



## Département de Technologie chimique industrielle

### Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme  
de Master professionnelle en :

### Génie de la formulation

### Thème :

**Amélioration de la stabilité d'une formulation pharmaceutique à  
base d'amoxicilline**

#### Réalisé par :

BERBAR Yacine

#### Encadré par :

- M<sup>me</sup> MOULAHCENE
- CHAABAN Ahmed

Enseignante / Institut de technologie  
Tuteur de l'entreprise / SAIDAL

#### Soutenu devant le jury :

- Examineur 1 : M<sup>me</sup> DAIRI
- Président de jury : Mr BELAKACEMI

Enseignante / Institut de technologie  
Enseignant / Institut de technologie

## Remerciements

Je tiens à remercier vivement le groupe SAIDAL en particulier la filiale ANTIBIOTICAL de Médéa pour son accueil, les chefs des départements et les chefs des services pour leur accueil chaleureux, le suivi et surtout d'avoir consacré une partie de leurs temps pour bien me former.

Je remercie aussi ma promotrice **Mme MOULAHCENE** et mes parents et mes proches pour leurs aides et soutient moral.

Je tiens un grand merci à tout le personnel de l'entreprise, à mon promoteur et chef de production **Monsieur CHABAAN Ahmed** de m'avoir transmis l'esprit de responsabilité et m'aider à réaliser mon projet de fin de cycle. Au chef de laboratoire **Monsieur ZWAMBIA Fouad** de m'avoir assisté et pris en charge durant la réalisation de mon stage.

A tous les employeurs de SAIDAL en particulier

**O. KERRACHE** et **Z. DAHLOUK**, **Monsieur le DRH**, **D. MELLOUK**

De leurs aides et orientations

Je remercie également notre chef du département ainsi que l'ensemble des enseignants du département de génie des procédés **Mme BENTAYEB** et **Mme SIFOUNE**, **Mme BELLACHE**

Je dédie ce travail

A ma chère mère, qui m'a soutenue durant toute ma vie grâce à son amour, son affection et sa patience.

A mon très cher père qui grâce à ses sacrifices et toujours encouragé. A ma grande famille surtout mon grand-père Y. KOUMNI et mon oncle Y. KOUMNI. A mes collègues : Azouz, Amine, Zineb, Maïssa et tous les autres que j'ai étudié avec eux jusqu'à l'année de master à toute ma grande famille.

## **Résumé**

Le produit médicamenteux possède des propriétés prophylactiques et curatives, ce qui nécessite de respecter des exigences essentielles telles que la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sécurité. Il est essentiel et indispensable de procéder au contrôle qualité de la saisie en circulation afin de garantir la sécurité d'emploi.

L'objectif principal de cette étude est de résoudre le problème de la dissolution du principe actif amoxicilline dans le médicament. De cette manière, il est nécessaire de respecter les étapes de production et les tests de qualité physico-chimiques et microbiologiques de la suspension AMOXYPEN 125mg/5ml, produite par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL, afin de garantir sa conformité aux normes requises par la pharmacopée américaine.

Finalement, les résultats de l'ensemble des analyses ont démontré que la nouvelle formule de suspension buvable AMOXYPEN 125mg/5ml satisfait à tous les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité pharmaceutique.

**Mot clés :** AMOXYPEN 125mg/5ml, suspension buvable, pharmacopée américaine, contrôle qualité.

## **Abstract**

The medicinal product has prophylactic and curative properties, which requires compliance with essential requirements such as quality, effectiveness, purity, identity and safety. It is essential and indispensable to carry out quality control of the in circulation in order to guarantee the safety of employment.

The main objective of this study is to solve the problem of the dissolution of the active substance amoxicillin in the drug. In this way, it is necessary to comply with the production stages and the physico-chemical and microbiological quality tests of the AMOXYPEN 125mg/5ml suspension, produced by the pharmaceutical company SAIDAL, in order to ensure its compliance with the standards required by the US Pharmacopoeia.

Finally, the results of all the analyses have demonstrated that the new formula of the oral suspension AMOXYPEN 125mg/5ml meets all the criteria of quality, effectiveness and pharmaceutical safety.

**Keywords:** AMOXYPEN 125mg/5ml, oral suspension, American pharmacopoeia, quality control.

|   |          |
|---|----------|
| Remerciements   |          |
| Résumé  |          |
| Sommaire  |          |
| Liste des figures   |          |
| Liste des tableaux  |          |
| Liste des abréviations  |          |
| <b>Introduction générale</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b> .....                          | <b>3</b> |
| I.1 Présentation de Filiale ANTIBIOTICAL de site SAIDAL .....               | 3        |
| I.1.1 Structure .....   | 3        |
| I.1.2 Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC .....                 | 5        |
| I.2 Notions générales sur les médicaments .....                             | 5        |
| I.2.1 Définition du médicament.....   | 5        |
| I.2.2 Composition d'un médicament .....                                     | 6        |
| I.2.2.1 Principe actif (PA).....  | 6        |
| I.2.2.2 Excipient .....   | 6        |
| I.2.3 Différents types de médicament.....                                   | 8        |
| I.2.3.1 Médicament Princeps .....   | 8        |
| I.2.3.2 Médicament générique .....  | 8        |
| I.2.4 Forme pharmaceutique (galénique) et voies d'administration.....       | 8        |
| I.3 Systèmes dispersés .....  | 10       |
| I.3.1 Définition .....  | 10       |
| I.4 Suspension pharmaceutique .....   | 11       |
| I.5 Poudres pour suspensions orales .....                                   | 11       |
| I.5.1 Définition .....  | 11       |
| I.5.2 Classification des poudres pour suspensions orales .....              | 12       |
| I.5.2.1 Poudres à dose unitaire ou à dose unique pour suspension orale..... | 12       |
| I.5.2.2 Poudres multidoses pour suspensions orales.....                     | 12       |

|  |           |
|--|-----------|
| I.5.3 Formulation des suspensions pharmaceutiques .....                  | 13        |
| I.5.3.1 Facteurs qui influencent le choix de l'ingrédient actif.....     | 13        |
| I.5.3.2 Facteurs qui influent sur le choix des excipients .....          | 13        |
| I.5.3.3 Facteurs qui influencent le choix du procédé de fabrication..... | 14        |
| I.5.4 Fabrication de poudre pour suspension orale.....                   | 14        |
| I.5.4.1 Mélange à cisaillement élevé .....                               | 14        |
| I.5.4.2 Mélange à faible cisaillement.....                               | 15        |
| I.6 Notion sur les antibiotiques .....                                   | 15        |
| I.6.1 Classification des antibiotiques.....                              | 16        |
| I.6.2 Formes disponible d'AMOXYPEN®.....                                 | 16        |
| I.6.2.1 AMOXYPEN® comprimés dispersibles .....                           | 16        |
| I.6.2.2 Poudres AMOXYPEN® pour solutions injectables .....               | 17        |
| I.6.3 Poudre AMOXYPEN® Pour Suspension Buvable de 60 ml (PPSB) .....     | 18        |
| I.6.3.1 Description du produit médical .....                             | 18        |
| I.6.3.1.1 Compositions Principe actif .....                              | 18        |
| I.6.3.1.2 Excipients .....   | 20        |
| I.7 Contrôle de qualité .....  | 23        |
| I.7.1 Définition .....   | 23        |
| I.7.2 Objectifs.....   | 23        |
| I.7.3 Contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique .....              | 25        |
| <b>Chapitre II : Matériels et Méthodes .....</b>                         | <b>26</b> |
| II.1 Matériels.....  | 26        |
| II.2 Méthode.....  | 32        |
| II.2.1 Méthodes de fabrication .....                                     | 32        |
| A. Mélange initial.....  | 34        |
| B. Compactage .....  | 34        |
| C. Tamisage.....   | 35        |
| D. Mélange .....   | 36        |

|  |           |
|--|-----------|
| E. Conditionnement.....  | 38        |
| II.2.2 Méthode de contrôle qualité.....  | 39        |
| II.2.2.1 Échantillonnage.....  | 39        |
| II.2.2.2 Méthodes de contrôles de la qualité d'AMOXYPEN®(PPS) .....  | 39        |
| A. Contrôle qualité des matières premiers .....  | 39        |
| B. Contrôle qualité en cours de fabrication.....   | 40        |
| C. Contrôle qualité de produit fini .....  | 43        |
| D. Contrôle microbiologique.....   | 46        |
| <b>Chapitre III : Résultats et discussions .....</b>   | <b>48</b> |
| III.1 Résultats de contrôle des matières premières .....   | 48        |
| III.1.1 Résultats de contrôle de principe actif .....  | 48        |
| III.1.2 Résultats du contrôle des excipients.....  | 49        |
| III.2 Modélisation de la formulation par les plans d'expérience .....  | 51        |
| III.3 Détermination du titre de l'amoxicilline dans différentes formulations par HPLC au cours de la formulation ..... | 52        |
| III.4 Analyse visuelle de la stabilité des suspensions des trois formulations .....                                    | 56        |
| III.5 Contrôle de la qualité de la formule 1 finale.....   | 57        |
| III.6 Contrôle qualité microbiologique .....   | 60        |
| <b>Conclusion générale.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>Références bibliographiques.....</b>  | <b>63</b> |

## Liste des figures

### Chapitre I : Synthèse bibliographique

|   |    |
|---|----|
| Figure I.1. Filiale Antibiotical de Médéa. ....                                     | 3  |
| Figure I.2. Organigramme des unités du complexe SAIDAL de Médéa. ....               | 4  |
| Figure I.3. Diverses catégories de dispersions. ....                                | 10 |
| Figure I.4. Schéma résumant les étapes de production AMOXYPEN® 125mg/5ml PPSB. .... | 15 |
| Figure I.5. Boîtes de 14 et 16 comprimés AMOXYPEN. ....                             | 17 |
| Figure I.6. AMOXYPEN poudres injectables. ....                                      | 17 |
| Figure I.7. AMOXYPEN PPSB 125 mg et 500 mg. ....                                    | 18 |

### Chapitre II : Matériels et Méthodes

|  |    |
|--|----|
| Figure II.1. Mélangeur Convectif. ....                                       | 26 |
| Figure II.2. Mélangeur à ruban. ....   | 26 |
| Figure II.3. Compacteur. ....  | 27 |
| Figure II.4. Tamiseuse. ....   | 27 |
| Figure II.5. Machine de dosage. ....   | 27 |
| Figure II.6. Cartonneur. ....  | 28 |
| Figure II.7. Vignetteuse. ....   | 28 |
| Figure II.8. HPLC. ....  | 29 |
| Figure II.9. pH mètre. ....  | 30 |
| Figure II.10. Karl Fischer. ....   | 30 |
| Figure II.11. (A) Mélangeur à l'échelle pilot, (B) Mélangeur en hélice. .... | 32 |
| Figure II.12. Mélange initial. ....  | 34 |
| Figure II.13. Compactage des rouleaux. ....                                  | 34 |
| Figure II.14. Plaquettes formées par compactage. ....                        | 35 |
| Figure II.15. Tamiseuse. ....  | 36 |
| Figure II.16. Prémélange A. ....   | 37 |

|  |    |
|--|----|
| Figure II.17. Mélange final.....                           | 38 |
| Figure II.18. Prélèvement de l'échantillon. ....           | 38 |
| Figure II.19. Salle de conditionnement. ....               | 39 |
| Figure II.20. Colonne C18.....                             | 41 |
| Figure II.21. Préparation de la phase mobile.....          | 41 |
| Figure II.22. Amoxicilline 3.....                          | 42 |
| Figure II.23. Préparation de la solution échantillon. .... | 42 |
| Figure II.24. Test Karl Fisher.....                        | 44 |
| Figure II.25. pH mètre.....                                | 44 |
| Figure II.26. Volume reconstitué.....                      | 44 |
| Figure II.27. Poids moyen. ....                            | 44 |
| Figure II.28. Préparation de la solution échantillon. .... | 45 |
| Figure II.29. Contrôle microbiologie.....                  | 46 |
| Figure II.30. Germe aérobies viables totaux.....           | 47 |

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

|  |    |
|--|----|
| Figure III.1. Plans expérience optimaux.....           | 52 |
| Figure III.2. Chromatogramme de standard. ....         | 53 |
| Figure III.3. Chromatogramme de la formulation 1. .... | 54 |
| Figure III.4. Le déphasage de la suspension.....       | 56 |
| Figure III.5. La différence de déphasage. ....         | 57 |
| Figure III.6. Chromatogramme de formule 1. ....        | 58 |
| Figure III.7. Chromatogramme de standard.....          | 59 |

## Liste des tableaux

### Chapitre I : Synthèse bibliographique

|   |    |
|---|----|
| Tableau I.1.Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL. ....                       | 5  |
| Tableau I.2.Classification des excipients et leurs fonctions.....                         | 7  |
| Tableau I.3. Formes galéniques de chaque voie d'administration. ....                      | 9  |
| Tableau I.4. Classification des suspensions en fonction de divers critères .....          | 11 |
| Tableau I.5. Caractéristiques principales des principales familles d'antibactériens. .... | 16 |
| Tableau I.6. Propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline trihydratée. ....             | 19 |
| Tableau I.7.Excipients utilisés dans les poudres AMOXYPEN® pour suspension orale.....     | 20 |

### Chapitre II : Matériels et Méthodes

|   |    |
|---|----|
| Tableau II.1. Équipements utilisés pour la production de la poudre pour suspension orale AMOXYPEN®. ....  | 26 |
| Tableau II.2. Équipements utilisés dans le contrôle qualité d'AMOXYPEN® poudre pour suspension orale..... | 29 |
| Tableau II.3. Réactifs utilisés dans l'analyse de l'AMOXYPEN® poudre pour suspension orale. ....          | 31 |

### Chapitre III : Résultats et discussions

|  |    |
|--|----|
| Tableau III.1. Résultats du contrôle qualité pour le principe actif AMOXYPEN®. ....  | 48 |
| Tableau III.2. Résultats du contrôle de qualité des excipients utilisés dans la production des poudres pour suspensions orales. .... | 49 |
| Tableau III.3. Matrice des essais. ....  | 51 |
| Tableau III.4. Les statistiques de chromatogramme de standard. ....  | 53 |
| Tableau III.5. Les statistiques de chromatogramme de la formulation 1. ....  | 54 |
| Tableau III.6. Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 1 en fonction du temps. ....                                    | 55 |

|   |    |
|---|----|
| Tableau III.7. Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 2 en fonction du temps.<br>.....                 | 55 |
| Tableau III.8. Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 3 en fonction du temps.<br>.....                 | 55 |
| Tableau III.9. Résultats d'analyses physico-chimiques d'AMOXYPEN®. ....   | 57 |
| Tableau III.10. Les statistiques de chromatogramme de l'échantillon.....  | 58 |
| Tableau III.11. Les statistiques de chromatogramme de standard. ....  | 59 |
| Tableau III.12. Les valeurs de teneur en eau et le dosage de contrôle physico-chimique<br>(formule1) d'AMOXYPEN®..... | 60 |
| Tableau III.13. Résultats des analyses microbiologiques de la formulation 1.....                                      | 60 |

## Liste des abréviations

**MEA** : Millennium Ecosystem Assessment

**ONS** : Office National des Statistiques

**CDS** : Comité de Défense Syndicaliste

**API** : Application Programming Interface

**SPA** : Société Protectrice des Animaux

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

**BPF** : bonnes pratiques de fabrication

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**FDA**: Food and Drug Administration

**USP**: United States Pharmacopoeia

### Introduction générale

Au cours des quinze dernières années, l'industrie pharmaceutique algérienne a connu une croissance considérable et est aujourd'hui considérée comme le plus grand marché de la région du Moyen-Orient et de l'Afrique (MEA). Il a enregistré une augmentation de 8% par an en moyenne, principalement à cause de la croissance rapide de la population, estimée à près de 45 millions en 2021 par le bureau national de statistique (ONS), et aussi en raison des efforts remarquables que le gouvernement a entrepris dans le but d'attirer plus d'investissements sur le marché pharmaceutique local.

Depuis lors, les antibiotiques ont été considérés comme le remède ultime contre de nombreuses maladies infectieuses. D'après les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), une prescription annuelle d'antibiotiques s'élève à plus de 156 millions aux États-Unis, C'est la raison pour laquelle l'industrie pharmaceutique, qui est chargée du développement, de la fabrication et de la vente de médicaments, a été constamment confrontée à la nécessité de trouver de nouvelles méthodes de production et plus efficaces, adopter de nouvelles technologies et améliorer ses installations afin de s'adapter au marché toujours en croissance et de répondre à la demande.

La plupart des formulations pédiatriques sont destinées à l'administration orale. Il est essentiel de mettre en place des systèmes de distribution de médicaments oraux alternatifs pour ce sous-groupe de la population qui ne peut pas ou à des difficultés à avaler des formes solides orales conventionnelles.

