

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

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB 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

## **Étude de la Possibilité d'Élimination de l'Étape de Compactage dans le Procédé de Fabrication d'une Forme Pharmaceutique Sèche**

Amoclan 500 mg/62,5 mg, Produit de Al-Dar-Al-Arabia

**Réalisé par :** Damir Nour Elhouda & Haroun Yasmine

**Encadrées par :**

Mme RAHAL Sana. Pharmacienne directrice technique, Al-Dar-Al-Arabia

Mme CHIKH R. MA, U. Blida

**Année universitaire 2017/2018**

# Résumé

## ملخص

من أجل الحصول على عمل علاجي متطابق دائماً مع نفس المنتج الصيدلاني، يجب أن يكون لهذا الأخير خصائص ثابتة ومحددة تماماً. الغرض من هذه الرسالة هو دراسة إمكانية القضاء على خطوة الضغط في عملية تصنيع مسحوق Amoclan 500 mg/62,5 mg. لهذا الغرض، أجرينا في هذا العمل دراسة استقرار مسحوق Amoclan 500 mg/62,5 mg، وتمت إزالة الدمك من عملية التصنيع، بمقارنته مع المنتج المسوق حالياً، بما في ذلك الخطوة الضغط في عملية التصنيع الخاصة به. اشتملت الدراسة على تحاليل كيميائية وفيزيولوجية للمنتج المخزن في الوقت الحقيقي (25 درجة مئوية، 60% رطوبة نسبية)، والوقت المتوسط (30 درجة مئوية، و 65% رطوبة نسبية) والوقت المعجل (40 درجة مئوية، 70% رطوبة نسبية). كما تم فحص الانسيابية والحبيبية للمنتجات المضغوطة وغير المضغوطة ومقارنتها مع منشأ أوجينتين.

## Summary

In order to obtain an always identical therapeutic action with the same pharmaceutical product, the latter must have constant and perfectly defined characteristics. The purpose of this study is to study the possibility of eliminating the compacting step in the manufacturing process of Amoclan 500 mg/62,5 mg powder. For this purpose, we carried out in this work the stability study of Amoclan 500 mg/62,5 mg powder, in which compaction was eliminated from the manufacturing process, by comparing it with the currently marketed product, including the step compaction in its manufacturing process. The study included physicochemical and microbiological analyzes of the product stored in real time (25 °C, 60% RH), intermediate time (30 °C, 65% RH) and accelerated time (40 °C, 70 % RH). The rheology and granulometry of the compacted and uncompact products were also examined and compared to the Augmentin princeps.

## Résumé

Afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique, ce dernier doit présenter des caractéristiques constantes et parfaitement définies. L'objectif de ce mémoire est d'étudier la possibilité d'élimination de l'étape de compactage dans le procédé de fabrication d'Amoclan 500 mg/62,5 mg poudre. Pour cela, nous avons procédé dans ce travail à l'étude de stabilité d'Amoclan 500 mg/62,5 mg poudre, dont le compactage a été éliminé du procédé de fabrication, en le comparant au produit actuellement commercialisé, incluant l'étape de compactage dans son procédé de fabrication. L'étude a englobé des analyses physico-chimiques et microbiologiques du produit conservé en temps réel (25°C, 60 % HR), en temps intermédiaire (30°C, 65 % HR) et en temps accéléré (40°C, 70 % HR). La rhéologie et la granulométrie des produits compacté et du produit non compacté ont également été examinés et comparés au princeps Augmentin.

Nous remercions Dieu Le Tout Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et d'éditer ce mémoire.

Nos profonds remerciements vont à notre encadreur, Mme Sana RAHAL pharmacienne directrice technique de Al Dar Al Arabia qui nous a proposé le sujet, a accepté de nous accueillir au sein des laboratoires Al Dar Al Arabia et de nous encadrer durant ces quatre mois de stage.

Nos chaleureux remerciements à notre promotrice Mme R. CHIKH maître assistante à l'université de Blida pour son attention à tout instant sur nos travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de ce mémoire. Nous avons pris un grand plaisir à travailler avec elle.

Nos profonds remerciements vont également à Mr Hadj-Sadouk Abdelkader pour ses conseils et surtout pour nous avoir fait profiter de ces connaissances dans le domaine.

Nous tenons aussi à remercier vivement toute l'équipe du laboratoire contrôle qualité des laboratoires Al Dar Al Arabia, spécialement : Mr Lazib Nour El Islam, Mr Omari Bilal, Mr Garah Nasser, Mr Bouguern Khalil, Mme M. Imane, et Mme B. Asma, qui nous ont aidés et soutenus pendant toute la durée de notre stage.

Nous voudrions également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que le personnel des enseignants du département de génie des procédés de l'université Blida 1.

Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



# Dédicaces ...

*Toutes les lettres ne pourraient formuler les mots qu'il faut ...*

*Tous les mots ne pourraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...*

*C'est tout simplement que je dédie ce modeste travail ...*

***A la mémoire de mon père Mahiédine et de mon frère Ibrahim***

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents !*

*Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

***A ma très chère mère Leila***

*Affable, honorable, aimable ! Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu Le Tout Puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***A ma très chère sœur Nesrine et son mari Billal et leur bébé Adam***

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte. Je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

***A mes chères ami(e)s Safia, Meriem, khaled, Amina et Imène, en témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.***

***A tous les membres de ma famille, petits et grands, paternels et maternels.***

*Yasmine*



## Dédicaces ...

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma raison de vivre et mon bonheur ; Puisse Dieu Le Tout Puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur, **mamanElyakout** que j'adore.*

*Un homme dont je suis très fière d'avoir porté le nom, à toi **papa**, merci pour toute les valeurs nobles que tu m'as appris, l'éducation et le soutien que tu m'as offert pour devenir ce que je suis aujourd'hui.*

*A ma chère **grand-mère Zohra**, que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières, que Dieu te préserve santé et longue vie.*

*A toutes mes sœurs, **Zahia, Nabila, Samira, Salema et Sarah**, qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*A mes frères, **Sid Ahmed, Abd ElRezak et Mounir**, les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

*A ma chérenièce **Mounia** et à toute la famille **Damir***

*A mon binôme Yasmine pour tout ce qu'elle a fait pour la réussite de ce travail,*

*A mes chères amies, **Nesrine, Hadjer, Siham, Meriem, Amina, Fella, Sadjia et Yousra**, je ne peux trouver les mots pour vous exprimer mon amour, vous êtes pour moi des sœurs.*

*A la pensée de **nos martyres du devoir national** qui nous ont quittés le 11 avril passé suite au crash d'avion militaire à Blida*

*A tous ceux qui me sont chers.*

**Nour Elhouda**

# Sommaire

<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Introduction	1
Présentation des laboratoires Al-Dar-Al-Arabia pour la fabrication des médicaments	2
Chapitre I : Formes Pharmaceutiques Orales Sèches	3
I.1. Définition	3
I.2. Différentes formes orales sèches	3
I.3. Poudres pharmaceutiques	4
I.3.1. Propriétés des poudres pharmaceutiques	4
I.3.1.1. Propriétés physicochimiques	4
I.3.1.2. Propriétés structurales	5
I.4. Comportement des poudres	6
Chapitre II : granulation	7
II.1 Définition	7
II.2. Types de granulations	7
II.3. Objectifs de granulation	7
II.4. Procédé de compactage	9
II.4.1. Rôle du compactage	9
II.4.2. Inconvénients du compactage	10
Chapitre III : Procédé de Fabrication de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre	11
III.1. Compositions qualitative de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre	11
III.2. Indications	11
III.3. Procédé de fabrication de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre	11
Chapitre IV : Gestion des Stabilités	15
IV.1. Stabilité d'un médicament	15
IV.2. Etude de stabilité d'un médicament	15
IV.3. Cas de recontrôle	15
IV.4. Conditions des études de stabilité	15
IV.5. Fréquence des essais	16
IV.6. Cas de changements majeurs	16
IV.7. Critères à retenir dans une étude de stabilité	17

Chapitre V : matériels et méthodes	18
V.1. Introduction	18
V.2. Matières premières et réactifs	18
V.3. Matériels	21
V.4. Méthodes d'analyse	22
V.4.1. Analyses physicochimiques	22
V.4.2. Limites microbiologiques	24
Chapitre VI : Résultats et interprétations	26
VI.1. Résultats des tests de stabilité du produit compacté	26
VI.2. Résultats des tests de stabilité du produit non compacté	31
VI.3. Résultats de de l'analyse granulométrique et de la structure microscopique	34
VI.3.1. Produit compacté	34
VI.3.2. Produit non compacté	35
VI.4. Résultats de l'étude rhéologique	37
Conclusion	40
Références bibliographiques	
Annexes	

# Liste des figures

<b>Figures</b>	<b>Pages</b>
Figure I.1. Différentes formes orales sèches	3
Figure II.1. Types de granulations	8
Figure II.2. Schéma du procédé de compactage	10
Figure III.1. Organigramme du procédé de fabrication de Amoclan (500/62,5) mg	14
Figure V.1. Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC	22
Figure V.2. Protocole expérimental du contrôle microbiologique	25
Figure VI.1. Répartition de la taille des particules du produit compacté	34
Figure VI.2. Structure microscopique d'une suspension du produit compacté. 1000 x	35
Figure VI.3. Répartition de la taille des particules du produit non compacté	36
Figure VI.4. Structure microscopique d'une suspension du produit non compacté. 1000 x	36
Figure VI.5. Courbe d'écoulement d'une suspension du produit compacté	37
Figure VI.6. Courbe d'écoulement d'une suspension de produit non compacté	38
Figure VI.7. Courbe d'écoulement d'une suspension d'Augmentin 1 g/125 mg poudre.	38



# Liste des tableaux

<b>Tableaux</b>	<b>Pages</b>
Tableau V.1. Principes actifs utilisés et leurs caractéristiques	18
Tableau V.2. Impuretés connues de l'Amoxicilline	19
Tableau V.3. Impuretés connues de clavulanate de potassium	19
Tableau V.4. Excipients utilisés et leurs caractéristiques	20
Tableau V.5. Réactifs utilisés et leurs caractéristiques	21
Tableau VI.1. Résultat des analyses physico-chimiques du produit compacté à T <sub>0</sub>	27
Tableau VI.2. Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté à T <sub>0</sub> (en %)	27
Tableau VI.3. Résultats des analyses des produits de dégradation du clavulanate dans le produit compacté à T <sub>0</sub> (en %)	28
Tableau VI.4. Résultat des analyses physico-chimiques du le produit compacté dans les conditions intermédiaires	29
Tableau VI.5. Résultat des analyses physico-chimiques du le produit compacté dans les conditions intermédiaires	29
Tableau VI.6. Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté dans les conditions intermédiaires (en %)	29
Tableau VI.7. Résultats des analyses des produits de dégradation du clavulanate dans le produit compacté dans les conditions intermédiaires (en %)	29
Tableau VI.8. Résultats des analyses physico-chimiques du produit compacté en temps accéléré	30
Tableau VI.9. Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté dans les conditions accélérées (en %)	30
Tableau VI.10. Résultats des analyses des produits de dégradation du clavulanate dans le produit compacté dans les conditions accélérées (en %)	31
Tableau VI.11. Résultats des analyses physico-chimiques du produit non compacté à T <sub>0</sub>	31
Tableau VI.12. Résultats des analyses physico-chimiques dans le produit non compacté dans les conditions réelles	32
Tableau VI.13. Résultats des analyses physico-chimiques du produit non compacté dans les conditions intermédiaires	33
Tableau VI.14. Résultats des analyses physico-chimiques du produit non	33

compacté dans les conditions accélérées

## Liste des abréviations

TPM : Tour Par Minute

LOD : Loss On Dring

Amoxicilline THD : Amoxicilline Tri Hydraté

QC : Contrôle Qualité

QA : Assurance Qualité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

RRT : Temps de Rétention Référentiel

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute performance

PF : Produit Fini

TSA : Tryptic Soy Agar

SAB : Tryptic Soy Broth

MCB : Mac Kouky Broth

MCA : Mac Kouky Agar

Amox : Amoxicilline

Clav : Acide clavulanique

$P_{\text{moy}}$  : poids moyen

TR : Temps de rétention

S de la pique d'éch : surface de la pique d'échantillon

S de la pique de STD : surface de la pique de standard

C STD : concentration de standard

$C_{\text{ech}}$  : concentration d'échantillon

$m_{\text{ech}}$  : masse d'échantillon

$m_{\text{STD}}$  : masse de standard

$V_{\text{pre}}$  : volume de préparation

GAT : Germes aérobies totaux

E. Coli : Escherichia Coli

MLT : le nombre de levures et de moisissures

HR : Humidité Relative

ICH : international Conférence Harmonisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

DAA : Dar Al Arabia

# Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. L'industrie des médicaments génériques est une partie importante de l'industrie du médicament, liée à une logique économique de diminution des coûts de santé publique. L'idée est de pouvoir mettre à la disposition d'un maximum de patients, des produits pharmaceutiques qui ont les mêmes critères de qualité, d'efficacité et de sécurité d'utilisation que les princeps, mais avec des prix plus bas.

