



République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique



UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ-BOUIRA-
Institute de technologie

Département de Technologie chimie industrielle
Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme
de licence professionnalisant en :

Génie de la formulation

Thème :

**Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du
médicament Clamoxyl 1g**

Réalisé par :

Melle KORSO Asma

Devant le jury composé de :

Mme HALEM.Zohra

Mr BELKACEMI.Samir

Mme BENHAMADA.Malika

Présidente

Examineur

Encadreur

Tuteur de l'entreprise :

Mme.TALAHARI.Soumicha

Année Universitaire 2018/2019

Remerciement

J'adresse mes remerciements les plus vifs,

*À Mme **BENHAMADA.M** d'avoir accepté d'encadrer et d'évaluer ce travail. Merci Madame pour votre écoute, votre confiance et votre patience. Je vous adresse mon plus grand respect et ma profonde gratitude.*

*Ayant que mon encadreuse de thèse **Mme TALAHARIS** « Superviseur de laboratoire contrôle qualité de site GSK » qui a joué un rôle important dans ma formation durant la période de stage pratique passé au laboratoire. Je vous remercie vivement pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail passionnant, pour vos conseils et votre grande disponibilité.*

Un grand merci et chapeau aux l'équipe analystes de laboratoire CQ de site GSK un par un et sans exceptions, pour leurs bonne humeur et leurs soutien. Veuillez croire en mes respects les plus sincères.

Un merci et respect à mes enseignants pour vos efforts que vous avez fournis pour nous les étudiants, les conseils avisés qui éclaireront notre chemin et le temps que vous nous avez consacré.

*Un merci spécial à monsieur **BELAID Mouhoub**, monsieur **AZIL Mehamed**, et monsieur **KORSO Mehamed**.*

Dédicace

Au nom de dieu clément et miséricordieux

Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, et l'unique qui m'offre le courage et la volonte nécessaire pour affronter les déférentes de la vie.

Je dédie ma remise de diplôme à l'esprit à mon bien-aimée mon défunt père, combien j'ai souhaite que tu sois avec moi ce jour là, mais inchallah a réalisé ton souhait, et votre déception, et vous êtes avec votre tombe, que Dieu ait pitié de toi, et qu'il t'emmène dans une chambre paradisiaque

À la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, à celle qui a su me donne amour et joie de vivre, à celle qui a toujours montrée affection et compréhension à mon égard, ma mère que j'aime.

À ma chère belle mère, mes chères sœurs et mes chers frères pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral.

Je n'oublie pas de remercier mes amis de la fac et d'ailleurs surtout Marwa, Nesrine, Khadidja, Wissam et Chaima Pour leur sincère amitié et pour leur aide.

Tableau des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Introductions générale	p1
------------------------	----

Partie théorique

Chapitre I : le Site GlaxoSmithKline GSK

I.1- Présentation du site GlaxoSmithKline GSK	p3
I.1.1- Structure	p3
I.1.2- Les médicaments fabriqués par GSK	p5
I.1.3- Equipements	p5

Chapitre II : Synthèse bibliographique

II.1-Introduction	p6
II.2- Médicaments : généralités	p6
II.2.1-définition	p6
II.2.2-Composition d'un médicament	p6
II.2.2.1-Princeps actif	p6
II.2.2.2-Princeps non actifs (excipients)	p7
a. Agrégeant	p7
b. Diluant ou véhicules	p7
c. Intermèdes	p7
d. Colorant	p7
e. Edulcorant ou correctifs	p7
f. Conservateur	p7
II.3- Les origines du médicament	p7
II.3.1-Origine végétales	p7
II.3.2-Origine animale	p8
II.3.3-Origine synthétique	p8
II.3.4-Origine microbiologique	p9
II.3.5- Origine biogénétique	p9

II.4- Les différents types de médicaments	p9
II.4.1-Médicaments d'origines (princeps)	p9
II.4.2-Médicaments génériques	p9
❖ La différence entre un médicament générique et un médicament d'origine	p10
II.5-Formes galéniques des médicaments (forme pharmaceutique)	p10
II.5.1-Formes pharmaceutique solides destiné à la voie orale	p11
II.5.1.1- Poudres orales	p11
II.5.1.2- Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes	p11
II.5.1.2.1-Les sachets	p11
II.5.1.2.2-Les gélules ou capsules dures	p11
II.5.2- Formes obtenues par traitement des poudres	p12
II.5.2.1-Comprimés	p12
II.5.2.1.1-Comprimés non enrobés	p12
II.5.2.1.2-Comprimés effervescents	p12
II.5.2.1.3-Comprimés solubles ou dispersibles	p13
II.5.2.1.4-Comprimés enrobés	p13
II.5.2.1.5-Comprimés gastorésistants	p13
II.5.2.1.6-Comprimés à libération	p13
II.5.2.1.7-Comprimés à utiliser dans la cavité buccale	p13
II.5.3.-Granulés	p13
II.5.4-Capsules molles	p14
II.6-Vie d'un médicament et la conception aux BPF	p14
II.7-Les bonnes pratiques de fabrication BPF	p15
II.8- Bonnes pratiques de laboratoire BPL	p15
➤ Sécurité au laboratoire	p16

Chapitre III : Clamoxyl 1g dispersible

III.1-Introduction	p17
III.2- Clamoxyl 1 g dispersible	p17
III.2.1-Définition de Clamoxyl 1g dispersible	p17
III.2.2-Les compositions de Clamoxyl 1 g dispersible	p17

III.2.3.1-Principe actif amoxicilline	p17
III.2.3.1.1-Définition d'amoxicilline	p17
III.2.3.1.2-Forme chimique d'amoxicilline	p18
III.2.3.1- Excipients	p18
III.2.3.1.1- Définition	p18
III.2.3.1.2-Forme chimique d'amoxicilline	p19
III.4-Forme pharmaceutique de Clamoxyl 1g	p19
III.5- Autres formes disponibles de Clamoxyl	p19
III.6-Indications thérapeutiques	p20
III.7-Posologie et mode d'administration	p21
III.7.1-Posologie	p21
III.7.2-Mode d'administration	p21
➤ <i>Intraveineuse</i>	p21
➤ <i>Intramusculaire</i>	p21
III.8-Effets indésirables	p21
III.9-Les procédures du contrôle de qualité d'un produit fini	p22
III.10-Protocole de fabrication de Clamoxyl	p23

Partie expérimental

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1 Matériels et méthodes de contrôle	p24
IV.1.1-Contrôle physicochimique	p24
IV.1.1.1-Essais sur le comprimé	p24
a) Masse moyenne	p24
b) Uniformité de masse	p24
c) Désagrégation	p25
d) Finesse de la dispersion	p25
e) Teneur en eau par KF	p26
f) Friabilité	p26
g) Dosage d'amoxicilline par HPLC	p27
VI.1.2-Contrôle microbiologique	p29
IV.1.2.1-Essais	p29

a) Recherches des germes aérobies viables totaux (DGAT, DMLT)	p31
b) Recherche de micro-organisme spécifié	p32
c) Escherichia COLI	p32
d) Salmonelles	p33

Chapitre V : Résultats et discussions

V.1-Contrôle physicochimique de Clamoxyl 1g	p34
V.1.1-Essais	p34
V.1.1.1-Masse moyenne	p34
V.1.1.2- Uniformité de masse	p34
V.1.1.3 Désagrégation	p35
V.1.1.4-Finesse de la dispersion	p36
V.1.1.5.Teneur en eau par KF	p36
V.1.1.6. Friabilité	p36
V.1.1.7. Dosage d'amoxicilline par HPLC	p37
V.2-Contrôle microbiologique de Clamoxyl 1g	p38
V.2.1-Recherches des germes aérobies viables totaux	p38
V.2.2-Recherche de micro-organisme spécifié	p38
V.2.3-Escherichia COLI	p38
V.2.5-Salmonelles	p38
V.3-Conclusion	p39
Conclusion	p40
Références bibliographique	p41

Glossaire

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CQ : Contrôle Qualité

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totaux

E .COLI: Escherichia coli

GSK: GlaxoSmithKline

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HR : Humidité Relative

CIH : Conférence International d'Harmonisation

KF : Karl Fischer

NA : Non Applicable

MedDRA : Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires

MTI : Mercury Titration Impurity

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PA : Principe Actif

pH : Potentiel Hydrogène

PH. EUR : Pharmacopée Européenne

PM : Poids Moyen

PPM : Partie Par Million

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

SCR : Substance Chimique de Référence

STD: Standard

T_R : Temps de rétention

UFC/g : Unité de Formation de Colonies par gramme

UL : Unité Levy

UI : Unité Internationale

USP: United States of Pharmacopa

XLD : Xylose-Lysine-Désoxycholate

Liste des figures

Partie théorique

Chapitre I : Le Site GlaxoSmithKline GSK

Figure I.1 : Carte géographique de l'unité GlaxoSmithKline (GSK)

Figure I.2 : Organisation du laboratoire contrôle qualité des médicaments (antibiotiques)
JSK

Figure I.3 : Les médicaments fabriqués par GSK

Figure I.4 : Unité de GSK

Chapitre II : Synthèse bibliographique

Figure II.1 : Présentation de la forme gélules ou capsules dures.

Figure II.2 : Présentation de la forme Comprimés

Figure II.3 : Présentation de la forme Comprimés effervescents

Figure II.4 : Présentation de la forme Capsules molles

Figure II.5 : Chronologie de conception aux BPF

Chapitre III : Présentation de Clamoxyl 1g dispersible

Figure III.1 : Structure semi-développée de l'amoxicilline identifiant ses groupements ionisables et les cycles du noyau β -lactamine.

Figure III.2 : Clamoxyl 1g ,14 comprimé

Figure III.3 : Protocole de fabrication de Clamoxyl

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Figure IV.1 : Balance analytique

Figure IV.2 : Désintégrateur

Figure IV.3 : Un tamis de maille nominale de 710 μ m

Figure IV.4 : Potentiomètre de Karl Fisher

Figure IV.5 : Friabilimètre

Figure IV.6 : Les deux chaînes HPLC

Figure IV.7 : Préparation de la solution échantillon

Figure IV.8 : Les milieux liquides (solutions) de méthodes microbiologiques

Chapitre V: resultants et discussions

Figure V.1: Désagrégation de clamoxyl 1g

Figure V.2: Chromatogramme de standard 1 d'amoxicilline

Figure V.3: Chromatogramme de l'échantillon 1 d'amoxicilline

Liste des tableaux

Partie théorique

Chapitre II : synthèse bibliographique

Tableau II.1 : Les principes formes galéniques

Chapitre III : Présentation de Clamoxyl dispersible 1g

Tableau III.1 : Excipients de clamoxyl 1g

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Tableau IV.1 : Les paramètres et ses conditions opératoires

Tableau IV.2 : La prise d'essai et la quantité d'Amoxicilline

Chapitre V : résultats et discussions

Tableau V.1 : Résultat de masse moyenne

Tableau V.2: Résultats de l'uniformité de masse moyen

Tableau V.3: Résultats de désagrégation de clamoxyl 1g

Tableau V.4: Les analyses KF de Clamoxyl 1g

Tableau V.5 : Les analyses la Friabilité de clamoxyl 1g

Tableau V.6 : Les résultats d'analyses microbiologiques

Tableau V.7 : Résultats de qualité de produit et nombre probable de bactéries

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, produisent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal [1]. En outre, la production représente l'ensemble des opérations de transformation des matières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationale 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 qualité, possédant des moyens suffisants, en personnel et en matériel, pour effectuer les contrôles et les essais nécessaires sur les matières, les produits intermédiaires et finis [2].

