

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 أمحمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara de Boumerdès

Faculté des sciences

Département de Biologie



Mémoire de Fin de Cycle En vue d'obtention du Diplôme MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Contrôle de qualité et de stabilité d'un produit  
pharmaceutique « Augmentin poudre pour suspension  
buvable 60 ml »**

Présenté par :

M<sup>me</sup> SEBA Rachida

M<sup>lle</sup> LOUNACI Amira

Soutenu le 04/07/2017 devant les jurys :

M <sup>r</sup> RIBA. A	Professeur	(UMBB)	Président
M <sup>me</sup> AKMOUSSI TOUMI .S	MAA	(UMBB)	Examinatrice
M <sup>me</sup> AIT KAKI. A	MCB	(UMBB)	Promotrice
M <sup>me</sup> TALAHARI. S	Superviseur	(GSK)	Co-promotrice

Promotion 2016/2017

## **Remerciements**

*Nous adressons nos remerciements les plus vifs,*

*A Monsieur **RIBA**. A professeur à l'université de Boumerdès d'avoir accepté de présider le jury de ce modeste travail. Veuillez accepter à travers ce travail nos respects les plus courtois.*

*A Madame **AKMOUSSI TOUMI**. S Maitre Assistante A à l'université de Boumerdès a bien voulu s'intéresser à ce modeste travail et elle a accepté d'en d'être examinatrice. Nous sommes très honorées de sa présence dans ce jury, qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.*

*A notre promotrice, Mme **AIT KAKI**. A Maitre de Conférences B à l'université de Boumerdès d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci Madame pour votre écoute, votre confiance et votre patience. Nous vous adressons notre plus grand respect et notre profonde gratitude.*

*Autant que notre encadreuse de thèse, Mme **TALAHARI**. S « Superviseur de laboratoire contrôle qualité des antibiotiques de site GSK » a joué un rôle important dans notre formation durant les trois mois de stage pratique passés au laboratoire. Nous vous remercions vivement pour la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce travail passionnant, pour vos conseils et votre grande disponibilité.*

*Un grand merci aux analystes du laboratoire de contrôle qualité des antibiotiques de site GSK sans exceptions, pour leurs bonne humeur et leurs soutien. Veuillez croire en nos respects les plus sincères.*

*Un merci spéciale à Mme **MOUSSAOUI Samira** pour leur aide*

## *Dédicaces*

*Je tiens tout d'abord à remercier le bon « dieu » de m'avoir aidé à réaliser ce  
modeste travail que je dédie :*

*A mon cher père Saïd qui m'a protégée, guidée et conseillée et qui m'a comblé par  
son amour.*

*A ma chère mère Khadoudja qui m'a toujours entouré de son soutien et de son  
affection, pour sa tendresse, sa présence irremplaçable et son amour sans faille*

*A mes chers frères surtout Rabah, Tahar, Ahmed, Ali, Nouredine et Youcef*

*A mes chères sœurs Zahia et Houria*

*A mon mari Farid,*

*Merci chéri pour ton amour, ta patience et ton soutien sans faille*

*A toute ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines*

*A ma chère binôme Lounaci Amira et sa famille*

*Je n'oublie pas de remercier mes amies de fac et d'ailleurs surtout Asma, Houda,*

*Raya, Hadjer et Hadjer pour leur sincère amitié et pour leur aide.*

*Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des personnes qui ont contribué de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail*

*SEBA Rachida*

## *Dédicaces*

*Je tiens tout d'abord à remercier le bon « dieu » de m'avoir aidé à réaliser ce  
modeste travail que je dédie :*

*A mon défunt père qu'Allah ait son âme. Ce mémoire lui est naturellement dédié.*

*A ma mère pour tous les sacrifices qu'elle consentit à mon égard afin que je puisse  
réussir dans mes études.*

*A mes chères sœurs Amina, Zineb, Hadjira, Sarah et Yasmine pour leurs  
encouragements permanents, et leur soutien moral*

*A mes chers frères, Mohamed, Ahmed, Ismaïl et Salim pour leur appui et leurs  
Encouragements*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire*

*A ma chère binôme SEBARachida qui a eu la patience de me supporter durant ce  
mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles  
vécus, ainsi que à sa famille*

*Un grand merci à tous mes amis qui m'ont encouragé de près ou de loin.*

*Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des personnes qui ont contribué de  
près ou de loin à la réalisation de ce travail*

*LOUNACI Amira*

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**Amox** : Amoxicilline

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratiques de laboratoire

**Clav** : Acide clavulanique

**CQ** : contrôle qualité

**DMLT**: Dénombrement des moisissures et levures totaux

**Flc** : Flacon

**GSK**: GlaxoSmithKline

**HPLC**: Chromatographie Liquide à Haute Performance

**HR**: Humidité relative

**ICH**: Conférence International d'Harmonisation

**KF**: Karl Fischer

**MTI**: Mercury Titration Impurity

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PA**: Principe actif

**PF**: Produit fini

**pH** : potentiel Hydrogène

**PM** : Poids moyen

**PPM** : Partie par million

**PPSB**: Poudre pour suspension buvable

**PSM** : Poste de sécurité microbiologique

**TR**: Temps de rétention

## *Liste des abréviations*

---

**SCR:** Substance Chimique de référence

**STD:** Standard

**UFC:** Unité Formant Colonies

**USP:** United States of Pharmacopea

**UV:** Ultra-violet

**Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Mode d'action des antibiotiques .....	p9
<b>Figure 2</b> : Augmentin enfant PPSB 60 ml.....	p12
<b>Figure 3</b> : Structure de l'Amoxicilline trihydratée .....	p13
<b>Figure 4</b> : Structure chimique de clavulanate de potassium.....	p13
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de Benzoate de sodium .....	p14
<b>Figure 6</b> : Mécanisme d'action d'Augmentin PPSB 60 ml.....	p14
<b>Figure 7</b> : Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques GSK.....	p22
<b>Figure 8</b> : Schéma de préparation des standards STD1 et STD2.....	p26
<b>Figure 9</b> : Schéma de préparation de tampon phosphate à pH=4.....	p28
<b>Figure 10</b> : Schéma de préparation du standard de benzoate de sodium.....	p28
<b>Figure 11</b> : Schéma de préparation de tampon Formate d'ammonium 3,5.....	p28
<b>Figure 12</b> : Eléments nécessaires pour le contrôle microbiologique .....	p30
<b>Figure 13</b> : Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques sur Augmentin PPSB 60ml...p32	
<b>Figure 14</b> : Chromatogramme des principes actifs du standard 1.....	p39
<b>Figure 15</b> : Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.....	p40
<b>Figure 16</b> : Chromatogramme du standard1 du conservateur.....	p40
<b>Figure 17</b> : Chromatogramme de l'échantillon 1 du conservateur .....	p41
<b>Figure 18</b> : Courbes de la tendance de l'étude de stabilité à long terme sur la poudre d'Augmentin PPSB de lot 503060 .....	p46
<b>Figure 19</b> : Courbes de la tendance de l'étude de stabilité à long terme pour la suspension reconstituée d'Augmentin PPSB de lot 503060 .....	p47
<b>Figure 20</b> : Courbes de la tendance de l'étude de stabilité accélérées d'Augmentin PPSB de lot 503060 .....	p48

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 01:</b> Classification des excipients et leurs fonctions.....	p3
<b>Tableau 02 :</b> Les principales formes galéniques .....	p5
<b>Tableau 03:</b> Définition des types de stabilité selon l'United States of Pharmacopeia (USP).....	p18
<b>Tableau 04:</b> Conditions de température et d'humidité dans la zone climatique II selon l'ICH.....	p19
<b>Tableau 05 :</b> Plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB 60ml ».....	p23
<b>Tableau 06:</b> Proportion du système gradient pour analyse de l'amoxicilline et l'acide clavulanique.....	p27
<b>Tableau 07 :</b> les conditions chromatographiques de dosage par HPLC.....	p28
<b>Tableau 08:</b> la préparation des solutions filles.....	p35
<b>Tableau 09:</b> Résultats de l'uniformité de poids moyen d'un flacon de lot étudié.....	p37
<b>Tableau 10:</b> Résultats uniformité de poids moyen du lot commercial N°XX30.....	p38
<b>Tableau 11:</b> Temps de rétention, Surface et hauteur du chromatogramme des principes actifs du standard 1.....	p39
<b>Tableau 12:</b> Temps de rétention, surface et hauteur du chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1.....	p40
<b>Tableau 13:</b> Dosage des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml de lot XX30.....	p41
<b>Tableau 14:</b> Résultats des tests microbiologiques.....	p42
<b>Tableau 15 :</b> Résultats des analyses physicochimiques de contrôle de stabilité de la poudre à T péremption .....	p44
<b>Tableau 16 :</b> Résultats des analyses physicochimiques de contrôle de stabilité de la suspension reconstituée à T péremption.....	p44
<b>Tableau 17:</b> Résultats des analyses physicochimiques de l'étude de stabilité de la poudre .....	p45
<b>Tableau 18:</b> Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de stabilité de la suspension reconstituée .....	p46
<b>Tableau 19:</b> Résultats des analyses physicochimiques de l'étude de stabilité accélérée.....	p47



Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

**I. Introduction**.....p1

## **II. Synthèse bibliographique**

**II.1. Médicaments : généralités**.....p2

**II.1.1. Définition**.....p2

**II. 1.2. Composition d'un médicament** .....p2

**II. 1. 3. Origine des médicaments** .....p3

**II. 1.4. Nomenclature des médicaments**.....p4

**II. 1.5. Classification des médicaments**.....p4

**II. 1.6. Formes galéniques des médicaments (Formes pharmaceutiques)**.....p5

**II. 1.7. Voies d'administration des médicaments** .....p5

**II. 1.8. Devenir du médicament dans l'organisme** .....p6

**II. 1.9. Effets des médicaments** .....p7

**II. 1.10. Conservation et conditionnement des médicaments** .....p7

**II. 2. Antibiotiques**.....p8

**II. 2.1. Définition**.....p8

**II. 2.2. Effet des antibiotiques**.....p8

**II. 2.3. Spectre des antibiotiques** .....p9

**II. 2.4. Mécanisme d'action des antibiotiques**.....p9

**II. 2.5. Classification des antibiotiques**.....p10

**II. 2.6. Association des antibiotiques**.....p10

**II. 3. Augmentin** .....p11

**II. 3.1. Définition**.....p11

**II. 3.2. Formes disponibles d'Augmentin**.....p11

**II. 3.3- Augmentin Enfant PPSB en flacon 60 ml**.....p11

<b>II. 4- Contrôle qualité et stabilité des médicaments.....</b>	<b>p16</b>
<b>II. 4.1- Contrôle qualité.....</b>	<b>p16</b>
<b>II. 4.2- Contrôle de Stabilité .....</b>	<b>p17</b>

### **III. Matériels et méthodes**

<b>III. 1. Présentation du site GlaxoSmithKline « GSK ».....</b>	<b>p21</b>
<b>III.1.1. Structure.....</b>	<b>p21</b>
<b>III. 1.2. Les équipements.....</b>	<b>p22</b>
<b>III. 2. Plan d'échantillonnage .....</b>	<b>p23</b>
<b>III.3. Contrôle de produit fini .....</b>	<b>p23</b>
<b>III.3.1. Contrôle physicochimique .....</b>	<b>p23</b>
<b>III.3.2. Contrôle microbiologique.....</b>	<b>p29</b>
<b>III.4. Contrôle de stabilité .....</b>	<b>p33</b>
<b>III.4.1. Etude de stabilité sur Augmentin PPSB 60 ml.....</b>	<b>p33</b>

### **IV. Résultats et discussions**

<b>IV.1. Analyses de contrôle de produit fini.....</b>	<b>p37</b>
<b>IV. 1.1. Analyse de contrôles physicochimiques.....</b>	<b>p37</b>
<b>IV. 1.2. Analyse de contrôle microbiologiques.....</b>	<b>p42</b>
<b>IV. 2. Analyse de contrôle de stabilité.....</b>	<b>p43</b>
<b>IV. 2.1. Contrôle de stabilité à T péremption en temps réel.....</b>	<b>p43</b>
<b>IV. 2.2. Etude de stabilité à long terme .....</b>	<b>p45</b>
<b>IV. 2.3. Etude de stabilité accélérée.....</b>	<b>p47</b>

<b>V. Conclusion et perspectives .....</b>	<b>p50</b>
--	------------

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>p51</b>
---	------------

**Glossaire**

**Annexes**

# *Introduction*

### I. Introduction

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, produisent, testent et commercialisent des médicaments (**Lambert, 2013**). En outre, la production représente l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

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

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients, ceci reste aussi un défi majeur pour la santé publique. En effet, un médicament qui ne répond pas aux critères de qualité fixés et énoncés dans le dossier pharmaceutique, est un médicament non conforme, cela peut engendrer une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables, voire toxiques (**Bousmann et al., 2010**).

La stabilité découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long du développement du médicament et au cours de son stockage. Elle se base sur la capacité du produit à demeurer conforme aux critères d'acceptation en assurant sa qualité thérapeutique et sa pureté durant une période de conservation spécifiée (**Dahmen, 2013**).

L'objectif de notre travail est d'étudier la qualité physicochimique et microbiologique du médicament « Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml », fabriqué par l'industrie GSK d'Algérie, ainsi que stabilité pendant toute sa durée de validité. Pour cela une synthèse des principales informations, relatives aux médicaments et aux antibiotiques en général, et à l'antibiotique Augmentin, en particulier, est effectuée. Ensuite la partie expérimentale est réalisée dans les étapes suivantes, en l'occurrence : échantillonnage ; analyses physicochimiques et microbiologiques du produit fini ; et étude de stabilité, voir accélérée et en temps réel suivi des résultats et discussions ; ainsi que une conclusion et des perspectives.

# *Synthèse bibliographique*

## **II - Synthèse bibliographique**

### **II.1- Médicaments : généralités**

#### **II.1.1- Définition**

Dans le langage courant un médicament est une préparation (le plus souvent chimique) administré à l'homme ou l'animal pour traiter ou prévenir une maladie ou une fonction affectée de l'organisme (**Defranceschi, 2011**). Le médicament est officiellement défini par le Code de la Santé Publique et plus précisément par son article L.5111-1, de la manière suivante : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**Code 2014**).

#### **II.1.2- Composition d'un médicament**

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

##### **II.1.2.1- Principe actif (substance active)**

Tout composant d'un médicament responsable d'une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, qui peut agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou de l'animal par des moyens pharmacologiques (**Aiache et al., 2008**). Les substances actives peuvent être des éléments ou des composés chimiques ainsi que des mélanges et solutions naturels qui sont issus d'origine microbiennes (les vaccins), végétales ou animales. En effet, les substances actives peuvent être obtenues par synthèse chimique ou par des techniques de biotechnologie (**Stora, 2010**).

##### **II.1.2.2- Excipient**

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie (substance sans action pharmacologique) qui contribue à la mise en forme du médicament, lui conférer un goût particulier, facilite son administration et peut concourir à la manifestation de son activité. Il assure parfois la stabilité et la bonne conservation du principe actif (**Le Hir, 2001** ;

**Stora, 2010).** Les excipients sont classés selon leur fonction en six catégories représentées dans le tableau 1 (**Dangoumau et al., 2006**). En plus de l'activité recherchée, l'excipient idéal doit d'une part être chimiquement stable, inerte vis à vis du principe actif et des autres excipients, inerte vis à vis du corps humain et enfin doit être inerte vis à vis des matériaux de conditionnement (**Le Hir, 2001**).

**Tableau 1:** Classification des excipients et leurs fonctions (**Dangoumau et al., 2006**).

Excipients	Rôle
Agrégants	Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
Diluants ou véhicules	Phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
Intermédiaires	Substances assurant la stabilité physique du médicament (par exemple, émulsifiant).
Colorants	Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
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.

### II.1.3- Origine des médicaments

Les matières premières utilisés dans la préparation des médicaments peuvent être obtenus à partir des sources très diverses, à savoir : biologique ; minérale ; synthétique ; et biotechnologique.

#### II.1.3.1-Origine biologique

Les substances peuvent être extraites des êtres vivants, tels que :

a-*Végétaux* : C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. On peut citer comme exemple les alcaloïdes « morphine », Les gommes « mucilages laxatifs », etc.

b-*Animaux* : Extrait du sang humain « fibrinogène », Hormones polypeptidiques extractives « insulines », Enzymes « trypsine », etc.

c-*Micro-organismes* : les bactéries et les champignons « antibiotiques, immunosuppresseurs » (**Medjour, 2015**).

### **II.1.3.2- Origine minérale**

Les substances sont obtenues à partir de produits naturels « minéraux, produits fossilisés » (**Aiache et al., 2008**).

### **II.1.3.3- Origine synthétique**

Les substances sont artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises (**Aiache et al., 2008**).

### **II.1.3.4- Origines biotechnologique ou biogénétiques**

Les substances sont obtenues par des méthodes de « génie génétique » qui permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par les cellules vivantes (**Dangoumau et al., 2006**).

## **II.1.4- Nomenclature des médicaments**

Chaque médicament possède au moins trois noms, en l'occurrence :

- la dénomination scientifique ou nom chimique : Qui est élaborée à l'aide des règles de nomenclatures très strictes contrôlées par un organisme l'IUPAC (= International Union of Pure and Applied Chemistry) qui correspond à la formule chimique ;
- la dénomination commune internationale (DCI), qui est attribuée par l'OMS selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique (**Medjour, 2015**) ; et
- la dénomination commerciale ou nom de marque, qui est le nom choisi par le producteur du médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander son produit correspondant. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament (**OMS, 2003**).

## **II.1.5- Classification des médicaments**

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







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

### II.1.6- Formes galéniques des médicaments (Formes pharmaceutiques)

Avant la mise sur le marché, chaque médicament doit faire l'objet d'une étude de composition, de forme et de présentation qui conviennent le mieux à son administration, permettant ainsi de garantir la précision du dosage et une stabilité satisfaisante pendant une durée déterminée (**Talbert et Gervais, 2011**). Les formes galéniques sont regroupées sous quatre principales catégories physiques résumées dans le tableau 2

**Tableau 2** : Les principales formes galéniques (**Calop et al., 2012**).

Les solides Comprimés, Gélules, Poudres	Les liquides Sirops, Suspensions, Emulsions	Les semi-solides Pommades, Crèmes, Gels	Les volatils Aérosols
			

### II.1.7- Voies d'administration des médicaments

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

s'agit des voies orales, transmuqueuses, et parentérales. Par ailleurs, l'administration du médicament se fait aussi par voie cutanée, où le principe actif exerce soit une action locale, soit générale après avoir traversé de la barrière cutanée à perméabilité sélective et passage dans la circulation (**Aiache et al., 2008**). Il est important de signaler que le mode d'administration influence sur le devenir du médicament dans l'organisme où il subit des modifications métaboliques plus au moins importantes.

### **II.1.8- Devenir du médicament dans l'organisme**

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

#### **II.1.8.1- Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Le cheminement du médicament après son administration qui passe par plusieurs étapes allant de l'absorption au métabolisme et excrétion (**Joachim, 2015**).

