N° d'ordre

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTEDES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

THEME

Contrôle de qualité physico-chimique Augmentin sachet pour suspension buvable 1g/125mg

Réalisé par :

-M^{elle} HADJ-ARAB Tin-hinene

-M^{elle} REMICHI Nawal

Devant le jury:

Mr RAHAL Foudil	MCB	UMMTO	Président
Mr BENCHOULAK Mounir	MAA	UMMTO	Promoteur
Mr BAIT Larbi	MAA	UMMTO	Examinateur
YEKHLEF Karim	Responsable du laboratoire	GSK	Co-Promoteur

2021/2022

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions le bon dieu qui nous guidé sur le droit chemin tout au long du travail et nous inspiré les bons pas et les justes reflexes. Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.

Nous commençons par remercier Mr. Benchoulak Mounir qui nous a fait l'honneur d'être notre promoteur. Nous le remercions profondément pour son encouragement continu, et pour avoir été toujours là pour nous aider et nous guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils. Nous le remercions également pour son soutien moral et sa grande compréhension, ce qui nous a procuré la force et le courage d'aller au bout de ce projet.

Aussi, nous remercions notre Co-promoteur, Mr. Karim Yekhlef, ainsi que tout le personnel du Laboratoire de contrôle Qualité AB de GSK : Raouf, Aissam , Moussa, Hamza, Khlifa et Hicham qui nous ont formée et qui grâce à eux, nous pouvons mener à bien ce travail. Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre très profonde reconnaissance.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury, Mr Rahal Foudil, le president et Mr Bait Larbi, l'examinateur. Nous étions très honorés de leur présence dans ce jury.

Enfin, nous exprimons notre gratitude à tous nos professeur du cursus universitaire pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements, notre gratitude envers tous ceux, qui par leur présence, leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils, nous ont permis de réaliser ce travail.

Un grand merci à tous

Je tiens tout d'abord à remercier le bon Dieu de m'avoir aidé à réaliser ce modeste travail que je dédie.

- *A mon cher père Mouloud qui ma comblé par son amour et qui ma toujours conseillée et protégée je lui dis merci infiniment.*
- *A ma chère mere Fatiha qui ma toujours entouré de son amour, soutien,sa presence irremplacable, c'est grace a elle que je suis arriver a se point.*
- *A mon frère Tacfarines et mes soeures Nouara et Imane*
- *A mon petit fils Dani que je le souhaite réussite et le Bonheur .*
- *A ma chère binome Rremichi Nawalet sa famille.*
- *Mes remerciements vont aussi à l'enssemble des personnes qui ont contribué de prés ou de loin à la realisation de ce travail.*

Tin-hinene Hadj-Arab

C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à tous ceux qui me sont chers :

A mes parents :

- *Mon très cher père Lounes, qui nous à quittés récemment, puisse Dieu le tout-puissant l'accueillir dans son veste paradis, ce lui qui m'accompagné dans chaque étape de ma vie, qui a toujours cru en moi, qui m'a encouragé à réaliser mes rêves et la cause de tous mes succès, aucun mot aucun dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tous les efforts et sacrifices que tu as fait pour mon éducation et mon instruction.*

J'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui à mes cotés pour partagé ce moment avec moi et m'offrir le regarde pleine de fierté, tu seras toujours dans mon cœur et je ne t'oublierai jamais.

Tu me manque tellement cher papa. Tu étais mon exemple et tu resteras toujours mon meilleur.

- *A ma chère mère Houria, Nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments envers ma chère mère que j'aime de tout mon cœur, ce que tu fais tous les jours preuve d'une patience illimitée, une aide précieuse et un encouragement continu. Je la remercie également pour avoir sacrifié sa vie pour me voir réussir,*

j'espère qu'un jour je pourrais la rendre un peu de ce qu'elle a fait pour moi. Que Dieu lui accorde bonne santé et longue vie.

- *A Mes chères sœurs que j'adore: wahiba, nabila , nassima, fatiha et silia pour leur grand soutien et leur aide précieuse, qu'elles trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.*
- *A mes chers frères que j'aime profondément : Kamel, Rezki, Salim et Wassim pour leur soutien moral.*
- *A mes petites princesses : Lina, Serine, Aya, Ania, Ines et mon neveu Yacine.*
- *A mon cher fiancé mourad : pour son encouragement et indéfectible soutien durant les deux dernières années de mon parcours universitaire et d'avoir toujours a mes cotes dans les bons et mauvaise moments.*
- *A ma belle -mère, ma belle-sœur et mon beau-frère : je serai ravie de partager ce bonheur avec vous.*
- *A mon cher et adorable binôme et amie Tin-hinene qui a partagé ce travail avec moi, je tu remercie pour tous les moments de joie, d'amitié et de souvenir qu'on a passés ensemble, et a sa famille.*

- *A mes amis sans exception : Amel, Wissem, Melha et Samia pour les souvenirs, et tous les moments que nous avons passés ensemble.*

Aux membres du laboratoire du contrôle qualité <GSK>.

Nawal Remichi

Sommaire

Liste des abréviation……....iv

Liste des figures……...vi

Liste des tableaux ……...vii

Introduction générale……1

Chapitre I :

I Notions sur les médicaments 3

I.1 Définition : 3

I.2 Composition : 3

I.2.1 Le principe actif : 3

I.2.2 L'excipient d'un médicament : 3

I.4 Conditionnement ou emballage et la conservation des médicaments : 4

I.4.1 Conditionnement : 4

I.4.2 Conservation : 5

I.5 La nomenclature des médicaments 5

I.6 Classification des Médicaments 6

I.6.1 Les Antibiotiques : 6

I.6.1.1 Définition : 6

I.6.1.2 Classification des antibiotiques : 6

I.6.2 Augmentin : 7

I.6.2.1 Historique 7

I.6.2.2 Définition : 7

I.6.2.3 Déférents formes d'Augmentin : 7

I.6.2.4 Augmentin sachet 1g/125mg : 8

I.6.2.5 Composition : 8

I.6.2.6 Propriétés physico-chimiques : 8

I.6.2.7 Exemples de procédés d'obtention de l'Amoxicilline : 10

I.6.2.8 Mode d'administration : 11

I.6.2.9 Indications thérapeutiques : 11

I.6.2.10 Contre-indications 11

I.6.2.11 Effets indésirables : 12

I.6.2.12 Surdosage : 13

I.7 Contrôles de qualité des médicaments : 13

I.7.1 Notion de qualité des médicaments : 13

I.7.2 Définition : 13

I.7.3 Les différents types de contrôle de qualité : 14

I.7.4 Objectifs du contrôle de qualité : 15

I.7.5 Principes du contrôle de qualité : 15

Chapitre II :

II Matériel et Méthodes : 16

II.1 Analyse physico-chimique de produit : 16

II.1.1 Plan d'échantillonnage : 16

II.1.2 Test de la masse moyenne : 17

II.1.3 Détermination l'aspect de La suspension : 18

II.1.4 Mesure de pH : 19

II.1.5 La teneur en eau : 20

II.2 Analyses qualitatives et quantitatives par HPLC : 21

II.2.1 Dosage de l'Amoxicilline : 21

Chapitre III :

III Résultats et discussion : 29

III.1 Contrôle physico-chimique : 29

III.1.1 Masse moyenne :……29

III.1.2 Contrôle du pH :……..31

III.1.3 Aspect du produit fini après la mise en suspension :……..……31

III.1.4 Teneur en eau :……32

III.2 Résultats d'analyse qualitative et quantitative :…….32

III.2.1 Résultats de l'analyse chromatographie (HPLC) :……..32

III.2.1.1 Analyse des solutions standards :……33

III.2.1.2 Analyse des solutions échantillons :……34

III.2.1.3 La teneur en Amoxicillin et en acide clavulanique :……..36

Conclusion……..……...……38

Références et bibliographiques

Annexes

1g/125mg : 1g d'Amoxicilline et 125mg d'Acide Clavulanique.

AC : Acide Clavulanique.

AEa : Surface du pic d'Amoxicilline de la solution échantillon.

AEc : Surface du pic d'Acide Clavulanique de la solution échantillon .

AMM : Autorisation Mise sur le Marché.

Amox : Amoxicilline.

ASAT et ALAT : des enzymes présentes à l'intérieur des cellules.

Ata : Surface du pic d'Amoxicilline de la solution témoin.

ATc : Surface du pic d'acide Clavulanique de la solution témoin.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de laboratoire.

CQ : Contrôle Qualité.

D : début.

DCI : dénomination commun internationale.

Ech : Echantillon.

F : Fin.

GSK : GlaxoSmithKline.

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute performance.

ICH : Conférence Internationale de l'Harmonisation.

ID : intradermique.

IM : intramusculaire.

IV : intra veineuse.

KF : Karl Fischer.

M : Moyenne

Liste d'abréviations

MM : Masse Moyenne.

OMS : organisation mondiale de la santé.

PA : principe actif.

Pa : Prise d'essai du standard de référence en Amoxicilline.

Pc : Prise d'essai du standard de référence en acide Clavulanique.

PENG : pénicilline G.

PGA : pénicilline G acylase.

PMC : poids moyen calculé.

RSD : écart type relative.

RT : le temps de rétention.

SC : sous-cutanée.

Ta : Titre du standard de référence en Amoxicilline (%).

Tc : Titre du standard de référence en acide Clavulanique (%).

Ve : Volume de la solution échantillon.

Vt : Volume de la solution témoin.

Liste des figures

Figure I-01: Augmentin sachet 1g/125mg……..8

Figure I-02: Structure chimique d'Augmentin.....….....8

Figure I-03: Structure chimique de l'acide Clavulanique…….……9

Figure I-04: Chromatographie en phase liquid à haute performance (CLHP)……14

Figure 0-1: les nombres des sachets de chaque niveau……...……16

Figure 0-2 : Le niveau de la production……..……...……..17

Figure 0-3 : La Numérotation Des Sachets…….17

Figure 0-4 : Balance analytique……..…….18

Figure 0-5: Une Nacelle Propre…….18

Figure 0-6 : pH-mètre…….……19

Figure 0-7: Appareillage de Karl Fischer……...……...……..20

Figure 0-8 : HPLC WATERS.....22

Figure 0-9 : Préparation de la solution standard……..24

Figure 0-10 : Agitation magnétique de la solution standard……...……24

Figure 0-11 : Carrousel d'HPLC……..…….…….25

Figure 0-12 : Aperçu du travail pratique réalisé pour analyse HPLC des échantillons…..26

Figure 0-13 : Méthode de prélèvement des échantillons pour analyse HPLC……26

Figure III-01: Les résultats du pH avant la stabilité……...……....31

Figure III-02: Produit fini après la mise en suspension.....32

Figure III-03: Chromatogramme des principes actifs du standard N°1.....33

Figure III-04: Chromatogramme des principes actifs du standard N°2……..34

Figure III-05: Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1 du lot 2H3S……36

Liste des tableaux

Tableau 0-01 : Conditions analytique.....23

Tableau 0-02 : Paramètres expérimentales de l'injection de la phase mobile……...……23

Tableau III-01: Résultats de la pesé de chaque sachets d'Augmentin…….…….……30

Tableau III-02 : Résultats uniformité de poids moyen…….…..30

Tableau III-03 : Résultats des contrôles de pH…….…..31

Tableau III-04: Résultats du test de détermination de la teneur en eau……..32

Tableau III-05: Surface du chromatogramme du standard N°1……..……..…….33

Tableau III-06: surface du chromatogramme du standard 2……..…….33

Tableau III-07: Les surfaces du chromatogramme des principes actifs des échantillons N° de lot 2H3S……..35

Tableau III-08: la teneure en Amoxicilline et acide Clavulanique dans chaque sachet….37

Tableau III-09: les résultats des dosages d'Amoxicilline et acide Clavulanique…….…….37

Introduction

Dans le langage, courant un médicament est une préparation (le plus souvent chimique) administré à l'homme ou l'animal pour traiter ou prévenir une maladie ou une fonction affectée de l'organisme. Depuis longtemps, chaque pharmacien fabriquait ses médicaments directement à partir de matières végétales ou minérales.