Ces médicaments génériques sont purement et simplement des copies des médicaments princeps, mais peuvent contenir des excipients différents et présenter ainsi un aspect, une couleur ou un goût différent.

Notre étude a porté sur l'amélioration du procédé de fabrication d'un générique Amoclan 500 mg/62,5 mg poudre pour suspension buvable, fabriqué en Algérie par les laboratoires Al-Dar-Al-Arabia. Il s'agit d'un antibiotique générique d'Augmentin combinaison antibactérienne d'amoxicilline et d'acide clavulanique, indiqué dans le traitement des maladies infectieuses.

L'un des principes actifs de ce médicament ne supportant ni l'humidité ni le séchage par la chaleur, la granulation par voie sèche est la méthode adéquate à son procédé de fabrication. Ce procédé est adopté pour former des granulés sans utiliser de solution liquide. La formation de granulés sans humidité implique le compactage des particules du mélange et la réduction de leurs tailles de façon à produire un mélange granulaire de tailles uniformes qui s'écoule librement.

Afin de simplifier ce procédé de fabrication actuellement suivi par les laboratoires DAA, il est proposé dans cette étude d'examiner la possibilité de l'élimination de l'étape de compactage dans le procédé de fabrication d'Amoclan 500 mg/62,5 mg poudre pour suspension buvable. En effet, étant donné que cette étape de compaction dure 8 heures, son élimination pourrait permettre un gain de temps et d'argent, ainsi qu'une minimisation des risques de contamination et d'humidification du produit fini.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé à l'étude de stabilité d'un lot d'Amoclan 500 mg/62,5 mg poudre pour suspension buvable fabriqué sans compaction tout en le comparant au produit actuellement commercialisé par DAA et comprenant la compaction dans son procédé de fabrication, ainsi qu'au princeps Augmentin.

### **Présentation des laboratoires Al-Dar-Al-Arabia**

Al Dar-Al-Arabia est une entreprise privée, fondée en 2003, spécialisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques pénicilliniques, conformément aux normes internationales et aux bonnes pratiques de fabrication.

Située dans la zone industrielle de la nouvelle ville de Sidi Abdallah à Alger, devenue est une filiale du groupe Hikma pharma Jordanie en 2011, la première commercialisation de ses produits a commencé en 2013.

Le groupe Hikma pharma a obtenu le meilleur classement de tous les laboratoires pharmaceutiques dans le rapport sur la bonne gouvernance en 2017, de l'Institute of Directors (IoD). Il arrive au 17<sup>e</sup> rang des grands groupes pharmaceutiques cotés à la bourse de Londres. Il développe, fabrique et commercialise une large gamme de médicaments génériques de marque et sans marque, près de 700 produits dans le monde entier pour traiter un large éventail de maladies.

## **Première Partie**

### **Étude Bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Formes Pharmaceutiques**

### **Orales Sèches**

### I.1. Définition

Les formes pharmaceutiques orales sèches sont des solides destinés à être administrés par la voie orale.

### I.2. Différentes formes orales sèches

On distingue parmi les formes orales sèches : les comprimés, les capsules, les granulés et les poudres orales. Toutes ces formes sont regroupées dans l'organigramme représenté dans la figure 1. [1]

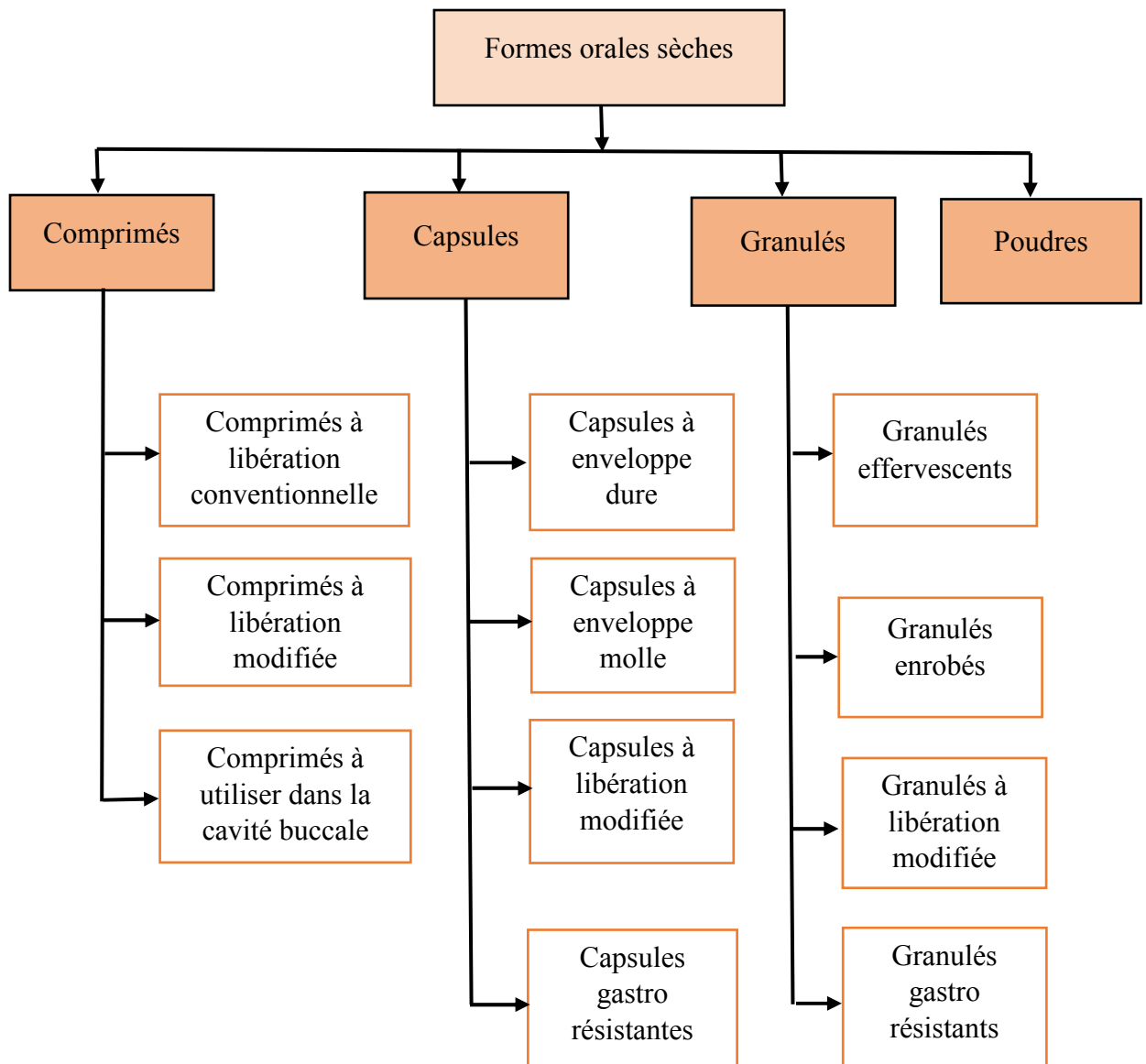


Figure I.1. Différentes formes orales sèches



### **I.3. Poudres pharmaceutiques**

Les poudres orales sont des préparations constituées de particules solides sèches libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et si nécessaire, de colorants autorisés par l'autorité compétente et d'aromatisants

Elles sont généralement administrées avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Dans certains cas, elles peuvent être avalées telles qu'elles. Elles se présentent soit sous forme de préparations uni doses (sachet), soit sous forme de préparations multi doses.

#### **I.3.1. Propriétés des poudres pharmaceutiques**

##### **I.3.1.1. Propriétés physicochimiques**

- **Structure cristalline**

C'est une structure tridimensionnelle. Cette structure cristalline peut être retrouvée dans plusieurs principes actifs ou excipients, tels que les glycérides semi synthétiques que l'on utilise pour préparer les suppositoires. La connaissance de la structure cristalline est importante en pharmacie quand on développe un médicament car elle va avoir une influence sur le point de fusion (destruction du système sous l'effet de la chaleur: plus le système est solide et plus on a du mal à le détruire et donc on devra augmenter la température), la densité, la solubilité, l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal.

- **Teneur en eau des poudres**

Une poudre peut renfermer de l'eau sous différents états :

- Eau de constitution : eau de cristallisation, chimiquement liée à la molécule (molécules d'eau liées à un complexe par exemple).
- Eau d'adsorption : eau à la surface des particules, liée physiquement, correspond à l'humidité résiduelle (poudre hygroscopique).
- Eau libre : eau en excès. Possède une influence sur la stabilité de la substance et son écoulement.

- **Masse volumique**

Il s'agit du rapport de la masse de la poudre et du volume occupé par cette masse. Elle est exprimée en  $\text{g/cm}^3$ .

### I.3.1.2. Propriétés structurales

- **Forme des particules**

On l'étudie par microscopie. Elle possède une influence importante sur l'écoulement, l'aptitude à la cohésion et les résultats d'une analyse granulométrique par tamisage. Une particule de poudre n'a pas une forme particulière (elle a une forme quelconque).

- **Taille des particules**

On peut définir plusieurs dimensions (épaisseur moyenne, longueur moyenne, largeur moyenne, diamètre de Fétet (c'est la résultante de toutes les autres dimensions et c'est celle qui est la plus significative).

Pour définir la forme de la particule, on essaye de définir certains paramètres. On essaye de voir à quel point, par exemple, la particule s'éloigne de la sphéricité parce que l'objectif, quand on développe un médicament, est toujours d'avoir des poudres qui se rapprochent le plus de la forme sphérique car c'est la forme la plus appropriée pour avoir de bonnes propriétés d'écoulement ou de cohésion

La taille de la particule doit être connue quand on développe un médicament. On réalise donc une distribution granulométrique par :

- Tamisage
- Compteur de particules.
- Microscopie à diffraction laser.
- Sédimentation.

- **Masse volumique apparente**

Elle est exprimée en  $\text{g/cm}^3$ . Elle est déterminée pour un état de tassement donné et cette masse volumique inclut les pores inter et intra-particulaires. On définit également une masse volumique vrac où on lit le volume occupé par une poudre dans un cylindre gradué après tamisage pour éliminer les agglomérats de poudre. Il existe aussi une masse volumique après tassement où on cherche le volume occupé par une poudre dans un cylindre gradué après tassement jusqu'à stabilisation du volume.

- **Surface spécifique**

C'est la surface développée par un gramme de produit. Elle est exprimée en  $\text{cm}^2/\text{g}$ . Elle augmente considérablement quand la taille particulaire diminue. Sa mesure est basée sur l'adsorption de gaz à basse température. Elle influence considérablement la vitesse de dissolution. Le pouvoir de recouvrement des poudres dépend de cette surface spécifique.

