

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GÉNIE DES PROCÉDÉS

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du Mémoire

**Etude comparative entre un médicament de spécialité
(Clamoxyl®) et un médicament générique (Amoxypen®)
(Comprimés dispersibles 1g)**

Présenté par :

Guerrache Narimen

Encadré par :

Pr Zermane Faiza

Mr Laidi Karim

2022/2023

ملخص

هذا العمل عبارة عن دراسة رقابية ومقارنة بين الأدوية الأصلية والأدوية العامة، بعد صياغة اموكسيبين متناسب مع الضوابط المقابلة: المواد الخام ، والمنتجات الوسيطة و النهائية ، التي تلبى المعايير الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية المطلوبة للحصول على دواء عام منتج مطابق للمواصفات العالمية. تتبع الدراسة المقارنة إجراء دراسة ثبات، ودراسة إحصائية للمعايير المختلفة المتعلقة به.

الكلمات المفتاحية: دواء متخصص، دواء عام، أموكسيبين، كلاموكسيل، صياغة.

ABSTRACT

This study is a control and comparative work between specialty and generic drugs following formulation of Amoxypen with appropriate controls: raw materials, intermediate and final product that meet the physicochemical and microbiological standards necessary to obtain a generic product that meets international standards. The comparative study is followed by undertaking a study of stability, and related statistical study of various parameters related is made.

Keyword: Medicine specialty, generic drugs, Amoxypen, Clamoxyl.

RESUME

L'objectif du présent travail consiste à l'étude comparative d'un médicament princeps (Clamoxyl®) avec le médicament générique (Amoxypen®) à base d'Amoxicilline. A cet effet, plusieurs contrôles physiques, chimiques et microbiologiques ont été effectués afin de dégager la différence entre les deux produits. A travers cette étude nous avons obtenus des résultats d'analyses effectuées sur chacun de ces paramètres (principe actif, produit final) indiquent des valeurs conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne, et de protocole interne du groupe SAIDAL, ce qui affirme la bonne qualité de produit de point de vue physico-chimique et microbiologique, absence des micro-organismes pathogènes et d'anomalies dans ce médicament.

Mots-clés: médicament de spécialité, médicament générique, Amoxypen, Clamoxyl, formulation.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens profondément à remercier *Dieu* « *الله* » seigneur de l'univers, qui a prescrit que ce travail voit la lumière. A lui toute louange.

Ce travail a été effectué au niveau du groupe pharmaceutique des antibiotiques Saïdal à Médéa, j'adresse mes remerciements à tout le personnel du complexe de m'avoir bien accueilli et d'avoir partagé leurs expériences professionnelles avec moi.

Je tiens à exprimer mon profonde gratitude à ma promotrice ^{Mme} Zermane Faiza pour avoir dirigé ce travail avec efficacité et intérêt, et pour les conseils qu'elle m'a donné sans cesse prodigué.

Mes plus chaleureux remerciements pour ^{Mr} Laidi Karim mon Co-promoteur qui m'a apporté l'aide et l'assistance tout au long de la réalisation de ce projet.

Mes sincères remerciements vont également à tous les membres de jury, qui font l'honneur de juger mon travail, en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

Je remercie du fond du cœur mes chers parents de tout ce qu'ils ont fait pour moi, aussi de remercier tous ce qui m'ont aidé à réaliser ce travail de près ou de loin.

Dédicaces

On profond de mon cœur, je dédie ce travail à toutes les personnes qui me sont chères.

A mes très chères mère et père.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Vous êtes l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, puisse dieu, le tout puissant vous préserve et vous accorde de santé, longueur, et du bonheur.

A mes chers frères, toute ma famille, merci pour votre soutien et générosité.

A mes amis et mes collègues, merci d'être toujours à mes côtés pour les meilleurs souvenirs.

Pour tous les bons moments passés ensemble, merci d'avoir été toujours présents à mes côtés, m'encourager et me soleillé quand j'en avais besoin dans toutes mes démarches, loin des yeux mais près du cœur.

A mes très chères copines : Ikram, Asma, Sousou je vous remercie d'être toujours près de moi et pour votre soutien, des vraies amies avec lesquelles je souris.

Ainsi je remercie toutes personnes qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.



Merci

TABLE DES MATIERES

RESUME
REMERCIEMENTS
TABLE DES MATIERES
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX.....
LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS.....
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE	4
I.1 – Définition du médicament	4
I.2 - Les principaux composants d'un médicament	4
I.2.1 Le principe actif	4
I.2.2 Excipient	4
I.3 - Les origines des médicaments	4
I.3.1 Origine biologique	4
I.3.2 Origine minérale	4
I.3.3 Origine synthétiques	5
I.4 - Classification des médicaments	5
I.4.1 Les spécialités pharmaceutiques	5
I.4.2 Les médicaments officinaux	5
I.4.3 Les médicaments magistraux	5
I.4.4 Les médicaments essentiels	5
I.5 – Mécanisme d'action des médicaments	5
I.6 Cinétique pharmacologique d'un médicament	6
I.6.1 Phase biopharmaceutique	6
I.6.2 Phase pharmacocinétique	6
I.6.3 Phase pharmacodynamique	7
I.7 La bioéquivalence des médicaments	8
I.8 Les antibiotiques	8
I.8.1 Définition des antibiotiques	8
I.9 Classification des antibiotiques	8
I.9.1 La B - lactamine	8

a)- Pénicillines	8
b)-Céphalosporines	9
I.9.2 Aminosides	9
I.10 Les médicaments génériques	9
I.10.1 Définition	9
I.10.2 Types de générique	10
•La copie – copie	10
•Les médicaments essentiellement similaires	10
•Les médicaments assimilables	10
I.10.3 Développement galénique et analytique d'un générique	10
a)– La pré-formulation	10
b) – La formulation	11
I.10.4 : Intérêt des médicaments génériques	11
A.Intérêt pour la population	11
β.Intérêt pour l'industrie pharmaceutique	11
C.Intérêt pour le pharmacien	11
I.11 Le médicament de spécialité	11
I.12 Comparaison entre produit original et un générique	12
I.13 Les notions de bases sur les comprimés	12
I.13.1 Historique	12
I.13.2 Définition	12
I.13.3 Les différents types des comprimés	13
I.14 Fabrication des comprimés	13
I.14.1 Les excipients utilisés dans les comprimés	13
a)- Les substances adjuvantes	13
b)- Les diluants	13
c)- Les liants ou agglutinants	13
d)- Les lubrifiants	13
f)- Les mouillants	14
g)- Les substances tampons	14
h)- Les colorants	14
i)- Les aromatisants, les édulcorants	14
I.14.2 Les méthodes de fabrication des comprimés	14

I.14.3 Préparation de la poudre à comprimer	15
I.14.4 Granulation	16
I.14.5 Compression	16
I.15 Conclusion	16
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES.....	18
II.1 Introduction	18
II.2 Présentation de l'Amoxicilline.....	18
II.2.1 Formule développée	18
II.2.2 Propriétés d'Amoxicilline	19
II.3 Principales étapes de production de l'Amoxicilline tri- hydraté	20
II.4 Pharmacocinétique	20
II.4.1 Résorption	20
II.5 Les différents noms commerciaux d'Amoxicilline	21
II.6 Matière première (Amoxicilline tri-hydraté compactée)	21
Partie1 : La formulation de l'Amoxypen® avec les tests correspondants	23
II.7 Formulation galénique de l'Amoxypen comprimé dispersible 1g	23
II.8 Les excipients	23
II.9 Clamoxyl® forme orale	26
1.Formes et présentations	26
2.Compositions	26
3.Mode d'administration	26
II.10 Amoxypen® forme orales	26
1-Formes et présentation	26
2-Composition	26
3-Mode d'administration	26
II.11 Analyse statistique	27
II.12 Tests sur le mélange intermédiaire	28
II.12.1 Le contrôle de qualité de mélange intermédiaire d'Amoxypen® 1g (comprimé dispersible)	28
* Le dosage iodométrique	28
a)- Méthode inactif	28
b)- Méthode actif	29
II.12.2 Le contrôle de la qualité de mélange intermédiaire après la compression	30

a)- La variation de poids	30
b)-Uniformité de masse	30
Partie 2 : Etude comparative entre l'Amoxyphen® et Clamoxyl® produit fini	31
II.1 Etude comparative entre le produit de spécialité Clamoxyl® et le produit générique l'Amoxyphen® comprimé dispersible 1g comme produit fini	31
II.1.1 Caractéristiques physico-chimique	31
II.1.1.1 Caractéristiques organoleptiques	31
a)- Aspect	31
b)- Identification (CCM)	31
b.1) Principe de la chromatographie sur couche mince	31
b.2) Appareillage	32
b.3) Mode opératoire	32
c)- Test de dissolution	33
c.1) But	33
c.2) Principe de fonctionnement	33
c.3) Mode opératoire	34
a) Préparation de diluant	34
b) Préparation de la phase mobile	34
c) Préparation de la solution standard	34
d) Préparation de l'échantillon	35
□ Conditions opératoires	35
e) Limites d'acceptation	36
d.1) But	36
d.2) Principe de fonctionnement	36
e)- Finesse à la dispersion	38
e.1) But	38
e.2) Mode opératoire	38
f)- Uniformité de masse et le poids moyen	38
□ Pour l'Amoxyphen®	38
□ Pour Clamoxyl®	38
g)- La dureté	39
h)- La friabilité	40

i) - Dosage par HPLC	41
i.1) But	41
i.2) Principe de fonctionnement	41
i.3) L'identification	43
i.4) Mode opératoire	43
a) Préparation de diluant	43
b) Préparation de la phase mobile	44
c) Préparation de la solution standard	44
d) Préparation de la solution d'échantillon	44
g)- Dimension	44
h)- Uniformité de teneur	44
II.1.1.2 Conservation des comprimés.....	44
II.2 Contrôle de la qualité microbiologique du produit fini dans les préparations pharmaceutiques	45
1.1) Objectif	45
1.2) Méthode :	45
1.2.1) Préparation de l'échantillon	45
1.2.2) Neutralisation et élimination de l'activité microbienne	45
1.3) Dénombrement des germes aérobies totaux et levures moisissures totales	45
1.3.1) Technique d'étalement en surface	45
1.6) Conclusion	47
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	49
III.1 Résultats de l'étude statistique d'Amoxypen® et Clamoxyl®	49
1)- Résultats du contrôle de qualité de la MP et de mélange intermédiaire d'Amoxypen® et Clamoxyl®.....	49
2) - Résultats microbiologique du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl®	52
*Pour l'Amoxypen®	52
*Pour Clamoxyl®	54
2)- Résultats	55
a) L'Amoxypen® 1g comprimé dispersible	55
b) Clamoxyl® 1g comprimé dispersible	57
4)-Comparaison statistique du paramètre de contrôle du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl®	59

b.1) Test de dissolution(%)	62
b.2) Test de désagréation (délitement)	63
b.3) Poids Moyen (g/cp)	64
b.4) Dureté (N)	65
b.5) Friabilité(%)......	66
b.6) Dosage par HPLC (mg/cp)	67
b.7) - Les dimensions (mm)	68
Conclusion générale	70
Suggestions	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73
ANNEXE	77

LISTE DES FIGURES

Figure (I.1) : Phase biopharmaceutique.....	6
Figure (I.2) : Phase pharmacocinétique (adsorption, distribution, métabolisme, excrétion).....	7
Figure (I.3) : Evolution des concentrations sanguine du médicament en fonction du temps.....	7
Figure (I.4) : Méthodologie de fabrication des comprimés par compression.....	15
Figure (II.1) : La structure chimique de l'Amoxicilline.....	19
Figure (II .2) : Schéma du principal procédé de fabrication de l'Amoxicilline tri-hydrate.....	20
Figure (II .3): Procédé de préparation de l'Amoxyphen® 1g comprimé dispersible.....	23
Figure (II.4) : Les étapes d'identification par CCM	32
Figure(II.5) : Photo d'une plaque obtenue par une analyse CCM d'Amoxyphen®(ECH1) et Clamoxyl® (ECH) produit fini.....	33
Figure(II.6) : Photo de l'appareil dissolu-test (SOTAX).....	34
Figure(II.7) : Des photos réalisées au moment d'introduction des comprimés à dissoudre.....	35
Figure(II.8) : Deux photos de l'appareil de désagrégation.....	37
Figure(II.9) : Photos réalisées au moment d'introduction des comprimés à désagrégé.....	37
Figure(II.10) : Balance analytique de précision.....	39
Figure(II.11) : Photo représente un duromètre.....	42
Figure(II.12) : Photo d'appareil du friabilimètre.....	43
Figure(II.13) : Schéma de principe du HPLC.....	45
Figure(II.14) : Photo d'appareil HPLC.....	45
Figure(III.1) : Photo du dénombrement des germes aérobies totaux d'Amoxyphen®.....	53
Figure(III.2) : Photo du dénombrement des levures et moisissures totales d'Amoxyphen®.....	53
Figure(III.3) : Photo de la recherche d'Escherichia Coli d'Amoxyphen®.....	54

Figure(III.4) : Photo du dénombrement des germes aérobies totaux de Clamoxy [®]	55
Figure(III.5) : Photo du dénombrement des levures et moisissures totales de Clamoxy [®]	55
Figure(III.6) : Photo de la recherche d'Escherichia Coli de Clamoxy [®]	56
Figure(III.7) : Comparaison des valeurs moyennes du (%) de dissolution d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	63
Figure(III.8) : Comparaison des valeurs moyennes du temps de délitements d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	64
Figure(III.9) : Comparaison des valeurs moyennes du poids moyen (g/cp) d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	65
Figure(III.10) : Comparaison des valeurs moyennes de dureté(N) d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	66
Figure(III.11) : Comparaison des valeurs moyennes de friabilité (%) d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	67
Figure(III.12) : Comparaison des valeurs moyennes du dosage par HPLC (mg/cp) d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	68
Figure(III.13) : Comparaison des valeurs moyennes des dimensions (mm) d'Amoxy [®] et Clamoxy [®]	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau (I.1) : Comparaison entre un médicament princeps et générique.....	12
Tableau (II.1) : Présentation des propriétés physico-chimiques et les données pharmacocinétiques.....	19
Tableau (II.2) : Les différents noms commerciaux d'Amoxicilline.....	21
Tableau (II.3) : Les normes exigées de la MP d'Amoxyphen®.....	22
Tableau (II.4) : Présente les propriétés des divers excipients.....	24
Tableau (II.5) : Opérations effectuées et les contrôles en cours.....	25
Tableau (II.6) : Tableau des critères d'acceptation microbiologique.....	46
Tableau (III.1) : Uniformité de masse.....	49
Tableau (III.2) : La variation de poids des 20 comprimées d'Amoxyphen®.....	50
Tableau (III.3) : La variation de poids des 20 comprimées de Clamoxyl®.....	51
Tableau (III.4) : Représente les résultats obtenus d'Amoxyphen®.....	53
Tableau (III.5) : Représente les résultats obtenus de Clamoxyl®.....	55
Tableau (III.6) : Résultats de contrôle du produit fini de l'Amoxyphen®.....	56
Tableau (III.7) : Résultats de contrôle du produit fini de Clamoxyl®.....	58
Tableau (III.8) : Les valeurs moyennes des paramètres du produit fini d'Amoxyphen® et de Clamoxyl®.....	60
Tableau (III.9) : Comparaison statistique des paramètres de contrôle du produit final de l'Amoxyphen® et de Clamoxyl®.....	61

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

CSP : Code de la santé publique.

LDA : Libération, dissolution et absorption.

DCI : Dénomination commune internationale.

PA : Principe actif.

MP : Matière première.

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée.

ADME : Absorption, distribution, métabolisme et excrétion.

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance.

UFC : Unité formant une colonne.

PVP: Polyvinyl pyrrolidone.

STD: Standard.

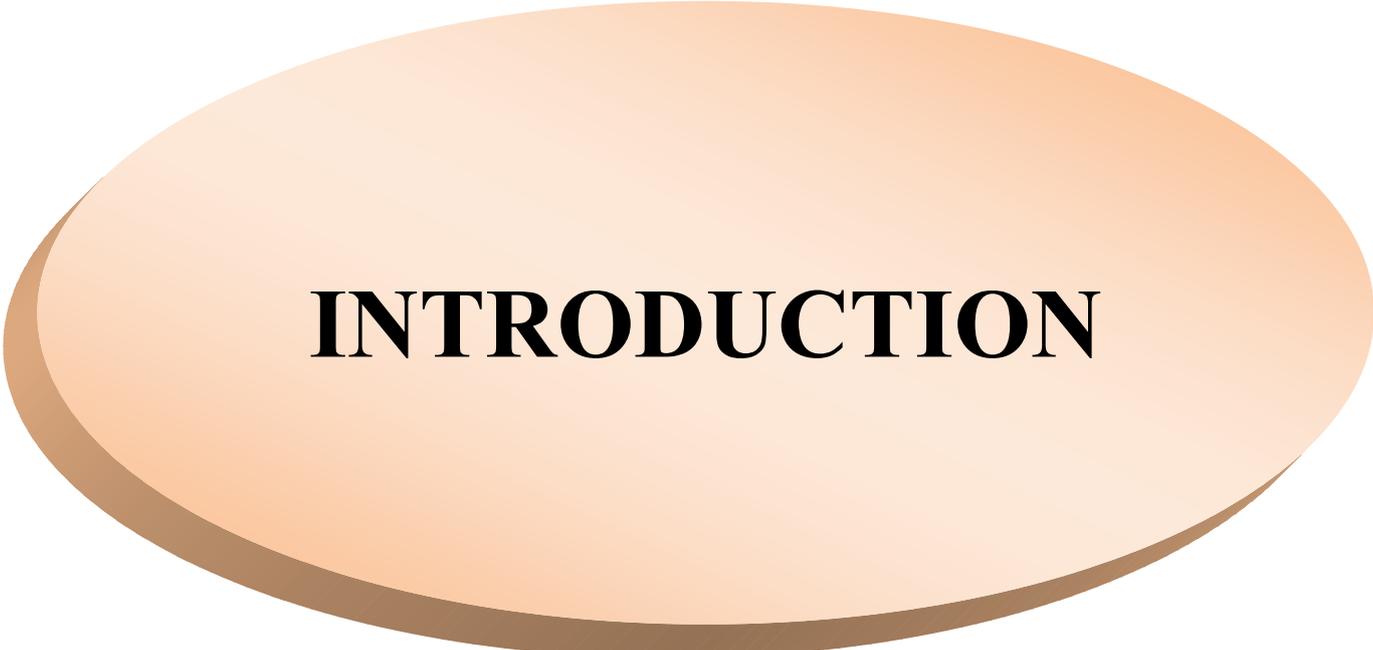
ECH: Échantillon.

CP: Comprimé.

CCM: Chromatographie sur couche mince.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement des levures et moisissures totales.



INTRODUCTION

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'industrie pharmaceutique notamment dans le domaine des importations des médicaments dans l'État algérien, constitue une partie importante du budget de fonctionnement du système de la santé publique. L'Algérie s'est alors engagée dans la production industrielle des produits pharmaceutiques, notamment des antibiotiques, pour répondre aux demandes du marché intérieur de la région. [1]

Dans ce contexte, le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques est une préoccupation majeure de l'analyse de l'industrie pharmaceutique et intéresse particulièrement les autorités de santé. Il s'agit d'assurer non seulement la qualité du produit mais aussi la sécurité. [1]

Le but de cette étude c'est le contrôle et la comparaison de deux produits finis, l'Amoxypen® générique et le Clamoxyl® de spécialité. Ces produits sont des comprimés dispersibles et il existe une responsabilité pharmaceutique pour la qualité et la sécurité des médicaments.