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

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

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients. Elle se définit par la maîtrise d'un ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau d'exigences satisfaisant.

Afin d'atteindre cette qualité, il faut évaluer tous les risques susceptibles à la détérioration du médicament et qui affectent la santé du patient. Les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaine de fabrication. Elles peuvent être d'ordre physico-chimique, ou microbiologique, d'où le producteur doit suivre tout le procès de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires.

En effet, un médicament qui ne répond pas aux critères de qualité fixés et énoncés dans le dossier pharmaceutique, est un médicament non conforme. Cela peut engendrer une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables, voir toxiques.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'étudier la qualité physicochimique du produit pharmaceutique finis « Augmentin sachet poudre suspension1g/125mg », fabriqué par l'industrie pharmaceutique GSK d'Algérie, ainsi que sa stabilité pendant toute sa durée de validité. Pour cela, une synthèse théorique des principales informations, relatives aux médicaments et aux antibiotiques en général, et à l'antibiotique Augmentin en particulier est

effectuée. Ensuite, la réalisation de la partie expérimentale qui a compris un échantillonnage, une analyse physicochimiques et une analyse qualitative et quantitative du produit fini.

Notre contribution à l'élaboration du produit Augmentin a abouti à ce manuscrit qui aborde trois chapitres :

- Le premier chapitre qui comprend la partie bibliographique traitant des généralités sur les médicaments Augmentin ainsi que des notions de la qualité et de son contrôle au sein de l'industrie pharmaceutique.

- Le deuxième chapitre, est consacré aux différentes méthodes de contrôle de la qualité de produit finis <Augmentin sachet 1g/125mg > au sein du laboratoire de contrôle qualité <GSK >.

- Le troisième et le dernier chapitre, est réservé aux résultats obtenus, suivis de leur interprétation et comparaison aux normes de la Pharmacopée Européenne et des dossiers techniques propres au laboratoire, dans le but de vérifier leur conformité.

I Notions sur les médicaments

I.1 Définition :

La pharmacologie est la science des médicaments. Le Code de la santé publique donne la définition suivante du médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques**».[1]**

I.2 Composition :

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

I.2.1 Le principe actif :

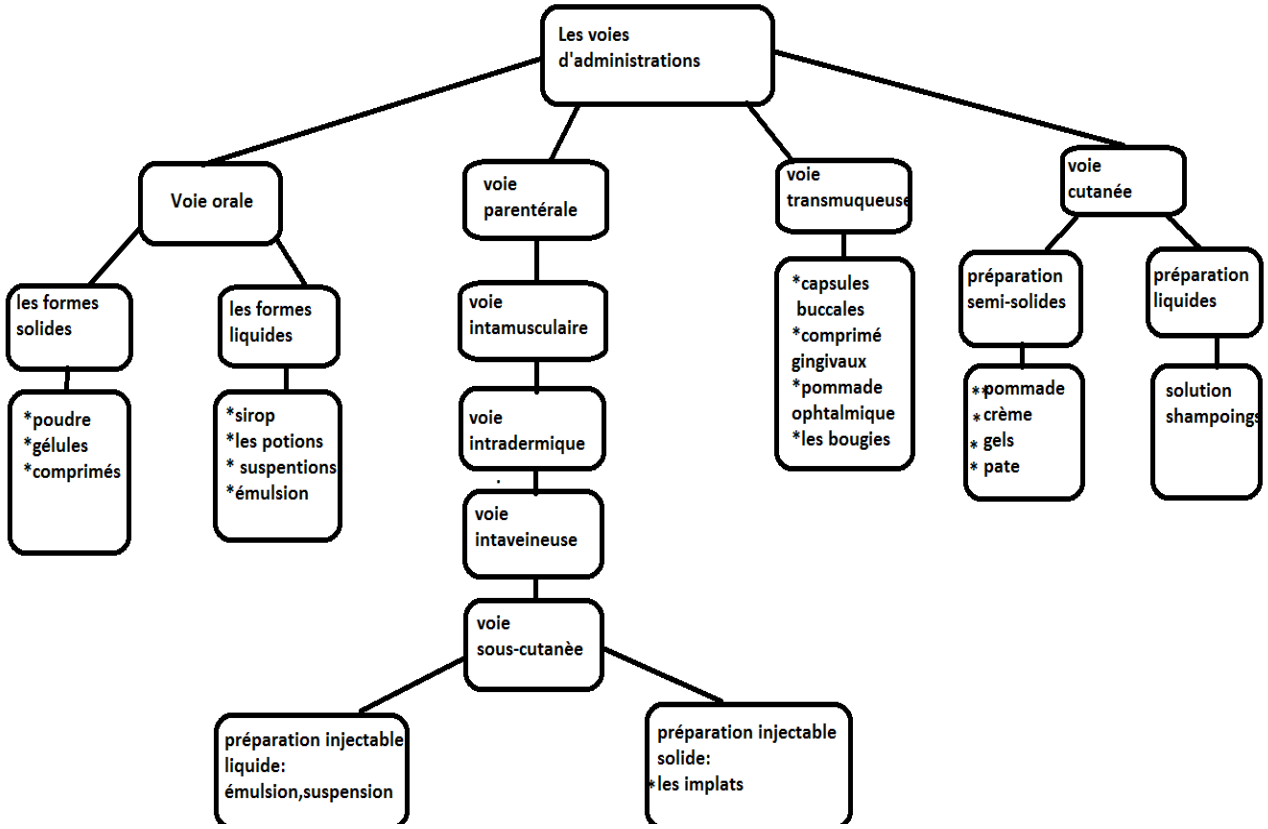
C'est la molécule qui, dans le médicament, possède un effet thérapeutique. Peut être défini aussi comme étant la substance responsable de l'action pharmacologique. [2]

I.2.2 L'excipient d'un médicament :

C'est une substance ou un mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui est utilisé dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là, modifier son activité thérapeutique. [2]

I.3 Les formes galéniques et voies d'administrations :

Les principales voies d'administration sont :



I.4 Conditionnement ou emballage et la conservation des médicaments :

I.4.1 Conditionnement :

Il existe deux types de conditionnement :

- **Le conditionnement primaire :**

C'est l'élément indispensable du médicament qui joue un rôle de protection c'est-à dire, isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament. [2]

- **Le conditionnement secondaire :**

Il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade. [2]

I.4.2 Conservation :

La conservation ou la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à :

- **Des agents physiques :**

Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres). [2]

- **Des agents chimiques :**

Il s'agit essentiellement des facteurs environnementaux comme l'air et la vapeur d'eau…ect, pour empêcher ces effets et se prévenir contre les germes et les champignons, les médicaments sont protégées grâce a des flacons et des tubes d'aluminium. [2]

I.5 La nomenclature des médicaments :

Chaque médicament possède essentiellement trois noms :

- Un nom chimique qui est la traduction littérale de la formule développée et élaborée.
- Une dénomination commune internationale qui est attribuée par l'OMS, selon les directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique. [3]

Un nom de « spécialité » ou « nom de marque » qui désigne un médicament préparé à l'avance et présenté sous un conditionnement spécial. [3]

I.6 Classification des Médicaments :

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. [4]

- **selon les pathologies traitées :**

• Les analgésiques (antalgiques) : Agissant contre la douleur.

• Les antibiotiques, antimicrobiens : Ayant une activité bactériostatique.

• Les anti-inflammatoires : Agissant contre l'inflammation.

• Les psychotropes : Pour le traitement des maladies psychiatriques comme la psychose et la dépression. [5]

I.6.1 Les Antibiotiques :

I.6.1.1 Définition :

Les antibiotiques sont au sens large des substances antimicrobiennes ou Anti-tumorales peu ou pas toxiques pour l'organisme de sorte que l'on peut, au moins pour la plupart d'entre eux les administrer par voie générale : condition nécessaire au traitement de la majorité des infections. Au sens strict, ce sont des substances anti-bactériennes à activité sélective, c'est-à-dire toxiques pour la bactérie non toxiques pour la cellule hôte et à activité spécifique liée à un mécanisme d'action précis. [6]

I.6.1.2 Classification des antibiotiques :

- **Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane** : Ce sont les beta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine
- **Antibiotiques altérant les membranes de l'enveloppe bactérienne :** ce sont Les polypeptides (polymixine A, B, C, D et E), La bacitracine. La tyrothricine (Gramicidine et tyrocidine).
- **Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique :** ce sont les Aminosides ou Aminoglycosides Macrolides, lincosamides et streptogramides, Les tétracyclines, Les phénicolés , Les acides fusidiques.
- **Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :** ce sont les Quinolones, Rifamycine, Nitrofuranes, Métronidazole, Sulfamides et diaminopyrimidines (antibiotique).