Afin de relever les défis liés au goût et à la souplesse dans l'adaptation de la dose pour les jeunes enfants, de nombreuses formes de dosage alternatives ont été créées [1,2].

Parmi les formulations liquides, l'une des stratégies de formulation est appelée poudre pour suspension dans laquelle le mélange contenant l'ingrédient pharmaceutique actif (API) et Les excipients sont conservés sous forme de poudre pendant la période de conservation du produit, et la poudre est utilisée pour créer une suspension orale en ajoutant de l'eau [3].

Les formules en solution ont été appréciées pour leur facilité d'administration et leur flexibilité pour ajuster la dose en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle [4].

Le but de cette étude est donc de surmonter le problème lié à la dissolution du principe actif amoxicilline dans le médicament. Lors des analyses effectuées durant la formulation, on

observe des valeurs de dosage différentes dans le même mélange, ce qui peut être considéré comme un dosage inégal.

Pendant notre investigation, au sein du complexe de production SAIDAL de Médéa. La fabrication et la vérification de la qualité du médicament AMOXYPEN® en poudre pour suspension buvable ont été effectuées avec soin, car il présente un problème d'homogénéité.

Ainsi, ce travail est organisé en trois chapitres.

Le chapitre initial abordera l'étude bibliographique sur l'origine des médicaments en poudre pour suspension orale. Cela nous permettra de mettre en évidence l'importance de la formulation des suspensions pharmaceutiques, de comprendre le rôle et les caractéristiques du principe actif, ainsi que les excipients pour améliorer.

Dans le deuxième chapitre, nous présentons les différentes expériences que nous avons effectuées à l'échelle pilote, en utilisant les mêmes conditions que celles de l'échelle industrielle, et les analyses de contrôle qualité concernant la poudre pour suspension orale.

Les résultats concernant la dissolution de l'amoxicilline sont exposés dans le troisième chapitre. Les plans d'expériences sont également présentés pour présenter les résultats de la modélisation des expériences.

### Chapitre I : Synthèse bibliographique

#### *I.1 Présentation de Filiale ANTIBIOTICAL de site SAIDAL*

L'entreprise SAIDAL est une société par action (SPA) dont le capital social s'élève à 2,500,000.000 dinars algériens.

Son objectif principal est de concevoir, fabriquer et commercialiser des produits pharmaceutiques destinés à l'homme et aux animaux. Le groupe SAIDAL est actuellement considéré comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, avec une part de marché importante [5].

Située à Médéa, route d'EL Khmis, à 80 km d'Alger, la filiale Antibiotical (**figure I.1**) couvre une superficie de 25 hectares, dont plus de 19 hectares sont couverts. Elle est à l'origine de la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, produits injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés en 1988.



**Figure I.1.** Filiale Antibiotical de Médéa.

#### **I.1.1 Structure**

La production de la filiale Antibiotical repose sur l'utilisation d'équipements technologiques de haute technologie. Le SAIDAL ANTIBIOTICAL est composé de :

- ✓ Une unité de production des produits pénicilliniques ;
- ✓ Une unité de production des produits non pénicilliniques ;
- ✓ Espace de stockage des matières premières et des produits finis ;
- ✓ Laboratoires de vérification de la qualité (antibiotiques et non antibiotiques) ;
- ✓ Station d'épuration d'eau.

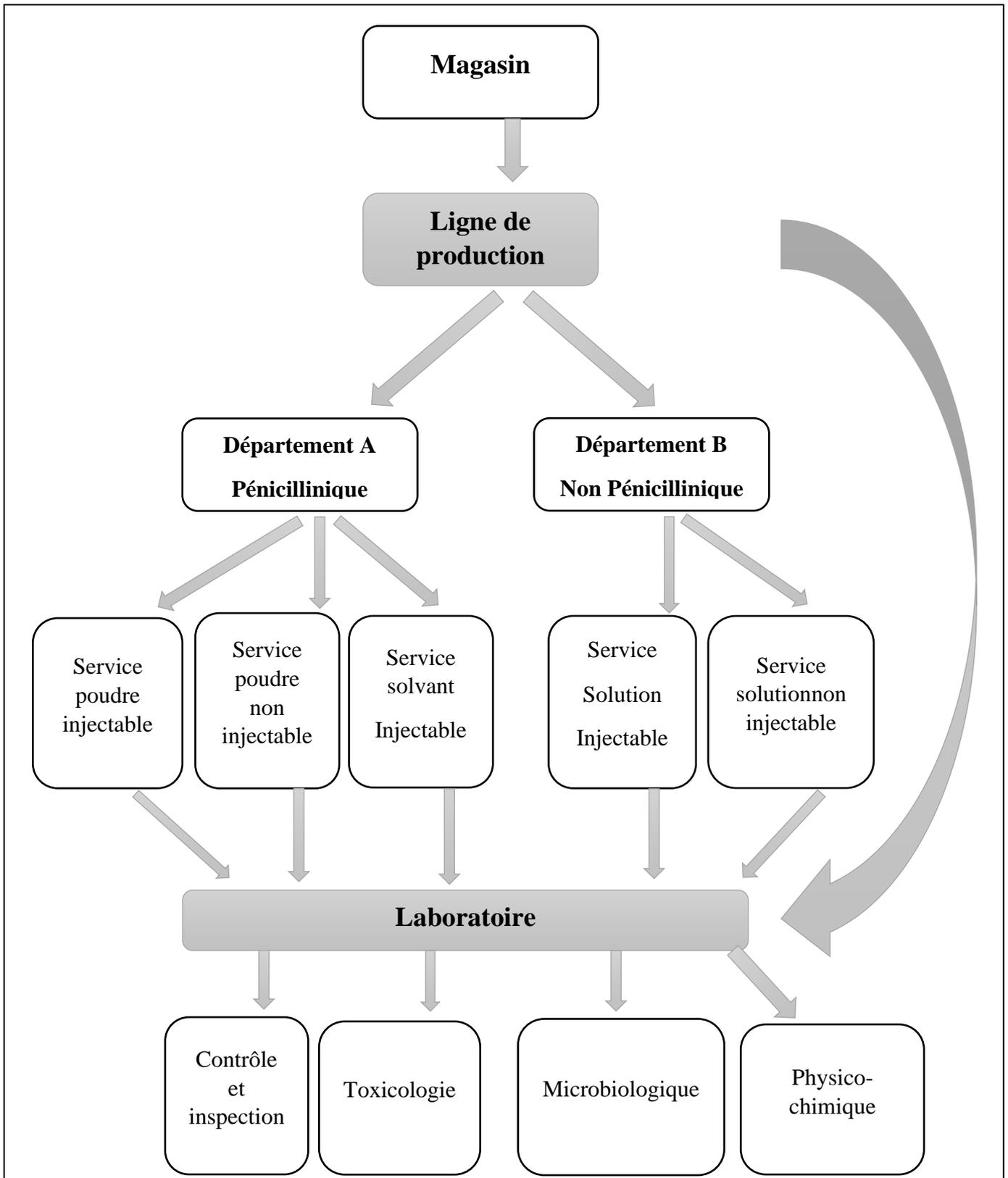


Figure I.2. Organigramme des unités du complexe SAIDAL de Médéa.

**I.1.2 Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC**

La filiale ANTIBIOTICAL produit divers médicaments dans les deux bâtiments A et B, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Tableau I.1.**Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL.

| <b>Bâtiment A</b>                  |   |  |  |
|------------------------------------|---|--|--|
| <b>Comprimé</b>                    | <b>Gélule</b>                                 | <b>Sirop</b>   |  |
| ORAPEN<br>AMOXILINE<br>PARALGAN    | AMOXYPEN<br>LAMOCXILINE                       | ORAPEN<br><b>AMOXYPEN®</b><br>(Médicament suivi)         |  |
| <b>Bâtiment B</b>                  |   |  |  |
| <b>Gélule</b>                      | <b>Injectable</b>                             | <b>Sirop</b>   | <b>Pommade</b>   |
| AMLORIDAL<br>DOXILINE<br>MITROJYLE | COBAMINE<br>CLOSAMIDE<br>CLOFINAL<br>TIGZAZON | HEPTAGYL<br>SULAMINE<br>EXIMALEX<br>ALARFAN<br>CLOPRAMID | MYCOCIDE<br>BETASONE<br>BITASYLE<br>LAMIDAZ<br>CLOMYCINE |

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

**I.2.1 Définition du médicament**

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition qui peut être utilisée chez l'homme ou l'animal ou administrée, dans le but de poser un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [6].

### **I.2.2 Composition d'un médicament**

Chaque médicament est constitué de deux types de composants :

#### ***I.2.2.1 Principe actif (PA)***

La substance active, aussi connue sous le nom de principe actif, est une substance pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la fabrication d'un médicament, devient une substance active du médicament. L'objectif de ces substances est de fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou de modifier la structure et la fonction du corps[7].

#### ***I.2.2.2 Excipient***

Le terme "excipient" provient du mot latin "excipere", qui signifie recevoir, ce qui signifie que l'excipient reçoit le principe actif. L'excipient est une substance chimique ou naturelle qui simplifie l'administration du médicament sans avoir d'effet prédictif ou curatif [8]. La définition de chaque excipient repose sur des caractéristiques physicochimiques et technologiques. Ils peuvent être d'origine naturelle, artificielle ou semi-artificielle. On les peut classer en fonction de leur composition chimique ou de leur apparence physique : solide, liquide, pâteux ou gazeux [9].

#### **✓ Rôle de l'excipient :**

L'excipient a pour but d'améliorer la forme ou le goût, de s'assurer de la stabilité et de la conservation du médicament, et de faciliter l'administration des principes actifs. Il joue également un rôle dans le transport du médicament jusqu'au point d'absorption par l'organisme. Il possède principalement l'inertie envers le principe actif, envers l'organisme et envers le conditionnement. L'excipient joue également un rôle croissant dans une meilleure biodisponibilité du principe actif, mais il est important de prendre en considération ses effets notables.

Tableau I.2. Classification des excipients et leurs fonctions [10].

| <b>Excipients</b>                | <b>Rôle</b>   |
|----------------------------------|---|
| <b>Agrégants</b>                 | Excipients garantissant la cohérence d'un mélange de poudre qui facilite la fabrication du comprimé.                                      |
| <b>Diluants ou véhicules</b>     | La phase continue permet de résoudre ou de disperser les composants du médicament dans un volume suffisant.                               |
| <b>Intermédiaires</b>            | Produits qui garantissent la stabilité physique du médicament (comme l'émulsifiant).  |
| <b>Colorants</b>                 | Les colorants sont employés pour mesurer l'homogénéité d'un mélange de poudres ou pour déterminer le médicament final.                    |
| <b>Edulcorants ou correctifs</b> | En apportant des changements gustatifs afin de rendre une préparation plaisante ou de dissimuler le goût désagréable d'un principe actif. |
| <b>Conservateurs</b>             | Des produits qui empêchent l'oxydation chimique ou la détérioration microbologique d'un médicament.                                       |

### **I.2.3 Différents types de médicament**

#### ***I.2.3.1 Médicament Princeps***

Un principe actif isolé ou synthétisé pour la première fois par un laboratoire pharmaceutique est appelé médicament princeps. C'est donc un seul médicament dont la production et la commercialisation ne sont autorisées qu'au titulaire du brevet de la substance active de ce médicament, et ce, pendant normalement 20 ans. Avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), il est essentiel de réaliser des essais cliniques sur ce médicament [11].

#### ***I.2.3.2 Médicament générique***

D'après l'article 210 de la loi n°18-11 du 02 juillet 2018, la spécialité générique est définie selon les termes suivants : Le mot « médicament générique » fait référence à « tout médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique et qui est interchangeable avec la spécialité de référence en raison de sa bioéquivalence confirmée par des études de biodisponibilité adéquates ». Une spécialité n'est une spécialité de référence qu'à condition qu'elle ait été enregistrée avec toutes les données nécessaires et suffisantes pour son évaluation [10].

### **I.2.4 Forme pharmaceutique (galénique) et voies d'administration**

Une voie d'administration en pharmacologie est le moyen par lequel un médicament, un liquide, un poison ou une autre substance pénètre dans le corps humain. Il est classé par l'emplacement où le médicament est administré. Plusieurs facteurs concernant la praticité et la conformité ont un impact sur la décision de choisir la voie d'administration. On sélectionne également la méthode d'administration en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament. Par conséquent, il est extrêmement important de comprendre les caractéristiques de ces itinéraires et les techniques qui y sont associées [12].

Tableau I.3. Formes galéniques de chaque voie d'administration.

| Voie d'administration                              | Forme galénique                               | Action  |
|--|---|---|
| Voie orale   | Formes sèches : comprimés, capsules, poudres. | La libération de l'ingrédient pharmaceutique actif dépend de la forme galénique et de la pharmacocinétique du principe actif.<br>Certains médicaments exercent leur action sur le tractus digestif et d'autres doivent atteindre la circulation sanguine. |
|  | Formes humides : suspensions, sirops.         |   |
| Voie parentérale (I/M, I/V, S/C, par un cathéter). | Injections, perfusions, implants.             | Réaction rapide ou parfois immédiate au médicament.<br>Un professionnel est nécessaire pour l'administration de ces formes.   |
| Voie rectale (à travers le rectum)                 | Suppositoires et crèmes locales.              | L'ingrédient actif est rapidement libéré pour exercer son action dans le rectum ou pour passer dans la circulation sanguine avec une grande biodisponibilité  |
| Voie oculaire                                      | Gouttes oculaires, pommades                   | Traitement des pathologies ophtalmiques et allergiques.   |
| Voie respiratoire                                  | Inhalateurs.                                  | Un traitement local pour les pathologies respiratoires et ORL.  |
| Voie transcutanée                                  | Pommades, gels, patches et crèmes.            | Traitement local.   |

### I.3 Systèmes dispersés

#### II.1.2 Définition

On peut définir une dispersion comme un système où des particules sont dispersées dans une phase continue comprenant des composants différents. Le système se présente sous la forme de suspension, d'émulsion ou de mousse, en fonction de l'état de la phase dispersée solide ou liquide dans le milieu de dispersion [13]. Les différentes classes de dispersions sont illustrées dans la figure I.3.

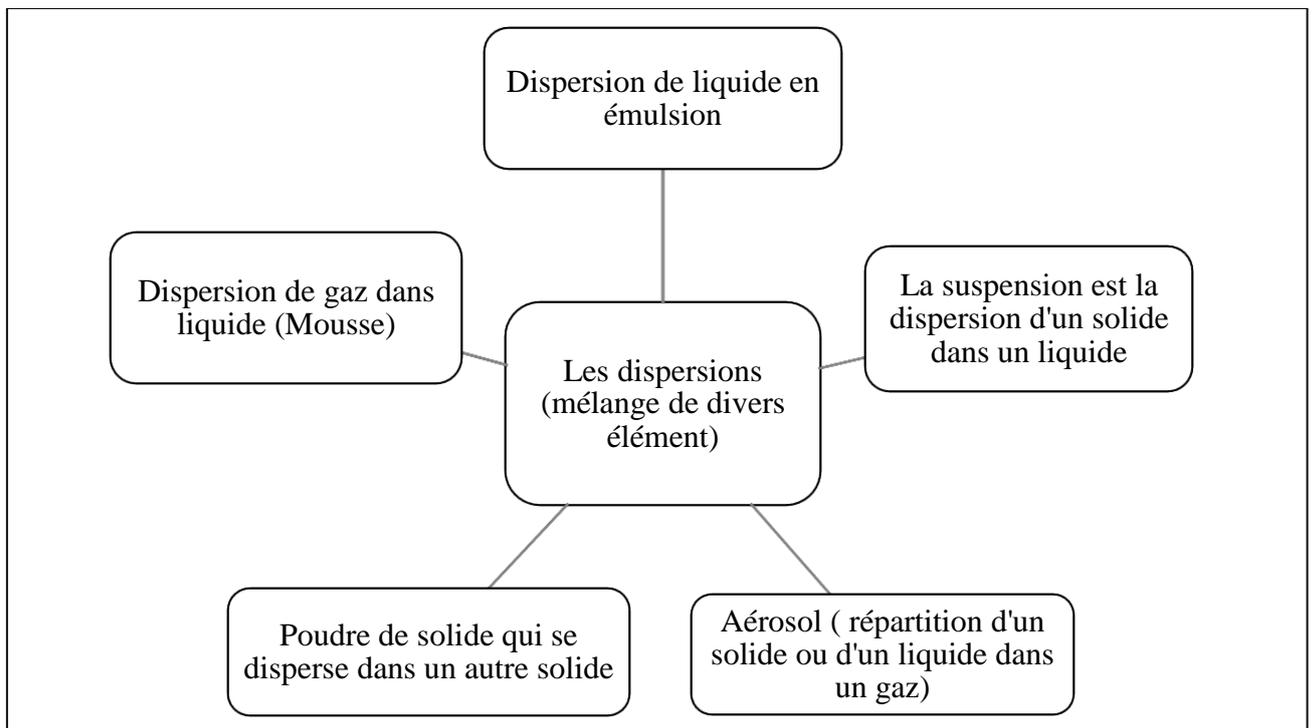


Figure I.3. Diverses catégories de dispersions.