Les médicaments génériques sont fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques agréés par le ministère de la santé selon les mêmes normes de qualité et de sécurité que les autres médicaments, et sont contrôlés de la même manière que tous les médicaments. La qualité de fabrication équivalente du médicament original. [1]

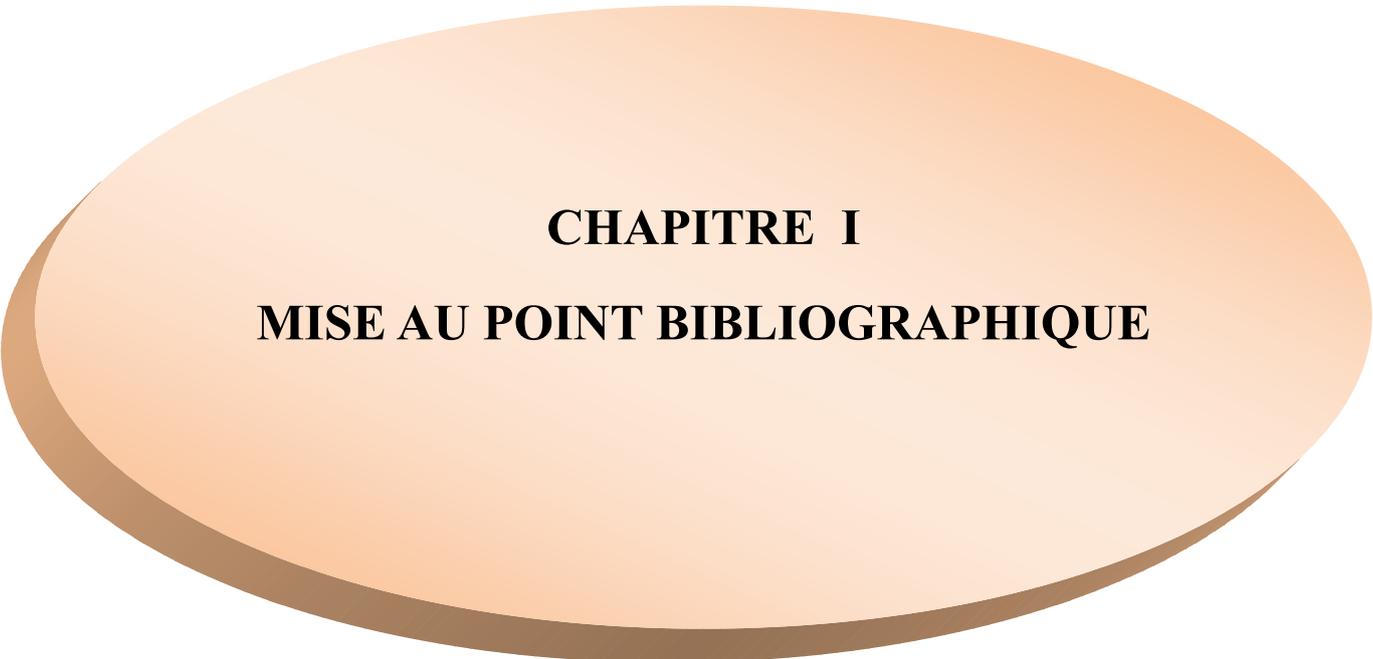
La définition légale des génériques et des spécialités introduites dans la loi de la santé publique : « Le terme générique d'une autre spécialité désigne une spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative des principes actifs, la même forme galénique et ayant une bioéquivalence avec la spécialité de référence telle que prouvée par des études convenablement disponibles ». [2]

Cette étude est une comparaison entre un médicament générique et un médicament de spécialité en vérifiant plusieurs critères de conformité : la dureté, le poids moyen, le test de désagrégation, la friabilité, le dosage, la finesse de dispersion, le test de dissolution. Afin de structurer notre travail, nous avons suivi le plan ci-dessous :

Une partie théorique qui englobe des notions générales sur les médicaments, les comprimés et l'Amoxicilline notamment avec des recherches statistiques.

Une deuxième partie expérimentale qui divisé en deux sous partie : partie matériels et méthodes où nous avons présentés l'ensemble du matériels et méthodes utilisées pour la réalisation de la comparaison, et une autre partie relative à la présentation des résultats obtenus ainsi que leurs discussions.

Enfin, nous finalisons le mémoire par une conclusion générale et des suggestions.



CHAPITRE I
MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE :

I.1 – Définition du médicament :

Le médicament est défini comme étant toute substance présentée qui possède des propriétés curatives ou préventives à des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit être administré à l'animal corriger ou modifier leurs fonctions (CSP) [2].

Un médicament est en fait, une molécule définie qui ne devient pas dans l'organisme est connue dans les effets d'où sont apparus suffisamment importants, pour qu'il obtienne l'autorisation sur le marché (AMM) [2].

I.2 - Les principaux composants d'un médicament :

I.2.1 Le principe actif :

Le principe actif est une molécule biologique minérale ou naturelle ou synthétique détenue par elle-même ou du fait des métabolites des propriétés pharmacodynamiques ou physiques susceptibles d'application thérapeutique diagnostic biologique [2].

I.2.2 Excipient :

L'excipient est une substance ou mélange de substances inactives elles-mêmes sur la maladie qui sont utilisées dans la formulation [2].

Leur rôle est d'assurer l'efficacité, la stabilité du produit, de faciliter sa fabrication et d'assurer son acceptabilité par le patient [2].

L'inertie est la seule propriété commune à tous:

- Inertie des principes de fonctionnement.
- Inertie vis-à-vis de l'organisme.
- Inertie des matériaux de conditionnement [2].

I.3 - Les origines des médicaments :

Les médicaments peuvent être de différentes origines :

I.3.1 Origine biologique :

Substances extraites d'organismes [3].

I.3.2 Origine minérale :

Substances obtenues à partir de produits naturels [3].

I.3.3 Origine synthétiques :

Sont des substances artificiellement conçues par des réactions chimiques [3].

I.4 - Classification des médicaments :

Cette ordonnance contient de nombreux médicaments différents :

I.4.1 Les spécialités pharmaceutiques :

La spécialité pharmaceutique particulière est un médicament préparé à l'avance sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination [4].

I.4.2 Les médicaments officinaux :

« Préparation officielle » désigne tout médicament préparé conformément aux directives de la pharmacopée et destiné à être administré directement au patient. Offert par cette pharmacie [4].

« Produit officinal divisé » toute drogue, tout produit chimique ou toute préparation stable décrit par la pharmacopée [4].

I.4.3 Les médicaments magistraux :

Sont des médicaments qu'un pharmacien fabrique selon une formule écrite par un médecin pour un seul médicament. Cette forme de prescription est devenue très rare [4].

I.4.4 Les médicaments essentiels :

L'organisation mondiale de la santé a défini une liste révisée des médicaments qui sont plus fréquemment essentiels pour le traitement de la maladie pour cette raison appelés médicaments essentiels [4].

I.5 – Mécanisme d'action des médicaments :

Un médicament peut guérir son action par différents mécanismes :

- * Action au niveau de récepteurs.
- * Action physicochimiques : anesthésiques, antiacides.
- * Action sur les synthèses de macromolécules.
- * Action sur un phénomène de transport de Na⁺ et K⁺.
- * Action sur un enzyme : aspirine et cyclo-oxygénase [5].

I.6 Cinétique pharmacologique d'un médicament :

I.6.1 Phase biopharmaceutique :

Il se compose de trois étapes suivantes : libération, dissolution et absorption (LDA). Le principe actif contenu dans le médicament libéré se dissout dans les fluides corporels. Il pourra alors être absorbé et ainsi traverser à travers les organes du corps pour atteindre la circulation sanguine, plus précisément la solution aqueuse ultra-filtrée du sang [6].

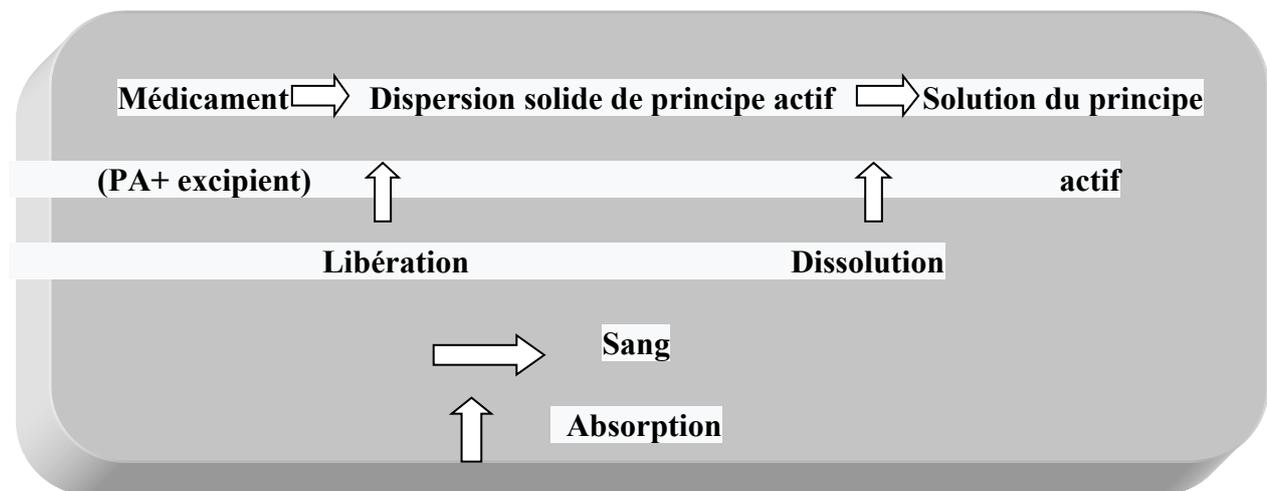


Figure (I.1) : phase biopharmaceutique.

I.6.2 Phase pharmacocinétique :

Elle se compose de quatre phases décrivant le devenir de la substance active après libération et dissolution dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME). Le principe actif, une fois absorbé, il se transporte à travers la circulation sanguine vers divers organes et foie et reins, où il sera métabolisé et excrété [6].

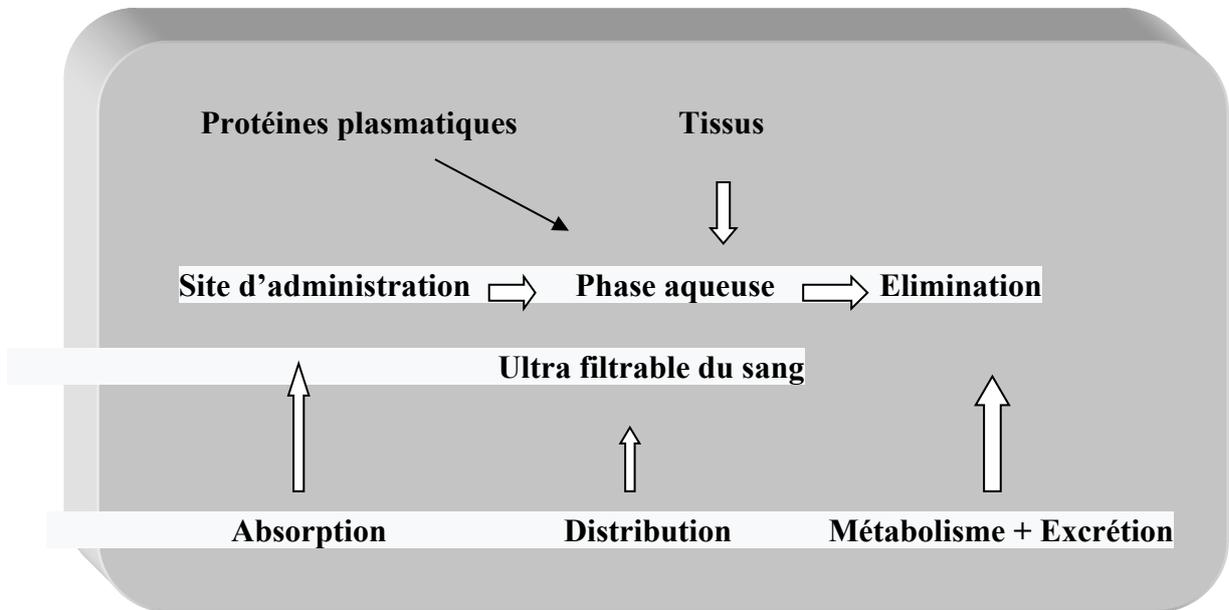


Figure (I.2) : phase pharmacocinétique (adsorption, distribution, métabolisme, excrétion).

I.6.3 Phase pharmacodynamique :

Le principe actif dans le sang, va être diffusé jusqu'à l'organe cible, où il pourra exercer son action pharmacologique ou biochimique :

On observe alors une réaction chimique, qui se produit après un certain délai, dépendant de l'importance des deux phases.

Cela se traduit par la courbe de la figure (I.3) où sont représentés des concentrations du principe actif dans le plasma en relation avec le temps [6].

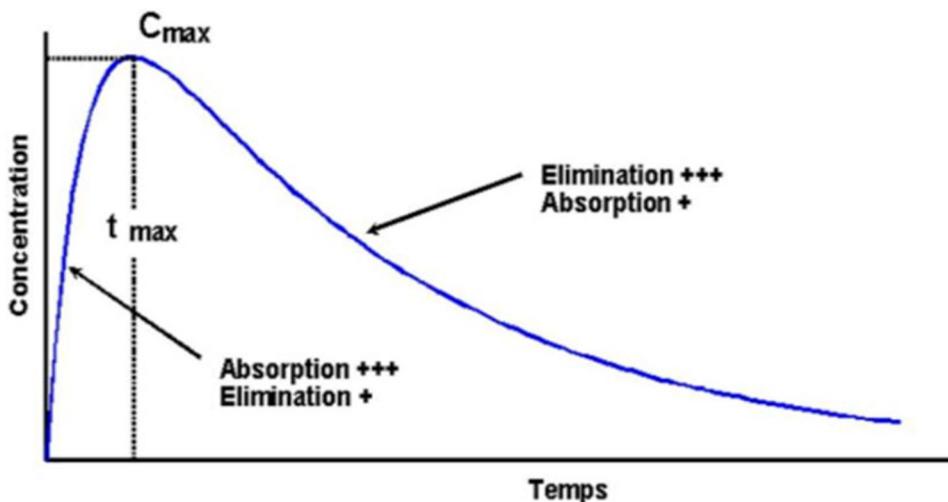


Figure (I.3) : Evolution des concentrations sanguine du médicament en fonction du temps.

I.7 La bioéquivalence des médicaments :

La bioéquivalence de deux médicaments qui ont le même principe actif qui est utilisé de la même manière ne peut être testé que chez l'homme. Ces études ont été obtenues après avoir administré le médicament à des groupes similaires de personnes en testant le principe actif des produits de dégradation dans le sang et l'urine. Deux médicaments sont dits bio-équivalents lorsqu'ils ont la même biodisponibilité [7].

I.8 Les antibiotiques :

I.8.1 Définition des antibiotiques :

Les antibiotiques sont des substances organiques naturelles synthétisées ou semi-synthétisées par des micro-organismes, peut inhiber la croissance au même endroit pour tuer sans affecter la hôte [8].

I.9 Classification des antibiotiques :

Il peut avoir multiples familles d'antibiotiques, on a :

I.9.1 La B - lactamine :

Ils forment la plus grande classe d'antibiotiques à ce jour de toutes les pénicillines et des céphalosporines. Quatre groupes de B-lactamine peuvent être décrits selon leurs caractéristiques structurales : Les mono bactames- les pénèmes- les céphèmes.- les pénames.

En général un hétéro cycle azétidizone qui comprend la fonction lactam toutes sont bactéricides et contiennent par inhibition la synthèse du squelette muco péptique. De la paroi bactérienne est généralement moyennement diffusé et s'élimine notamment dans les urines [9].

a)- Pénicillines:

L'acide amino-6-pénicillinique c'est le noyau de base commun aux différentes pénicillines, selon la nature de la chaîne latérale attachée à la molécule, il existe plusieurs sous-classes de pénicilline : groupe de la pénicilline G, M et A ... etc. [9].

b)-Céphalosporines :

Semblables à la pénicilline, ces composés sont obtenus par synthèse totale ou bien par hémisynthèse, à partir du produit de céphalosporine C de la fermentation du champignon ; Cephalosporium acremonium, grand fabricant de l'acide amino-7- Céphalosporanique autant qu'un noyau de base. Cette structure offre un très large spectre de développement chimique, une classification bactériologique qui permet de distinguer la génération des céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération [9].

I.9.2 Aminosides :

Les aminosides sont des antibiotiques à large action, mais pour limiter la résistance, leur utilisation est réservée aux infections graves contre lesquelles ils sont les seuls actifs et utilisés presque exclusivement en combinaison [9].

On choisit :

- Les molécules qui ne peuvent être utilisées que localement en raison de leur toxicité systémique : la néomycine [9].

- Les molécules utilisables par voie parentérale : d'origine extractive (streptomycine) et origine semi-synthétique (isépamicine) [9].

I.10 Les médicaments génériques :

Après l'expiration du brevet du premier médicament (original), d'autres sociétés font une copie du médicament, en lui donnant souvent un nom différent basé sur le nom scientifique de sa substance active, lorsqu'il s'agit d'un médicament générique [10].

Celui-ci doit être enregistré par le service public fédéral de santé, comme tout médicament pour cela, il doit répondre à une série de critères de qualité : ils contiennent le même principe actif que le médicament d'origine, dosage : la quantité de la substance active de chaque type, la même sous forme de comprimés ou de gélules, par exemple : son prix doit être au moins 30 % inférieur à celui du médicament de marque [10].

I.10.1 Définition :

Un médicament générique est un médicament identique ou équivalent à un médicament de marque appelé princeps, mais fabriqué et vendu sous un nom international non exclusif (DCI) [11].

La molécule active qui a suscité leur intérêt est utilisée depuis de nombreuses années chez un large éventail de patients, ce sont des médicaments fiables, bons, sûrs et ils sont légalement censés être aussi efficaces que la tête d'origine [11].

I.10.2 Types de générique :

Distinguer les trois types de générique :

- **La copie – copie :**

Il s'agit d'une copie exacte du médicament original conforme : même substance, même quantité, même forme galénique, même excipient, généralement produit par le même laboratoire pharmaceutique [12].

- **Les médicaments essentiellement similaires :**

Les excipients changent mais pas la substance active, ainsi la forme galénique et la quantité, ces médicaments génériques n'ont qu'à démontrer la bioéquivalence avec le médicament original [12].

- **Les médicaments assimilables :**

Des changements minimes peuvent affecter la forme galénique, la substance active, par exemple le sel au lieu de la base, ces médicaments génériques doivent également démontrer leur bioéquivalence avec le médicament original [12].

I.10.3 Développement galénique et analytique d'un générique :

Le développement galénique et analytique d'un générique doit être approché avec une double cible : [13]

- Atteindre des résultats garantissant la même efficacité et un savoir faire que celle de la spécialité de référence.
- Rédiger les dossiers scientifiques et techniques et les transmettre aux autorités d'enregistrement.

Les différentes étapes du cycle de vie d'un un générique et son évolution sont : [13]

a)– La pré-formulation :

Cette étape est jugée nécessaire, elle doit faire l'objet d'une parfaite connaissance des matières premières. (Principes actifs et d'autres substances) [13].

b) – La formulation :

C'est l'art de la sélection qualitative et quantitative des principes actifs et des excipients : nature chimique, état physique, caractéristiques organoleptiques, selon la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant [13].

I.10.4 : Intérêt des médicaments génériques :

A. Intérêt pour la population :

- Que ce soit pour les pays riches ou pauvres, ces médicaments sont bien établis.
- Outil de contrôle des dépenses dans les pays dotés d'un système d'assurance maladie obligatoire.
- Une approche plus large des traitements pour les populations du tiers monde.
- Des économies pour le patient [13].

B. Intérêt pour l'industrie pharmaceutique :

- Conquérir le marché de l'export.
- L'atténuation d'une dépense des investissements industriels [13].

C. Intérêt pour le pharmacien :

- Encore plus d'ordonnances distinguées et des boîtes vendues [13].

I.11 Le médicament de spécialité PRINCEPS :

Un nouveau médicament mis sur le marché par une entreprise pharmaceutique est protégée par des brevets pour certains temps, 20 ans depuis la découverte du principe actif dérivé du médicament, cela signifie que pendant la durée du brevet seule cette forme peut commercialiser le médicament comme « médicament de référence » ainsi générer et réaliser des bénéfices. Le terme « médicament de référence » signifie que le premier médicament de son genre devient commercialisé [14].

I.12 Comparaison entre un médicament princeps et un générique :

Tableau récapitulatif qui désigne une comparaison d'un médicament princeps et générique [14].

Tableau (I.1) : Comparaison entre un médicament princeps et générique.

Identique	Semblable	Différents
PA. Dose unitaire. Voie d'administration. Schéma posologie. Effets secondaires.	Forme pharmaceutique. Stabilité.	Nom. Autorisation de mise sur le marché. Prix.

I.13 Les notions de bases sur les comprimés :

I.13.1 Historique :

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, comprimé le principe actif dans les proportions d'une unité de prise. La plupart des comprimés sont par voie orale.

Cette forme pharmaceutique et assez récente, c'est en 1843 l'anglais Brokeedom Fit Breveter la première presse à comprimé ce n'est qu'en 1875 que les premières machines succèdent aux USA par Redingote.

L'utilisation des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du XVIIIe siècle, la première édition de la pharmacopée mentionne qu'en 1973 environ la moitié de tous les médicaments en usage n'ont pas eu cette forme [15].

I.13.2 Définition :

Les comprimés sont des préparations solides contenant un ou plusieurs principes actifs pris par voie orale. Ils sont généralement obtenus par agglomération en comprimant une particule constante. Les comprimés sont destinés à être pris par voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou décomposés avant l'administration, certains doivent se retrouver dans la bouche pour y libérer le principe actif [15].

I.13.3 Les différents types des comprimés :

Pour leurs études, les comprimés de voie orale pourraient être classés comme :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux : effervescents, solubles, dispersible, gastro-résistant, à libération modifiée (accélérée, différée, ralentie ou prolonge) utilisé dans la cavité buccale [15].