##### **II.1.8.1.1- Absorption**

C'est l'ensemble des mécanismes qui permettent au médicament de pénétrer dans la circulation générale. La biodisponibilité diffère d'un médicament à l'autre selon la voie d'administration (**Judith et al., 2008**).

##### **II.1.8.1.2- Distribution**

Après leur absorption, les médicaments se répartissent, parfois de manière spécifique, dans les différents tissus liquides et organiques. Pendant la distribution, plusieurs médicaments se lient à des récepteurs spécifiques et exercent ainsi leur effet pharmacologique. Donc, Il est important de tenir compte de ce facteur lorsqu'on choisit un médicament plutôt qu'un autre (**Judith et al., 2008**).

##### **II.1.8.1.3- Métabolisme et excrétion**

Après qu'il a exercé l'effet souhaité, le médicament est éliminé de l'organisme, soit par transformation hépatique en composés inactifs qui sont ensuite excrétés par les reins, soit par élimination rénale à l'état inchangé. En outre, certains médicaments peuvent être éliminés par

d'autres voies, soit l'excrétion biliaire, la transpiration, les fèces et la respiration (**Judith et al., 2008**).

### **II.1.8.2- Demi-vie**

La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que sa concentration plasmatique diminue à la moitié (50%). Elle est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon le type de médicaments (**Judith et al., 2008**).

### **II.1.9- Effets des médicaments :**

#### **II.1.9.1- Effet thérapeutique**

L'effet thérapeutique d'un médicament apparaît dans l'amélioration de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet, qui se manifeste par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques, en rapport avec l'utilisation d'un médicament. L'effet thérapeutique peut aussi être défini comme l'effet favorable du médicament sur une cible : pathologie, symptôme, facteur de risque (physiologique ou biologique). Il peut prendre plusieurs appellations: efficacité thérapeutique, effet favorable, effet bénéfique, et effet clinique (**Serge, 2000**).

#### **II.1.9.1- Effet indésirable**

Il s'agit de toute manifestation nocive, dans les fonctions anatomiques, physiologiques ou métaboliques, qui est révélée par des signes physiques et/ou des modifications biologiques. Ces manifestations apparaissent de façon concomitante à l'utilisation du médicament dans, les conditions normales d'utilisation, en particulier dans une indication correcte (mais, parfois aussi incorrecte) et à la posologie recommandée (**Serge, 2000**).

### **II.1.10- Conservation et conditionnement des médicaments**

Il ne suffit pas de créer, de fabriquer et de délivrer des médicaments, il faut aussi assurer leur conservation pendant tout le temps prévu pour leur utilisation.

#### **II.1.10.1- Conservation des médicaments**

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, des règles très strictes d'études de stabilité du principe actif et de la forme pharmaceutique ont été édictées de façon à obtenir tous les renseignements possibles se rapportant à la conservation du médicament mis en vente. Les altérations des médicaments peuvent être attribuées à trois sortes de facteurs : physiques « la

chaleur et la lumière », chimiques « réactions d'oxydation et hydrolyse » et biologiques « les microorganismes et les enzymes ». Donc pour éviter ces altérations, la forme pharmaceutique devra être conservée dans des conditions spéciales (la température, l'humidité, et la lumière) (Aiache *et al.*, 2008).

### **II.1.10.2- Conditionnement des médicaments**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvert (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. Le conditionnement primaire est le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct. Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvert est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur (Segeon, 2005). Les matériaux utilisés pour ce conditionnement peuvent être en verre, blister, matières plastiques, aluminium, élastomère et aussi en métaux (Aiache *et al.*, 2008). Le conditionnement secondaire correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Le papier et le carton sont des matériaux très utilisés pour cet emballage extérieur (Segeon, 2005).

## **II.2. Antibiotiques**

### **II.2.1. Définition**

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

### **II.2.2- Effet des antibiotiques**

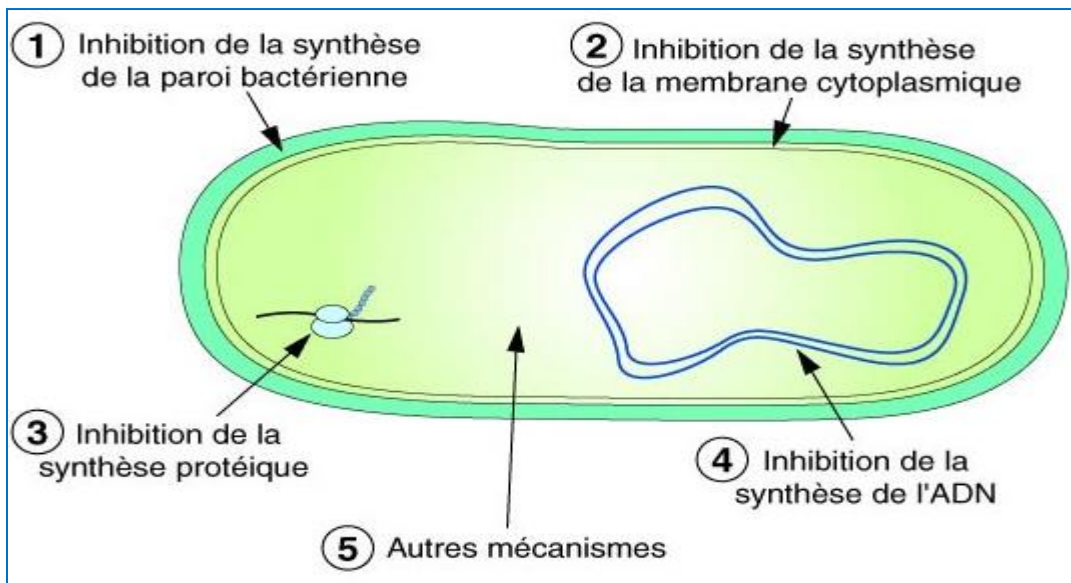
En fonction de leur concentration et le temps de contact sur la bactérie, les antibiotiques peuvent être bactéricides (tuent ou détruisent définitivement les bactéries, à forte dose) ; ou bactériostatiques (inhibent ou ralentissent la croissance et la multiplication de la bactérie, à faible dose). Pour exercer leurs effets, les antibiotiques doivent se trouver à une concentration suffisante dans le milieu où se fait la croissance bactérienne (Saye, 2010 ; Labrousse, 2011).

### II.2.3- Spectre d'activité

Le spectre d'un antibiotique est défini comme l'ensemble de germes sensibles au produit utilisé à dose thérapeutique. Cette sensibilité des souches bactériennes est mesurée par un antibiogramme (Righetti, 2007). Plus le nombre de germes sensibles est important plus le spectre antibactérien est large (Saye, 2010).

### II.2.4- Mécanisme d'action des antibiotiques

Pour pouvoir être utilisable en pratique clinique, un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules hôtes (Van Bambeke *et al.*, 2008). Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective. Les antibiotiques agissent sur certaines structures ou dans diverses réactions métaboliques à un niveau précis appelé site d'action, propre à chaque microbe. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne ; de la membrane cytoplasmique ; de la synthèse protéique ou des acides nucléiques ; et autres constituants cellulaires (Haidara, 2008).



**Figure 1:** mode d'action des antibiotiques (Mainardi, 2013)

### II.2.5- Classification des antibiotiques

#### II.2.5.1- Critères de classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon l'origine ; le mode d'action ; le spectre d'activité ; et la nature chimique, comme il est mentionné ci-dessous.

**a-** origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique) ;

**b-** mode d'action : action sur la membrane plasmique ou la paroi bactérienne, la synthèse des acides nucléiques ou des protéines ;

**c-** spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) ; et

**d-** nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle bêtalactame) sur laquelle il y a ensuite héli synthèse.

Il est à noter que la classification selon la nature chimique est la plus adoptée et utilisée, elle permet de classer les antibiotiques en familles (bêtalactamines, aminoacides, tétracyclines...etc) (**Benabbou, 2012**). Par ailleurs, au sein de ces mêmes familles, les molécules sont regroupées selon leur spectre d'activité, exemples : Pénicillines A, M et G (**Ramdani et al., 2011**).

#### II.2.5.2- Principales familles

Les antibiotiques actuels sont groupés en plusieurs familles dont les principales sont : les  $\beta$ -lactamines, les Aminosides, les Macrolides, les Tétracyclines, les Quinolones, les Polymyxines, les Phénicolés, les Rifamycines, les Sulfamides et les Streptogramines. Cette classification basée sur de la similitude de leurs structure chimiques (**Cohen et Jacquot, 2008**).

### II.2.6- Association des antibiotiques

La plupart des infections courantes peuvent être traitée par monothérapie. Dans certains cas, on a besoin d'associer plusieurs antibiotiques pour obtenir un meilleur traitement. L'association des antibiotiques permet donc de retarder l'apparition d'une résistance microbienne ; assurer une couverture antibiotique en urgence devant une infection à germes inconnus ; rechercher une synergie et de limiter les effets indésirables ; et élargir le spectre d'activité (**Cohen et Jacquot, 2008**).

## **II.3- Augmentin**

### **II.3.1- Définition**

Augmentin est une association antibactérienne bien établie, et largement utilisée, contenant l'antibiotique semi-synthétique Amoxicilline (sous forme trihydratée ou sodique), et l'inhibiteur des  $\beta$ -lactamases, l'acide clavulanique. C'est un antibiotique bactéricide à large spectre, destiné au traitement par voie orale ou intraveineuse d'un grand nombre d'infections bactériennes. Grâce à la présence de l'acide clavulanique dans cette association, l'amoxicilline est protégée de l'action destructrice des bêta-lactamases les plus fréquemment rencontrées (AGIM, 2001).

### **II.3.2- Formes disponibles d'Augmentin**

Les formulations orales d'Augmentin sont disponibles dans le monde entier depuis 1981. Au fil des années, le rapport amoxicilline/acide clavulanique a été modifié pour répondre aux besoins de la prescription, afin d'améliorer la commodité du dosage et répondre aux recommandations relatives au traitement d'infections plus sévères ou à celles dues à des organismes résistants (GSK, 2014). Les formes disponibles d'Augmentin comprennent ;

- Comprimés de 875 mg/125mg contenant l'équivalent de 875 mg d'Amoxicilline et de 125mg d'acide clavulanique. Comprimé blanc enrobé, de forme ovale gravés A et C sur les 2 faces ;
- Poudre pour suspension buvable en sachet-dose pour l'adulte à 1 g/125 mg et pour l'enfant à 500 mg /125mg. Chaque sachet contient une poudre destinée à être délayée dans de l'eau ;
- Poudre pour suspension buvable en flacon avec cuillère-mesure ou seringue doseuse graduée en kg incluse, deux formes sont disponibles : Augmentin nourrisson à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 30 ml de suspension buvable reconstituée), et Augmentin enfant à 100 mg/12,5 mg par ml (flacon correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée) (Vidal, 2011).

### **II.3.3- Augmentin Enfant poudre pour suspension buvable en flacon 60 ml**

#### **II.3.3.1- Présentation**

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en flacon contienne environ 10,27 g de poudre correspondent à 60 ml de suspension buvable reconstituée, avec seringue graduée en kg, destiné pour administration orale (Vidal, 2011). Il s'agit d'un antibiotique qui tue les bactéries responsables de différentes infections bactériennes chez l'enfant

de plus de 30 mois. Il est indiqué dans le traitement des otites, sinusites, infections respiratoires basses, infections urinaires, infections stomatologiques, infections dues aux germes sensibles, notamment dans certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles (GSK, 2010).



Figure 2 : Augmentin Enfant PPSB 60 ml (photo originale)

### II.3.3.2- Composition

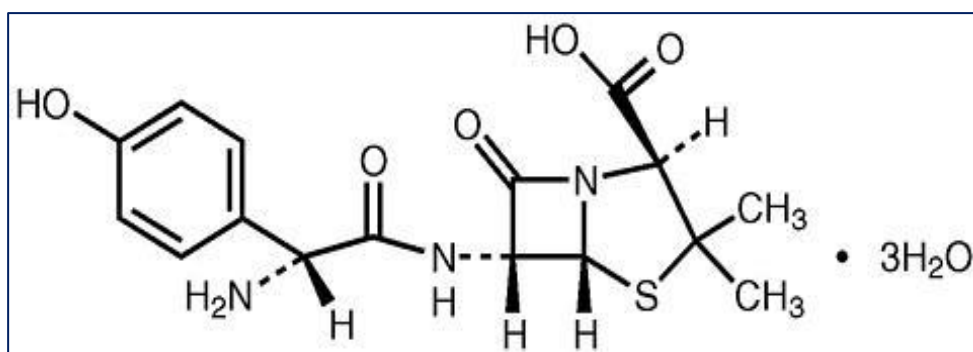
Ce médicament est composé de deux substances actives l'Amoxicilline sous forme « amoxicilline trihydratée » et l'acide clavulanique sous forme de « clavulanate de potassium » associés aux déférentes excipients, à savoir : crospovidone, carmellose sodique, gomme xanthane, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, benzoate de sodium, aspartame (E951), arôme fraise, et le gel de silice (GSK, 2010).

#### II.3.3.2.1- Principes actifs

##### A- Amoxicilline trihydratée

Nomenclature: Acide (2S, 5R, 6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl) acétyl] amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique trihydraté. L'amoxicilline trihydratée est une molécule hémisynthétique du formule chimique «  $C_{16}H_{19}N_3O_5S, 3H_2O$  » et de masse molaire 365,4 Da, appartenant à la classe A des pénicillines. Il est sous forme de poudre cristalline blanche, qui est peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses (Pharmacopée européenne, 2017).

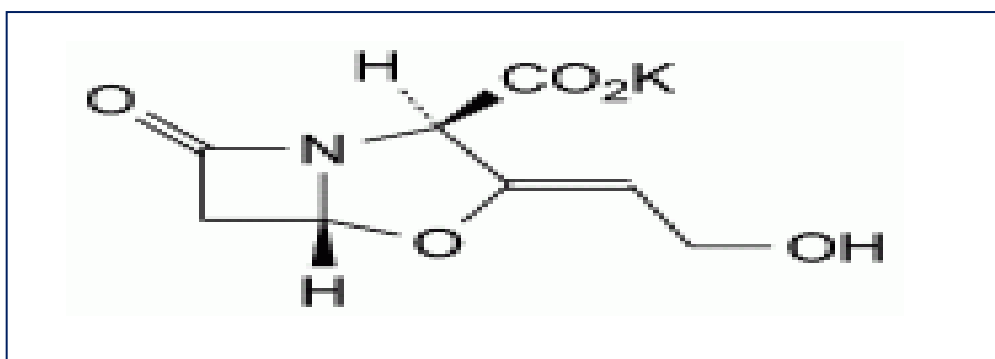




**Figure 3:** Structure de l'Amoxicilline trihydratée (**Pharmacopée européenne, 2017**).

### B- Acide clavulanique (Clavulanate de potassium)

Nomenclature : (2R,3Z,5R)-3-(2-Hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de potassium. Le clavulanate de potassium est de formule chimique «  $C_8H_8KNO_5$  » avec une masse molaire de 199,16 Da. C'est une substance naturelle produite par *Streptomyces clavuligerus* et qualifié en tant qu'inhibiteur inversible de la  $\beta$ -lactamase, il est administré conjointement avec certaines pénicillines comme l'amoxicilline et la ticarcilline, afin d'en élargir leur spectre d'action. Ce produit est sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement « blanche hygroscopique », qui est facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et très peu soluble dans l'acétone (**Pharmacopée européenne, 2017**).

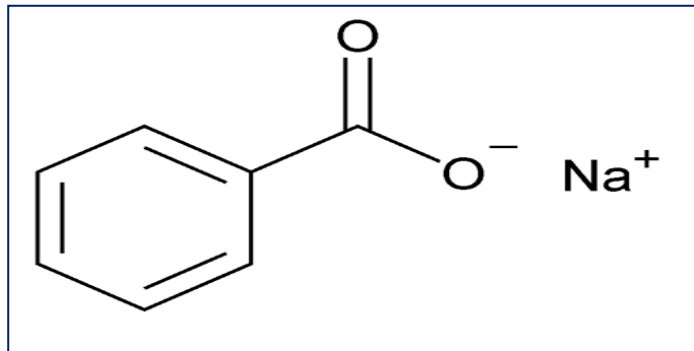


**Figure 4 :** Structure chimique de clavulanate de potassium (**Pharmacopée européenne, 2017**)

### II.3.3.2.2- Excipient : Benzoate de sodium

Le benzoate de sodium ( $C_7H_5O_2Na$ ) est le sel de sodium qui issue après neutralisation de l'acide benzoïque avec de l'hydroxyde de sodium. Il présente dans certains fruits, et principalement utilisé comme conservateur dans l'alimentation (dans les jus de fruit, les confitures) et dans les produits pharmaceutiques (**BSA, 2009**). Le benzoate de sodium est un excipient connu par le code [E211] et son poids moléculaire de « 144,11 Da ». Il est actif contre les levures et les bactéries, soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et l'éthylène glycol et très efficace en milieu

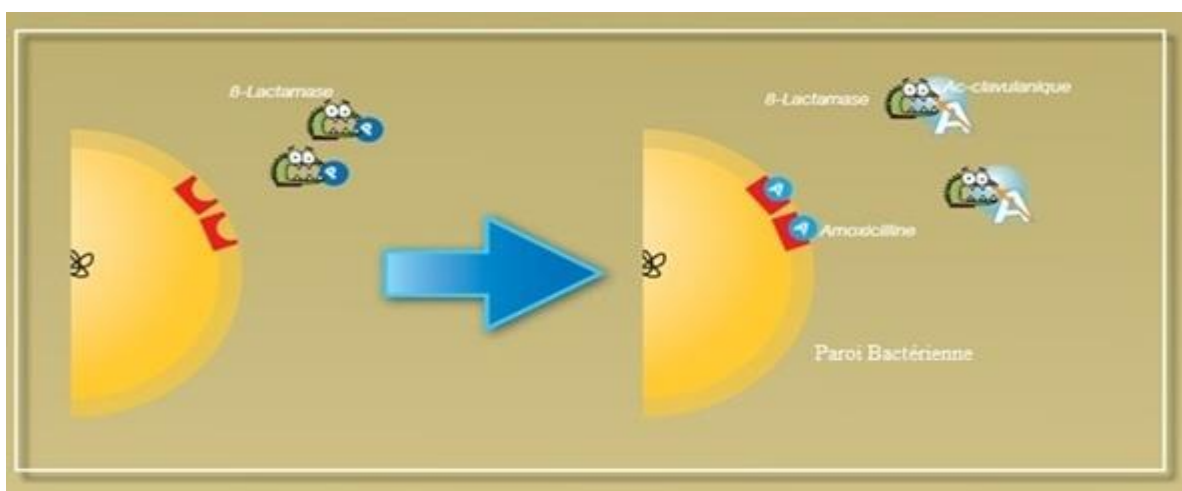
acide. Il est stable à température ambiante et dans les conditions normales d'emploi (WHO, 2000).