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 [3].

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 [4].

L'objectif de mon travail est d'étudier le contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique de médicament «CLAMOXYL 1G COMPRIME DISPERSIBLES », fabriqué par l'industrie GSK d'Algérie.

Ce travail est subdivisé en deux parties :

Partie théorique qui contient trois 3 chapitres et partie expérimentale qui contient deux 2 chapitres

En partie théorique :

Le premier chapitre est dédié au site GlaxoSmithKline GSK (présentation, structure, médicaments et équipements de site GSK) ;

Ensuite, Le deuxième chapitre représente la synthèse des principales informations, relatives aux médicaments et aux antibiotiques en général ;

Le troisième chapitre est consacré à l'étude de médicament de type Clamoxyl.

La deuxième partie consiste en l'étude expérimentale, qui est organisée en deux chapitres :

Premier chapitre représente matériels et méthodes ;

Deuxième chapitre parle de résultats et discussion

I.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 2ème au sein de la sphère pharmaceutique mondiale. La recherche et la découverte de nouveaux médicaments sont parmi les principaux enjeux de GSK pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé du monde entier. Par ailleurs, GSK poursuit les études sur ses médicaments bien après leur mise sur le marché, en investissant notamment de façon importante en pharmaco-épidémiologie [5].

GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de Boudouaou (Wilaya de Boumerdès), a été inauguré en mai 2005 et conçu pour assurer 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 (branchodilatateur)...etc[6].



Figure I.1 : Carte géographique de l'unité GlaxoSmithKline (GSK)

I.1.1- Structure

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

- Unité de fabrication des produits pénicilliniques ;
- Unité de fabrication des produits non pénicilliniques ;

- Aire de stockage des matières premières et produit fini ;
- Laboratoire de contrôle de qualité (antibiotique et non antibiotique) ;
- Station d'épuration d'eau ; et
- Station d'épuration des déchets.

Mon stage a été effectué dans le laboratoire de contrôle de 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 I.2.

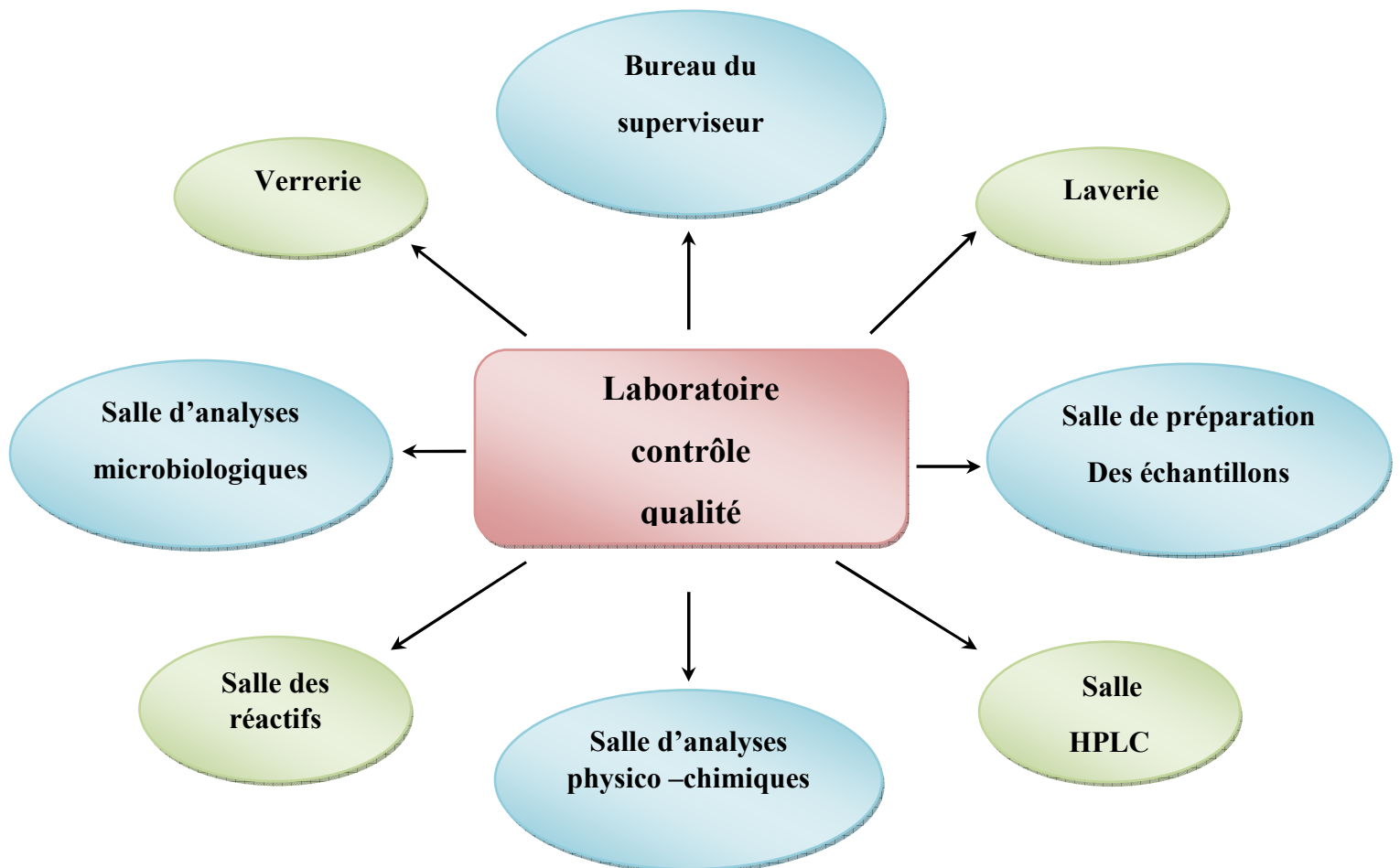


Figure I.2 : Organisation du laboratoire contrôle qualité des médicaments (antibiotiques) GlaxoSmithKline GSK

I.1.2- Les médicaments fabriqués par GSK

- CLAMOXYL 1g ;
- CLAMOXYL 500mg/5ml ;
- CLAMOXYL 250mg/5ml ;
- AUGMENTIN 1g / 125mg ;
- AUGMENTIN 100mg/1,25mg/ml ENFANT ;
- AUGMENTIN 100mg/1,25mg/ml NOURRISSON.



Figure I.3 : Les médicaments fabriqués par GSK

I.1.3- Equipements

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

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



Figure I.4 : Unité de GSK

II.1-Introduction

Les exigences quotidiennes, de plus en plus sévères en matière de santé, ont mis en évidence la naissance et le développement des molécules thérapeutiques dites médicaments.

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou peuvent leur administrée en vue d'établir un diagnostic médical on de restaurer, corriger ou modifier leurs fonction physiologique en exerçant une action pharmacologique immunologique ou métabolique [7].

II.2- Médicaments : généralités**II.2.1-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 [8].

II.2.2-Composition d'un médicament

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actif (principe actif), et d'un plusieurs excipients.

II.2.2.1-Principes actif (PA)

Le principe actif est la molécule, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament ses activités thérapeutiques.

C'est selon la substance active qui est désigné dans le langage courant d'un médicament l'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriées et comparatifs.

La ou les substances actives sont constituées d'une quantité de produit actif (dose) ayant un effet pharmacologique démontré et intérêt thérapeutique également démontré cliniquement [9].

II.2.2.2-Principes non actifs (excipients)

Les excipients sont des substances auxiliaires servant à la formulation galénique ou destinés à créer une absorption par le corps. Les excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique [10].

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégeant** : excipient qui assure la cohésion d'un mélange de poudres et permet la réalisation des comprimés.
- **Diluant ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- **Intermédiaires** : substance permettant la réalisation physique de médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- **Colorant** : substance ou pigment coloré inactif servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou identifiant le médicament fini.
- **Edulcorant ou correctifs** : modificateur de goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Conservateur** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [11].

I.3- Les origines du médicament

Les médicaments peuvent provenir de l'un des trois règnes de la nature, animal, végétal et minéral, le plus souvent, les médicaments sont synthétisés au niveau de laboratoire grâce à des procédés de la synthèse organique qui se développent actuellement d'une manière fulgurante.

Les médicaments peuvent être obtenus des sources très diverses :

II.3.1-Originine végétale :

Le PA d'origine végétale compose ce qu'on appelle la phytothérapie :

- Plantes entières ou parties de plantes :
 - Utilisation en nature, en tisane, comme par exemple les fleurs de tilleuls ;
 - Une drogue, dans la phytothérapie, et la matière première active pour la préparation des médicaments (elle est conservée dans un droguier).

- Préparation à base de plantes :
 - Poudre de plantes ;
 - Préparations extractives comme les teintures, extrait, les hydrolats, les alcoolats , etc ;
 - Produits d'expression : suc obtenu par pression d'un végétal frais ;
 - Essence liquide.
- Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification [12].

II.3.2-Origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine.

Les principes actifs obtenues par l'extraction ; il s'agit essentiellement des hormones et des enzymes.

Exemples :

- Insuline, hormone antidiabétique extraite de pancréas ;
- Héparine, médicament anticoagulant extraite des poumons ;
- Trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas [12].

II.3.3-Origine synthétique

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments modernes, la plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenue par ; synthèse totale ou héli synthèse.

La synthèse des molécules complexes nécessite souvent d'importante d'études de recherche et mise au point par étapes successives pour aboutir la structure désirée tel que certaines pénicillines [13].

II.3.4-Origine microbiologique

Produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide.

Exemple : levures, bactéries, virus... [14].

Certains micro –organisme cultivés de façon appropriés sécrètent diverses substances utilisés en thérapeutique, il s’agit essentielles des antibiotiques, découvertes fondamentales dans le traitement des maladies infectieuse [15].

II.3.5- Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d’obtention des médicaments : elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes – procaryotes ou eucaryotes - des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d’obtenir de nouveaux médicaments :

- Hormones ;
- Facteurs de croissances [13].

II.4- Les différents types de médicaments

II.4.1-Médicaments d’origines (princeps)

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et commercialisation ne sont permises qu’au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l’objet d’essais cliniques avant l’obtention d’Autorisation de Mise sur le Marché **AMM**.

II.4.2-Médicaments génériques

« Un générique peut être défini comme la copie d’un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendus possibles par l’expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif (**PA**) original ».

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) préfère quant à elle la notion de « médicaments multi sources, qui sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique.

Les médicaments multi sources thérapeutiquement équivalents sont interchangeables. »

❖ **La différence entre un médicament générique et un médicament d'origine**

Il n'ya aucune déférence sur le plan de la qualité, de pureté et d'efficacité entre les deux ; c'est dans le prix que réside la distinction, les médicaments générique sont moins couteux parce qu'ils dépassent la langue étapes des tests et des études nécessaires à la mise sur la marché d'un nouveau médicament choses ayant déjà été réalisées sur le médicament d'origine [16].