I.14 Fabrication des comprimés :

I.14.1 Les excipients utilisés dans les comprimés :

a)- Les substances adjuvantes :

Ce sont des poudres minérales ou organiques, physiologiquement inertes, sélectionnées en fonction de la qualité et des défauts de la poudre à compacter, avec des excipients variés. [16]

b)- Les diluants :

Leur but est d'augmenter le volume du médicament, en l'amenant à une valeur suffisante pour permettre la compression dans les équipements industriels courants [17].

c)- Les liants ou agglutinants :

Ils ont la capacité de se lier à des particules des médicaments qui ne peuvent pas être agglomérées sous forme solide quelle que soit la pression appliquée, ils sont utilisés sous forme sèche, solution, pseudo solution aqueuse, ou alcoolique [17].

d)- Les lubrifiants :

- Ils améliorent le flux des particules en permettant l'écoulement des unes sur les autres.
- Ils réduisent l'adhérence du grain aux poinçons et aux matrices.
- Ils réduisent le frottement entre les particules toutes en assurant une meilleure transmission de la force de compression dans la masse des particules.
- Ils donnent également un aspect brillant au comprimé [17].

- Ajouté aux granulés justes avant la compression.

e)- Des délitant ou désagréant :

Ils accélèrent la dégradation du comprimé dans l'eau ou dans les fluides corporels, ils permettent d'avoir plus d'action du principe actif en activant le processus de dissolution, en l'empêchant de traverser le tube digestif sans en être affecté. Ce sont :

- Le produit a une solubilité différente de celle du principe actif.
- Mélange effervescent.
- Produits à base d'eau (gonflant) [17].

f)- Les mouillants :

Ils sont destinés à contrecarrer les propriétés hydrofuges des principes actifs ou de certains ingrédients, l'inconvénient est qu'ils risquent de perturber le dosage du principe actif, c'est-à-dire le fonctionnement essentiel des agents tension actifs [18].

g)- Les substances tampons :

Leur but est de protéger le principe actif des variations de pH, s'opposer aux effets de l'hydrolyse ou des sucs digestifs, ou de réduire leurs effets irritants sur les muqueuses [18].

h)- Les colorants :

Ils sont ajoutés à la forme sèche ou liquide pour améliorer l'aspect du comprimé ou pour éviter la confusion entre deux doses d'un même principe actif [18].

i)- Les aromatisants, les édulcorants :

Leurs rôles est de masquer les goûts désagréables [18].

I.14.2 Les méthodes de fabrication des comprimés :

Les comprimés sont fabriqués par compactage des granulés ou d'agrégats de volume constant obtenus par une granulation [18].

La réalisation d'un comprimé doit satisfaire à deux exigences une cohésion entre les grains suffisamment durs et un délitement facile **18**].

Les différentes méthodes de fabrication des comprimés sont présentées dans la figure ci-dessous : **[18]**

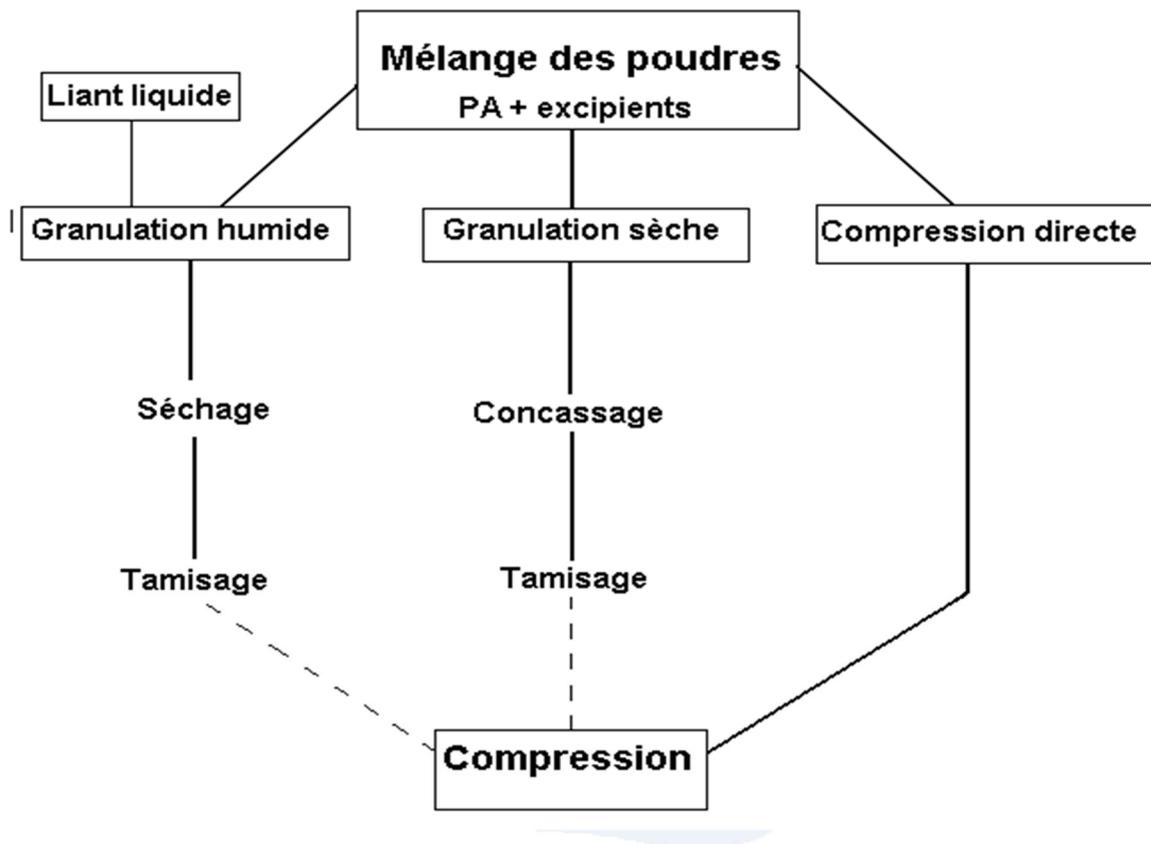


Figure (I.4) : Méthodologie de fabrication des comprimés par compression.

Le procédé de préparation des comprimés en trois étapes :

I.14.3 Préparation de la poudre à comprimer :

Sauf a ce cas particulier, une poudre compressible est un composé constitué du principe actif et des substances auxiliaires pour ce compactage**[19]**.

I.14.4 Granulation

Son but est de transformer une poudre, utilisable à l'état solide aggloméré, appelés grains ou granulés, dont la taille varie en fonction de leur utilisation ultérieure. Cela permet: [19]

- La préparation des granulés de suspension buvable.
- Granulés utilisées pour fabriquer les comprimés.

Dans le second cas la modification de la texture mélangée a les caractères suivants : [19]

- La porosité élevée aide à favoriser la dissolution.
- Densité supérieure.
- Il est facile d'obtenir des granulés de poids uniforme avec une résistance mécanique précise.
- Un meilleur débit.

La granulation peut se faire selon différents procédés : granulation par voie sèche et la granulation par voie humide. [19]

I.14.5 Compression :

Avant de faire cette opération, le granulé est donc additionné d'un lubrifiant et d'un désintégrateur, puis il est introduit dans le distributeur du sabot de la machine et sera divisé volumétriquement pour permettre son obtention [20].

I.15 Conclusion :

Le premier chapitre explique les notions générales sur les médicaments et les comprimés. Matériels et méthodes de fabrication des médicaments étudiées, et les contrôles de comparaison des deux produits sont également discutés dans le chapitre suivant.



CHAPITRE II
MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1 Introduction :

L'objectif de cette étude est le développement de la formule générique d'Amoxypen® selon l'échelle antibiotique de Médéa à comparer avec le médicament de spécialité Clamoxyl®.

La comparaison des médicaments génériques avec les médicaments de spécialité ont une grande importance au niveau du complexe antibiotique de Médéa, ce qui contribue à améliorer la production et les bonnes pratiques de fabrication.

Afin d'optimiser l'adéquation résultante des produits formulés dans le complexe, et après avoir effectué plusieurs tests physicochimique et microbiologique à chaque étape de préparation de matière première, intermédiaire, et en produit fini. Nous avons mené une étude comparative entre le produit générique Amoxypen® et le produit de référence Clamoxyl®.

II.2 Présentation de l'Amoxicilline:

L'Amoxicilline est la substance active contenue dans le médicament, ce médicament est un antibiotique appartenant à la famille des bêta-lactamines du groupe des amino-pénicillines. Il est généralement indiqué pour traiter certaines infections causées par des bactéries sensibles à l'Amoxicilline. Il est également indiqué pour le traitement des certains ulcères gastriques et duodénaux [21].

II.2.1 Formule développée :

La structure de l'Amoxicilline représente un tricycle composé de trois cycles : A, B, C. [21]

A : Noyau Beta-Lactane.

B : Noyau Thiazolidine.

C : Cycle Benzénique.

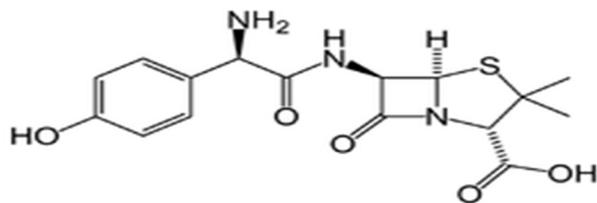


Figure (II.1) : La structure chimique de l'Amoxicilline.

II.2.2 Propriétés d'Amoxicilline :

Les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de l'Amoxicilline sont : [22]

- **Nom** : IUPAC
- **Spécification** : Acide 7-[2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétile] amino-3,3 diméthyle-6-oxo-2-thia-5-azabicyclo-[3-2] héptane-4-carboxylique.
- **Dénomination commune internationale (DCI)** : Amoxicilline tri-hydraté.

Tableau (II.1) : Présentation des propriétés physico-chimiques et les données pharmacocinétiques.

Propriétés chimique	Propriétés physiques	Données pharmacocinétiques
Formule brute : $C_{12}H_{19}N_3O_5S$ [Isomères] Masse molaire : $365,404 \pm 0,021$ g/mol. C= 52, 59 %, H= 5, 24%. N=11, 5 %, O=21, 89%. S= 8, 78%. Pka : 2,8	T° de fusion : 149°C. Solubilité : 3490mg/l eau à 25°C. Pression de vapeur saturante : $4,69 \times 10^{-17}$ mm Hg à 25°C.	Biodisponibilité : 95% (orale). Métabolisme : Hépatique (<30%). Demi – vie d'élimination (excrétion) : 61,3 minutes urinaires. Eco toxicologie DL₅₀ : 3590 mg/kg souris.

II .3 Principales étapes de production de l'Amoxicilline tri- hydraté :

Cet antibiotique se présente sous deux formes :

- Amoxicilline tri-hydratée orale.
- Amoxicilline sodique stérile [23].

Nous nous intéressons à la forme orale tri-hydratée. La formation du tri-hydrate d'Amoxicilline est illustrée dans le schéma suivant : [23]

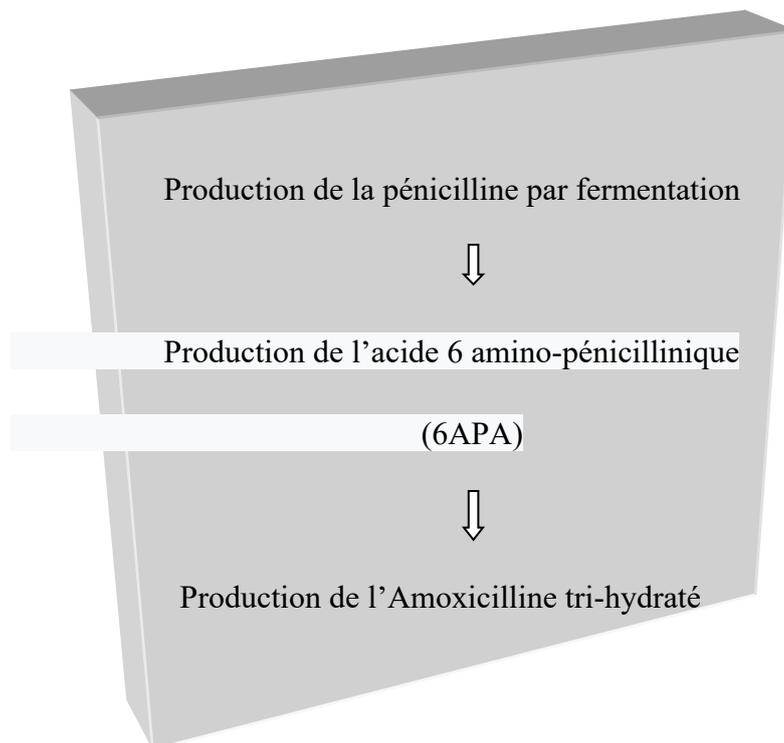


Figure (II.2) : Schéma du principal procédé de fabrication de l'Amoxicilline tri-hydrate.

II.4 Pharmacocinétique :

II.4.1 Résorption :

Après administration orale, 74 à89 % de l'Amoxicilline est rapidement et presque complètement absorbée. L'absorption n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Des taux sanguins mesurables sont maintenus pendant environ 6 heures [24].

II.5 Les différents noms commerciaux d'Amoxicilline :

L'amoxicilline est ou a été commercialisée sous les noms dans le tableau suivants : [25]

Tableau (II.2) : Les différents noms commerciaux d'Amoxicilline.

Les noms commerciaux de l'Amoxicilline tri-hydraté	A-gram®
	A-modex®
	A-moxine®
	Bristamox®
	Lamoxyl®
	Amoxypen®
	Clamoxyl®
E.S Amoxicilline®	

II.6 Matière première (Amoxicilline tri-hydraté compactée) :

Le tableau ci-dessous résume les critères à prendre en compte lors du test de la matière à transformer selon la pharmacopée européenne.

Tableau (II.3) : Les normes exigées de la MP d'Amoxypen.

Tests	Spécifications	Résultats
Caractères		
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.
Identification		
Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR.	Le spectre obtenu à partir de la substance examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence.	Conforme.
Essais		
Teneur en eau	11,50% à 14,50%.	13,06%.
pH.	3,50 à 6,00.	4,85.
Cristallinité.	Cristalline.	Conforme.
Diméthyl-aniline.	<= 20 ppm.	NA.
Imputées organiques (HPLC)		
Impuretés individuelles.	Répond aux exigences de la monographie.	0,06.
Impuretés totales.	<=5,00 %.	0,38.
Dosage		
HPLC.	900,00- 1050,00 µg/mg en	1009,24.

Partie 1 : La formulation de l'Amoxyphen® avec les tests correspondants :

II.7 Formulation galénique de l'Amoxyphen comprimé dispersible 1g :

Le processus de fabrication le plus populaire pour les comprimés dispersibles Amoxyphen® 1g est illustré schématiquement dans le diagramme ci-dessous : [26].

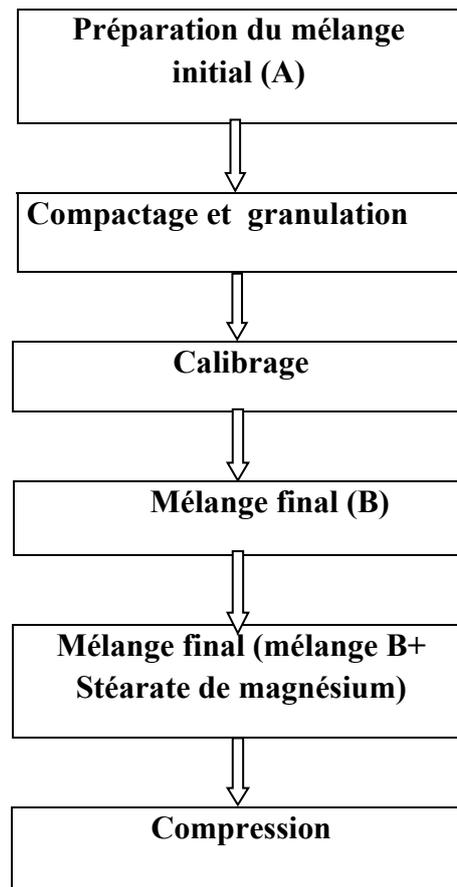


Figure (II.3) : Procédé de préparation de l'Amoxyphen® 1g comprimé dispersible.

II.8 Les excipients :

Les excipients utilisés dans la formulation galénique sont :

- Aspartam.
- Stéarate de Mg.
- Avicel PH 102.
- Silice (AEROSIL 200) Colloïdal Silicon Dioxide.
- Arome de menthe.
- Polyvinyle Pyrrolidone (P.V.P XL10) [27].

Tableau (II.4) : Présente les propriétés des divers excipients.

L'excipient	Le nom chimique	Structure chimique	Le poids moléculaire	Fonctionnement
Aspartam	N-(L- α -Aspartyl)-L-phenylalanine, 1-methyl ester.	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	294,3 g/mol	Edulcorant.
Stéarate de Mg	Octadecanoate de magnesium.	$C_{36}H_{70}MgO_4$	591,2 g/mol	Lubrifiant pour les comprimés et les gélules.
Avicel PH 102 : Silice	Cellulose microcristalline.	$C_6H_{10}O_5)_n$ n=220	36000g/mol	Suspension, comprimé, capsule, agent désintégrant, diluant.
Aerosil 200	Silice pyrogénée hydrophile.	SiO_2	60,08 g/mol	Absorbants, antiagglomérant, glissant, agent de suspension,
Arome de menthe	Le menthol.La menthone. L'éthanoate de menthyle.	$C_{10}H_{20}O$	156,2652 \pm 0,0097	Aromatisant.
Polyvinlyl Pyrrolidone (P.V.P XL10)	Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymère.	$(C_6H_9NO)_n$	>100 00 (non exacte à cause de non stabilité en raison de l'insolubilité de la matière).	Désintégrant.

Les opérations réalisées et les contrôles effectués sont résumés dans le tableau suivant : [28]

Tableau(II.5) : Opérations effectuées et les contrôles en cours.

Chronologie des opérations	Etape	Contrôle en cours
Tamisage et pesée des matières premières.	0	Propreté des équipements et des installations, ouverture de maille des tamis, les conditions d'humidité, conformité des pesés.
Mélange des poudres (Mélange initial A)	1	Vitesse de mélange, temps de mélange 5min, titre du principe actif dans le mélange initial.
Compactage et granulation	2	Conditions de granulation, aspect des granulés, temps d'obtention des granulés, contrôle de la taille des mailles de la grille doit être de 1000µm.
Mélange (B)	3	Durée de mélange 20min.
Calibrage	4	La taille du grain doit se situer dans l'intervalle de 250 - 1000µm.
Mélange final (Lubrification)	5	Le temps et la vitesse de mélange sont de 10 minutes, uniformité du mélange final avant la compression, le temps d'écoulement inférieurs à 10 secondes et contrôle rhéologique de la vitesse de tassement.
Compression	6	Contrôle pharmaco-technique lors de la compression (poids moyen, uniformité de masse, dureté, friabilité, délitement).

Nous nous intéressons qu'à l'Amoxypen® et au Clamoxyl® dans cette étude. A travers une comparaison des différents paramètres, cette étude sera réalisée dans la partie suivante.

II.9 Clamoxyl® forme orale :

1. Formes et présentations :

Le Clamoxyl® est vendu sous forme de comprimé dispersant blanc de 1g dans des plaquettes thermo formées de 3, 6 et 14 comprimés [29].

2. Compositions :

- Amoxicilline tri-hydraté 1g.
- Excipients : Stéarate de magnésium-Cros povidone-Arome de menthe-Aspartam*E951 (environ 20mg/cp), source de phénylalanine [29].

3. Mode d'administration :

- Par voie orale.
- Ce médicament peut être pris avec ou entre les repas.
- Peut être avalé directement avec un verre d'eau ou dispersé dans un demi –verre d'eau avant la consommation [29].

II.10 Amoxypen® forme orales :

1- Formes et présentation :

L'Amoxypen® se présente sous forme de comprimé dispersible blanc de 1g dans des boites de 6, 14 et de 16 sous plaquettes thermo formées [30].

2- Composition :

- Amoxicilline tri-hydraté 1g.
- Excipients : Cellulose microcristalline (Avicel pH102)-Silice (Aerosil 200) – Colloïdal Silicom Dioxide-Polyvinyl Pyrrolidone (P.V.P*L10)- Stéarate de magnésium-Aspartam-Arome de menthe [30].

3- Mode d'administration :

Même mode que le mode de Clamoxyl®.

II.11 Analyse statistique :

Effectuant les calculs suivants pour chaque lot d'analyse :

La moyenne (\bar{X}), l'écart type (∂), et l'écart standard à la moyenne (SEM). Les moyennes de divers tests sont comparées à l'aide du test de Student-Fisher [31].

