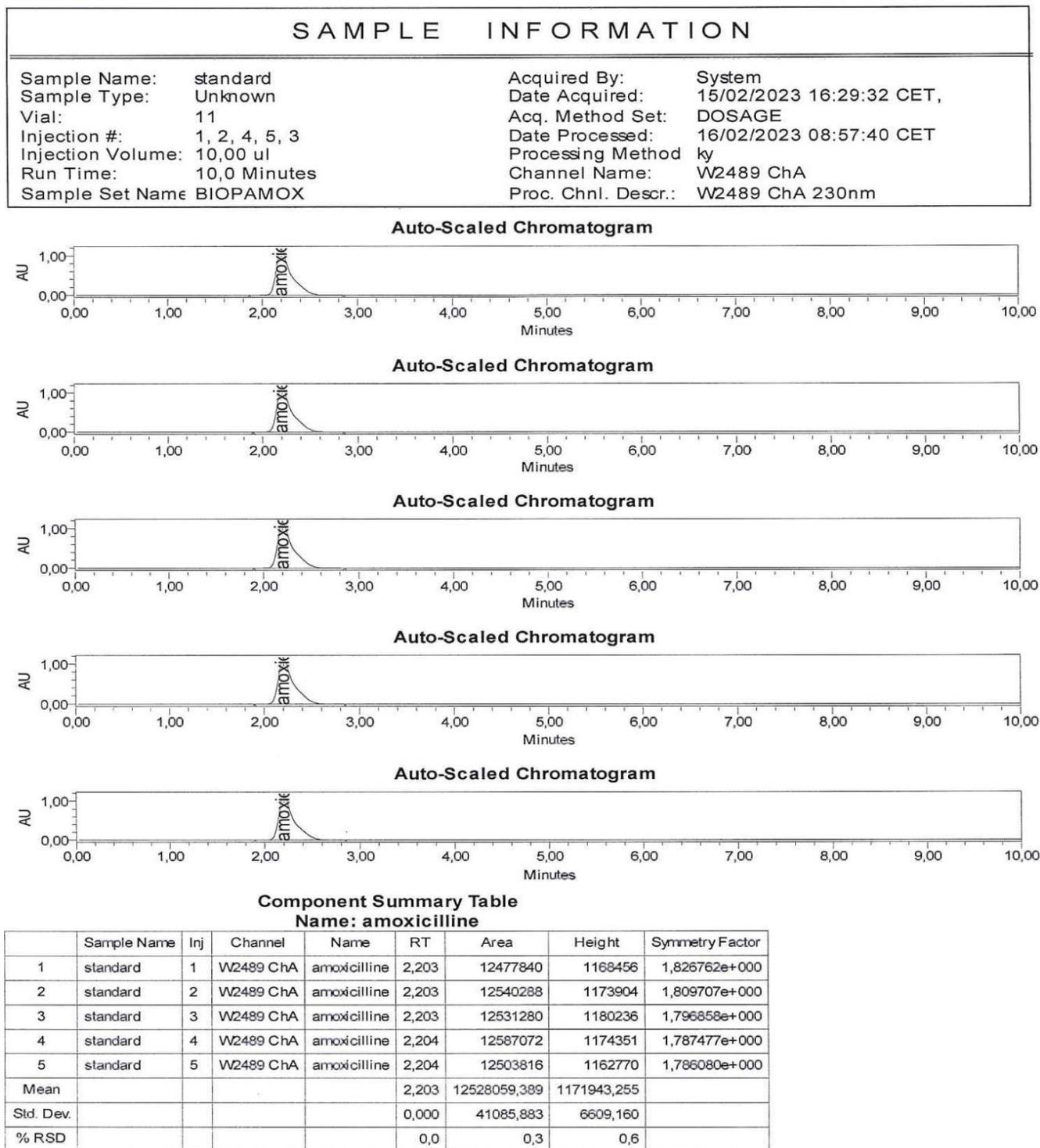
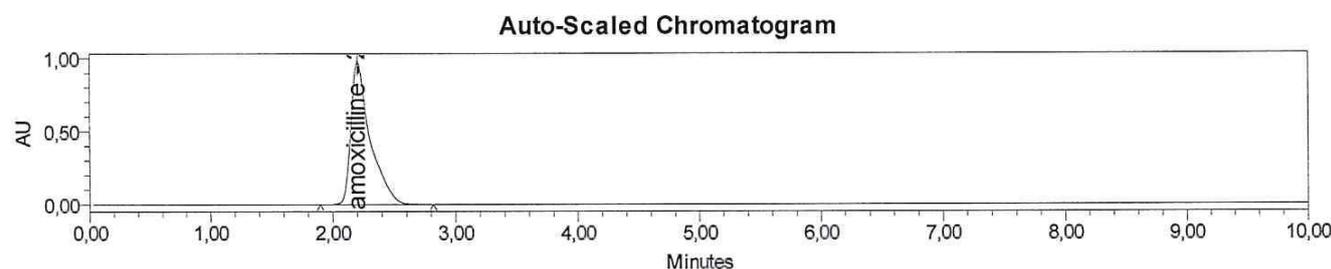
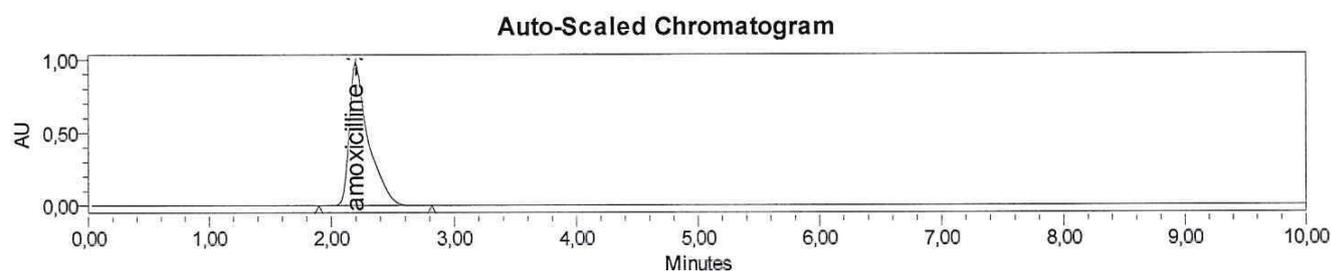
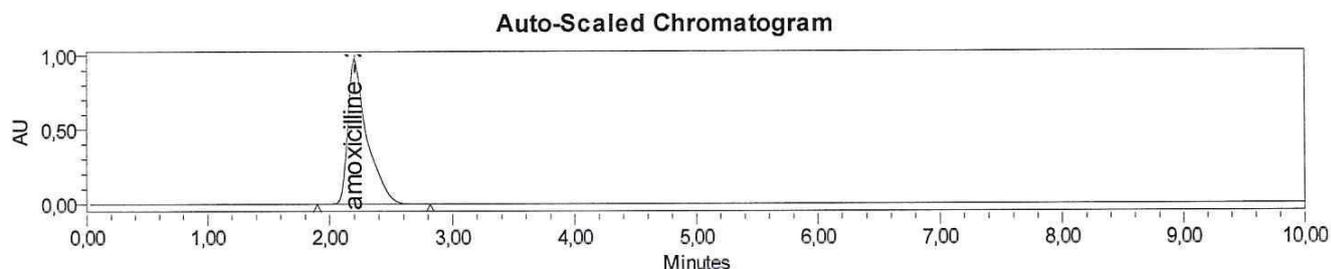