II.5-Formes galéniques des médicaments (forme pharmaceutique)

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances de médicaments sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptes.

La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destines et selon les excipients adaptes, comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient [17].

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans **le tableau II.1**

Tableau II.1: Les principes formes galéniques

<p>Les solides Comprimé, gélules, poudres</p>	<p>Les liquides Sirops, suspension, émulsion</p>	<p>Les semi-solides Pommades, crèmes, gels</p>	<p>Les volatils Aérosols</p>
			

II.5.1-Formes pharmaceutique solides destiné à la voie orale :

Elle consiste en administration du médicament par la bouche, médicament que le malade avale par un mouvement spéciale de la langue, Empruntant l'œsophage, le médicament est conduit dans l'estomac, ensuite, il ira jusqu'à l'intestin grêle ou se situent les zones d'absorption de la plus grande partie des principes actifs utilisés en thérapeutique.

Parmi les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale on trouve les formes solides, leur principal avantage c'est que la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs.

Les formes solides constituent 55%des médicaments et elles sont divisées en plusieurs types : [18]

II.5.1.1- Poudres orales

Ce sont des préparations constitué de particule solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau. Boite multi dose où l'on prélève avec une cuillère à café [18].

II.5.1.2- Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise [18].

II.5.1.2.1-Les sachets

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie [18].

II.5.1.2.2-Les gélules ou capsules dures

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisée.

Avantages : fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments. Il est possible de fabriquer des gélules gastro résistantes ou à libération modifiée, elles ne doivent pas être ouvertes [18].



Figure II.1: Présentation de la forme les gélules ou capsules dures.

II.5.1.3-Formes obtenues par traitement des poudres

II.5.2.1-Comprimés

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle. préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau. Avantages : solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés [18].



Figure II.2 : Présentation de la forme Comprimés

II.5.2.1-Comprimés non enrobés : plus simple et plus répandue

II.5.2.2-Comprimés effervescents

Renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau libération de gaz carbonique. Dissolution rapide.



Figure II.3 : Présentation de la forme Comprimés effervescents

II.5.2.3-Comprimés solubles ou dispersibles

Comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption [18].

II.5.2.4-Comprimés enrobés

Recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince : comprimé pelliculé. Avantages : déglutition facilitée, paroi lisse (pas de collage), protection des principes actifs avec l'humidité [18].

II.5.2.5-Comprimés gastorésistants

Destiné à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique [18].

II.5.2.6-Comprimés à libération modifiée

Enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif. Comprimé à libération prolongée (LP) dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prises journalières, ils ne doivent pas être écrasés [18].

II.5.2.7-Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

Destinés à se dissoudre dans la bouche, 2 applications : comprimé à sucer avec action locale du principe actif, comprimé sublingual avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général [18].

II.5.3.-Granulés

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multidoses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire [18].

II.5.4-Capsules molles

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. Fabrication industrielle [18].



Figure II.4 : Présentation de la forme Capsules molles

II.6-Vie d'un médicament et la conception aux BPF

Il n'est plus question actuellement de mettre au point un nouveau médicament sans envisager sa fabrication par centaines de milliers d'unités pendant plusieurs années, d'où la nécessité d'aborder l'enseignement de la pharmacie galénique par un rappel des grandes règles de la conception des médicaments et par un commentaire détaillé des principes de bonne pratiques de fabrication dont il faut tenir compte dès la conception.

Schématiquement, dans la vie d'un médicament, il y a deux temps : celui de la conception et celui de la fabrication.

La période de la conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces derniers ayant permis de préciser les indications thérapeutiques, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorisation compétente. L'AMM obtenue, la fabrication peut aborder la période de fabrication industrielle.

Dans le premier temps, le galéniste, en collaboration étroite avec l'analyste, met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, les meilleurs possibles dans l'état des connaissances scientifiques du moment. Dans le second temps, son objectif est de en quantité industrielle des médicaments conformes à la qualité du lot prototype qui a servi aux essais cliniques. Il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments. On a donc la chronologie suivante :

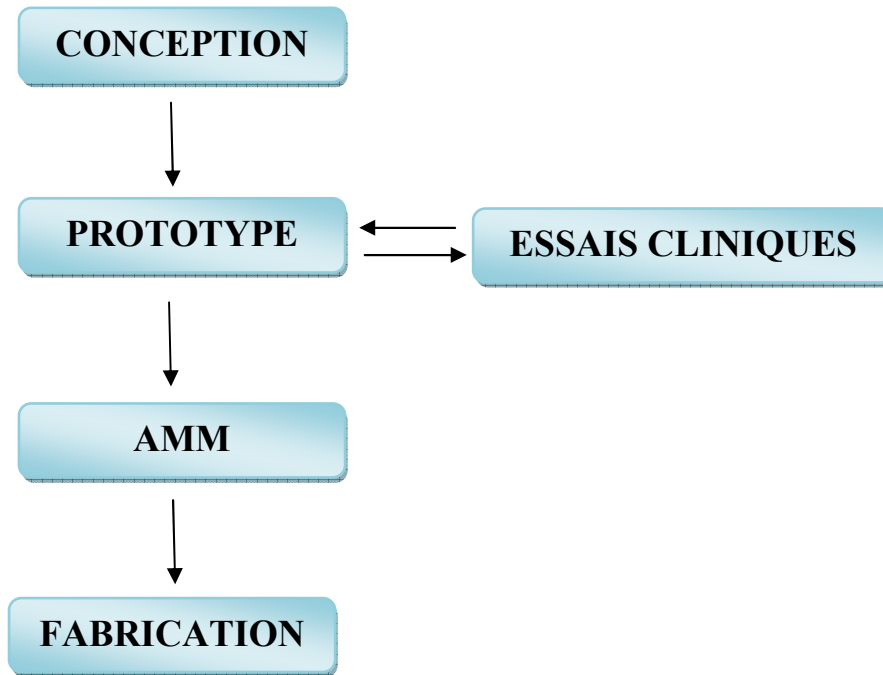


Figure 5 : Chronologie de conception aux BPF [19].

II.7- Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles représentent un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer dans les meilleures conditions de faisabilité et garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Il existe un texte européen des BPF qui constitue une référence dans les pays de l'Union Européenne

Les BPF s'attachent à limiter deux catégories de risques :

- Les risques de contamination croisée des produits (par un autre, ou un contaminant interne et externe) ;
- Les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

II.8- Bonnes pratiques de laboratoire BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et

sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées [20].

➤ **Sécurité au laboratoire**

Un laborantin devrait avoir constamment à l'esprit qu'il a affaire à des micro-organismes qui peuvent être potentiellement pathogènes. Il doit respecter et appliquer les règles de sécurité du laboratoire avant d'entreprendre le moindre travail pratique. Les consignes de sécurité sont résumées dans les points suivants :

- Le port de la blouse est obligatoire au laboratoire et son port en dehors de ce dernier est strictement interdit ;
- Il est strictement interdit de manger, de boire ou de fumer au laboratoire ;
- N'aspirer pas par la bouche : utiliser une poire en caoutchouc (tétine) ou un système mécanique, comme un vide-pipette (pi-pump) ;
- Maintenir la paillasse et l'ensemble du laboratoire propre et en ordre ;
- Ecarter tous les déchets contaminés en plaçant dans un récipient approprié ;
- Placer les pipettes, les lames, les portes objets , etc, contaminés, dans un désinfectant adéquat, actif, pendant un temps suffisant, avant de les laver et de les stériliser ;
- Laver soigneusement les mains avant de quitter le laboratoire.

Les comprimés sont absorbés par l'appareil digestif et transformés dans le foie puis passent dans la circulation sanguine pour arriver vers les organes où ils exercent leur actions.

III.1- Introduction

L'amoxicilline, commercialisée en France tant que médicament générique ou sous les noms de Clamoxyl, Amodex et Bactox, est un antibiotique β -lactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. L'amoxicilline est l'antibiotique le plus couramment utilisé, notamment chez les enfants, car elle présente une bonne absorption par voie orale, un spectre d'action antimicrobien large et un cout faible [21].

III.2- Clamoxyl 1 g dispersible

III.2.1-Définition de Clamoxyl 1g dispersible

C'est un antibiotique qui appartient à la famille des pénicillines à spectre élargi, c'est-à-dire actives sur un plus grand nombre de germes que la pénicilline simple.

Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des méninges, des gencives et des dents [22].

CLAMOXYL 1g, est présenté sous forme de comprimés dispersible

III.2.2-Les compositions de Clamoxyl 1 g dispersible

III.2.3.1- Principe actif amoxicilline

III.2.3.1.1 Définition d'amoxicilline

L'amoxicilline est une molécule utilisé comme médicament antibiotique en cas de pathologie infectieuse liée à une bactérie comme les pneumopathies, les infections urinaires ou les infections ORL

Exemple : l'amoxicilline est un antibiotique courant indiquer contre les infections gynécologiques [23].

Le principe actif est donné par la formule $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, sa masse molaire est de 365,4 et la nomination chimique de cette molécule est (2S, 5, R, 6, R)-6-[(R)-(-)-2-amino-2-(p-hydroxyphényl) acetamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique.

Il possède trois groupements ionisables ; le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para -hydroxyphényle et groupement amine primaire sur la chaîne latérale du cycle B-lactame.

L'amoxicilline est utilisé dans le clamoxyl 1 g comprimés sous forme d'amoxicilline trihydratée [24].

III.2.3.1.2-Forme chimique d'Amoxicilline

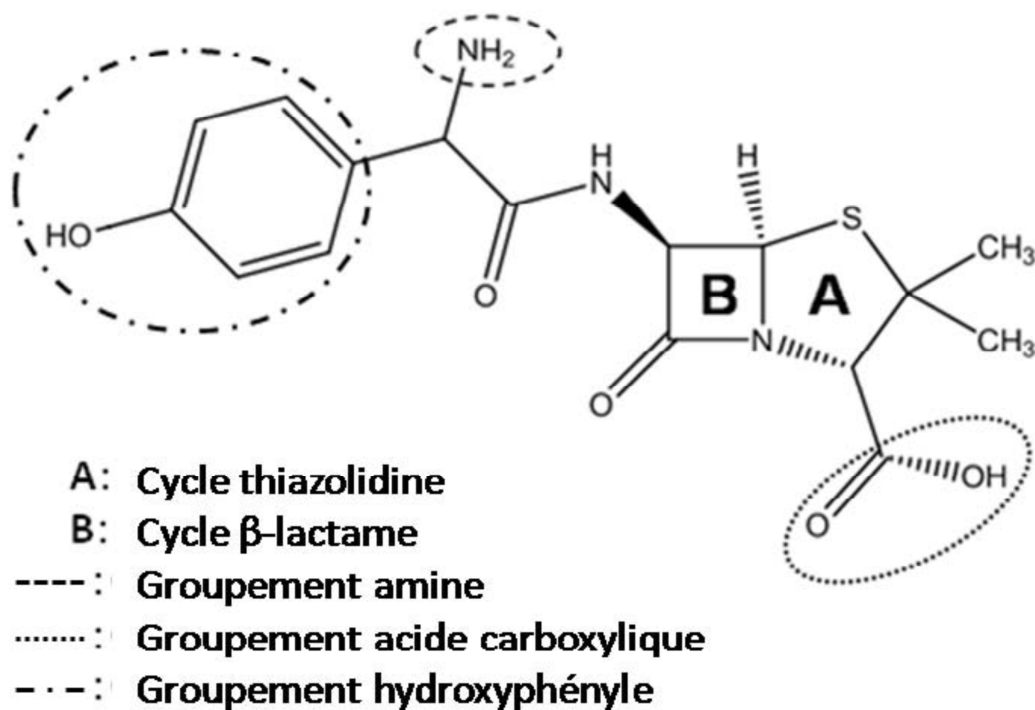


Figure III.1 : Structure semi-développée de l'amoxicilline identifiant ses Groupements ionisables et les cycles du noyau β -lactamine.