- **Moyenne :**

$$\bar{X} = \sum ni * xi / N \dots\dots\dots (1)$$

ni : La fréquence.

xi: Valeur individuelle.

N : L'effectif.

- **L'écart type :** Racine carrée de la variance (V).Ecart moyen entre une variable et sa moyenne.

$$\partial = \sqrt{V} = \sqrt{\sum ni*(xi - \bar{X})^2 / (N-1)} \dots\dots\dots (2)$$

- **Ecart standard à la moyenne :**

$$SEM = \partial / \sqrt{(N-1)} \dots\dots\dots(3)$$

- **Test de Student :**

La comparaison entre les deux moyennes (X_1) et (X_2) observées sur deux échantillons (n_1) et (n_2) de variances $(\partial_1)^2$ et $(\partial_2)^2$ ($n_1 < 30$ et $n_2 < 30$) respectivement faite par le test de Student Fisher.

La valeur de $\langle t \rangle$ calculée (T_c) de Student est obtenue à partir de la relation:

$$T_c = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 / \partial \times \sqrt{(1/n_1) + (1/n_2)} \dots\dots\dots (4)$$

Avec :

$$\partial = \sqrt{(n_1 \partial_1^2 + n_2 \partial_2^2) / (n_1 + n_2 - 2)} \dots\dots\dots(5)$$

Pour la gamme de $ddl = (n_1+n_2) - 2$, la valeur t_c nous donne la valeur de **P** lue dans la table de Student. La différence entre les deux moyennes comparatives (X_1) et (X_2) n'est significative que si : [30]

P < 5%.

P > 0,05 : Différence non significative.

P < 0,05 : Différence significative.

P < 0,01 : Différence très significative.

P < 0,001 : Différence hautement significative.

II.12 Tests sur le mélange intermédiaire :

II.12.1 Le contrôle de qualité de mélange intermédiaire d'Amoxypen® 1g (comprimé dispersible) :

C'est pour but d'analyser l'échantillon avant le conditionnement, et d'assurer que la pureté de la substance à examiner répond aux limites d'acceptation [32].

Cette étape est très importante et obligatoire avant le remplissage en cas d'anomalie dans le dosage ça peut réduire avant le conditionnement.

Cela nécessite un dosage de titrage à faire pour confirmer la dose du principe actif.

L'iodométrie est une méthode indirecte de dosage d'oxydoréduction qui est aussi appelé le dosage en retour [32].

*** Le dosage iodométrique :**

C'est réaliser en deux étapes :

a)- Méthode inactif :

- Dans une fiole conique de 250ml on introduit un prélèvement de 4ml de la solution standard ou d'échantillon.

- Ajouter 10ml d'iode 0,01N et 0,2ml d'HCL 1,2N.

- Titrer immédiatement cette solution à l'aide du thiosulfate de sodium 0,01N en utilisant l'Amidon comme indicateur et on fixe le volume consommé [32].

La Préparation de la solution standard et celle de l'échantillon sont traitées en même temps de la façon suivante :

b)- Méthode actif :

On prend 2 fioles pour le standard et 2 fioles pour l'échantillon.

- Dans les 2 premières fioles on verse 4ml de la solution standard.
- Dans les 2 dernières fioles on verse 4ml de la solution d'échantillon.
- On rajoute 4ml d' NaOH 1N dans chacune des fioles et 2 gouttes de solution de phénolphthaléine en respectant le temps et l'ordre.
- Reposer pendant 15min.
- Ajouter 4ml d'HCL 1,2N et 20ml d'Iode 0,01N dans chaque fiole.
- Laisser reposer pendant 15min.
- Traiter à l'aide de la solution de thiosulfate de sodium 0,01N en ajoutant quelque gouttes de la solution d'amidon, après on fixe le volume consommé [32].

- La formule de la préparation de la solution standard :

$$Eq \text{ (mg/ml)} = \text{Puiss (std)} \times \text{Pesée (std)} \times 4/ 100 \times \Delta V \text{ std} \dots\dots\dots (6)$$

- Puiss (std) : Puissance de standard en mg/mg.
- ΔV std : Différences des volumes entre l'inactif et l'actif de standard.

- La formule de la préparation de la solution d'échantillon :

$$\text{Titre en (\%)} = ((\Delta V \times Eq) / (\text{Pesée (ech)} \times 4)) \times 100 \dots\dots\dots (7)$$

II.12.2 Le contrôle de la qualité de mélange intermédiaire après la compression :

Après la confirmation de titre du mélange final qui répond aux exigences, une compression a été effectuée pour but d'obtenir des comprimés aux propriétés identiques en termes : de forme, d'odeur, de couleur, de poids et de titre du principe actif par comprimé [33].

Pour cette raison, nous avons effectuée les tests suivants:

a)- La variation de poids : pesé individuellement 20 comprimées, la limite acceptable du poids qui est entre (1450-1550) mg.

b)-Uniformité de masse : utiliser le minimum et le maximum de poids des 20 comprimés pesées, d'assurer que la répartition de chaque dose unitaire dans un échantillon d'une forme pharmaceutique conforme à la limite d'acceptation entre ($\pm 10\%$) du poids moyen.

$$\mathbf{P \text{ moyen} = \text{La somme des poids net des } 20\text{cp}/20 \dots\dots\dots (8)}$$

$$\mathbf{P \text{ max} = (P \text{ max en mg} - P \text{ moyen en mg} / P \text{ moyen en mg}) \times 100 \dots\dots\dots (9)}$$

$$\mathbf{P \text{ min} = (P \text{ min en mg} - P \text{ moyen en mg} / P \text{ moyen en mg}) \times 100 \dots\dots\dots (10)}$$

$$\mathbf{\text{Titre en (mg/cp)} = (\text{titre en \%} \times \text{PM}) / 100 \dots\dots\dots (11)}$$

Titre en mg/comprimée : La limite d'acceptation est entre (900-1100) mg/cp [33].

Partie 2 : Etude comparative entre l'Amoxypen® et Clamoxyl® produit fini :

II.1 Etude comparative entre le produit de spécialité Clamoxyl® et le produit générique l'Amoxypen® :

Le contrôle des contaminants dans les produits pharmaceutiques est une préoccupation analytique majeure de l'industrie pharmaceutique et fait l'objet d'une attention particulière de la part des autorités sanitaires. Ils 'agit d'assurer non seulement la qualité du produit mais aussi la sécurité [34].

Cette partie concerne principalement le contrôle et la comparaison du produit fini générique l'Amoxypen® et de spécialité Clamoxyl® sous forme des comprimés dispersibles à responsabilité pharmaceutique en termes de qualité et de sécurité des médicaments.

II.1.1 Caractéristiques physico-chimique :

II.1.1.1 Caractéristiques organoleptiques :

a)- Aspect :

- Comprimé dispersible de couleur blanche et de forme ovale pour l'Amoxypen® avec odeur de menthe selon l'arome utilisée.
- Comprimé dispersible de couleur blanche et de forme ovale pour Clamoxyl® sans odeur caractéristique.

b)- Identification (CCM) :

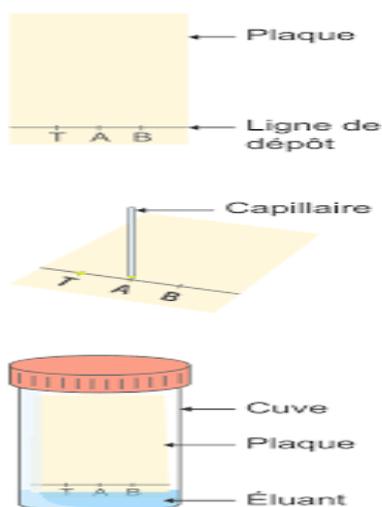
b.1) Principe de la chromatographie sur couche mince :

Le principe de la chromatographie sur couche mince est de séparer les substances pour effectuer l'identification sont déterminer par le choix des phases stationnaire et mobile : [35].

- La phase stationnaire: une couche mince de matériel adsorbant (usuellement du gel de silice, l'oxyde d'aluminium ou de cellulose) [35].

- La phase mobile (dite phase liquide ou éluant) : un mélange de solvant ou un solvant qui va entrainer les composés à séparer le long de la phase stationnaire [35].

b.2) Appareillage : Le matériel utilisé pour la chromatographie sur couche mince est relativement simple, composé d'une plaque et d'une cuve rectangulaire d'élution. La plupart des plaques disponibles dans le commerce contiennent des indicateurs fluorescents qui permettent de visualiser les spots sous lumière UV [35].



Figure(II.4) : Les étapes d'identification par CCM.

b.3) Mode opératoire :

Une solution contenant de l'amoxicilline correspondant à 4mg/ml et laissée pendant 5 minutes à partir du mélange de poudre de comprimé en ajoutant de l'acide chlorhydrique 0,1N.

Préparer une solution standard d'Amoxicilline de 4mg/ml dans l'acide chlorhydrique 0,1N, ajouter 5 μ l des trois solutions standard séparément, l'échantillon d'Amoxypen® et l'échantillon de Clamoxyl® sur la plaque et recouvrir d'une couche de silice de 0,25mm. Laisser la plaque dans la chambre de chromatographie. La chromatographie est effectuée dans des mélanges de méthanol, de chloroforme, d'eau et de pyridine dans des proportions de 90, 80, 30 et 10 de volume total.

Lorsque le solvant atteint les $\frac{3}{4}$ de la hauteur de la plaque, retirer la plaque, sécher-la à air chaud pendant 10minutes, localiser la tache, vaporiser la plaque avec une solution de ninhydrine à 3mg/ml et mettez-la dans l'étuve à 110° C pendant 15minutes. Les hauteurs des points des deux échantillons doivent correspondre à la norme du standard [35].



Figure(II.5) : Photo d'une plaque obtenue par une analyse CCM d'Amoxypen®(ECH1) et Clamoxyl® (ECH) produit fini.

V: solution standard d'Amoxicilline.

T: échantillon de Clamoxyl®.

B : échantillon d'Amoxypen®.

c)- Test de dissolution :

c.1) But : La détermination du taux de dissolution de PA Amoxicilline tri-hydraté dans l'Amoxypen® et Clamoxyl® 1g/cp dispersible.

c.2) Principe de fonctionnement :

L'appareil est constitué d'un récipient cylindrique d'une capacité nominale de 1000ml à fond hémisphérique, en verre borosilicaté ou autre matériau transparent approprié .Le récipient a un couvercle pour empêcher l'évaporation, qui comporte un orifice central pour le passage de la tige d'agitateur et plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre, et les dispositifs de prélèvement du liquide peuvent être insérés. Une palette est fixée au fond de l'agitateur, constitué d'une tige verticale, et sa forme correspond à la forme d'un segment de cercle délimité par deux plans parallèles. La palette est insérée au milieu de la barre de manière que sa base soit exactement au niveau du bord de la tige. La barre est positionnée de sorte que son axe ne s'écarte pas de l'axe du conteneur de plus de 2mm et que le fond de la palette soit à 2.5 ± 2 mm du fond à l'intérieur du conteneur [36].

Le haut de la tige d'agitation est relié à un moteur avec un régulateur de vitesse. La rotation de l'agitateur est uniforme et il n'y a pas de grande vibration. Un bain-marie à température constante qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pendant le test [36].

L'analyse a été réalisée par l'appareil SOTAX à palettes tournantes.



Figure(II.6) : Photo de l'appareil dissolu-test (SOTAX).

c.3) Mode opératoire :

a) Préparation de diluant :

Dissoudre 27,2 g de potassium phosphate monobasique KH_2PO_4 , dissoudre dans 3L d'eau distillée, ajuster le pH avec du potassium hydroxyde KOH (diluée à 45% jusqu'à $\text{pH} = 5,0 \pm 0,1$ et compléter jusqu'à 4L [36].

b) Préparation de la phase mobile :

Une phase mobile est préparée à l'aide d'un mélange diluant d'acétonitrile (3900\100) volume en ml, et filtrée avec un filtre poreux de $0,45\mu\text{m}$ [36].

c) Préparation de la solution standard :

Peser 50mg de standard d'Amoxicilline $3\text{H}_2\text{O}(\text{RS})$ et le dissoudre dans 100ml du diluant. Prélever 10ml de la solution résultante et la diluer dans 100ml du diluant pour obtenir une concentration de 0,05 mg/ml [36].

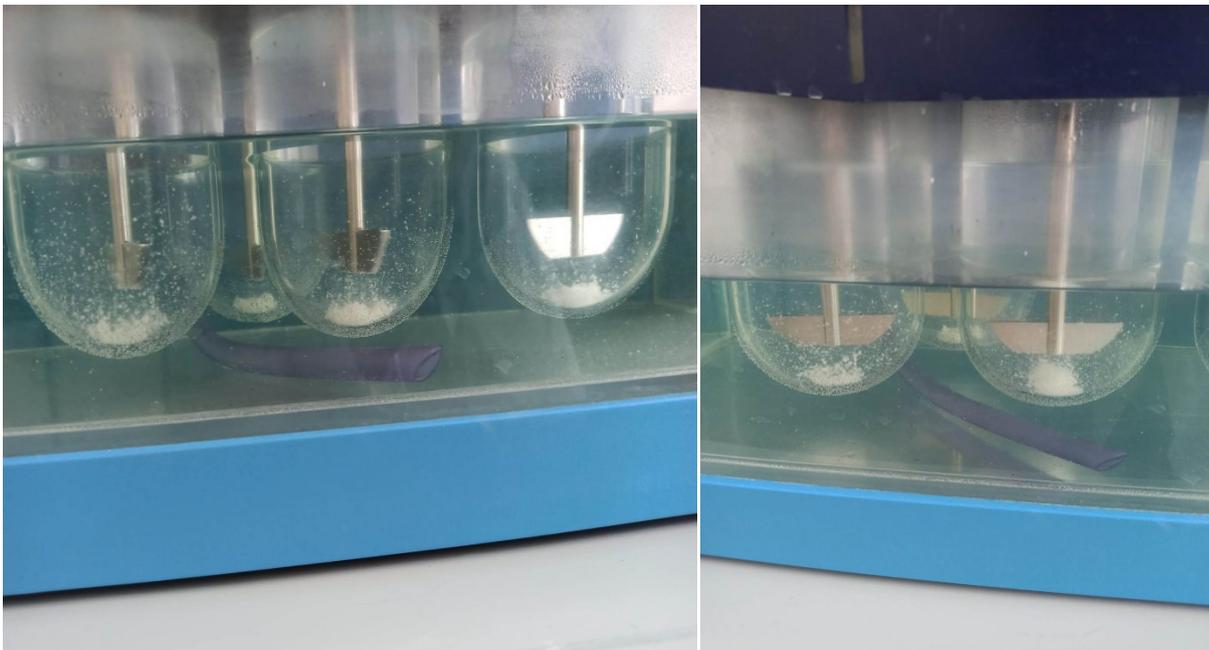
d) Préparation de l'échantillon :

Conditions opératoires :

- Volume : 900ml d'eau distillée.
- Vitesse de rotation : 75 tr min.
- Température : $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$.
- Durée : 30min.
- Nombre de comprimés à tester : 6 comprimés pour chaque échantillon.

Placer 1 comprimé dans chaque godet, et attendre 30min pour dissoudre. Prendre ensuite 50ml de chaque godet, prélever 4ml de filtrat et diluer avec du diluant dans une fiole jaugée de 100ml. La concentration d'échantillon voulu est de 0,045mg /ml. L'identification est réalisée par HPLC selon les conditions suivantes :

- Colonne C18 (300mm/3,9/5 μm).
- Débit = 0,7ml/min.
- Température= 40 $^\circ\text{C}$.
- Longueur d'onde 230nm.



Figure(II.7) : Des photos réalisées au moment d'introduction des comprimés à dissoudre.

Le titre de dissolution à été calculé à l'aide de la formule suivante:

$$T = \text{Aire}_{\text{ech}} / \text{Aire}_{\text{std}} \times C_{\text{std}} / C_{\text{ech}} \times \text{Puis} \times 100 \dots\dots\dots (12)$$

$$C = P_e \times 1000 / MM \times V_e \dots\dots\dots (13)$$

T : le taux de dissolution du PA au milieu en mg/cp.

Aire_{ech} : aire d'échantillon.

Aire_{std} : aire de standard.

C_{std} : la concentration du standard en mg/ml.

C_{ech} : la concentration d'échantillon en mg/ml.

Puissance : exprimée en mg/m.

C : la concentration nominale de la solution d'échantillon en mg/ml.

MM : la masse moyenne des 20 comprimés en mg/cp.

V_e : le volume de dilution de la solution échantillon en ml.

P_e: la prise d'essai de la poudre en mg.

e) Limites d'acceptation :

Selon la Pharmacopée Européenne, la limite acceptable du titre est limitée à 80% ou supérieur à 30min.

d)-Test de désagrégation (temps de délitement) :

d.1) But :

Le but de ce test c'est la détermination du temps de délitement de l'Amoxicilline de l'Amoxypen® et Clamoxyl® 1g/cp dispersibles.

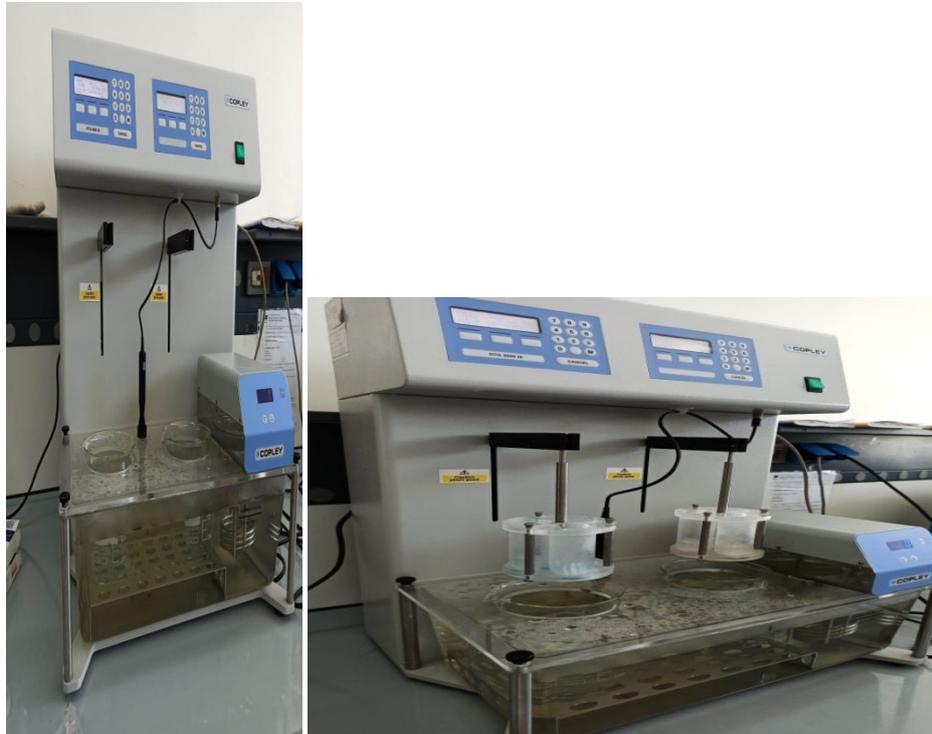
d.2) Principe de fonctionnement :

L'appareillage utilisé pour cet essai est constitué de 2 tubes en verre maintenus verticalement par deux plaques percées de 3 trous .Il y'a une maille en acier inoxydable sous la plaque inférieure.

Un comprimé est placé dans chaque tube, maintenu en place par un disque en plastique.

Placement d'ensemble dans l'eau à 37°C et effectuer des mouvements verticaux à une fréquence et d'une amplitude spécifique [37].

Pour un test conforme, les comprimés d'Amoxypen® et de Clamoxyl® doivent se désagréger après 3min, pour cela aucun résidu significatif n'est laissé sur le tamis. L'analyse a été effectuée par l'appareil COPLEY.



Figure(II.8) : Deux photos de l'appareil de désagrégation.



Figure(II.9) : Photos réalisées au moment d'introduction des comprimés à désagréger.

e)- Finesse à la dispersion :

e.1) But :

Le but de ce test est de vérifier la bonne dispersion des grains des particules qui composent les comprimés [38].

e.2) Mode opératoire :

Dissoudre chaque comprimé d'Amoxypen® et de Clamoxyl® dans 100ml d'eau distillée, et verser ces deux solutions dans un tamis 25 avec un diamètre des pores de 710µm.

f)- Uniformité de masse et le poids moyen :

Les limites acceptables dépendent de la monographie de chaque produit inspecté : [39]

Pour l'Amoxypen® :

- Le poids moyen : $1425 \leq P \text{ moyen} \leq 1575$ mg/cp.

- L'uniformité de masse : au max 2 comprimés sur 20 $\geq 10\%$ du poids moyen.

Pour Clamoxyl® :

- Le poids moyen : $1225 \leq P \text{ moyen} \leq 1375$ mg/cp.