La majorité des dispersions sont employées comme moyens de production. Ces dernières sont utilisées de manière indépendante, soit comme agents de molécule active (comme une pharmacie ou un produit de soin corporel) soit comme agents des molécules cibles (comme des tests de diagnostic médical) [14].

### ***I.4 Suspension pharmaceutique***

Les suspensions sont généralement des mélanges liquides constitués d'un ou plusieurs solides dispersés sous forme de particules fines dans un milieu de dispersion appelé phase dispersante, externe ou continue. Dans la majorité des recherches, on a utilisé des excipients pour des formulations de libération immédiate, comme le lactose, la cellulose microcristalline (CMC), le phosphate de di-calcium et ses différentes formes.

Généralement, les suspensions contiennent des additifs tels que : mouillants, épaississants, agents flocculants, substances tampons, colorants, substances antimicrobiennes, conservateurs... Les produits oralisés peuvent également inclure des édulcorants et des aromatisants.

La préparation des suspensions est basée généralement sur la granulation, en particulier la granulation à double vis et jusqu'à présent, la plupart des études sur ce type de granulation se sont concentrées sur l'influence des paramètres de processus sur la qualité des granulés [15, 16], alors qu'un nombre limité de documents n'ont abordé que les paramètres formulés [17, 18, 19]. Le **tableau I.4** présente la classification des suspensions en fonction de divers critères.

**Tableau I.4.** Classification des suspensions en fonction de divers critères

| <b>Voie d'administration</b>   | <b>Proportion de particules solides</b>   | <b>Taille des particules solides</b>   |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspensions orales</li> <li>- Suspensions pour application local</li> <li>- Suspensions parentérales [13].</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspension à base de solide (2 à 10%)</li> <li>- Concentration de la suspension (50% de solide)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispersions colloïdales (moins de 1µm de taille)</li> <li>- Suspensions de plus de 1µm de taille [14].</li> </ul> |

### ***I.5 Poudres pour suspensions orales***

#### **I.5.1 Définition**

Les poudres orales sont des produits composés des particules solides, lâches et sèches des diverses granulométries, qui renferment un ou plusieurs principes actifs, avec ou sans excipients, et, si nécessaire, les colorants et les substances aromatiques autorisés [20].

Ces substances solides ont un diamètre variant entre 10 $\mu$ m et 1000 $\mu$ m, dans cette forme galénique particulière, le principe actif et les autres ingrédients sont broyés et mélangés [21].

Dans la médecine moderne, les comprimés et les capsules ont largement remplacé l'utilisation de poudres ; cependant, ils sont toujours considérés comme l'une des formes les plus anciennes de dosage et possèdent certains avantages qui les rendent irremplaçables pour les applications pharmaceutiques. L'utilisation importante de cette forme galénique est en raison de l'instabilité physique inhérente des suspensions et du désir d'avoir une longue durée de vie [21].

**Les antibiotiques** constituent la plupart des médicaments préparés sous forme de poudre sèche pour les suspensions orales.

### **I.5.2 Classification des poudres pour suspensions orales**

Les poudres pour suspensions orales ont été classées en deux types différents : poudre à dose unitaire et pulvérisation à doses multiples.

#### ***I.5.2.1 Poudres à dose unitaire ou à dose unique pour suspension orale***

Cette forme de dosage est commercialisée dans des sachets et pourrait être administrée au patient soit en le pulvérisant sur un aliment semi-solide comme la crème glacée ou la gelée, ou en le suspendant dans un véhicule adapté tel que de l'eau ou d'autres liquides. Ce mode d'administration est préféré pour les populations pédiatriques et gériatriques qui peuvent présenter des difficultés à avaler ; et pour les composés à forte dose. L'une des exigences essentielles pour cette forme de dosage est la saveur du médicament. Les médicaments qui sont extrêmement amers ou qui ont un goût désagréable ne conviennent pas d'être formulés en poudre pour les suspensions orales [22].

#### ***I.5.2.2 Poudres multidoses pour suspensions orales***

Ces poudres multidoses sont commercialisées sous forme de poudres dans des bouteilles de taille appropriée pour reconstitution avec de l'eau. Les poudres ont une stabilité physique considérable qui fournit une longue durée de vie prolongée pour le produit commercial à température ambiante, en particulier considérant que ces médicaments sont très instables en présence d'eau.

Il convient de souligner que la suspension reconstituée a une durée de vie limitée sous conditions d'entreposage désignées, comme 14 jours de réfrigération [22].

### **I.5.3 Formulation des suspensions pharmaceutiques**

La formulation englobe tous les processus requis pour préparer un produit en utilisant des matières premières synthétiques ou naturelles. Les agents de suspension qui sont ajoutés aux formulations afin de suspendre les particules actives sont essentiels pour garantir l'exactitude de la dose de suspension [23]. L'association de plusieurs composants (ingrédients) potentiellement incompatibles nécessite une gestion optimale de la complexité dans cette science pluridisciplinaire, afin de créer ou synthétiser une ou plusieurs propriétés ou fonctions d'usage alimentaire, thérapeutique ou cosmétique. Si une suspension est envisagée, les éléments à prendre en compte lors d'une formulation sont :

- Endroit où la dispersion se produit ;
- Type et taille des particules ;
- Dissolution des espèces ;
- Interactions entre particules [14].

#### ***1.5.3.1 Facteurs qui influencent le choix de l'ingrédient actif***

Lors de la sélection de l'ingrédient actif approprié, nous devrions prendre en considération :

- Ses caractéristiques physicochimiques.
- Son mécanisme d'action et son destin dans le corps (absorption, transport, métabolisme et élimination).
- Le dosage recommandé.
- L'aspect économique de l'entreprise.

Le choix de la substance active doit tenir compte des principales caractéristiques physicochimiques telles que la partition, le poids moléculaire et la taille de la molécule de médicament, sa solubilité, son état d'ionisation et sa capacité de liaison à l'hydrogène [24].

#### ***1.5.3.2 Facteurs qui influent sur le choix des excipients***

Les excipients sont principalement choisis en fonction de la méthode de dosage et des exigences de la voie d'administration. Ce sont des substances inertes qui n'ont pas d'interaction négative avec l'ingrédient pharmaceutique actif.

Il est essentiel d'effectuer une étude de compatibilité afin de fournir des informations pertinentes et des références pour choisir l'excipient. Par conséquent, les demandeurs de médicaments devraient être pleinement conscients des interactions entre les excipients et la substance active, et entre les différents excipients utilisés.

La sélection des excipients est également influencée par les caractéristiques physiques et chimiques, car elles peuvent influencer la qualité de la préparation [25].

### ***1.5.3.3 Facteurs qui influencent le choix du procédé de fabrication***

Le choix du mode de production est déterminé par divers facteurs tels que la nature des matières premières et/ou la situation économique de l'entreprise. Parmi ces facteurs, on peut citer les suivants :

- ✓ La stabilité des ingrédients utilisés dans le processus de fabrication ;
- ✓ La taille des particules des ingrédients utilisés ;
- ✓ La délicatesse et la fragilité des ingrédients ;
- ✓ L'équipement disponible pour assurer le processus de la formulation [25].

### **1.5.4 Fabrication de poudre pour suspension orale**

La fabrication des poudres orales doit être conforme aux normes de la Bonne Pratique de Fabrication (BPF). On prend en considération ces mesures tout au long de la production afin de:

- ✓ Garantir une gamme de tailles de particules appropriée pour l'utilisation prévue ;
- ✓ Minimiser le risque de contamination microbienne ;
- ✓ Réduire au minimum le danger de contamination croisée.

Il est possible d'incorporer certains agents de contrôle de la force dans le mélange d'API avec les excipients, tels que le stéarate de magnésium, pour diminuer l'adhésion des particules et améliorer le flux de poudre. Une gamme d'approches de mélange existe, qui est caractérisée par la quantité de coupe appliquée lors du mélange. Ces coupes sont présentées ci-dessous :

#### ***1.5.4.1 Mélange à cisaillement élevé***

Les forces de cisaillement sont deux forces où l'une pousse une partie du mélange tandis que l'autre pousse une partie différente dans la direction opposée dans un champ parallèle.

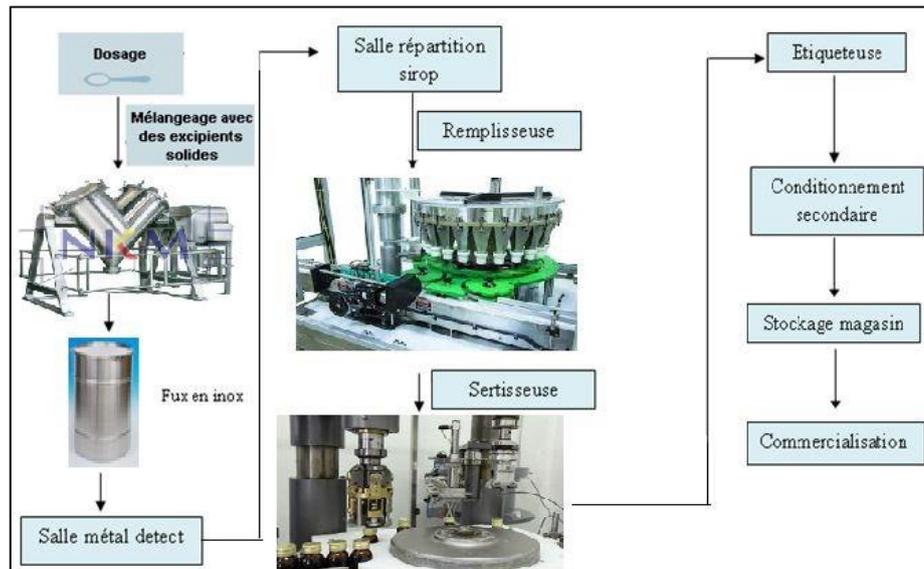
Les mélangeurs à cisaillement élevé ont un rotor à grande vitesse qui force le mélange vers l'extérieur contre un stator pour générer du cisaillement. Ces machines mélangent, tournent et agitent le lot.

Il utilise des niveaux élevés de puissance pour créer des niveaux plus élevés de cisaillement. Cette procédure assure également une répartition uniforme des matériaux au sein du lot [26].

### 1.5.4.2 Mélange à faible cisaillement

Le faible cisaillement est un processus de mélange plus doux et moins énergétique par rapport au mélange à cisaillement élevé. Ce processus est parfait pour les matériaux miscibles qui n'ont pas besoin de grande énergie ou de force pour se combiner.

Il est principalement utilisé pour mélanger des matériaux délicats tels que des adhésifs et des polymères, et de grandes particules. Dans ce type de mélange, un taux plus élevé du mélange au cisaillement peut causer la dégradation du matériau (**Voir figure I.4**) [26].



**Figure I.4.**Schéma résumant les étapes de production AMOXYPEN® 125mg/5ml PPSB.

## 1.6 Notion sur les antibiotiques

Les antibiotiques ont longtemps été un pilier des médicaments modernes pour contrôler les infections microbiennes. Waksman a défini l'antibiotique comme « un composé fabriqué par les microbes pour détruire d'autres microbes ». La découverte des antibiotiques a commencé à prévenir la mortalité massive et les épidémies de maladies et à traiter les maladies infectieuses, qui étaient considérées comme des médicaments miraculeux. Ce développement de nouveaux antibiotiques a déclenché l'âge d'or de la découverte des antibiotiques entre les années 1940 et les années 1960. Cette époque, le secteur de la recherche et du développement a connu un chiffre d'affaires considérable qui a permis d'accroître la production d'antibiotiques de différentes classes allant des [27] :

- Pénicillines ;
- Aminoglycosides ;
- Tétracyclines ;

- Macrolides ;
- Polymyxines...etc.

D'un point de vue pharmacologique, les antibiotiques font partie intégrante des médicaments anti-infectieux. Les antibiotiques peuvent être soit des composés naturels, fabriqués par des champignons, soit des molécules synthétisées qui ont la capacité de s'opposer à la prolifération des germes microbiens en les inhibant (antibiotique bactériostatique) ou en les détruisant (antibiotique bactéricide) [28].

### I.6.1 Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques en grandes classes ou familles (**Tableau I.5**) repose sur la similarité de leur structure chimique, ce qui indique généralement un mode d'action similaire, même si des différences existent à l'intérieur d'une même classe [29].

**Tableau I.5.** Caractéristiques principales des principales familles d'antibactériens.

| Mode d'action                                     | Familles d'antibiotiques impliquées   |
|---|---|
| Inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire | $\beta$ -lactamines, glycopeptides (vancomycine) et polypeptides (bacitracine)        |
| Inhibiteurs de la synthèse d'ARN                  | Rifamycins, Resistomycins   |
| Inhibition de la synthèse des protéines.          | Aminoglycosides, tétracyclines, macrolides, Amphenicols, lincosamides, Pleuromutilins |
| Réplication de l'ADN (Intercalators)              | Anthracyclines  |
| Inhibiteurs de l'ADN anaérobie                    | Nitrofurans, Nitro-imidazole  |
| Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN               | Sulfamides, Fluoroquinolones  |

### I.6.2 Formes disponible d'AMOXYPEN®

#### I.6.2.1 AMOXYPEN® comprimés dispersibles

AMOXYPEN® est le nom commercial de l'amoxicilline, un antibiotique qui appartient à la famille d'amine-pénicilline. Ce nom commercial a été choisi par la société pharmaceutique SAIDAL.

AMOXYPEN® peut être trouvé dans différentes formes galénique, l'une de ces formes est le dispersible. Les comprimés dispersibles sont des comprimés qui se désintègrent dans l'eau afin d'être administrés oralement. Ils sont blancs et ont une odeur de menthe. Ils sont

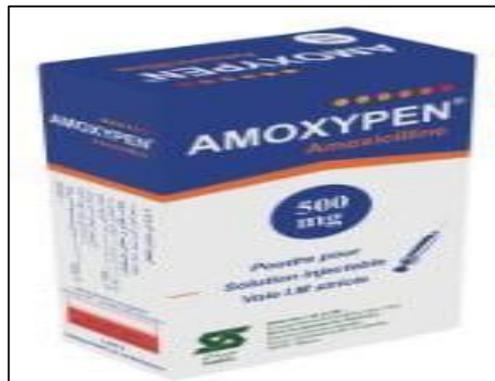
commercialisés dans des boîtes qui contiennent 14 ou 16 comprimés, avec une dose de 1g par comprimé. Il est prescrit pour traiter de nombreuses infections, il coûte environ 360 DA.



**Figure I.5.** Boîtes de 14 et 16 comprimés AMOXYPEN.

### ***1.6.2.2 Poudres AMOXYPEN® pour solutions injectables***

Les poudres pour solutions injectables sont une autre forme d'AMOXYPEN®. Elles sont dissoutes dans un solvant spécifique à injecter ultérieurement par voie intramusculaire. Ils sont commercialisés dans des flacons en verre contenant une dose de 500mg ou 1g, avec une ampoule contenant l'alcool benzylique, il coûte environ 115 DA.



**Figure I.6.** AMOXYPEN poudres injectables.

### I.6.3 Poudre AMOXYPEN® Pour Suspension Buvable de 60 ml (PPSB)

#### I.6.3.1 Description du produit médical

C'est l'une des formes galéniques d'amoxicilline qui sont commercialisées sous le nom d'AMOXYPEN®, ces poudres sont administrées par voie orale dans ou avec de l'eau. Cette forme posologique est présentée comme des bouteilles d'une poudre blanche multi-dose avec une odeur d'abricots. Le produit est proposé en flacons en verre de 60 ml avec des doses de 125 mg, 250 mg et 500 mg, et il est commercialisé pour environ 140 DA.



Figure I.7. AMOXYPEN PPSB 125 mg et 500 mg.

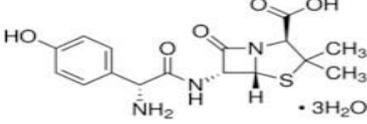
#### I.6.3.1.1 Compositions Principe actif

- **Amoxicilline Trihydratée**

L'amoxicilline trihydratée, appartenant à la classe semi-synthétique des pénicillines, est également connu sous le nom de  $\alpha$ -amino-hydroxy benzylpenicillin, et est utilisé seul ou avec une combinaison d'inhibiteurs de la  $\beta$ -lactamase pour traiter différentes infections bactériennes depuis 1970 [30]. On utilise fréquemment l'amoxicilline trihydratée comme antibiotique pour traiter diverses infections bactériennes, telles que la pneumonie, les infections des voies urinaires et les infections de la gorge [31].