III.2.3.1- Excipients

III.2.3.1.1- Définition

Un excipient est une substance, dans un médicament, autre que la substance active, destinée à apporter une consistance, un goût, une couleur à un médicament, tout en évitant toute interaction avec le principe actif [25].

Tableau III.1 : Excipients de Clamoxyl 1g

Excipients	Formule chimique	Rôle
Aspartam	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	Edulcorant
Stéarate de magnésium	$C_{36}H_{70}MgO_4$	Lubrifiant et anti-agglomérant
Crospovidone	$(C_6H_9NO)_n$	Conservateur de l'amoxicilline
Arome menthe poivrée (la menthone)	$C_9H_{18}CO$	Correcteur de gout.

III.4-Forme pharmaceutique de Clamoxyl 1g

CLAMOXYL 1g, comprimé dispersible, boîte de 14



Figure III.2 : Boîte de Clamoxyl 1g ,14 comprimé

III.5- Autres formes disponibles de CLAMOXYL

CLAMOXYL 250mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose, boîte de 12 sachets

CLAMOXYL 125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose, boîte de 12 sachet

CLAMOXYL 125mg/5ml, poudre pour suspension buvable, emballage de 1 flacon de suspension reconstituée de 60 ml

CLAMOXYL 250 mg/5ml, poudre pour suspension buvable, emballage de 1 flacon de suspension reconstituée de 60 ml

CLAMOXYL 500 mg/5ml, poudre pour suspension buvable, emballage de 1 flacon de suspension reconstituée de 60 ml

CLAMOXYL 1g, comprimé dispersible, boîte de 6

CLAMOXYL 1g, poudre pour suspension buvable en sachet, boîte de 6 sachets-dose

CLAMOXYL 1g, comprimé dispersible, boîte de 3

CLAMOXYL 2g, poudre pour solution injectable/pour perfusion (I.V), boîte de 10

CLAMOXYL 1g, poudre pour solution injectable/pour perfusion (I.M.-I.V.), boîte de 10 flacon de poudre de 1 g

CLAMOXYL 500mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (I.M.-I.V), boîte de 10 flacon de poudre 500 mg

CLAMOXYL 1g, poudre pour solution injectable/pour perfusion (I.M.-I.V.), boîte de 1 flacon de poudre de 1 g [26].

III.6-Indications thérapeutiques

Clamoxyl est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant :

- Infections O .R .L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique ;
- Pneumonie communautaire ;
- Cystite aiguë ;
- Pyélonéphrite aiguë ;
- Abscess dentaire sévères avec cellulite ;
- Infections articulaires sur prothèses ;
- Maladie de Lyme ;
- Méningite bactérienne ;
- Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées.

Clamoxyl est aussi indiqué dans le traitement et la prophylaxie de l'endocardite. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens [27].

III.7-Posologie et mode d'administration**III.7.1-Posologie**

La dose de Clamoxyl, poudre pour solution injectable/pour perfusion choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- Les pathogènes suspectés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens ;
- La sévérité et le foyer de l'infection ;
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient.

La durée du traitement dépendra du type d'infection et de la réponse du patient au traitement, et doit généralement être la plus courte possible. Certaines infections imposent un traitement prolongé [27].

III.7.2-Mode d'administration

La voie d'administration standard recommandée est la voie injectable intraveineuse ou la perfusion intraveineuse. L'administration intramusculaire doit être envisagée seulement si la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient

➤ Intraveineuse

Clamoxyl g, poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administré soit par injection intraveineuse lente pendant 3 à 4 minutes directement dans une veine, soit par un goutte-à-goutte, soit en perfusion pendant 20 à 30 minutes.

➤ Intramusculaire

La dose maximale recommandée en une seule fois chez les adultes et les enfants ≥ 40 kg est de 1g.

Ne pas injecter plus de 60 mg/kg en une fois chez les enfants < 40 kg [27].

III.8-Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Allergies pouvant se manifester de façon plus ou moins grave : éruption sur la peau;
- Troubles digestifs: nausées, diarrhées, candidose, éruptions cutanées;

- Anémie;
- Atteinte rénale.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de l'amoxicilline sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par le système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/10000$) [27].

III.9-Les procédures du contrôle de qualité d'un produit fini

Le laboratoire doit appliquer les méthodes et procédure appropriées pour tous les essais relevant de son domaine d'activité. Celles-ci comprennent l'échantillonnage, la manutention, le transport, le stockage et la préparation d'objet à soumettre à l'essai et l'estimation de l'incertitude de mesure ainsi que des techniques statistiques pour l'analyse de données d'essai. ISO/CEI 17025 [28].

III.10-Protocole de fabrication de Clamoxyl

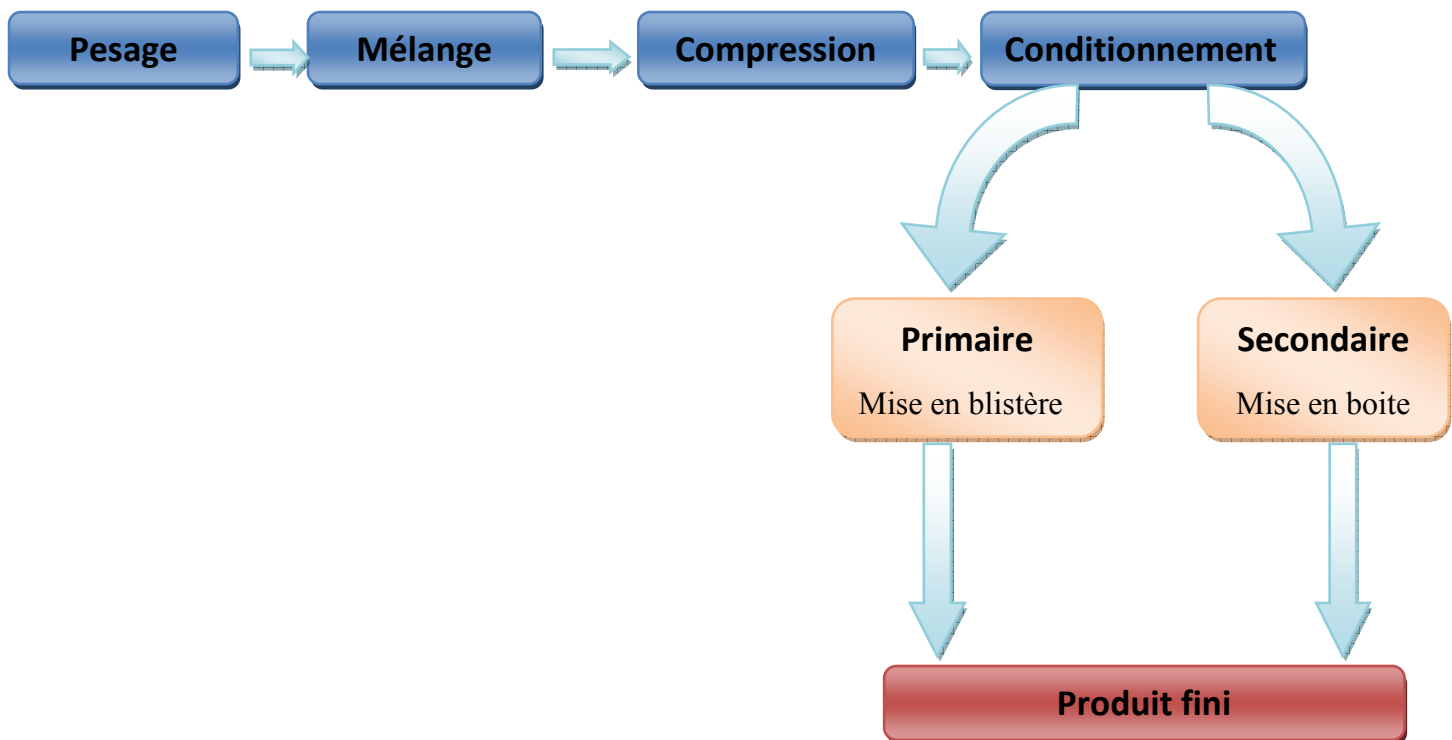


Figure III.3 : Protocole de fabrication du médicament Clamoxyl

IV.1 Matériels et méthodes de contrôle

IV.1.1-Contrôle physicochimique

Les contrôles physicochimiques permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. 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, qui fait recours aux réactifs et/ou aux appareils de mesure. Ces opérations complètent l'examen des caractères organoleptiques de l'état du produit.

IV.1.1.1-Essais sur le comprimé

a) Masse moyenne

❖ Appareillage

On utilise un appareil (Balance analytique).

🔧 Mode opératoire

Masse moyenne de 20 comprimés (sur 07 comprimés au début du lot, 06 au milieu du lot et 07 comprimés à la fin du lot)

Peser individuellement 20 comprimés et calculer la masse moyenne.

La masse moyenne ne devra pas s'écarter de la masse théorique de $\pm 5\%$.



Figure IV.1 : Balance analytique

b) Uniformité de masse

❖ Appareillage

On utilise aussi un appareil (Balance analytique).

🔧 Mode opératoire

Avec les mêmes comprimés utilisés en (a), déterminer l'uniformité de masse.

- Peser individuellement 20 comprimés (07 comprimés au début du lot, 06 au milieu du lot et 07 comprimés à la fin du lot).
- 2 comprimés au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 5\%$ et aucun au delà de la masse moyenne $\pm 10\%$.

c) Désagrégation

❖ Appareillage

On utilise un appareil (désintégrateur) ERWEKAZT501.

🛠 Mode opératoire

- L'analyse est réalisée sur 6 comprimés (2 comprimés au début du lot, 2 comprimés au milieu du lot et 2 comprimés au fin du lot) en utilisant comme milieu liquide de l'eau purifiée de 15 à 25 °C.
- Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 3 minutes, (PH. EUR. En vigueur)



Figure IV.2: Désintégrateur

d) Finesse de la dispersion

❖ Appareillage

On utilise Un tamis de maille nominale de 710µm

🛠 Mode opératoire

- Placez 2 comprimés dans 100 ml d'eau et agitez jusqu'à dispersion totale.
- La dispersion obtenue est homogène et traverse un tamis d'une ouverture de maille nominale de 710 µm.