- L'uniformité de masse : au max 2 comprimés sur 20 $\geq 10\%$ du poids moyen.

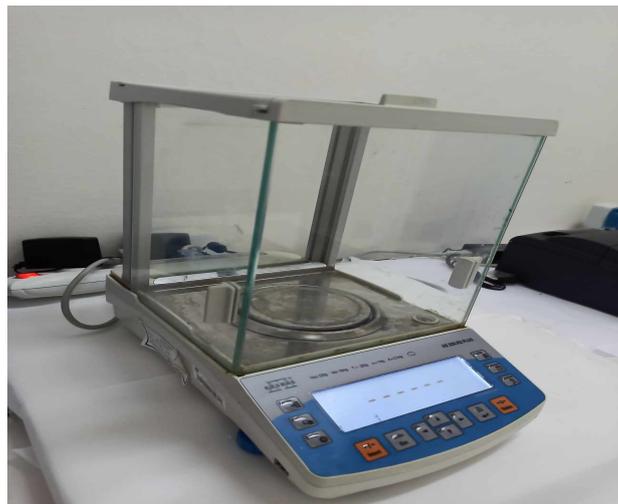


Figure (II.10) : Balance analytique de précision.

g)- La dureté :

Le but de cet essai est de déterminer la résistance à la rupture du comprimé, qui est mesurée par la force nécessaire pour écraser un comprimé dans des conditions spécifiées [40].

La dureté des comprimés est mesurée à l'aide d'un duromètre. L'appareil se compose de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant l'une vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire à la direction de déplacement et la vitesse de déplacement est constante [40].

L'analyse a été effectuée par l'appareil SOTAX :



Figure(II.11) : Photo représente un duromètre.

La dureté est calculée par la formule suivante :

$$\text{Dureté} = \frac{\sum \text{des forces exercées}}{\text{le nombre des comprimés}} \dots\dots (14)$$

h)- La friabilité :

Le but de ce test est de déterminer combien de poids est perdu lors que la surface du comprimé est endommagée par un impact mécanique qui présente des signes d'abrasion ou de rupture [41].

La perte de masse maximale considérée comme acceptable correspond à 1% de la masse initiale du comprimé avant le test [41].

Les comprimés à tester sont placés dans un dispositif de friction et des chutes pendant un certain temps, et les comprimés d'Amoxypen® et de Clamoxyl® sont pesés avant et après le test. La perte de poids peut être minime [41].

L'analyse a été effectuée par l'appareil PHARMA-TEST.



Figure(II.12) : Photo d'appareil du friabilimètre.

Les conditions de fonctionnement s'appliquent à l'exécution de ce test pour 10 comprimés : [41]

- La vitesse de rotation : 25 tour/min.
- Le temps de rotation : T=4min.

Ce paramètre est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Fr (\%)} = (\text{P}_0 - \text{P}_1) \times 100 / \text{P}_0 \dots\dots\dots (15)$$

FR : friabilité %

P₀ : pesée initiale en g.

P₁ : pesée finale en g.

La limite d'acceptation selon la Pharmacopée Européenne : ≤ 1%.

i) - Dosage par HPLC :

i.1) But :

La chromatographie est une méthode de séparation physique basée sur les différentes affinités des analyses pour deux phases, une phase stationnaire fixe et une autre phase mobile [42].

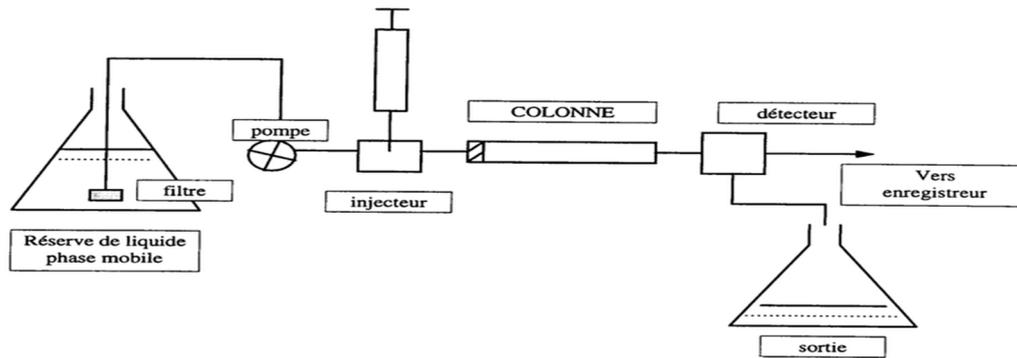
Selon la technique chromatographique utilisée, les composants entraînés dans la phase mobile sont séparés par adsorption sur la phase stationnaire, suivie d'une désorption par des solubilités différentes dans chaque phase [42].

i.2) Principe de fonctionnement :

Tout d'abord, le mélange est déposé en couche mince au-dessus de la colonne, où la phase stationnaire s'accumule sous forme des petites particules [42]

L'échantillon à analyser est poussé par un débit élevé de la phase mobile, augmentant la pression dans le système et élevant progressivement le mélange à séparer.

Ils ont tendance à se séparer lors qu'ils atteignent le bas de la colonne au fur et à mesure qu'ils descendent. A cet en droit, la phase mobile traverse le dispositif de détection. Cela permet de confirmer la présence des composés dans la phase mobile et de créer un chromatogramme. La modification des pics à une longueur d'onde spécifique en fonction du temps. Des pics plus étroits sont obtenus, ce qui se traduit par une meilleure résolution et des seuils de détection plus bas [42].



Figure(II.13) : Schéma de principe du HPLC.

L'analyse à été réalisé par l'appareil SHIMADZU :

Conditions chromatographiques : [42]

- Colonne C18 : (25cm × 4,0 mm) 5µm.
- Utiliser le mode iso-cratique.
- Débit 1,5 ml/min.
- Température ambiante.
- Longueur d'onde 230nm.
- Volume d'injection : 10µl.
- Phase mobile : (24 :1) : (diluante : Acetonitrile).



Figure(II.14) : Photo d'appareil HPLC.

i.3) L'identification :

Cela se fait par le dosage de standard en le comparant à l'échantillon. Cette comparaison se fait à l'aide de deux contrôles.

Le temps de rétention de standard doit correspondre au temps de rétention de l'échantillon [42].

Le calcul du titre T (dosage) de PA est basé sur la relation suivante :

$$\text{Théorique : } T = \frac{\text{Aire de l'échantillon}}{\text{Aire du standard}} \times \frac{C \text{ du standard}}{C \text{ de l'échantillon}} \times \text{Puis} \dots\dots\dots (16)$$

$$\text{En déclaré : } T (\text{mg/cp}) / 1000 \times 100 = T \text{ en (\%)} \dots\dots\dots (17)$$

$$C_e = P_e \times 1000 / MM \times V_e \dots\dots\dots (18)$$

T : le titre du PA en mg/cp.

Aire_{ech} : aire d'échantillon.

Aire_{std} : aire de standard.

C_{std} : la concentration du standard en mg/ml.

C_{ech} : la concentration d'échantillon en mg/ml.

Puissance : exprimée en mg/m.

C_e : la concentration nominale de la solution d'échantillon en mg/ml.

MM : la masse moyenne des 20 comprimés en mg/cp.

V_e : le volume de dilution de la solution échantillon en ml.

P_e : la prise d'essai de la poudre en mg.

1000 : le déclaré de l'Amoxicilline en mg/cp.

i.4) Mode opératoire :

a) Préparation de diluant :

Dissoudre 13,6 mg de phosphate de potassium monobasique dans 2000ml d'eau distillée, ajuster le pH à 5± 0,1 avec une solution d'hydroxyde de potassium à 45%.

b) Préparation de la phase mobile :

Préparez un mélange de diluant et d'acétonitrile dans les proportions suivantes (96 ; 4) puis filtrer et dégazer.

c) Préparation de la solution standard :

Peser 120mg d'Amoxicilline standard dans une fiole jaugée de 100ml, faire dissoudre dans le diluant et agiter, utiliser cette solution dans 6 heures.

d) Préparation de la solution d'échantillon :

Broyer 20 comprimés, diluer une partie de la poudre (Pe) avec du diluant pour obtenir une solution contenant 1,2mg/ml d'Amoxicilline, agiter et filtrer à travers une membrane de 0,45µm, utiliser cette solution dans 6 heures.

g)- Dimension:

L'épaisseur et le diamètre des comprimés sont vérifiés avec des pieds à coulisse est si nécessaire, l'épaisseur du centre et des bords ainsi que le rayon de courbure qui est important pour l'enrobage et l'emballage ultérieurs [43].

h)- Uniformité de teneur :

Let est d'uniformité de teneur pour les formulations fournies en 10 unités posologiques est basé sur la détermination du contenu individuel de la substance active et se situe dans la plage spécifiée de la pharmacopée européenne 2000 par rapport à la teneur moyenne des échantillons [44].

II.1.1.2 Conservation des comprimés:

De ce fait, les comprimés doivent rester intacts pendant toute leur durée de conservation, ils doivent être conservés dans des récipients hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière, de l'écrasement et des chocs mécaniques à une température adaptée à la stabilité de leurs spécifications et dans des pièces à faible taux d'humidité [45].

II.2 Contrôle de la qualité microbiologique du produit fini dans les préparations pharmaceutiques :

1.1) Objectif :

Pour but de contrôle de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.

1.2) Méthode :

1.2.1) Préparation de l'échantillon :

- Désinfecter l'échantillon avec de l'alcool éthylique, puis l'exposer à la lumière UV sous une hotte à flux laminaire pendant 20 minutes.
- Pesé 10 g dans Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 ou du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec poly- sorbate 80 à 1g/l (Solution A).

1.2.2) Neutralisation et élimination de l'activité microbienne :

Si le produit à examiner possède une activité antimicrobienne, celle- ci est autant que possible éliminée ou neutralisée. Si des neutralisations de l'activité antimicrobienne sont utilisées à cet effet. Leur efficacité et leur absence de toxicité à l'égard de microorganismes considérés doivent être démontrées. Ils peuvent être ajoutés au diluant (solution A) 2ml de l'enzyme pénicillinase filtré sur un filtre seringue de 0,2µm qui est capable d'inactiver certains antibiotiques du groupe des pénicillines [46].

1.3) Dénombrement des germes aérobies totaux et levures moisissures

totales :

1.3.1) Technique d'étalement en surface :

- Introduisez dans la boîte 15-20 ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja à une température ne dépassant pas 45°C (DGAT).
- Faire la même démarche en utilisant le milieu sabouraud extrosé-gélosé (DMLT).
- Etalez à la surface du milieu un volume mesuré, d'au moins 0,1 ml de la solution A.
- Incuber les premières boîtes à (30-35°C).
- Incuber les deuxièmes boîtes à (20-25°C).
- Calculer le nombre d'UFC par millilitre ou par gramme de produit.

1.4) Recherche des germes pathogènes :

1.4.1) Escherichia Coli :

- Prélever 10 ml de la solution A et l'ensemencer dans 90 ml de liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Mélanger et incuber à (30-35C°) pendant (18-24) heures.
- Agiter le récipient, puis transférer 1 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja dans 100 ml de milieu liquide de Mac Conkey.
- Incuber à (42-44C°) pendant (24 - 48) heures.
- Repiquer sur milieu gélosé MCA.
- Incuber à (30-35C°) pendant (18 - 72) heures.

1.5) Tableau des critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes non stériles :

Selon la pharmacopée européenne 10 les normes acceptables selon le tableau suivant :

Tableau (II.6) : Tableau des critères d'acceptation microbiologique.

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/ml)	DMLT (UFC/g ou UFC/ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparation non aqueuse	10 ³	10 ²	Absence d' <i>E coli</i> (1g ou 1ml)
Voie orale : préparation aqueuse	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>E coli</i> (1g ou 1ml)
Voie rectale	10 ³	10 ²	Absence
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	Absence de staphylococcus aureus (dans 1g ou 1ml) Absence de Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1ml)
Préparation pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, Végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10 ³ UFC/g ou UFC/ml.	10 ⁴	10 ²	Au maximum 10 ² UFC des bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1g ou 1ml). Absence de salmonelles (10g ou 10ml). Absence d' <i>E coli</i> (1g ou 1ml). Absence de staphylococcus aureus (1g ou 1 ml).

1.6) Conclusion :

Après avoir effectué plusieurs tests physico-chimiques et microbiologiques dans chaque étape (matière première, produit intermédiaire, produit finis), pour poursuivre cette étude nous présenterons dans le chapitre suivant les résultats obtenus grâce à une étude statistique et comparative entre les médicaments étudiées.



CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Cette partie regroupe les différents résultats obtenus ainsi que leurs discussions.

III.1 Résultats de l'étude statistique d'Amoxypen® et Clamoxyl® :

Cette partie comprend :

- 1)- Résultats du contrôle de qualité de la MP et de mélange intermédiaire d'Amoxypen®.
- 2) - Résultats microbiologique du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl®.
- 3) –Résultats du contrôle du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl®.
- 4) – Comparaison du Clamoxyl® et du produit de spécialité Amoxypen®.

1)- Résultats du contrôle de qualité de la MP et de mélange intermédiaire d'Amoxypen® et Clamoxyl® :

Cette étape est réalisée à l'aide d'un mélange de préparation de tri-hydraté d'Amoxicilline. Le dosage de titrage à été faite pour confirmer la dose du PA.

Le résultat est égale à $T=69,63\%$.

D'après les résultats obtenus, on déduit que le mélange intermédiaire est conforme car le titre est dans les limites acceptables de $(60-73,33)\%$.

En examinant les notions précédentes correspondant à l'analyse des différents constituants (excipients) utilisés pour formuler l'Amoxypen®, et les résultats obtenus dans les tests de la matière première et le produit intermédiaire, nous constatons qu'ils sont conformes aux normes physico-chimiques requises.

Les résultats de l'uniformité de masse consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de 20 comprimés pesés individuellement est contrôlé. [39].

Tableau (III .1) : Uniformité de masse.

Masse moyenne	Ecartes limites	Ecartes tolérés pour deux comprimés
< 80 mg	$\pm 10 \%$	$\pm 20 \%$
$80\text{mg} < M < 250\text{mg}$	$\pm 7.5 \%$	$\pm 15 \%$
> 250mg	$\pm 5 \%$	$\pm 10 \%$

Tableau (III.2) : La variation de poids des 20 comprimées d'Amoxyphen®.

Nombre des comprimées	Le poids de chaque comprimée (g)
1	1,5382
2	1,5292
3	1,5083
4	1,5256
5	1,4693
6	1,4925
7	1,4821
8	1,5172
9	1,5261
10	1,4743
11	1,4932
12	1,5122
13	1,4674
14	1,5107
15	1,4851
16	1,5166
17	1,5250
18	1,4980
19	1,5022
20	1,5202

Tableau (III.3) : La variation de poids des 20 comprimées de Clamoxyl®.

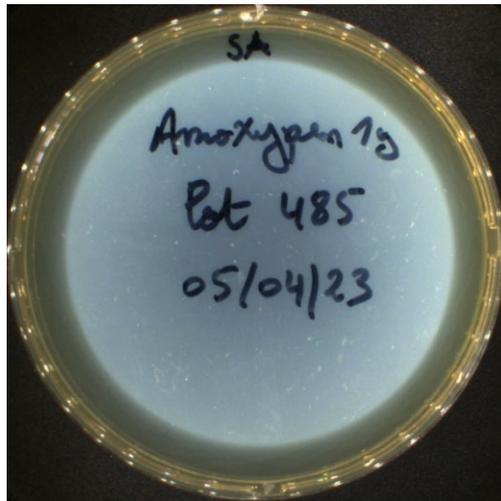
Nombre des comprimées	Le poids de chaque comprimée (g)
1	1,2477
2	1,2408
3	1,2455
4	1,2405
5	1,2557
6	1,2580
7	1,2566
8	1,2513
9	1,2404
10	1,2438
11	1,2452
12	1,2432
13	1,2577
14	1,2538
15	1,2590
16	1,2583
17	1,2436
18	1,2415
19	1,2230
20	1,2252

2) - Résultats microbiologique du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl® :

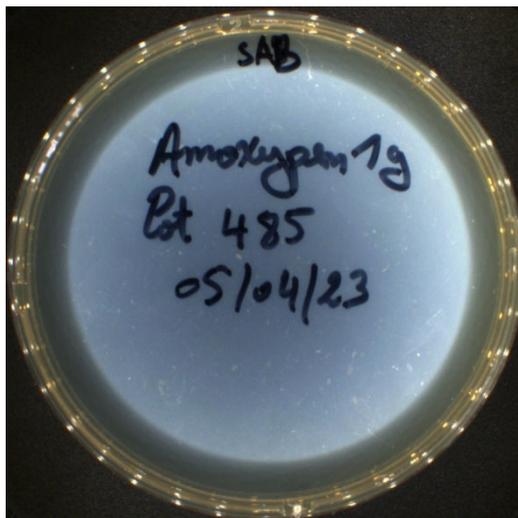
Nous signalons que le produit est satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.

A la lumière des résultats obtenus et présentés dans les figures suivantes, nous constatons clairement que la croissance de colonies indique la présence possible d'Escherichia coli. Ce résultat est confirmé par un test d'identification API20E selon le mode opératoire d'identification bactérienne.

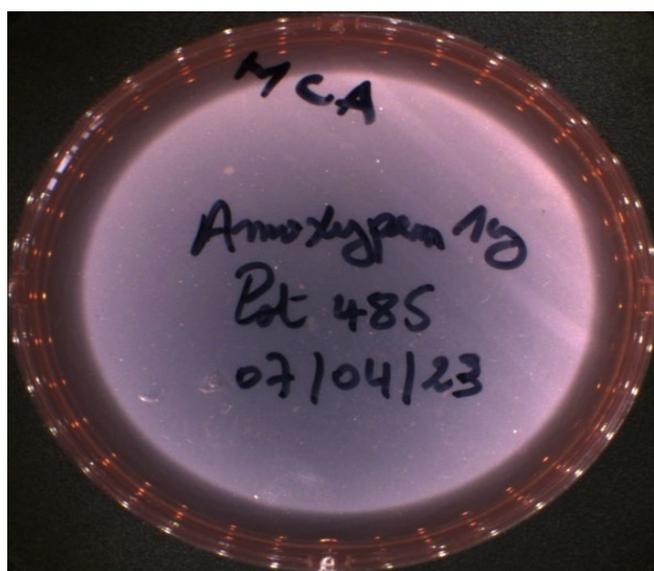
* Pour l'Amoxypen® :



Figure(III.1) : Photo du dénombrement des germes aérobies totaux d'Amoxypen®.



Figure(III.2) : Photo du dénombrement des levures et moisissures totales d'Amoxypen®.



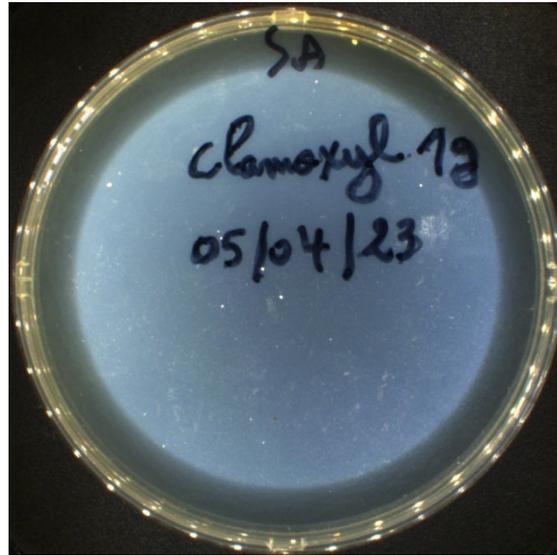
Figure(III.3) : Photo de la recherche d'Escherichia Colid'Amoxypen®

Les résultats microbiologiques du produit fini d'Amoxypen® sont présentés dans le tableau suivant :

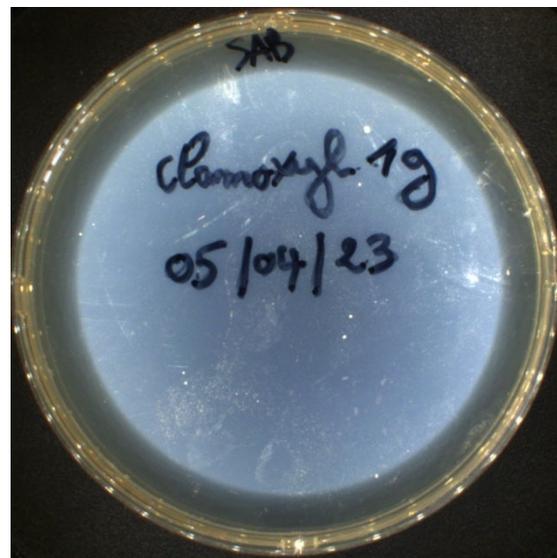
Tableau (III.4) : Représente les résultats obtenus d'Amoxypen®.