**Figure 5:** Structure chimique de Benzoate de sodium (USP, 2017)

### II.3.3.3- Mode d'action

L'amoxicilline agit en inhibant l'enzyme transpeptidase responsable de la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire, affaiblissant ainsi la paroi et entraînant un gonflement et la rupture de la cellule. L'amoxicilline étant facilement hydrolysée par les  $\beta$ -lactamases. Augmentin contient également un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases, l'acide clavulanique, qui protège l'amoxicilline de la dégradation et élargit son spectre antibactérien à de nombreuses bactéries normalement résistantes aux pénicillines et aux céphalosporines (Vidal, 2017). Grâce à l'association d'Amoxicilline et d'acide clavulanique, de nombreux germes qui seraient résistants à l'Amoxicilline par synthèse des  $\beta$ -lactamases deviennent sensibles (GSK, 2014).



**Figure 6:** Mécanisme d'action d'Augmentin PPSB 60 ml (GSK, 2014)

### II.3.3.4- Pharmacocinétique

#### II.3.3.4.1- Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après son administration, l'Amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>) est d'environ une heure dans chaque cas (ANSM, 2016).

#### II.3.3.4.2- Distribution

Répartition rapide dans les plupart des tissus et les liquide corporels, environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'Amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. La pénétration dans le liquide céphalorachidien est accrue en présence d'une inflammation des méninges (Judith *et al.*, 2008).

#### II.3.3.4.3- Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque inactif et excrétée dans l'urine avec une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré (Vidal, 2011).

#### II.3.3.4.4- Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale. Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie (Milan, 2003).

### II.3.3.5- Conservation d'Augmentin PPSB

Avant reconstitution, Augmentin est à conserver à une température comprise entre +15 °C et +25°C et à l'abri de l'humidité. Par contre, après reconstitution, la suspension se conserve maximum 7 jours à une température comprise entre +2 °C et +8°C (au réfrigérateur) (GSK, 2010).

### **II.3.3.6- Effets indésirables d'Augmentin PPSB**

Comme tous les médicaments, Augmentin PPSB 60 ml est susceptible d'avoir des effets indésirables. Les effets plus fréquemment observés sont : Candidose (infection due à certains champignons microscopiques), diarrhées, selles molles, nausées et vomissements. D'autres effets peu fréquemment ou rarement observés tels que : vertiges, céphalées (maux de tête), douleurs abdominales, allergie, etc (GSK, 2010).

## **II.4- Contrôle qualité et stabilité des médicaments**

Tout médicament, en vue de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché, doit répondre à trois critères essentiels : efficacité, sécurité et qualité (ANSM, 2014).

### **II.4.1- Contrôle qualité**

#### **II.4.1.1- Définition**

Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies par le référentiel et incluant une décision d'acceptation ou de rejet (Aboli, 2015). Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise, incluant : mise au point de spécifications, échantillonnage, analyse, et traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques (WHO, 2010).

#### **2.4.1.2- Contrôle qualité d'un produit fini**

Le département de contrôle de la qualité doit disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants, en personnel et en matériel, pour effectuer les contrôles et les essais nécessaires sur les produits finis (Daburon, 2001). Il s'agit de rechercher tout ce qui rend le médicament non conforme à sa monographie consignée dans la pharmacopée de référence et qui le rendrait impropre à la consommation (Panzu-Mavwanda, 2008).

### **II.4.1.2.1- Contrôle physicochimique**

Les contrôles physicochimiques permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché (**Pharmacopée européenne, 2013**). Différentes opérations de contrôle physique et notamment chimique sont réalisées, on peut les répartir en deux catégories : La première correspondant à l'examen organoleptique comprenant toutes les activités relatives à la vérification des paramètres palpables à l'aide des organes de sens sans recourir aux appareils de mesure plus ou moins complexes, et la seconde concerne le contrôle des paramètres non palpables (pH, humidité, etc.), qui fait recours aux réactifs et/ou aux appareils de mesure. Ces opérations complètent l'examen des caractères organoleptiques de l'état physique du produit (**Panzu-Mavwanda, 2008**).

### **II.4.1.2.2- Contrôle microbiologique**

Le contrôle microbiologique est une étape primordiale pour fabriquer un produit pharmaceutique respectant en tout point le dossier de la commission d'autorisation de mise sur le marché. Des tests microbiologiques se font soit sur des lots des produits finis nouveaux, ou bien sur des lots destinés à la stabilité. Ces tests portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, les moisissures, les levures et de certaines bactéries spécifiques aérobies (**GSK, 2014**).

## **II.4.2- Contrôle de stabilité**

Les tests de stabilité sont réalisés à différentes étapes du cycle de vie du médicament, les laboratoires sont amenés à contrôler la stabilité de ces produits sur un certain nombre de lots conservés par le fabricant (**Dureuil, 2012**). Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon à laquelle, la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie, dans des conditions particulières, en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, permettant ainsi de définir les conditions de conservation, et de déterminer la durée de validité des produits (**Lncpp, 2015**).

### **II.4.2.1-Définition**

Selon les ICH (International Standard of Harmonisation/Conférence Internationale d'harmonisation), on entend par stabilité: « Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ». La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend, d'une part, de paramètres extrinsèques, comme la température ambiante, l'humidité et la lumière,

d'autre part, de paramètres intrinsèques qui sont liés au produit, comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, de la forme galénique et de sa composition, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement (OMS, 1998). La durée de vie du produit, dans les conditions de stockage et de conservation, sera déterminée par les études de stabilité (OMS, 2003).

La pharmacopée américaine (USP) a classé la stabilité en cinq modalités selon le tableau 3

**Tableau 3:** définition des types de stabilité selon l'United States of Pharmacopea (USP)

Types de stabilité	Définition
<b>Stabilité chimique</b>	chaque principe actif conserve son intégrité chimique et sa teneur déclarée.
<b>Stabilité physique</b>	maintien des propriétés physiques initiales, telle que l'aspect, goût, uniformité, dissolution et pouvoir de remise en suspension.
<b>Stabilité microbiologique</b>	la stérilité ou la résistance au développement microbien est maintenue et les agents antimicrobiens éventuellement présents conservent leur efficacité dans les limites prescrites.
<b>Stabilité Thérapeutique</b>	efficacité thérapeutique demeure inchangée.
<b>Stabilité toxicologique</b>	aucune hausse notable de la toxicité n'est tolérée.

### II.4.2.2 - Types d'étude de stabilité

#### II.4.2.2.1- Etudes de dégradation accélérées

Etudes destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage exagérées afin de surveiller les réactions de dégradation et de prévoir la durée de conservation dans des conditions normales de stockage. Les études de dégradation accélérée peuvent comporter des températures élevées, un degré hygrométrique élevé et une exposition à la lumière. Les résultats de ces études ne permettent pas toujours de prévoir les changements physiques, elles doivent donc toujours être complétées par des études en temps réel dans les conditions de stockage prévues (OMS, 1998).

### II.4.2.2- Etudes de stabilité en temps réel (à long terme)

Etude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné. Les résultats de ces études sont utilisés pour établir la durée de validité, pour confirmer les prévisions en matière et pour recommander des conditions de stockage (OMS, 1998).

### II.4.2.3- Marché visé

L'étude de stabilité peut être influencée par le climat de la région où le produit sera utilisé, l'OMS a défini quatre grandes zones climatiques, en l'occurrence : Zone I : climat tempéré ; Zone II : climat subtropical avec possibilité de forte humidité ; Zone III : climat chaud et sec ; et Zone IV : climat chaud et humide (Schumacher, 1974). Les fabricants doivent donc adapter leurs études de stabilité au marché visé. L'Algérie est classée dans la zone climatique II, selon les normes ICH. Les études de stabilité en temps réel et accéléré correspondent à cette zone sont réalisées dans des conditions de température et d'humidité résumés dans le tableau 4

**Tableau 4:** Conditions de température et d'humidité dans la zone climatique II selon l'ICH (GSK, 2016)

Etude	Conditions d'entreposage	Fréquence de prélèvements
Temps réel	25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5%	T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24 et T36 mois
Temps accélérée	40 °C ± 2 °C / 75 % HR ± 5%	T0, T3 et T6 mois

### 2.4.2.4- Date de péremption d'un médicament

La détermination de la date de péremption d'un médicament s'effectue à partir d'études de dégradation accélérée et d'études de stabilité en temps réel. En règle générale, un médicament est déclaré périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10% (Nicolle, 1998).

### II.4.2.5- Principales causes d'altération des médicaments

Les altérations des médicaments peuvent être attribuées à trois sortes de facteurs à savoir : physiques ; chimiques ; et biologiques.

### **II.4.2.5.1- Influence des agents physiques**

La lumière et la chaleur sont les deux principaux agents physiques responsables de l'altération des médicaments. Elles accélèrent les réactions, les transformations moléculaires, l'évaporation des solvants, etc (**Aiache *et al.*, 2008**).

### **II.4.2.5.2- Influence des agents chimiques**

#### A- Agents d'origine externe

Ils peuvent provenir du matériau constituant les récipients, dans le cas de préparations liquides par exemple. L'air atmosphérique est la principale cause d'altération des médicaments en entraînant des phénomènes d'oxydation et de réactions d'hydrolyse.

#### B- Agents d'origine interne

Les différents composants de la formule galénique peuvent être à l'origine d'incompatibilités, surtout en milieu liquide. Le pH peut entraîner des dissociations moléculaires (**Aiache *et al.*, 2008**).

### **II.4.2.5.3- Influence des agents biologiques**

Ces agents biologiques peuvent être : des insectes, des micro-organismes qui se développent dans les médicaments et des enzymes (**Aiache *et al.*, 2008**).



# *Matériels et méthodes*

### III. Matériel et méthodes

#### III.1- Présentation du site GlaxoSmithKline (GSK)

GlaxoSmithKline (GSK), est un groupe pharmaceutique anglais issu de la fusion de 4 grands acteurs de la pharmacie fin 2000, qui figure en bonne place dans le secteur de la recherche et du développement. Il se classe le 2<sup>ème</sup> au sein de la sphère pharmaceutique mondiale (Moille, 2006). La recherche et la découverte de nouveaux médicaments sont parmi les principaux enjeux de GSK pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé du monde entier. Par ailleurs, GSK poursuit les études sur ses médicaments bien après leur mise sur le marché, en investissant notamment de façon importante en pharmaco-épidémiologie (GSK, 2012).

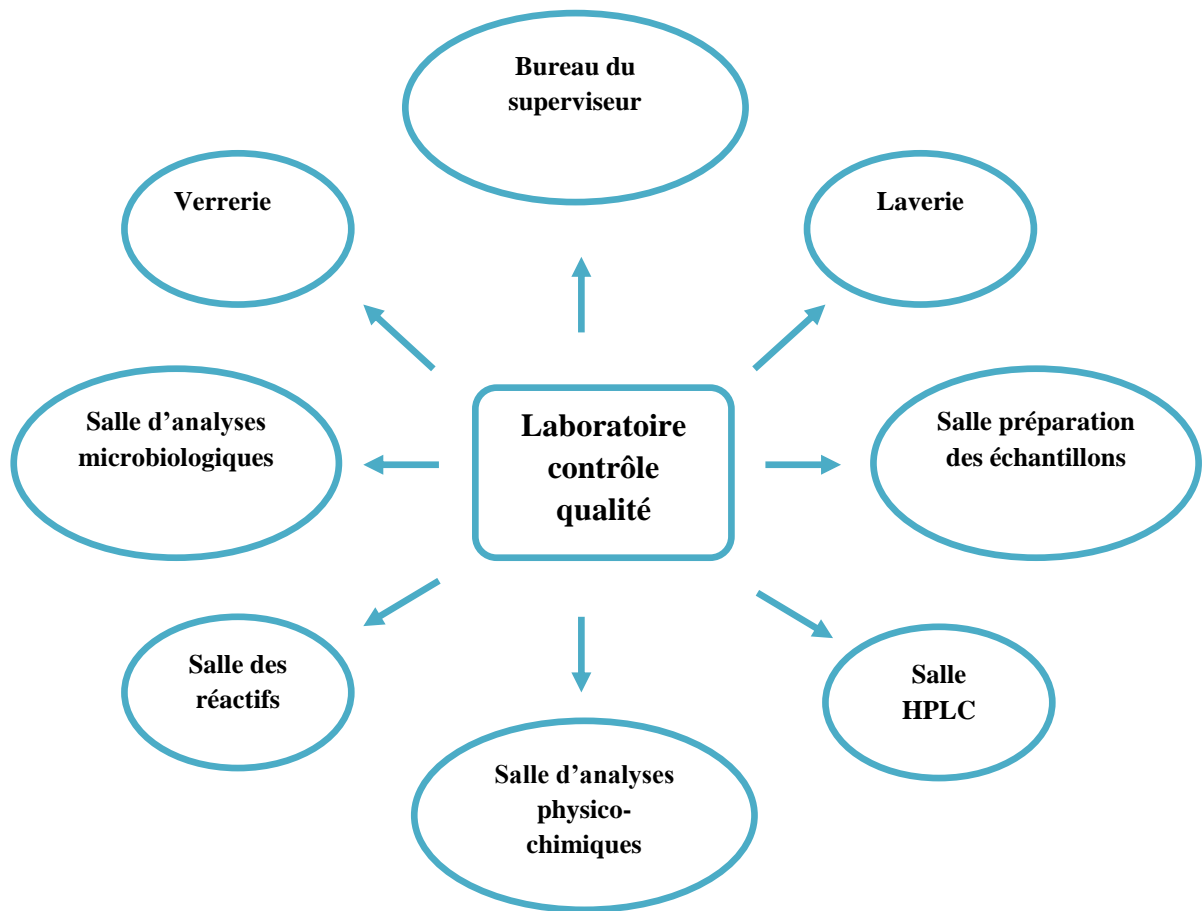
GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de Boudouaou (Wilaya de Boumerdès), a été inauguré en mai 2005 et conçu pour assurer la production des principaux antibiotiques, en l'occurrence Augmentin et Clamoxyl sous forme sèche (poudre pour suspension buvable et comprimé), ainsi qu'une gamme non antibiotique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

##### III.1.1- Structure

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

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

Notre stage a été effectué dans le laboratoire de contrôle qualité des antibiotiques de groupe GSK - Boudouaou. Ce laboratoire comporte deux unités, l'une dédiée au contrôle physicochimique et l'autre au contrôle microbiologique, son organisation est schématisée dans la figure 7



**Figure 07:** Organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques GSK.

### III.1.2-Equipements

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

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

### III.2- Plan d'échantillonnage

Toutes les analyses effectuées dans le présent travail ont été faites sur le produit fini du médicament Augmentin Enfant PPSB 60ml. Le prélèvement de ce dernier se fait au niveau de plusieurs caisses de la chaîne de production par des opérateurs de manière à avoir un prélèvement représentatif du lot et en quantité nécessaire aux différents contrôles effectués sur le médicament. Les détails sont résumés dans le tableau 05 (GSK, 2016).

**Tableau 05:** Plan d'échantillonnage des prélèvements « Augmentin PPSB 60ml » (GSK, 2016).

Types d'analyses	Analyses physicochimiques	Analyses microbiologiques	Etude de stabilité	Echantillotèque
Nombre d'échantillons	20 boites (flacons)	6 boites	84 boites	30 boites

### III.3- contrôle de produit fini

#### III.3.1- Contrôle physicochimique

Plusieurs tests sont réalisés pour le contrôle physicochimique d'Augmentin PPSB. Il s'agit en général de contrôle des caractères organoleptiques, des essais galéniques (tels que le contrôle de pH, l'uniformité de masse, le taux d'humidité), l'identification et le dosage des principes actifs et de conservateur par HPLC.

##### III.3.1.1- Contrôle organoleptique

Il est important de connaître les changements que peuvent subir les caractères organoleptiques d'Augmentin PPSB, tels que l'aspect olfactif (odeur), gustatif (goût), et au besoin visuel (apparence, couleur).

###### III.3.1.1.1-Aspect de la poudre

L'aspect des produits se détermine par une simple analyse visuelle de l'homogénéité des poudres, et par la vérification de la couleur et de l'odeur. La caractérisation d'une poudre blanche à blanc cassé renfermant des grains jaunâtres, présentant une odeur caractéristique, conditionnée en flacon de verre incolore à l'aide d'une capsule aluminium, indique que l'aspect du produit répond aux normes (GSK, 2016).

### III.3.1.1.2- Aspect de la suspension

Ce test assure que le médicament reste homogène en suspension (pas de formation de dépôt). Une quantité d'eau purifiée est ajoutée au flacon d'Augmentin PPSB 60 ml, jusqu'à apparition du trait. La préparation est agitée vigoureusement pendant 30 secondes. Puis, Le médicament est resté reconstitué pendant 24H à température ambiante, l'observation se fait à l'œil nu. La formation d'un dépôt léger de sédiment blanc, après le temps nécessaire de repos, montre que le médicament répond aux normes (GSK, 2016).

### III.3.1.2- Essais galéniques

#### III.3.1.2.1- Masse moyenne et uniformité de masse

La détermination de la conformité de la quantité de la poudre dans les différents lots est effectuée grâce à la mesure de la masse moyenne de la poudre. Ceci est effectué sur différents échantillons, prélevés à différents caisses de la production, à savoir : 7 flacons au début, 6 flacons au milieu et 7 flacons à la fin de la production. Les flacons sont d'abord pesés remplis, puis ces derniers sont vidés rincés, séchés et pesés. Enfin, Le calcul de la masse moyenne de chaque flacon se fait selon la formule suivante : La masse déduite = (masse du flacon rempli - masse du flacon vide séché). La masse moyenne ne doit pas dépasser  $\pm 5\%$  de la masse théorique. Deux flacons au maximum peuvent s'écarter entre  $\pm 7,5 \%$  et  $\pm 15 \%$ , de la masse moyenne (GSK, 2016).

#### III.3.1.2.2-Contrôle du pH

La détermination de pH s'effectue à l'aide d'un pH-mètre. Un flacon d'Augmentin PPSB 60 ml est rempli avec de l'eau purifiée et bien agité jusqu'à dissolution complète (jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène). L'électrode est plongée dans la solution à examiner et la valeur du pH est indiquée dans l'écran du pH mètre après stabilisation. A la fin, l'électrode est rincée puis plongé dans la solution de garde (KCl). Le pH de la suspension précédente doit être compris entre 5,0 et 6,5 (GSK, 2016).

#### III.3.1.2.3- Teneur en eau

##### ✓ Principe

La détermination de la teneur en eau est effectuée par la méthode de Karl Fischer. Il s'agit d'un procédé de chimie analytique reposant sur l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode dans une solution basique de méthanol. L'équation de principe de la réaction chimique est la suivante:



La solution Karl Fisher utilisée est un mélange d'iode, dioxyde de soufre et imidazole, dissout dans diéthylène glycol monométhyle éther. Cette réaction se fait en présence de méthanol. Le titrage peut être réalisé par deux méthodes, à savoir : volumétrique et coulométrique. Dans la méthode volumétrique, la solution contenant l'iode est délivrée par une burette à piston alors que dans la méthode coulométrique, l'iode est produit directement dans la cellule de réaction. La différence entre la volumétrie et la coulométrie tient particulièrement à la méthode d'introduction de l'iode pour la titration (**Beljean-Leymarie et al., 2006 ; Hans-Joachim et Rohner, 2011**).

### ✓ Mode opératoire

La teneur en eau d'Augmentin PPSB est estimée selon la méthode de Karl-Fisher sur deux prises d'essai d'environ 120 mg de poudre. Le dosage se fait automatiquement, et la valeur correspondant s'affiche dans le cadran. Les normes de la pharmacopée exigent que le taux d'humidité ne doit pas dépasser 11% (**GSK, 2016**).