Figure IV.3 : Un tamis de maille nominale de 710µm

e) Teneur en eau par KF

❖ Appareillage

On utilise l'appareille Potentiomètre de Karl Fisher



Figure IV.4 : Potentiomètre de Karl Fisher

✚ Mode opératoire

La teneur en eau est déterminée à une électrode en platine en utilisant une solution de nitrate mercurique. la teneur en eau est estimée selon la méthode Karl Fisher :

- Le dosage est réalisé sur deux prises d'essai de 100 mg de poudre comprimé
- Le temps d'agitation est de 120 secondes

Norme : <14% d'eau

f) Friabilité

Objectif

Le test de friabilité, nous permet de vérifier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un tambour à la vitesse de 25 tours par minute pendant 4 min

❖ Appareillage

Cette procédure s'applique au friabilimètre ERWEKA TAR 100 de code interne : cloo3.

✚ Mode opératoire

Utiliser le test sur 10 comprimés (03 D ,4 M ,03 F) selon la procédure GUID d'utilisation du friabilimètre.

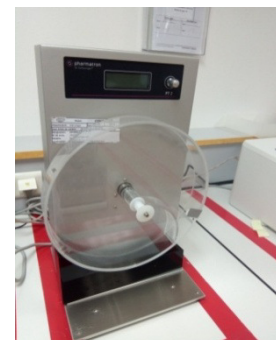


Figure IV.5: Friabilimètre

Norme : ≤ 1

g) Dosage d'amoxicilline par HPLC

❖ Appareillage

Cette procédure s'applique sur les deux chaînes HPLC Perkin Elmer SERIES200LC du laboratoire d'analyse GSK Boudouaou.



Figure IV.6 : Les deux chaînes HPLC

Tableau IV.1 : Les paramètres et ses conditions opératoires

paramètres	Conditions opératoires
Colonne	C18 (<i>Lichrosorb RP 18 Merck par exemple</i>)
Longueur d'onde	220 nm.
Volume d'injection	20 μ l
Débit	2 ml/min

Réactifs

- Méthanol grade (HPLC).
- Solution dihydrogénophosphate de sodium 0.02 M.

○ Eluant

- Préparation de la solution tampon phosphate
 - Dissolver une prise d'essai voisine de 2.76 gr de phosphate de sodium mono hydraté dans 1000ml d'eau purifiée ;
 - Ajuster le pH à 4.0 à l'aide d'une solution de H₃PO₄10 % (m / v) puis compléter au volume avec de l'eau purifiée ;

- Filtrer sur une membrane de porosité 0.45 μm après homogénéisation.
- Préparation de la phase mobile
- Mélanger les deux réactifs à savoir le tampon phosphate pH 4 et le méthanol dans les proportions suivantes : Tampon phosphate pH 4.0 : 95 V méthanol : 5V

Mode opératoire

- Préparation de la solution étalon: « Standard utilisé : standard GSK BRL : 2333 »
- Peser 232 mg d'amoxicilline tri hydraté correspondant à 200 mg d'amoxicilline base et introduire la prise d'essai dans une fiole de 200 ml. Compléter la fiole au $\frac{3}{4}$ de son volume avec de l'eau purifiée ;
- Agiter pendant 1 heure et ajuster au trait de jauge avec le même solvant et homogénéiser ;
- Afin de pouvoir réaliser le dosage du titre du standard de référence, réaliser deux solutions standards identiques.

- Préparation de la solution échantillon:
- Broyer 10 comprimés de 1g séparément : début, milieu et fin ;
- Peser de chaque broyat en deux fois environ 1,25g (environ 1,0 g d'amoxicilline) dans une fiole de 1000 ml, compléter la fiole au $\frac{3}{4}$ de son volume avec de l'eau purifiée. Agiter pendant 1 heure et ajuster au trait de jauge avec le même solvant et homogénéiser ;
- Filtrer sur filtre de porosité 0.45 μm au moment de la mise en Vial ;
- Lorsque l'HPLC est stabilisé, procéder à des injections alternées de la solution standard de référence 1, 2 et de la solution échantillon selon la séquence préétabli et validée pendant la configuration de la méthode de contrôle dans l'HPLC.



Figure IV.7 : Préparation de la solution échantillon

VI.1.2-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.

IV.1.2.1-Essais**a) Recherches des germes aérobies viables totaux (DGAT, DMLT)****Principe**

Le dénombrement microbien s'effectue par la méthode de dénombrement sur plaque.

Le produits finis possédant une activité antimicrobienne, l'agent d'inactivation ajoutée sera la pénicillinase. Si la formule du produit fini contient de l'acide clavulanique, il est neutralisé par une solution stérile de sulfite de sodium à 20%

Matériels

- Pipette doseuses Ependorff
- Cône stérile
- Pipette de 1 ml stérile
- Pipette de 10 ml stérile
- Oses calibrée de 10 u l stérile
- Gants latex stériles
- Boîtes de pétri de 90 mm stérile
- Mortiers stériles à l'autoclave à 122°C pendant 20 min
- Spatules en inox stérilise en chaleur sèches à 160°C pendant 02 heures

Réactifs

✓ Solution à 20% : préparer des erlen Meyer contenant le sulfite de sodium à 20% dans l'eau purifiée puis stérilisé à l'autoclave 20 min à 122°C.

✓ Pénicillinase : pour la concentration en UI/flacon se rapporter au bulletin d'analyse du fournisseur. La remise en suspension de la pénicillinase est faite extemporanément avec de l'eau purifiée stérile. Le volume de pénicillinase à utiliser est en fonction de la concentration initiale en pénicillinase par Falcon.

Exemple : quantité nécessaire de pénicillinase 2.000.000 UL (Unité Levy)

Falcon contenant 3500UI/10ml soit $3500 \times 600 = 2.100.000$ UI (1UI=600UL)

Donc le volume de pénicillinase à utiliser sera de 10ml

Préparation de l'échantillon et mode opératoire

Comprimé ou gélule :

Le produit doit être préalablement broyé le plus stérilement possible sous PSM

Tableau IV.2 : La prise d'essai et la quantité d'Amoxicilline

Produit	Prise	Quantité de pénicillinase (en unité Levy)	Volume de sulfite de sodium à 20% en ml
Amoxicilline comprimé 1g	10g	2.000.000	NA

NA : Non Appliqué

Application de la méthode (*)

- Dissolvez ou diluez le produit à examiner (ou prépare généralement une dilution au 1/10) dans de la solution tampon peptones au chlorure de sodium pH 7.0, de la solution tampon phosphate (STF), pH 7.2 ou de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

- Ajustez si nécessaire à pH 6-8. Les dilutions suivantes, le cas échéant, sont préparées avec le même diluant.

- Prise d'essai

Sauf indication contraire.

- utilisez 10g ou 10ml du produit à examiner, prélevés avec les précautions d'asepsie ;

- Pour les boîtes de pétri de 9 cm de diamètre, introduisez dans la boîtes 1ml de l'échantillon préparé puis 15-20ml de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou de milieu Sabouraud dextrosé-gélosé (SDG), à une température ne dépassant pas 45°C ;
- Préparez au moins 2 boîtes de pétri de 9 par milieu et par niveau de dilution ;
- Incubez les boîtes de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja à 30-35 °C pendant 3-5 jours et les boîtes de milieu Sabourand dextrosé-géélosé à 20-25 °C pendant 5-7 jours ;
- Sélectionnez les boîtes correspondant à une dilution donnée et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 250 pour le DGAT et à 50 pour le DMLT ;
- Prenez la moyenne arithmétique par milieu des dénombrements et calculez le nombre d'UFC par gramme ou par millilitre de produit.



Figure IV.8 : Les milieux liquides (solutions) de méthodes microbiologiques

- Témoin Négatif

Pour vérifier les conditions opératoires, effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant choisi à la préparation à examiner. Aucune croissance microbienne n'est observée.

a) Recherche de micro-organisme spécifié

Principe

La recherche des microorganismes spécifiés se fait par la mise en évidence d'une croissance bactérienne sélective.

Application de la méthode

Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires

- Préparation de l'échantillon et pré-incubation.

- Préparez un échantillon comme décrit dans le paragraphe (a) en utilisant au 1/10 d'au moins 1g du produit à examiner, mais avec comme diluant du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

- Mélangez, puis incubez à 20-25 °C pendant un temps suffisant pour assurer la revivification des bactéries, mais insuffisant pour permettre leur multiplication (généralement 2h mais pas plus de 5h).

- Absence de ces bactéries.

Sauf indication contraire.

- utilisez le volume d'inoculum correspondant à 1g du produit, préparé comme décrit en haut, pour ensemercer le milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel.

- Incubez à 30-35 °C pendant 24-48 h.

- Repiquez sur du milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose et incubez 30-35 °C pendant 18-24h.

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de croissance de colonies.

- Essai quantitatif :

Sélection et subculture.

- Ensemencez des quantités appropriées de milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel avec la préparation décrite en haut et/ou des dilutions de cette préparation contenant respectivement 0.1 g ,0.01 g et 0.001 g (ou 0.1ml, 0.01 ml et 0.001ml) du produit à examiner.

- Incubez à 30-35 °C pendant 24-48h.

- Repiquez chacune des cultures sur le milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose.

- Incubez à 30-35 °C pendant 18-24h.

b) Escherichia COLI

- Préparation de l'échantillon et pré-incubation.

- Préparez un échantillon en utilisant une dilution au 1/10 d'au moins du produit à examiner, et ensemencez une quantité appropriée du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec 10 ml d'échantillon ou la quantité correspondant à 1g ou 1 ml de produit.

- Mélangez, puis incubez à 30-35 °C pendant 18-24h.
- Sélection de l'échantillon.
- Agitez le récipient, puis transférez 1 ml du milieu liquides aux peptones de caséine et de soja dans 100ml de milieu liquide de MacConkey et incubez à 42-44 °C pendant 24-48h ;
- Repiquez sur du milieu gélosé de MacConkey et incubez à 30-35 °C pendant 18-72h.

c) Salmonelles

- Préparation de l'échantillon et pré-incubation.
- Préparez le produit à examiner comme décrit dans le paragraphe Application de la méthode (*) et ensemencez une quantité appropriée de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec une quantité d'échantillon correspondant à au moins 10g ou 10 ml de produit ;
- Mélangez puis incubez à 30-35 °C pendant 18-24h.
 - Sélection et subculture.
 - Transférez 0.1 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja dans 10 ml de milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis et incubez à 30-35°C pendant 18-24h ;
 - Repiquez sur du milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate (XLD).