Produit	Test	Spécif	Résultat
Amoxypen 1g/cp	DGAT	< 100 UFC/g	< 01 UFC/g
	DMLT	< 10 UFC/g	< 01 UFC/g
	E coli	Absence	Absence

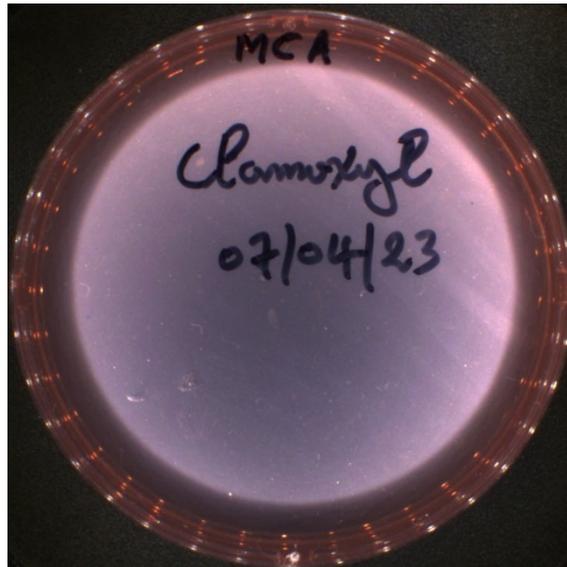
***Pour Clamoxyl® :**



Figure(III.4) : Photo du dénombrement des germes aérobies totaux.



Figure(III.5) : Photo du dénombrement des levures et moisissures totales de Clamoxyl®.



Figure(III.6) : Photo de la recherche d'Escherichia Colide Clamoxyl®.

Les résultats microbiologiques du produit fini Clamoxyl® sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau (III.5) : Représente les résultats obtenus de Clamoxyl ®.

Produit	Test	Spécif	Résultat
Clamoxyl 1g/cp	DGAT	< 100 UFC/g	< 01 UFC/g
	DMLT	< 10 UFC/g	< 01 UFC/g
	E coli	Absence	Absence

2)- Résultats :

Le dénombrement des colonies qui se développent, le calcul fait du nombre des colonies par gramme de produit dans le cas des germes aérobies viables totaux, l'absence des germes aérobies viables totaux et d'Escherichia coli montre la confirmation de la qualité microbiologique de l'Amoxicilline tri-hydraté compactée

3)-Résultats de contrôle du produit fini d'Amoxypen® et de Clamoxyl® :

a) L'Amoxypen® 1g comprimé dispersible :

Les résultats des contrôles du produit fini d'Amoxypen® sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau (III.6) : Résultats de contrôle du produit fini de l'Amoxypen®.

	N° d'essai Les limites	01	02	03	04	05
Aspect	Comprimé dispersible de couleur blanche et de forme ovale.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification CCM	La tache principale de l'échantillon correspond à celle de l'étalon de référence.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Taux de dissolution(%)	≥ 80% d'Amoxicilline à 30min.	90,60%	86,75%	80,87%	86,57%	90 ,04%
Temps de délitement	≤3min	2min	2min10s	1min 42s	1min 40s	1min 50s
Finesse de la dispersion	Passage de la solution à travers un tamis de 710µm.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformité de masse(%)	Au max : 02 cp sur 20 ≥ 10% du P moyen.	+2,20 -1,05	+1,2 -1,6	+1,80 -1,46	+2,04 -0,91	+1,05 -0,94
Poids Moyen	1425 -1575 mg/cp	1,5382	1,5292	1,5283	1,5256	1,4693
Dureté	60-140 N	132,9	133,7	110,6	126,8	133,5
Taux de friabilité (%)	≤ 1%	0,26	0,46	0,23	0,20	0,15
Dosage HPLC	900 -1100 (mg/cp)	984,97	970,55	1019,79	966,86	980,99

pH	4,5 à 6	4,82	5,02	4,06	4,92	4,93
Longueur (mm)	-----	21,20	21,15	21,18	21,16	21,15
Largeur (mm)	-----	9,83	9,84	9,80	9,82	9,81
Epaisseur (mm)	-----	7,74	7,72	7,73	7,74	7,70
Qualité microbiologique						
DGAT	≤ 1000 UFC /G		< 01			
DGMT	≤ 100 UFC /G		< 01			
Escherichia coli	Absence		Absence			

b) Clamoxyl® 1g comprimé dispersible :

Les résultats des contrôles du produit fini Clamoxyl ® sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau (III.7) : Résultats de contrôle du produit fini de Clamoxyl®.

	N° d'essai Les limites	01	02	03	04	05
Aspect	Comprimé dispersible de couleur blanche et de forme ovale.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification CCM	La tache principale de l'échantillon correspond à celle de l'étalon de référence.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Taux de dissolution (%)	≥ 80% d'Amoxicilline à 30min.	97,65%	106,69%	105,64%	97,87%	100,89%
Temps de délitement	≤ 3min	1min10s	1min	1min 40s	1min 24s	1min 23s
Finesse de la dispersion	Passage de la solution à travers un tamis de 710µm.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformité de masse(%)	Au max : 02 cp sur 20 ≥ 10% du P moyen.	+0,987 -0,671	+0,742 -0,275	+0,401 -0,541	+0,569 -0,472	+0,4126 -1,173
Poids Moyen	1425 -1575 mg/cp	1,2477	1,2408	1,2455	1,2405	1,2557
Dureté	60-140 N	155,8	164,7	192,9	225,5	229,1
Taux de friabilité (%)	≤ 1%	0,063	0,025	0,0142	0,081	0,0973
Dosage HPLC (mg/cp)	900 -1100 mg/cp	1000,40	1000,03	1019,93	1019,77	1023,93

pH	4,5 à 6	4,53	4,49	4,48	4,45	4,48
Longueur (mm)	-----	20,88	20,95	21,00	20,99	21,00
Largeur (mm)	-----	10,073	10,010	10,033	10,06	10,09
Epaisseur (mm)	-----	7,86	7,78	7,97	7,70	7,92
Qualité microbiologique						
DGAT	≤ 1000 UFC /G		< 01			
DGMT	≤ 100 UFC /G		< 01			
Escherichia coli	Absence		Absence			

4)-Comparaison statistique du paramètre de contrôle du produit fini d'Amoxypen® et Clamoxyl® :

a) –Le tableau suivant résume les valeurs moyennes des différents paramètres de contrôle pour le produit final d'Amoxypen® et de Clamoxyl® :

Tableau (III.8): Les valeurs moyennes des paramètres du produit fini d'Amoxyphen® et de Clamoxyl®.

Les paramètres	Amoxyphen®	Clamoxyl®
Test de dissolution(%)	86,741	101,977
Test de désagrégation	1min53s	1min9s
Uniformité de masse(%)	+1,684 - 1,048	+0,7063 -0,6335
Poids moyen (g/cp)	1,4862	1,2574
pH	4,798	4,51
Dureté (N)	127,90	193,982
Friabilité (%)	0,249	0,0566
Dosage HPLC (mg/cp)	984,970	1012,910
Longueur (mm)	21,184	21,098
Largeur (mm)	9,833	10,056
Epaisseur (mm)	7,725	7,820

b)- La comparaison statistique des valeurs moyennes des paramètres de contrôle du produit fini d'Amoxyphen® et de Clamoxyl® :

Une comparaison des paramètres de contrôle pour le produit final d'Amoxyphen® et de Clamoxyl® a été effectuée par le test de Student Fisher.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau (III.9) : Comparaison statistique des paramètres de contrôle du produit final de l'Amoxypen® et de Clamoxyl®.

Paramètres		Amoxypen® / Clamoxyl® 1g
Test de dissolution %	TC	8,86
	P	< 0,05
Test de désagrégation	TC	2,597
	P	<0,001
Poids moyen (g/cp)	TC	8,671
	P	<0,001
Dureté (N)	TC	2,399
	P	<0,05
Friabilité %	TC	1,780
	P	>0,05
Dosage HPLC (mg/cp)	TC	1,840
	P	>0,05
Langueur (mm)	TC	1,665
	P	>0,05
Largeur (mm)	TC	0,542
	P	>0,05
Epaisseur (mm)	TC	2,335
	P	>0,05

b.1) Test de dissolution(%):

Les résultats du test de dissolution sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

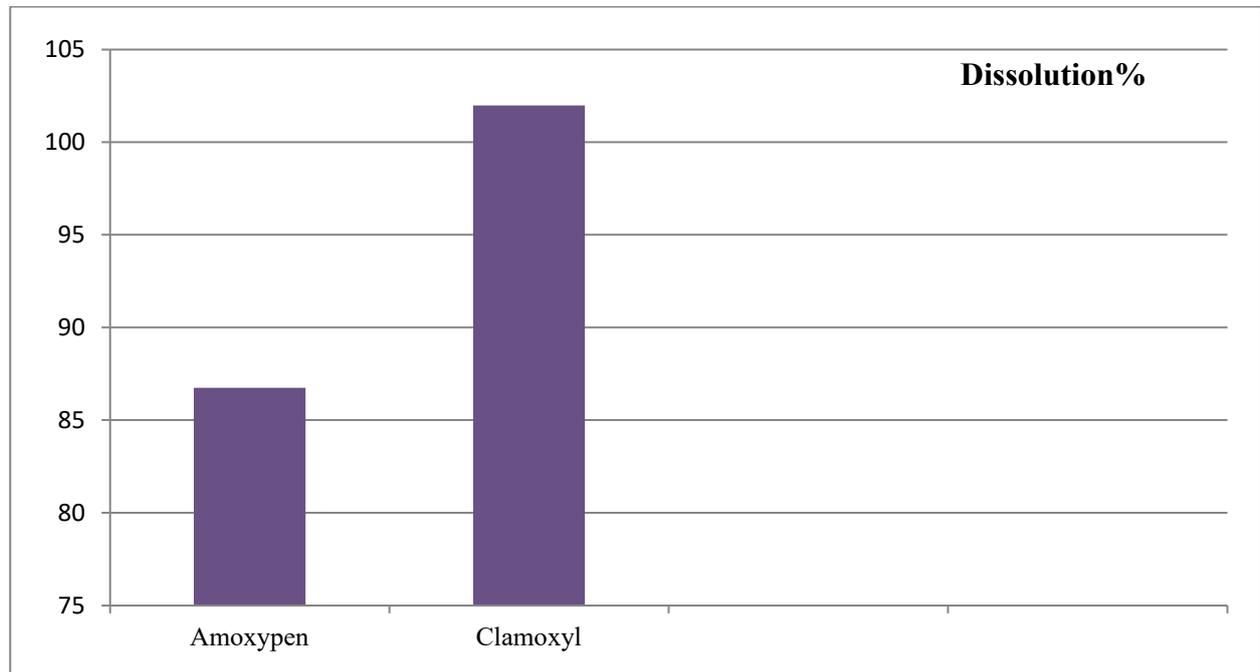


Figure (III.7) : Comparaison des valeurs moyennes du (%) de dissolution d'Amoxypen® et Clamoxyl®.

Discussion :

Le taux de libération du produit de référence Amoxicilline est de 101,977 % contre 86,741 % pour l'Amoxypen®.

Après 30 minutes de dissolution, il existe une différence statistiquement significative ($P < 0,05$) dans le pourcentage de la libération de principe actif du Clamoxyl® et d'Amoxypen®.

Cela indique des taux de libération des médicaments différents, mais cette différence n'est pas significative, cela confirme que : le taux de libération du principe actif, la cinétique de libération sont approximativement les mêmes pour les deux produits, ce qui entraîne la même biodisponibilité et l'efficacité.

b.2) Test de désagrégation (délitement):

Les résultats du test de désagrégation sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

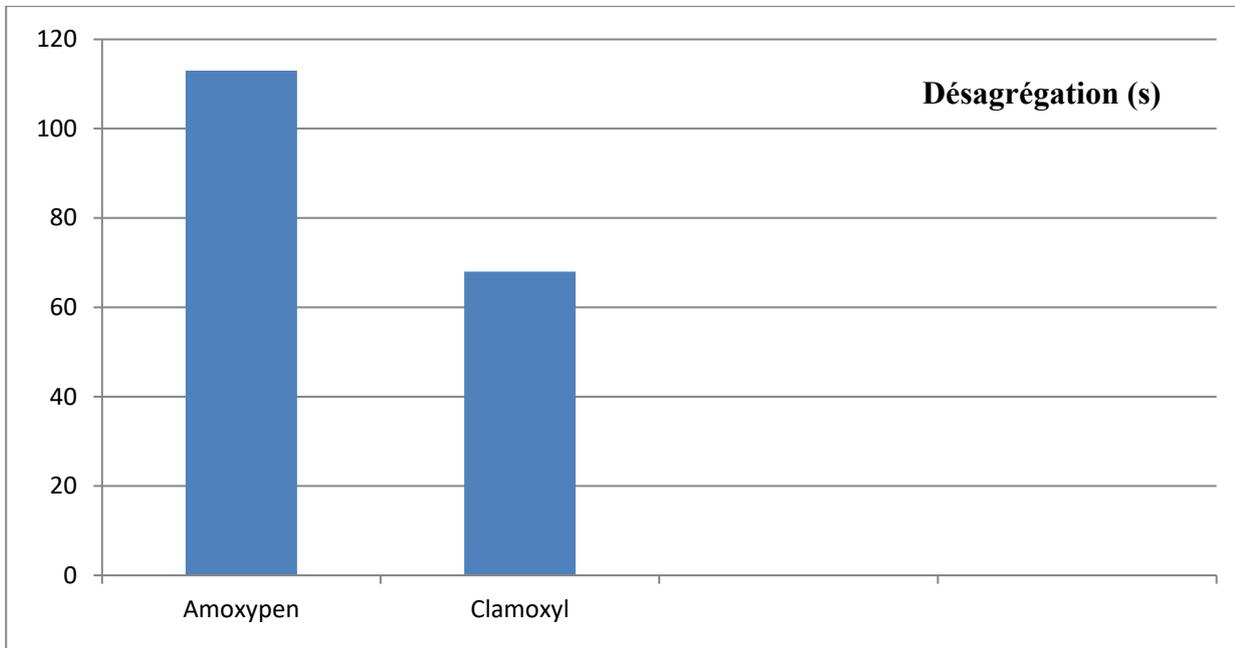


Figure (III.8) : Comparaison des valeurs moyennes du temps de délitement(s)d'Amoxyphen® et Clamoxyll®.

Discussion :

Selon le test de Student Fisher, le Clamoxyll® a un temps de désagrégation de 68 secondes, tandis que l'Amoxyphen® a un temps de délitement de 113secondes. Une différence très significative est observée avec $P < 0,001$.

b.3) Poids Moyen (g/cp) :

Les résultats du teste du poids moyen sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

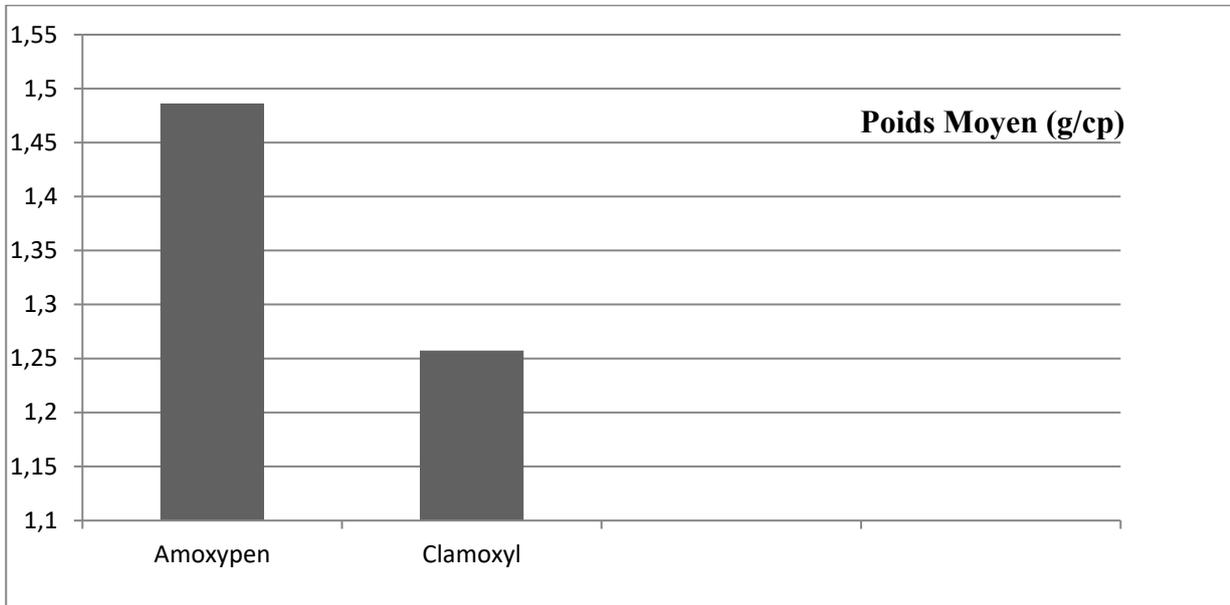


Figure (III.9) : Comparaison des valeurs moyennes du poids moyen (g/cp) d'Amoxyphen® et Clamoxyll®.

Discussion :

Le test de Student nous a montré une différence hautement significative de $P < 0,001$ lors de la comparaison du poids moyens.

Le poids moyen est différent d'un l'un à un autre, aussi la nature des excipients utilisées, et l'influence de la force physique.

b.4) Dureté (N) :

Les résultats du test de la dureté sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

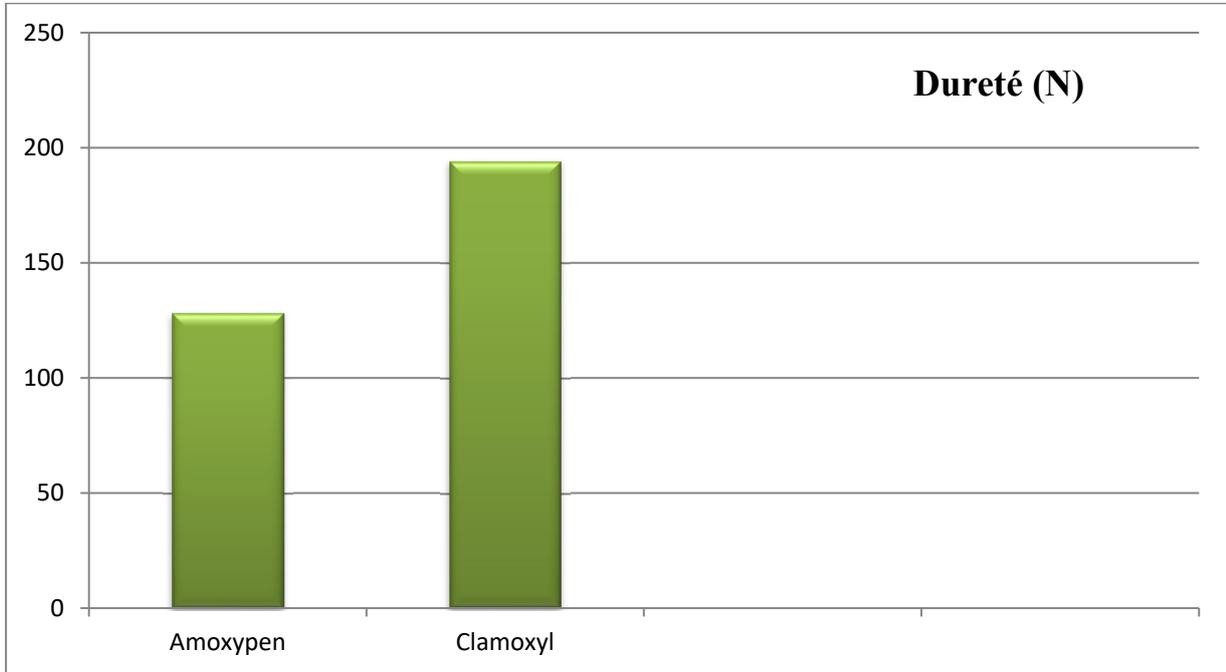


Figure (III.10) : Comparaison des valeurs moyennes de dureté(N) d'Amoxyphen® et Clamoxyl®.