#### **I.4. Comportement des poudres**

##### **I.4.1. Aptitude à l'écoulement**

Les poudres ont un comportement intermédiaire entre celui des fluides et celui des solides. On parle des propriétés rhéologiques. L'écoulement intervient dans l'homogénéité de remplissage. Il est influencé par la taille des particules, la forme des particules (la forme sphérique est la plus favorable à l'écoulement) et la rugosité de la surface des particules (paramètres liés à la poudre) ainsi que par l'appareillage et les conditions environnementales, surtout l'humidité (paramètres indépendants de la poudre).

- **Essai d'écoulement**

Selon la pharmacopée européenne, c'est le temps que met une prise de poudre pour s'écouler à travers un entonnoir de dimensions normalisées. À l'aide de cet entonnoir on détermine le temps d'écoulement. Si ce temps est inférieur à 10 secondes pour une prise d'essai de 100g de poudre, on dit que l'écoulement est bon.

##### **I.4.2. Aptitude à la densification**

C'est l'aptitude du lit de poudre à diminuer de volume sous l'effet d'une force (tassement, compression). Cette diminution de volume, et selon la valeur de la force exercée, peut se faire juste par un réarrangement des particules (enlèvement des espaces inter-particulaires), et si la force est plus importante on aboutit à la fragmentation des agrégats en particules de tailles plus réduites. Si la force est encore plus importante on peut avoir la création de liaisons entre les particules. L'aptitude à la densification peut être mesurée à l'aide d'un volumètre de tassement. [2]

## **Chapitre II**

### **Granulation**

## II.1 Définition

La granulation est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales. Ce procédé trouve diverses applications dans un large domaine d'industries incluant le traitement des minéraux, des détergents et des produits pharmaceutiques, agroalimentaires et chimiques.

**II.2.Types de granulations :** il existe deux types de granulations (figure II.1)

### II.2.1.Granulation par voie sèche

Il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par compactage suivi généralement d'un broyage et d'un calibrage pour ajuster la taille des grains produits. L'agglomération est alors le produit d'une action mécanique, effectuée sans présence de liant ou à l'aide d'un agent liant sec (amidon, gélatines, sucres, dérivés celluloses, etc.). Les granulés sont obtenus par compression et leur résistance mécanique est assurée par l'effet conjugué de la diminution de l'écartement des particules et de l'augmentation de leur surface de contact.[3] [4]

### II.2.2.Granulation par voie humide

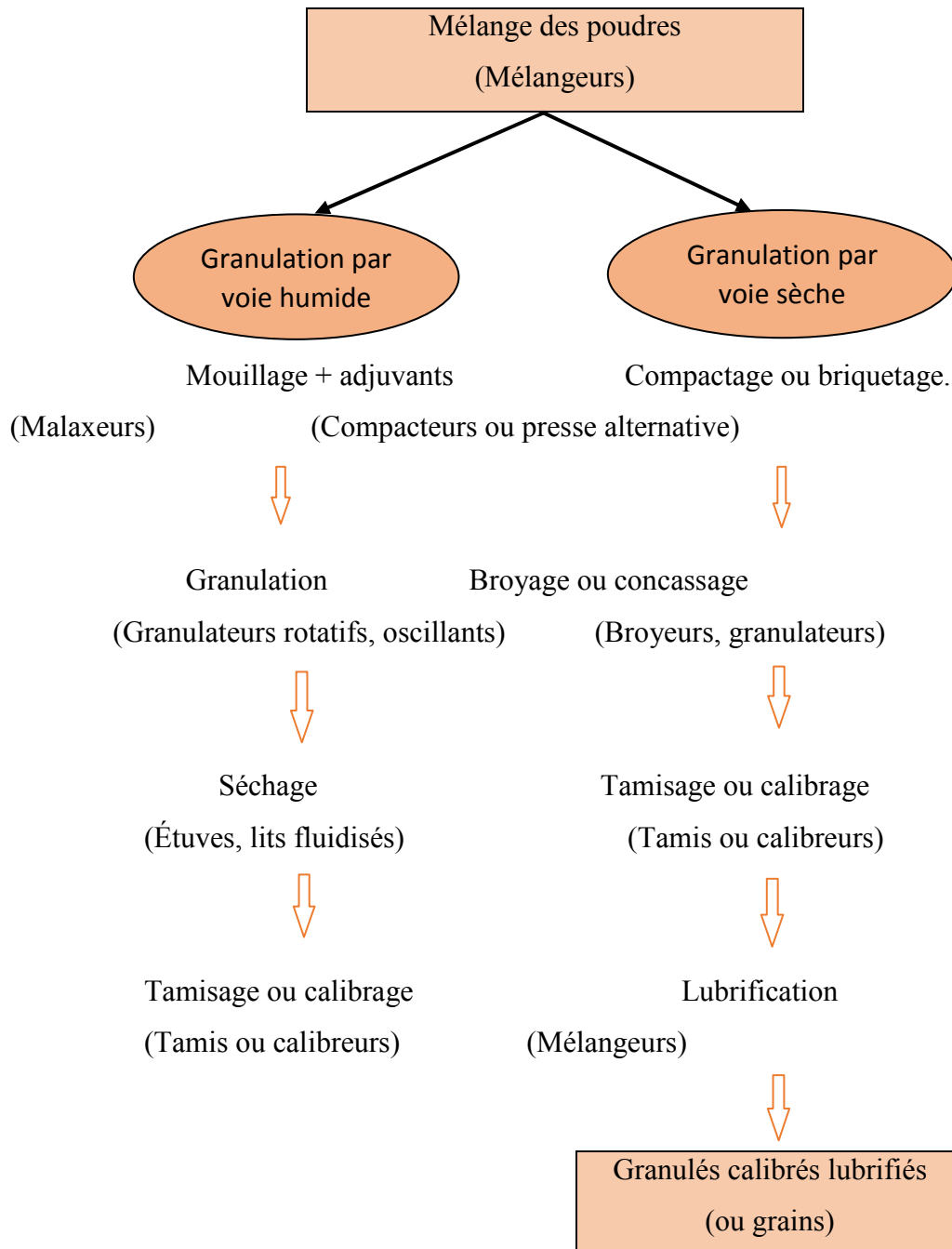
Dans ce cas, la taille des particules est augmentée par mélange et ajout d'un liquide de mouillage. Celui-ci est dispersé sur la poudre en agitation et permet de créer des ponts liquides mobiles entre les particules et de donner leur cohésion aux grains après séchage de la poudre. [5]

## II.3. Objectifs de granulation

La granulation remplit plusieurs objectifs :

- Amélioration des propriétés d'écoulement de la poudre, lui permettant ainsi de glisser facilement au niveau de la matrice de compression
- Amélioration de son aptitude à la compression (meilleure cohésion du mélange) ;
- Assurance d'une meilleure homogénéité du mélange
- Réduction d'émissions de poussières afin de limiter les contaminations, les inhalations, les risques d'explosions
- Minimisation des phénomènes de ségrégation
- Meilleur contrôle des cinétiques de dissolution, meilleure cohésion au cours de la compression ; Possibilité de pelliculage

- Assurer une manutention plus aisée
- Donner une meilleure coulabilité à la poudre
- Obtenir des particules de tailles calibrées [4].



**Figure II.1.** Types de granulations (5)

## **II.4.Procédé de compactage**

Le compactage est un procédé de granulation sèche de poudre cohésive et de mise en forme des matériaux granulaires sous forme d'agglomérats ou de compacts. Ce procédé continu et économique est introduit depuis le dix-neuvième siècle pour traiter les poudres fines de charbon. Largement utilisé dans la production industrielle il permet d'améliorer les propriétés d'usage des solides divisés, de réduire les poussières pendant le transport, le stockage et la manipulation. Cette technique permet aussi d'obtenir des poudres composites (enrobage, mélange) avec la granulométrie souhaitée par le broyage des compacts obtenus. [6]

Le compactage consiste à forcer des poudres entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. Au fur et à mesure que le volume diminue dans la zone de pression maximum, le mélange de poudre prend la forme d'un solide compact ou d'une feuille.

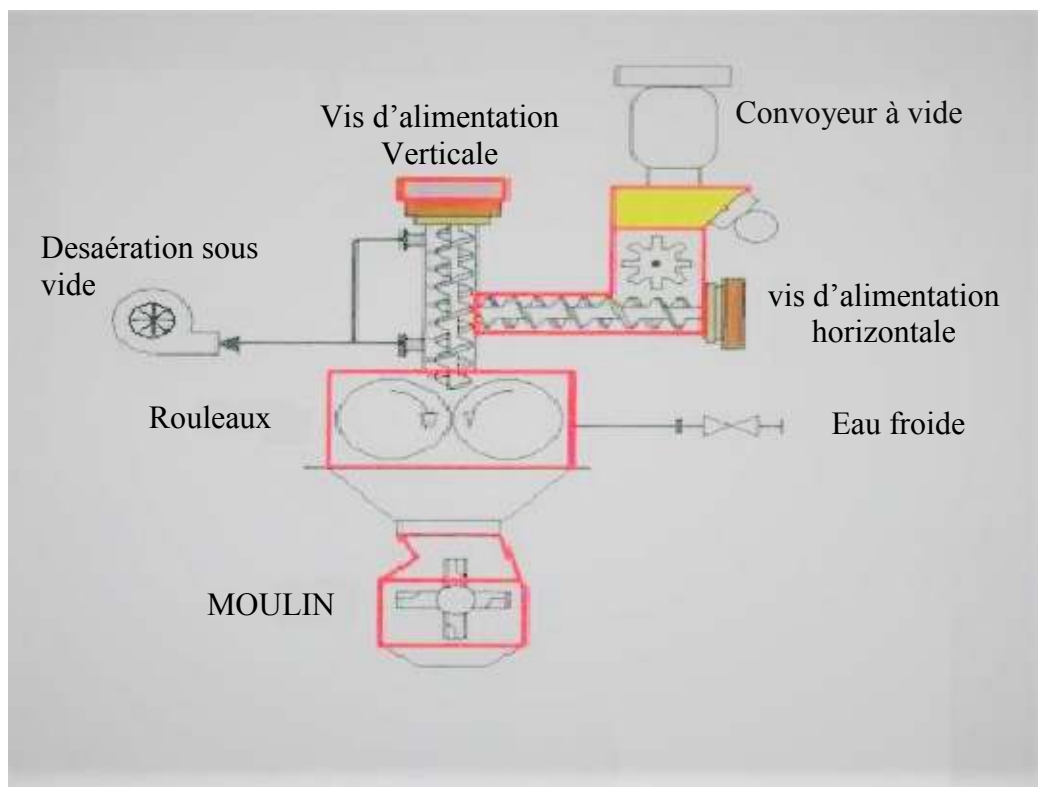
Le processus de compactage est commandé par des facteurs tels que la surface, le diamètre et la vitesse périphériques des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation et les caractéristiques propres du mélange à compacter. [5] Il se déroule en trois phases :

- La phase d'alimentation où est transportée la poudre jusqu'aux rouleaux par alimentation forcée à l'aide d'une vis sans fin.
- La phase de compaction qui commence à l'entrée des rouleaux. Sous l'effet des frottements interarticulaire et poudre-paroi, la poudre est transportée entre les rouleaux. La poudre est compactée par application d'une pression. Le produit final obtenu à la sortie des rouleaux est appelé compact ou plaquettes.
- Le concassage des plaquettes sous forme de granulés.