Figure 24 : Chromatogramme du dosage de PA dans la solution standard

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	ECH 1	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	15/02/2023 17:22:58 CET,
Vial:	12	Acq. Method Set:	DOSAGE
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	16/02/2023 08:57:46 CET
Injection Volume:	10,00 ul	Processing Method	ky
Run Time:	10,0 Minutes	Channel Name:	W2489 ChA
Sample Set Name	BIOPAMOX	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 230nm

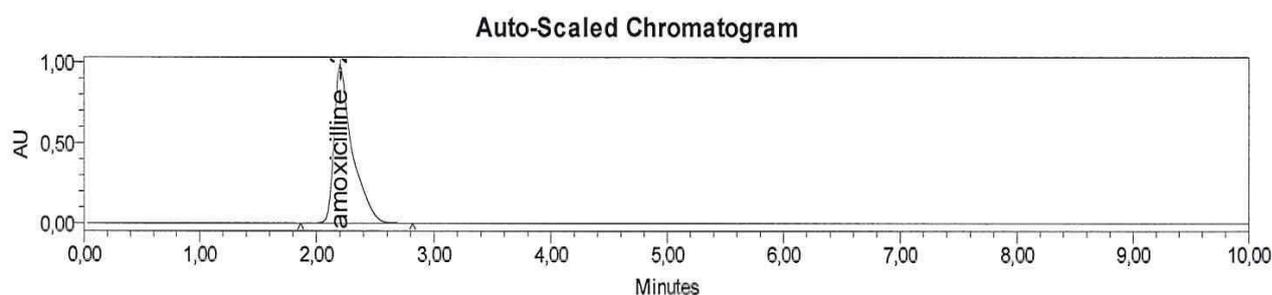
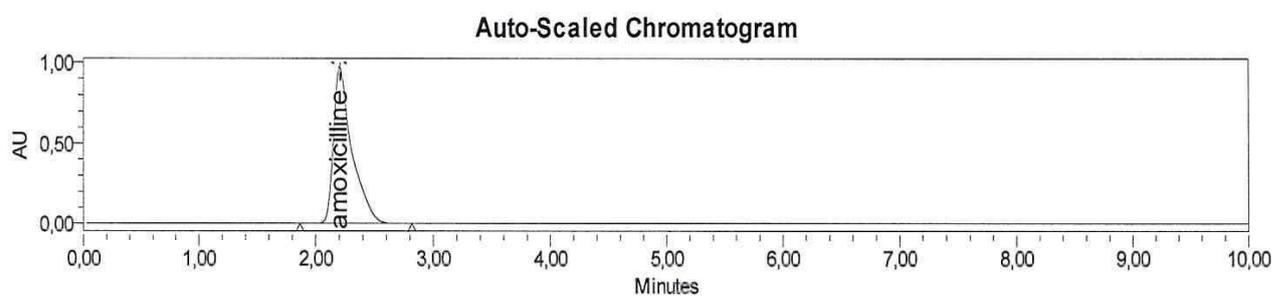
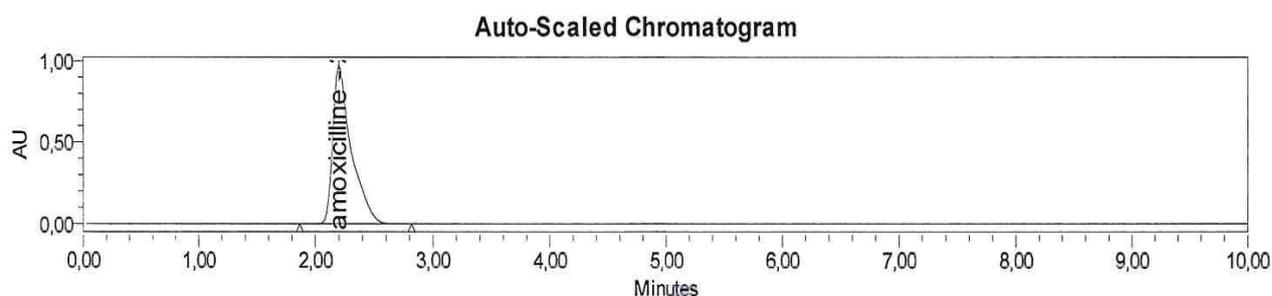


**Component Summary Table**  
Name: amoxicilline

	Sample Name	Inj	Channel	Name	RT	Area	Height	Symmetry Factor
1	ECH 1	1	W2489 ChA	amoxicilline	2,205	10523786	982826	1,780548e+000
2	ECH 1	2	W2489 ChA	amoxicilline	2,205	10490547	980312	1,779346e+000
3	ECH 1	3	W2489 ChA	amoxicilline	2,204	10474874	981974	1,781504e+000
Mean					2,204	10496402,353	981703,727	
Std. Dev.					0,001	24976,238	1278,518	
% RSD					0,0	0,2	0,1	