- **Antituberculeux :** Ce sont des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose.
- **Antifongiques :** Deux molécules sont actuellement disponibles : La fongizone® (Amphotericine B) et l'Abel cet® (Amphotericine B complex lipidique). [6]

I.6.2 Augmentin :

I.6.2.1 Historique :

L'Augmentin est un antibiotique utilisé pour traiter un certain nombre d'infections bactériennes. Il a été fabriqué pour la première fois dans la société américaine "Beecham" par des scientifiques britanniques en 1979, et a été breveté en 1985, alors qu'il a été approuvé pour un usage médical aux États-Unis en 1984. , et il est répertorié dans la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé, puis l'Organisation mondiale de la santé classe le médicament comme étant d'une importance critique pour la médecine humaine, et il est disponible en tant que médicament générique dans toutes les pharmacie autour du monde en 2018.[7]

I.6.2.2 Définition :

Les suspensions orales d'Amoxicilline et de Clavulanate de potassium sont une des associations d'antibiotiques principalement disponibles sous forme de poudres sèches à reconstituer. Composée d'une molécule de b-lactame et d'un inhibiteur de b-lactamase, cette association se justifie par la puissance du Clavulanate de potassium qui protège l'Amoxicilline contre les bactéries productrices de b-lactamases. [8]

I.6.2.3 Déférents formes d'Augmentin :

- Augmentin 1 g/125 mg Adulte, poudre pour suspension buvable en sachet-dose. Boîte de 8 et de 12.
- Augmentin 500 mg/62,5 mg Adulte, comprimé pelliculé : boîtes de 16 et de 24.
- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml Enfant, poudre pour suspension buvable en flacon : 10,27g de poudre en flacon correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée, avec seringue pour administration orale de 8 ml graduée en kg : boîte de 1.
- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml Nourrisson, poudre pour suspension buvable en flacon : correspondant à 30 ml de suspension buvable reconstituée, avec seringue pour administration orale de 4 ml graduée en kg : boîte de 1. [9]

Le médicament Augmentin sachet 1g/125mg fait l'objet de cette étude

I.6.2.4 Augmentin sachet 1g/125mg :

Figure I-01: Augmentin sachet 1g/125mg.

I.6.2.5 Composition :

Les compositions d'Augmentin. [10]

Pour **les principes actifs** on : L'Amoxicilline et l'acide Clavulanique.

Et pour **les excipients** on : Crospovidone (E1202) ;Silice (E551) ; Aspartam (E951); Arôme pêche-citron-fraise;Orange; Bergamote;Citron ;Vanilline ;Butylhydroxyanisole (E320) ; Maltodextrine ; Présence de :Glucose.

I.6.2.6 Propriétés-physico-chimiques :

1) Pour l'Amoxcilline:

Structure chimique:

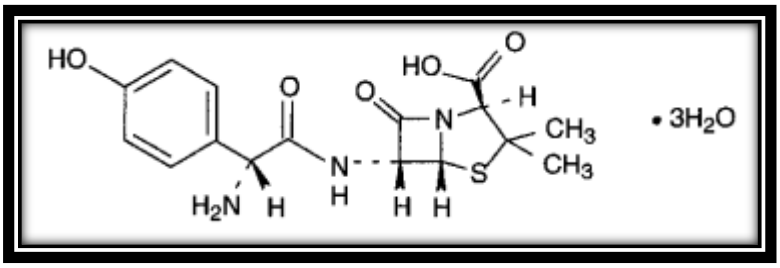


Figure I-02 : Structure chimique d'Augmentin

La denomination international est: Amixcilline-Clavulanate de potassium.

Le nom chimique: Acide 6-[(-)-α-amino-4-hydroxyphénylacétamido]-pénicillanique trihydraté.

La formule moléculaire est: $C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$.

Le Poids moléculaire: 419.47 g/mole (forme trihydratée)

365,41g/mole (forme anhydre)

Description: Le trihydrate d'Amoxicilline est une poudre blanc cassé ou blanche fortement hygroscopique. Légèrement soluble dans l'eau et le méthanol; insoluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme. Solution aqueuse à 0,2 % : 3,5-6,0.

2) Pour l'Acide Clavulanique:

Structure chmique:

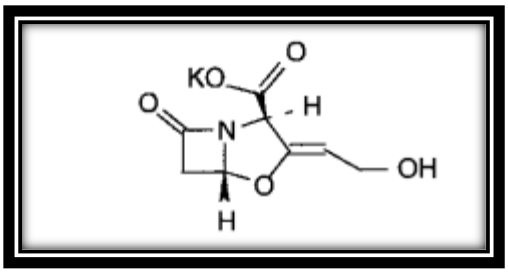


Figure I-03 : Structure chimique de l'acide Clavulanique

La formule moléculaire est: $C_8H_8NO_5K$

Le Poids moléculaire: 199.16 g/mole (acide libre).

Le nom chimique: Z-(2R, 5R)-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1- azabicyclo[3,2,0]-heptane-2-carboxylate de potassium.

Description: Poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle. Très soluble dans l'eau, mais pas très stable dans une solution aqueuse; stabilité optimale à un pH compris entre 6,0 et 6,3; soluble dans le méthanol, avec décomposition. Solution aqueuse à 1 % : 5,5-8,0. (Antibiotique et inhibiteur des β-lactamases.

I.6.2.7 Exemples de procédés d'obtention de l'Amoxicilline : [10]

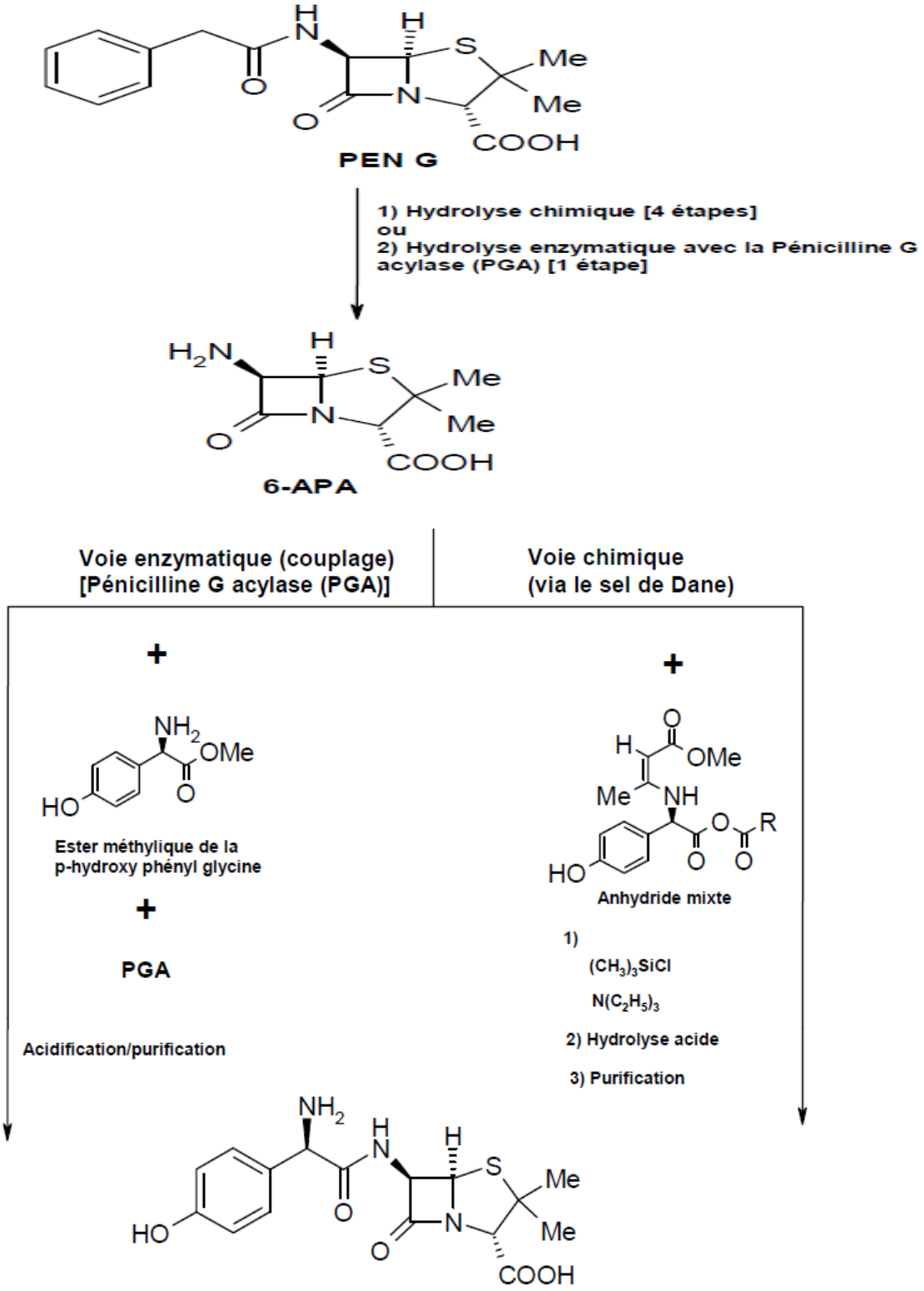


Schéma : procédés d'obtention de l'Amoxicilline.

I.6.2.8 Mode d'administration :

- Voie orale.

  Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion.

  Prendre le médicament de préférence en début de repas. [11]

I.6.2.9 Indications thérapeutiques :

Ce médicament présente un intérêt tout particulier dans les indications suivantes :

- otites moyennes aiguës de l'adulte,
- sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
- exacerbations de broncho-pneumopathies chroniques,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
- infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les Chlamydia (cf. Précautions particulières d'emploi),
- parodontites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- traitement de relais de la voie injectable. [11]

I.6.2.10 Contre-indications :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- allergie à l'un des constituants du médicament.
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique,

- . Il est également interdit chez les personnes qui souffrent de mononucléose infectieuse. Il doit également être pris avec de grandes précautions chez les personnes qui souffrent d' insuffisance rénale même modérée.
- phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (E951) (formes pour suspension buvable).

Ce médicament est généralement déconseiller en cas d'association avec le méthotrexate (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). [11]

I.6.2.11 Effets indésirables :

L'Augmentin® est susceptible d'entraîner des effets indésirables tels que :

- Infections et infestations :
  - Candidose cutanéo-muqueuse.
- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  - Des cas d'éosinophilie ont été signalés.
  - Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.
- Affections du système immunitaire :
  - Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularité d'hypersensibilité.
- Affections du système nerveux :
  - Vertiges, céphalées.
- Affections gastro-intestinales :
  - Diarrhée, selles molles. Fréquent : Nausées, vomissements.
- Affections hépatobiliaires :
  - Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - Peu fréquent : Éruption cutanée, prurit et urticaire.
  - Rare : Érythème polymorphe.
- Affections du rein et des voies urinaires :
  - Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallerie ont été signalés. [11]

I.6.2.12 Surdosage :

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales (cristallerie – cf. Précautions particulières d'emploi) et gastro-intestinales. Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydro électrolytique. L'Amoxicilline et l'Acide Clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse [11].