### III.3.1.2.4- Identification et dosage des principes actifs et du conservateur par HPLC

#### ✓ Principe

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ou HPLC (High Performance Liquid Chromatography) est actuellement la plus utilisée de toutes les techniques de séparation analytique (**Kazakevich et LoBrutto, 2007**). Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement (**Audigié et al., 1995**).

Les calculs de la teneur en principes actifs et en conservateur se fait par rapport aux SCR (Substance Chimique de référence) de titre connu, en utilisant les surfaces des pics. Ces calculs sont déterminés grâce à la formule suivante :

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

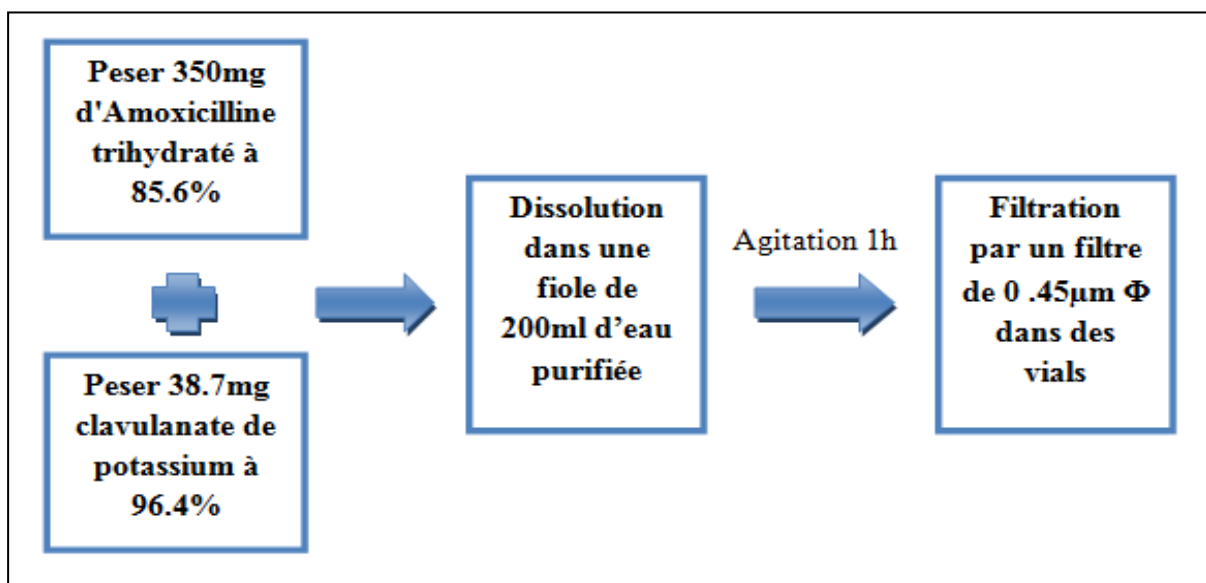
### Avec

Sech : surface de l'échantillon ; Sstd : surface du standard ; Pstd : pesée du standard ;

P ech : pesée de l'échantillon ; Vde : facteur de dilution de l'échantillon ; Vds : facteur de dilution du standard ; T wrs : titre du standard ; PM : poids moyen de l'échantillon (GSK, 2016).

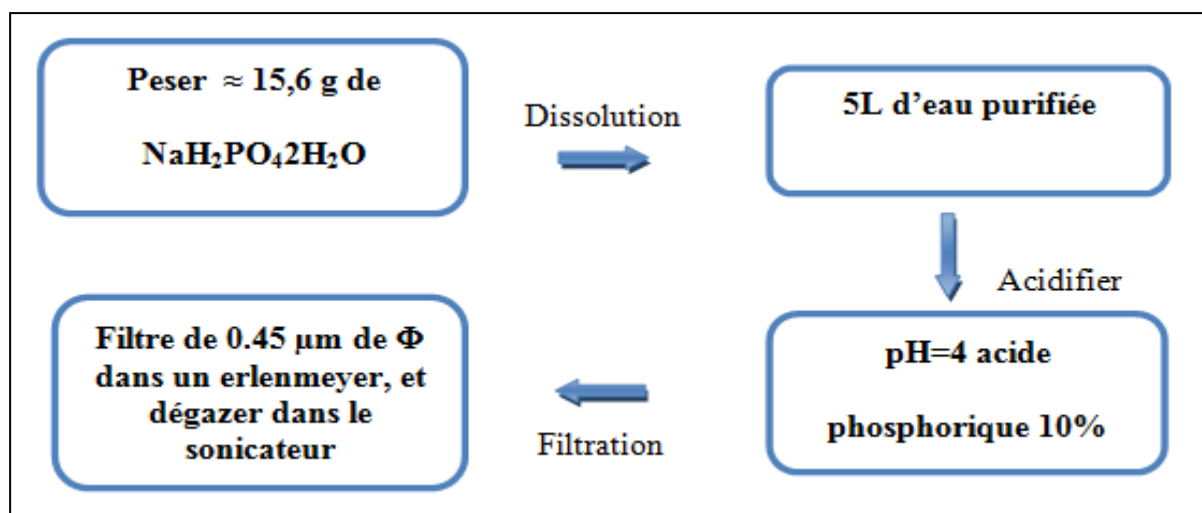
### A- Dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique

La préparation des standards (STD 1 et STD 2) des deux principes actifs (Amoxicilline trihydraté et acide clavulanique) est obligatoire pour pouvoir réaliser le dosage. Elle se fait en déferente étapes résumés dans la figure 8 (GSK, 2016).



**Figure 08 :** Schéma de préparation des standards STD1 et STD2

Une masse voisine de 5.2g de poudre est pesé à partir de chaque flacon. Les quantités pesées sont dissous dans des fioles de 2000 ml, environ 1500 ml de l'eau purifiée est ajouté. Après une demi-heure d'agitation magnétique, les fioles sont placées aux ultrasons pendant 3 min puis complété au trait de jauge avec de l'eau purifiée et repris l'agitation pendant 60 minutes. Ensuite, la solution est filtré à l'aide d'un filtre de porosité 0,45 µm au moment de la mise en vial. Dans le cas de l'Amoxicilline trihydraté et l'acide clavulanique, la phase mobile est un mélange de : tampon phosphate pH 4 (figure 9), et de méthanol. L'élution est en mode gradient pour les échantillons (tableau 6), et en mode isocratique pour les standards (95% tampon phosphate et 5% méthanol). Le tampon phosphate à pH 4 est préparé selon la figure 9. Les conditions chromatographiques sont résumées dans le tableau 7 (GSK, 2016).



**Figure 09** : Schéma de préparation de tampon phosphate à pH=4

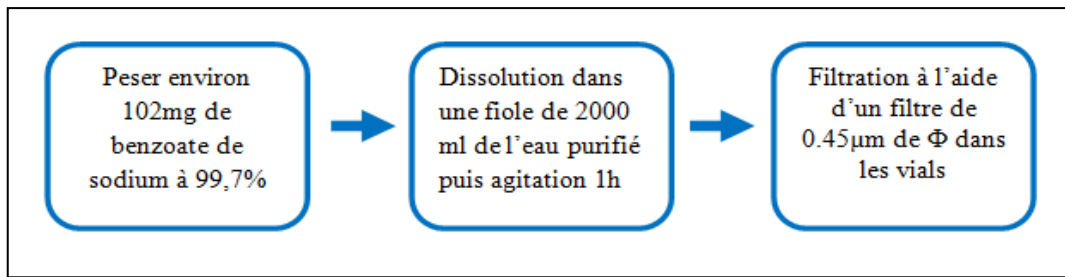
**Tableau 06** : Proportion du système gradient, pour analyse de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique (GSK, 2016).

Temps	Débit	tampon phosphate	Méthanol
	1,5	95%	5%
3,5	1,5	95%	5%
7	1,5	50%	50%
10	1,5	50%	50%
11	1,5	95%	5%
15	1,5	95%	5%

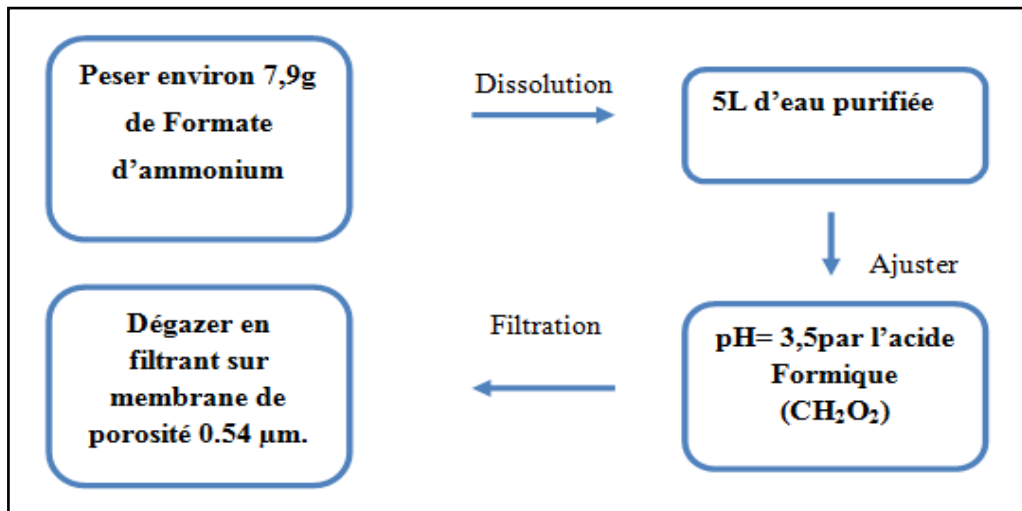
### B- Dosage du benzoate de sodium

La préparation des standards (STD 1 et STD 2) du conservateur (benzoate de sodium) passe par les étapes représentées dans la figure 10. La préparation des solutions d'essais pour le dosage de conservateur se fait de la même façon que pour le dosage des principes actifs. En revanche, dans ce cas la totalité de la poudre du flacon est versée à l'intérieur des fioles correspondantes de 2000 ml. La phase mobile utilisée pour ce dosage est constituée de : 85% tampon formate d'ammonium pH 3,5 et 15% Acétonitrile. L'élution est en mode isocratique pour les échantillons ainsi que pour les standards. Le tampon formate d'ammonium pH 3,5 est préparé selon la figure 11. Les conditions chromatographiques de dosage du conservateur « benzoate de sodium » sont résumées dans le tableau 7 (GSK, 2016).





**Figure 10 :** Schéma de préparation du standard de benzoate de sodium.



**Figure 11:** Schéma de préparation de tampon Formate d'ammonium 3,5

**Tableau 07 :** les conditions chromatographiques de dosage par HPLC (GSK, 2016).

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

### III.3.2- Contrôle microbiologique

La présence de certains micro-organismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Pour cette raison, la maîtrise de la contamination dans l'industrie pharmaceutique est fondamentale, vue son impact sur la qualité du médicament. Le contrôle microbiologique permet de détecter toute anomalie qualitative et quantitative de la population microbienne pouvant altérer la qualité de médicament en minimisant les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1991).

#### III.3.2.1- Tests microbiologiques sur Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml

Afin d'apprécier la qualité microbiologique d'Augmentin PPSB 60 ml, différents tests sont réalisés dans le but de rechercher et de dénombrer les microorganismes suivants :

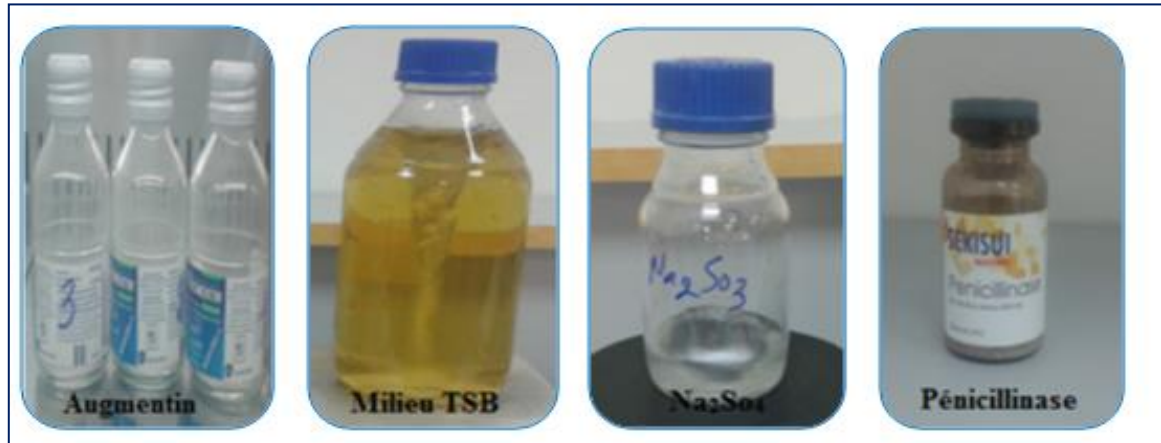
- Des germes aérobies mésophiles, ce sont des microorganismes aptes à se multiplier à des températures ambiantes.
- Des levures et des moisissures, qui sont responsables de nombreux phénomènes d'altération d'enzymes hydrolytiques.
- Des germes spécifiques « *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Entérobactéries*, et *Salmonelles* ».

La recherche de ces microorganismes proposée par la pharmacopée européenne sur le produit fini Augmentin est basée sur la mise en culture en utilisant la méthode de dénombrement sur plaque. Deux techniques sont possibles pour la réalisation de cette méthode, soit par ensemencement en profondeur, soit par étalement en surface (pharmacopée européenne, 2010). Tous les tests sont réalisés dans des conditions permettant d'éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit à examiner, sous hotte à flux laminaire et matériel et milieux de culture stériles (GSK, 2014).

#### III.3.2.2- Préparation des échantillons

A partir de trois échantillons provenant du début, milieu et fin de conditionnement du produit fini Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml de lot contrôlé, on procède à préparer un échantillon moyen. Ensuite, une dilution décimale 1/10 a été réalisée dans un flacon stérile, contenant 10 g d'échantillon moyen plus 90 ml de Bouillon Tryptone-Soja (TSB). Une quantité précise de pénicillinase, et de sulfite de sodium 20% sont ajoutés à cette dilution afin d'inhiber

l'activité des deux principes actifs : l'amoxicilline et l'acide clavulanique respectivement (figure 12). Pour vérifier les conditions opératoires, un contrôle est effectué sur un témoin négatif « milieu vierge » (GSK, 2016).



**Figure 12 :** Eléments nécessaires pour le contrôle microbiologique (Photo originale)

### A- Dénombrement des germes aérobies mésophiles, les levures et les moisissures

A partir de la dilution préparée, 1 ml est prélevé puis versé dans une boîte de pétri de 90 mm (2 boîtes pour les bactéries, 2 boîtes pour les levures et moisissures) puis complété par 20 à 25ml de gélose TSA pour les bactéries et par Sabouraud 4% pour les levures et moisissures. Les boîtes TSA sont incubées à 30-35 °C pendant 3 à 5 jours et les boîtes SGG à 20-25 °C pendant 5 à 7 jours. Le dénombrement se fait à l'aide du compteur de colonies après incubation (GSK, 2016 ; Pharmacopée européenne, 2010).

### B- Recherche des germes spécifiques

#### ➤ Dénombrement d'*Escherichia coli*

A partir de la dilution préparée, 10 ml est prélevé à l'aide d'une pipette pour l'ensemencement dans 90 ml de bouillon TSB. Ce mélange (Solution X) est bien homogénéisé avant qu'il soit incubé à 30-35°C pendant 24 h. Après incubation, 10 ml est prélevé pour la repiquer dans 90 ml de bouillon MacConkey, puis incubé à 42-44 °C pendant 24h. Par la suite, un deuxième repiquage est réalisé dans une boîte de pétri contenant le milieu gélosé de MacConkey qui est ensuite incubé à 30-35°C pendant 24 à 48h. La lecture se fait à l'aide du compteur de colonies. Si y'a pas de croissance cela veut dire absence d'*E.coli*. La croissance de colonies rouges, généralement non-muqueuse indique suspicion de présence possible d'*E.coli*, dans ce cas on

procède à l'identification des germes poussés (coloration de gram, test oxydase, galerie biochimique) (GSK, 2016 ; Pharmacopée européenne, 2010).

### ➤ Recherche des *Staphylococcus aureus*

1 ml est prélevé à partir de la solution X et transféré dans une boîte de pétri contenant le milieu sélectif Chapman. Puis incubé à 30-35 °C pendant 24h à 48h. La lecture se fait à l'aide du compteur de colonies. Si y'a pas de croissance cela veut dire absence de *S. aureus*. La croissance de colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune indique suspicion de présence possible de *S. aureus*, à confirmer par des essais d'identification (GSK, 2016 ; pharmacopée européenne, 2010).

### ➤ Recherche des Entérobactéries

A partir de la dilution préparée, 10 ml est prélevé à l'aide d'une pipette puis repiquée dans 90 ml de milieu Mossel, qui est ensuite incubé à 30-35°C pendant 24h. Après, un deuxième repiquage est réalisé dans une boîte de pétri contenant le milieu VRBD. Cette boîte est incubée à 30-35°C pendant 24 à 48h. La lecture se fait à l'aide du compteur de colonies et la croissance de colonies rondes, entourées d'un halo pourpre indique suspicion de présence possible d'entérobactéries, à confirmer par des essais d'identification (GSK, 2016 ; Pharmacopée européenne, 2010).

### ➤ Recherche des Salmonelles :

Après incubation de la dilution préparée pendant 24h à 30-35 °C, 10ml est prélevé puis versé dans un flacon stérile contenant 90 ml de bouillon RVS, qui est incubée à 30-35 °C pendant 24h. Ensuite, un repiquage est réalisé dans une boîte de pétri contenant le milieu XLD, puis incubé à 30-35°C pendant 24 à 48h. La lecture se fait à l'aide du compteur de colonies et la croissance des colonies rouges bien développées, avec ou sans centre noir, indique la présence possibles des salmonelles, à confirmer par des essais d'identification (GSK, 2016 ; Pharmacopée européenne, 2010).

La préparation des milieux de cultures utilisés dans le contrôle microbiologique est présentée dans l'annexe N°02. Les différentes étapes préalablement citées pour cet analyse sur Augmentin PPSB 60 ml sont résumées dans la figure 13.