**Figure 25** : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon 1

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	ECH2	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	15/02/2023 17:55:05 CET,
Vial:	13	Acq. Method Set:	DOSAGE
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	16/02/2023 08:57:49 CET
Injection Volume:	10,00 ul	Processing Method	ky
Run Time:	10,0 Minutes	Channel Name:	W2489 ChA
Sample Set Name	BIOPAMOX	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 230nm

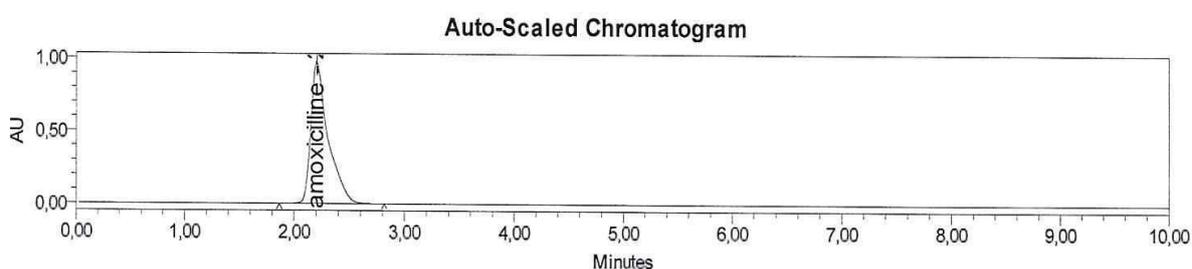
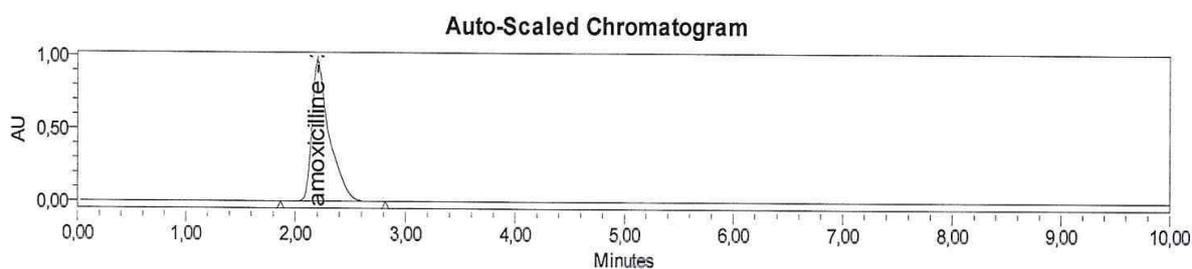
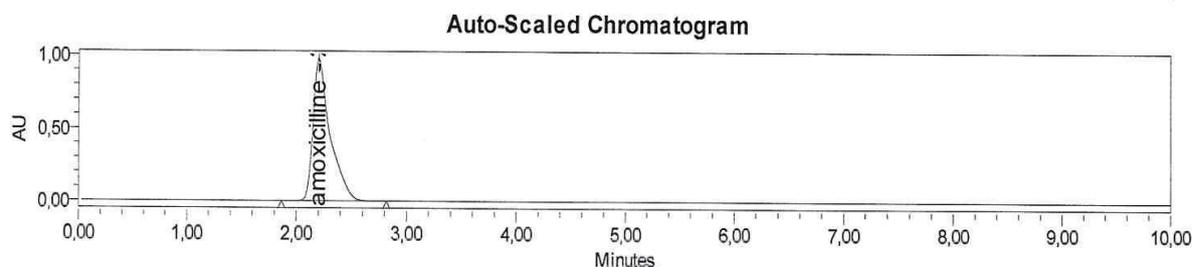


**Component Summary Table**  
Name: amoxicilline

	Sample Name	Inj	Channel	Name	RT	Area	Height	Symmetry Factor
1	ECH2	1	W2489 ChA	amoxicilline	2,206	10542003	983777	1,774476e+000
2	ECH2	2	W2489 ChA	amoxicilline	2,204	10533144	974781	1,767849e+000
3	ECH2	3	W2489 ChA	amoxicilline	2,206	10571072	979406	1,764430e+000
Mean					2,206	10548739,827	979321,538	
Std. Dev.					0,001	19841,302	4498,775	
% RSD					0,0	0,2	0,5	

**Figure 26 : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon2**

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	ECH3	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	15/02/2023 18:27:08 CET,
Vial:	14	Acq. Method Set:	DOSAGE
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	16/02/2023 08:57:53 CET
Injection Volume:	10,00 ul	Processing Method	ky
Run Time:	10,0 Minutes	Channel Name:	W2489 ChA
Sample Set Name:	BIOPAMOX	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 230nm



**Component Summary Table**  
Name: amoxicilline

	Sample Name	Inj	Channel	Name	RT	Area	Height	Symmetry Factor
1	ECH3	1	W2489 ChA	amoxicilline	2,204	10530097	982610	1,772054e+000
2	ECH3	2	W2489 ChA	amoxicilline	2,205	10518708	980203	1,752263e+000
3	ECH3	3	W2489 ChA	amoxicilline	2,206	10531906	975185	1,753847e+000
Mean					2,205	10526903,806	979332,727	
Std. Dev.					0,001	7154,909	3788,089	
% RSD					0,0	0,1	0,4	

**Figure 27** : Chromatogramme du dosage de PA de la solution d'échantillon 3

## Identification de l'impureté de tampon pH 5

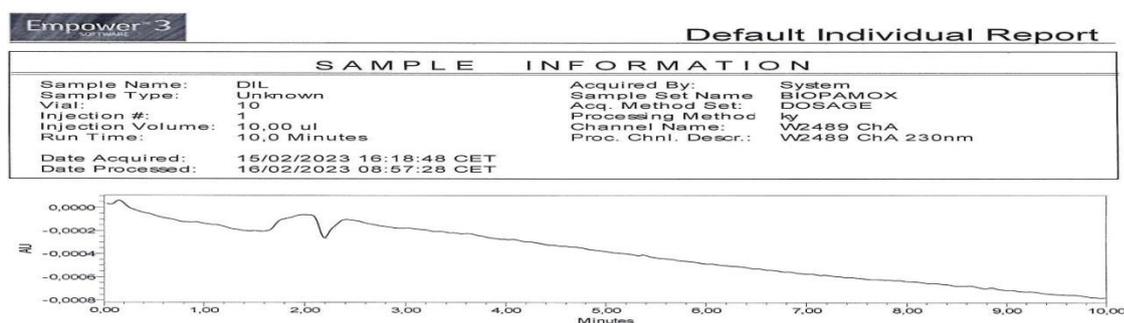


Figure 28 : Chromatogramme de DIL Tampon pH 5

Les temps de rétention du dosage de principe actif des gélules de BIOPAMOX Amoxicilline 500mg sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Identification du principe PA Amoxicilline dans les solutions des échantillons avec le temps de rétention de chaque chromatogramme