I.7 Contrôles de qualité des médicaments :

I.7.1 Notion de qualité des médicaments :

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ses spécifications :

_Qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;

_ Qu'il soit exempt de substances étrangères ;

_ Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à

_ L'utilisation ; qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité. [2]

I.7.2 Définition du contrôle de qualité :

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies. [2]

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matières premières jusqu'à libération de produits finis. Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique. [12]

I.7.3 Les différents types de contrôle de qualité :

a) Contrôle physicochimique :

Il se fait sur les :

- **Matières premières :**

L'objectif est l'identification, puis la caractérisation des matières premières avant leur intégration au processus de production : pureté, concentration, teneur en eau, … etc. [12]

- **Produit fini :**

Les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que : essai de dissolution, essai de substances apparentées, dosage des PA…etc. [12]

Parmi les techniques de contrôles physicochimiques, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange, elle permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). [13]

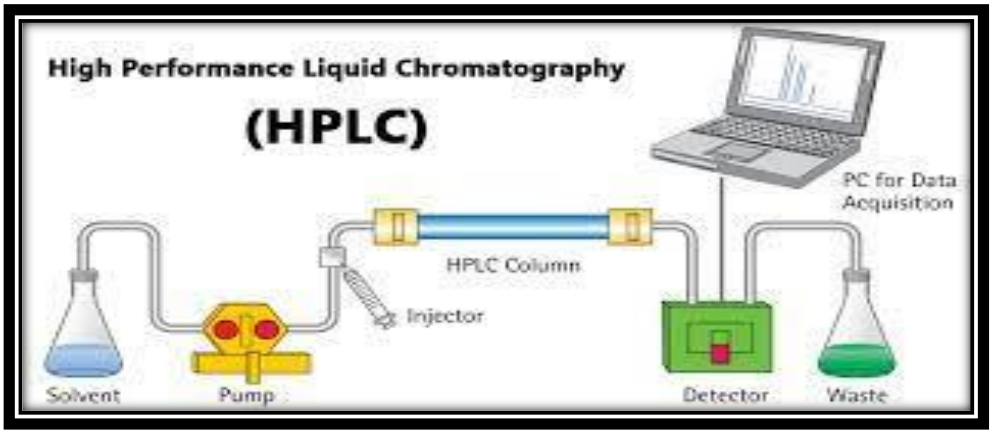


Figure I-04 : Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP).

b) Contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique fait partie intégrante du contrôle qualité, dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Il est réalisé tout au long de la chaine de production, de la matière première au produit fini. Une analyse microbiologique doit permettre d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique (méthode qualitative) ou de quantifier une flore particulière dans un échantillon (méthode quantitative). [12]

c) Contrôle de stabilité :

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physico-chimiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement. Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou bien changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. [14]

I.7.4 Objectifs du contrôle de qualité :

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments sont de Confirmer la qualité des produits ; Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite ; Détecter des malfaçons et des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (retrait de– lots ; modifications d'AMM ; inspections…) ; Contribuer au traitement des alertes de sante publique et à l'élaboration de nouvelles normes de qualité. [2]

I.7.5 Principes du contrôle de qualité :

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont l'aspect (contrôles organoleptiques) ; l'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ; les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ; le dosage du principe actif ; la recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ; le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption). [2]

II Matériel et Méthodes :

Ce présent travail a été effectué au niveau de l'industrie pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) de Boudouaou à la Wilaya de Boumerdes.

Pour analyser les médicaments, laboratoire d'analyse et contrôle qualité GSK à adopté ses propres dispositifs et méthodes.

II.1 Analyse physico-chimique de produit :

II.1.1 Plan d'échantillonnage :

Pour déterminer la masse moyenne de médicament, nous avons pris 12 boites d'Augmentin sachet 1G/125ml d'un même lot, 4 boites de chaque niveau de la production : au début, au milieu et à la fin de la production.

Ensuite nous avons pris de chaque niveau de la production un nombre spécifique des sachets Augmentin (7 sachet de début, 6 sachets de milieu et 7 sachets à la fin de la production) et les numéroter de 1 jusqu'à 20 selon les figures présentées ci-dessous.

Figure 0-1: les nombres des sachets de chaque niveau.

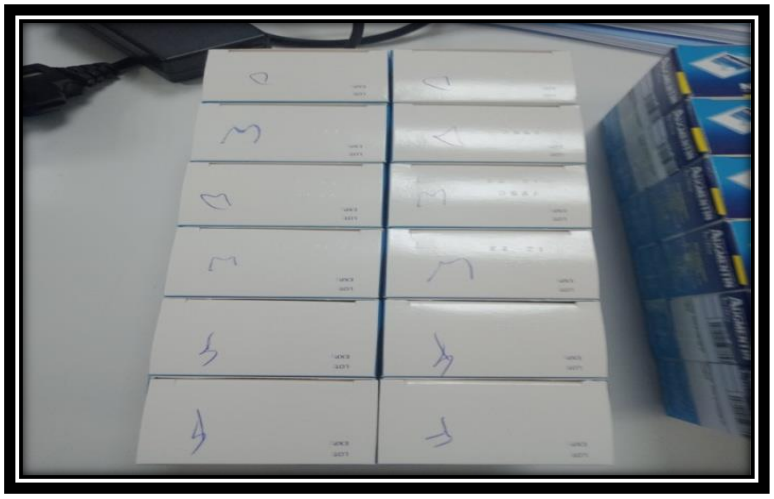


Figure 0-2 : le niveau de la production.

Figure 0-3 : La Numérotation des Sachets.

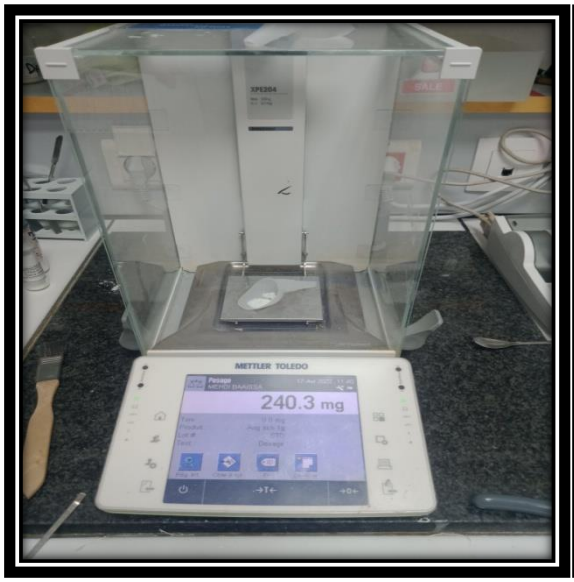
II.1.2 Test de la masse moyenne :

- **Objectif :**

La mesure de la masse moyenne de la poudre permet la détermination de la conformité de la quantité de la poudre dans un sachet de produit fini.

- **Matériels utilisé :**

- Une balance analytique. (**Marque :** Mettler Toledo, **Model :** XPE204)
- Une nacelle propre.



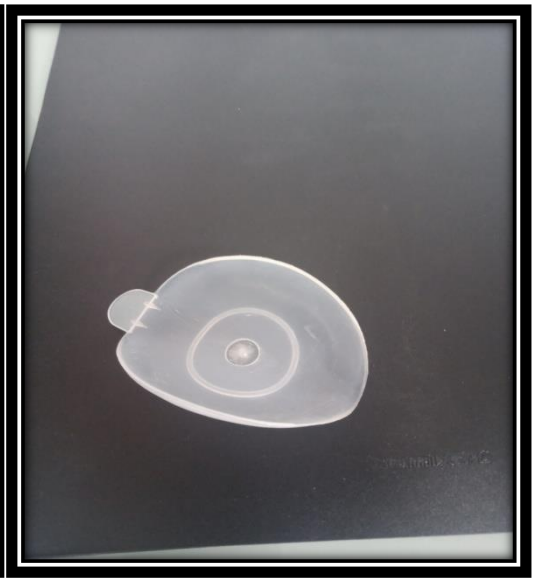


Figure 0-4 : Balance analytique.

Figure 0-5: Une Nacelle Propre.

- **Mode Opératoire :**

Pour calculer la masse moyenne ;

- Peser individuellement 20 sachets d'Augmentin pleins.
- Vider 10 sachets avec des nombres pairs et rincer leurs intérieurs avec de l'eau distillée (déminéralisée) ensuite les sécher à l'étuve pendant une heure à 80°C.
- Laisser les sachets reprendre la température ambiante pendant deux heures minimum. et les repeser vide.

La masse moyenne calculée (PMC), ou encore déduite, est déterminée comme suit :

$$PMC = \sum_{1}^{20} (\text{masse du sachet rempli} - \text{masse du sachet vide})/20$$

La valeur de la masse moyenne calculée (déduite) doit obligatoirement être incluse dans l'intervalle de la masse théorique de référence qui est 1580 mg ± 5%.

II.1.3 Détermination de l'aspect de La suspension :

- **Objectif :**

Permet la détermination de l'homogénéité de la poudre d'Augmentin dans l'eau.

➢ **Mode opératoire :**

- Introduite le contenu d'un sachet dans un bicher de 30 ml .
- Ensuite ajouter 15 ml d'eau purifiée.
- Agiter pendant 30 secondes environ.

Nous avons obtenu une suspension homogène, qui après repos, a donné un sédiment blanc en 3 minutes environ.

II.1.4 Mesure de pH :

➢ **Objectif :**

Déterminer la concentration des ions hydrogène dans des solutions d'Augmentin.

➢ **Matériel utilisées :**

pH mètre Mettler Toledo model SevenCompact S220, représenté dans la figure II-6.

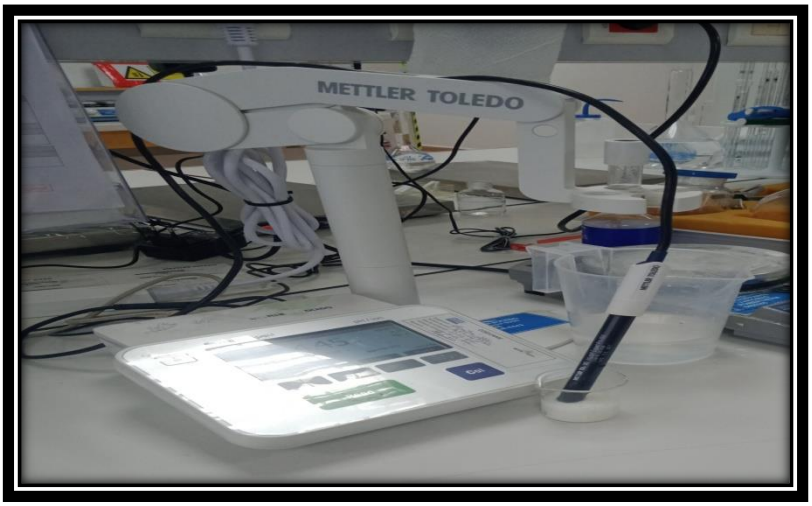


Figure 0-6 : pH-mètre**.**

➢ **Mode opératoire :**

Pour déterminer le pH d'un lot, trois tests ont été faits pour assurer que les résultats sont corrects.

- Vider dans 3 béchers 3 sachets d'Augmentin (un sachet dans chaque bécher) ensuite ajouter de l'eau distillée à chaque bécher jusqu'à un volume total de 15 ml.