On sait que l'amoxicilline trihydratée a une demi-vie de 1 à 2 heures après l'administration orale et qu'il se maintient pendant une très courte période dans l'estomac, atteignant ainsi une concentration sous-thérapeutique sur les revêtements de cellules épithéliales [32]. En outre, la dégradation du médicament peut entraîner la nécessité d'une dose plus élevée, ce qui entraîne plus d'effets secondaires [33].

Tableau I.6. Propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline trihydratée.

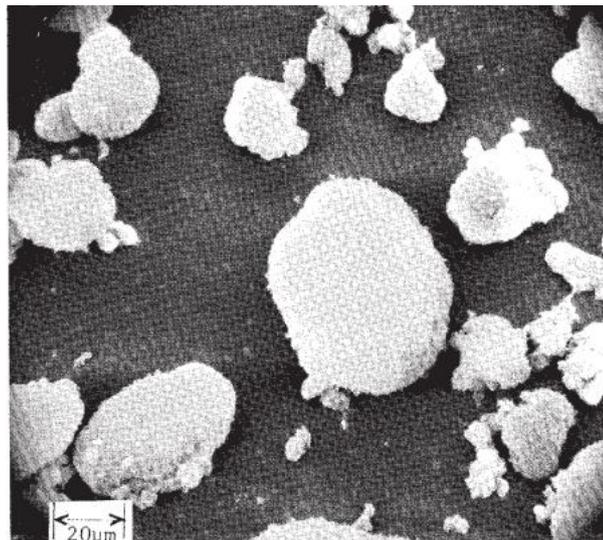
| Propriétés physico-chimiques | Amoxicilline trihydratée   | Reference            |
|------------------------------|--|----------------------|
| Aspect                       | L'amoxicilline Trihydratée est un cristallin, inodore et blanche poudre.   | USP                  |
| Structure chimique           |    | USP                  |
| Formule chimique             | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S.3H <sub>2</sub> O  | USP                  |
| Stéréochimie                 | Il a la configuration S, R, R à C2 (équivalent à C3 dans la numérotation de la pénicilline conventionnelle), C5 et C6, respectivement, ce qui est commun à toutes les pénicillines. Dans une partie de la littérature, la configuration de la chaîne latérale à C10 est R. Ceci est appelé D (-) | USP                  |
| Masse moléculaire            | 419.45 g/mol   | USP                  |
| Solubilité                   | La solubilité est légère dans l'eau, très faible en éthanol (96%) et presque insoluble dans les huiles grasses.  | British pharmacopée  |
| Densité en vrac              | 0.7 g/ml to 0.8 g/ml   | USP                  |
| Point de fusion              | 194 °C   | USP                  |
| Pouvoir rotatoire            | +240 to +290°  | British pharmacopée  |
| Stabilité                    | La stabilité dépend du pH. Il a une haute stabilité dans un pH acide   | British pharmacopée  |
| Conservation                 | Sensible à la lumière et à l'humidité, donc il est conservé dans un endroit sombre avec une température de 25°   | Européen pharmacopée |

### ***1.6.3.1.2 Excipients***

Les excipients utilisés pour la fabrication d'AMOXYPEN® poudre pour suspension buvable 125mg/5ml (PPSB).

#### **✓ Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200)**

Le dioxyde de silicium colloïdal est une silice fumée sous-microscopique d'une taille de particule d'environ 15 nm. C'est une poudre légère, dégagée, de couleur bleu-blanc, sans odeur, sans goût, amorphe.



L'aerosil c'est une Adsorbant ; agent anticoagulant ; stabilisateur d'émulsion ; glissant ; agent de suspension ; désintégrant des comprimés ; stabiliseur thermique ; agent d'augmentation de la viscosité.

#### **✓ PVP XL 10 (Crospovidone)**

L'USP32-NF27 décrit la crospovidone comme un homopolymère synthétique interliné insoluble dans l'eau de la N-vinyl-2-pyrrolidinone. Une détermination exacte du poids moléculaire n'a pas été établie en raison de l'insolubilité du matériau.

Crospovidone est une poudre hygroscopique de couleur blanche à crème blanche, finement divisée, libre, pratiquement sans goût, sans odeur ou presque inodore.

- **Formule chimique de crospovidon** : 1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer [9003-39-8], (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub> >1 000 000.

✓ **Stéarate de Magnésium**

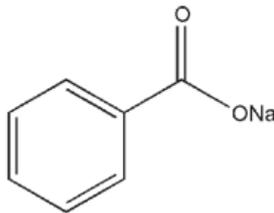
- **Formule chimique** :  $C_{36}H_{70}MgO_4$ .
- **Masse moléculaire** : 591.24 g/mol.

Le stéarate de magnésium est une poudre très fine, légèrement blanche, précipitée ou moulée, impalpable de faible densité en vrac, ayant une faible odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau.

✓ **Benzoate de Sodium**

- **Formule chimique** :  $C_7H_5NaO_2$ .
- **Masse moléculaire** : 144.11 g/mol

- **Structure chimique**

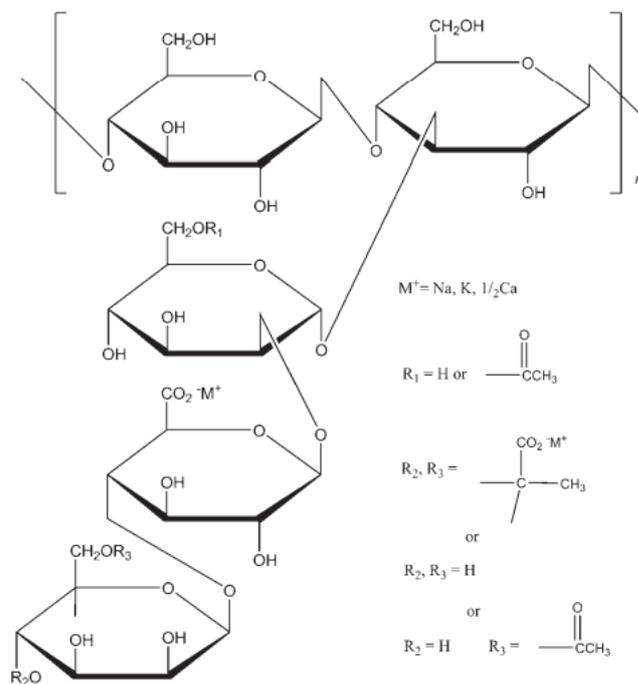


Le benzoate de sodium se présente sous forme de poudre blanche granulaire ou cristalline, légèrement hygroscopique. Il est sans odeur, ou avec une faible odeur de benzoïne et a un goût sucré et salé désagréable.

✓ **Gomme xanthane**

- **Formule chimique** :  $(C_{35}H_{49}O_{29})_n$ .

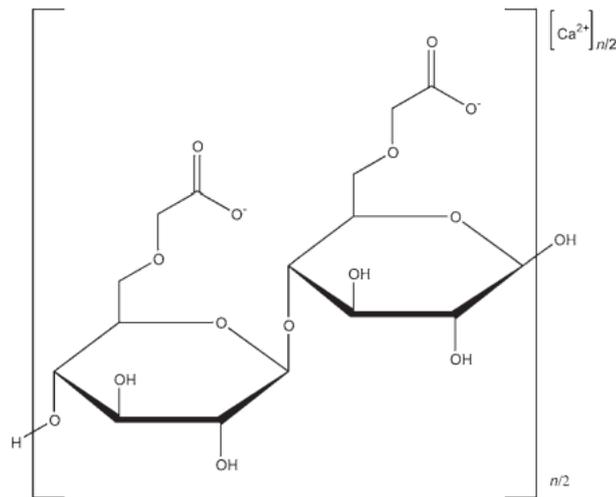
- **Structure chimique**



La gomme de xanthane se présente sous la forme d'une poudre fine de couleur crème ou blanche, inodore, librement coulissante. C'est un agent de gelage ; agent de stabilisation ; agent suspensif ; agent à libération soutenue ; agent d'augmentation de la viscosité.

### ✓ Carboxyméthylcellulose Sodium (CMC Na)

#### - Structure chimique



Le calcium de la carboxyméthylcellulose se présente sous la forme d'une poudre blanche à jaune blanche, hygroscopique et sans odeur.

C'est un agent d'émulsion ; agent de revêtement ; agent stabilisant ; agent suspensif ; comprimé et capsule désintégrant ; produit d'augmentation de la viscosité ; agent d'absorption de l'eau.

✓ **Arome d'abricot** : Agent aromatisant.

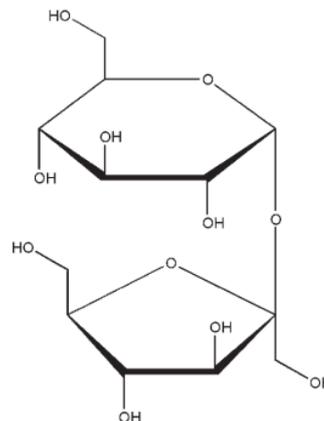
✓ **Arome de fraise** : Agent aromatisant.

✓ **Saccharose** :

- **Formule chimique** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ .

- **Masse moléculaire** : 342.30 g/mol.

#### - Structure chimique



Le saccharose est un sucre obtenu à partir de la canne à sucre (*Saccharum officinarum* Linne' (Fam. Gramineae)), de la betterave sucrée (*Beta vulgaris* Linne' (Fam. Chenopodiaceae)), et d'autres sources. Il ne contient pas de substances ajoutées. Le saccharose se présente sous forme de cristaux incolores, de masses ou de blocs cristallins, ou de poudre cristalline blanche ; il est inodore et a un goût sucré. C'est une base de confiserie ; agent de revêtement ; aide à la granulation ; agent suspensif ; agent édulcorant ; liant pour comprimés ; diluant pour tablettes et capsules ; agent thérapeutique ; agent d'augmentation de la viscosité.

### ***1.7 Contrôle de qualité***

Le rôle du laboratoire de vérification de la qualité des produits est crucial dans le secteur pharmaceutique. Il est essentiel que le laboratoire de contrôle de la qualité respecte une partie importante des réglementations actuelles en matière de bon processus de fabrication (BPF).

#### **1.7.1 Définition**

Selon le dictionnaire, le terme "contrôle de la qualité" désigne la vérification et la gestion du niveau d'excellence des procédés et des produits. Dans le domaine de la pharmacie, il mentionne un système d'inspection et de contrôle qui englobe la production. Avant d'être commercialisé, chaque médicament doit être évalué et distribué. Le but principal de ces opérations consiste à fabriquer des médicaments plus efficaces, sécurisés et raffinés. La vérification de la qualité garantit au médecin, au pharmacien et au consommateur que le produit offert est homogène et répond à l'objectif visé [34]. Selon l'OMS, le contrôle de la qualité désigne toutes les actions entreprises pour assurer l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique donné.

#### **1.7.2 Objectifs**

Selon la FDA, le contrôle de la qualité dans l'industrie pharmaceutique a pour objectif principal d'évaluer les médicaments à leurs différentes étapes de production, afin de s'assurer qu'ils sont capables de passer à l'étape suivante et de libérer le processus de fabrication conformément aux réglementations et aux spécifications nécessaires pour la consommation.

Les vérifications en laboratoire sont indispensables pour respecter les bonnes pratiques de fabrication et les réglementations BPF en définissent les exigences.

L'inspection au laboratoire peut se limiter à des questions spécifiques, ou elle peut englober une évaluation complète de la conformité du laboratoire aux BPF. Au moins une évaluation

complète du BPF devrait être effectuée tous les deux ans par chaque laboratoire de contrôle de la qualité pharmaceutique, conformément à l'obligation légale d'inspection.

### I.7.3 Contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique

L'échantillonnage, les spécifications et les essais font partie des procédures de contrôle de la qualité. Il s'assure que les matériaux ne sont pas utilisés et que les produits n'ont pas été dispensés, jusqu'à ce que leur qualité soit confirmée pour respecter les normes internationales [35].

Différentes techniques de contrôle de la qualité peuvent être utilisées et sont classées comme suit :

✓ **Contrôle physico-chimique** : les propriétés physicochimiques sont essentielles pour Déterminer les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament. Il est donc essentiel de surveiller ces caractéristiques tout au long de la fabrication. Le contrôle physique-chimique comprend : un contrôle des ingrédients, de l'emballage et du produit final.

✓ **Contrôle toxicologique** : L'évaluation de la sécurité et de la toxicologie des Médicaments est essentielle pour assurer la qualité d'un médicament. La compréhension des effets fonctionnels et anatomiques de l'administration consécutive d'un médicament est essentielle avant de le commercialiser.

✓ **Contrôle microbiologique** : La présence de microbes constitue un défi dans le domaine De la pharmacie pour différentes raisons. Le contrôle de la qualité est primordial pour assurer et maintenir une qualité hygiénique optimale de ses produits, afin de minimiser les pertes de matériaux et les dépenses.

Au cours de chaque étape du processus, le département de contrôle de qualité assure la qualité de tous les produits fabriqués :

#### ✓ **Contrôle de la qualité des matières premières**

La qualité des matières premières est vérifiée par de nombreux tests, tels que les tests d'identité, de pureté et de contenu. Les tests sont réalisés en respectant les règles de la pharmacopée.

#### ✓ **Contrôle de la qualité du produit intermédiaire**

Après le mélange, la qualité de la poudre est vérifiée pour les poudres destinées à la suspension orale.

L'ingrédient actif est mélangé avec les autres matières premières au début de la production. Après le mélange, il est essentiel de vérifier la qualité de la poudre pour évaluer la qualité d'un produit.

Le processus de contrôle suit l'ordre suivant : prélèvement, vérification et tests. En prenant en considération les caractéristiques du produit en cours de traitement, en vue de sa libération ou de son rejet, de son traitement ultérieur et de sa trace.

### ✓ **Contrôle de la qualité du produit final**

On surveille la qualité du produit final en se conformant aux règlements et aux exigences du BPF et de la pharmacopée. Ce contrôle comprend des tests physico-chimiques et microbiens qui sont effectués par les employés professionnels du laboratoire.

Les essais suivants sont réalisés sur toutes les méthodes de dosage étudiées :

- Aspect ;
- Identification par chromatographie en couche mince (CCM) ;
- Volume reconstituée ;
- Poids de la poudre ;
- Ph ;
- Teneur en eau ;
- Dosage par chromatographie en phase liquide (HPLC) ;
- Analyse microbienne.

## Chapitre II : Matériels et Méthodes

Dans ce second chapitre nous allons présenter l'ensemble du matériel utilisés, ainsi que, les protocoles opératoires entretenus afin de remédier au problème d'homogénéité en titre du principe actif (amoxicilline), présenté dans une forme galénique poudre sous le nom commercial AMOXYPEN®, produit par la filial Antibiotical du groupe SAIDAL sis à Médéa (Algérie).