Test	N° d'échantillon	Norme	Temps de rétention (min)
Identification	1	Dans le test de dosage, le temps de rétention du pic majeur de la solution échantillon correspond à celui de la solution standard. <b>(2.203 min)</b>	<b>2.204 min</b>
	2		<b>2.206 min</b>
	3		<b>2.205 min</b>

Le temps de rétention obtenus pour chaque échantillon est proche de la solution standard, ce qui confirme l'identité du principe actif.

La conformité du système, le facteur de symétrie et le standard de déviation relative aux échantillons pour le dosage de principe actif Amoxicilline sont résumés dans les tableaux 15 et 16 :

**Tableau 15 :** Facteur de symétrie des échantillons pour le dosage de principe actif Amoxicilline

Pics	Facteur de symétrie	Norme	Résultats
Standard	1.79	Pas plus de 2.5	Conforme
Echantillon 1	1.78		
Echantillon 2	1.76		
Echantillon 3	1.77		

**Tableau 16 :** RSD des échantillons pour le dosage de principe actif Amoxicilline

Pics	RSD de Tr	RSD de surface	Norme	Résultats
Standard	0	0.3	Pas plus de 2.0%	Conforme
Echantillon 1	0	0.2		
Echantillon 2	0	0.2		
Echantillon 3	0	0.1		

Selon l'USP les résultats obtenus concernant les deux paramètres, Facteurs de symétrie et Valeur de RSD, sont dans les normes.

### Calcul de dosage

$$\frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{Vs} \times \frac{Ve}{Pe} \times \frac{CM}{DU} \times \frac{100 - t}{100} \times T$$

**Tableau 17 :** Le dosage du PA en % et critère d'acceptation des résultats

Echantillon	Dosage%	Critère d'acceptation %	Résultat
1	100.47	90% – 120%	Conforme
2	101.17		
3	101.04		

Les chromatogrammes des échantillons 01,02 et 03 (les figures :25,26 et 27) présentent une similitude à celle du standard (figure 24). Les temps de rétention ainsi que la surface de pic de principe actif (Amoxicilline) est respectivement (2.203 min).

Ce résultat nous confirme la présence de l'Amoxicilline dans les échantillons 01,02 et 03.

### 1.4. Test de dissolution

Les résultats de l'absorbance par UV-Visible sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 18** : Absorbance de principe actif Amoxicilline par UV-Visible

Ech	STD 1	STD 2	STD3	STD 4	STD 5	DIS1	DIS 2	DIS 3	DIS 4	DIS 5	DIS 6
Ab s	0.327	0.328	0.328	0.323	0.331	0.355	0.316	0.305	0.332	0.318	0.314

#### Equation utilisée

$$\frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{Vs} \times \frac{5}{25} \times \frac{Ve}{DU} \times \frac{25}{5} \times \frac{100 - t}{100} \times T$$

**Tableau 19** : Résultats de la dissolution et critère d'acceptation

N° :	Résultats	Critère d'acceptation	Résultat
1	100.86 %	Q+5 > 85%	Conforme
2	95.13 %		
3	91.28 %		
4	100.12 %		
5	95.64 %		
6	94.49 %		
Moyenne	96.25%		
Min	91.28%		
Max	100.86%		

L'essai de dissolution est un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du produit *in vivo* à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Les résultats obtenus du test de dissolution de ce lot ont montré qu'à la fin de 90 min, les principes actifs des gélules testés ont été libérés à un pourcentage moyen qui est 96.25%.

Selon les résultats obtenus sur les 6 gélules de lot control, on constate qu'au bout de 90 minutes, toutes les gélules ont un pourcentage d'Amoxicilline dissout supérieur à Q+5 (85%).

L'absorbance de l'Amoxicilline est acceptable selon United States Pharmacopeia USP.

### 1.5. Variation de masse

Après la pesée de 10 gélules, les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 20** : La masse individuelle de 10 gélules avec le contenu de BOPAMOX Amoxiciline 500 mg

T	Plein	Vide	Contenu
1	729	108.2	620.8
2	738.5	105.2	633.3
3	728.6	106.2	622.4
4	727	108.3	618.7
5	723.1	108.4	614.7
6	718.2	106	612.2
7	715.9	111.4	604.5
8	732.9	107.1	625.8
9	725.5	107.2	618.3
10	739.2	106.6	632.6
Moyenne	727.79	107.46	620.33

Calcule Xi :  $\frac{\text{contenu individuel} \times \text{dosage}}{\text{contenu moyen}}$

**Tableau 21** Les résultats de Xi de 10 gélules

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Xi	100.03	102.05	100.29	99.69	99.05	98.65	97.41	100.84	99.63	101.93

Calcule la moyenne X

$$X = \frac{\sum Xi}{10}$$

$$X = \frac{100.03 + 102.05 + 100.29 + 99.69 + 99.05 + 98.65 + 97.41 + 100.84 + 99.63 + 101.93}{10} = 99.96$$

$$\text{Ecart type} = \sqrt{\sum \frac{(X_i - X)^2}{9}} = 1.41$$

**La moyenne :**

$$98.5 \leq X \leq 101.5$$

$$98.5 \leq 99.96 \leq 101.5$$

Donc la valeur d'acceptation = 2.4\* écart type = 2.4\*1.41= 3.38

**Tableau 22 : Résultats de variation de masse**

Test	Calcul	Norme	Résultat
Variation de masse	3.38	<15	Conforme

Le test est conforme et les échantillons sont uniformes.