### **II.4.1.Rôle du compactage**

- La densification de poudres ou de solides divisés par application d'une contrainte
- Réduire le volume de poudre
- La réduction du volume facilite le transport et le stockage dans certaines conditions particulières comme le contrôle de la température, de l'humidité, etc.
- Par le biais du compactage, on peut réduire la proportion de poussière pour faciliter l'usage
- Réduire les risques d'explosion
- Stabiliser le mélange sous forme de plaquettes

- Améliorer les propriétés des poudres comme la coulabilité (fluidité de la poudre) ;
- Améliorer le mélange de poudres (des mélanges pouvant être obtenus à l'échelle de la particule). [6]



**Figure II.2.** Schéma du procédé de compactage

#### II.4.2. Inconvénients du compactage

- Le compactage peut entraîner des irrégularités de forme ;
- Lors de ce procédé, beaucoup de poussières sont générées, ce qui accroît le risque de contamination croisée ;
- Il ne permet pas une très bonne répartition d'un principe faiblement dosé ;
- La cohésion des grains est inférieure à celle d'un granulé fabriqué par granulation humide ;
- Le taux d'humidité peu élevé des grains peut entraîner des problèmes en compression : clivage, décalottage des comprimés dus à des charges d'électricité statique trop importantes, etc. Il n'est applicable qu'aux produits pulvérulents ayant une bonne aptitude à la compaction, ce qui limite notablement son utilisation. [5]



## **Chapitre III**

### **Procédé de Fabrication de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre**

### **III.1. Compositions qualitative de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre**

- Amoxicilline trihydratée compactée : principe actif.
- Clavulanate de potassium syloid : principe actif.
- Crospovidone : excipient
- Syloid AL-1FP : excipient
- Arome fraise : excipient
- Aspartame : excipient

### **III.2. Indications**

Il est capable d'inhiber la croissance des micro-organismes ou de les détruire. Il a pour objectifs la maîtrise des maladies et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres ; citons comme exemple les sulfamides ET les bêta\_lactamines[7].

### **III.3. Procédé de fabrication de AMOCLAN 500 mg/62,5 mg poudre**

#### **III.3.1. Préparation du premix**

- 1- Vérification du vide de la ligne.
- 2- Vérification du nettoyage des équipements : mélangeur en V, futs de polyéthylène.
- 3- Tamisage de crospovidone à travers un tamis de 30 mesh.
- 4- Transfert de l'amoxicilline compactée, du K-clavulanate syloid et de crospovidone tamisé dans l'étape 3 vers le mélangeur en V.
- 5- Homogénéisation du mélange pendant 30 minutes
- 6- Déchargement du mélange dans des futs munis de 3 sachets en polyéthylène avec des sacs de silicagel.
- 7- Identification des futs avec : (AMOCLAN 8:1 PREMIX – N° lot – date fabrication / date expédition), le passage à la pesée de la quantité.
- 8- Enfin, calcul des rendements

#### **III.3.2. Compactage et broyage du premix**

- 1- Vérification des balances
- 2- Vérification des matières
- 3- Réglage des paramètres du compacteur :

<b>Paramètres</b>	<b>Limites théoriques</b>	<b>objectifs</b>
Vitesse du cylindre	(04 - 12) TPM	6
Pression du cylindre	(40 - 65) Bar	65
Vitesse de la visse sans fin verticale	(150 - 350) TPM	150
Vitesse de la visse sans fin horizontale	(2 - 6) TPM	04
Vitesse de broyage	(800 - 2000) TPM	800
Distance entres les cylindre	(0,5 - 5) mm	0,8

4- Mettre le compacteur en marche pendant une minute (mode manuel) pour détecter toute anomalie avant l'addition du premix, puis vérifier que les consignes de chaque paramètre sont atteintes.

5- A l'aide d'un tube d'aspiration, transférer la poudre dans le compacteur par section.

6- Compacter le premix en respectant les paramètres de la machine.

7- Passer le premix compacté à travers les mailles d'un tamis de 65 mesh avec une vitesse moyenne 2000 TPM.

8- Décharger le mélange dans des futs munis de 3 sachets en polyéthylène avec des sacs de silicagel.

9- Fermer immédiatement le premier sachet avec une attache.

10- Placer deux sachets de silicagel en haut du premier sachet bien fermé.

14- Peser et étiqueter les futs avec « Premix d'Amoclan 8:1 (500/62,5) mg compacté ».

### **III.3.3.Mélange final**

1- Transférer l'arôme fraise, l'aspartame et le syloid dans un mélangeur en V et mélanger pendant 5 min avec une vitesse de 10 TPM.

2- Tamiser le mélange obtenu dans un tamis de mesh 30 (600 µm).

3- Transférer le premix d'Amoclan 8:1 (500/62,5)mg compacté dans le mélangeur en V.

- 4- Transférer le mélange tamisé en 2 dans le mélangeur en V et mixer avec le prémix pendant 30 min à 10 TPM.

### **Remarques**

- Avant de lancer l'ordre de fabrication du mélange final, vérifier le LOD de l'aspartame
  - Si LOD < 2% : peser les matières premières selon les étapes précédentes
  - Si LOD > 2% : préparer un dossier de séchage puis peser les matières premières selon les étapes précédentes [8]
  
- Des contrôles physiques in process sont effectués au cours de l'opération de remplissage comme suit :
  - chaque 10 minute le poids moyen est contrôlé. Spécifications : (833 – 880) mg ;
  - Chaque 30 minute un test de scellage est effectué pour des sachets remplis et vides à l'aide de bleu de méthylène pour confirmer l'absence de l'humidité à l'intérieur des sachets.

### **III.3.4. Conditionnement**

#### ➤ **Conditionnement primaire**

Le conditionnement est sous forme de sachets unidoses. Les sachets, thermo soudables, sont constitués d'un film triplex papier – aluminium – polyéthylène, avec de l'aluminium sous forme plastifiée.

#### ➤ **Conditionnement secondaire**

Après avoir réalisé tous les tests de contrôle qualité, s'ils sont conformes, on passe à l'étape de conditionnement secondaire. Il est réalisé à l'aide d'une chaîne de machines de conditionnement automatique qui permet d'obtenir des étuis cartonnés de 14 sachets en portant le numéro de lot, la notice et une vignette verte.

Ensuite, il est procédé au colisage de 90 boîtes dans des caisses en carton. Enfin, il faut établir, viser, enregistrer et transmettre la demande d'analyse au laboratoire contrôle qualité.

Le schéma suivant résume le procédé de fabrication de Amoclan sachet (500/62,5) mg

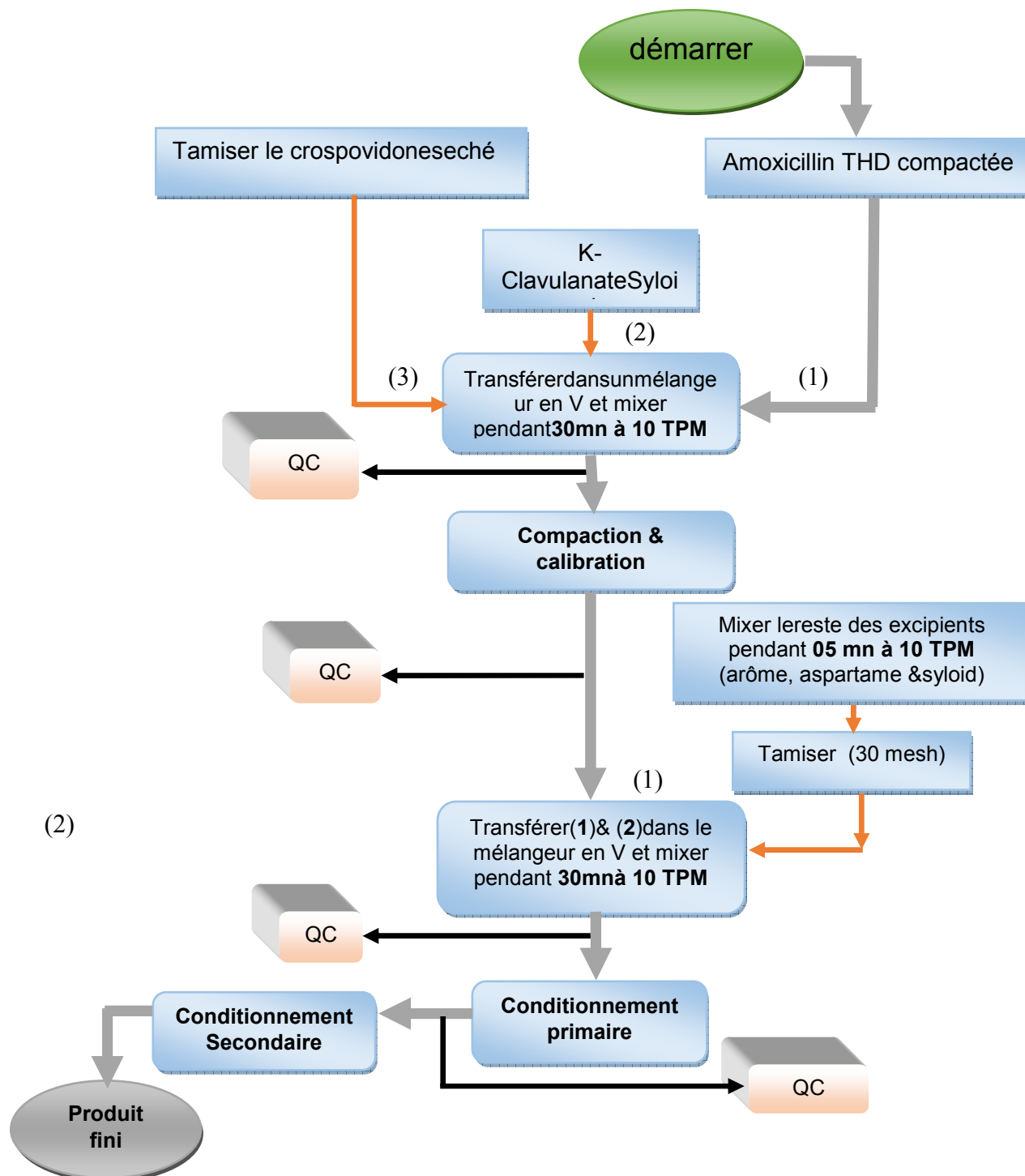


Figure III.1. Organigramme du procédé de fabrication de Amoclan (500/62,5) mg [9]

# **Chapitre IV**

## **Gestion des Stabilités**

#### **IV.1. Stabilité d'un médicament**

C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques et physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées pendant la durée de conservation.

La durée de conservation d'un médicament est l'intervalle de temps pendant lequel on peut considérer que le produit fini demeurera conforme à ses spécifications, à condition qu'il soit entreposé dans les conditions de conservation recommandées.

#### **IV.2. Etude de stabilité d'un médicament**

C'est un suivi et contrôle complet, qui a pour but de démontrer que le produit fini demeure conforme à ses spécifications initiales (chimiques et physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques) durant sa durée de validité dans les conditions de conservation définies.

#### **IV.3. Cas de recontrôle**

Pour définir la période de recontrôle, il existe différents cas possibles :

- si l'étude comporte des données sur la stabilité à long terme sur trois lots de taille industrielle pour la période de recontrôle proposée, il n'est pas nécessaire de poursuivre les études.
- si l'étude est réalisée sur une période plus courte que celle proposée pour le recontrôle pour trois lots de taille industrielle, un engagement doit être pris afin de continuer les analyses jusqu'à ce délai au minimum.
- si l'étude est effectuée sur un nombre de lot inférieur à trois, un ou plusieurs lots de taille industrielle doivent être analysés dans des conditions « long terme » jusqu'au délai prévu par le recontrôle.
- si l'étude ne porte pas sur des lots de taille industrielle, les trois premiers doivent être mis en stabilité en condition « long terme » et doivent être étudiés jusqu'au délai de recontrôle proposé.

#### **IV.4. Conditions des études de stabilité**

##### **➤ Quantité d'échantillon à mettre en œuvre**

La quantité de produit fini nécessaire pour l'étude de stabilité doit assurer au moins 3 analyses complètes (chimique, physique et microbiologique) pour chaque période de contre-essai pendant toute la durée de l'étude.