### II.1 Matériels

**Tableau II.1.** Équipements utilisés pour la production de la poudre pour suspension orale AMOXYPEN®.

| Équipement                 | Principe de travail  | Figure  |
|----------------------------|--|---|
| <b>Mélangeur Convectif</b> | Il se compose d'une coquille ou d'un récipient statique vertical, dans lequel les poudres sont circulées par une lame rotative, une palette ou une vis. La vitesse de rotation peut aller de 20 à 60 tr/min pour une capacité de réservoir qui va de simples litres à des dizaines de m <sup>3</sup> . |  <p><b>Figure II.1.</b> Mélangeur Convectif.</p> |
| <b>Mélangeur à ruban</b>   | C'est un mélangeur léger, utilisé principalement pour mélanger des éléments en poudre prétraités, tels que les granules séchés et les poudres préséchées. Un mélange solide est obtenu lorsque la force de coupe élevée n'est pas désirée.   |  <p><b>Figure II.2.</b> Mélangeur à ruban.</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Compacteur<br/>(Alexanderwerk)</b></p>  | <p>La poudre passe par un système d'alimentation pour être façonnée en comprimés par une presse à rouleaux. La trémie est alimentée par un système d'alimentation horizontal, où la poudre est transportée par une vis sans fin.</p> |  <p><b>Figure II.3.</b> Compacteur.</p>          |
| <p><b>Tamiseuse<br/>(WESTON)</b></p>          | <p>Les tamis circulaires sont utilisés pour tamiser les poudres pharmaceutiques et les formes solides en général. Il utilise un auto-tamiseuse pour assurer un résultat satisfaisant.</p>  |  <p><b>Figure II.4.</b> Tamiseuse.</p>          |
| <p><b>Machine de dosage<br/>(Hitimon)</b></p> | <p>C'est une machine utilisée dans l'emballage de la poudre AMOXYPEN® pour usage suspension orale. La poudre est chargée d'un Trémie supérieure. Puis les flacons sont chargés de poudre et fermé.</p>                               |  <p><b>Figure II.5.</b> Machine de dosage.</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Cartonneur</b><br/>(ZANASIW4404C)</p>  | <p>C'est une machine d'emballage qui forme la boîte du médicament après avoir placé le flacon ou la plaquette à l'intérieur avec la notice</p> |  <p><b>Figure II.6.</b> Cartonneur.</p>  |
| <p><b>Vignetteuse</b><br/>(AVERYW4401C°)</p> | <p>Cette machine place la vignette adhésive sur la boîte du médicament lorsqu'elle quitte la machine à cartonner.</p>                          |  <p><b>Figure II.7.</b> Vignetteuse.</p> |

✓ **Équipement de contrôle de la qualité**

Les différents équipements utilisés pour vérifier la qualité du produit pharmaceutique sont exposés dans le tableau ci-dessous :

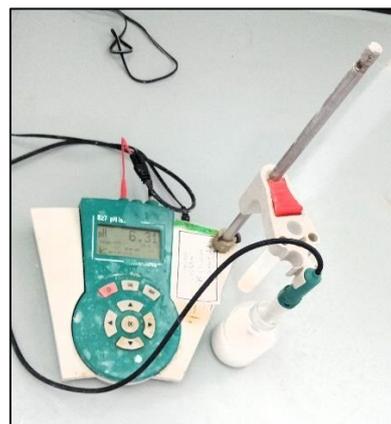
**Tableau II.2.** Équipements utilisés dans le contrôle qualité d'AMOXYPEN® poudre pour suspension orale.

| Équipement   | Description  | Figure  |
|--|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>HPLC</b><br/><b>(SHIMADZU)</b></p> | <p>L'HPLC est une méthode d'analyse quantitative et qualitative, qui est basée sur la détermination du temps de rétention qui diffère d'un composé à un autre, elle nous permet de quantifier et d'identifier les molécules organiques même à de très faibles concentrations.</p> <p>On l'utilise afin d'identifier les composés, de caractériser les liaisons moléculaires, de vérifier la pureté des produits et de quantifier les molécules.</p> <p>Une phase mobile est un solvant utilisé pour dissoudre un échantillon d'un mélange soluble. Le mélange est transporté par le solvant à travers un solide connu sous le nom de phase stationnaire (<b>gel de silice [SiO<sub>2</sub>-x/2(OH)x] n (H<sub>2</sub>O<sub>p</sub>)</b>)</p> <p>Les colonnes de type C18 sont les plus fréquentes.</p> |  <p style="text-align: center;"><b>Figure II.8.</b> HPLC.</p> |

**pH mètre  
(Metrohm)**

Il évalue l'activité des ions hydrogène présents dans des solutions d'eau. Il permet de déterminer si une solution est acide ou alcaline. L'exprimant en termes de pH.

On le nomme parfois « pH-mètre potentiométrique » Parce qu'il évalue le potentiel de variation électrique entre une électrode de pH et une électrode de référence.



**Figure II.9.** pH mètre.

**Karl Fischer  
(Metrohm)**

La méthode de titrage Karl Fischer permet de mesurer précisément la quantité d'eau à des niveaux allant de quelques ppm à la quasi-saturation.



**Figure II.10.** Karl Fischer.

- Réactifs

**Tableau II.3.** Réactifs utilisés dans l'analyse de l'AMOXYPEN® poudre pour suspension orale.

| Produits    | Fournisseur   | Caractéristique physico-chimiques  |
|-------------|---|--|
| HCL 0,1N    | A Calibre Scientifique<br>Company<br><br>HUBERLAB<br><br><a href="mailto:info@huberlab.ch">info@huberlab.ch</a> | <b>Densité :</b> 1,00g/<br><b>pH :</b> 1,2 (, 20°C).<br><b>Concentration en quantité de substance :</b> 0.0995 - 0.1005 mol/L<br><b>Incertitude de mesure :</b> +/- 0.0003.  |
| Méthanol    | EMPLURA®  | <b>Masse molaire :</b> 32.04 g/mol ;<br><b>Point d'ébullition :</b> 64.5 °C (1013 hPa) ;<br><b>Densité :</b> 0.792 g/cm <sup>3</sup> (20 °C) ;<br><b>Point d'éclair :</b> 9.7 °C ;<br><b>Catégories de danger :</b> facilement inflammable et toxique.   |
| Chloroforme | SCHARLAU  | <b>Densité :</b> 1,47 ;<br><b>Solubilité dans l'eau :</b> (20 °C) : 8 g/l ;<br><b>Point de fusion :</b> -63 °C ;<br><b>Point d'ébullition :</b> 61 °C ;<br><b>Température d'allumage :</b> 982 °C ;<br><b>Pression de vapeur :</b> (20° C) 213 hPa ;<br><b>Viscosité :</b> (20 °C) 0,56 mPas ;<br><b>Pureté :</b> 99,8+ %. |

|                 |                 |   |
|-----------------|-----------------|---|
| <p>Pyridine</p> | <p>EMPLURA®</p> | <p><b>Point d'ébullition :</b> 115 °C<br/>(1013 hPa) ;</p> <p><b>Densité :</b> 0.98 g/cm<sup>3</sup><br/>(20 °C) ;</p> <p><b>Point d'éclair :</b> 20 °C ;</p> <p><b>pH :</b> 8.81 à 20 °C ;</p> <p><b>Solubilité :</b> 1000 g/l soluble<br/>dans l'eau.</p> |
|-----------------|-----------------|---|

## II.2 Méthode

### II.2.1 Méthodes de fabrication

La poudre AMOXYPEN® pour suspensions orale est fabriquée en mélangeant le principe actif (amoxicilline) avec divers excipients sous forme solide, sans aucun apport de température ou de source de chaleur.



(A)

(B)

**Figure II.11.** (A) Mélangeur à l'échelle pilot, (B)Mélangeur en hélice.

### ✓ Vérifications à effectuer avant la fabrication

A l'échelle industrielle avant de débiter la production ou de mettre en marche les machines, il est nécessaire de :

- Vérifier la présence de la fiche signalétique correspondant au produit qui devrait être produit à l'intérieur du local ;
- Vérifiez que les services sont disponibles (eau douce et azote) ;
- Assurer le bon fonctionnement du système d'injection de poudre, sinon le chef d'équipe doit le mettre en marche avant de commencer la production ;
- Assurer le nettoyage adéquat de tous les équipements et matériaux (le mélangeur, le balancier, le tamis agitateur, la vis sans fin et la trémie) ;
- Assurez-vous que l'étiquette verte est présente sur tous les emballages des matières premières, ce qui démontre la qualité des matériaux utilisés. Par la suite, ces éléments sont déplacés du couloir vers l'intérieur de la zone de pondération à évaluer ;
- Évaluer les résultats de la pondération des matériaux en comparant les résultats avec le formulaire de commande ;
- Prévenir le fabricant en charge de toute non-conformité liée à l'emballage, aux étiquettes et au poids des matériaux ;
- Disposer d'un sac en polyéthylène dans chaque baril afin de collecter le mélange.  
En mentionnant : la spécialité, la date, la phase de préparation, le lot, le numéro du conteneur, le poids brut et le nom de l'exploitant responsable de l'opération, il est envisageable de les différencier.

### ✓ Étapes de fabrications

Les poudres AMOXYPEN® pour suspension orale sont fabriquées en trois étapes essentielles : Tamisage des poudres, mélange du principe actif avec les excipients et la dernière étape c'est le conditionnement et l'expédition.

Les excipients qui seront mélangés avec l'amoxicilline trihydratés sont les suivants :

- Gomme xanthane ;
- Aerosil 200 ;
- Stéarate de Magnésium ;
- Carboxyméthylcellulose Sodium (CMC Na) ;
- PVP XL 10 ;
- Benzoate de sodium ;
- Arôme de Fraise ;
- Arôme d'abricot ; Saccharose.

### A. Mélange initial

Au cours de notre expérience, notre objective est d'améliorer l'homogénéité de la poudre AMOXYPEN®, en modifiant le protocole de préparation en utilisant une poudre d'amoxicilline sans compactage pour un dosage optimal de 125mg d'amoxicilline ,3.

La poudre d'amoxicilline est mélangée avec le stéarate de magnésium pendant 5 minutes dans un mélangeur convectif pour faciliter l'écoulement lors du compactage.



Figure II.12. Mélange initial.

### B. Compactage

La technique de compactage est une méthode de granulation sèche, qui consiste à comprimer une substance pour obtenir des compacts de grande densité, qui seront ensuite broyés et calibrés. Le compacteur à rouleaux est le type de compacteur employé lors de cette procédure. Il se compose de trois unités principales : l'unité d'alimentation, l'unité de compactage et l'unité de granulation. On l'emploie afin de comprimer les poudres fines entre deux rouleaux contrarotatifs et de presser les matières premières dans un état solide compact.

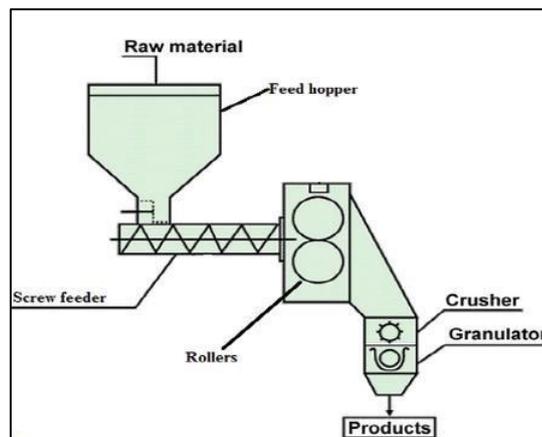


Figure II.13. Compactage des rouleaux.

L'opération de compactage s'effectue en trois étapes :

- Le déplacement de la poudre entre les rouleaux ;
- La poudre est compactée afin d'obtenir des plaquettes ;
- Découper des plaquettes afin d'obtenir des granules.

On peut réaliser l'étape de routage par gravité ou par l'utilisation d'une vis d'alimentation et d'une vis de bourrage (une vis sans fin). Dans cette situation, on utilise les vis d'Archimède. Une fois que la poudre a traversé les rouleaux, elle passe ensuite à travers une première grille, dont le diamètre est de 5mm avec une vitesse de 3tr/min, afin de se compacter en plaquettes. Enfin, la poudre traverse le maillage de la deuxième grille, d'un diamètre de 0,5mm avec une vitesse de 5tr/min, pour après se transformer en une poudre compacte.



**Figure II.14.** Plaquettes formées par compactage.

On collecte la poudre compacte dans des fûts préalablement préparés, pour la transférer au poste de tamisage.

### ***C. Tamisage***

Le processus de tamisage consiste à faire passer un produit solide ou une suspension à travers un tamis, pour but de séparer ou d'effectuer une analyse granulométrique.

#### **- Méthode**

Une fois que nous remplissons les fûts avec de la poudre compactée, chaque baril sera disposé d'un tamis avec une grille de 1mm. Nous récupérons la poudre tamisée qui est plus petite que 1mm pour la mettre dans le compacteur, un mélange constituant 75% d'amoxicilline poudre fine et de 25% d'amoxicilline poudre compactée.



**Figure II.15.** Tamiseuse.

### ***D. Mélange***

Trois types de formulations (mélanges) ont été réalisées au cours de notre étude, notre démarche se base sur la non variation de la quantité des excipients, on opte seulement à la variation des teneurs en principe actif, on présente ci-dessous les différentes proportions utilisées pour les trois formulations réalisées :

- 1. 75% d'amoxicilline poudre fine + 25% d'amoxicilline poudre compactée ;**
- 2. 50% d'amoxicilline poudre fine + 50% d'amoxicilline poudre compactée ;**
- 3. 25% d'amoxicilline poudre fine + 75% d'amoxicilline poudre compactée.**

Ce médicament est fabriqué à partir d'un mélange à faible cisaillement car l'amoxicilline c'est un principe actif sensible à l'humidité et à la température élevée.

### **✓ Prémélange A**

Après avoir terminé l'étape du tamisage :

- On met une quantité de saccharose tamisé avec stéarate de magnésium ;
- On mélange une quantité de saccharose avec une quantité suffisante de stéarate de magnésium ;
- Une autre quantité de saccharose tamisé est mélangée avec Aerosil 200.

Qui sont ensuite chargés dans un double sac d'éthylène, le sac est légèrement gonflé avec de l'azote et fermé hermétiquement avec du ruban, le contenu du sac est alors agité manuellement pendant 5 à 10 minutes.



**Figure II.16.** Prémélange A.

### ✓ Prémélange B

Une fois que le prémélange A est prêt, on rajoute le reste des excipients, qui sont :

- Gomme xanthane ;
- Carboxyméthylcellulose Sodium ;
- PVP XL10 ;
- Benzoate de sodium.

Qui sont mis à nouveau dans un sac, est agité manuellement pendant 5min puis on ajoute les arômes qui sont :

- Arôme de fraise ;
- Arôme d'abricot.

Et on agite encore pendant 5 min.

### ✓ Mélange final

Pour passer à l'échelle industrielle, nous devons :

- Transférer les fûts de matières premières dans la salle de mélange ;
- Vérifier l'identité des fûts selon la fiche signalétique ;
- Mettre le mixeur sous tension ;
- S'assurer que la soupape de décharge du mélangeur est fermée ;
- Ouvrir la vanne d'injection de poudre du mélangeur et le robinet de la vanne de sécurité du mélangeur, et la vanne de refroidissement ;
- Ouvrir le couvercle du trou, à l'échelle pilote puis le mélangeur est chargé.
- Allumer le mélangeur et on ajoute du prémélange A, 50% de pré mélange B et une quantité de P.A. amoxicilline  $3H_2O$  fin et une quantité de P.A. compacter après on agite pendant 5min à la fin on ajoute le reste de prémélange B et continuer à mélanger pendant 5min, 10min et 15min.



**Figure II.17.** Mélange final.

- Des prélèvements sont effectués pendant différentes périodes et à partir de trois endroits différents (en haut, au milieu et en bas du mélangeur) ;
- A la fin du procédé du mélange un refroidissement est effectué ;

Les échantillons collectés sont ensuite analysés pour vérifier la conformité et si le résultat de l'analyse est conforme, les formulations effectuées seront transportées dans des barils fermés à l'aide d'un transpalette vers la zone de stockage.



**Figure II.18.** Prélèvement de l'échantillon.

### ***E. Conditionnement***

La poudre AMOXYPEN® pour suspension orale, est conditionnée dans des flacons transparents avec un volume de 60ml, à différentes doses (125mg, 250mg et 500mg).

#### **✓ Dosage**

- L'emballage de ces poudres commence à partir de la machine de dosage qui doit être allumée vide au 2 à 4 minutes à l'avance ;
- Après cela, les barils chargés de poudre sont vérifiés et vidés à l'intérieur de la trémie Inférieure
- La table tournante est allumée et les flacons sont remplis, nous procédons à la vérification de certains flacons prélevés pour vérifier la dose, le volume et le plafonnement ;
- Les trémies sont remplies régulièrement jusqu'à ce que toute la quantité de la poudre soit Finie ;
- Enfin un nettoyage à l'aide d'une serviette humide est effectué.

### ✓ **Cartonnage**

Les flacons sont étiquetés puis transférés à la salle de conditionnement par une ceinture de transfert, qui notifie la cellule de détection qui envoie un signal au conteneur.

Les cartons sont généralement livrés à plat et empilés ensemble. Plus tard, une machine forme à l'aide d'un bras d'aspiration et replie le fond à l'intérieur. Après avoir placé les flacons à l'intérieur du carton, il est fermé avec une bande adhésive et une vignette est placée dessus puis mis dans de grandes boîtes en carton et stockés dans la salle de stockage pour les distribués plus tard.



**Figure II.19.** Salle de conditionnement.

## **II.2.2 Méthode de contrôle qualité**

### **II.2.2.1 Échantillonnage**

L'échantillonnage comprend les opérations conçues pour sélectionner une portion d'un produit pharmaceutique à des fins définies. La procédure d'échantillonnage doit être adaptée à l'objet de l'échantillon, au type de contrôles à appliquer aux échantillons et au matériau à échantillonner [36].

### **II.2.2.2 Méthodes de contrôles de la qualité d'AMOXYPEN®(PPS)**

#### **A. Contrôle qualité des matières premiers**

#### ✓ **Contrôle qualité de principe actif (amoxicilline trihydratée)**

Le suivi de l'API constitue la première étape dans la vérification de la qualité de tout médicament. Ce contrôle comprend une multitude de tests qui sont expliqués dans l'USP : pH, Aspect....., Les résultats de ces essais doivent être conformes aux propriétés physicochimiques du principe actif.

#### - **Contrôle organoleptique**

Dans ce contrôle, l'analyseur doit vérifier l'apparence et la solubilité de la substance.