- Agiter les béchers jusqu'à dissolution complète (jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène).
- Plonger l'électrode du pH-mètre dans les solutions à examiner et lire la valeur du pH affichée par le pH mètre.

Les pH des solutions préparées d'Augmentin doivent être compris entre 4 et 6.

II.1.5 La teneur en eau :

- **Objectif :**

Le test de la teneur en eau permet la détermination de la quantité d'eau existante dans le produit à examiner.

- **Principe :**

Le potentiométrie de Karl Fischer permet la mesure de l'hmidité et repose sur la détection et la neutralisation des molecules d'eau présentes dans le milieu par une reaction chimique entre l'eau et l'hydranal .

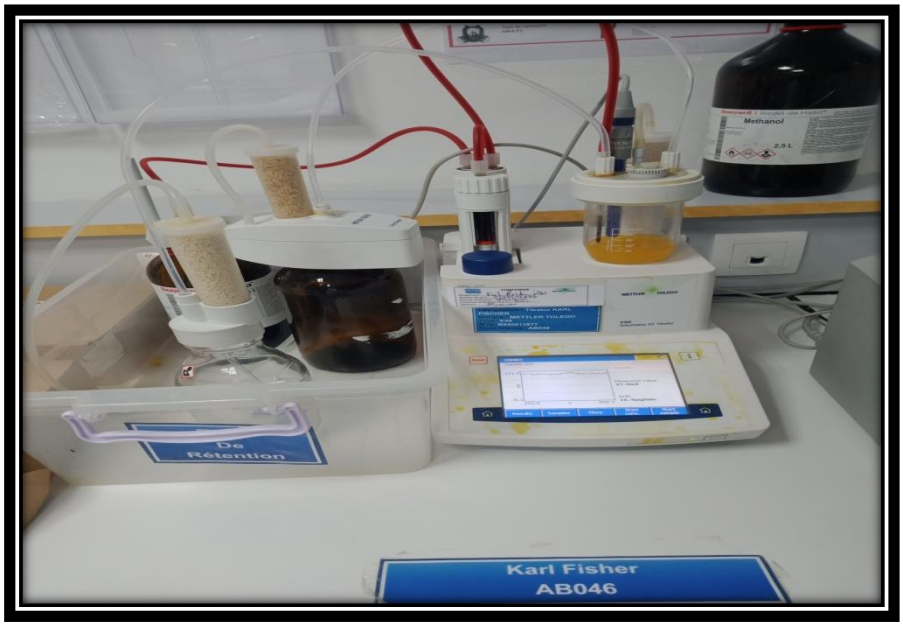


Figure 0-7: Appareillage de Karl Fischer.

- **produits utilisée :**
  - Solution de méthanol qui est pure 99 %.

- Solution de hydranale .
- Augmentin poudre.
- Gel de silice.

➢ **Mode Opératoire :**

Dans une balance analytique et à l'aide d'une nacelle, nous avons pesé 100 mg de poudre Augmentin contenue dans un sachet.

- nous avons introduit la poudre dans le godet de potentiel KF sans mentionner la valeur.
- le godet contient la solution de méthanol.
- nous avons repesé la nacelle vide, la valeur affichée sur l'écran de la balance est négative et c'est celle la valeur exacte de la masse de la poudre d'Augmentin qui est introduite dans le KF (parce qu'il reste toujours quelque poussière de la poudre dans la nacelle après le versement).
- La mesure a été lancée et l'appareil donne les résultats après environ 10 minutes.
- La mesure a été faite trois fois.

➢ **Remarque :**

- Les résultats ne doivent pas être hors tendance ou hors spécification.
- La différence des résultats entre deux essais ne doit pas dépasser 0.5 %.
- Les molécules d'eau sont éliminées par une réaction d'oxydation entre elles et l'hydranale.

II.2 Analyses qualitatives et quantitatives par HPLC :

II.2.1 Dosage de l'Amoxicilline :

➢ **Objectif :**

Identification, la séparation et le dosage de l'Amoxicilline dans la solution d'Augmentin.

➢ **Principe :**

La détermination de la teneur en Amoxicilline est réalisée par HPLC par comparaison à la substance de référence de titre connu. La détection en sortie de colonne s'effectue par spectrophotométrie dans l'UV à 220 nm.

➢ **Les produits utilisés :**

- Méthanol pour HPLC.
- Solution tampon pour phase mobile.
- Solution standard (200 mg d'Amoxicilline à 100% + 25mg d'acide Clavulanique à 100%.)
- Dix solutions échantillons (un sachet d'Augmentin dans un litre de solution aqueuse.

➢ **Matériel utilisés :**

- Les viales.
- La carrousel.
- 10 fioles jugées de 1000ml.
- 2 fioles jugées de 200ml.
- Appareil HPLC (Marque : WATERS, modèl : ALIANCE 26 95) (figure N°11).

Figure 0-8 : HPLC WATERS.

- **Conditions analytique :**

Tableau 0-1 : Conditions analytique.

Débit	1.5 ml/min
Détection UV	220 nm
Volume d'injection	10 µl
Température échantillons	5 °C
Température colonne	20 °C
Temps d'analyse échantillon	15 min
Temps d'analyse standard	07 min
Temps de rétention du Clavulanate	2 min
Temps de rétention de l'Amoxicilline	4 min

- **Phase mobile :**

Le gradient d'élution pour l'injection des solutions (échantillons) est isochratique avec un débit de 1.5ml/min pour les injections des solutions étalons.

Les données sont représentées dans le tableau qui suit.

Tableau 0-2 : Paramètres expérimentales de l'injection de la phase mobile.

Temps en min	Tampon phosphate 0.02M à PH 4.0 (%V/V)	Méthanol (%V/V)	Débit (ml/min)
0	95	5	1.5
3.5	95	5	1.5
7	50	50	1.5
10	50	50	1.5
11	95	5	1.5
15	95	5	1.5

- **Mode opératoire :**

❖ **Etalons (solution standard) :**

- Dissoudre dans de l'eau purifiée une prise d'essai de 25mg d'acide Clavulanique 100% pur (ou 25.9mg de Clavulanate de lithium) et de 200 mg d'Amoxicilline 100% pur (ou 233.4 mg d'Amoxicilline trihydraté de pureté de 85.7%) dans une fiole de 200ml.
- Remplir la fiole avec l'eau purifiée (après dissolution complète du mélange) jusqu'au trait de jauge (200 ml)

Figure 0-9 : préparation de la solution standard.

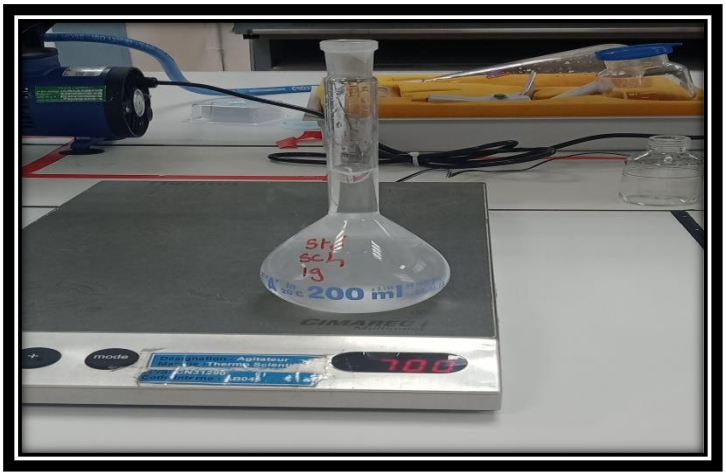


Figure 0-10 : agitation magnétique de la solution standard.

- prélever de la solution préparée et à l'aide d'une seringue un petit volume d'environ 1ml et le versé dans deux viales.
- Placer les viales contenant la solution blanche et les deux solutions standards dans le carrousel d'HPLC avec un ordre permettant d'analyser ces solutions selon l'ordre suivant :

  Solution blanc, solution standard 1 puis solution standard 2, selon l'image suivante, puis on lance l'analyse.

Figure 0-11 : Carrousel d'HPLC.

➢ **Solutions essais :**

❖ **Echantillons (produit fini) :**

A la libération du lot :

- prise de 10 sachets pleins d'Augmentin 1g.
- Bien ouvrir chaque sachet et les vider dans des fioles jaugées de 1000ml (10 sachets pour 10 fioles = 10 échantillons) en faisant passer un peu d'eau purifiée à travers les sachets pour ne pas perdre la masse de la poudre.
- Compléter les fioles jusqu'à ¾ de ses volume avec l'eau purifiée.
- Laisser les solutions sous agitation magnétique pendant 1 heure.
- Après 1 heure d'agitation, la poudre d'Augmentin sera complètement dissoute.
- Compléter les fioles avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge.

Un aperçu de ce travail réalisé est représenté dans la figure ci-dessous.

Figure 0-12 : Aperçu du travail pratique réalisé pour analyse HPLC des échantillons.

- prélever à l'aide d'une seringue (après avoir mettez les solutions dans des bécher de 30ml) certain volume des solutions et les verser dans des viales.

Figure 0-13 : Méthode de prélèvement des échantillons pour analyse HPLC.

- Mettez les viales dans le carrousel d'HPLC. Et lancer par la suite l'analyse.

➢ **Plan d'injection :**

Réaliser quelques injections de manière à conditionner la colonne, et vérifier que les paramètres d'analyses sont corrects, puis procéder au plan d'injection des étalons selon la procédure d'étalonnage d'une chaine HPLC, ensuite injecter les solutions essais.

➢ **Remarque :**

- Commencer l'analyse par des solutions de référence pour assurer le bon fonctionnement de l'appareil.
  - les résultats affichés sur le PC sous forme des pics.
  - l'appareil d'HPLC donne la surface des pics
  - l'analyste converti les valeurs au pourcentage de la matière premiere existante selon le processus du laboratoire d'analyse.

➢ **Calculs :**

- **Teneurs en Amoxiciline et en acide Clavulanique :**

Les teneurs unitaires en Amoxiciline et en acide Clavulanique sont données par les formules suivantes :

Acide Clavulanique = $\frac{AEc}{ATc} * \frac{Ve}{Vt} * \frac{Tc*Pc}{100}$ = résultat Cl

Amoxiciline = $\frac{AEa}{ATa} * \frac{Ve}{Vt} * \frac{Ta*Pa}{100}$ = résultat Al

Mélange :

Les résultats exprimés en % sont donnée par les formules suivantes :

C2 en % = $\frac{Cl*100}{poids\ pilulier\ plein - poids\ pilulier\ vide}$

A2 en % = $\frac{Al*100}{poids\ pilulier\ plein - poids\ pilulier\ vide}$

- **Produit fini :**

Les résultats exprimés en mg par sachet sont donnée par les formules suivantes :

- **Echantillon sachet 1g/125mg :**

C2 en mg = $\frac{Cl*PM}{poids\ sachet\ plein - poids\ sachet\ vide}$

A2 en mg = $\frac{Al*PM}{poids\ sachet\ plein - poids\ sachet\ vide}$

AEc **:** Surface du pic d'Acide Clavulanique de la solution échantillon.