### ➤ **Conditions climatiques**

L'Algérie est classée selon l'OMS dans la zone climatique IV, caractérisée par un climat chaud et humide. Les produits finis (comprimés, gélules, poudre pour suspension et sachets) sont soumis à l'étude de stabilité dans les conditions standards de conservation en température et en humidité relative selon les normes ICH comme suit :

- Essais en temps réel :  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;  $60\% \pm 5\%$  HR.
- Essais en temps intermédiaire :  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;  $65\% \pm 5\%$  HR.
- Essais en temps accéléré :  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;  $75\% \pm 5\%$  HR.

### **IV.5. Fréquence des essais**

#### • **Lots de validation**

➤ Essais en temps réel et intermédiaire : la fréquence des essais est fixée comme suit :

- A  $T_0$  (date d'introduction dans l'enceinte climatique) ;
- Chaque 3 mois durant la première année ;
- Chaque 6 mois durant la deuxième année ;
- Chaque années jusqu'à la fin de la période proposée.

➤ Essais en temps accéléré : la fréquence des essais est fixée comme suit :

- A  $T_0$  (date d'introduction dans l'enceinte climatique) ;
- Après trois mois  $T_3$  ;
- Après six mois  $T_6$  ;

#### • **Lots de routine**

Un lot de routine par an de chaque produit fabriqué est mis en stabilité dans des conditions réelles et intermédiaires, avec les échéances de contrôles suivantes :  $T=0$ ,  $T=12$  mois,  $T=24$  mois, puis chaque année jusqu'à la date de péremption.

### **IV.6. Cas de changements majeurs**

Tout produit ayant subi un changement majeur doit être soumis à une étude de stabilité. Les changements majeurs sont ceux qui peuvent potentiellement affecter la stabilité du produit finis ils sont décrits ci-dessous :

- Modification du procédé de fabrication initial ;
- Changement d'un ou plusieurs excipients ;



- Changement chronologique dans les étapes du procédé de fabrication ;
- Changement d'équipements ;
- Changement de fournisseurs et/ou de matières premières initialement agréées (PA et excipient si nécessaire) ;
- Changement de conditionnement primaire.

#### **IV.7.Critères à retenir dans une étude de stabilité**

- Caractères organoleptiques ;
- Caractères physiques : masse moyenne, test de friabilité, temps de désintégration ;
- teneur en eau, perte à la dessiccation, test de dissolution, pH, volume, densité ;
- Critères de pureté : dosage du principe actif, dosage des produits de dégradations ;
- Contrôle microbiologique ;
- Dosage des conservateurs [10].

## **Deuxième Partie**

# **Chapitre V**

## **Matériels et méthodes**

## V.1. Introduction

Notre travail expérimental a porté sur l'étude comparative entre

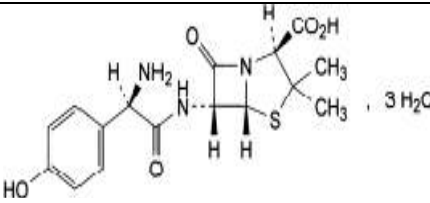
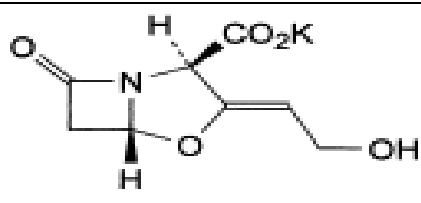
- AMOCLAN 500 mg/62,5 mg sachet, médicament générique actuellement commercialisé par Al-Dar-Al-Arabia, incluant l'étape de compactage dans son procédé de fabrication ;
- AMOCLAN 500 mg/62,5 mg sachet, produit fabriqué par Al-Dar-Al-Arabia à titre d'essai, n'incluant pas d'étape de compactage dans son procédé de fabrication ;
- Augmentin 1000 mg/125 mg sachets, à défaut de Augmentin 500 mg/62,5 mg sachet que nous n'avons pas pu nous en procurer étant donné qu'il est en rupture de stock, médicament princeps.

Pour mener cette étude comparative, nous avons procédé à l'étude de stabilité d'Amoclancompacté et non compacté, incluant le contrôle qualité (selon les exigences de la pharmacopée américaine, en comparant quelques résultats à ceux du princeps Augmentin.

## V.2. Matières premières et réactifs

- **Principes actifs** : l'ensemble des principes actifs utilisés sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau V.1. Principes actifs utilisés et leurs caractéristiques [11]**

Principes actifs	Amoxicilline tri hydratée	Clavulanate de potassium
Structure		
Formule brute	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	$C_8H_8KNO_5$
Description	Produit semi synthétisé dérivé d'une production de fermentation. Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Sel potassique d'une substance élaborée par la croissance de certaines souches de <i>Streptomyces clavuligerus</i> . Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche, hygroscopique.

<b>Rôle</b>	antibactérienne de la famille des bêta-lactamines.	Inhibiteur de la famille des bêta-lactamines.
-------------	--	---

- Impuretés (%)

**Tableau V.2.** Impuretés connues de l'Amoxicilline

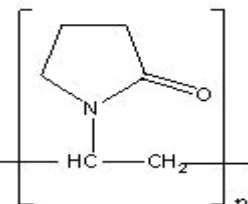
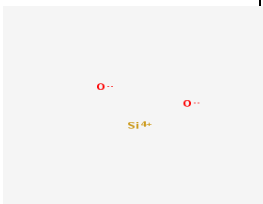
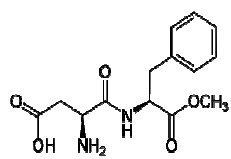
<b>Nom</b>		<b>RRT</b>	<b>%</b>
HPG		0,48	0,004
Alfa-amoxicilloic acide	Amoxicilline acide	0,69	0,027
Bêta-amoxicilloic acide		0,86	
6-APA		0,94	0,016
p-HPGA		2,07	0,016
Penilloic acide 1	Peniloic acide	2,56	0,014
Penilloic acide 2		3,93	
Amoxicilline-2(S)-piprazine-2.5-dione		3,98	0,017
Amoxicilline-2(R)-piprazine-2.5-dione		4,12	0,019
Impureté H		4,93	0,024
Trimer (open)		4,47	0,020
Dimer (open)		4,61	0,014
Trimer (close)		4,81	0,015
Dimer (close)		4,94	0,010

**Tableau V.3.** Impuretés connues de clavulanate de potassium

<b>Composé</b>	<b>RRT</b>	<b>%</b>
Impureté 1	1,26	0,013
Impureté 2	1,55	0,013
Impureté 3	1,65	0,012
Impureté 4	2,00	0,013

- **Excipients** :l'ensemble des excipients utilisés sont regroupés dans le tableau suivant :

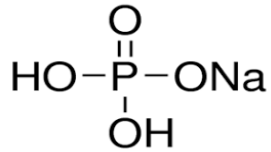
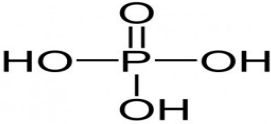
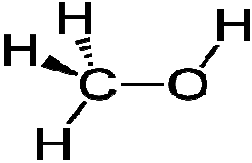
**Tableau V.4.**Excipients utilisés et leurs caractéristiques[12]

Excipients	Crospovidone	Syloid	Arôme fraise	Aspartame
Structure chimique			/	
Formule brute	$(C_6H_9NO)_n$	$SiO_2$	/	$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Description	Homopolymère du Nvinyle- 2-pyrrolidinone.Fine poudre blanche à crème-blanche, hygroscopique et à écoulement libre, sans odeur et sans goût.	Silice pyrogène submicroscopique, avec des tailles de particules d'environ 15nm. Poudre légère, lâche, blanc bleuté, inodore, insipide, amorphe.	/	Édulcorant artificiel puissant, faible en calories.Poudre blanc cassé, presque inodore, avec un intense goût sucré.
Rôle	Désintégrant	Remplissage et stabilisateur	Arôme pour améliorer l'odeur	Edulcorant

- **Réactifs**

L'ensemble des produits chimiques utilisés sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau V.5.**Réactifs utilisés et leurs caractéristiques [11]

Réactifs	Formule	Structure chimique	Masse molaire (g/mol)
Dihydrogénophosphate de sodium	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$		119,98
Acide phosphorique	$\text{H}_3\text{PO}_4$		97,994
Méthanol	$\text{CH}_3\text{OH}$		32,0419

### V.3. Matériels

Les analyses sont effectuées à l'aide de

- Filtre de 0,45 RC.
- Pompe à vide.
- Balance analytique.
- Chromatographe en phase liquide à haute performance HPLC de type SHIMADZU Prominence - i LC- 2030 C, équipé d'une pompe et d'un détecteur UV- visible.
- pH mètre METTLER TOLEDO.
- Agitateur magnétique VELP Scientifica.
- Bain à ultrasons JR SELECTR.
- Dessiccateur halogène Mettler Toledo HG63.
- Titrateur Karl Fisher Metrohm 915 KF Ti – Touch.

## V.4. Méthodes d'analyse [12]

### V.4.1. Analyses physicochimiques

- **Identification et dosage des principes actifs : par HPLC**

La HPLC) est une technique chromatographique dont la phase mobile est un liquide. Elle permet d'agir de manière très précise sur la sélectivité entre les composés par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant, c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté/phase mobile/phase stationnaire. [13]

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution qui sera introduite dans la phase mobile liquide (éluant). Cette dernière, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est ainsi transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. [14]

Le principe de fonctionnement d'une HPLC est traduit par le schéma suivant :

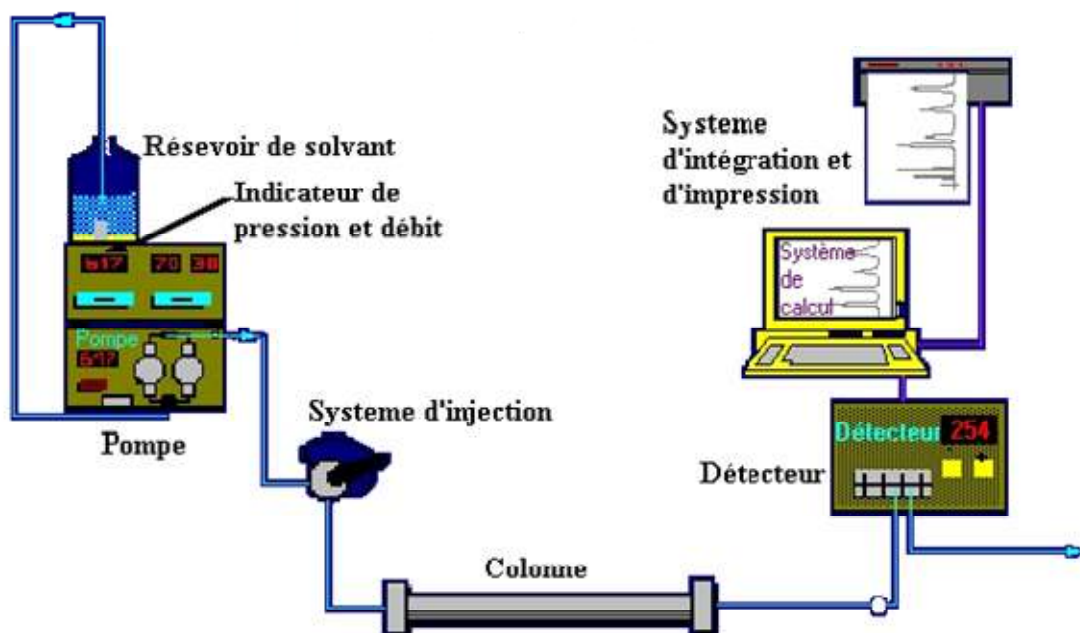


Figure V.1.Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC [15]

Mode opératoire



- Préparation de la phase mobile : dissoudre une quantité de monobasique sodium phosphate dans un volume d'eau distillée, vérifier le pH ( $\text{pH}=4,4 \pm 0,1$ ) et si nécessaire, ajuster avec du  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , puis compléter le volume jusqu'à 1000 mL. Ajouter une quantité de méthanol et filtrer à l'aide d'une membrane de  $0,45\mu\text{m}$ .
- Préparation de la solution du standard : peser une quantité de clavulanate de potassium et une quantité d'amoxicilline tri hydratée, transférer dans des fioles de 500 mL, ajouter un volume d'eau distillée. Mettre la fiole dans le bain à ultrasons pendant 15 min, puis ajuster au volume et filtrer.
- préparation de l'échantillon : peser environ 1700 g de l'échantillon (pré mélange ou mélange final), transférer dans des fioles de 2000 mL, ajouter une quantité d'eau distillée. Mettre les fioles dans le bain à ultrasons pendant 15 min, transférer les fioles sur des agitateurs magnétiques pendant 15 min, puis ajuster le volume avec l'eau distillée et à la fin filtrer avec des filtres  $0,45\text{ RC}$ .