Discussion :

Pour ce paramètre, les valeurs obtenues pour le Clamoxyl® étaient de 193,982N et 127,90N pour le générique. Une différence significative à été observée après la comparaison statistique des résultats avec $P < 0,05$.

b.5) Friabilité(%):

Les résultats du test de friabilité sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

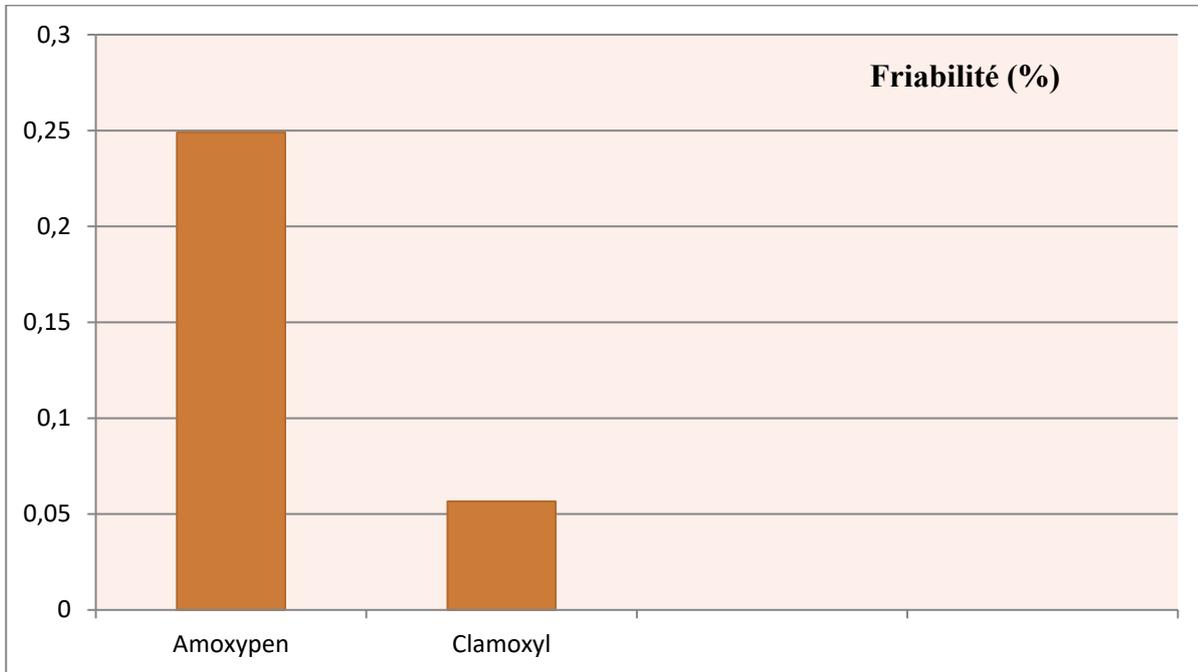


Figure (III.11) : Comparaison des valeurs moyennes de friabilité (%) d'Amoxyphen® et Clamoxyll®.

Discussion :

La perte de masse enregistrée pour le Clamoxyll® est de 0,0566% contre 0,249% de l'Amoxyphen®. La comparaison des moyennes obtenues révèle une légère différence significative ($P > 0,05$).

b.6) Dosage par HPLC (mg/cp) :

Les résultats du dosage par HPLC sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

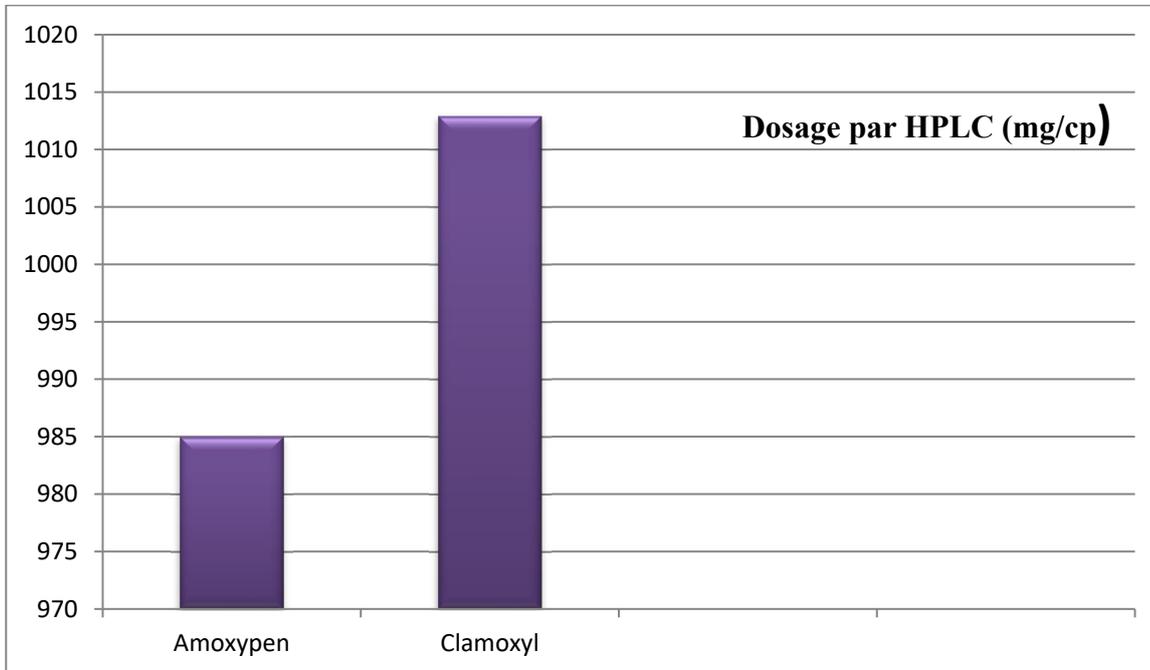


Figure (III.12) : Comparaison des valeurs moyennes du dosage par HPLC (mg/cp) d'Amoxypen® et Clamoxyll®.

Discussion :

Une différence non significative de $P > 0,05$ est observée en comparant la teneur en PA du médicament générique qui est de 984,97 mg/cp, par rapport à celle de la spécialité de référence qui est de 1012,91 mg/cp.

b.7) - Les dimensions (mm) :

Les résultats des dimensions sont donnés dans l'histogramme de la figure suivante :

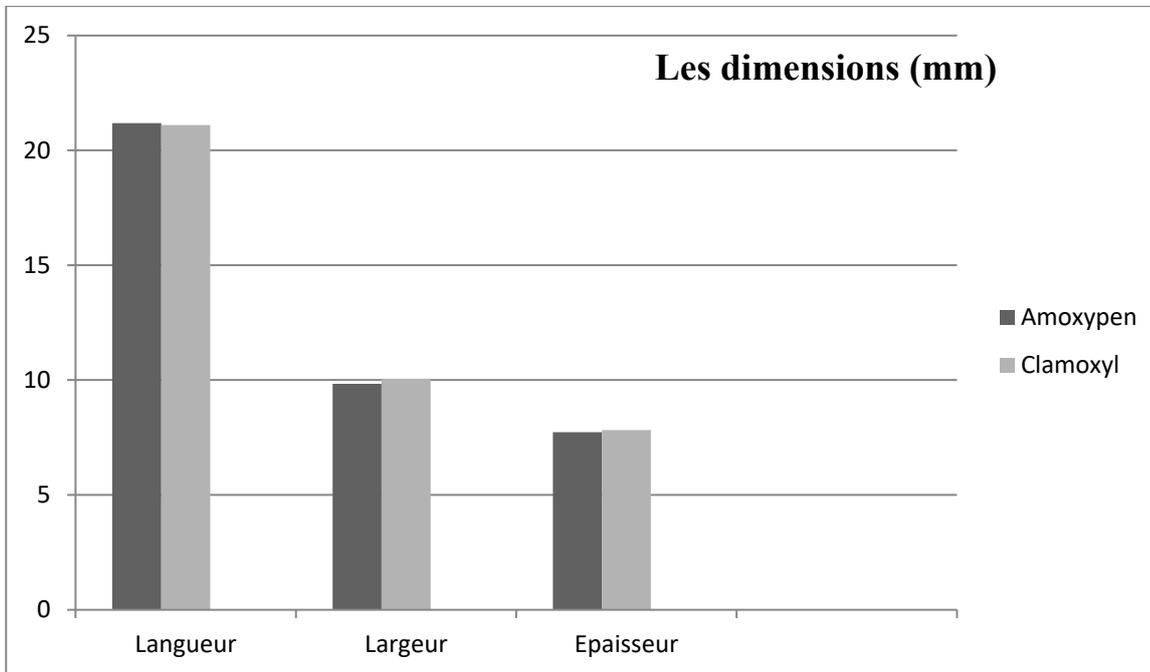


Figure (III.13) : Comparaison des valeurs moyennes des dimensions (mm) d'Amoxyphen® et Clamoxyphen®.

Discussion :

Une comparaison statistique des valeurs moyennes des dimensions déterminées pour l'Amoxyphen® et Clamoxyphen® nous montre une légère aucune différence significative ($P > 0,05$) de longueur, largeur et épaisseur.

CONCLUSION

Conclusion générale :

Le but de cette étude est de réaliser une étude comparative des médicaments génériques et de spécialité en vérifiant plusieurs normes de conformité: poids moyen, dureté, friabilité, désagrégation, dosage, test de dissolution, finesse de dispersion, et le contrôle microbiologique.

Une revue des critères de conformité du médicament générique Amoxypen® par rapport à la spécialité de référence Clamoxyl® conduit aux conclusions suivantes:

- 1- Le dosage du principe actif correspond aux normes et il n'y a pas de différence (non significative) entre les deux produits dans la comparaison.
- 2- La comparaison de dissolution et de dureté ne montre pas une différence significative, alors elle suit le même profil et la même cinétique.
- 3- Elle présente une différence très significative pour le poids moyen et le temps de désagrégation.
- 4- Autres paramètres de contrôle : la friabilité et les dimensions, sont appariées et donnent des résultats cohérents.
- 5- La finesse indique la meilleure qualité des grains confirmant une bonne dispersion des particules qui composent les comprimés, sont donc de haute qualité
- 6- Les résultats d'analyses effectuées sur chacun de ces paramètres (PA, PF) indiquent des valeurs conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne, et du protocole interne du groupe SAIDAL, ce qui affirme la bonne qualité de produit de point de vue physico-chimique et microbiologique, l'absence des micro-organismes pathogènes et d'anomalies dans ce médicament.

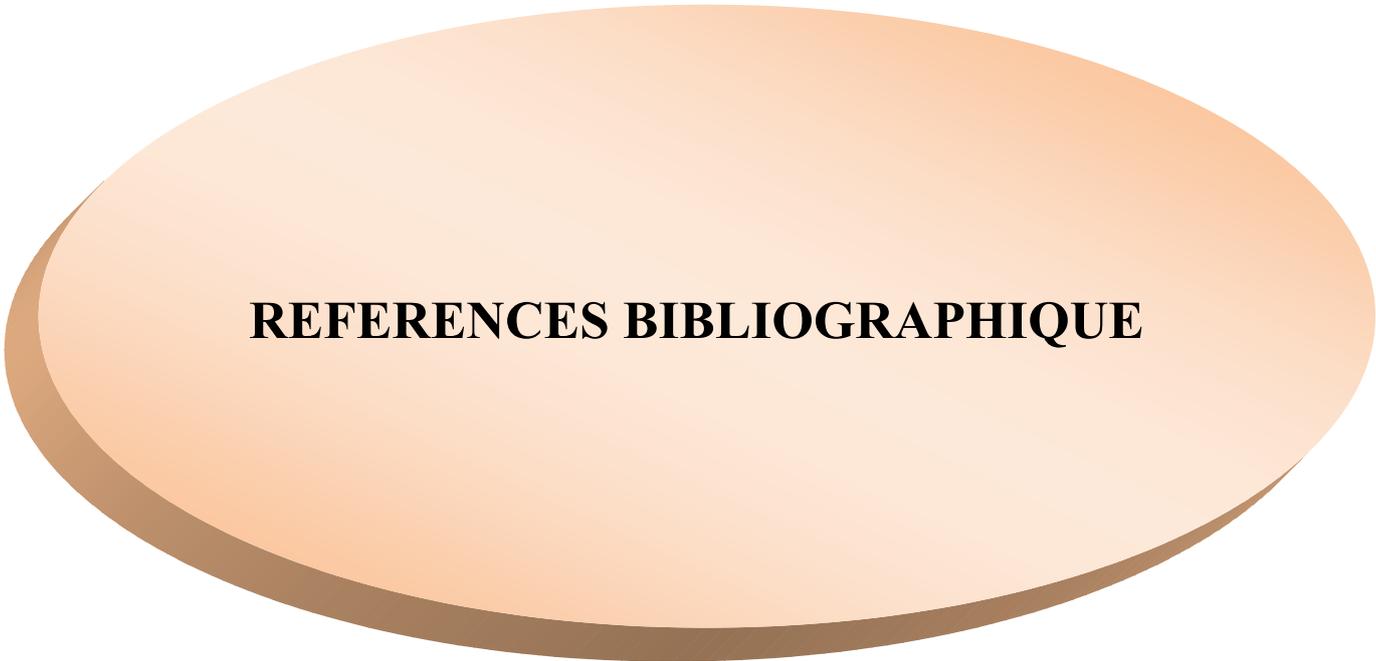
Pour ce la, nous à permis de déduire que l'Amoxypen® 1g et Clamoxyl® 1g sont deux médicaments de bonne qualité.

Suggestions :

Malgré les résultats obtenus, nous suggérons ce qui suit :

- Additionner un autre liant pour améliorer la friabilité, la dureté et la dissolution, sans affecter le critère de dispersion rapide qui caractérise ce type de comprimé.
- Réduire le nombre d'excipients pour améliorer le poids moyen et le temps de délitement.

Comme cette étude est loin d'être terminée, nous espérons que cette dernière soit poursuivie par d'autres études avec l'addition d'autres paramètres et conditions.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] TALBERT Marc, WILLOQUET Gérard, GERVAIS Roselyne. Guide pharmaco pour Etudiants professionnels et Paramédicaux. 7e édition Lamarre. France. 2006. p1085.
- [2] J.M.Aiache, E,BEYSSAC/J.M.Cardot ; V,Hoffart / R.Renoux, Initiation à la connaissance du médicament, Elsevier,Masson SAS 2008.
- [3] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis : Partie III (DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION - Système Qualité pharmaceutique ICH Q10).
- [4] AGNES.DESSAIGNE.Maitriser la fiche posologique d'un médicament, Editions HEUREUS DE France 2004.
- [5] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis.
- [6] VANDAMME Thiery, RIVAL Yveline, PABST Jean-Yves, HEITZ Christiane. Initiation à la connaissance du médicament. 2010.
- [7] L'Association Canadienne du Médicament. Biodisponibilité et Bioéquivalence : Qu'est-ce que c'est ?, Les Médicaments : Même qualité à meilleur prix. Montréal (Québec). 2013.
- [8] ALLO Olivier, BLANC Pascale, DALMASSO Marie-Ange. Pharmacie galénique B.P. 2ème édition. 2005.
- [9] BURGOT Gwenola, BURGOT Jean-Louis. Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. 3ème édition. 2011.
- [10] F.PEBERT, Maladies infectieuses, Heures de France 2003.
- [11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Edition 2007. Bulletin officiel n°2007/1. Bis-fascicule spécial.
- [12] HECQUARD Pierre. Le médicament générique. Ordre national des médecins. Conseil national de l'ordre. France. 2010.
- [13] Article N°4, Décret exécutif N° 92-284 du 6 juillet 1992, relative à la définition du médicament générique, Algérie.

- [14] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. 2012.
- [15] LNCPP/CECOMED. Les contrôles pharmaco-techniques. 2010.
- [16] Pr. CUQ Jean-Louis. Université de Montpellier sciences et techniques.
- [17] Base de données médicamenteuses VIDAL 2013, version CD-ROM.
- [18] Dossier pharmaceutique.
- [19] Pharmacopée Européenne « Ph Eur 8ème édition».
- [20] DANGOUMAU Jacques et al. Pharmacologie générale, Université de VICTOR Segalen-Bordeaux 2, Département de pharmacologie. France. Edition 2006.
- [21] GOZZI Hanen et al. Concepts et Paramètres D'évaluation. Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax, Laboratoire de Pharmacologie. Tunisie. 2010.
- [22] AIACHE Jean-Marc, Dr. Honoris causa, Pr. Emérite. En France : les médicaments, mise en place, difficultés et les limites d'applications. Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, Faculté de Pharmacie. France. 2000.
- [23] Pr. LECHAT Philippe. Pharmacologie-Niveau DCEM1. Université Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine, Service de pharmacologie clinique. Paris. 2006.
- [24] Pharmacopée européenne -9ème Edition ; 2016.
- [25] NOUAS. Dissolution. Cour de la faculté d'Alger de médecine. 3ème année de pharmacie. 2011-2012.
- [26] HOUZE Pascal. La chromatographie : généralités, principe et grandeurs en chromatographie. Cour de chimie analytique. Hôpital St louis Descartes. 2014-2015.
- [27] BRISSET Jean-Louis, ADDOU Ahmed, DRAOUI Mustapha, MOUSSA David, ABDELMALEK Fatiha. Chimie analytique en solution. 2ème édition. 2011.
- [28] NAFTI Yahia. Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : Oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation. 2008.

- [29] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème Edition, Masson.
- [30] P.Wehrlé. Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In : Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007.
- [31] SAWAYA Antoine. Les Médicaments Génériques : lever l'Opacité, Questions/Réponses. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (Ansm). France. 2012.
- [32] MO.SP.MED.LCQ.MIC001 Med MEDEA.
- [33] Pharmacopées américaine 30ème édition, USP-30–NF-25.2007.
- [34] Guide OMS de normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 WHO/VSQ/97.02 Webographie.
- [35] «Medical Definition of National Formulary, www.medicinenet.com».
- [36] « article 210 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018, relative à la définition du médicament générique ».
- [37] Bulletin microbiologique de Lilli, 1991, France.
- [38] Guide OMS de normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 WHO/VSQ/97.02 Webo graphie.
- [39] Rapport CNES : comité ad hoc sur les stratégies de sante publique et la sécurité sanitaire nationale, THEME N° 3 : politique pharmaceutique nationale, octobre 2010.
- [40] « Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organisation, 2003 ».
- [41] « Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques, grands principes Annex 2, WHO Technical Report Series 986, 2014,».
- [42] Laurent BUISINE, la qualité et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons, thèse de doctorat en pharmacie, université de Lorraine 2016.
- [43] Melle Marianne Raynaud, validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de limoges 2011.

[44] Cyril Colas, développement des méthodes physico chimiques pour le contrôle des médicaments, les principes actifs utilisés, étude par spectrométrie de masse.

[45] KOISSI JOEL FRANCK, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps, mémoire de doctorat en pharmacie, université Mohammed V, Rabat.

[46] «Homologation et enregistrement des médicaments-legal doctrin, article publié le 14/05/2018, legal-doctrin.com,».

ANNEXE

Microbiologie:

➤ Solution tampon peptonée au chlorure de sodium :

Phosphate monopotassique	3.6 g
Phosphate disodique déshydraté	7.2 g
Chlorure de sodium	4.3 g
Peptone de viande ou de caséine	1.0g
Eau purifiée	1000 ml

Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

➤ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja :

Peptone pancréatique de caséine	17.0 g
Peptone papaique de soja	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate dipotassique	2.5 g
Glucose monohydraté	2.5 g
Eau purifiée	1000 m

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja :**

Peptone pancréatique de caseine	15.0 g
Peptone papaique de soja	5.0 g
Chlorure de sodium	15.0 g
Gélose	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu sabouraud d'extrosé-gélosé :**

Dextrose	40.0 g
Peptone pancréatique et peptique (1 :1)	10.0 g
Gélose	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 5.6 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stériliser à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu liquide de Mac Conkey :**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20.0 g
Lactose monohydraté	10.0 g
Bile de bœuf déshydratée	5.0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu gélosé de Mac Conkey :**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17.0 g
Peptones de viande et de caseine	3.0 g
Lactose monohydraté	10.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Sels biliaires	1.5 g
Gélose	13.5 g
Rouge neutre	30.0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 ml

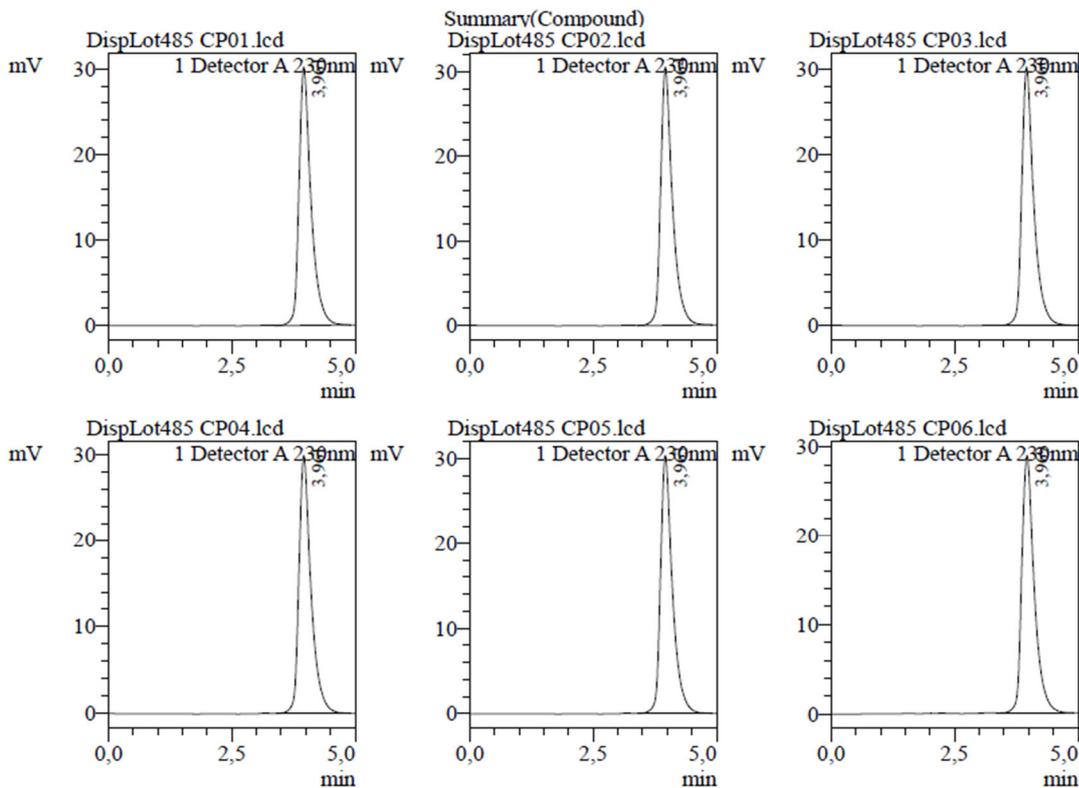
Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.1 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Portez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment.