#### - **Identification**

L'amoxicilline trihydratée est identifiée par chromatographie sur couche mince (CCM)

### Mode de fonctionnement :

Deux solutions sont préparées : la première contient 5 µl de solution standard d'amoxicilline avec 0,1N de HCl, tandis que la seconde contient 4mg/ml de la dispersion aqueuse de l'échantillon considéré avec 0.1N d'HCl.

Chaque solution doit être laissée se reposer pendant 10 minutes sur une couche de 0,25 mm de gel de silice chromatographique.

Le système de solvant utilisé comprend le méthanol, le chloroforme, la pyridine et l'eau.

### Teneur en eau (Karl Fisher titration)

Il est déterminé sur 100mg d'amoxicilline trihydratée en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Teneur en eau} = \frac{V.F}{m} .100.....1$$

**V** : volume de solution de Karl Fisher en ml ;

**F** : Facteur Karl Fisher de solution en mg/ml ;

**M** : Masse de l'échantillon en mg.

La limite de la teneur d'eau entre 11,5%et 14,5%.

#### ✓ **Contrôle qualité des excipients**

Les excipients doivent également être analysés, dans un premier temps, il y a les tests organoleptiques qui incluent l'aspect et la solubilité, puis l'identification et le dosage à l'aide de la spectrométrie et de l'HPLC.

#### ✓ **Contrôle qualité des emballages**

Le principal objectif de la vérification des emballages est de contrôler l'apparence et la qualité des flacons et des bouchons utilisés dans l'emballage primaire de différentes formes de dosage. L'identification et les tests physicochimiques sont inclus dans ce contrôle.

### *B. Contrôle qualité en cours de fabrication*

Lors de la fabrication des poudres pour suspension orale, il est essentiel de procéder à certains tests de contrôle de la qualité au laboratoire d'inspection, tels que :

#### ✓ **Dosage de principe actif**

On utilise la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) pour identifier le principe actif.

❖ **Conditions chromatographiques :**

- **Colonne C18 :** 4mm × 250 mm ;
- **Débit :** 1,5ml/min ;
- **Longueur d'onde :**  $\gamma = 23$  ;
- **Volume d'injection :** 10  $\mu$ l.

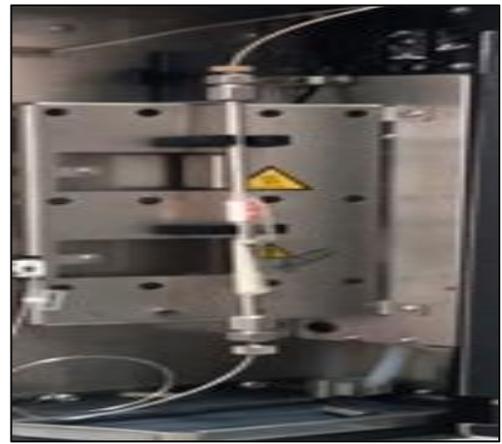


Figure II.20. Colonne C18.

❖ **Préparation de diluent**

La quantité de phosphate de potassium KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> est ajoutée à 13,6g dans une fiole de 2000ml, dissoute avec de l'eau distillée et le pH est ajusté à 5 ± 0,1 en utilisant du KOH à 45% ensuite, on l'eau distillée est ajoutée jusqu'à ce que nous atteignons un volume de 2000 ml.

❖ **Préparation de la phase mobile**

Il est composé d'un diluant à 96% et d'acétonitrile à 4%. On les mélange et on les filtre à l'aide un filtre à membrane de 0,45  $\mu$ m, puis on les gaze.



Figure II.21. Préparation de la phase mobile.

❖ **Préparation de la solution standard**

On pèse exactement 120mg d'amoxicilline standard dans une fiole de 100ml, et on les dissout dans le diluant et agiter.



Figure II.22. Amoxicilline 3H<sub>2</sub>O

❖ Préparation de la solution échantillon

- On pèse 20g d'échantillon ;
- On le dissout dans le diluent en complétant jusqu'au trait de jauge avec le même solvant et agiter ;
- On extrait 10 ml de la solution précédente en agitant une fiole de 50 ml de diluent ;
- On filtre la solution à l'aide d'un filtre seringue de 0,45µm ;
- Injecte les solutions finales du standard et échantillon et lire les surfaces.

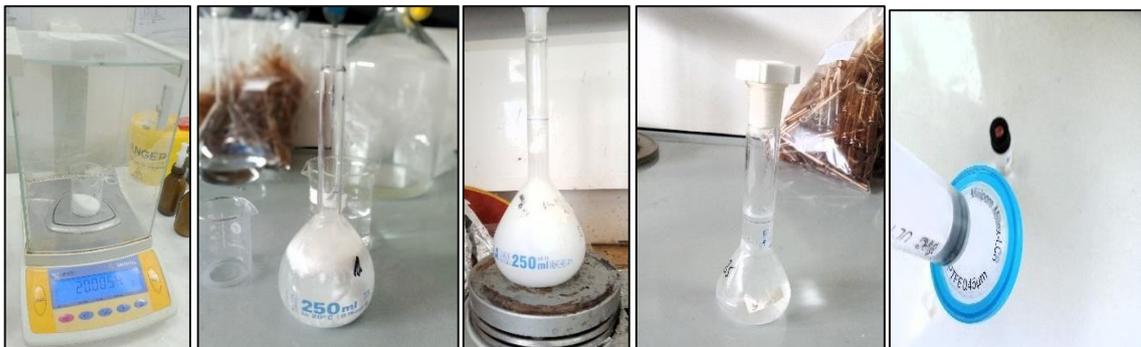


Figure II.23. Préparation de la solution échantillon.

❖ Formule de calcul

On injecte et lire les zones de la solution standard et de l'échantillon, puis calculer le titre selon ce qui suit :

$$\text{Titre (\%)} = \frac{S_e}{S_{st}} \cdot \frac{C_{st}}{C_e} \cdot \text{Puiss (st)} \cdot \frac{20}{1,5} \dots\dots\dots \text{Equation 1}$$

**S<sub>e</sub>** : Surface de l'échantillon ;

**S<sub>st</sub>** : Surface de standard de référence ;

**Puiss (st)** : Puissance en mg/mg du standard de référence ;

$C_{st}$ : Concentration de standard de référence en mg/ml ;

$C_e$ : Concentration de l'échantillon en mg/ml.

Le titre est limité entre 112,5 et 150 mg/5ml en amoxicilline trihydrate.

✓ **Exemple de calcul du titre d'amoxicilline estimé par HPLC**

$$\text{Titre} = \frac{11885190,2}{10208357,7} \cdot \frac{60,2}{50} \cdot \frac{250}{20003,5} \cdot \frac{50}{10} \cdot \frac{20}{1,5} \cdot 0,86581 \cdot 125 = 126,401 \text{ mg/5ml}$$

**C. Contrôle qualité de produit fini**

Avant la commercialisation de l'AMOXYPEN®, des tests physico-chimiques sont nécessaires pour évaluer la qualité du médicament.

❖ **Aspect**

Flacon en verre transparent contenant une poudre blanche, homogène à odeur caractéristique.

❖ **Identification du principe actif par (CCM) et teneur en eau (Karl Fisher titration)**

On suit le même protocole, que celui utilisé pour la matière première.

$$\text{Teneur en eau} = \frac{V.F}{m} \cdot 100 \dots \dots \dots \text{Equation 2}$$

**V** : volume de solution de Karl Fisher en ml ;

**F** : Facteur Karl Fisher de solution en mg/ml ;

**M** : Poids de l'échantillon en mg.

✓ **Exemple de calcul de Karl Fisher**

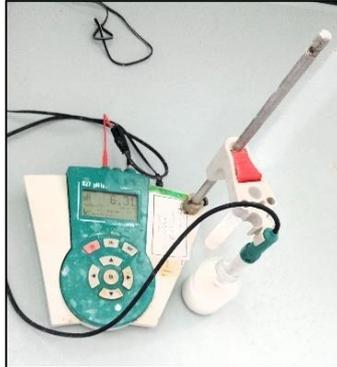
$$\text{Teneur en eau} = \frac{5,0,0,32}{113,1} \cdot 100 = 1,414 \%$$



**Figure II.24.** Test Karl Fisher.

❖ **pH**

Le pH dans le flacon doit être compris entre 5 et 7,5.



**Figure II.25.** pH mètre.

❖ **Volume reconstitué**

Le volume de la suspension dans le flacon doit être 60 ml.



**Figure II.26.** Volume reconstitué.

❖ **Poids moyenne**

Le poids de la poudre dans le flacon doit être compris entre 18g et 22g.



**Figure II.27.** Poids moyen.

❖ **Dosage par (HPLC)**

La méthode de dosage utilisée lors du contrôle en cours de fabrication est adoptée, la différence réside dans la préparation de la solution échantillon et la formule de calcul.

✓ **Préparation de la solution échantillon**

- On reconstitue la suspension dans le flacon ;
- On verse 2ml de la suspension orale dans une fiole de 50ml ;
- On la dilue et l'agite puis on la filtre à travers un filtre de 1µm.



**Figure II.28.** Préparation de la solution échantillon.

✓ **Formule de calcul**

$$T \text{ (mg/5ml)} = \frac{A_{ech} \cdot P_{std} \cdot P \cdot 5}{A_{std} \cdot 4} \dots\dots\dots \text{Equation 3}$$

$A_{ech}$ : Air du pic de l'échantillon ;

$A_{std}$ : Air du pic de standard de référence ;

$P_{std}$  : Poids du standard de référence ;

$P$  : Puissance en mg/mg du standard de référence.

Le titre en amoxicilline trihydratée doit être compris entre 112,5 et 150 mg/5ml.

### D. Contrôle microbiologique

La pharmacopée européenne (2008), considère que certaines suspensions orales ne sont pas forcément stériles.

Les tests microbiologiques sont réalisés pour détecter les causes ou les agents nocifs, afin de diminuer ou d'éliminer ces contaminations et garantir la sécurité, la stabilité, la pureté.

Les contrôles suivants sont utilisés pour évaluer la qualité microbiologique des poudres pour suspension orale AMOXYPEN® en tant que produits finis :

- Germe aérobies viables totaux ;
- Nombre total de moisissures et levure ;
- Enumération des micro-organismes spécifiés : Escherichia coli, par la méthode de recherche sur le milieu agar.

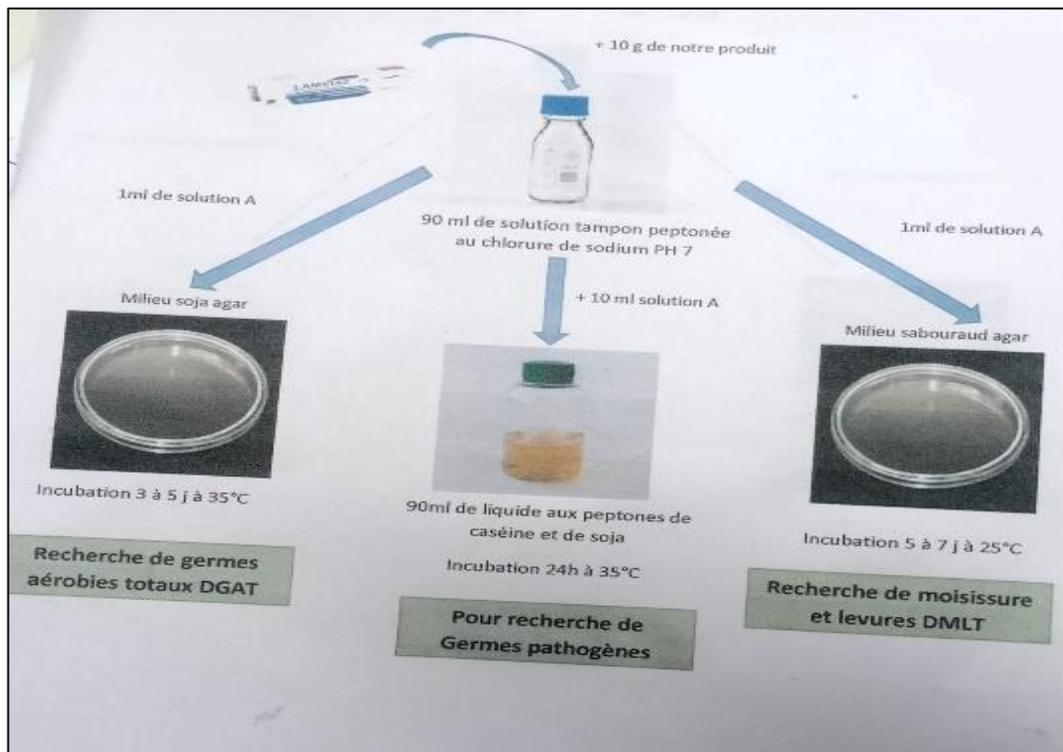


Figure II.29. Contrôle microbiologie.

#### ✓ Préparation d'échantillon

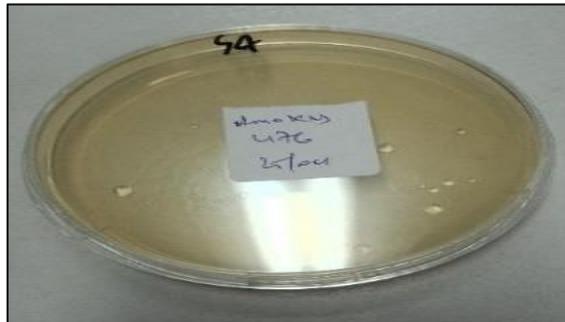
- Mise en place de l'échantillon et du matériel sous le capot et démarrer du flux laminaire ;
- Allumer la lampe UV pendant 20 minutes afin de procéder à la décontamination ;
- Eteignez la lampe UV une fois la décontamination terminée ;

- Pour préparer la dilution 1/10 « Solution A », on place 10g de la poudre de notre échantillon dans une bouteille de 90 ml contenant une solution tampon de peptonée avec du chlorure de sodium à pH 7.

### ❖ Germe aérobies viables totaux

#### Mode opératoire

Dans des plaques de boîtes à pétri contenant un milieu soja agar, nous avons inoculé en profondeur 1 ml de l'échantillon préalablement préparé appelé « Solution A », l'incubation a duré 5 jours à une température de 35°C. Une fois l'incubation terminée, les colonies ont été calculé en utilisant le compteur de colonies.



**Figure II.30.** Germe aérobies viables totaux.

### ❖ Nombre total de moisissures et levure

#### Mode opératoire

On prend 1 ml de l'échantillon « Solution A » pris dans des boites à pétri contenant le milieu Sabouraud agar. L'incubation a duré 7 jours à une température de 25°C. Après l'incubation, on a réalisé le comptage des colonies à l'aide du compteur de colonies.

### ❖ Recherche des micro-organismes spécifiés

Il s'agit de la recherche de certains micro-organismes et des germes pathogènes qui nécessitent l'utilisation des méthodes spécifiques très sélectives. Dans le cas de l'AMOXYPEN® poudre pour suspension orale, le micro-organisme pathogènes recherché est uniquement Escherichia coli.

#### Mode opératoire

Afin d'identifier les germe pathogènes Escherichia coli :

Une quantité de 10 ml de l'échantillon « Solution A » est prélevée et versée dans 90 ml de liquide contenant des peptones de caséine et de soja. Ensuite, il est incubé à une température de 35°C pendant 24 heures afin de garantir la revitalisation des bactéries.

## Chapitre III : Résultats et discussions

Dans ce dernier chapitre nous allons présenter les résultats des travaux expérimentaux réalisés, ainsi que, leurs interprétations.

Trois formulations ont été préparées en variant le type d'amoxicilline utilisé, ces dernières ont été ensuite analysées et étudiées sur le plan stabilité des suspensions préparées.