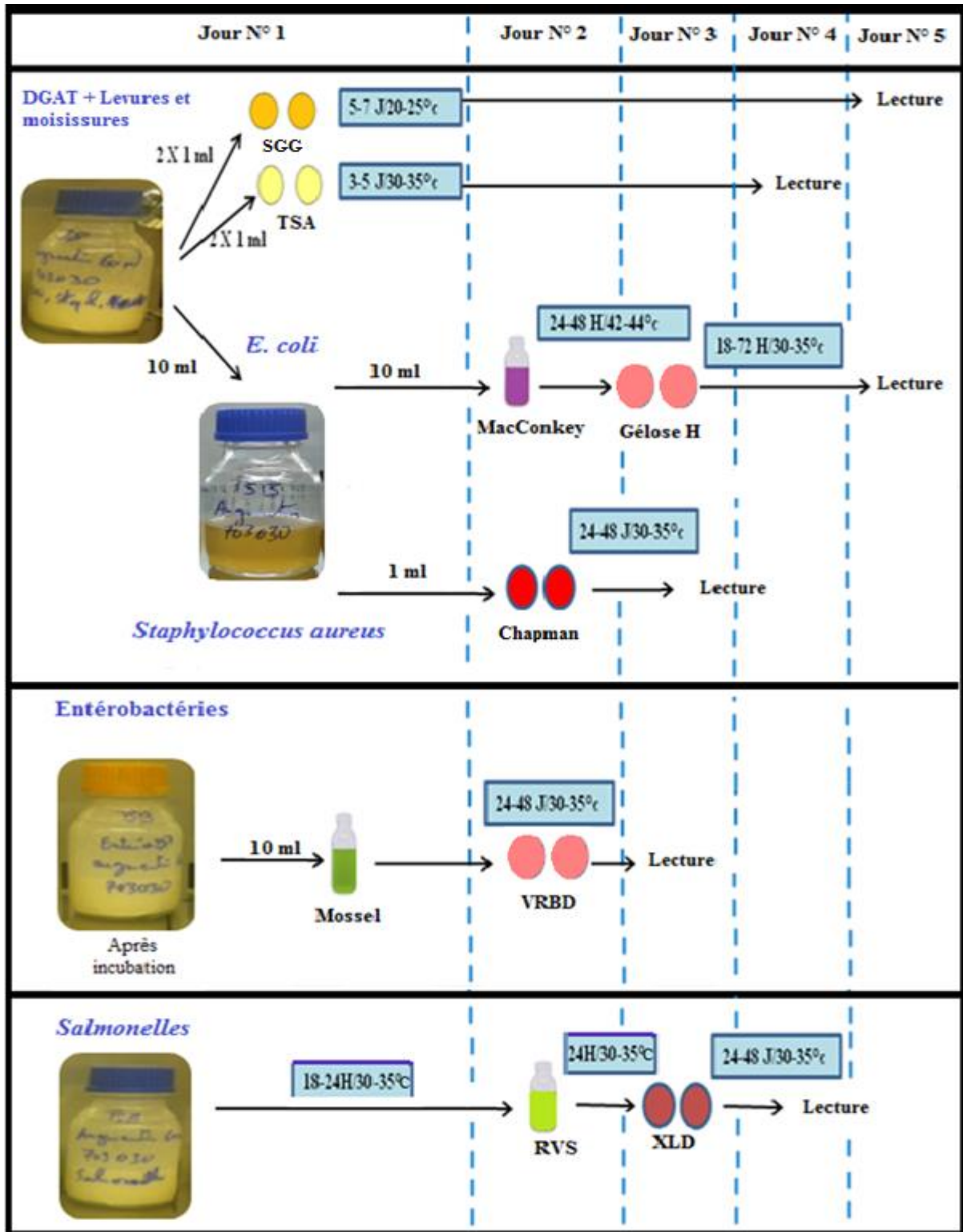


Figure 13: Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques « Augmentin PPSB 60ml ».

### **III.4-Contrôle de stabilité**

#### **III.4.1- Etude de stabilité sur Augmentin poudre pour suspension buvable 60ml**

L'objectif de cette étude de stabilité est de démontrer que les changements de la répartisseuse (All fil) et de la sertisseuse (Zalkim) n'a aucun effet sur la stabilité des 3 lots de validation de d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60ml enfants à savoir : N°503060, N°503061 et N°503062 fabriqués à l'usine de GSK Boudouaou, pendant toute leurs durée de validité.

##### **III.4.1.1- Contrôle du pH**

Après reconstitution du médicament, la mesure du pH se fait de la même façon que celle d'un produit fini (GSK, 2014).

##### **III.4.1.2- Teneur en eau**

La mesure de la teneur en eau ne s'effectue que dans les cas des études de stabilité réelle et accélérée, avec la méthode Karl Fischer de la même façon que celle de produit fini (GSK, 2014).

##### **III.4.1.3- Dosage des principes actifs et du conservateur**

La détermination de la teneur des principes actifs et en conservateur se fait comme suit :

###### **III.4.1.3.1- Sur la poudre**

Le dosage des principes actifs et de conservateurs dans le cas de poudre est réalisé de la même façon que celle de produit fini.

###### **III.4.1.3.2- Pour la suspension reconstituée**

La poudre est reconstituée avec de l'eau jusqu'au trait du flacon, une masse voisine de 8.2 g de la suspension est dissoute dans une fiole de 500 ml qu'est ajustée au trait de jauge avec de l'eau purifiée. Après 1h d'agitation sur un agitateur magnétique, la solution est filtrée à l'aide d'un filtre de porosité 0,45 µm au moment de la mise en vial (GSK, 2014).

###### **III.4.1.4- Dosage du conservateur (benzoate de sodium)**

Le dosage du conservateur est fait de la même façon que le dosage des principes actifs avec 16,4 g de solution reconstituée (GSK, 2014).

### III.4.1.5- Dosage des produits de dégradation

#### III.4.1.5.1- Dosage du produit de dégradation de l'Amoxicilline

##### ✓ Principe

Le potentiomètre est couramment utilisé pour effectuer des mesures directes et sélectives de la concentration d'analyte, pour décélérer les points de fin de titrage ou pour déterminer la valeur de diverses constantes d'équilibres (Schwiteet, 1993). Le dosage des MTI est réalisé par potentiomètre à l'aide d'une solution titrée de nitrate mercurique, en utilisant soit : une électrode de référence de sulfate mercurique et une électrode indicatrice de platine ou de mercure ; ou bien une électrode combinée à anneau de platine pour titrage redox. Le résultat est exprimé en acide pénicilloïque de l'amoxicilline (GSK, 2016).

##### ✓ Mode opératoire

Une masse (voisine de 433 mg pour la poudre et 275 mg pour la suspension reconstituée) d'Augmentin PPSB est dissoute avec 25 ml de tampon Borate (pH 9) dans le bécher de titration du potentiomètre, agité pendant 5 min. Par la suite, 0,5 ml d'Anhydre Acétique est ajoutée. Après 3min, 5 ml de tampon imidazole et 20 ml de tampon acétate (pH 4.6) sont additionnés, cette solution est titrée immédiatement par le nitrate mercurique. La teneur en produits de dégradations « MTI » exprimé en Acide Pénicilloïque, est calculée par la formule :

Sur la poudre :

$$\text{MTI}\% = \frac{\text{moyenne donnée par le DL70} \times \text{Pth}}{\text{Valeur théorique en amoxicilline}}$$

Pour la solution reconstituée :

$$\text{MTI}\% = \frac{\text{EP} \times \text{CO1} \times 383,4 \times 100 \times \text{Pth}}{\text{T} \times \text{CO0}}$$

**Avec :**

EP : volume de nitrate mercurique versé à l'équivalence (ml) ; CO1 : molarité de la solution de nitrate mercurique (mol/l) ; Pth : poids théorique de poudre dans le flacon (mg) ; T : teneur nominale en Amoxicilline (mg/flc) ; CO0 : prise d'essai de poudre introduite dans le bécher en mg.

$$\text{CO0} = \text{PE} \times \frac{\text{X}}{\text{Y}}$$

Avec :

PE : prise d'essai de la solution reconstituée (mg) ; X : poids réel de la poudre dans le flacon étudié (g) ; Y : poids réel de la suspension reconstituée, dans le flacon étudié (g) (GSK, 2016).

### III.4.1.5.2- Dosage du produit de dégradation de l'acide clavulanique

La détermination de la teneur en polymère du clavulanate est faite à l'aide d'un spectromètre fluorométrique Perkin Elmer. Une courbe d'étalonnage est réalisée en utilisant une solution d'Acide clavulanique à 60% à des concentrations différentes (tableau 8) (GSK, 2016).

**Tableau 08:** la préparation des solutions filles (GSK, 2016)

Solutions filles	Origine de la solution à diluer	Quantité de S <sub>0</sub>	Volume de dilution	Concentration en polymère du clavulanate µg/ml
S1	STD1	1 ml	200 ml	1.75
S2	STD2	2 ml	200 ml	3.5
S3	STD1	3 ml	200 ml	5.25
S4	STD2	3.5 ml	200 ml	6.125
S5	STD1	4 ml	200 ml	7
S6	STD2	5 ml	200 ml	8.75
S7	STD1	3 ml	100 ml	10.5
S8	STD2	4 ml	100 ml	14
S9	STD2	5 ml	100 ml	17.5

Avec

S<sub>0</sub>: volume à diluer ; STD : solution standard.

Les étapes de la prise d'essai sur Augmentin PPSB 60 ml pour la détermination de la teneur en polymère du clavulanate sont préparées selon la méthode suivante ;

Dans une fiole de 250ml, une masse voisine de 5,52g d'Augmentin PPSB est dissoute avec 250 ml de l'eau purifiée. La solution est bien agitée sur un agitateur magnétique pendant 30 min puis filtrée à l'aide d'un filtre Millipore 0.20µm au moment de la mise en vials d'HPLC (GSK, 2016).

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

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



Avec

E : concentration apparente en polymère de l'essai ; V : volume de dilution de l'essai (ml) ;

P : prise d'essai (mg) ; D : dosage théorique en acide clavulanique (en mg).

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

### **Les conditions analytiques pour la détermination de la teneur de polymère du clavulanate par HPLC**

Une chaîne HPLC équipée d'un système de pompage, d'un détecteur fluorescence à longueur d'excitation de 360nm, de longueur d'émission de 440 nm et une fréquence de la lampe de 55Hz. Les conditions analytiques sont : débit 1.5 ml/min; Eluant : solution KCl à 0.3%; volume injecté 50µl et le temps de rétention 0.14 min (GSK, 2016).

# *Résultats et Discussions*

## **IV- Résultats et discussions**

### **IV.1- Analyses de contrôle du produit fini**

#### **IV.1.1-Analyse de contrôle physicochimique**

##### **IV.1.1.1- Contrôle organoleptiques**

###### **IV.1.1.1.1- Aspect du produit fini**

La poudre d'antibiotique obtenue à la fin du process de fabrication est de couleur blanche, renfermant des grains jaunâtres, présentant une odeur caractéristique, conditionnée en flacon de verre incolore fermé à l'aide d'une capsule d'aluminium. Toutes ces observations montrent que le médicament est conforme.

###### **IV.1.1.1.2- Aspect du produit fini après la mise en suspension**

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

##### **IV.1.1.2- Essais galéniques**

###### **IV.1.1.2.1- Masse moyenne et uniformité de masse**

Le poids moyen d'un échantillon du lot commercial N° XX30 est de 10373,3 mg. Il se situe dans l'intervalle exigé [9889,5 mg – 10930,5 mg ± 5%], ce qui montre que la répartition de la poudre dans les flacons d'Augmentin durant le processus de fabrication est établie avec succès pour un flacon d'échantillon (tableau 9) et pour le lot entier (tableau 10).

**Tableau 09:** Résultats de l'uniformité de poids moyen d'un flacon de lot étudié

<b>Poids moyen (Pm)</b>	<b>Pm= 10373,3 mg</b>
<b>Normes</b>	Poids théorique [9889,5 – 10930,5± 5%] mg
<b>Résultat</b>	Conforme

**Tableau 10:** Résultats de l'uniformité de poids moyen du lot commercial N° XX30.

Uniformité de masse			
$T1 = Pmc - 7,5/100 \times Pmc$	9,60	$T1 = Pmc + 7,5/100 \times Pmc$	11,15
$T2 = Pmc - 15/100 \times Pmc$	8,82	$T2 = Pmc + 15/100 \times Pmc$	11,93
<b>Résultats:</b> Nbre de flacons entre T1 et T2	0	Norme: 02 flcs au max peuvent dépasser la norme $Pm \pm 7,5\%$	
<b>Résultats:</b> Nbre de flacons au-delà de T2	0	Norme: Aucun flacon ne doit dépasser la norme $Pm \pm 15\%$	
<b>Résultat</b>	Conforme		

L'essai de l'uniformité de teneur des préparations multi-doses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance (s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon (**Pharmacopée européenne, 2008**).

D'après le tableau 10, on constate que le nombre de flacons entre l'intervalle  $[Pm \pm 7,5\% - Pm \pm 15\%]$ , et celui dépassant la norme T2 est nul. Ce résultat indique que tous les échantillons du lot N°XX30 sont uniformes, et conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire CQ. Les poids de 20 flacons remplis, vidés est représenté dans l'annexe N°04.

#### IV.1.1.2.2- Contrôle du pH

Le pH moyen des flacons de l'échantillon analysé est de 5,5. Une valeur qui est située dans l'intervalle  $[5 - 6,5]$ , ce qui répond aux exigences des normes de la pharmacopée européenne. Le lot de médicament fabriqué est donc conforme.

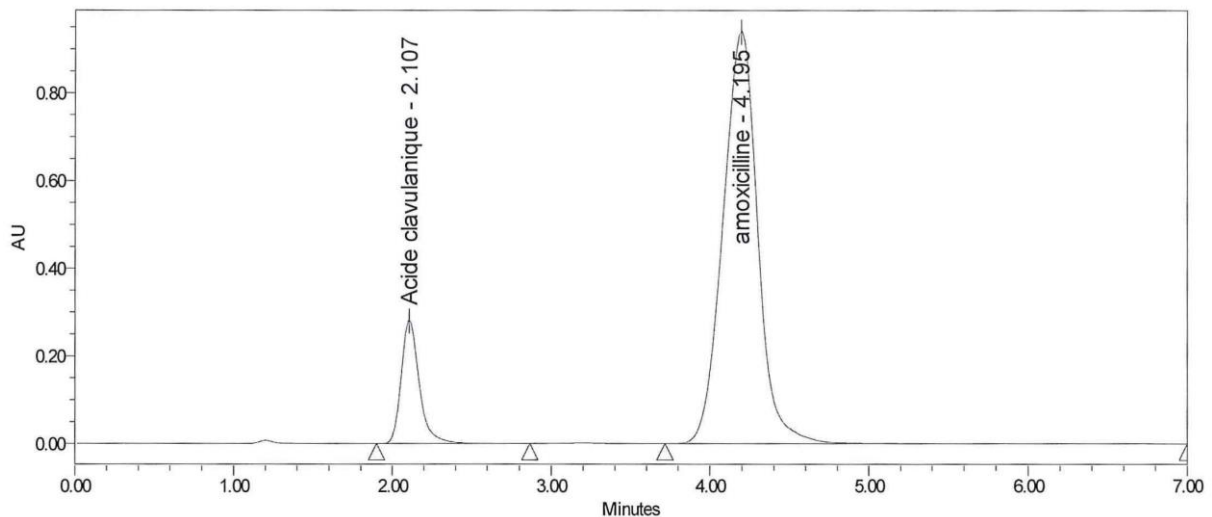
#### IV.1.1.2.3- Teneur en eau

La valeur de KF obtenue (9,3 %) est inférieure à la limite supérieure exigée par la pharmacopée européenne « 11% ». On constate qu'Augmentin ne prend pas d'eau, ce qui pourrait être dû à sa structure cristalline.

### IV.1.1.2.4- Dosage des principes actifs et du conservateur

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

Au sein de l'entreprise pharmaceutique « GSK » l'appareillage est soumis à des tests de robustesse afin de contrôler l'efficacité de l'appareil, par des alternances d'injections entre standards et échantillons (**GSK, 2015**). D'après le chromatogramme HPLC du standard 1 (figure 14), on remarque que les temps de rétention de l'acide clavulanique et de l'Amoxicilline sont de : 2,107min et 4,195 min respectivement, ceci étant en relation avec leurs structures et leurs degrés de polarité. En outre, le temps d'injection est de 7min en mode isocratique (95% Tampon phosphate et 5% méthanol). La surface du pic correspondant à l'acide clavulanique est de 2232784,06 et celle de l'Amoxicilline est de 1410279,41(tableau11).



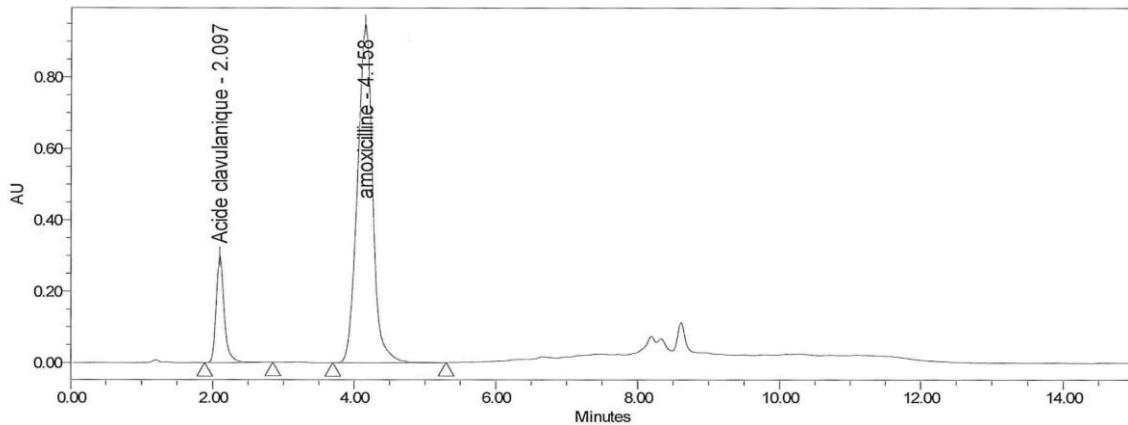
**Figure 14:** Chromatogramme des principes actifs du standard 1.

**Tableau 11:** Temps de rétention, Surface et hauteur du chromatogramme du standard 1.

	Nom de pic	Tr	Surface	Hauteur
1	Acide clavulanique	2,107	2232784,06	282218
2	Amoxicilline	4,195	1410279,41	942408

Les résultats du chromatogramme de l'échantillon 1 (figure 15), présentent une similitude à celle du standard 1 (figure 14). Les temps de rétention ainsi que les surfaces des pics des deux principes actifs sont respectivement (2,079 min / 2358627,11) et (4,158min / 14139587,08) (tableau 12). En outre, le temps d'injection est 15min en mode gradient. Ces résultats nous confirment la présence de l'acide clavulanique et l'amoxicilline dans l'échantillon 1. Les

calculs par des logiciels validés assurent que notre produit est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité « GSK ».