Remarque : il faut injecter immédiatement la solution d'échantillon après sa préparation.

Conditions chromatographiques : injecter 20  $\mu\text{l}$  de la solution de standard et de l'échantillon dans les conditions suivantes :

- Colonne : Supelco LC-18-DB ( $25\text{cm} \times 4,6\text{ mm}$ )  $5\mu\text{m}$
- Longueur d'onde : 220 nm
- Débit : 2mL/min
- Température de la colonne :  $25^\circ\text{C}$
- Température de l'échantillon :  $5^\circ\text{C}$

### Calculs

$$\% = \frac{\text{surface du pique de l'échantillon}}{\text{surface du pique du standard}} \times \frac{\text{concentration du standard}}{\text{concentration de l'échantillon}}$$

- **Pertes à la dessiccation**

- Mesurée par la comparaison entre le poids du produit avant et après son séchage ; la différence de poids donne le pourcentage d'humidité dans le produit, avec un dessiccateur halogène Mettler Toledo HG 63.

- **Masse moyenne M**

Peser individuellement 20 sachets d'Amoclan 500 mg/62,5 mg, puis vider les sachets et les repeser vides individuellement. Calculer la masse moyenne comme suit :

$$M = \frac{\text{Masse de 20 sachets pleins} - \text{Masse des 20 sachets vidés}}{20}$$

- **Variation du poids**

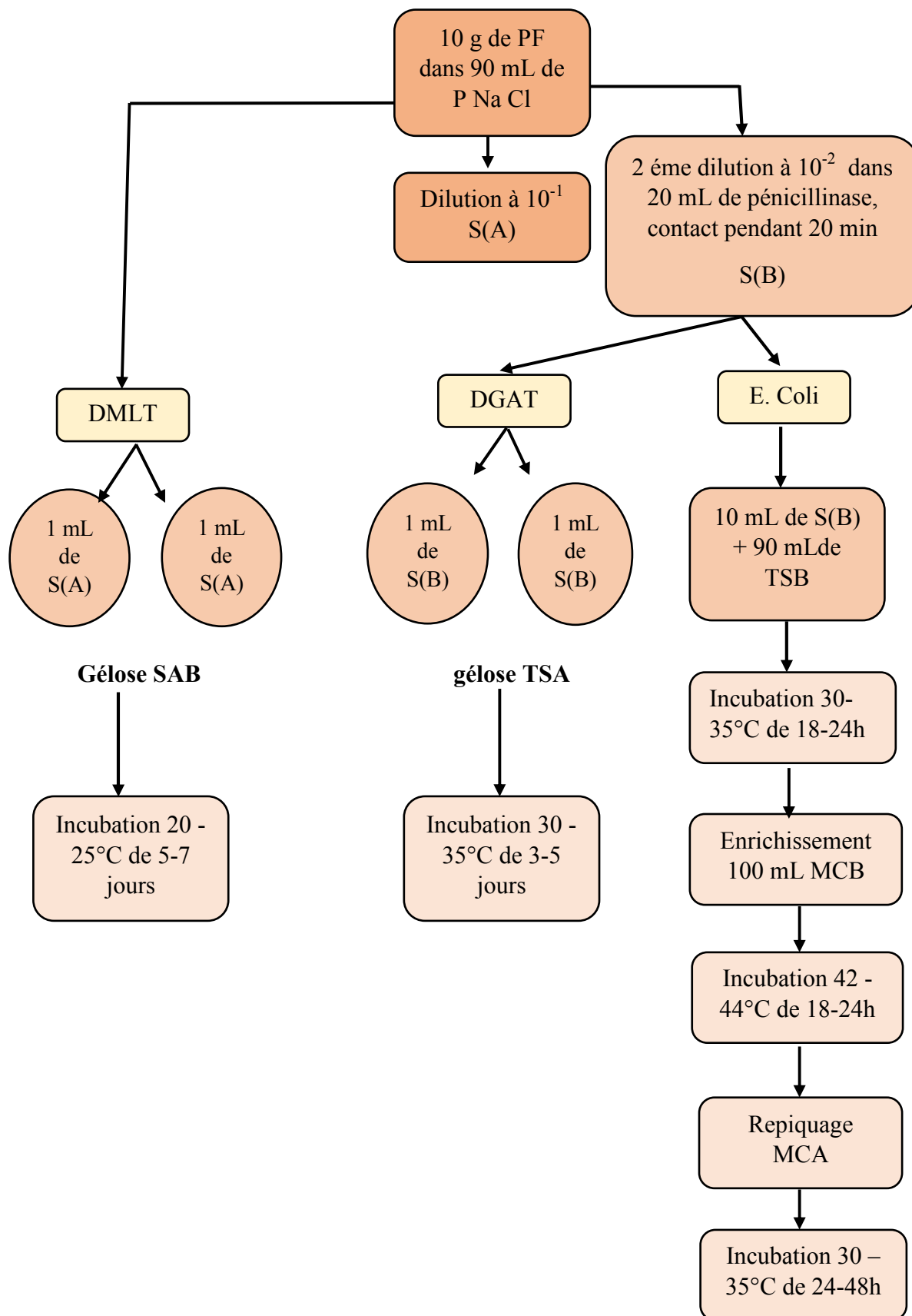
- Poids maximum de poudre des 10 sachets pesés précédemment.
- Poids minimum de poudre des 10 sachets pesés précédemment.

- **Teneur en eau**

Mesurée par un titrateur Karl Fisher. C'est une méthode chimique basée sur la titration qui mesure le pourcentage de l'eau dans l'échantillon par l'addition d'un réactif, provoquant une réaction qui transforme l'eau dans le produit en une substance chimique non conductrice.

#### **V.4.2. Limites microbiologiques**

Le schéma suivant résume le protocole expérimental pour calculer le nombre de germes aérobies totaux (GAT), le nombre de levures et de moisissures (MLT) et d'E. Coli.



**Figure V.2.** Protocole expérimental du contrôle microbiologique

- **Analyse granulométrique et structure microscopique**

Le granulomètre se compose de 2 éléments :

- Un banc optique se compose d'une source laser hélium-néon, une cellule de mesure reliée à une cuve contenant la suspension à analyser, une lentille à transformer de Fourier et un détecteur composé de 32 diodes concentriques.
- Un micro-ordinateur PC, utilisé pour asservir le banc optique, récolter les données, calculer et stocker les résultats.

Le fonctionnement de l'appareil repose sur le principe suivant : plus une particule est petite plus l'angle de diffraction est grand et plus l'angle de diffraction est grand plus l'énergie reçu par le détecteur est faible. [16]

- **Etude rhéologique**

La rhéologie est une science qui étudie le comportement rhéologique de fluide, c'est une discipline qui traite l'écoulement et la déformation mécanique sous l'effet d'une contrainte appliquée. [17]

Le rhéomètre qui est dédié à notre étude rhéologique contient un système de mesure emprunté de type cône plan de diamètre 60 mm

➤ Protocole :

Préparation de l'échantillon : le contenu du sachet doit être dilué dans une quantité d'eau qui permet d'avoir une concentration massique du principe actif entre 20 et 30 g/L.

Pour cela, nous avons dilué le contenu du sachet, renfermant 562,5 mg de PA, dans 25 mL d'eau, ce qui donne des échantillons à 22,48 g/L

D'abord on met délicatement environ 3 ml d l'échantillon sur la partie plan, on fait rabattre le cône vers le plan pour permettre un étalement fin de l'échantillon dans l'entrefer, une fois la température de consigne atteinte à savoir 20°C, on lance le programme de cisaillement pour obtenir les courbes d'écoulement

## **Chapitre VI**

# **Résultats et Interprétations**

## **VI.1. Résultats des tests de stabilité du produit compacté**

### **VI.1.1. Résultats au temps $t = 0$ et dans les conditions réelles**

Les résultats des analyses physicochimiques du produit compacté, à  $t = 0$  et soumis aux conditions réelles sont résumés dans le tableau VI.1 et VI.4. Ils montrent que le produit est conforme aux normes.

Il en est de même pour les résultats des analyses des produits de dégradation des deux principes actifs, amoxicilline et clavulanate, résumés dans les tableaux VI.2 et VI.3.

### **VI.1.2. Résultats en temps intermédiaire**

Les résultats des analyses physico-chimiques du produit compacté dans les conditions intermédiaire durant les 12 mois de l'étude de stabilité sont conformes aux normes exigées. Ils sont regroupés dans le tableau VI.5.

D'après les tableaux VI.6 et VI.7, on constate que les résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline et de clavulanate, sont conformes aux exigences.

### **VI.1.3. Résultats en temps accéléré**

Les résultats des analyses physico-chimiques du produit compacté en temps accéléré, après 3 mois et 6 mois, se situent dans les normes comme indiqué dans le tableau VI.8.

Les produits de dégradation des deux principes actifs donnés dans les tableaux VI.9 et VI.10 sont également conformes aux normes.

## **Conclusion**

Les différentes analyses physico-chimiques et microbiologiques, ainsi que le dosage des composants du médicament et leurs produits de dégradation durant 12 mois, sont tous conformes aux normes ce qui permet de conclure que le produit est resté parfaitement stable.

**Tableau VI.1.**Résultat des analyses physico-chimiques du produit compacté à T<sub>0</sub>

Test	Description	Poids moyen (mg)	Teneur en eau (%)	Dosage de l'amoxicilline (%)	Dosage de clavulanate (%)	Limites microbiologiques		
						GAT	MLT	E. Coli
<b>Spécification</b>	Conforme	808–893	≤12,0	90,0 - 120,0	90,0 – 125,0	<1000	<100	Absent
<b>T = 0</b>	Conforme	859	10,6	103,9	97,3	<10	<10	Absent
<b>Résultats</b>	Conforme							

**Tableau VI.2.**Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté à T<sub>0</sub> (en %)

Impureté	HPG	Acides d'amoxicilline	6-APA	P-HPGA	Penillic acid	Amoxicilline 2S	Amoxicillin 2R	Impuretés H	Impuretés inconnues	Taux de dégradation
<b>Spécification</b>	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 4,0
<b>T = 0</b>	0,013	0,531	0,000	0,007	0,109	0,001	0,015	0,004	0,039	1,259
<b>Résultats</b>	Conforme									

**Tableau VI.3.** Résultats des analyses des produits de dégradation duclavulanate dans le produit compacté à T<sub>0</sub> (en %)

Impureté	Impuretés 1	Impuretés 2	Impuretés 3	Impuretés 4	Impuretés inconnues	Taux de dégradation
<b>Spécification</b>	≤1,0	≤1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 3,0
<b>T = 0</b>	0,110	0,030	0,173	0,056	0,028	0,456
<b>Résultats</b>	Conforme					