### *III.1 Résultats de contrôle des matières premières*

#### **III.1.1 Résultats de contrôle de principe actif**

Les résultats du contrôle du principe actif amoxicilline utilisé pour la préparation de la suspension orale AMOXYPEN® sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III.1.** Résultats du contrôle qualité pour le principe actif AMOXYPEN®.

| <b>Test</b>                               | <b>Spécification</b>  | <b>Résultats</b> |
|---|---|------------------|
| <b>Caractères</b>                         |   |                  |
| Aspect                                    | Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore  | Conforme         |
| Solubilité                                | Peu soluble dans l'eau et dans le méthanol ; Insoluble dans le benzène, dans le tétrachlorure de carbone et dans le chloroforme | Conforme         |
| <b>Identification</b>                     |   |                  |
| Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR | Le spectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence               | Conforme         |
| <b>Essai</b>                              |   |                  |
| Cristallinité                             | Cristalline   | Conforme         |
| Diméthylaniline                           | 20 ppm  | NA               |
| pH  | 3.50 à 6.00   | 4.85             |
| Teneur en eau (Méthode I)                 | 11.50% à 14.50%   | 12.86            |
| <b>Dosage</b>                             |   |                  |
| HPLC                                      | 900.00- 1050.00 µg/mg en amoxicilline sur base anhydre  | 1007.35          |

**III.1.2 Résultats du contrôle des excipients**

Le contrôle des excipients utilisés dans la forme de poudre pour suspension orale AMOXYPEN, repose sur les différents documents présentés par l'USP. Les résultats du contrôle de ces excipients sont présentés dans les tableaux suivants :

**Tableau III.2.** Résultats du contrôle de qualité des excipients utilisés dans la production des poudres pour suspensions orales.

| <b>Excipients</b>            | <b>Apparence</b>   | <b>Solubilité</b>   | <b>Référence</b> |
|------------------------------|--|---|------------------|
| <b>Aerosile 200</b>          | C'est une silice fumée sous-microscopique d'une taille de particule d'environ 15 nm. C'est une poudre légère, lâche, de couleur bleu-blanc, sans odeur, sans goût, amorphe | Pratiquement insoluble dans les solvants organiques, l'eau et les acides, à l'exception de l'acide hydrofluorique ; soluble dans des solutions chaudes d'hydroxyde alcalin. | USP              |
| <b>PVP XL 10</b>             | Une poudre<br>De couleur blanche   | Insoluble dans l'eau.   | USP              |
| <b>Stéarate de Magnésium</b> | C'est une poudre blanche avec une légère odeur.  | Insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et soluble dans l'alcool.  | USP              |
| <b>Benzoate de Sodum</b>     | Une poudre blanche, inodore, cristalline ou granulés.  | Librement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol.   | USP              |

|  |   |  |     |
|--|---|--|-----|
| <b>Gomme Xanthane</b>                            | La gomme de xanthane se présente sous forme de poudre fine de couleur crème ou blanche, sans odeur.                     | Pratiquement insoluble en éthanol et en éther ; soluble dans l'eau froide ou chaude.   | USP |
| <b>CMC<br/>Carboxyméthylcellulose<br/>Sodium</b> | C'est une poudre blanche, inodore et sans goût, hygroscopie après séchage   | Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éthanol (95%), l'éther, et toluène. Facilement dispersée dans l'eau à toutes les températures | USP |
| <b>Arome d'abricot</b>                           | L'odeur d'abricot et un goût sucré.   | Légèrement soluble dans l'eau  | USP |
| <b>Arome de fraise</b>                           | L'odeur de fraise et un goût sucré  | Légèrement soluble dans l'eau  | USP |
| <b>Saccharose</b>                                | Le saccharose se présente sous forme de cristaux incolores, de masses ou de blocs cristallins, blanche; il est inodore. | Pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'éthanol, propan-2-ol et il est très soluble dans l'eau                                   | USP |
| <b>Qualité</b>                                   | <b>Conforme</b>   | <b>Conforme</b>  |     |

### III.2 Modélisation de la formulation par les plans d'expérience

Nous avons choisi de réaliser la modélisation en utilisant la méthode des plans d'expériences afin d'améliorer les divers paramètres (taux de compactage, temps d'agitation, la position de prélèvement).

Les paramètres appelés facteurs en plans d'expériences, varient dans notre cas comme suit :

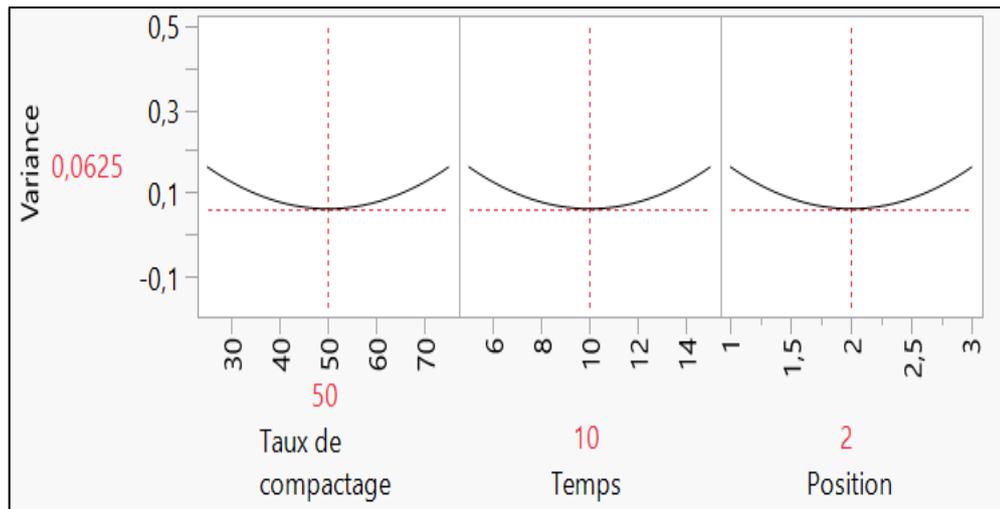
- Temps d'agitation : 5 minutes, 10 minutes et 15 minutes ;
- Position de prélèvement des échantillons (haut, milieu et bas) ;
- Le taux d'amoxicilline compactée (25 %, 50%, 75%) ;
- Pour la réponse on s'intéresse au titre d'amoxicilline qui doit être compris entre 112,5 et 150 mg/5ml.

Dans le **tableau III.3** nous présentons la matrice des essais donnés par le logiciel **jmp Statistical Discovery**, il représente les trois facteurs étudiés ainsi que leurs valeurs, 16 expériences sont à considérer.

**Tableau III.3.** Matrice des essais.

| Titre (mg/5ml) | Temps | Position | Taux de compactage | Essai |
|----------------|-------|----------|--------------------|-------|
| 141            | 10    | 3        | 50                 | 1     |
| 119,43         | 10    | 2        | 25                 | 2     |
| 118,98         | 10    | 2        | 50                 | 3     |
| 98,01          | 15    | 1        | 25                 | 4     |
| 118,98         | 10    | 2        | 50                 | 5     |
| 119,64         | 10    | 1        | 50                 | 6     |
| 143,55         | 5     | 3        | 75                 | 7     |
| 91,29          | 5     | 1        | 75                 | 8     |
| 97,74          | 15    | 3        | 25                 | 9     |
| 122,67         | 5     | 3        | 25                 | 10    |
| 119,91         | 10    | 2        | 75                 | 11    |
| 122,73         | 5     | 2        | 50                 | 12    |
| 142,23         | 5     | 1        | 25                 | 13    |
| 109,53         | 15    | 2        | 50                 | 14    |
| 80,22          | 15    | 3        | 75                 | 15    |
| 105,63         | 15    | 1        | 75                 | 16    |

Pour la modélisation en utilisant le logiciel **jmp Statistical Discovery** on a donc opté pour le plan optimal, la courbe obtenue pour l'analyse de la variance est représentée sur la **figure III.2**.



**Figure III.1.** Plans expérience optimaux.

- **Interprétation**

Selon le plan optimal présenté par le logiciel (**figure III.2**), on constate que la meilleure formulation est la deuxième formulation (50% d'amoxicilline poudre fine + 50% d'amoxicilline poudre compactée) agitée pendant 10 minutes avec un prélèvement à partir du milieu du flacon. Cependant, d'après les analyses physico-chimiques, on confirme que la suspension formée par cette formulation est homogène et que c'est elle qui donne les meilleurs résultats.

### ***III.3 Détermination du titre de l'amoxicilline dans différentes formulations par HPLC au cours de la formulation***

Les figures **III.3** et **III.4** représentent respectivement les chromatogrammes du standard et de notre formulation (formulation 1), les données statistiques des deux chromatogrammes sont représentées sur les tableaux **III.4.** et **III.5** (**voir equation 1 dans le chapitre matériel et méthodes**).

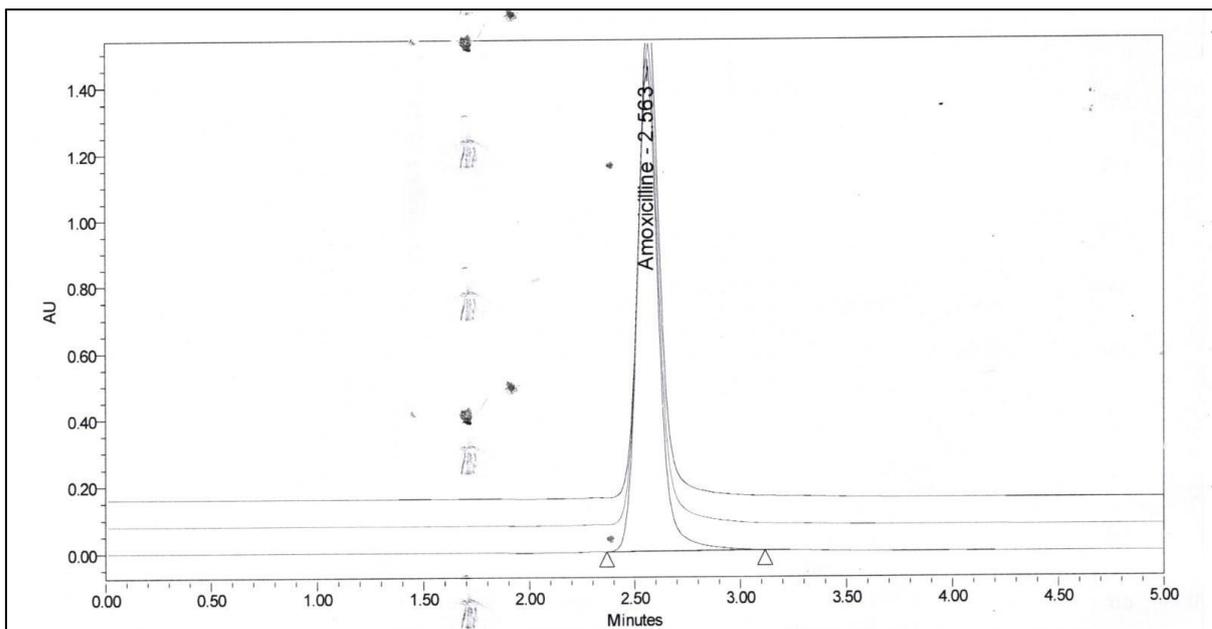


Figure III.2. Chromatogramme de standard.

Tableau III.4. Les statistiques de chromatogramme de standard.

|                | Nom de l'échantillon        | Flacon | Inj | Nom          | Rétention Durée (min.) | Zone              | % Zone | Hauteur |
|----------------|-----------------------------|--------|-----|--------------|------------------------|-------------------|--------|---------|
| 1              | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 1   | Amoxicilline | 2,563                  | 102224013         | 100,00 | 1453363 |
| 2              | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 3   | Amoxicilline | 2,569                  | 10176863          | 100,00 | 1455676 |
| 3              | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 2   | Amoxicilline | 2,565                  | 10224198          | 100,00 | 1442215 |
| <b>Moyen</b>   |                             |        |     |              | 2,566                  | <b>10208357,7</b> |        |         |
| <b>Std.Dev</b> |                             |        |     |              | 0,003                  |                   |        |         |
| <b>% RSD</b>   |                             |        |     |              | 0,11                   | 0,3               |        |         |

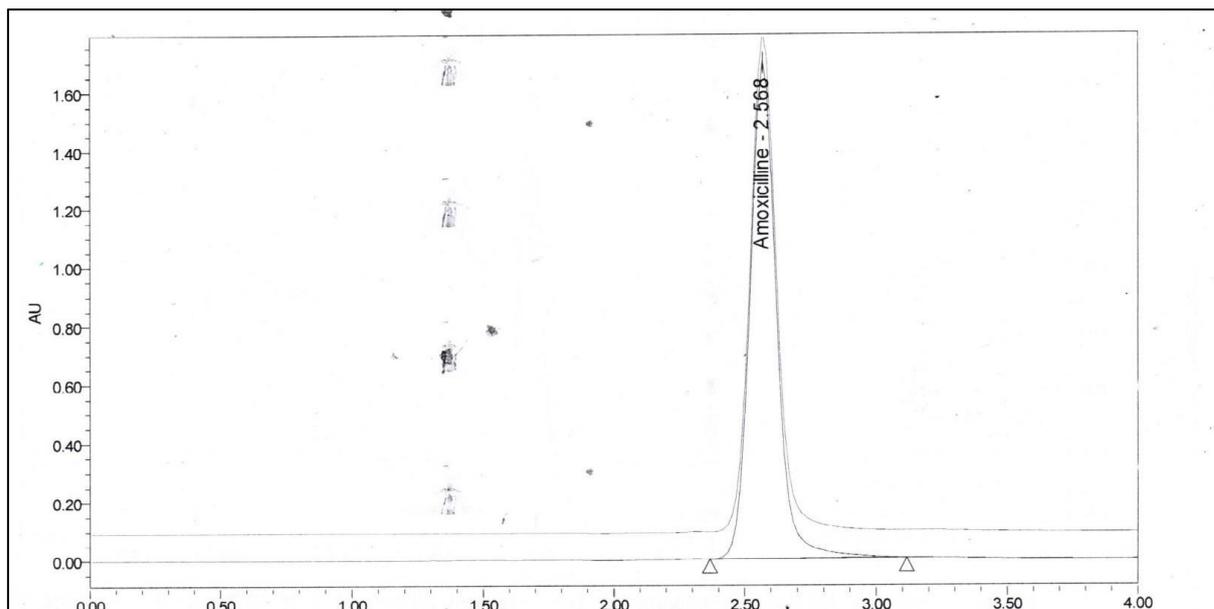


Figure III.3. Chromatogramme de la formulation 1.

Tableau III.5. Les statistiques de chromatogramme de la formulation 1.

|                | Nom de l'échantillon             | Flacon | Inj | Nom          | Rétention<br>Durée<br>(min) | Zone              | %Zone  | Hauteur |
|----------------|----------------------------------|--------|-----|--------------|-----------------------------|-------------------|--------|---------|
| 1              | Amoxicilline<br>pps<br>125mg/5ml | 26     | 1   | Amoxicilline | 2,568                       | 11902176          | 100,00 | 1693801 |
| 2              | Amoxicilline<br>pps<br>125mg/5ml | 26     | 3   | Amoxicilline | 2,569                       | 11868205          | 100,00 | 1696437 |
| <b>Moyen</b>   |                                  |        |     |              | 2,569                       | <b>11885190,2</b> |        |         |
| <b>Std.Dev</b> |                                  |        |     |              | 0,000                       |                   |        |         |
| <b>% RSD</b>   |                                  |        |     |              | 0,01                        | 0,2               |        |         |

Les tableaux III.6, III.7 et III.8 représentent les titres en amoxicilline obtenus pour les différentes expériences effectuées.

**Tableau III.6.** Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 1 en fonction du temps.

| <b>Temps</b><br><b>Position</b> | <b>T=5min</b> | <b>T=10min</b> | <b>T=15min</b> |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>Haut</b>                     | 142,23        | 122,7          | 98,01          |
| <b>Milieu</b>                   | 129,6         | 119,43         | 100,32         |
| <b>Bas</b>                      | 122,67        | 127,95         | 97,74          |

**Tableau III.7.** Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 2 en fonction du temps.

| <b>Temps</b><br><b>Position</b> | <b>T=5min</b> | <b>T=10min</b> | <b>T=15min</b> |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>Haut</b>                     | 124,86        | 119,64         | 109,02         |
| <b>Milieu</b>                   | 122,73        | 118,98         | 109,53         |
| <b>Bas</b>                      | 118,86        | 141            | 112,68         |

**Tableau III.8.** Titre de l'amoxicilline en mg/5ml dans la formulation 3 en fonction du temps.

| <b>Temps</b><br><b>Position</b> | <b>T=5min</b> | <b>T=10min</b> | <b>T=15min</b> |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>Haut</b>                     | 91,29         | 112,89         | 105,63         |
| <b>Milieu</b>                   | 125,25        | 119,91         | 102,99         |
| <b>Bas</b>                      | 143,55        | 129,24         | 80,22          |

- **Interprétation**

D'après le plan expérience la formule 2 donne de meilleurs résultats sur le plan homogénéité, Ainsi, on peut affirmer que l'état du mélangeur ne présente pas de problème d'homogénéité, ce qui résout le problème de dissolution du principe actif selon la formulation.

Selon le plan optimal, la deuxième expérience est considérée comme la meilleure. Selon les résultats obtenus, nous concluons que titre de l'amoxicilline lors de la première expérience et de la deuxième expérience pendant 10 minutes de mélange est conforme, car le titre est dans les limites acceptables de (112,5- 150 mg/5ml).

### *III.4 Analyse visuelle de la stabilité des suspensions des trois formulations*

D'après la figure **III.5** on remarque un déphasage des suspensions formées par les formulations 2 et 3, après uniquement 10 minutes, tandis que la formulation 1 reste constante même après une longue durée, ce qui confirme que la formule 1 est plus stable.