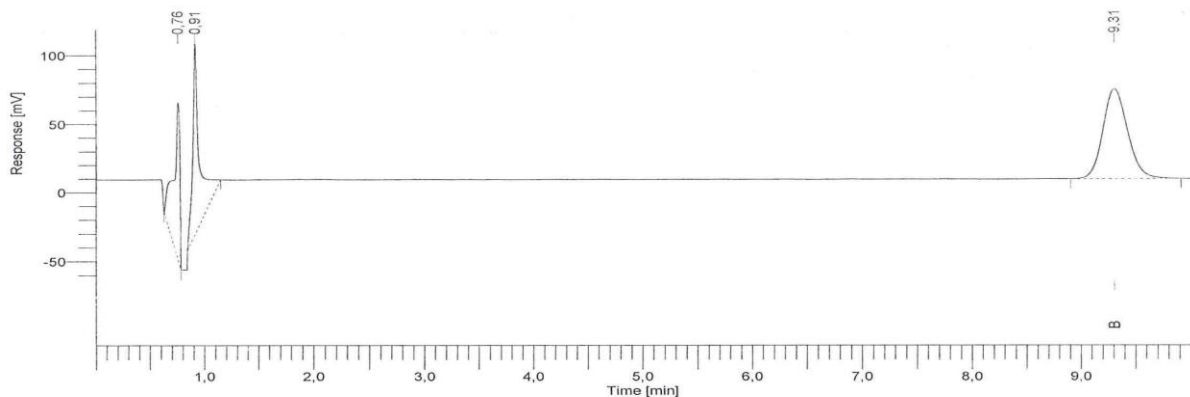


**Figure 15:** Chromatogramme des principes actifs des principes actifs de l'échantillon 1

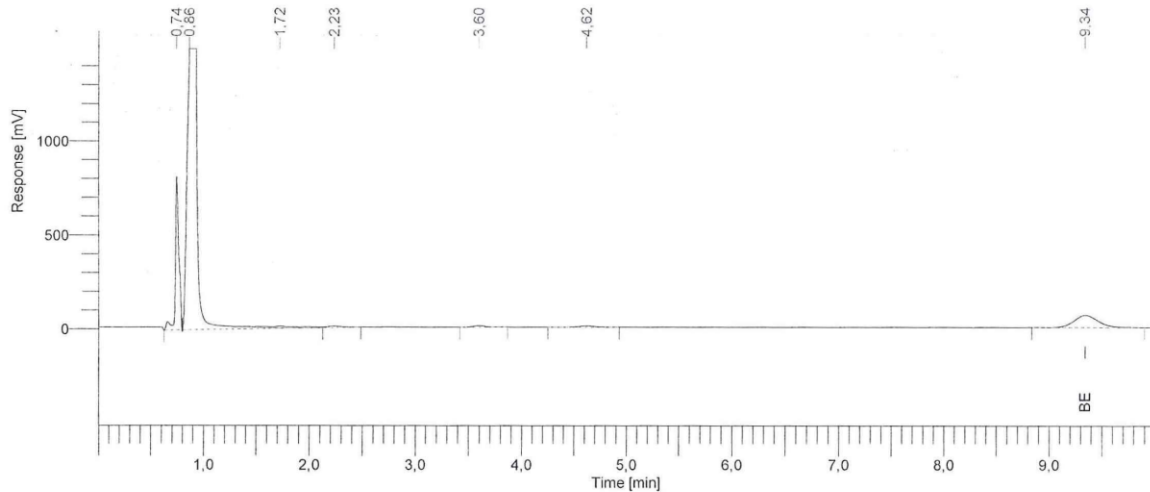
**Tableau12:** Temps de rétention, Surface et hauteur du chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1

	Nom de pic	Tr	Surface	Hauteur
1	Acide clavulanique	2,097	2358627,11	297320
2	Amoxicilline	4,158	14139587,08	950083

Concernant le conservateur « benzoate de sodium », les chromatogrammes du standard 1 (figure 16), et de l'échantillon 1 (figure 17) présentent des temps de rétention 9,31min et 9,34min respectivement , et des surfaces des aires similaires : 1022230,77 pour le standard1 et 1020593,07 pour l'échantillon1.



**Figure 16 :** Chromatogramme du standard1 du conservateur



**Figure 17 :** Chromatogramme de l'échantillon 1 du conservateur

Ces résultats montreraient que le produit fini Augmentin PPSB est de bonne qualité du point de vue physicochimique; comparés aux standards de référence utilisé dont la pureté est de : 96,4%, 85,6% et 99,7% pour l'Acide clavulanique, l'Amoxicilline et le benzoate de sodium respectivement.

Les teneurs des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml ont été calculé à partir des aires des pics chromatographiques. La dose de l'amoxicilline, de l'acide clavulanique et de benzoate de sodium, sont 5965,5 ; 784,6 ; et 100,3mg/flacon, respectivement (tableau 13). Ces valeurs sont dans les normes, chose qui montre que le médicament est conforme.

**Tableau 13:** Dosage des principes actifs et conservateur d'Augmentin PPSB 60 ml de lot XX30.

	<b>Titre en mg/flc Amoxicilline</b>	<b>Titre en mg/flc de l'acide clavulanique</b>	<b>Titre en mg/flc de benzoate de sodium</b>
<b>Teneur moyenne</b>	5965,5	784,6	100,3
<b>RSD en %</b>	1,18	0,37	0,94
<b>Norme</b>	5700 à 6300 mg/flc	748,1 à 826,9 mg /flc	91,8 à 112,2 mg/flc
<b>Résultat</b>	Conforme		

### IV.1.2- Analyses de contrôle microbiologique

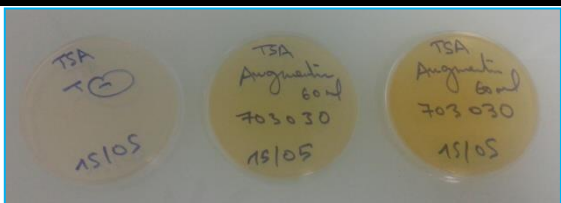
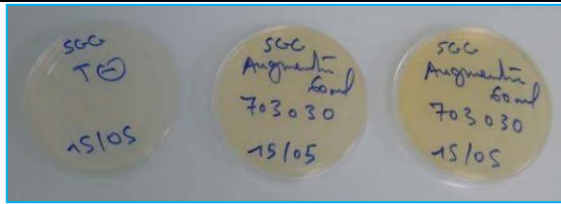


L'origine de la contamination bactérienne est multiple : elle peut provenir de la matière première, des étapes de fabrication, du conditionnement ou même du stockage. C'est pour cela que des tests microbiologiques sont effectués à différents stade du processus de production.

La présence d'un éventuel microorganisme se matérialise par l'apparition, après incubation à une température et pendant une durée déterminées, d'un trouble du milieu de culture lié à sa multiplication, confirmé par comparaison avec un témoin négatif (**Petat et col, 1996**).



Au vu des résultats des ensemencements et après la lecture de boites incubées, on constate l'absence totale des bactéries aérobies mesophiles et les levures et moisissures et aussi l'absence des germes spécifiques à savoir : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, entérobactéries et Salmonelles.

Ces résultats (tableau 14) montrent que l'antibiotique Augmentin PPSB 60ml ne renferme aucun germe dans l'ensemble des échantillons analysés, ce qui est conforme aux exigences établis par la pharmacopée européenne et celles adoptées par le laboratoire contrôle qualité GSK.

**Tableau 14:** Résultats des tests microbiologiques

Type de bactérie	Norme		Résultat d'échantillons
bactéries aérobies mesophiles	< 1000 ufc /g	<1	
Levures et moisissures	< 100 ufc /g	<1	
<i>Escherichia coli</i>	Absence / g	Abs	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence / g	Abs	



Entérobactéries	< 100 ufc /g	Abs	
Salmonelles	Absence / 10g	Abs	

Enfin, d’après les résultats de tous les contrôles effectués sur Augmentin PPSB 60 ml, et mentionnés en dessus, en l’occurrence : analyses organoleptique, galénique et microbiologique ; on conclut que le médicament analysé est conforme aux normes imposées par la pharmacopée européenne, et par le dossier technique du médicament. Il est à noter qu’un rapport est rédigé à la fin de tous les tests effectués sur Augmentin PPSB 60 ml au niveau de l’unité pharmaceutique « GSK », afin d’approuver la commercialisation du lot étudié.

## **IV.2- Analyses de contrôle de stabilité**

### **IV.2.1- Contrôle de stabilité à T péremption en temps réel**

Rappelons donc que l’étude de stabilité en temps réels se fait à température ( $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) et à ( $60 \pm 5 \%$ ) d’humidité relative. Le bilan de l’étude de stabilité à T péremption en temps réel d’Augmentin PPSB 60 ml sous les deux formes (poudre et suspension reconstituée) sont résumés dans les tableaux 15, 16 et l’annexe N°06 . Les résultats de toutes les analyses de contrôle de stabilité ( organoleptique et physicochimique), ainsi que le dosage des produits de dégradation montrent qu’ils sont conformes avec les normes exigées par la pharmacopée européenne. Le lot N°503060 est donc stable pour les deux formes du médicament (poudre et suspension).

**Tableau 15:** Résultats des analyses physicochimiques de contrôle de stabilité de la poudre à T péremption

Spécification	Norme	Résultats
Description	Poudre blanche renfermant des grains jaunâtres, présentant une odeur caractéristique, conditionnée en flacon de verre incolore fermé à l'aide d'une capsule aluminium	Conforme
pH	5 à 6.5	5.4
Identifications par HPLC : -Amoxicilline -Acide clavulanate -Benzoate de sodium	Les temps de rétention (TR) de l'échantillon est comparable à celui de standard	Conforme
Dosage par HPLC : -Benzoate de sodium -Amoxicilline -Acide clavulanate	91.8 à 112.2 mg/flc 5400 à 6300 mg/flc 708.7 à 826.9	104.5 6107.4 780.1
Impuretés titrables par mercurimétrie	≤ 5 %	1.6 %
Teneur en eau	≤ 11 %	9.9 %
Polymère du clavulanate	≤ 5.5 %	1 %

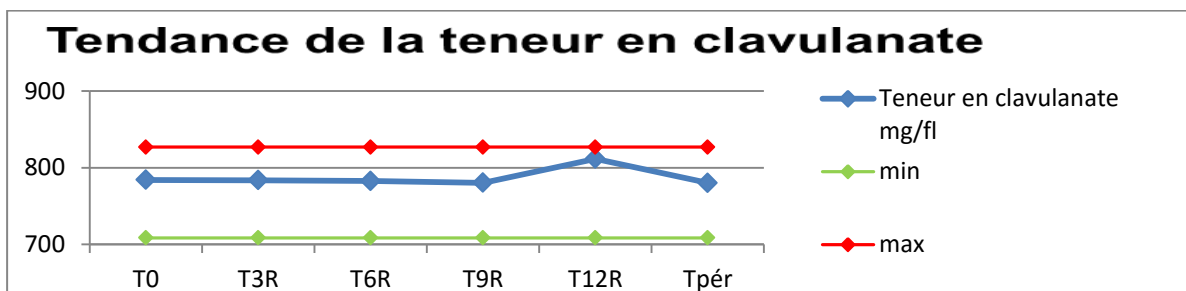
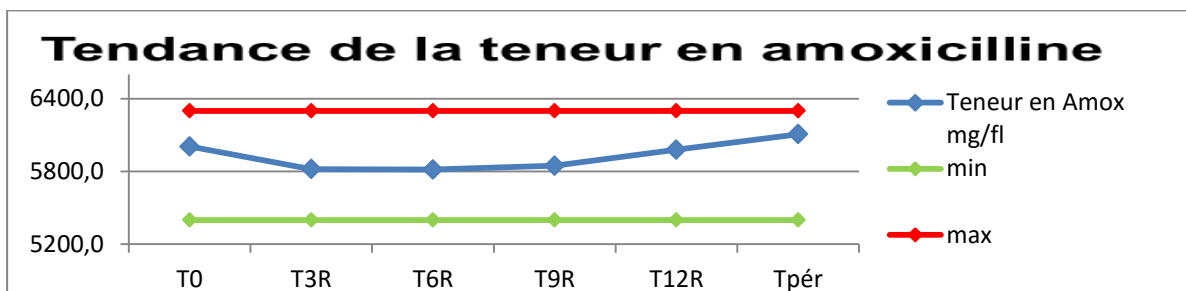
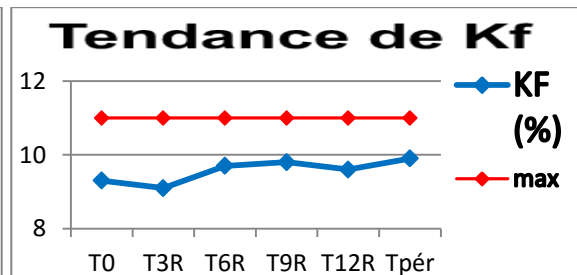
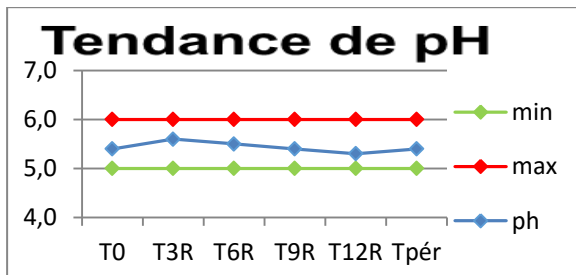
**Tableau 16:** Résultats des analyses physicochimiques de contrôle de stabilité de la suspension reconstituée à T péremption de lot 503060

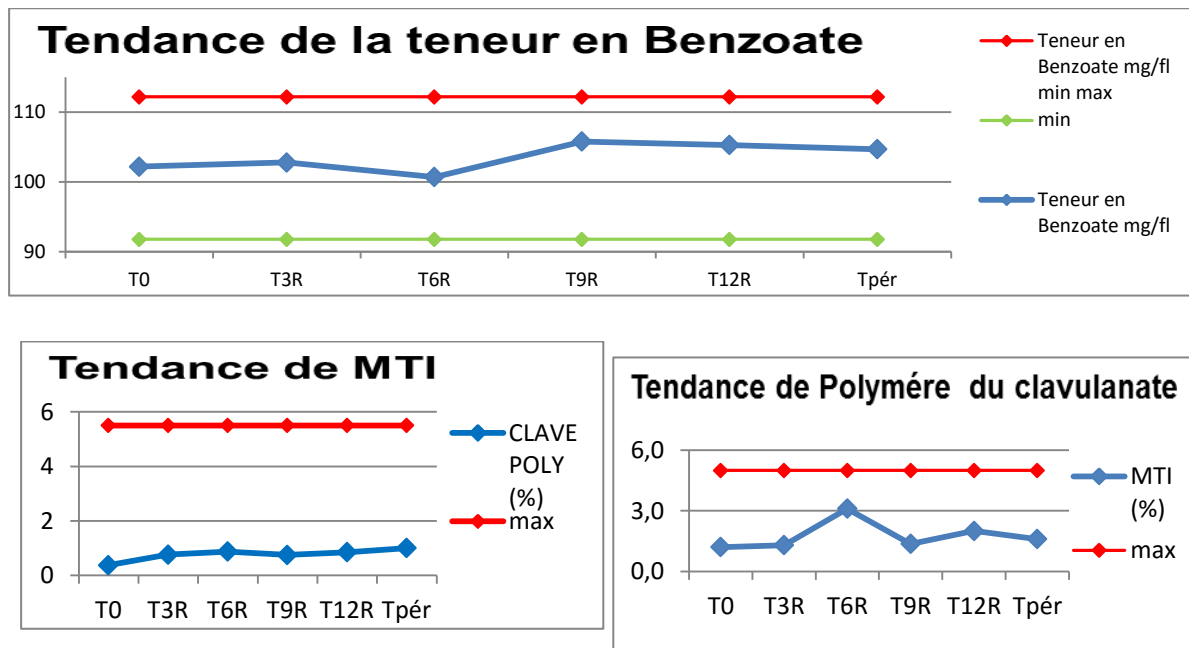
Spécification	Norme		Résultats	
	J0	J0+7j	J0	J0+7j
Mise en suspension	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	5 à 6.5	5 à 6.5	5,5	6,0
Identifications par HPLC -Amoxicilline -Acide clavulanate -Benzoate de sodium	Les temps de rétention (TR) de l'échantillon est comparable à celui de standard		Conforme	Conforme
Dosage par HPLC : -Benzoate de sodium -Amoxicilline -Acide clavulanate Par mg/flc	[91.8-112.2] [5700-6300] [708.7-826.9]	[91.8-112.2] [5400-6300] [600-826.9]	102,63 5959,97 772,05	102,085 6105,00 684,60
Impuretés titrables par mercurimétrie	≤ 5 %	≤ 5 %	2,0	2,4
Polymère du clavulanate	≤ 20%	≤ 20%	1 ,14	15,98

IV.2.2- Etude de stabilité à long terme

Tableau 17: Résultats des analyses physicochimiques de l'étude de stabilité de la poudre de lot 503060

Temps	pH [5-6.5]	KF ≤11 %	Teneur en Amoxicilline mg/flc [5400-6300]	Teneur en Clavulanate mg/flc [708,7-826,9]	Teneur en benzoate de sodium mg/flc [91,8-112,2]	MTI ≤5%	Polymère du Clavulanate ≤5,5 %
A partir de T0	5,4	9,3	6005,6	784,1	102,2	1,2	0,37
A partir de T3R	5,6	9,1	5819,6	783,6	102,8	1,3	0,76
A partir de T6R	5,5	9,7	5815,5	782,6	100,7	3,1	0,87
A partir de T9R	5,4	9,8	5846,7	780,4	105,8	1,36	0,75
A partir de T12R	5,3	9,6	5979,5	811,7	105,3	2,0	0,85
A partir de Tpér	5,4	9,9	6107,4	780,1	104,7	1,6	1

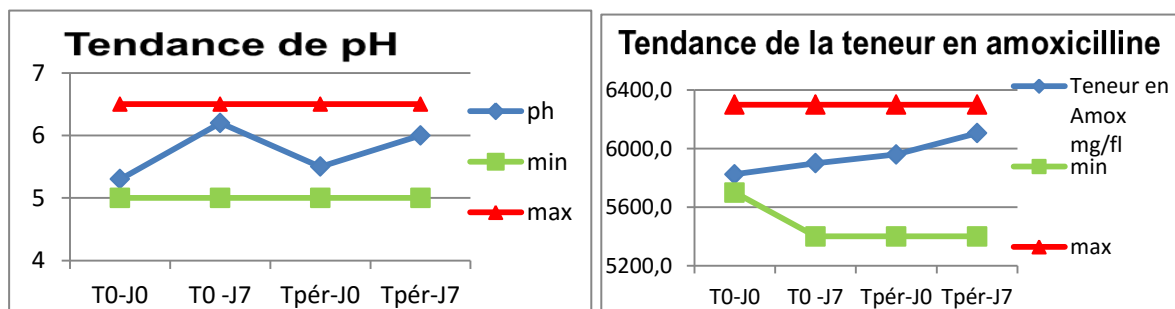




**Figure 18 :** Courbes de la tendance de l'étude de stabilité à long terme sur la poudre d'Augmentin PPSB de lot 503060

**Tableau 18:** Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de stabilité de la suspension reconstituée

Spécification	Norme		T0		T préemption	
	J0	J0+7j	J0	J0+j7	J0	J0+j7
<b>pH</b>	5 à 6.5	5 à 6.5	5.3	6.2	5,5	6,0
<b>Dosage par HPLC :</b>						
<b>-Benzoate de sodium</b>	[91.8-112.2]	[91.8-112.2]	99.2	101.3	102,63	102,085
<b>-Amoxicilline</b>	[5400-6300]	[5400-6300]	5824.8	5900	5959,97	6105,00
<b>-Acide clavulanate</b>	[708.7-826.9]	[600-826.9]	791.7	624.3	772,05	684,60
<b>En mg/flc</b>						
<b>Impuretés titrables par mercurimétrie</b>	≤ 5 %	≤ 5 %	1,3	1,7	2,0	2,4
<b>Polymère du clavulanate</b>	≤ 20%	≤ 20%	0,57	5,87	1,14	15,98