## 2. Résultats du contrôle microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique sont présentés comme suit (Figures 29 et 34):

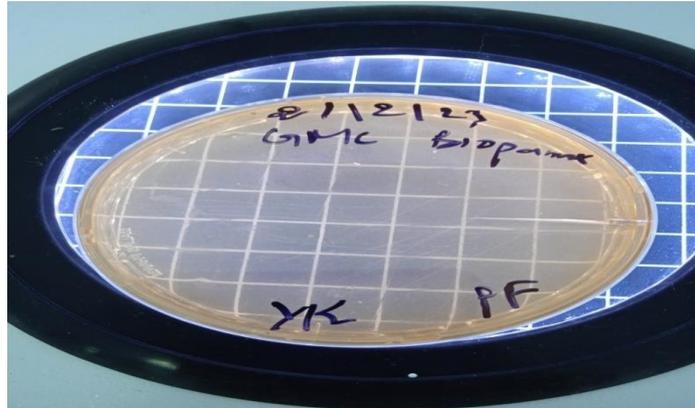


Figure 29 : Milieu Gélose MacConkey après l'incubation

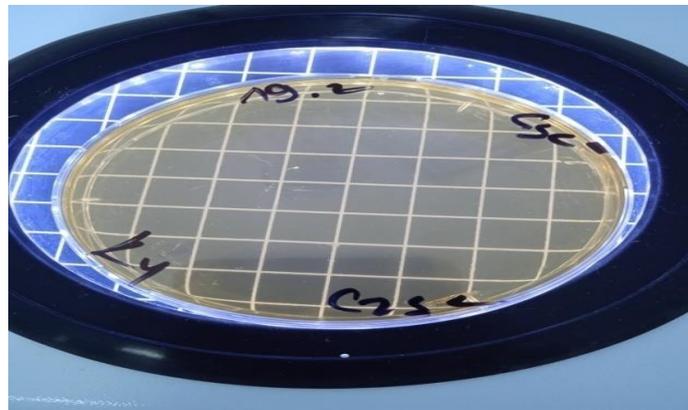


Figure 30 : Gélose Sabouraud Chloramphénicol Témoin après incubation

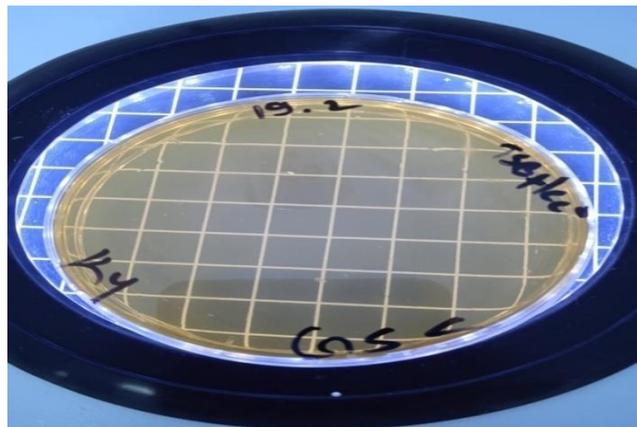
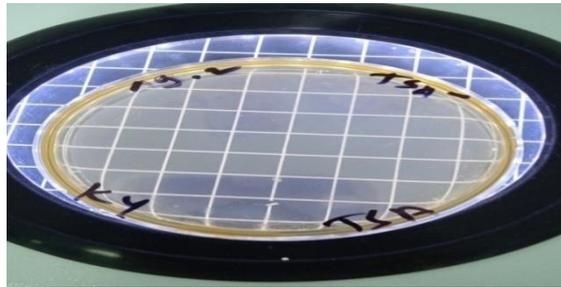


Figure 31 : Gélose Sabouraud Chloramphénicol, bouillon trypticase de soja et Lecithine Témoin après incubation



**Figure 32 :** Gélose Sabouraud Chloramphénicol, bouillon trypticase de soja et Lecithine après incubation



**Figure 33 :** Gélose trypticase de soja témoin après incubation



**Figure 34 :** Gélose trypticase de soja avec l'échantillon après l'incubation

Le contrôle microbiologique permet de vérifier sa conformité.

La confirmation s'effectue par des tests d'identification : le produit satisfait à l'essai s'il n'y a pas de colonies du type décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

### **Dénombrement microbienne**

#### **Dénombrement des GAT et LMT**

Effectué à l'œil nu indique une absence totale des colonies sur les deux milieux GTS et GSD

### **Recherche des germes spécifiés**

#### ***Escherichia coli***

Aucune colonie n'est observée sur la gélose MacConkey

Le respect de la bonne pratique de fabrication ainsi les règles de l'hygiène assurent la qualité du produit et donc la conformité de ce dernier.

Donc les résultats répondent aux exigences de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition et United States pharmacopeia : USP 41-NF36, et confirment que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.

## **Conclusion et perspectives**

Avant de mettre le médicament sur le marché, l'étape la plus importante c'est le contrôle physico-chimique et microbiologique, afin de s'assurer de la qualité du produit qui sera délivré aux patients. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques doivent prouver que les méthodes utilisées lors de ce contrôle sont valides et que leur produit est exempt de tout dommage.

Ce travail est fait pour s'assurer que nos produits répondent aux normes et exigences de l'USP et de la Pharmacopée Européenne et sont de la qualité exigée dans le dossier d'AMM.

Dans notre étude, les résultats d'analyse de contrôle physico-chimique et microbiologique du produit fini BIOPAMOX 500mg fabriqué chez BIOCARE de l'industrie pharmaceutique à EL TARF ont montré que le contrôle du médicament est efficace et répond aux normes, donc notre produit est apte pour être commercialisé dans le marché pharmaceutique.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'importance de la mise en place de procédures rigoureuses de contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique. Il est essentiel de continuer à améliorer les méthodes de contrôle de qualité et de surveillance pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments pour les patients.

## Résumé :

Afin de s'assurer de la conformité des produits pharmaceutiques, divers tests physico-chimiques et microbiologiques sont effectués pour garantir la qualité et fournir aux patients les produits théoriquement sûrs qu'ils demandent.