V.1-Contrôle physicochimique de Clamoxyl 1g du lot commercial N°906079

V.1.1-Essais

V.1.1.1-Masse moyenne

✓ Résultat

Tableau V.1 : Résultat de masse moyenne

Poids moyen Pm	Pm= 1.2456 mg
Normes	Poids théorique [1.248 ±5%] mg

➤ Discussion

Le poids moyen d'un échantillon du lot commercial N°906079 est de 1.2456 mg qui est proche de poids théorique exigé [1.248 mg ± 5%], ce qui montre que la répartition de la poudre dans les comprimés de Clamoxyl durant le processus de fabrication est établie avec succès pour un flacon d'échantillon (**Tableau V.1**)

V.1.1.2- Uniformité de masse

✓ Résultat

Tableau V.2: Résultats de l'uniformité de masse moyenne

Uniformité de masse			
T1= Pmc -5 /100 ×Pmc	1.1 833	T1= Pmc+5/100×Pmc	1.3079
Norme : 02 comprimés au plus pouvant dépasser la norme ± 5%			
T2=Pmc- 10/100×Pmc	1.1210	T2=Pmc+10/100×P mc	1.3701
Norme : aucun comprimé ne doit dépasser la norme ±10%			

Pmc : Poids moyen de comprimés (1.2456mg)

➤ Discussion

D’après le tableau, on constate que le nombre comprimé entre l’intervalle [Pm ±5 % - Pm ± 10%]. Ce résultat indique que tous les échantillons du lot N°906079 sont uniformes, et conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité.

V.1.1.3 Désagrégation

✓ Résultat

Tableau V.3: Résultats de désagrégation de Clamoxyl 1g

Postes	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4	Pos 5	Pos 6
Temps de désintégration en min : sec	01 :08	01 :25	01 :14	01 :22	01 :10	01 :16
Norme	<3min					

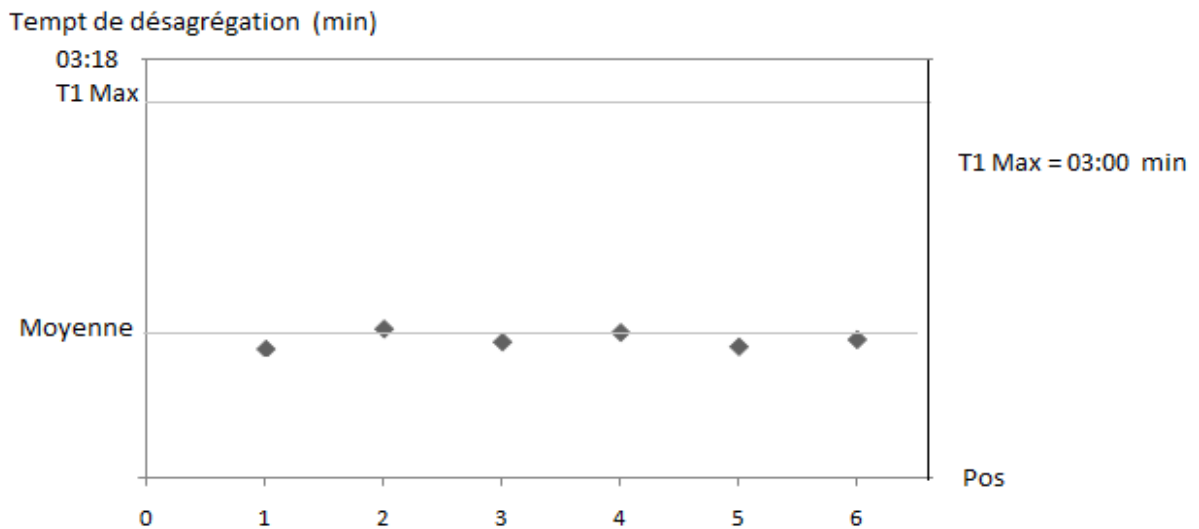


Figure V.1 : désagrégation de Clamoxyl 1g

Discussion

On remarque que les résultats d’analyses de désagrégations (temps de désintégration) sont inférieure à 3 min donc sont donnent la norme et on peut dire que sont conforme.

V.1.1.4-Finesse de la dispersion✓ **Résultat et Discussion**

Les résultats de cette analyse, on en déduit visuellement, et on remarque que la quantité dispersée et homogène a été complètement filtré dans ce tamis

Donc la résultat d'analyse de finesse de la dispersion sont donnent la norme, donc sont conforme.

V.1.1.5- Teneur en eau KF✓ **Résultat****Tableau V.4:** Les analyses de la teneur en eau KF

Essai	E1 (0.1252g)	E2 (0.1245)
Résultats	12.57 %	12.76 %
Norme	<14%	

➤ **Discussion**

On remarque que les résultats d'analyse de la teneur en eau sont conforme dans les deux essais d'analyse (0.1252g et 0.1245g), car elles ne dépassent pas la norme (<14%).

V.1.1.6-Friabilité✓ **Résultat****Tableau V.5 :** Résultat de friabilité de Clamoxyl 1g

	Poids avant le test	Poids après le test
Poids	12.3957g	12.3823g
Résultat	0.1081 %	
Norme	<1%	

➤ **Discussion**

On remarque que la différence entre le poids avant le test et le poids après le test de la friabilité sont uniforme car elles ne dépassent pas la norme (<1%). Donc est conforme.

V.1.1.7. Dosage d'amoxicilline par HPLC

✓ **Résultat**

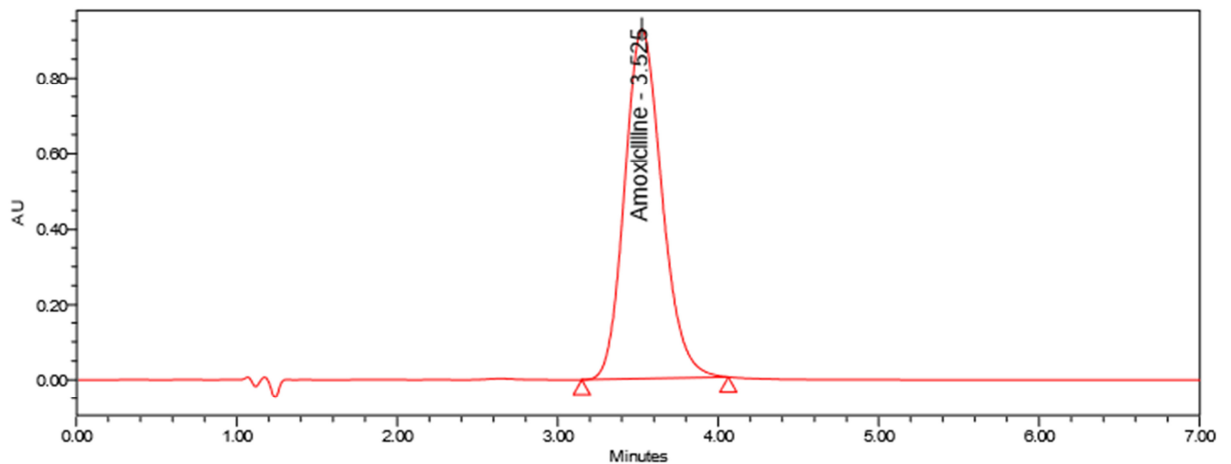


Figure V.2: chromatogramme de standard 1 d'amoxicilline

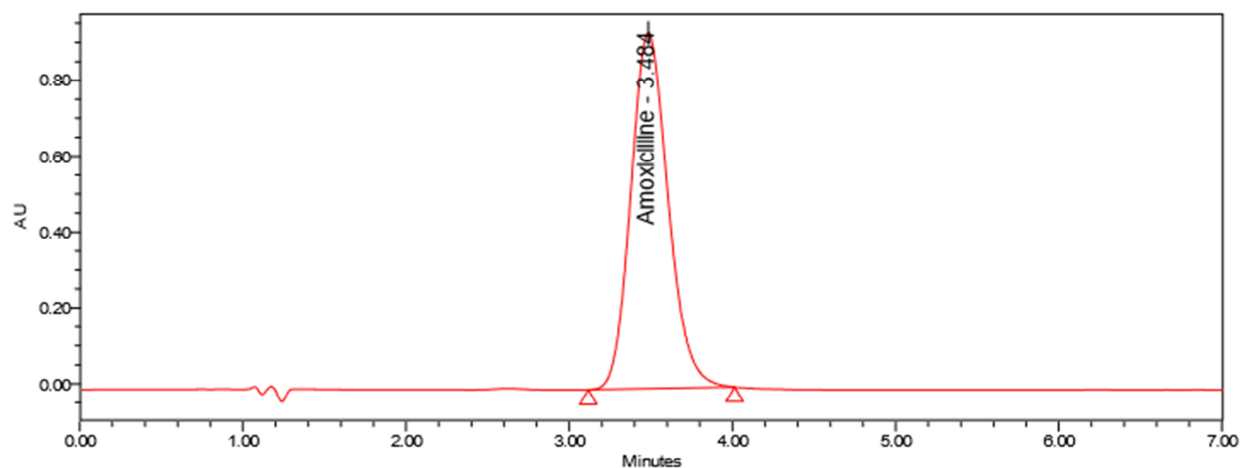


Figure V.3 : chromatogramme de l'échantillon 01 d'amoxicilline

➤ **Discussion**

Le résultat du chromatogramme de l'échantillon 01 (figure 3), présente une similitude à celle du standard 01 (figure 2). Les temps de rétention ainsi que la surface de pic de principe actif (amoxicilline) est respectivement (3.484 min). Ce résultat nous confirme la présence de l'amoxicilline dans l'échantillon 01.

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

V.2- Contrôle microbiologiques de Clamoxyl 1g du lot commercial N°906079

✓ Résultat

Tableau V.6: Les résultats d'analyses microbiologiques

Déterminations	Limites	Résultats
Dénombrement microbien		
DGAT à 30-35°C°	≤ 1000 ufc/g	< 1 ufc/g
DMLT à 20-25°C°	≤ 100 ufc/g	< 1 ufc/g
Recherches microorganismes spécifiés		
E.COLI	Absence/g	Absence
Entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives	< 100 ufc/g	NA
Salmonelle	Absence /10g	NA

NA : Non Appliqué

➤ Discussion

Au vu des résultats des ensemencements et après la lecture de boîtes incubées, on constate l'absence totale des bactéries mesophiles et les levures et moisissures et aussi l'absence des germes spécifiques à savoir : Escherichia coli et Salmonettes.

Ces résultats (**Tableau V.6**) montrent que l'antibiotique Clamoxyl 1g ne renferme aucun germe dans l'ensemble des échantillons analysés, ce qui est conforme aux exigences établies par la pharmacopée européenne et celles adoptées par le laboratoire contrôle qualité GSK.

Interprétation.

La croissance de colonies constitue un résultat positif.

- Notez la plus petite quantité de produit qui donne un résultat positif et la plus grande quantité de produit qui donne un résultat négatif.
- Déterminez le nombre probable de bactéries à l'aide du tableau suivant :

Tableau V.7: Résultats de qualité de produit et nombre probable de bactéries

Résultats obtenus avec une quantité de produit			Nombre probable de bactéries par gramme ou millilitre de produit
0.1g ou 0.1 ml	0.01g ou 0.01 ml	0.001g ou 0.001ml	
+	+	+	$>10^3$
+	+	-	$<10^3$ et $>10^2$
+	-	-	$<10^2$ et >10
-	-	-	<10

Interprétation.

La croissance de colonies indique la présence possible d'E.coli, à confirmer par des essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

Interprétation.

La croissance de colonies rouge bien développées, avec ou sans centre noir, indique la présence possible de salmonelles, à confirmer par des essais d'identification.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie du type décrit ou si les essais de confirmation sont négatifs.