**Figure III.4.** Le déphasage de la suspension.

Une comparaison entre notre formule 1 et l'AMOXYPEN® a été effectuée et représentée sur la figure **III.6**, après un certain temps la suspension notre formule reste homogène tandis que, celle d'AMOXYPEN® présente un déphasage.



**Figure III.5.** La différence de déphasage.

Nous concluons que la première formule donne de bons résultats, pour cela elle a été choisie pour effectuer les différentes analyses de contrôle de qualité.

### *III.5 Contrôle de la qualité de la formule 1 finale*

Les résultats de l'analyse physico-chimique de la poudre AMOXYPEN pour suspension orale sont exposés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.9.** Résultats d'analyses physico-chimiques d'AMOXYPEN®.

| Tests              | Spécifications                                      | Résultats   | Conformité |
|--------------------|---|-------------|------------|
| Aspect             | Poudre blanche, homogène<br>à odeur caractéristique | Conforme    | Conforme   |
| Identification     | Taches identiques à celle du<br>standard            | Conforme    | Conforme   |
| Volume reconstitué | ≥ 60ml  | 60ml        | Conforme   |
| pH                 | 5,0 à 7,5   | 6,31        | Conforme   |
| Poids de la poudre | 18 à 22 g/flacon                                    | 20 g/flacon | Conforme   |

✓ Analyse par HPLC de la formule 1

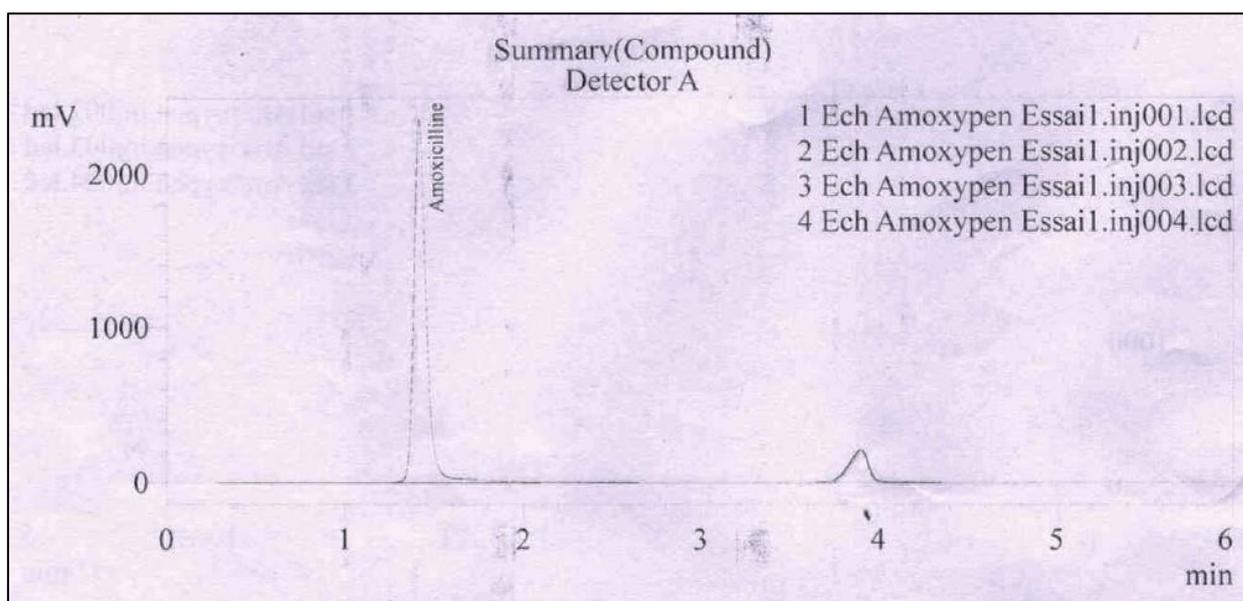


Figure III.6. Chromatogramme de formule 1.

Tableau III.10. Les statistiques de chromatogramme de l'échantillon.

|                | Nom de l'échantillon       | Flacon | Inj | Nom          | Rétention Durée (min) | Zone            | %Zone  |
|----------------|----------------------------|--------|-----|--------------|-----------------------|-----------------|--------|
| 1              | Amoxicilline pps 125mg/5ml | 26     | 1   | Amoxicilline | 1,414                 | 11401909        | 100,00 |
| 2              | Amoxicilline pps 125mg/5ml | 26     | 3   | Amoxicilline | 1,414                 | 11585941        | 100,00 |
| 3              | Amoxicilline pps 125mg/5ml | 26     | 2   | Amoxicilline | 1,414                 | 11622705        | 100,00 |
| 4              | Amoxicilline pps 125mg/5ml | 26     | 4   | Amoxicilline | 1,413                 | 11592545        | 100,00 |
| <b>Moyen</b>   |                            |        |     |              | 1,414                 | <b>11550775</b> |        |
| <b>Std.Dev</b> |                            |        |     |              | 0,000                 |                 |        |
| <b>% RSD</b>   |                            |        |     |              | 0,028                 | 0,870           |        |

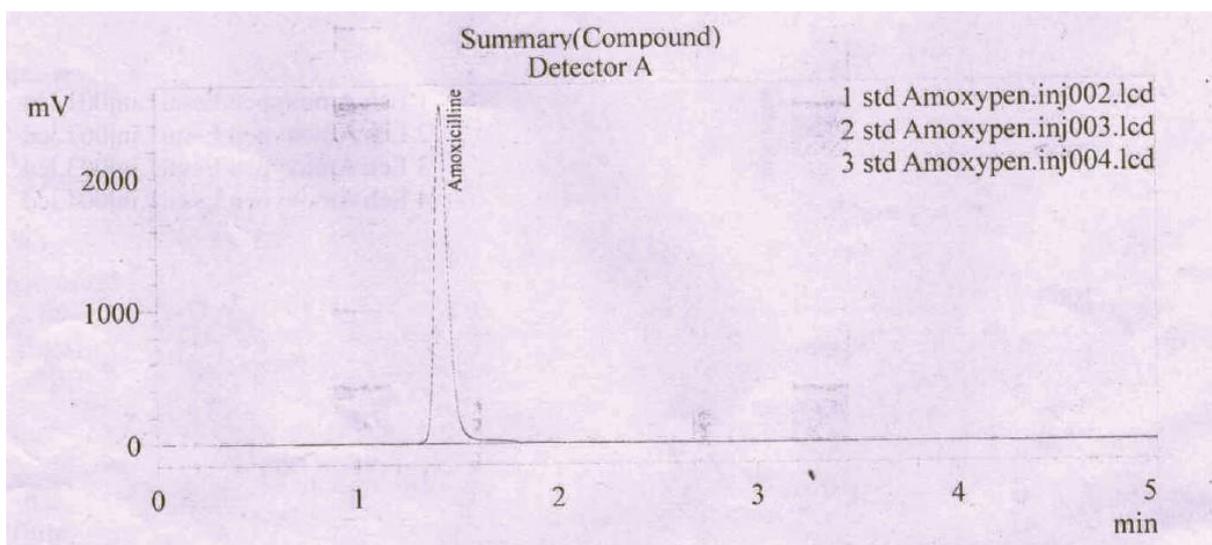


Figure III.7. Chromatogramme de standard.

Tableau III.11. Les statistiques de chromatogramme de standard.

|         | Nom de l'échantillon        | Flacon | Inj | Nom          | Rétention Durée (min) | Zone            | %Zone  |
|---------|-----------------------------|--------|-----|--------------|-----------------------|-----------------|--------|
| 1       | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 1   | Amoxicilline | 1,415                 | 12123012        | 100,00 |
| 2       | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 3   | Amoxicilline | 1,414                 | 12205493        | 100,00 |
| 3       | Std Amoxicilline trihydrate | 25     | 2   | Amoxicilline | 1,415                 | 12304838        | 100,00 |
| M       |                             |        |     |              | 1,415                 | <b>12211114</b> |        |
| Std.Dev |                             |        |     |              | 0,000                 |                 |        |
| % RSD   |                             |        |     |              | 0,027                 | 0,746           |        |

Tableau III.12. Les valeurs de teneur en eau et le dosage de contrôle physico-chimique (formule1) d'AMOXYPEN®.

| Test                           | Norme                       | Résultats      | Conformité |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------|------------|
| Teneur en eau (KF)             | Limite : $\leq 3,0\%$       | 1,414 %        | Conforme   |
| Dosage d'amoxicilline par HPLC | Limite : 112,5 à 150 mg/5ml | 124,132 mg/5ml | Conforme   |

- **Interprétation**

Les résultats du contrôle de qualité indiquent que AMOXYPEN® respecte les normes USP (Voir tableau III.10) et (Tableau III.13).

Lorsque nous avons comparé tous les résultats obtenus avec leurs normes, nous avons pu observer que la première expérience que nous avons améliorée en laboratoire est en accord avec la pharmacopée américaine USP.

### III.2 Contrôle qualité microbiologique

Le tableau ci-dessous présente les résultats des analyses microbiologiques de la première formulation en comparaison avec les normes américaines.

**Tableau III.13.** Résultats des analyses microbiologiques de la formulation 1.

| Test                          | Norme             | Résultats  | Conformité |
|-------------------------------|-------------------|------------|------------|
| Germe aérobies viables totaux | $\leq 200$ UFC/ml | 100 UFC/ml | Conforme   |
| Levures et moisissures        | $\leq 20$ UFC/ml  | 5 UFC/ml   | Conforme   |
| Escherichia coli              | Absence           | Absence    | Conforme   |

- **Interprétation**

Après l'incubation, la présence de colonies sur les plaques ne signifie pas forcément que le produit n'est pas conforme, car le pH 7. Accepte un nombre restreint de colonnes bactériennes. Si aucune colonie n'est observée sur la boîte de Petri incubée ou si le nombre d'unités de formation de colonie par millilitre ne dépasse pas la limite 200 UFC/ml, on conclut que le produit est considéré comme conforme.

Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie du type décrit n'est observée. Selon les résultats des analyses et les interprétations microbiologiques de notre expérience (**Tableau III.14**), ainsi que conformément au règlement technique qui établit les critères microbiologiques, nous concluons qu'elle présente une qualité bactériologique satisfaisante.

### Conclusion générale

La fabrication de médicaments de qualité revêt une importance capitale pour la santé publique et garantit une relation de confiance avec les clients.

Cette étude vise à améliorer la stabilité d'une suspension contenant de l'amoxicilline. On améliore la stabilité de ce genre de suspension en mélangeant une poudre d'amoxicilline fine et compactée avec des pourcentages variés.

Le logiciel **jmp Statistical Discovery** a été utilisé pour optimiser la formulation, notre choix a été posé sur les plans optimaux, en choisissant comme facteurs le temps d'agitation, le milieu de prélèvement et le pourcentage de compactage.

D'après les résultats obtenus on conclut que la formule avec 25% d'amoxicilline compactée donne une meilleure stabilité, ce qui a été confirmé par l'analyse visuelle.

La stabilité du produit est démontrée par les résultats de contrôle physico-chimique de notre formulation, qui respectent les normes de la pharmacopée américaine.

Les analyses microbiologiques effectuées sur notre formulation respectent également la norme définie dans la pharmacopée américaine.

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude nous pouvons conclure nouvelle formule répond à tous les critères de qualité, d'efficacité et sécurité.

Références bibliographiques

- [1] Strickley RG, Iwata Q, Wu S, Dahl TC. Pediatric drugs: a review of commercially available oral formulations. *J Pharm Sci.* 2008; 97:1731-1774
- [2] Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics.* 2014; 134:361-372.
- [3] Yongjun Li, Dan Zhang, Jason Ash, Xiujuan Jia, Anthony Leone, Allen Templeton, Mechanism and Impact of Excipient Incompatibility: Cross-Linking of Xanthan Gum in Pediatric Powder-for-Suspension Formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 108, Issue 11, 2019.
- [4] Shi R, Derendorf H. Pediatric dosing and body Size in biotherapeutics. *Pharmaceutics.* 2010 ;2 :389-418.
- [5] F. Touzout, processus de fabrication de la pommade MYCOCIDE (Groupe SAIDAL, unité de Médéa) : production et contrôle de qualité, Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de licence professionnalisants en Génie des procédés, Institut de Technologie université de Bouira (2018).
- [6] Gouraud, A., Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, p 8-42-43-48, 2012.
- [7] Pharmacopée Européen, 2014.
- [8] Définition du Code de la Santé Publique, Article L 5111-1 actualisé JO du 27/02/2007.
- [9] Jonathan Goole « Développement et évaluation de mini comprimés flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles, 2008.
- [10] Dangoumau J., Fourrier R-A., Haramburu F., Latry K., Miremont S-G., Molimard M., Moore N., Titier K., Pharmacologie générale, Université Victor Segalen, Bordeaux 2, p 3, 2006.
- [11] [promotion2016-2019.files.wordpress.com](http://promotion2016-2019.files.wordpress.com)
- [12] U.S. Food and Drug Administration, (10/28/2019)
- [13] Hridaya N. Bhargava et al. Topical Suspensions in Pharmaceutical dosage forms, Disperse Systems, vol 1, 2 éd. By Herbert A. Lieberman, Martin N. Rieger and Gilbert S. Banker, Marcel Dekker 1996.
- [14] B. Cabane, Formulation des Dispersions, Techniques de l'Ingénieur, Génie de la formulation, J2 185-1, 2003.
- [15] J. Vercruyssen, D. Córdoba Díaz, E. Peeters, M. Fonteyne, U. Delaet, I. Van Assche, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous twin-screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 82 (2012) 205-211.

- [16] J. Vercruyse, A. Burggraeve, M. Fonteyne, P. Cappuyns, U. Delaet, I. Van Assche, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation, *Int. J. Pharm.* 479 (2015) 171-180.
- [17] K.E. Rocca, S. Weatherley, P.J. Sheskey, M.R. Thompson, Influence of filler selection on twin screw foam granulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 41 (2015) 35-42.
- [18] S. Yu, G.K. Reynolds, Z. Huang, M. de Matas, A.D. Salman, Granulation of increasingly hydrophobic formulations using a twin-screw granulator, *Int. J. Pharm.* 475 (2014) 82-96.
- [19] J.M. Aiache, E Beyssac, J.M Cadot, V. Hoffart, R. Renoux. *Initiation à la connaissance du médicament*, MASSON, 5<sup>ème</sup> éd, 1997, P413.
- [20] Daniel Caruso, Pharmacy Department, mexico, on June, 2021.
- [21] Cambridge dictionary, from the original on 2017-07-30
- [22] Hunt & Rapp, 1996 ; Cousins et al., 2005.
- [23] Yongjun Li, Dan Zhang, Jason Ash, Xiujuan Jia, Anthony Leone, Allen Templeton, Mechanism and Impact of Excipient Incompatibility: Cross-Linking of Xanthan Gum in Pediatric Powder-for-Suspension Formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 108, Issue 11, 2019.
- [24] Kottke, M. and Rudnic, E., "Tablet Dosage Forms". In G. Banker and C. Rhodes (Eds), "Modern Pharmaceutics", New York: Marcel Dekker, Inc., (2002), pp. 437-511.
- [25] Artinyan, A, Nunoo-Mensah, Balasubramaniam, JWS, et al. (2008). Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and 'predictors after surgery'. *World Journal of Surgery*, 32(7), 1495–500.
- [26] Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC).
- [27] Pramod Barathe, Kawaljeet Kaur, Sagar Reddy, Varsha Shriram, Vinay Kumar, Antibiotic pollution and associated antimicrobial resistance in the environment, *Journal of Hazardous Materials Letters*, Volume 5, 2024
- [28] Weng Ruh Wong, Allen G. Oliver, Roger G. Linington, Development of Antibiotic Activity Profile Screening for the Classification and Discovery of Natural Product Antibiotics, *Chemistry&Biology*, Volume 19, Issue 11, 2012.
- [29] Duval, J. Soussy, C-J. (1990). *Antibiothérapie*. Saint-Germain : Masson. 188p.
- [30] A. Huttner et al. Oral amoxicillin and amoxicillin e clavulanic acid : properties, indications and usage *Clin. Microbiol. Infect*, 2020
- [31] J.D. Campagna *et al.* The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review *J. Emerg. Med*, 2012

## Références bibliographiques

- [32] A. Abdelghany *et al.* Synthesis and characterization of amoxicillin-loaded polymeric nanocapsules as a drug delivery system targeting *Helicobacter pylori* Arab J. Gastroenterol, 2021
- [33] A.J. Huh *et al.* "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotic's resistant era J. Control. Release, 2011
- [34] Head pharmaceutical chemistry section FDA department of national health and welfare.
- [35] PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (USP 40).
- [36] World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 929, 2005.