ATc : Surface du pic d'acide Clavulanique de la solution témoin.

AEa : Surface du pic d'Amoxicilline de la solution échantillon.

Ata : Surface du pic d'Amoxicilline de la solution témoin.

Pa : Prise d'essai du standard de référence en Amoxicilline.

Pc : Prise d'essai du standard de référence en acide Clavulanique.

Pa : Prise d'essai du standard de référence en Amoxicilline.

Tc : Titre du standard de référence en acide Clavulanique (%).

Vt : Volume de la solution témoin.

Ve : Volume de la solution échantillon.

Ta : Titre du standard de référence en Amoxicilline (%).

III. Résultats et discussion :

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de contrôle de qualité physico-chimique de médicament Augmentin sachet 1g/ 125mg, dans le but de confirmer sa qualité.

Pour chaque analyse effectuée pour un médicament en laboratoire, il y a des normes auxquelles cette analyse doit se conformer. Ces normes sont représentées dans des domaines dans lesquels il y a une valeur minimale et une valeur maximale. Les valeurs des résultats de toute analyse ne doivent pas dépasser les valeurs de ces domaines.

Au niveau du laboratoire GSK, deux types de normes sont adoptées :

- Les normes tendances : c'est-à-dire que ces normes sont fixées par la pharmacopée européenne.
- Les normes spécifiques : ces normes sont fixées par le laboratoire GSK, et elles sont contenues dans les normes tendances.

Le laboratoire a rétrécit les normes tendances pour que les résultats de préparation et de contrôle qualité de son produit soient bien meilleurs. Si les résultats obtenus dépassent les normes, on dit que cela est hors tendance et cela signifie que le produit n'est pas conforme, et le produit sera écarté et ne sera pas commercialisé.

Et si le résultat est inférieur ou supérieur aux valeurs des normes spécifiques, on dit que cela est hors spécification .Cela ne signifie pas que le produit est invalide, à condition que le résultat soit contenu dans la norme tendance.

III.1 Contrôle physico-chimique :

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec les normes de la pharmacopée européenne.

III.1.1 Masse moyenne :

Le poids moyen d'un échantillon du lot commercial étudie N°2H3S est de1 ,5765g. Il se situe dans l'intervalle exigé [1,5048_1,6632] **± 5%** (comme indiqué dans le tableau III-02) ce qui montre que la répartition de la poudre dans les sachets d'Augmentin durant le processus de fabrication est établie avec succès.

Données introduits :

Tableau III-01: Résultats de la pesé de chaque sachets d'Augmentin.

N° échantillon	Ech pleins (g)	Ech vides (g)	Contenu (g)
D1	2,4047	0,8665	1 .5382
D2	2,4299	0,8674	1.5625
D3	2,4396	0,8652	1.5744
D4	2 ,4443	0,8715	1.5728
D5	2,4136	0 ,8801	1.5335
D6	2,3970	0,8774	1.5196
D7	2,4394	0 ,8685	1.5709
M1	2,4866	0,8765	1.6101
M2	2,4730	0,8737	1.5993
M3	2,4571	0,8704	1.5867
M4	2,4468	0 ,8715	1.5753
M5	2,4983	0 ,8787	1.6196
M6	2,4529	0,8681	1.5848
F1	2 ,4864	0,8758	1.6106
F2	2,4756	0,8779	1.5977
F3	2,4418	0,8795	1.5623
F4	2,4520	0,8747	1.5773
F5	2,4730	0,8684	1.6046
F6	2,4515	0,8827	1.5688
F7	2,4572	0,8957	1.5615
Moyenne ech pleins	2,45104g		
Moyenne ech vides	0,87451g		

Tableau III-02 : Résultats uniformité de poids moyen.

MM théorique (g)	1,58	
MM Théo ± 5%	1,5048	1,6632
MM (g)	1,5765	
Résultat MM	MM Conforme	

III.1.2 Contrôle du pH :

Le résultat du pH du lot commercial étudié N°2H3S est de 4,03, situé entre la norme inférieur qui est 4,0 et la norme supérieure qui est 6,0. Cela répond bien aux exigences de l'unité de production « GSK » et aux normes de la pharmacopée européenne.

Donc Le lot de médicament fabriqué est conforme.

Tableau III-03 : Résultats des contrôles de pH.

	pH
Normes	(4,0 - 6,0)
Résultats	4,03 conforme

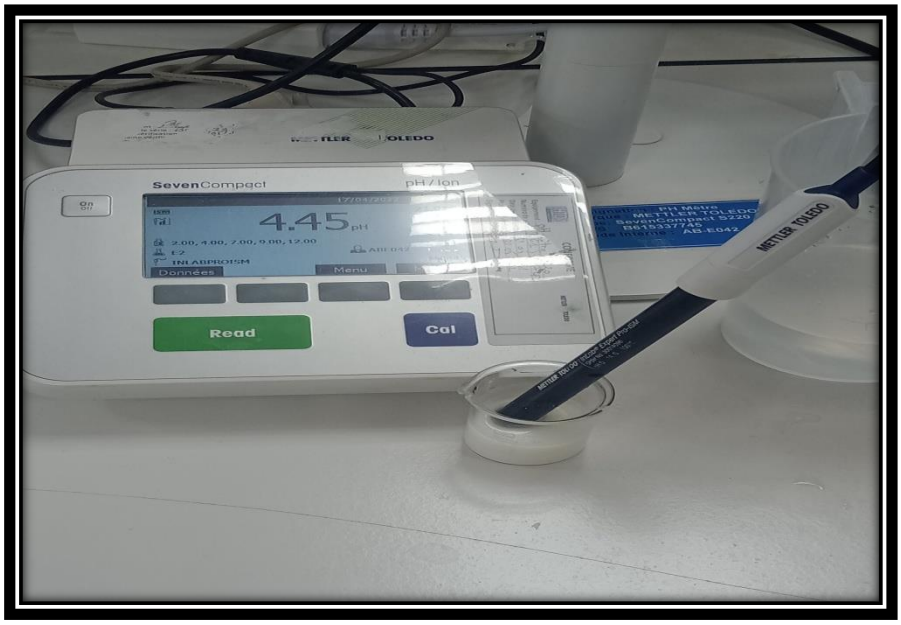


Figure III-01 : les résultats du pH avant la stabilité.

III.1.3 Aspect du produit fini après la mise en suspension :

Après 3 minutes d'incubation à température ambiante, la solution reconstituée reste en suspension en formant une couleur blanchâtre produisant un sédiment blanc, ce qui prouve la conformité du médicament.

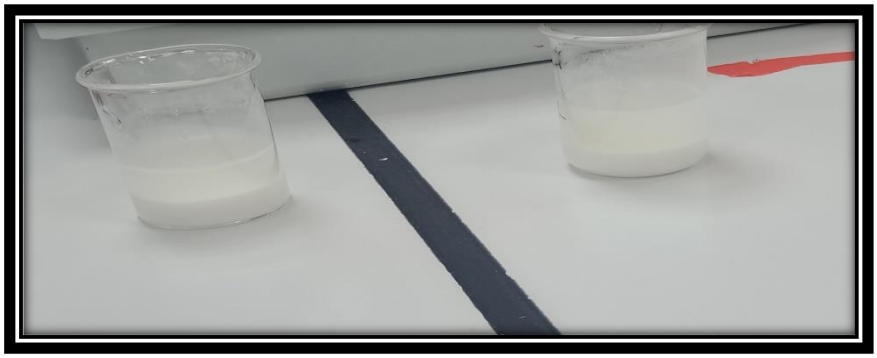


Figure III-02 : produit fini après la mise en suspension.

III.1.4 Teneur en eau :

1er essai : La valeur du test Karl Fischer obtenue est (9,99%).

2eme essai : La valeur du test Karl Fischer obtenue est (10,18%).

La différence des résultats entre les deux essais ne doit pas dépasser 0.5 %

Les valeurs obtenues de ce test se situent dans l'intervalle exigé [9,5% à 11,5%], donc notre poudre du produit testé est conforme.

Tableau III-04: Résultats du test de détermination de la teneur en eau.

	Lecture	**Norme**	**Conformité**
Lot N°2H3S	Essai N°1 : 9,99%. Essai N°2 : 10,18%	[9,5% à 11,5%]	Conforme

III.2 Résultats d'analyse qualitative et quantitative :

III.2.1 Résultats de l'analyse chromatographie (HPLC) :

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

Au sein de l'entreprise pharmaceutique « GSK » l'appareillage est soumis à des tests de robustesse afin de contrôler l'efficacité de l'appareil, par des alternances d'injections entre standards et échantillons.

III.2.1.1 Analyse des solutions standards :

D'après le chromatogramme HPLC des standards 1 et 2, on remarque que les temps de rétention de l'acide Clavulanique et de l'Amoxicilline sont approximatifs à 2 min et à 4 min respectivement, ceci étant en relation avec leurs structures et leurs degrés de polarité. La surface du pic correspondant à l'Amoxicilline est de 9276293.35µV.min, et celle de l'acide Clavulanique est de 1469007.29µV.min.

- **Standard N°1 :**

Tableau III-05 : Surface du chromatogramme du standard N°1.

Name	TR (min)	Surface	Hauteur
Acide Clavulanique	1.804	1469007.29	199368
Amoxicilline	3.395	9276293.35	680689

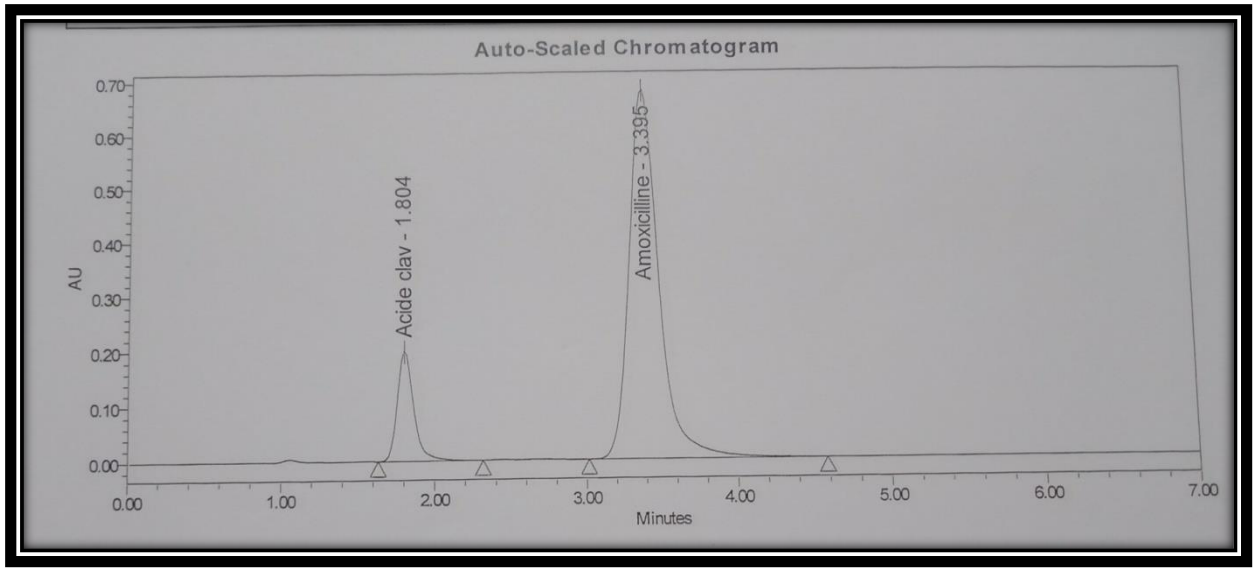


Figure III-03 : Chromatogramme des principes actifs du standard N°1.