**Tableau VI.4.** Résultat des analyses physico-chimiques du produit compacté dans les conditions réelles

Test	Description	Poids moyen (mg)	Teneur en eau (%)	Dosage d'amoxicilline (%)	Dosage de clavulanate (%)	Limites microbiologiques			Produits de dégradations	
						GAT	MLT	E. Coli	Amox	clav
<b>Spécification</b>	Conforme	808 - 893	≤ 12,0	90,0 - 120,0	90,0 – 125,0	<1000	< 100	Absent	≤ 4,0	≤ 3,0
<b>03 mois</b>	Conforme	833	8,6	101,9	95,7	< 10	< 10	Absent	1.303	0.254
<b>06 mois</b>	Conforme	845	9,5	100,2	96,3	< 10	< 10	Absent	1.377	0,365
<b>09 mois</b>	Conforme	868	10,9	101,1	94,2	< 10	< 10	Absent	1.584	0,317
<b>12 mois</b>	Conforme	876	10,9	103,0	100,0	< 10	< 10	Absent	1.845	0,479
<b>Résultats</b>	Conforme								conforme	



**Tableau VI.5.** Résultat des analyses physico-chimiques du le produit compacté dansles conditions intermédiaires

Test	Description	Poids moyen (mg)	Teneur en eau (%)	Dosage d'amoxicilline (%)	Dosage de clavulanate (%)	Limites microbiologiques		
						GAT	MLT	E. Coli
<b>Spécification</b>	Conforme	808-893	≤12,0	90,0 - 120,0	90,0 – 125,0	<1000	<100	Absent
<b>03 mois</b>	conforme	833	8,9	100,8	95,9	<10	<10	Absent
<b>06mois</b>	conforme	845	9,0	100,1	97,3	<10	<10	Absent
<b>09 mois</b>	Conforme	868	10,8	102,7	93,8	<10	<10	Absent
<b>12 mois</b>	Conforme	876	10,1	104,0	101,0	<10	<10	Absent
<b>Résultats</b>	Conforme							

**Tableau VI.6.** Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté dans les conditions intermédiaires  
(En %)

Impureté	HPG	Acide d'amoxicilline	6-APA	P-HPGA	Penilloicacid	Amoxicilline 2S	Amoxicilline 2R	Impuretés H	Impuretés inconnues	Taux de dégradation
<b>Spécification</b>	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 4,0
<b>03 mois</b>	0,005	0,310	0,006	0,012	0,175	0,030	0,006	0,013	0,089	1,203
<b>06 mois</b>	0,012	0,434	0,000	0,000	0,158	0,005	0,054	0,031	0,068	1,384
<b>09 mois</b>	0,017	0,385	0,030	0,015	0,149	0,056	0,013	0,020	0,095	1,351
<b>12 mois</b>	0,014	0,012	0,591	0,004	0,162	0,059	0,021	0,013	0,060	1,837
<b>Résultats</b>	Conforme									

**Tableau VI.7.** Résultats des analyses des produits de dégradation duclavulanate dans le produit compacté dans les conditions intermédiaires  
(En %)

Impureté	Impureté 1	Impureté 2	Impureté 3	Impureté 4	Impuretés inconnues	Taux de dégradation
<b>Spécification</b>	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 3,0
<b>03 mois</b>	0,113	0,011	0,021	0,223	0,036	0,472
<b>06 mois</b>	0,018	0,016	0,241	0,105	0,012	0,435
<b>09 mois</b>	0,195	0,062	0,237	0,752	0,009	0,254
<b>12 mois</b>	0,060	0,026	0,017	0,153	0,024	0,328
<b>Résultats</b>	Conforme					

**Tableau VI.8.** Résultats des analyses physico-chimiques du produit compacté en temps accéléré

Test	Description	Poids moyen (mg)	Teneur en eau (%)	Dosage de l'amoxicilline (%)	Dosage de duclavulanate (%)	Limites microbiologiques		
						GAT	MLT	E. Coli
<b>Spécification</b>	Conforme	808–893	≤12,0	90,0 - 120,0	90,0 – 125,0	<1000	<100	Absent
<b>03 mois</b>	Conforme	839	9,3	102,7	92,9	<10	<10	Absent
<b>06mois</b>	Conforme	848	9,9	101,1	91,7	<10	<10	Absent
<b>Résultats</b>	Conforme							

**Tableau VI.9.** Résultats des analyses des produits de dégradation de l'amoxicilline dans le produit compacté dans les conditions accélérées (En%)

Impureté	HPG	Acide d'amoxicilline	6-APA	P-HPGA	Penilloic acide	Amoxicillin 2S	Amoxicillin 2R	Impureté H	Impuretés inconnues	Taux de dégradation
<b>Spécification</b>	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 4,0
<b>03 mois</b>	0,012	0,348	0,000	0,012	0,243	0,040	0,000	0,012	0,095	1,292
<b>06mois</b>	0,012	0,359	0,000	0,000	0,182	0,005	0,054	0,027	0,067	1,314
<b>Résultats</b>	Conforme									

**Tableau VI.10.** Résultats des analyses des produits de dégradation du clavulanate dans le produit compacté dans les conditions accélérées (en %)

<b>Impureté</b>	<b>Impureté 1</b>	<b>Impureté 2</b>	<b>Impureté 3</b>	<b>Impureté 4</b>	<b>Impuretés inconnues</b>	<b>Taux de dégradation</b>
<b>Spécification</b>	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 3,0
<b>03 mois</b>	0,029	0,010	0,021	0,253	0,033	0,413
<b>06 mois</b>	0,052	0,018	0,301	0,109	0,030	0,568
<b>Résultats</b>	Conforme					

## VI.2. Résultats destests de stabilité du produit non compacté

### VI.2.1. Résultats au temps réel

Les résultats des tests de stabilité du produit non compacté, aux temps  $t = 0$ ,  $t = 3$  mois et  $t = 6$  mois, dans les conditions réelles, sont résumés dans les tableaux VI.11 et VI.12. Ils sont tous conformes aux spécifications.

**Tableau VI.11.** Résultats des analyses physico-chimiques du produit non compacté à  $T_0$

<b>Test</b>	<b>Spécification</b>	<b>Résultat</b>
<b>Description</b>	Conforme	Conforme
<b>Poids moyen (mg)</b>	808–893	864
<b>Variation de poids (mg)</b>	786–914	Conforme
<b>Teneur en eau(%)</b>	≤12	8,4
<b>Uniformité de dosage (%)</b>		
Amoxicilline	≤15	8,4
Clavulanate	≤15	13,4
<b>Dosage (%)</b>		
Amoxicilline	90,0 – 120,0	102,9
Clavulanate	90,0 - 125,0	103,8
<b>Limites microbiologiques</b>		
GAT	≤1000	<10
MLT	≤100	<10
E.Coli	Absent	Absent
<b>Impuretés</b>		
Amoxicilline	Conforme	Conforme
Clavulanate	Conforme	Conforme

**Tableau VI.12.** Résultats des analyses physico-chimiques dans le produit non compacté dans les conditions réelles

Test	Spécification	Résultat	
		T <sub>3</sub>	T <sub>6</sub>
<b>Description</b>	Conforme	conforme	Conforme
<b>Poids moyen</b>	808–893	874	871
<b>Dosage (%)</b>			
Amoxicilline	90,0 – 120,0	102,9	99,7
Clavulanate	90,0 - 125,0	108.1	100,5
Teneur en eau(%)	< 12,0	10,0	10,76
Limites microbiologiques			
GAT	<1000	<10	<10
MLT	<100	<10	<10
E.Coli	Absent	Absent	Absent
Impuretés			
Amoxicilline	Conforme	Conforme	Conforme
Clavulanate	Conforme	Conforme	conforme

### VI.2.2. Résultats en temps intermédiaire

Les résultats de l'étude de stabilité du produit non compacté, dans les conditions intermédiaires, sont donnés dans le tableau VI.13. Ils sont tous conformes aux normes.

### VI.2.3. Résultats en temps accéléré

Les résultats de l'étude de stabilité du produit non compacté, dans les conditions accélérées, sont donnés dans le tableau VI.14. Ils sont tous conformes aux normes.

**Tableau VI.13.** Résultats des analyses physico-chimiques du produit non compacté dans les conditions intermédiaires

Test	Spécification	Résultat	
		T <sub>3</sub>	T <sub>6</sub>
<b>Description</b>	Blanc jaunâtre	Conforme	Conforme
<b>Poids moyen (mg)</b>	808-893	877	866
<b>Dosage (%)</b>			
Amoxicilline	90,0 – 120,0	106,9	100,0
Clavulanate	90,0 - 125,0	107,0	105,7
<b>Teneur en eau (%)</b>	< 12,0	09	10
<b>Limites microbiologiques</b>			
GAT		<10	<10
MLT		<10	<10
E.Coli		Absent	Absent

**Tableau VI.14.** Résultats des analyses physico-chimiques du produit non compacté dans les conditions accélérées

Tests	Spécification	Résultat	
		T <sub>3</sub>	T <sub>6</sub>
<b>Description</b>	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Le poids moyen(mg)</b>	808-893	873	866
<b>Dosage(%)</b>			
Amoxicilline	90,0 – 120,0	99,3	99,7
Clavulanate	90,0 - 12,0	104.2	100,5
<b>Teneur en eau(%)</b>	<12,0	9,0	10,0
<b>Limites microbiologiques</b>			
GAT	< 1000	<10	<10
MLT	<100	<10	<10
E. Coli	Absent	Absent	<10

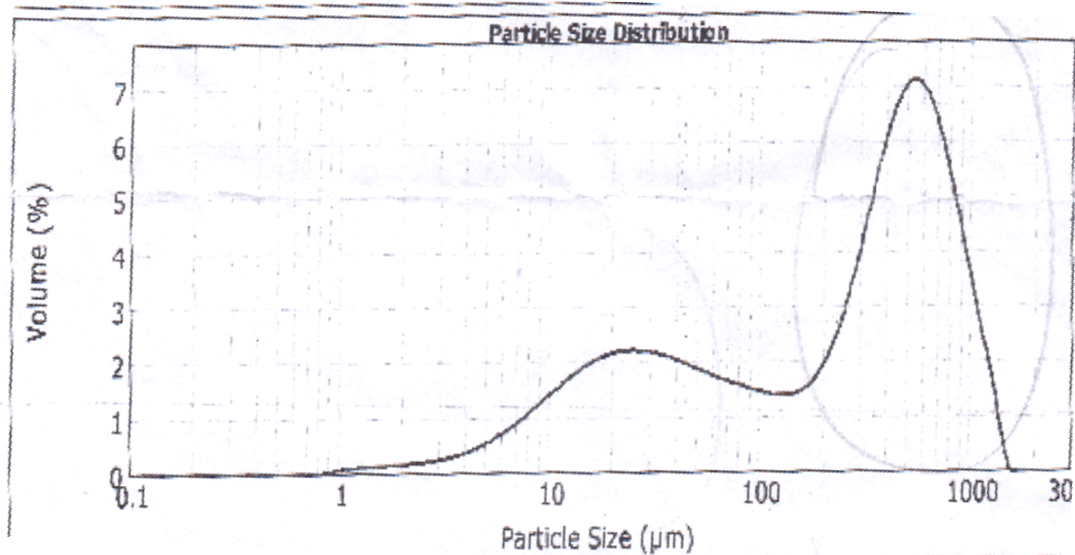
### VI.3. Résultats de de l'analyse granulométrique et de la structure microscopique

#### VI.3.1. Produit compacté

La figure VI.1 représente la distribution granulométrique du produit compacté. Il s'agit d'une distribution bimodale dans laquelle 2,5 % du volume des particules ont un mode de 25  $\mu\text{m}$  ; ce sont les particules primaire qui n'ont pas été affectées par l'opération de compactage. Les granulés obtenus par compactage sont représentés par un mode 550  $\mu\text{m}$  occupant un volume de 7 %. Il ressort également de cette analyse granulométrique que :

- 10% du volume est occupé par une population de particules de diamètres inférieurs à 14,227  $\mu\text{m}$  ;
- 50% de volume est occupé par une population de particule de diamètre inférieurs à 314,912  $\mu\text{m}$  ;
- 90% du volume est occupé par une population de particules de diamètres inférieurs à 842,645  $\mu\text{m}$ .

Ces résultats sont confirmés par l'image de la structure microscopique du produit non compacté, donnée dans la figure VI.2.