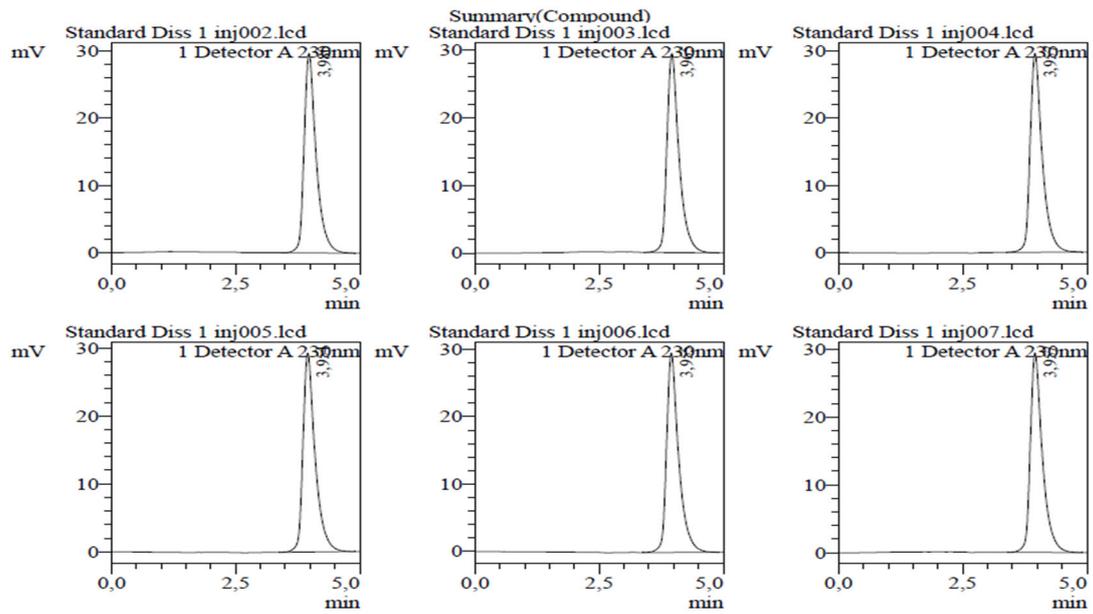
Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

Dissolution Amoxypen® :

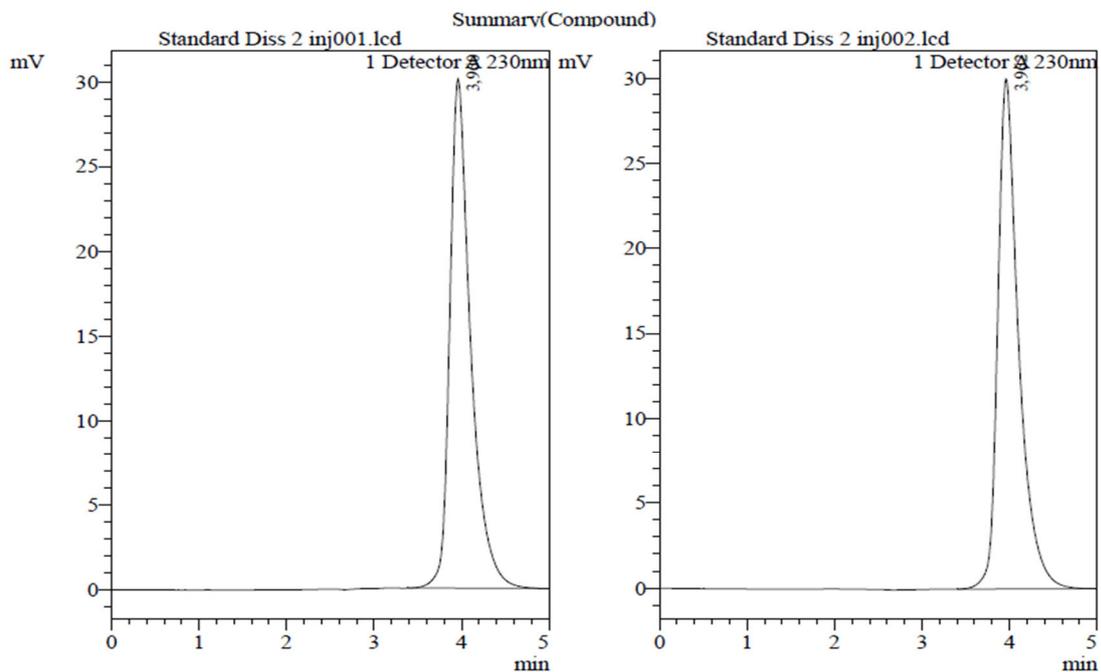
DispLot485 dissolution :



Standard Diss 1 inj002 :

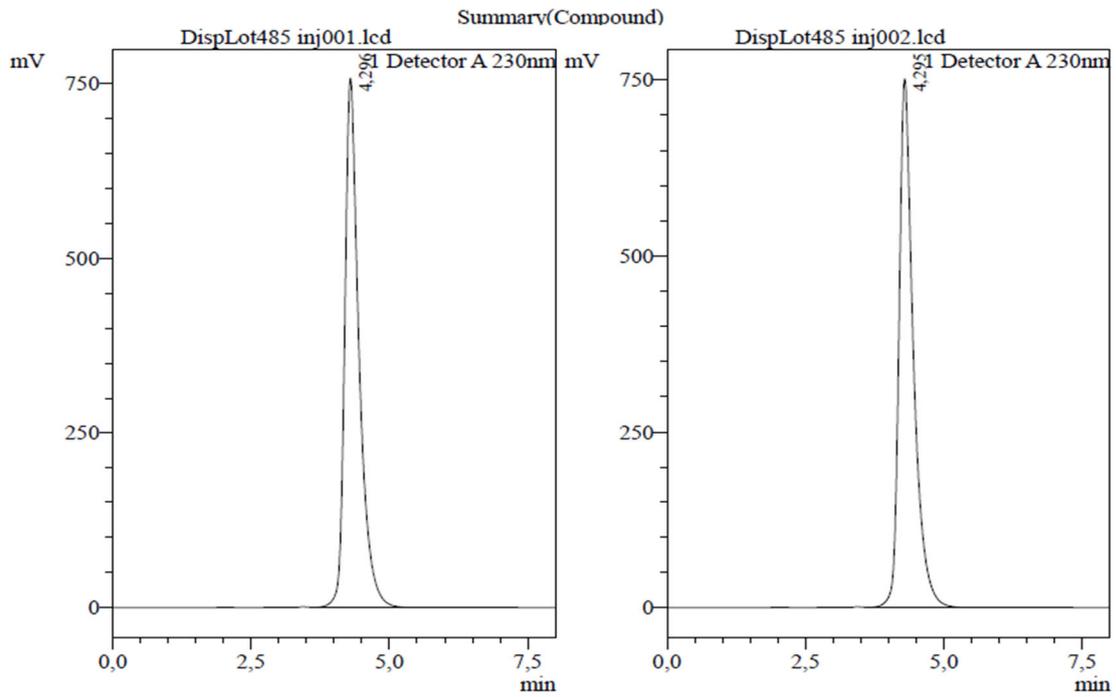


Standard Diss 2 inj001 :

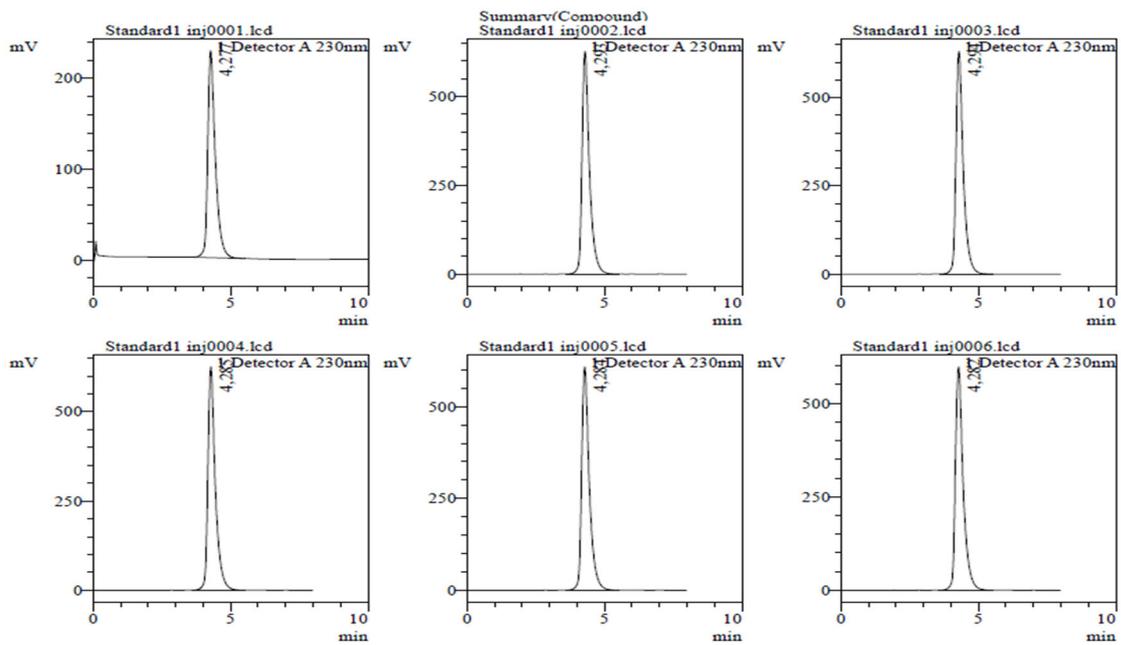


Dosage Amoxypen® :

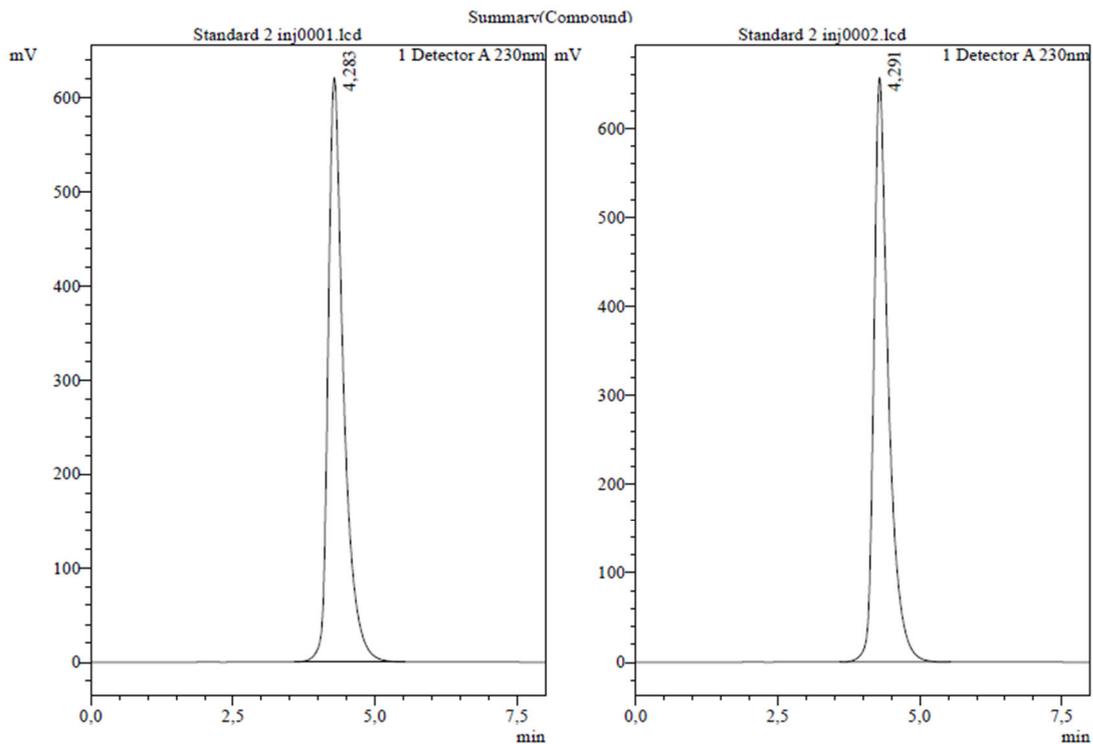
DispLot485 inj001 :



Solution Standard Dosage Amoxypen :

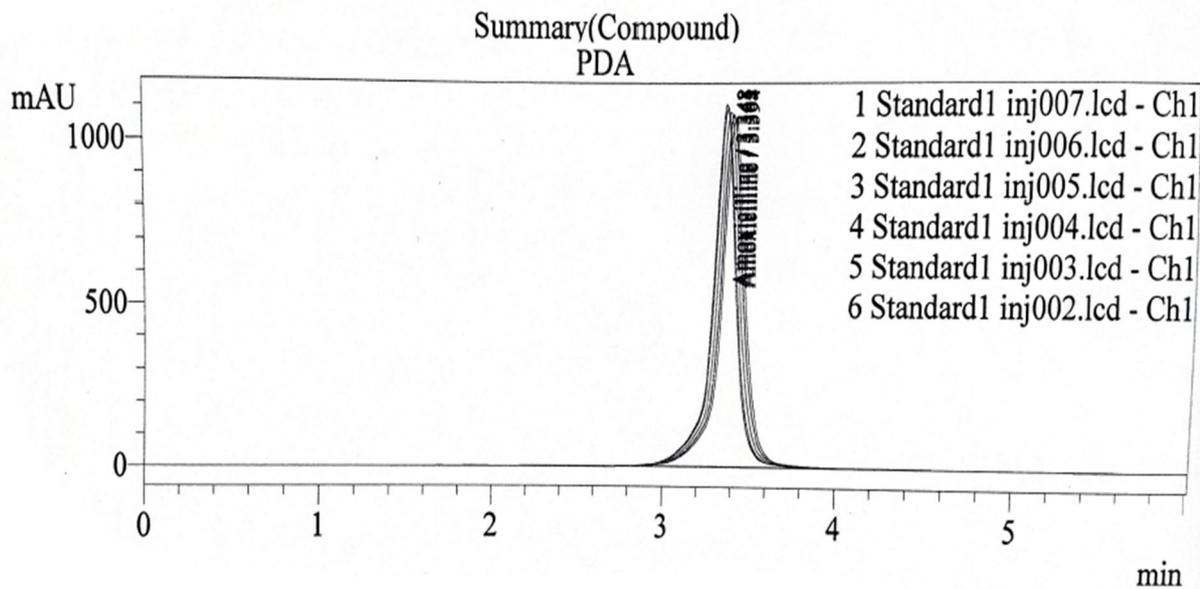


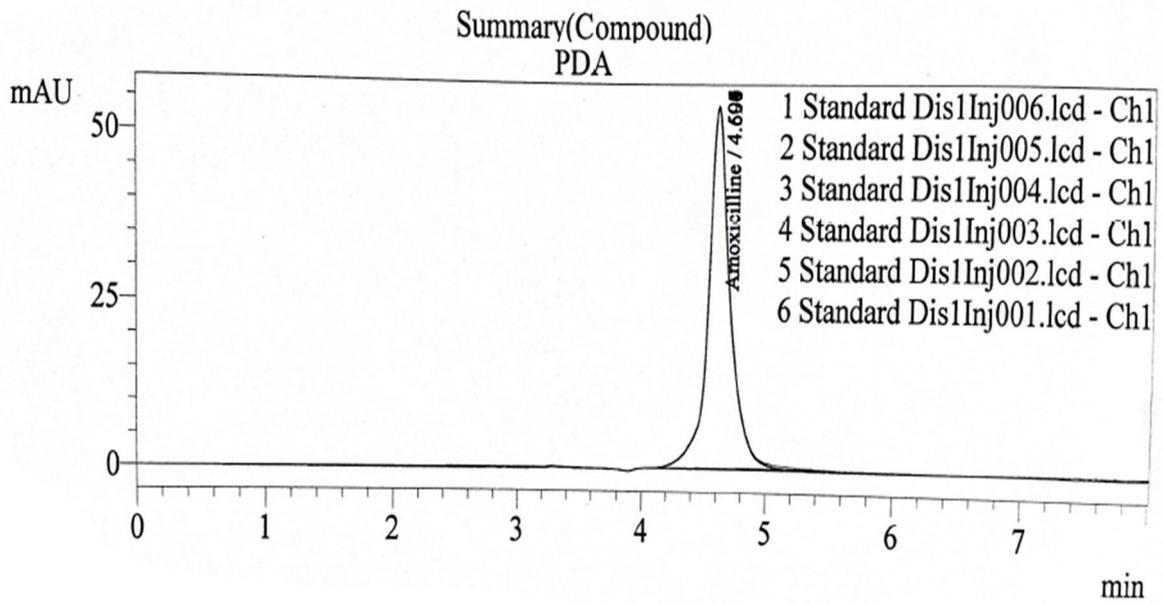
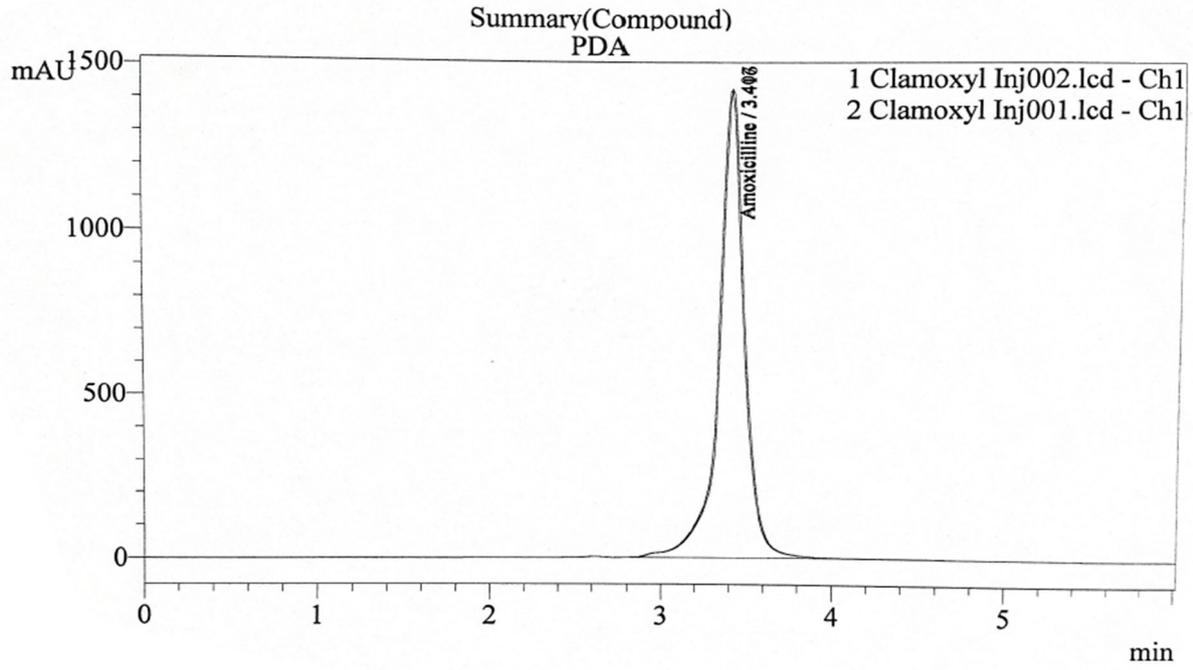
Solution Standard02 Dosage Amoxypen :



Clamoxyl® :

Clamoxyl® dosage et dissolution :





Summary(Compound)
PDA