V.3-Conclusion

Enfin, d'après les résultats de tous les contrôle effectués sur Clamoxyl comprimé dispersible 1g, mentionnés ci-dessus, en l'occurrence : analyses physico-chimiques et microbiologiques ; on conclut que le médicament analysé est conforme aux normes imposées par la pharmacopée européenne, et par le dossier technique de médicament. Il est noter qu'un rapport est rédigé à la fin de tous les tests effectués sur Clamoxyl 1g au

niveau de l'unité pharmaceutique « GSK », afin d'approuver la commercialisation du lot étudié.

Mon travail a été réalisé au sein du laboratoire Glaxo Smith Kline (GSK) de Boudouaou. Ce stage m'a permis de découvrir un monde complexe de l'analyse d'un médicament, type Clamoxyl 1g.

L'étude préliminaire galénique a permis d'établir une préparation pharmaceutique pour usage adéquat, le Clamoxyl ® qui a été contrôlé conformément aux tests physico-chimiques et microbiologiques rapportés dans le protocole du dossier technique de contrôle qualité.

L'analyse de toutes les molécules d'un médicament fait appel à des procédés analytiques très divers.

Les résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques obtenus lors de mon stage, en ce qui concerne le contrôle qualité du produit fini Clamoxyl 1g fabriqué au niveau de cette unité, sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne et permettent de commercialiser le médicament sans aucun danger.

- [1] (Lambert, 2013) – BUPHA-T-2013-LAMBERT-ROXANE.pdf
- [2] (Daburon, 2001) Le médicament Collection thèse, les études hospitaliers. Toulouse.569p
- [3](Bousmann et al., 2010) Assurce la qualité de médicaments. Pharmalink. Une publication du réseau pharmaceutique œcuménique. Vol.10, N°1. Nairobi, Kenya .pp 8-9
- [4](Dahmen, 2013) Documentation GlaxoSmithKline : dossier pharmaceutique d'Augmentin poudre pour suspension buvable 60ml/100mg/12,5
- [5]: (GSK, 2012) Etude des interactions physicochimiques des bétabloquants avec les excipients. INSAT
- [6]:(Makedhi, 2005).GlaxoSmithKline Lancement de l'usine d'antibiotiques de boudouaou. El Watan.
- [7]: Mourin,Y, 2003 petit Larousse de la médecine
- [8] : (Defrancesch, 2011) Chimie 2ème édition, Ellipes, Paris.200p.
- [9] : comparateu.canalblog.com
- [10] : <https://www.ilephysique.net>
- [11] : <https://slideplayer.fr>
- [12] : fr.m.wikiversity.org
- [13]: <https://memoireonline.com>
- [14] : www.alternativeformation.fr
- [15] : GUIDE PHARMACO MARC TALBERT. GERARD WILLOQUET avec collaboration de Denis Labayle Editions Lamarre 1, avenue Edouard-BELLIN 92500 Rueil-Malmaison
- [16] : www.keneya.net pdf
- [17] : (Le Hir.2009) Comprimé. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001.
- [18] : <https://www.infirmiers.com>>pdf
- [19] : <https://www.elsevier.com>
- [20] : www.see.lu
- [21]: <https://macouzinamoi.com> > amoxil

[22] : <https://eurksante.vidal.fr>

[23] : www.linternaute.fr

[24] : Dave, B.2008. Etude et modélisation de la cinétique orale de l'amoxicilline chez le porcelet serve, thèse de doctorat. Université de Montréal, Paris Pp : 14-20

[25] : sante.lefigaro.fr

[26] : www.doctissim.fr

[27] : résumé des caractéristiques du produit base-donnees-
publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php

[28] : <https://prezi.com>

Contrôle qualité

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. 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, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques.

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. 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 rendait impropre à la consommation.

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.

Antibiotique

Les antibiotiques sont, dans le sens le plus commun de ce terme, les médicaments des maladies infectieuses bactériennes ou mycosiques, c'est à dire des agents antimicrobiens non ou relativement peu toxiques pour l'organisme, de sorte que l'on peut, ou moins pour la plupart d'entre eux, les administrer par voie générale, condition nécessaire au traitement de la majorité des infections.

Les antibiotiques ont plusieurs classifications selon leur structure chimique, selon leur mécanisme d'action et selon l'effet chimio thérapeutique.

Pénicilline

Annexe 01 : Notice de Clamoxyl 1g

Clamoxyl® 1g Comprimé dispersible
Amoxicilline

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament. Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien. Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de vous y référer à nouveau.

IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT

Clamoxyl® 1g, comprimé dispersible.
Quantité correspondante à amoxicilline : 1169,60 mg
Excipients : stéarate de magnésium, croscopollydone, arôme sec de menthe dont dérivés terpéniques (huile essentielle de menthe poivrée, menthol), aspartam q.s.p. un comprimé dispersible.

FORME PHARMACUTIQUE

Boîte de 6, 12 et 14 comprimés dispersibles.

CAS PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE

ANTIBIOTIQUE À BASE DE PÉNICILIN DE LA FAMILLE DES BÊTA-LACTAMES DU GROUPE DES AMINOPÉNICILLINES (1 - anti-infectieux)

DÉTENTEUR DE LA MARQUE

Laboratoire GSK, Ghislaine Algérie
Zone Industrielle Boudouaou Est, 35500 Wilaya de BOUMERDES.

FABRIQUE PAR

Laboratoire GlaxoSmithKline Algérie
Zone Industrielle Boudouaou Est, 35500 Wilaya de BOUMERDES.

DANS QUELS CAS UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. Dans le traitement des infections respiratoires, infections urinaires, infections génitales, infections digestives et biliaires. Il est indiqué également chez l'adulte dans le traitement de certains jécères de l'estomac ou du duodénum.

ATTENTION ! CAS NE PAS UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ en cas :
- d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines ou encore à l'un des autres constituants de ce médicament,
- de mononucléose infectieuse (risque accru d'effets indésirables cutanés),
- de phénylketonurie (maladie héréditaire dépitée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.
Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en association avec le méthotrexate (médicament EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN).

MISES EN GARDE SPÉCIALES :

Toute manifestation allergique (éruption cutanée, démangeaisons...) en cours de traitement doit être signalée immédiatement à un médecin.
Avant de prendre ce traitement, prévenir votre médecin si, lors de la prise d'un antibiotique pour un traitement antérieur (même avec une autre famille d'antibiotique), vous avez présenté un urticaire ou d'autres éruptions cutanées, démangeaison, œdème de la gorge, gonflement de la langue, difficultés respiratoires, ou si vous avez eu une réaction allergique grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Boire abondamment pendant la durée du traitement.
Ce médicament peut fausser certains résultats d'analyse biologique : test de Coombs, glycémie, protéides totaux sérique, test de grossesse, test de dépistage de l'hépatite B. Ces tests doivent être effectués avant de commencer le traitement.
EN CAS DE DOUTE, NE PAS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

CE PRODUIT EST UN MÉDICAMENT. NE JAMAIS LE LAISSER À LA PORTÉE DES ENFANTS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : ATTENTION ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS, et notamment avec le méthotrexate, SIGNALEZ AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS, et notamment avec le méthotrexate, SIGNALEZ SYSTÉMATIQUÉMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN.

GROSSESSE - ALLAITEMENT

En cas de besoin, ce médicament peut être pris pendant la grossesse. L'allaitement est possible avec la prise de ce médicament. Si le nouveau-né présente des troubles tels que diarrhée, éruption sur la peau, candidose (infection due à certains champignons microscopiques), avertissez immédiatement votre médecin qui vous conseillera sur la conduite à tenir car ces effets sur votre enfant sont peut-être dus à ce médicament.

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE OU DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NÉCESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS ENFANTS (sources de phénylalanine) (E 951).

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MÉDECIN.

Cette forme 1g est réservée à des posologies supérieures ou égales à 2 g par jour.



Il existe d'autres présentations d'amoxicilline, adaptées aux enfants ou aux posologies inférieures à 2 g par jour chez l'adulte. La posologie varie selon la pathologie qui est traitée. A titre indicatif, les doses prescrites peuvent varier :
- chez l'adulte : de 1 g à 6 g par 24 heures,
- chez l'enfant : de 25 mg/kg à 150 mg/kg par 24 heures.
Les doses doivent être modifiées en cas d'insuffisance rénale.

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les comprimés dispersibles peuvent être :
- soit avalés directement avec un verre d'eau,
- soit dispersés dans un demi verre d'eau avant ingestion.

FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ

Ce médicament peut être pris indifféremment à jeun, avant, pendant ou après les repas.

DURÉE DE TRAITEMENT

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites, et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé. La disparition de la fièvre, ou de tout autre symptôme, ne signifie pas que vous êtes complètement guéri. L'éventuelle impression de fatigue n'est pas due au traitement antibiotique, mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre le traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait la guérison.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

Prévenir votre médecin.
Les manifestations de surdosage peuvent être neuro-psychiques, rénales et gastro-intestinales.
Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydro-électrolytique.
L'amoxicilline peut être éliminée par hémodialyse.

CONDUITE À TENIR AU CAS OÙ L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSE A ÉTÉ OUMISE

Le traitement doit être poursuivi normalement, sans tenir compte de la dose oubliée.

EFFETS NON SOUHAITÉS ET GÉNANTS

Ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :
- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidose (infection due à certains champignons microscopiques). Plus rarement :
- augmentation modérée et transitoire des enzymes du foie (transaminases),
- aténie rénale,
- atteinte rénale.
Ces effets sont souvent au cours du traitement par ce médicament, prenez rapidement avis auprès de votre médecin. NE JAMAIS RÉPONDRE DE TRAITEMENT AUTODIAGNOSTIQUÉ À CES PRÉSENTATIONS. NE JAMAIS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN ET À SIGNALER TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNANT, QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

CONSERVATION

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament doit être conservé à température inférieure à 25°C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

DATE DE RÉVISION DE LA NOTICE

Date : Juin 2011

Non et adresse Informations Médicales

Laboratoire GlaxoSmithKline Algérie
Rue 04 El Soummam Villa n° 17 - Parc Paradou - Alger - Tél. : 021 60 95 25.

CONSEILS / EDUCATION SANITAIRE

Que savoir sur les antibiotiques ?
Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries, ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.
Ne prenez votre médicament que si vous avez été diagnostiqué par votre médecin et si vous êtes sûr d'être atteint d'une infection bactérienne. Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action de l'antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.
Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament.