- **Standard N°2 :**

Tableau III-06 : surface du chromatogramme du standard 2.

Name	TR (min)	Surface	Hauteur
Acide Clavulanique	1.800	1464251.54	199012
Amoxicilline	3.378	9247839.99	682879

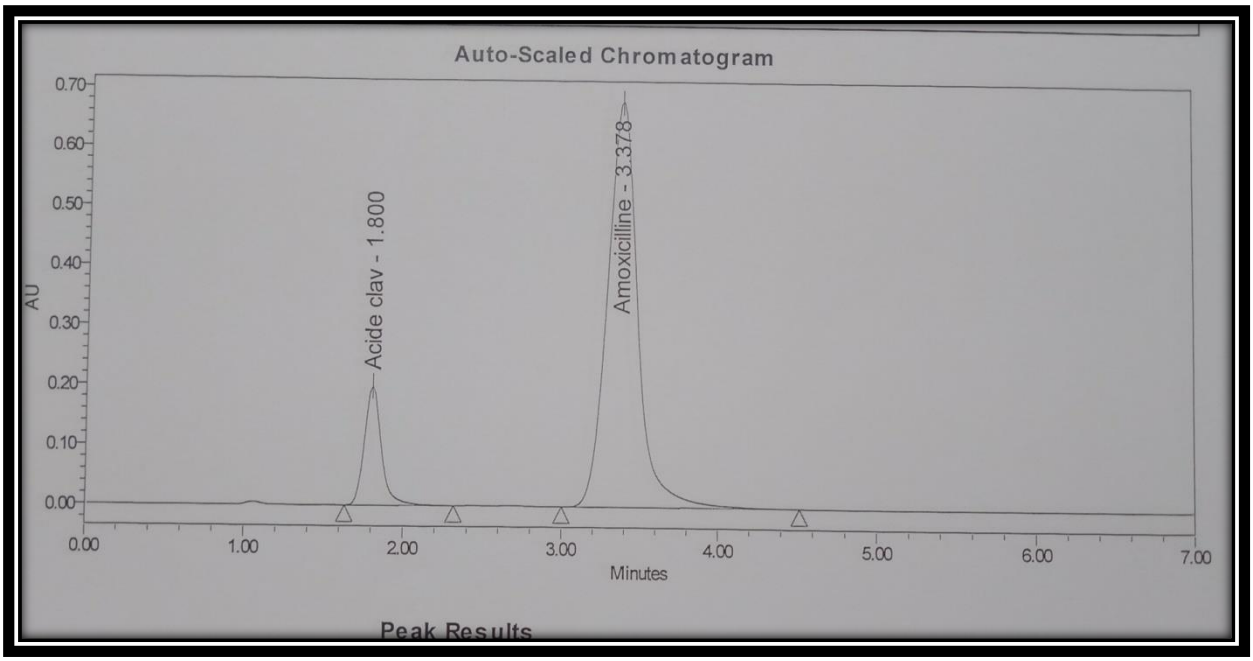


Figure III-04 : Chromatogramme des principes actifs du standard N°2.

III.2.1.2 Analyse des solutions échantillons :

D'après le tableau III-07 et la figure III-06, Les résultats du chromatogramme des échantillons montrent qu'ils sont presque égaux, ils présentent une similitude à celle du standard 1et 2. Les temps de rétention ainsi que les surfaces des pics des deux principes actifs de l'échantillon N°1 à savoir l'acide Clavulanique et de l'Amoxicilline sont respectivement 1.790 min/ 1452167.96µv et 3.331min/1452167.96µv. Ces résultats nous confirment la présence des principes actifs et que les échantillons sont conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité « GSK ».

Tableau III-07 : Les surfaces du chromatogramme des principes actifs des échantillons N° de lot 2H3S.

	Name	TR	Surface	Hauteur
E1	**Acide clav**	**1.790**	**1452167.96**	**196709**
	Amoxicilline	**3.331**	**1452167.96**	**682007**
E2	**Acide clav**	**1.777**	**1458961.57**	**197327**
	Amoxicilline	**3.322**	**9405164.22**	**703763**
E3	**Acide clav**	**1.778**	**1433631.54**	**194565**
	Amoxicilline	**3.326**	**9050768.89**	**671944**
E4	**Acide clav**	**1.778**	**1458618.33**	**198578**
	Amoxicilline	**3.330**	**9247195.96**	**685431**
E5	**Acide clav**	**1.780**	**1514254.37**	**206521**
	Amoxicilline	**3.331**	**9543291.93**	**708128**
E6	**Acide clav**	**1.784**	**1459939.01**	**198185**
	Amoxicilline	**3.319**	**9337703.73**	**700051**
E7	**Acide clav**	**1.786**	**1484988.73**	**201902**
	Amoxicilline	**3.321**	**9408413.43**	**705598**
E8	**Acide clav**	**1.787**	**1502457.45**	**204386**
	Amoxicilline	**3.327**	**9594076.06**	**716397**
E9	**Acide clav**	**1.784**	**1450330.70**	**197090**
	Amoxicilline	**3.320**	**9432888.73**	**705990**
E10	**Acide clav**	**1.786**	**1483160.28**	**201569**
	Amoxicilline	**3.323**	**9324706.82**	**698702**

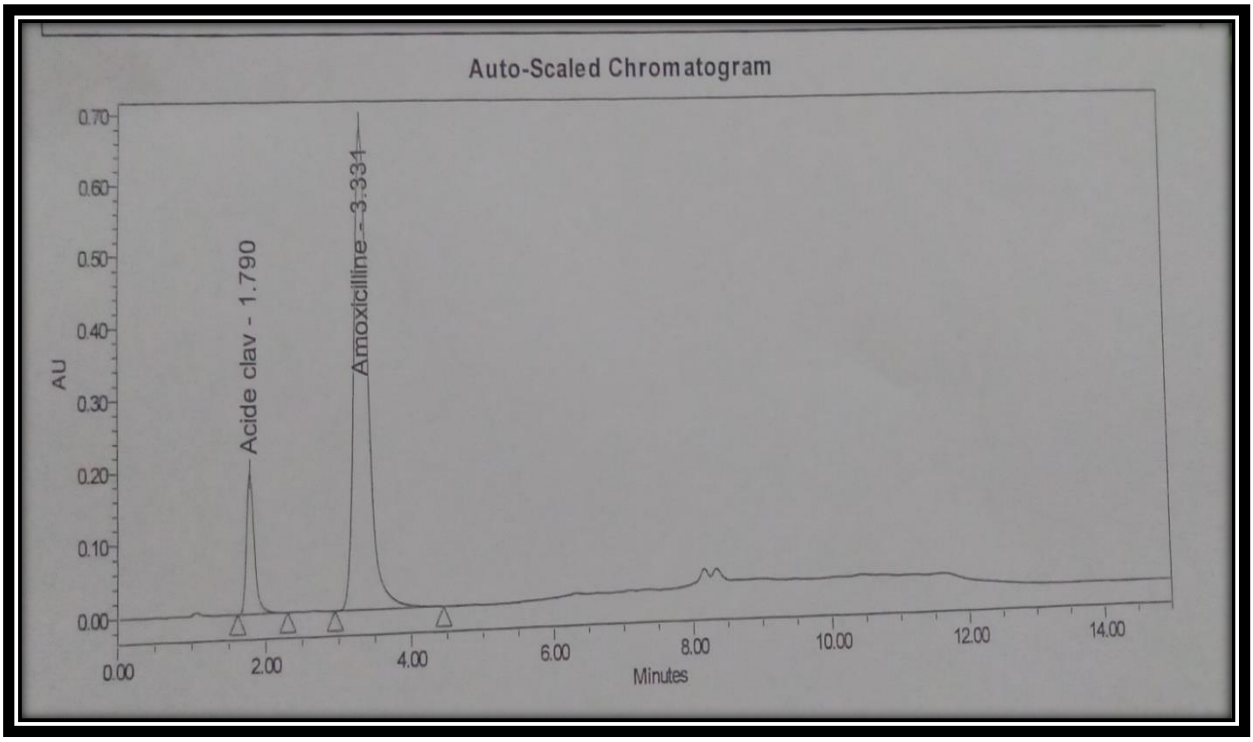


Figure III-05: Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 1 du lot 2H3S.

III.2.1.3 La teneur en Amoxicillin et en acide clavulanique :

D'âpres la figure III-06 nous avons remarqué la présence des deux pics, qui nous confirme la présence de l'Amoxicilline et l'Acide Clavulanique et nous donne une idée générale sur la conformité des résultats avant de procéder aux calculs.

Les deux tableaux III.08 et III.09 (présentés ci-dessous) indiquent que la teneur en Amoxicillin et en acide Clavulanique est située entre la norme inférieur et supérieur, ce qui montre que le produit est conforme et le processus de fabrication est établit avec succès.

Tableau III-08: la teneure en Amoxicilline et acide Clavulanique dans chaque sachet.

	Pe Ech (mg)	Clav (mg /Sch)	Amox (mg /Sch)
E1	1538,2	126,99	1006,14
E2	1574,4	124,65	1017, 34
E3	1533,5	125,75	1005,12
E4	1570,9	124,90	1002,48
E5	1599,3	127,36	1016,21
E6	1575,3	124,66	1009,47
E7	1584,8	126,04	1011,01
E8	1597,7	126,49	1022,64
E9	1577,3	123,69	1018,46
E10	1568,8	127,17	1012,24
	Moyenne	125,77	1012,11

Tableau III-09 : les résultats des dosages d'Amoxicilline et acide Clavulanique.