L'objectif de ce travail, qui a été réalisé dans le laboratoire pharmaceutique BIO CARE et TARF, est le contrôle physicochimique et microbiologique de BIOPAMOX 500 mg forme gélule du principe actif Amoxicilline. Ce travail se base sur une série de tests : Le contrôle physicochimique effectué par l'HPLC, dissolutest et spectrophotomètre UV-Visible ; il comprend également plusieurs paramètres qui doivent être contrôlés, et chaque paramètre a des limites qui doivent être respectées pour assurer la conformité et respecter les normes d'USP (Description, Identification, Contenu moyen, Uniformité du contenu, Test de dissolution, Dosage, Variation de Masse).

Les résultats obtenus montrent que : le test visuel est conforme, le contenu moyen se trouve dans l'intervalle {573.5 – 666.5}, dosage du principe actif dont le temps de rétention du pic majeur de la solution échantillon correspond à celui de la solution standard (2.203 min), l'identité de principe actif dans l'intervalle {90% – 120%.}, les résultats du dissolutest  $Q+5 > 85\%$ . Ces résultats prouvent que notre produit est conforme.

Le contrôle microbiologique a pour but de certifier que notre produit ne contient pas des germes pathogènes. Plusieurs tests ont été effectués (Dénombrement des GAT et LMT, recherche des germes spécifiés : *Escherichia coli*), les résultats obtenus répondent aux exigences de la pharmacopée européenne 9ème édition et United States pharmacopeia : USP 41-NF36, et confirment que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.

Le médicament BIOPAMOX 500mg possède une bonne qualité pharmaceutique.

## Summary:

In order to ensure the conformity of pharmaceutical products, various physico-chemical and microbiological tests are carried out to ensure quality and provide patients with the theoretically safe products they request.

The objective of this work, which has been carried out in the pharmaceutical laboratory BIOCARE el TARF, is the physicochemical and microbiological control of BIOPAMOX 500 mg capsule form of the active ingredient amoxicillin, requires a series of tests. Physicochemical control carried out by HPLC, dissolutest and UV-Visible spectrophotometer; it also includes several parameters that must be controlled, and each parameter has limits that must be met to ensure compliance and meet USP standards (Description, Identification, Average Content, Content Uniformity, Dissolution Test, Assay, Mass Variation).

Acquired results show that: the test visual complies, medium content is meanime {573.5 – 6665.}, proportion of active principle in the time of retention of the major peak of resolution sample corresponds to that of standard resolution (2.203 min), fundamental identity assets meanime {90 % – 120 %}, the results of the dissolutest  $Q_5 > 85\%$ . These results proved that our product complies.

Microbiological control is aimed at certifying that our product does not contain pathogenic germs. Several test were performed (Count of GAT and LMT, research of the definite germs: Escherichia coli), acquired results answers requirements of the European pharmacopeia 9<sup>ème</sup> edition and United States pharmacopeia: USP 41-NF36, and confirm that the end product is good quality microbiological.

Medicament BIOPAMOX 500mg have a good pharmaceutical quality.

## الملخص :

من أجل ضمان امتثال المنتجات الصيدلانية، يتم إجراء اختبارات فيزيائية كيميائية وميكروبيولوجية مختلفة لضمان الجودة وتزويد المرضى بالمنتجات الآمنة نظريًا التي يطلبونها.

الهدف من هذا العمل، الذي اقيم بالمختبر الصيدلاني بيوكار الطارف ، هوالمراقبة النوعية الفيزيائية الكيميائية والميكروبيولوجي لشكل كبسولة بيوباموكس 500 ملغ المكون من لنشط العنصر ا لنشط اموكسيسيلين، يتطلب سلسلة ، ومقياس الطيف المذاب والأشعة البنفسجية ؛ كما HPLC من الاختبارات. التحكم الفيزيائي – الكيميائي الأشعة فوق USP يتضمن العديد من المعلمات التي يجب فحصها، ولكل معلمة حدود يجب الوفاء بها لضمان الامتثال وتلبية معايير (الوصف، وتحديد الهوية، ومتوسط المحتوى، وتوحيد المحتوى، واختبار الذوبان، والجرعة، والتباين الجماعي).

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن: الاختبار البصري متوافق، ومتوسط المحتوى في النطاق {573.5 - 666.5}، وتحديد العنصر النشط في وقت الاحتفاظ بالذروة الرئيسية لحل العينة يتوافق مع الحل القياسي(2.203 دقيقة)، هوية المكون أثبتت هذه النتائج أن منتجنا متوافق .{90% - 120%}، ونتائج ذوبان

الغرض من الاختبار الميكروبيولوجي هو التصديق على أن منتجنا لا يحتوي على جراثيم مسببة للأمراض. تم إجراء العديد ، والكشف عن جراثيم محددة: الإشريكية القولونية)، والنتائج التي تم الحصول عليها LMT و GAT من الاختبارات (عدد ، وتؤكد أن المنتج النهائي ذو USP 41-NF36: تلبية متطلبات الطبعة التاسعة من الأدوية الأوروبية والأدوية الأمريكية جودة ميكروبيولوجية جيدة

يتمتع دواء بيوباموكس 500مغ بجودة صيدلانية جيدة

## **Références bibliographiques**

1. TORCHE S. Pharmacologie générale, chapitre 1 : introduction à la pharmacologie institut des sciences vétérinaires. Université de Constantine 1. Pp 8 -13.
2. DANGOUMAU J. 2006. Pharmacologie générale, Département de pharmacologie. Université victor-segalen–Bordeaux 2. Pp 2, 3.
3. HELALI A. 1994. Pharmacologie : fondamentale et clinique à l’usage des étudiants en médecine. Editions Nouvelles. Pp 13, 14, 146, 147.
4. MADANI S et AOUADJ H. 2022. Suivi de fabrication et contrôle de qualité physicochimique du PARALGAN 500mg. Mémoire master. Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira. P6.
5. BOULANGER T. 2014. Les Formes Pharmaceutiques et les voies d’administration, pharmacologie galénique. IFSI. Pp 31-56.
6. CHOUCHANA L, DUSSAULE N. 2016. Méga guide pharmaco infirmier. Paris: Elsevier Masson Sciences.
7. JENNIFER L. 2022. Drug Administration. School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. University of California San Diego.
8. PROUCHANDY C. 2018. Les médicaments génériques et biosimilaires. Thèse Doctorat en pharmacie, Université de Picardie Jules Verne. Pp 15-19.
9. VANDEVILLE P. 1985. Gestion et contrôle de la qualité. AFNOR. P 18.
10. Anonyme 1 : <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>. Consulté le 2/5/2023.
11. VANDEWOESTYNE S. 2018. Pharmacie hospitalière et qualité : Parcours d’une démarche ISO 9001. Thèse Doctorat en pharmacie. Unité de pharmacotechnie-Toulouse. Pp 16-38.
12. Anonyme 2: <https://www.techno-science.net/definition/727.html>. Consulté le 25/4/2023.