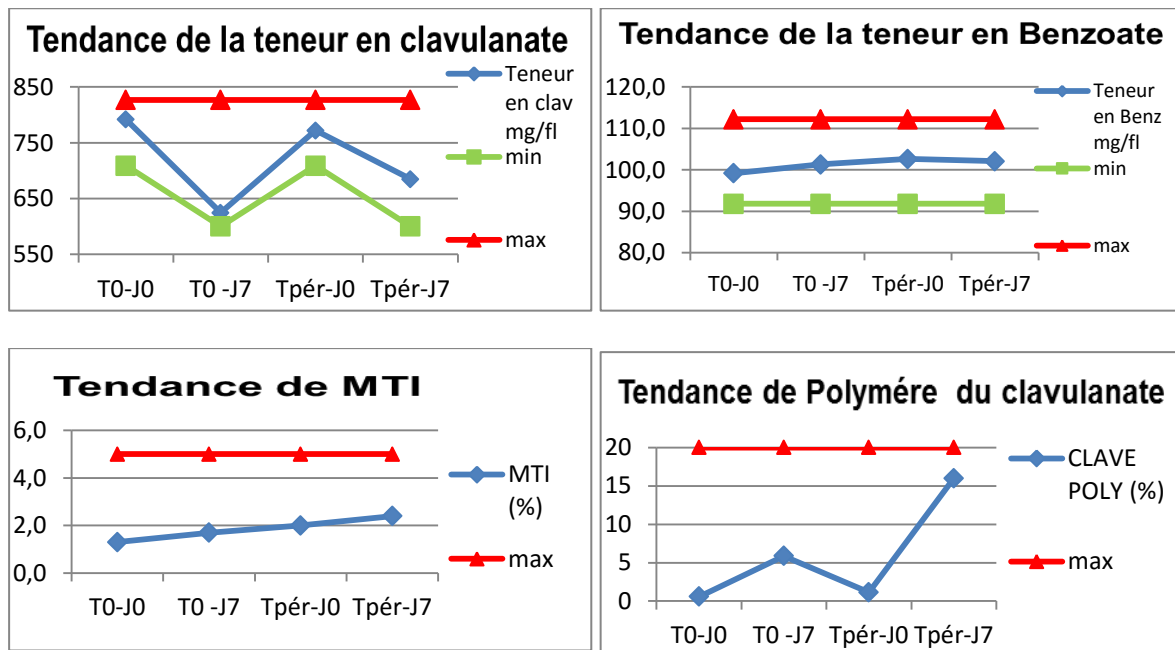


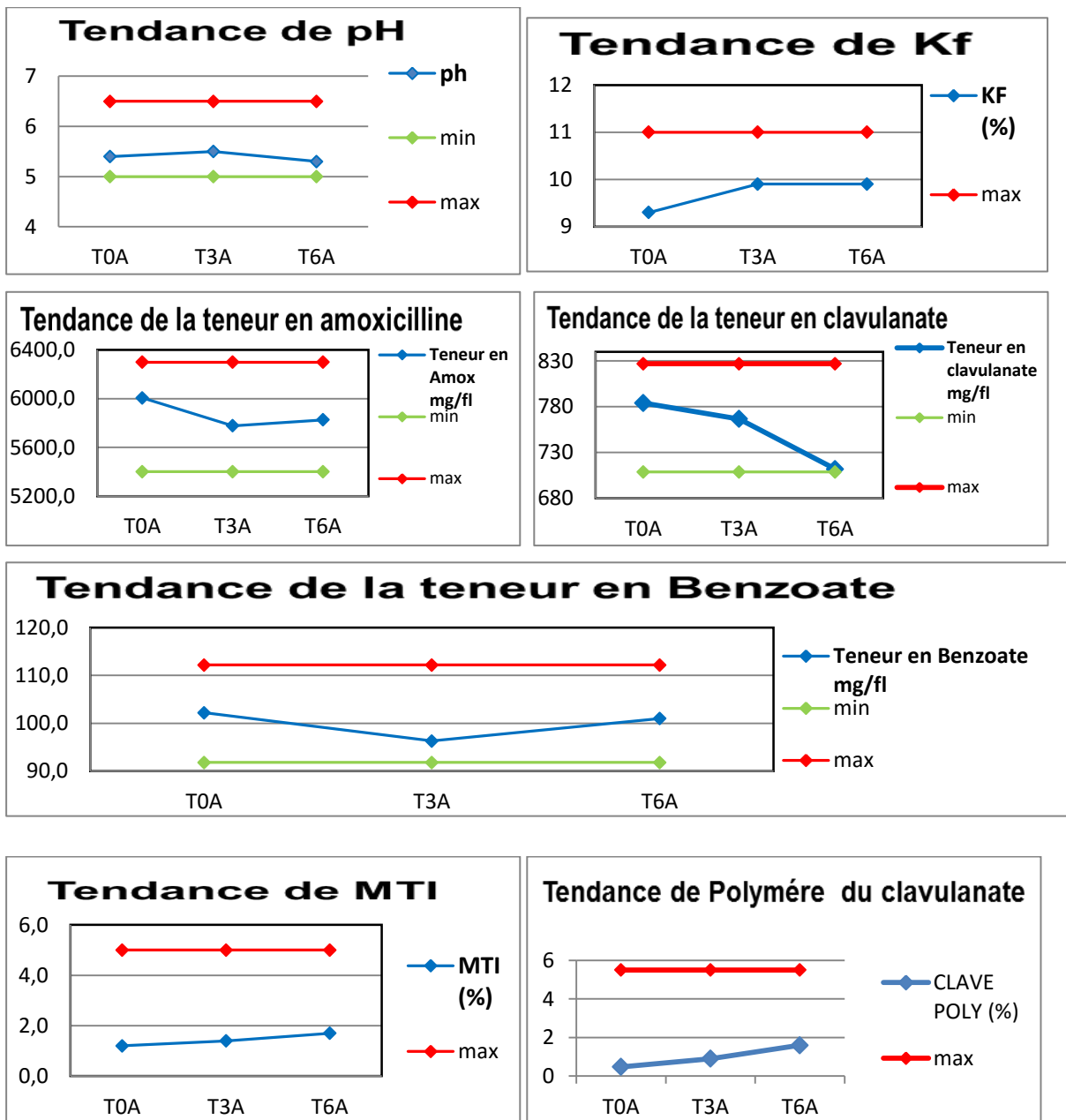
Figure 19 : Courbes de la tendance de l'étude de stabilité à long terme pour la suspension reconstituée d'Augmentin PPSB de lot 503060

#### IV.2.3- Etude de stabilité accélérée

Les résultats d'étude de stabilité de lot 503060 d'Augmentin PPSB 60 ml, en conditions accélérée de température (40°C ± 2°C) et d'une humidité relative (75% ± 5%) sont présentés dans le tableau 19

Tableau 19: Résultats des analyses physicochimiques de l'étude de stabilité accélérée de lot 503060

Temps	pH	KF	Teneur en Amoxicilline mg/flc	Teneur en Clavulanate mg/flc	Teneur en benzoate de sodium mg/flc	MTI	Polymère du Clavulanate
	[5-6.5]	≤11%	[5400-6300]	[708,7-826,9]	[91.8-112.2]	≤5%	≤5,5 %
<b>T0A</b>	5.4	9.3	6005.6	784.1	102.2	1.2	0,48
<b>T3A</b>	5.5	9.9	5777.1	766.6	96.3	1.4	0,9
<b>T6A</b>	5.3	9.9	5826.4	711.9	101	1.7	1,6



**Figure 20:** Courbes de la tendance de l'étude de stabilité accélérées d'Augmentin PPSB de lot 503060

Les valeurs du pH sont situées dans les normes exigées par la Pharmacopée européenne. De plus, les résultats de la teneur en eau sont tous inférieurs à 11%. Ceci montre que les valeurs de ces deux paramètres sont conformes aux normes.

Les résultats de dosage des principes actifs ainsi que du conservateur sont aussi conformes aux normes revendiqués. En plus, la concentration des deux impuretés, en l'occurrence, MTI ; et les claves polymères, sont très faibles, par rapport au seuil maximal exigée par la pharmacopée européenne (tableaux 17, 18, 19 et les figure 18,19 et 20).

En conclusion, les différents contrôles effectués sur Augmentin PPSB 60ml, sur la poudre et sur la solution reconstituée, dans les différentes conditions, prouvent que cet

## ***Résultats et discussions***

---

antibiotique reste stable tout au long de sa durée de vie. Bien qu'il y ait des petites variations dans les différents paramètres physico-chimiques analysés, en fonction du temps, ils restent quand même dans les normes. Les contrôles n'ont pas été effectués à T 18 mois parce que le produit est fabriqué en mars 2015 et mis en stabilité en décembre 2015, donc il est arrivé à sa date de péremption.

# *Conclusion*



### VI. Conclusion et perspectives

Les différents tests physicochimiques et microbiologiques réalisés sur le produit fini du lot de commercialisation N° XX30 d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml, ont permis de démontrer que ce dernier est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne. Par ailleurs, l'étude de stabilité établie sur les trois lots de validation d'Augmentin PPSB 60ml : 503060, 503061 et 503062, dans des conditions réelles, ainsi que dans des conditions accélérées, a montré qu'Augmentin est conforme aux normes pendant toute sa durée de validité.

En perspective, il serait intéressant d'essayer d'étudier la stabilité de la solution reconstituée dans des conditions de température et d'humidité ambiantes. Sachant que l'acide clavulanique s'oxyde rapidement au contact des UV, il serait souhaitable de remplacer le type du verre avec un verre de type 2, ou même d'ajouter une substance qui permettra à ce principe actif de retarder son oxydation au moins jusqu'à la fin du traitement.

*Références  
bibliographiques*

### A

**Aboli, T. (2015).** Contrôle de qualité des médicaments. Laboratoire national de la santé publique. Site : [www.pndap-ci.org](http://www.pndap-ci.org)

**AGIM. (2001). Compendium**

Site: <http://sites.uclouvain.be/facm2/tulkens/FARM2146/documents/01-notice-augmentin.pdf>

**Aiache, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008).** Initiation à la connaissance du médicament. 5<sup>ème</sup> édition : Elsevier Masson, Paris.413p.

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2016).** Site: <http://www.ansm.sante.fr>

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2014).** Site: <http://www.ansm.sante.fr>

**Audigié, C-L., Dupont, G., Zonszain, F. (1995).** Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs Paris tome 1, p 44.

### B

**Bakshi, M., et al.,** Development of validated stability-indicating assay methods critical review. J Pharm Biomed Anal, 2002. **28**(6): p. 1011-1040.

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

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

**Betina, V. (1983).** Biological activity and structure-activity relationship. In The chemistry and biology of antibiotics. Elsevier Scientific Pub Co, New- York.

**Bonsmann, C., Haeefele-Abah, C., Liedtke, C. 2010.** Assurer la qualité de médicaments. Pharmalink. Une publication du réseau pharmaceutique œcuménique. Vol.10, N°1. Nairobi, Kenya. pp8-9.

**BSA division support aux métiers de bouche. (2009).** Vol.1, N°3. Montréal, Québec. 2 p.

### C

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

**Code de la Santé Publique. (2014).** Article L.5111-1. Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.

**Cohen, Y., Jacquot C. (2008).** Pharmacologie. 6<sup>ème</sup> édition : Elsevier Masson, Paris, 487p.

**D**

- Daburon-Garcia, C. (2001).** Le médicament. Collection thèses, les études hospitalières. Toulouse. 569 p.
- Dahmen, W. (2013).** Etude des interactions physicochimiques des bêtabloquants avec les excipients. INSAT.
- Dangoumau, J., Fourrier, R-A., Haramburu, F., Latry, K., Miremont, S-G., Molimard, M., Moore, N., Titier, K. (2006).** Pharmacologie générale. Université Victor Segalen, Bordeaux 2.558 p
- Daou, E. (2008).** Standardisation d'une méthode d'étude In vitro de différentes associations d'antibiotiques sur des souches bactériennes multirésistantes. Thèse de doctorat, université Cheikh Anta Diop de Dakar, 133p.
- Defranceschi, M. (2011).** Chimie et médicaments. 2<sup>ème</sup> édition, Ellipses, Paris.200p.
- Dureuil, A. (2012).** Les médicaments surveillés tout au long de leur vie.

**F**

- Faure, S., Lagarce, F., Mascret, C. (2012).** Initiation à la connaissance du médicament. Edition: Ellipses, Paris.136 p.

**G**

- GlaxoSmithKline. (2010).** Dossier technique d'Augmentin.
- GlaxoSmithKline. (2011).** Direction de la Communication GSK/Carré Noir.
- GlaxoSmithKline. (2011).** La commercialisation et la diffusion. Les entreprises du médicament, 44 p.
- GlaxoSmithKline. (2012).** Documentation GlaxoSmithKline : dossier pharmaceutique d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml 100 mg/12,5.
- GlaxoSmithKline. (2013).** Documentation interne : GDS21 / IPI11 (SI).
- GlaxoSmithKline. (2014).** Documentation interne : dossier antibiotiques.
- GlaxoSmithKline. (2014).** Documentation interne : procédure de prélèvement US-Qual-039/002.
- GlaxoSmithKline. (2014).** Documentation interne : procédure contrôle qualité Augmentin PPSB MC009/01.
- GlaxoSmithKline. (2014).** Documentation interne : procédure préparation standards.
- GlaxoSmithKline. (2016).** Documentation interne : procédure microbiologie.

**GlaxoSmithKline. (2016).** Documentation interne : procédure dosage de l'amoxicilline et acide clavulanique.

**GlaxoSmithKline. (2016).** Documentation interne : procédure étude de stabilité LAB-019/03.

**GlaxoSmithKline. (2016).** Documentation interne : procédure dosage MTI US-Dc-043/002.

**GlaxoSmithKline. (2016).** Documentation interne : procédure dosage clés polymères US-Mc-044/002.

**Graham, L-P. (2003).** Chimie pharmaceutique. 1<sup>re</sup> édition : De Boeck, Paris. 629p.

### H

**Haidara, M-B. (2008).** Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans la ville de Tombouctou : analyse de la consommation des antibiotiques en milieu officinal. Thèse de doctorat, université de Bamako, 70p.

**Hans-Joachim, M., Rohner, R. (2011).** Good Titration Practice™ in Karl Fischer Titration. Brochure Mettler Toledo. 104 p.

### J

**Joachim, A. (2015).** Principe de pharmacocinétique. Notions indispensables et utiles à tout médecin praticien. Université de Caen. 36p.

**Judith H-D., April H-V. (2008).** Guide des médicaments. 3<sup>ème</sup> édition ERPI (Editions du Renouveau Pédagogique Inc), Canada. p1427

### K

**Kazakevich, Y-V., LoBrutto, R. (2007).** HPLC for Pharmaceutical Scientists. 1<sup>er</sup> édition, Wiley-Blackwell. 1136 p.

### L

**Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques. (2010).** Etudes de stabilité des médicaments. Site: <http://www.sante.dz/Incpp/Incpp-formation/stabilite.pdf>

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

**Lambert, R. (2013).** L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique: exemple d'application des méthodes d'amélioration continue pour affiner la traçabilité des produits sur un site dépositaire pharmaceutique. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, Nancy. 106p.

**Le Hir, A. (2001).** Abrégés de pharmacie galénique : Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments. 8<sup>ème</sup> édition : Masson, Paris. 395p.

**Le Hir, A., Chaumeil, J-C., Brossard, D. (2009).** Pharmacie galénique : Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments. 9<sup>ème</sup> édition : Elsevier Masson, Belgique. 382p.

### M

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

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

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

**Milan, D. (2003).** Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque. En odontostomatologie. Thèse de doctorat, Université Henri Poincare Nancy 1. Faculté de chirurgie dentaire. pp 36-37.

**Miri, F. (2014).** Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie : Aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité. Thèse de master. Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie. 55p.

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

### N

**Nauciel, C., Vilde, J-L. (2005).** Bactériologie générale : Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2<sup>ème</sup> édition. Masson, Paris, pp5-30.

**Nicolle, I. (1998).** Dates limites d'utilisation des médicaments. Bulletin CRIM.

### O

**Organisation mondiale de la santé. (1998).** Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, Genève, volume N° 1. 278 p.

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

Site : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4891f/7.2.5.html>

**Organisation mondiale de la santé. (2008).** Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques): manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique. Série Réglementation Pharmaceutique; 13. ISBN 978 92 4 259702 8.

### P

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

**Petat, E et col. (1996).** Les méthodes alternatives de contrôle microbiologique. Présentation des principales techniques rapides. Rapport d'une commission SFSTP. STP Pharma pratiques. pp: 281-301.

**Pharmacopée européenne. (2010).** 8<sup>ème</sup> édition.

**Pharmacopée européenne. (2017).** 9<sup>ème</sup> édition.

### R

**Ramdani Bouguessa, N., Belouni, R., Benslimani, A., Seghier, M. (2011).** Manuel de microbiologie. 3<sup>ème</sup> édition, office des publications universitaires. 279p.

**Respaud, R. (2011).** Etude de stabilité de médicaments anticancéreux injectables : apports analytiques et pharmaceutiques. Thèse de doctorat, Université François - Rabelais de Tours, France. 147p.

**Righetti, S. (2007).** Le pharmacien face aux infections bactériennes buccales. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré- Nancy1, 110p.

### S

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

**Schumacher P.** Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln. [Questions actuelles sur la stabilité des médicaments] Pharmazeutische Zeitung, 1974,119: 321 – 324.

**Schwiteet, G. (1993).** Atlas de poche des méthodes d'analyse. Edition Flammarion, Paris. pp: 234.

**Segeon, T. (2005).** Conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple des comprimés et des gélules .Thèse de doctorat. Université Henri Poincare - Nancy 1. 81p

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

**Stora, D. (2010).** Pharmacologie BP. 4<sup>ème</sup> édition : Wolters Kluwer, France, 415p.

### T

**Talbert M., Gervais R. (2011).** Guide pharmaco Clinique. Wolters Kluwer, France

**U**

United States Pharmacopeial Convention, United States of Pharmacopeia 26, 2002.

United States Pharmacopeial Convention, United States of Pharmacopeia 34, 2017.

**V**

**Vidal. (2011).** Le dictionnaire. 87<sup>ème</sup> éditions Vidal, France. p213-214

**Vidal. (2017).** Site: [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)

**Vigneron, J. (2006).** Stability studies of drugs used in oncology: the role of the hospital pharmacist. *EJHP Practice*, **12**: p. 75-6.

**Van Bambeke, F., Tulkens, P. (2008).** Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Université catholique de Louvain, Bruxelles. 202p.

**W**

**Wibbertmann, A., Kielhorn, J., Koennecker, G., Mangelsdorf, I., Melber, C. (2000).** Benzoic acid and sodium benzoate. World Health Organization, Genève. 52p

**WHO. (2000).** Site: [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad26\\_rev\\_1.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad26_rev_1.pdf)

**WHO. (1996).** Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well Established Drug Substances in Conventional Dosage Forms, in WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical Report Series 863, World Health Organization, Geneva. pp. 65 – 79.