Dosage d'Amoxicilline		1012,11 mg
Dosage d'acide Clavulanique		125,77 mg
Les normes	**Amoxicilline**	De 950 à 1050 mg
	Acide clavulanique	De 118.75 à 131.25 mg
Résultats		Conforme

Les résultats des analyses physico-chimiques et analyses qualitative et quantitative effectuées (identification des produits, tests de contrôle qualité et analyse chromatographique par HPLC) sont tous avérés conformes.

La conformité de dosage de l'Amoxicilline et l'Acide Clavulanique, confirme que le processus de fabrication d'Augmentin est établi avec succès.

Conclusion

La maîtrise des techniques de contrôle de la qualité d'un produit est l'un des objectifs majeurs des entreprises quel que soit leur secteur d'activité.

Dans le domaine pharmaceutique, s'assurer de la qualité requise d'un produit pharmaceutique avant de passer à sa commercialisation est une étape majeure et très critique. Le fabricant responsable du produit n'a aucun droit à l'erreur.

Notre travail, réalisé au niveau de laboratoire de contrôle qualité de l'industrie pharmaceutique GSK d'Algérie, avait comme objectif la mise en évidence la qualité de produit fini Augmentin 1g/125mg, une poudre pour suspension au cours de la validation du procédé de fabrication.

L'analyse du médicament se décompose en une succession d'étapes que l'on doit parfaitement maîtriser pour assurer la qualité du résultat final.

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, ce dernier doit répondre à des normes bien précises. Dans notre étude, les résultats obtenus à partir des différentes analyses physico-chimiques et analyse qualitative et quantitative, effectuées sur le lot commercial d'Augmentin poudre pour suspension buvable 1g/125mg, ont démontré qu'il est conforme aux exigences établies par l'unité pharmaceutique.

Nous avons réalisé un contrôle qualité physicochimiques sur le produit fini, à savoir, le test d'uniformité de masse, la mesure de pH, la détermination de l'aspect de la suspension, le test de la teneur en eau et une analyse qualitative et quantitative d'identification et de dosage des principes actifs par HPLC.

Les résultats des différents essais réalisés ont montré une conformité du produit fini aux normes de la pharmacopée européenne ainsi qu'aux normes du laboratoire de contrôle qualité GSK d'Algérie. Ce produit est donc prêt à passer aux étapes suivantes de conservation et de conditionnement.

Références et bibliographique

1. Jean-Marc Aaiche et al, année, initiation à la connaissance des médicaments, édition**.**

2. M. Kouassi Goh Sylvain, 2019/2020, rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé de 2012 à 2019, thèse de doctorat pharmacie.

3. M. Souleymane Saouty, 2009-2010, Evaluation De La Satisfaction Des Demandes De Medicaments Au Comptoir Dans Les Officines Privees De Bamako, thèse de doctorat en pharmacie, université de Bamako**.**

4. Jacques Dangoumau et al, 2006, pharmacologie générale, thèse doctorat, université Victorse Galen-Bordeaux 2.

5. Pharmaciens Sans Frontières, Comité- International Unité Pharmaceutique, Avril 2004.

6. M. Amadou Yaya Guindo, 2007-2008, étude prospective de la prescription de la consommation antibiotique dans le centre de la santé de la référence de la commune III de district de Bamako, thèse de doctorat en pharmacie, université de Bamako. **.**

7. Augmentin : Que savez-vous de l'un des antibiotiques les plus connus ? Firas Dalati, 28 juin 2021.

8. Mankuku Kakumba Jocelyn et al,2021,), stability of reconstituted amoxicillin and potassium clavulanate oral suspensions marketed in the democratic republic of the congo, international journal of pharmacy and chemistry, 7 (1).

9. Laboratoire GlaxoSmithKline, 2012. Document.

10. Boul.Industriel. Laval, Quebec, 2016, Antibiotique et inhibiteur des β-lactamases.

11. Laboratoire GlaxoSmithKline, 2012, Augmentin Amoxicilline Acide Clavulanique1 g/125 mg Adulte poudre pour suspension buvable en sachet-dose, 500 mg/62,5 mg Adulte

comprimé pelliculé, 100 mg/12,50 mg par ml Enfant, 100 mg/12,50 mg par ml Nourrisson, poudre pour suspension buvable en flacon.

12. Hamza Ragued et al, 2018-2019, Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication,thése de doctorat en pharmacie, Université de Saad Dahleb-Blida Faculté de Médecine**.**

13. William T. Cooper, 2006, Normal Phase Liquid Chromatography, Encyclopedia of Analytical Chemistry.

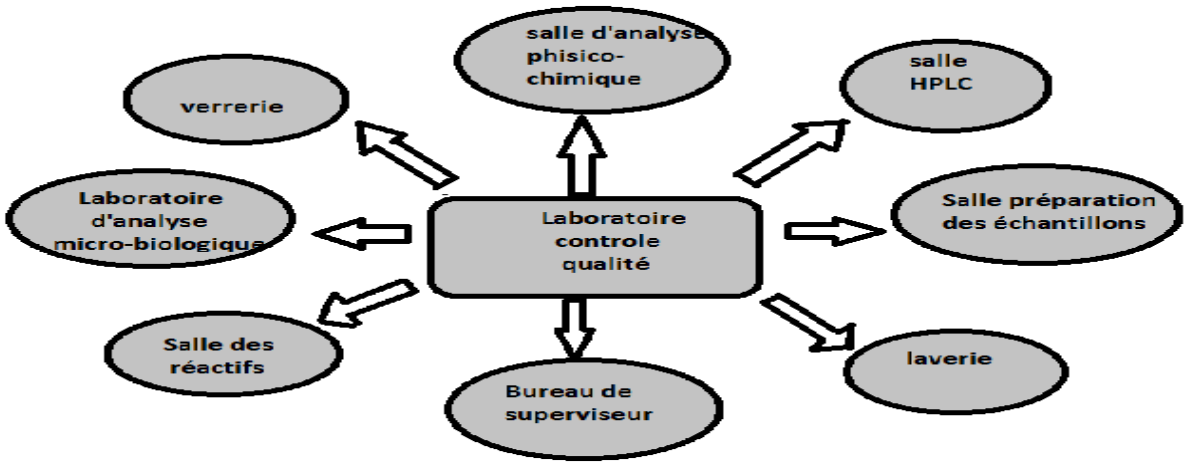
14. Salfo Oueraogo1 et al, 2021, Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales, Int. J. Biol. Chem. Sci. 15(2): 750-772.

GlaxoSmithKline (GSK) :

Est un groupe pharmaceutique anglais issu de la fusion de 4 grands acteurs de la pharmacie fin 2000, qui figure en bonne place dans le secteur de la recherche et du développement. Il se classe 2ème au sein de la sphère pharmaceutique mondiale.

GSK Algérie, situé dans la zone industrielle de Boudouaou (Boumerdes), a été conçu pour assurer la production des principaux antibiotiques de ce groupe, en l'occurrence Augmentin, Clamoxyl, et Floxapen, ainsi qu'une gamme non antibiotique qui comprend : Deroxat (anxiolytique), Bactroban, Sargenor (vitamine C), Salbutamol (bronchodilatateur)…

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



L'organisation du laboratoire contrôle qualité des antibiotiques « GSK ».

Aspect de la poudre du produit fini :

Poudre de couleur jaune pale d'odeur caractéristique.

Produit fini :

Sachet formé d'un complexe papier aluminium-polyéthylène.

Identification :

Les identifications d'Amoxicilline et de l'acide Clavulanique sont réalisées par HPLC en comparaison avec les substances de référence lors du dosage de ces principes actifs.

Teste de calibrage :

Avant de commencer l'analyse des produits (Médicament), le laboratoire d'analyse et de contrôle qualité GSK applique un test sur ses équipements pour assurer et contrôler leur bon fonctionnement, appelé test de calibrage.

La balance analytique :

C'est un instrument utilisé pour mesurer la masse de produit désiré à l'aide d'une nacelle propre.

Le PH-mètre :

Est un appareil qui permet la mesure du PH d'une solution.

La potentiométrie de Karl Fischer :

Permet de mesuré la quantité d'eau presente dans l'echantillon.

Solution tampon pour phase mobile :

Solution de dihydrogénophosphate de sodium 0.02M ($NaH_2PO_4, 2H_2O$), préparée comme suit :

- Introduire dans un bécher 6.24g de $NaH_2PO_4, 2H_2O$.
- Ajouter environ 1800 ml d'eau purifiée.
- agiter jusqu'à dissolution complet du sel.
- Ajuster précisément le PH à 4 à l'aide de l'acide phosphorique dilué.
- Une fois le PH atteint, transférer dans une fiole jaugée de 2000ml, puis compléter au volume avec de l'eau purifiée.
- Après homogénéisation filtrer sous vide sur une membrane de porosité 0.45 µm.

Résumé

Nous avons vu dans ce travail que le médicament est un produit qu'on utilise pour éviter une maladie, la soigner, la guérir ou calmer une douleur, et chaque médicament classé selon des familles, et l'un de ses familles nommées les antibiotiques, qui permis de soigner des infections bactériennes et de sauver la vie des personnes. Ce travail a été consacré à étudier un médicament appelé Augmentin, qui est un antibiotique qui tue les bactéries responsables des infections et fait partie de la famille des pénicillines. Il contient deux molécules différentes appelées Amoxicilline et acide Clavulanique.

Avant d'atteindre l'étape de commercialisation, le médicament doit passer par plusieurs contrôles, dont : un contrôle qualité physico-chimique, un contrôle microbiologie et un contrôle de stabilité. Dans cette étude, le contrôle de qualité effectué est basé sur une analyse pysico-chimique à savoir, le calcul de la masse moyenne, le test de pH, l'aspect en suspension, le test de la teneur en eau, et une analyse qualitative et quantitative d'identification et de dosage par HPLC. Tous les tests réalisés sur Augmentin sachet 1g/125mg étaient dans la zone des normes établie par la pharmacopée européenne et qui,

Signifie que le lot sur lequel l'étude a été réalisée est conforme.

Summary:

We have seen in this work that the drug is a product that is used to prevent a disease, treat it, cure it or soothe a pain, and each drug classified according to families, and one of its families named antibiotics, which allowed curing bacterial infections and saving people's lives. This work was devoted to study a drug called Augmentin, which is an antibiotic that kills bacteria responsible for infections and is part of the family of penicillins. It contains two different molecules, called Amoxicillin and Clavulanic acid.

Before reaching the marketing stage, the drug must go through several controls, including: a physicochemical quality control, a microbiological control and a stability control. In this study, the quality control performed is based on a physicochemical analysis, namely, the calculation of the average mass, the pH test, the aspect in suspension, the test of the water content, and a qualitative and quantitative analysis of identification and dosage by HPLC. All the tests performed on Augmentin 1g/125mg sachet were in the area of the standards established by the European Pharmacopoeia, which means that the batch on which the study was performed is compliant.