Si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre,
- la durée du traitement,
- la fréquence de prise,

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament

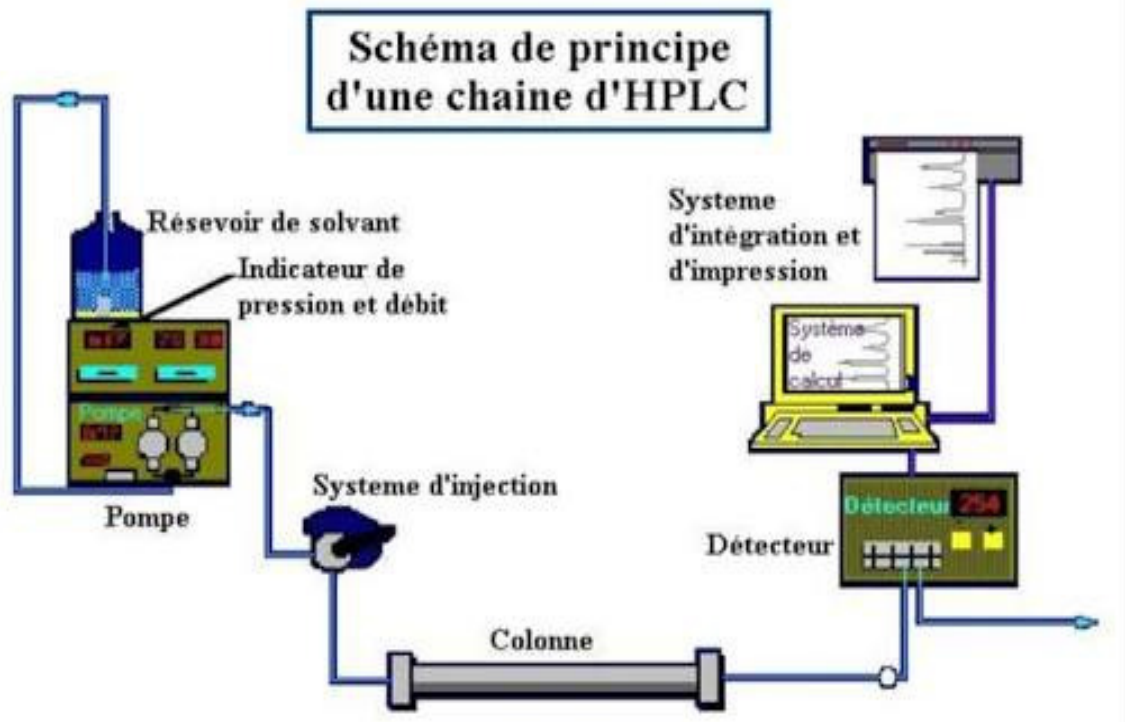
1. Utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
2. Respectez strictement votre ordonnance.
3. Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
4. Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.

Informations enregistrées :

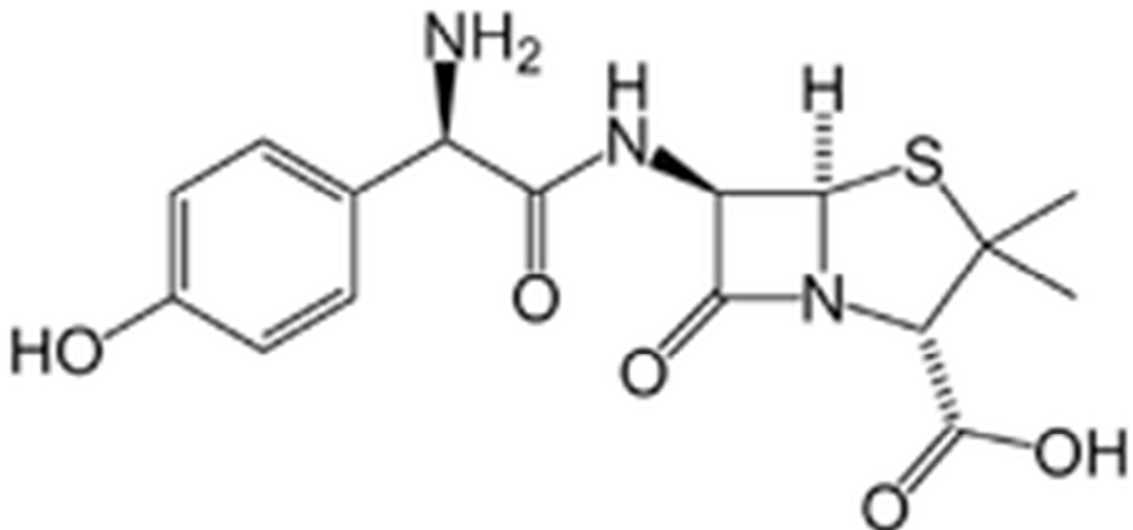
- Clamoxyl 1g comprimé dispersible boîte de 6 comprimés : N° D.E. 11000/13G 230/305
- Clamoxyl 1g comprimé dispersible boîte de 12 comprimés : N° D.E. 11000/13G 230/305
- Clamoxyl 1g comprimé dispersible boîte de 14 comprimés : N° D.E. 11000/13G 230/305



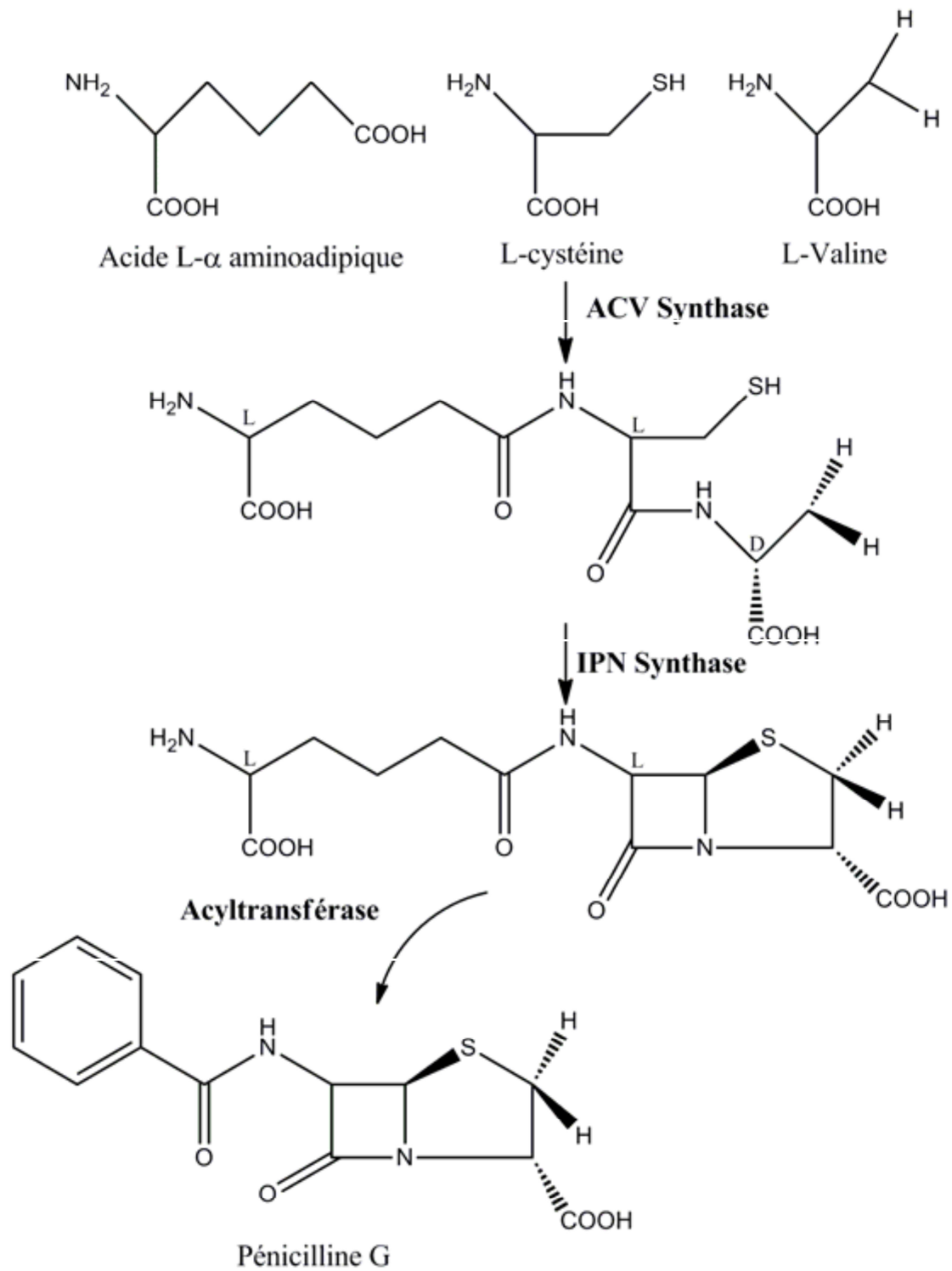
Annexe 02 : Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC



Annexe 03 : Forme chimique d'Amoxicilline



Annexe 04 : Schéma de la synthèse des pénicillines



Résumé

Ce travail consiste à effectuer un contrôle qualité sur le produit pharmaceutique Clamoxyl 1g, comprimé dispersible, boîte de 14, un antibiotique utilisé pour le traitement d'un grand nombre d'infections bactériennes chez les adultes. 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 Clamoxyl 1g présentent une adéquation aux normes établies par la pharmacopée européenne (la masse moyenne, uniformité de la masse, désagrégation, finesse de la dispersion, teneur en eau, friabilité, dosage de l'amoxicilline par HPLC), et une absence totale des germes recherchés (Dénombrement microbien, recherche microorganisme, entérobactérie et certaines autres bactéries gram-négatives, Escherichia coli, salmonelle).

Mots clés : Contrôle qualité ; produits pharmaceutique ; Clamoxyl.

Summary

This work involves performing a quality control on the drug Clamoxyl 1g, dispersible tablet, box of 14, an antibiotic used for the treatment of a large number of bacterial infections in adults. This study also includes stability studies on validation lots using precise analytical methods such as HPLC. All the results of physicochemical and microbiological control of the finished product Clamoxyl 1g present a compliance with the standards established by the European Pharmacopoeia (the average mass, uniformity of the mass, disintegration, fineness of the dispersion, water content, friability, dosage of the amoxicillin by HPLC), and a total absence of the desired germs (microbial enumeration, search for microorganism, enterobacteria and certain other gram-negative bacteria, Escherichia coli, salmonella).

Keywords: Quality control; pharmaceutical products; Clamoxyl.

ملخص

يتضمن هذا العمل إجراء مراقبة الجودة على عقار كلاموكسيل 1غ ، قرص مشتمت ، مربع 14 ، وهو مضاد حيوي يستخدم لعلاج عدد كبير من الالتهابات البكتيرية لدى البالغين. تتضمن هذه الدراسة أيضاً دراسات ثبات على عقود التحقق من الصحة باستخدام طرق تحليلية دقيقة مثل HPLC . جميع نتائج المكافحة الفيزيائية والميكروبيولوجية للمنتج النهائي كلاموكسيل 1غ تمثل امتثالاً للمعايير التي وضعتها دستور الأدوية الأوروبية (متوسط الكتلة ، والتفكك ، وتوحيد الكتلة ودقة التشتت ، ومحتوى الماء ، والقابلية للتفتيت وجرعة الأموكسيسيلين بواسطة HPLC) والغياب التام للجراثيم المرغوبة (التعداد الميكروبي ، والبحث عن الكائنات الحية الدقيقة ، والبكتيريا المعوية ، وبعض أنواع البكتيريا سالبة الجرام الأخرى ، الإشريكية القولونية ، السالمونيلا

الكلمات الرئيسية: مراقبة الجودة؛ منتجات صيدلانية؛ كلاموكسيل.