# *Glossaire*

### **Antibiogramme**

Examen de laboratoire permettant d'apprécier la sensibilité d'une bactérie retrouvée après culture d'un prélèvement chez un patient vis-à-vis de divers ATB in vitro

### **Assurance qualité**

On désigne par assurance qualité l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Elle est obtenue par la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.

### **Biodisponibilité**

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

### **Bonne pratique de fabrication (BPF)**

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

### **Bonnes pratique de laboratoire (BPL)**

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

### **Enceinte climatique**

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

### **Lot pharmaceutique**

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

**Pharmacodynamique**

La pharmacodynamie étudie l'ensemble des effets induits par un médicament chez un organisme vivant.

**Posologie**

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

**Récepteur**

Le récepteur pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit, et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récepteur.

**Traçabilité**

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

# *Annexes*

**Annexe 01 : Appareillages utilisés en analyse physicochimique et microbiologique  
(Photos originales).**



pH mètre



Etuve



Hotte à flux laminaire



Potentiomètre



Balance analytique



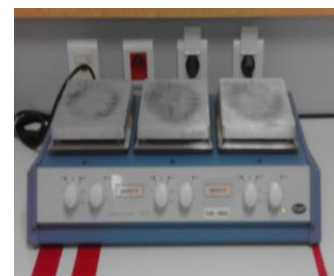
Réfrigérateur



Karl Fischer



Sonicateur



Agitateur



HPLC Alliance Waters



HPLC Perkin Elmer (série 200 Auto sampler) couplée à détecteur à fluorescence



Autoclave

## Annexe 02: Préparation des milieux de cultures utilisés pour le contrôle microbiologique

### Bouillon Tryptone-Soja

Hydrolysate tryptique de caséine	17,0g
Peptone de soja	3,0g
Chlorure de sodium	5,0g
Hydrogénophosphate de dipotassium	4,0g
Glucose	2,5g
Sels biliaires	1,5g
Eau purifiée	1000ml

### Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel (EE)

Hydrolysate pancréatique de gélatine	10,0 g
Glucose monohydraté	5,0 g
Bile de boeuf déshydratée	20,0 g
Phosphate monopotassique	2,0 g
Phosphate disodique dihydraté	8,0 g
Vert brillant	15 mg
Eau purifiée	1000 ml

### Milieu de Chapman

Extrait de viande de boeuf	1,0g
Peptone	10g
Mannitol	10g
Chlorure de sodium	75g
Rouge de phénol	0,025g
Agar	15g
Eau purifiée	1000ml

### Milieu de Sabouraud 4%

Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine	10,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml

### Milieu Gélose Tryptone Soja (Gélose TSA)

Peptone pancréatique de caséine	15,0 g
Peptone papaique de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml

### Bouillon de MacConkey (G)

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Bile de boeuf déshydratée	5,0 g

---

Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

**Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate (XLD)**

Xylose	3,5 g
L-Lysine	5,0 g
Lactose monohydraté	7,5 g
Saccharose	7,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Extrait de levure	3,0 g
Rouge de phénol	80 mg
Gélose	13,5 g
Désoxycholate sodique	2,5 g
Thiosulfate de sodium	6,8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0,8 g
Eau purifiée	1000 ml

**Le bouillon Rappaport Vassiliadis Soja (RVS)**

Peptone de soja	4,5 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	29,0 g
Chlorure de sodium	8,0 g
Phosphate dipotassique	0,4 g
Phosphate monopotassique	0,6 g
Vert malachite	0,036 g
Eau purifiée	1000 ml

**Milieu Gélose de MacConkey (H)**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17,0 g
Peptones de viande et de caséine	3,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Gélose	13,5 g
Rouge neutre	30,0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 ml

**Milieu Gélosé à la Bile-Violet-Rouge avec Dextrose (VRDB)**

Extrait de levure	3,0 g
Hydrolysate pancréatique de gélatine	7,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Dextrose monohydraté	10,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1000 ml

### **Annexe 03: Préparation des solutions utilisées pour le dosage de MTI**

#### **Solution nitrate mercurique 0.02**

A partir d'une solution mercurique 0.05M, une dilution de 400ml est effectuée dans 1000 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de mercurique à 0.02.

#### **Hydroxyde de sodium 1M**

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

#### **Solution de sulfate ferreux**

Dans une fiole de 500 ml, environ 13.90 g de sulfate ferreux est introduit. 3/4 de volume de l'eau est rempli avec de l'eau purifiée, agité jusqu'à la dissolution complète. Ajusté au trait de jauge.

#### **Tampon acétate**

Dans une fiole de 1L, une masse voisine de 54 g de sodium acétate trihydraté est dissoute dans 500 ml d'eau purifiée, la solution est acidifiée avec 22,85 ml d'acide acétique ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), complété le volume et agité sur agitateur magnétique.

#### **Tampon Imidazole**

Dans une fiole de 250 ml, environ 10 g d'Imidazole est introduit. Le pH de la solution est ajusté avec d'acide nitrique à pH 5.1.

#### **Tampon borate**

Dans une fiole de 1L, une masse voisine de 6,2 g de d'acide borique ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) est dissoute dans 500 ml d'eau purifiée, la solution est alcalinisée avec 105 g d'hydroxyde de sodium (NaOH. 1M) à pH= 9, complété le volume et agité sur agitateur magnétique.

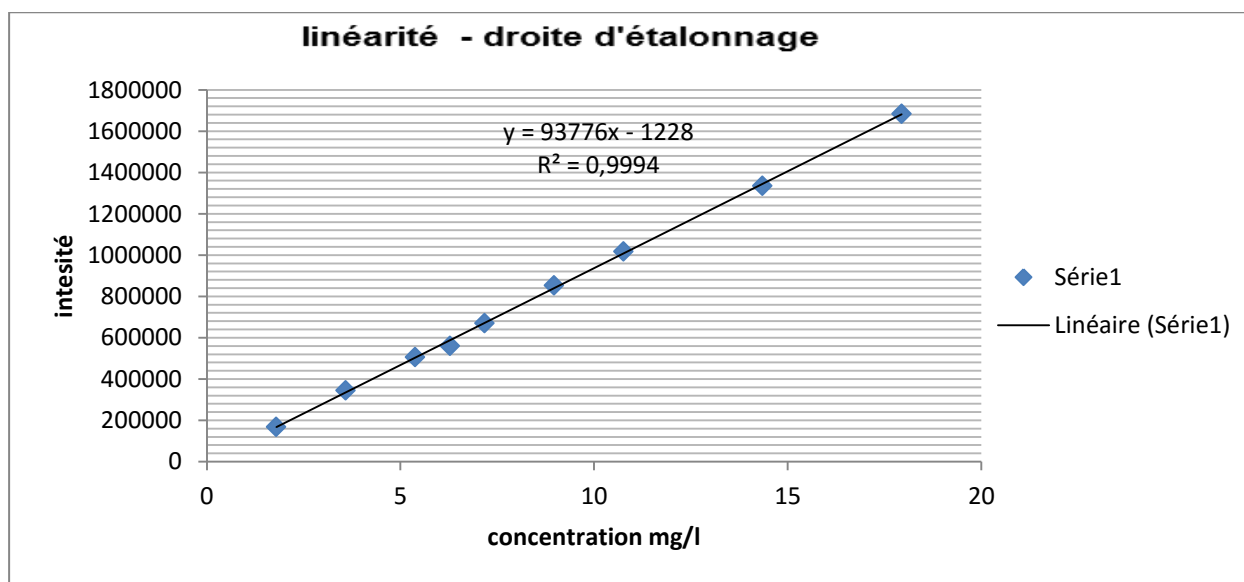


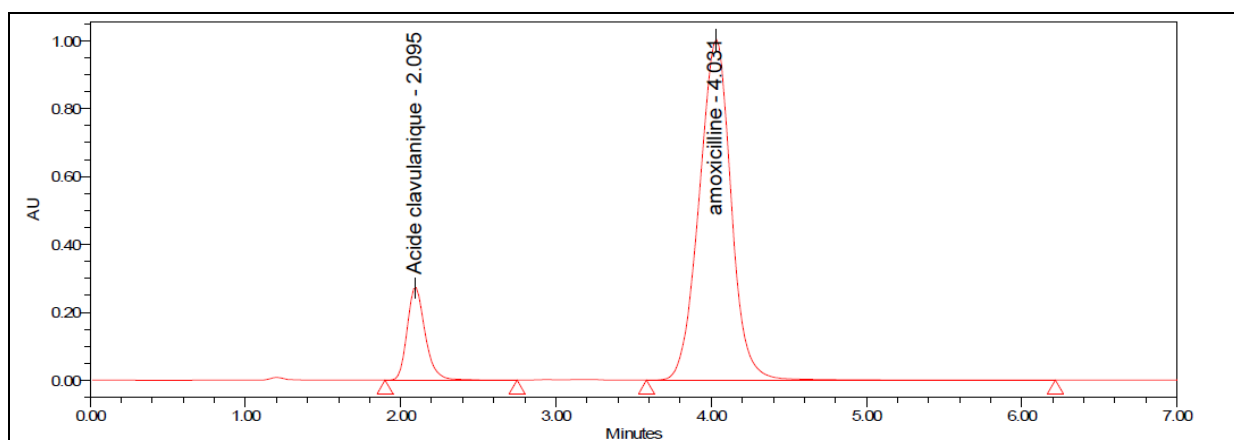
**Annexe 04 : Masse des 20 flacons de lot XX30**

N° de flacons	Flacons pleins (g)	Flacons vides (g)	Poids net (g)
D1	86,6071	76,7077	9,8994
D2	86,1884	75,9681	10,2203
D3	86,6715	76,2548	10,4167
D4	87,4829	76,8564	10,6265
D5	87,5215	77,0256	10,4959
D6	87,3933	77,0826	10,3107
D7	87,1219	76,8042	10,3177
M1	87,0148	76,5878	10,4270
M2	86,9054	76,6819	10,2235
M3	86,7654	76,5548	10,2106
M4	86,9622	76,4342	10,5280
M5	87,1290	76,7037	10,4253
M6	87,2770	76,8768	10,4002
F1	87,0426	76,5265	10,5161
F2	86,8451	76,6962	10,1489
F3	86,6175	76,2246	10,3928
F4	87,8066	77,2516	10,5550
F5	87,4178	76,8210	10,5968
F6	87,6346	77,2468	10,3878
F7	86,8485	76,4826	10,3659
N	20	20	20
X	87,06266	76,6894	10,3733
Min	86,1884	75,9681	9,8994
Max	87,8066	77,2516	10,6265
Différence	1,6182	1,2835	0,7271
Totale	1741,2531	1533,7879	207,4651

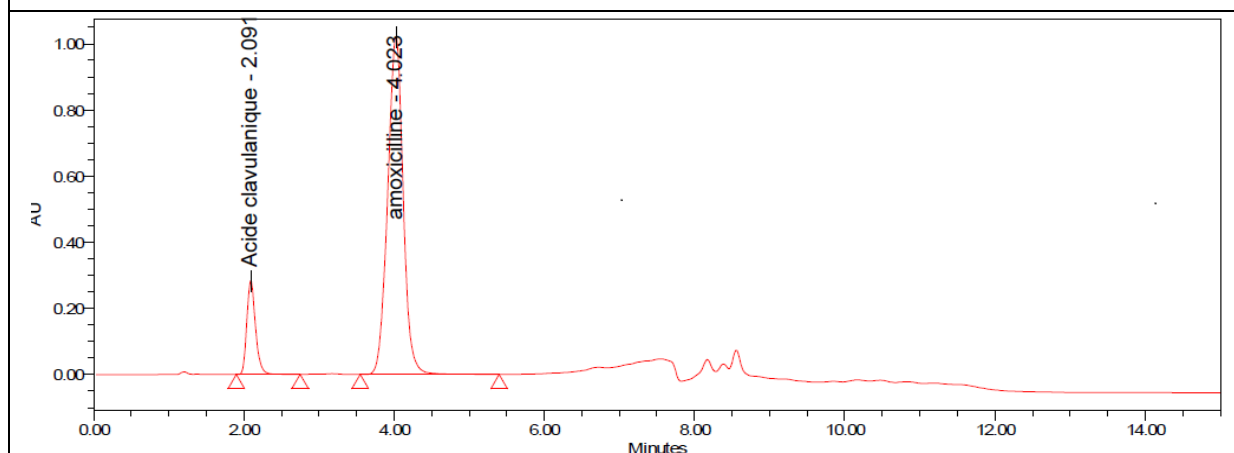
**Annexe 05:** Concentration et surfaces des solutions filles

Concentration mg/l	Aire (AI)
1,79	168463,88
3,59	344950,50
5,38	505969,91
6,28	560130,24
7,18	670096,43
8,97	852815,99
10,76	1016778,02
14,35	1335139,80
17,94	1684516,46
Coefficient a	-1228,04
Pente S (coefficient b)	93775,51
Coefficient de corrélation R	0,9997

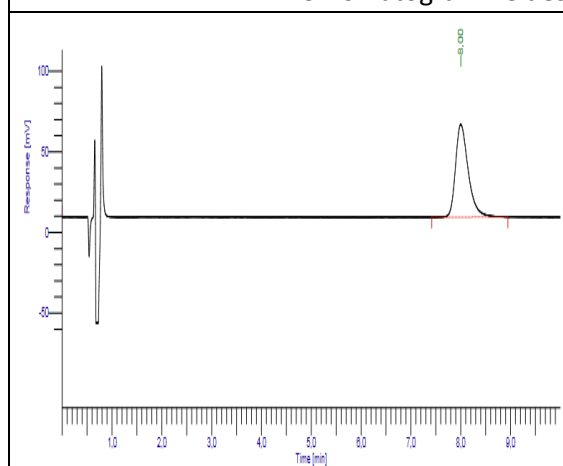
**Figure :** Courbe d'étalonnage.

**Annexe 06 : les chromatogrammes des principes actifs et du conservateur à T pér de lot 503060**

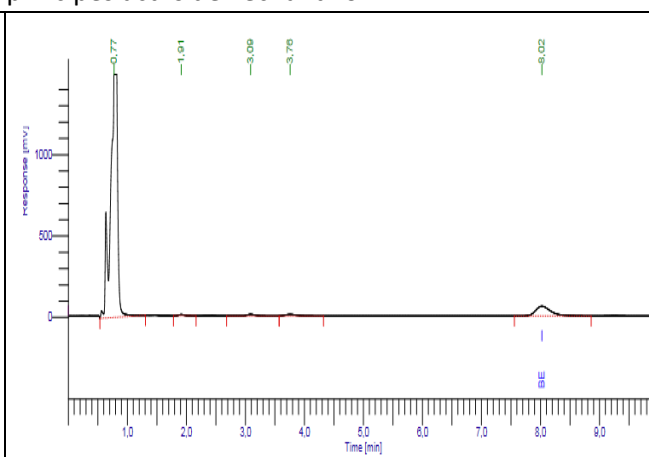
Chromatogramme des principes actifs du standard 1



Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1



Chromatogramme du conservateur du standard 1



Chromatogramme de l'échantillon 1 du conservateur



## ملخص

يتمثل هذا العمل في إجراء مراقبة الجودة للمنتج الصيدلاني أقمونتين مسحوق معلق للشرب 60 مل، الذي يستعمل كمضاد حيوي لعلاج عدد كبير من الالتهابات البكتيرية لدى الأطفال. كما يشمل هذا العمل أيضا، دراسة استقرار مجموعة من المنتجات المصادقة عليها من خلال استعمال تقنيات متطورة و دقيقة مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الضغط. جميع نتائج المراقبة الفيزيوكيميائية و الميكروبيولوجية للمنتج النهائي أظهرت توافق كبير مع معايير دستور الصيدلة الأوروبي (هيئة المنتج، انتظام الكتلة، معدل الحموضة، الرطوبة و نسبة الأموكسيسيلين ، حمض الكلافولانيك وبنزوات الصوديوم) بالإضافة إلى الغياب التام للجراثيم المدروسة. كما أثبتت نتائج دراسة استقرار المنتج سواء على هيئة بودرة أو محلول التي أجريت تحت ظروف حقيقية ( درجة الحرارة  $25 \pm 2$  درجة مئوية والرطوبة النسبية  $60 \pm 5\%$ ) و في ظروف متسرة (درجة الحرارة  $40 \pm 2$  درجة مئوية والرطوبة النسبية  $75 \pm 5\%$ ) أن معدل تحلل منتجات المادتين الفعالتين الأموكسيسيلين و حمض كلا فولانيك يبقى ضمن المعايير المعمول بها من طرف مخبر مراقبة الجودة.

الكلمات الرئيسية: مراقبة الجودة، المنتج الصيدلاني، أقمونتين، دراسة استقرار.

## Résumé

Ce travail consiste à effectuer un contrôle qualité sur le produit pharmaceutique Augmentin poudre pour suspension buvable 60 ml, un antibiotique utilisé pour le traitement d'un grand nombre d'infections bactériennes chez l'enfant. Cette étude comporte aussi, les études de stabilité sur des lots de validation grâce à des méthodes analytiques précises telle que l'HPLC. Tous les résultats de contrôle physicochimique et microbiologique du produit fini Augmentin PPSB 60 ml présentent une adéquation aux normes établie par la pharmacopée européenne (Aspect du produit, uniformité de la masse, pH, humidité, et teneur en amoxicilline, acide clavulanique, et benzoate de Sodium), et une absence totale des germes recherchés (germes aérobies viables totaux ; levures ; moisissures ; *Escherichia coli* ; *Staphylococcus aureus*, Entérobactéries, et *Salmonelles*). De plus, les résultats d'études de stabilité de la poudre et de la suspension reconstituée effectuées dans les conditions réelles ( $T^{\circ} 25 \pm 2$  °C et HR  $60 \pm 5$  %) ainsi que dans les conditions accélérées ( $T^{\circ} 40 \pm 2$  °C et HR  $75 \pm 5$  %) ont démontrées que le taux des produits de dégradation de l'amoxicilline (MTI), et de l'acide clavulanique (claves polymères) reste dans les normes revendiquées par le laboratoire contrôle qualité GSK.

Mots clés: Contrôle qualité ; Produit pharmaceutique ; Augmentin ; Etude de stabilité.

## Abstract

This work consist to perform quality control of the pharmaceutical product Augmentin powder for oral suspension 60 ml, an antibiotic used for the treatment of a large number of bacterial infections in children. This study also includes stability studies on validation batches using accurate analytical methods such as HPLC. All the physicochemical and microbiological control results of the finished product have an adequacy to the standards established by the European Pharmacopoeia (Product appearance, uniformity of mass, pH, humidity, tenor of amoxicillin, clavulanic acid, and sodium benzoate), and also, total absence of germs sought (viable aerobic germs, yeast, mold, *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*, enterobacteria, And *Salmonella*). Moreover, the results of stability studies of the powder and the reconstituted suspension carried out under real conditions ( $T^{\circ} 25 \pm 2$  °C and RH  $60 \pm 5\%$ ) as well as under accelerated conditions ( $T^{\circ} 40 \pm 2$  °C and RH  $75 \pm 5\%$ ) have demonstrated that the level of degradation products of amoxicillin (MTI), and of clavulanic acid (polymer claves) remains in the standards claimed by the quality control laboratory GSK.

Key words: quality control, pharmaceutical product, Augmentin, study of stability.