13. International Organization for Standardization (ISO). 2014. The ISO Survey of Management System Standard Certifications.
14. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication. p 2.
15. Anonyme 3: <https://safetyculture.com/fr/themes/bonnes-pratiques-de-laboratoire/>. Consulté le 2/5/2023
16. Anonyme 4 :<https://www.edqm.eu/fr/background-and-mission>. Consulté le 2/5/2023
17. Anonyme 5 : [https://www.medicinenet.com/national\\_formulary/definition.htm](https://www.medicinenet.com/national_formulary/definition.htm). Consulté le 27/4/2023.
18. TCHENAR N. 2022. Cours de pharmacie industrielle, Dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).
19. SIDIBE O. 2011. Contrôle qualité des médicaments antipaludiques dans sept(07) régions administratives du Mali et le district de BAMAKO, opérationnalisation des Kits Minilabs. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Bamako. Mali. P 21.
20. MOUCHATY E. 2011. Inspection, auto- inspection et inspection readiness dans l'industrie pharmaceutique. Illustration par un apprentissage à Sanofi Pasteur. Université de Limoges, France. P57.
21. WICKI R. Cours : Tests de stabilité, Etudes personnalisées et analyses de mission pour chaque phase de développement.
22. FONZO-CHRISTE C, GUIGNARD B. 2008. Pharmacie, stabilité et conservation des médicaments. P2.
23. YILMAZ et ÖZCENGİZ. 2017. Schéma générale de devenir le médicament dans l'organisme.
24. YALLA D, MERAD AS, MOHAMEDI DOUAR KORICHMN. 2001. Classification et mode d'action des antibiotiques. *Medicine du Maghreb*. P1.

25. HOMEM V, SANTOS L. 2011. Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices. *Journal of Environmental Management*. Vol 92. Pp 2304-2347.
26. KÜMMERER K. 2009. Antibiotics in the aquatic environment. *Chemosphere journal*. Vol 75. Pp 417-434.
27. HARDAMAN J, LIMBIRD L. 2002. The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Journal of medicinal chemistry*. Vol 45. Pp 1392–1393.
28. FINLAY J, MILLER L, POUPARD JA. 2003. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother*. Vol 52. P23.
29. OPARA J. 2007. A new amoxicillin/clavulanate therapeutic system: preparation in vitro and pharmacokinetic evaluation. *Int J Pharm*. Vol 335. Pp 106 –113.
30. Laboratoire GlaxoSmithKline. 2008. Prescribing information for Augmentin. URL: <http://www.Augmentin.com>. Consulté le 07/06/2023.
31. TODD PA, BENFIELD P. 1990. Amoxicillin/clavulanic acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. Vol 39. Pp 264 -307.
32. TORRES-MOLINA F, PERIS-RIBERA JE, GARCIA-CARBONELL MC. 1992. Nonlinearities in amoxycillin pharmacokinetics II. Absorption studies in the rat. *Biopharm Drug Dispos*. Vol 13. Pp 39 -53.
33. NILSSON-EHLE I, FELLNER H, HEDSTROM SA. 1985. Pharmacokinetics of clavulanic acid, given in combination with amoxycillin, in volunteers. *J Antimicrob Chemother*. Vol 16. Pp 491-498.
34. REED MD. 1998. The clinical pharmacology of amoxicillin and clavulanic acid. *Pediatr Infect Dis J*. Vol 17. Pp 957-962 .
35. ADAM D, De-VISSER I, KOEPPE P. 1982. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol 22. Pp 353 - 357.

36. FELMINGHAM D, WASHINGTON J. 1999. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens—findings of the Alexander Project 1992–1996. *J Chemother.* P 21.
37. DOWEL SF, BUTLER JC, GIEBINK GS. 1999. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance. A report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J.* Vol 18. Pp 1-9.
38. PUCHONG, GIALDINI G, LEOPHONTE P. 1996. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community a European survey. *Eur Respir J.* Vol 9. Pp 1590-1595.
39. SELGARD M, MALFERTHEINER P. 2008. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr Opin Pharmacol.* Vol 8. Pp 593-597.

## Annexe

### Annexe 01 :

#### Appareillage et verreries utilisées au cours de l'expérimentation

Appareillages	Verreries	Autres matériels
Balance analytique Agitateur Hplc Dissolutest Spectrophotomètre pH mètre Haute chimique Incubateur Etuve Pompe à vide Vortex	Erlenmeyer Béchers Fiole jaugé Eprouvette Tubes à essai stériles Pipetes stériles graduées de différentes mesures Ampoule à décanté Flacon et tubes à vis stériles Poire	Pissette d'eau distillée Seringue Filtre 0.45 µm Vial Boites de pétri Compresse pour l'essuyage Spatule Bec benzene Gants médicaux Micropipette Colonne analytique Écouvillons stériles

### Réactifs, milieux de cultures et solutions utilisés :

Réactifs	Milieux de cultures	Solution utilisé
	Milieu Bouillon trypticase de soja+ Lécithine Milieu bouillon trypticase de soja Milieu gélose sabouraudchloramphnicol Milieu bouillon macConkey Milieu tryptocase de soja agar Milieu Gélose MacConkey	Solution tampon phosphate pH=5 Solution d'hydroxyde de potassium KOH 45% P/V Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7

**Solution tampon phosphate pH=5 (Diluant) :**

Dissolve une prise d'essai de 6.8g de potassium phosphate monobasique  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 1000ml d'eau purifiée ;

Ajuster le pH à  $5.0 \pm 0.1$  avec une solution d'hydroxyde de potassium à 45% p/v ; puis compléter le volume avec de l'eau purifiée.

**Solution d'hydroxyde de potassium KOH 45% P/V :**

Dissoudre 45 g de potassium hydroxyde dans 100ml d'eau purifiée.

**Annexe 02:****Milieu Bouillon trypticase de soja+ Lécithine :**

Dissoudre 25mg de BTS dans 960ml d'eau distillée.

Incorporer 40ml de polysorbate dans une Autoclave pendant 15min à  $121^\circ\text{C}$

pH= $7.1 \pm 0.2$  à  $25^\circ\text{C}$

Composition	Quantité en g/l
Peptone de caséine	20.0
Lécithine de soja	5.0

**Milieu bouillon trypticase de soja :**

Dissoudre 30g dans 1litre d'eau distillée. Autoclaver la solution pendant 15min à  $121^\circ\text{C}$

Ph =  $7.3 \pm 0.2$  à  $25^\circ\text{C}$

Composition type	Quantité g/l
Peptone de caséine	17.0
Peptone de farine de soja	3.0
D(+) glucose monhydrate	2.5
Chlorure de sodium	5.0
Hydrogénophosphate de di-potassium	2.5

**Milieu gélosesabouraudchloramphnicol:**

Dissoudre 65g dans 1 litre d'eau distillée. Faire chauffer le mélange jusqu'à la dissolution complète. Stériliser par autoclave 15 min à 121°C.

Refroidir à 45°- 50°C avant de les verser dans une boîte de pétrie stérile.

pH= 5.6± 0.2 à 25°C

Composition	Quantité g/l
Dextrose	40.000
Agar	15.000
Hydrolysate enzymatique de Casein	5.000
Digestion peptique de l'animale	5.000
Chloramphénicol	0.050

**Milieu bouillon macConkey:**

Dissoudre 35.01 g dans 1 litre d'eau distillée. Faire chauffer dans de l'eau bouillante et jusqu'à dissolution complète.

Refroidir à température ambiante avant utilisation

pH= 7.3± 0.2 à 25°C

Composition	Quantité g/ l
Digesteur pancréatique de gélatine	20.000
Lactose monohydrate	10.000
DéshydratOxybul	5.000
Bromlcresolpurple	0.010

**Milieu Gélose MacConkey:**

Dissoudre 50g dans 1 litre d'eau distillée. Faire chauffer la préparation dans l'eau bouillante et jusqu'à la dissolution complète. Autoclaver 15min à 121°C, puis verser la préparation dans des plaques

pH=  $7.1 \pm 0.2$  à  $25^{\circ}\text{C}$

Composition	Quantité g/l
Digestion pancréatique de caséine	1.5
Tissu animaux	1.5
Chlorure de sodium	5.0
Lactose	10.0
Mélange de sel biliaires	1.5
Agar- Agar	13.5
Rouge neutre	0.03
Digestion pancréatique de gélatine	17.0

#### Milieu tryptocase de soja agar:

Dissoudre 40g dans 1l d'eau distillée. Faire chauffer la préparation dans de l'eau bouillante salée et agiter fréquemment jusqu'à dissolution complète. Puis autoclaver la préparation 15min à  $121^{\circ}\text{C}$

pH=  $7.3 \pm 0.2$  à  $25^{\circ}\text{C}$ .

Composition	Quantité g/l
Digestion pancréatique de caséine	15.0
Digestion papainique de soja	5.0
Chlorure de sodium	5.0
Agar- Agar	15.0

<b>Nom et prénom :</b> YOUBI Kamar Ezamane	<b>Date de soutenance :</b> 19/06/2023
<b>Thème :</b> Etude de la qualité physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique : BIOPAMOX 500mg.	
<b>Résumé :</b> Afin de s'assurer de la conformité des produits pharmaceutiques, divers tests physico-chimiques et microbiologiques sont effectués pour garantir la qualité et fournir aux patients les produits théoriquement sûrs qu'ils demandent. L'objectif de ce travail, qui a été réalisé dans le laboratoire pharmaceutique BIOCARE el TARF, est le contrôle physicochimique et microbiologique de BIOPAMOX 500 mg forme gélule du principe actif Amoxicilline. Ce travail se base sur une série de tests : Le contrôle physicochimique effectué par l'HPLC, dissolutest et spectrophotomètre UV-Visible ; il comprend également plusieurs paramètres qui doivent être contrôlés, et chaque paramètre a des limites qui doivent être respectées pour assurer la conformité et respecter les normes d'USP (Description, Identification, Contenu moyen, Uniformité du contenu, Test de dissolution, Dosage, Variation de Masse). Les résultats obtenus montrent que : le test visuel est conforme, le contenu moyen se trouve dans l'intervalle {573.5 – 666.5}, dosage du principe actif dont le temps de rétention du pic majeur de la solution échantillon correspond à celui de la solution standard (2.203 min), l'identité de principe actif dans l'intervalle {90% – 120%.}, les résultats du dissolutest Q+5>85%. Ces résultats prouvent que notre produit est conforme. Le contrôle microbiologique a pour but de certifier que notre produit ne contient pas des germes pathogènes. Plusieurs test ont été effectués (Dénombrement des GAT et LMT, recherche des germes spécifiés : <i>Escherichia coli</i> ), les résultats obtenus répondent aux exigences de la pharmacopée européenne 9ème édition et United States pharmacopeia : USP 41-NF36, et confirment que le produit finis est de bonne qualité microbiologique. Le médicament BIOPAMOX 500mg possèdent une bonne qualité pharmaceutique.	
<b>Mots clés :</b> Gélules, BIOPAMOX, Amoxicilline, BIOCARE, USP, Pharmacopée européenne, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique.	
Industrie pharmaceutique BIOCARE EL TARF	
<b>Membre de jury d'évaluation :</b> <b>Président de jury :</b> Pr. Kacem ChaoucheNouredine (Professeur-UFM Constantine 1) <b>Rapporteur :</b> Dr.Halmi.Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1) <b>Examineur :</b> Dr. Azzouz Sarah (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1) <b>Responsable de stage :</b> Mme Touati Ilhem (Chef du laboratoire Contrôle qualité)	