**Figure VI.1. les spectres de la répartition de la taille des particules du produit compacté par une analyse granulométrique**



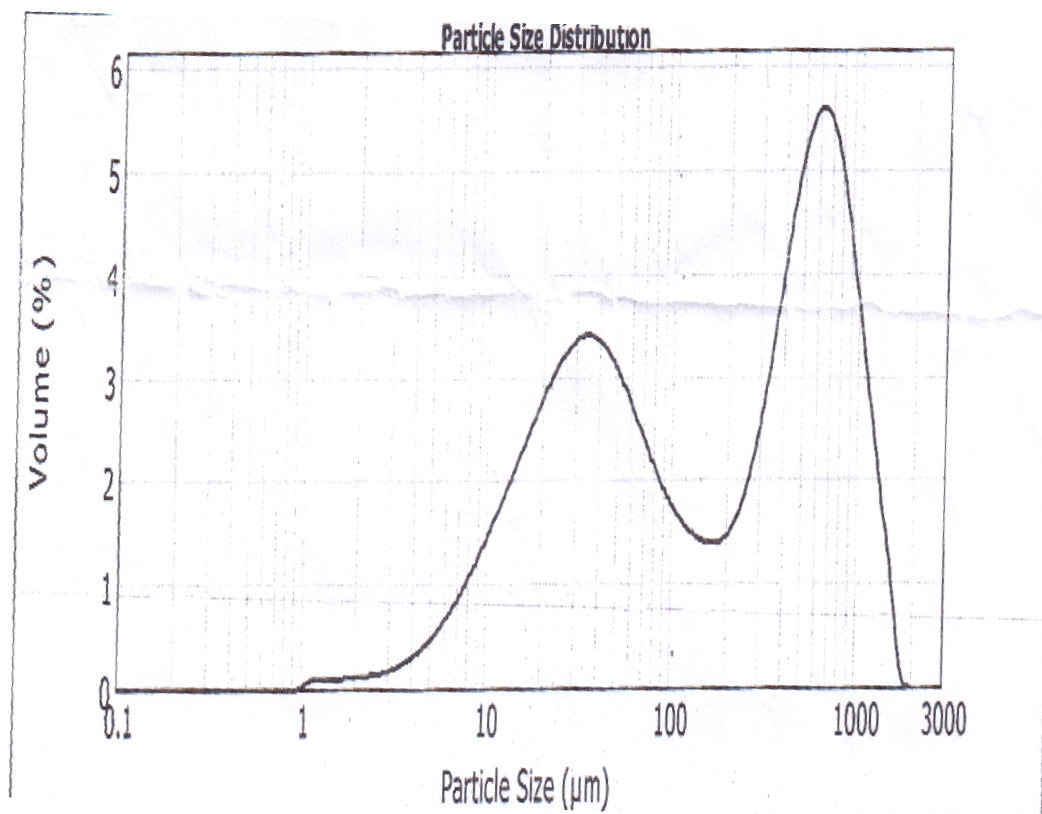
**Figure VI.2.** Structure microscopique d'une suspension du produit compacté. 1000 x

### **VI.3.2. Produit non compacté**

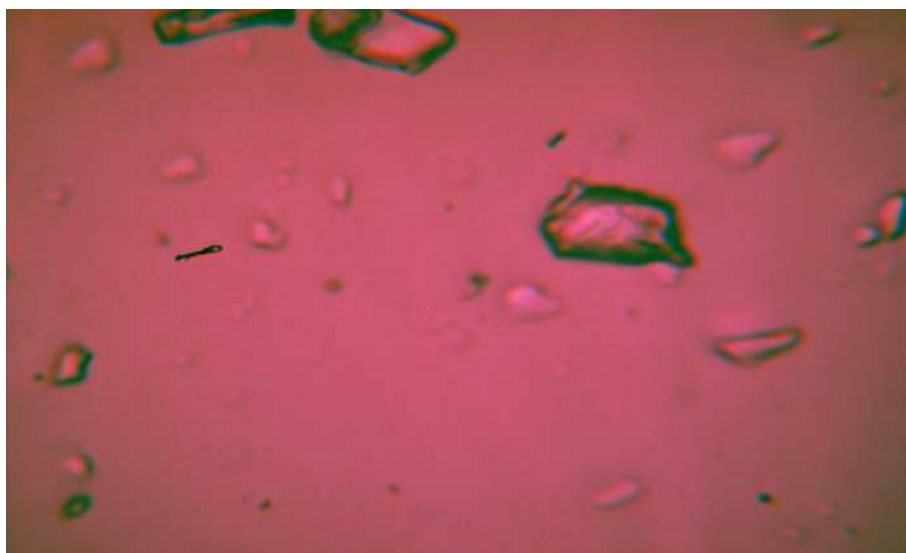
La figure VI.3, représentant la distribution granulométrique dans une suspension de produit non compacté, montre une distribution bimodale, similaire à celle du produit compacté. On constate que 3,5 % du volume des particules est occupé par une population dont les tailles sont représentées par un mode de 35  $\mu\text{m}$  et 5,5 % du volume est occupé par des particules dont les tailles ont un mode de 630  $\mu\text{m}$ . Nous avons également constaté que :

- 10 % du volume est occupé par une population dont les diamètres sont inférieurs à 14,492  $\mu\text{m}$  ;
- 50 % du volume est occupé par une population dont les diamètres sont inférieurs à 159,224  $\mu\text{m}$  ;
- 90 % du volume est occupé par une population dont les diamètres sont inférieurs à 901,748  $\mu\text{m}$ .





**Figure VI.3.** Les spectres de la répartition de la taille des particules du produit non compacté par une analyse granulométrique



**Figure VI.4.** Structure microscopique d'une suspension du produit non compacté. 1000 x

D'après les résultats obtenus, le produit non compacté compte des particules de plus grandes tailles, occupant une fraction volumique plus importante. En effet, le compactage pourrait contribuer à la réduction des tailles d'une partie des particules par effritement, lors de l'opération de compression du mélange.

#### VI.4. Résultats de l'étude rhéologique

Les courbes d'écoulement d'une suspension du produit compacté et d'une suspension du produit non compacté, sont représentée dans les figures VI.5 et VI.6 respectivement.

La courbe d'écoulement d'une suspension d'Augmentin 1 g/125 mg poudre, est également représenté dans la figure VI.7.

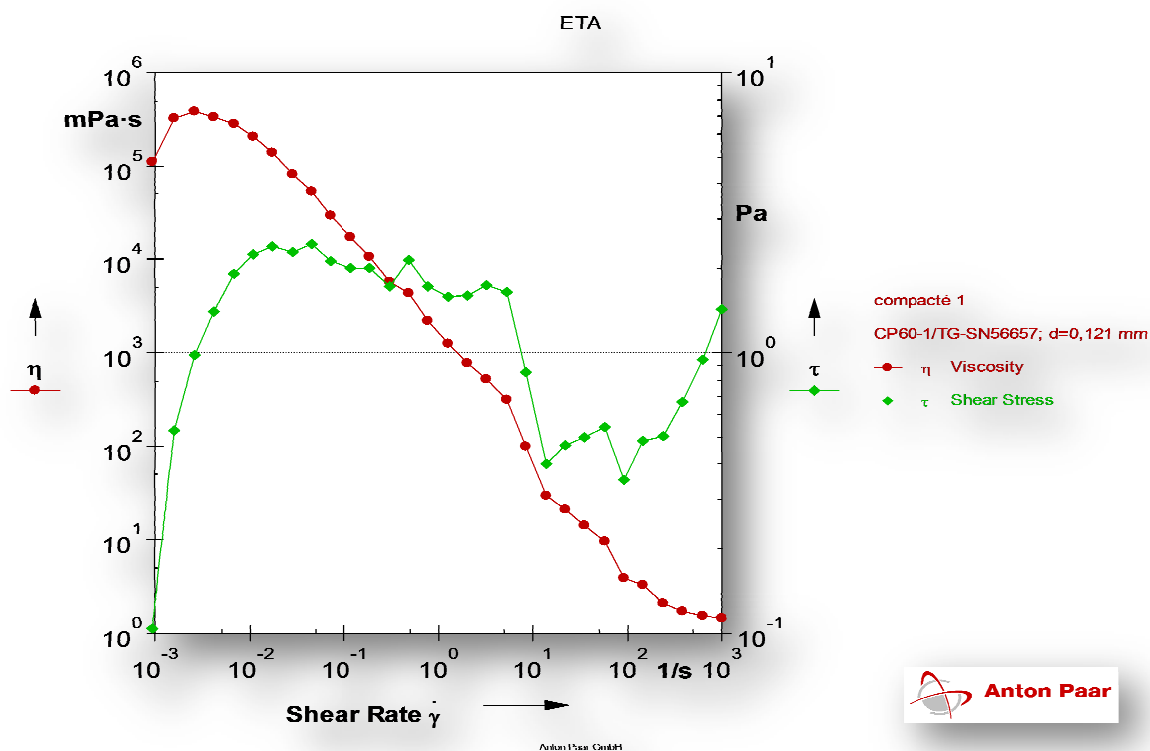


Figure VI.5. Courbe d'écoulement d'une suspension du produit compacté

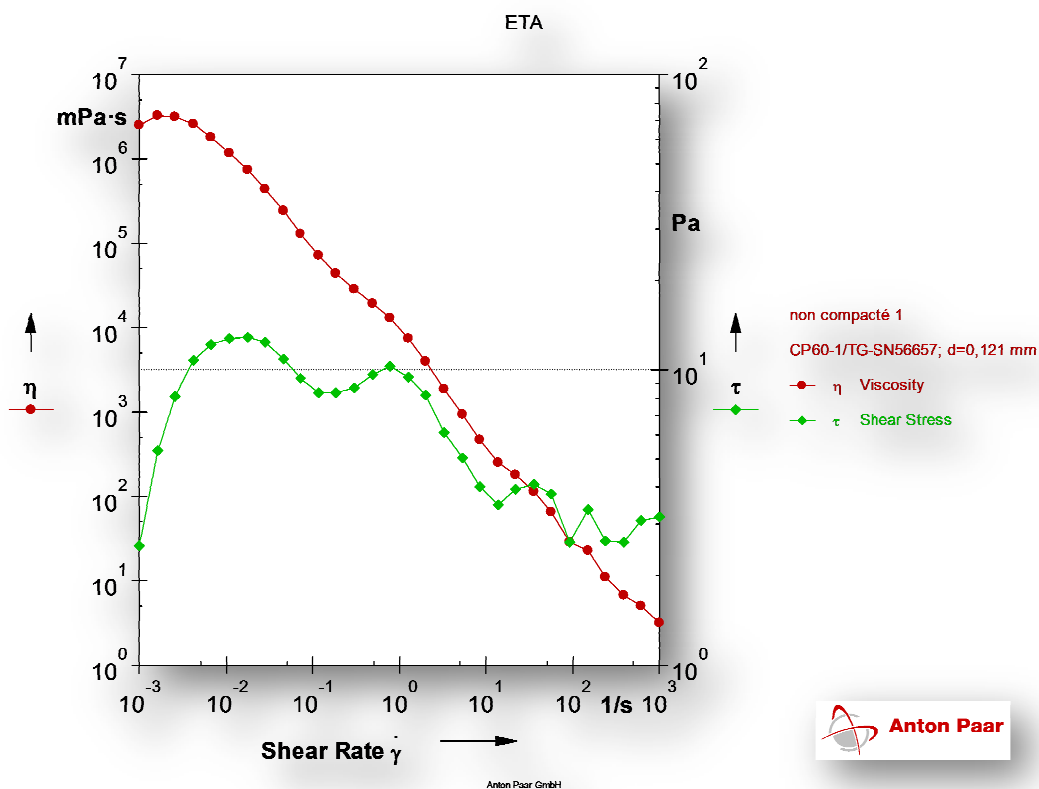


Figure VI.6. Courbe d'écoulement d'une suspension de produit non compacté

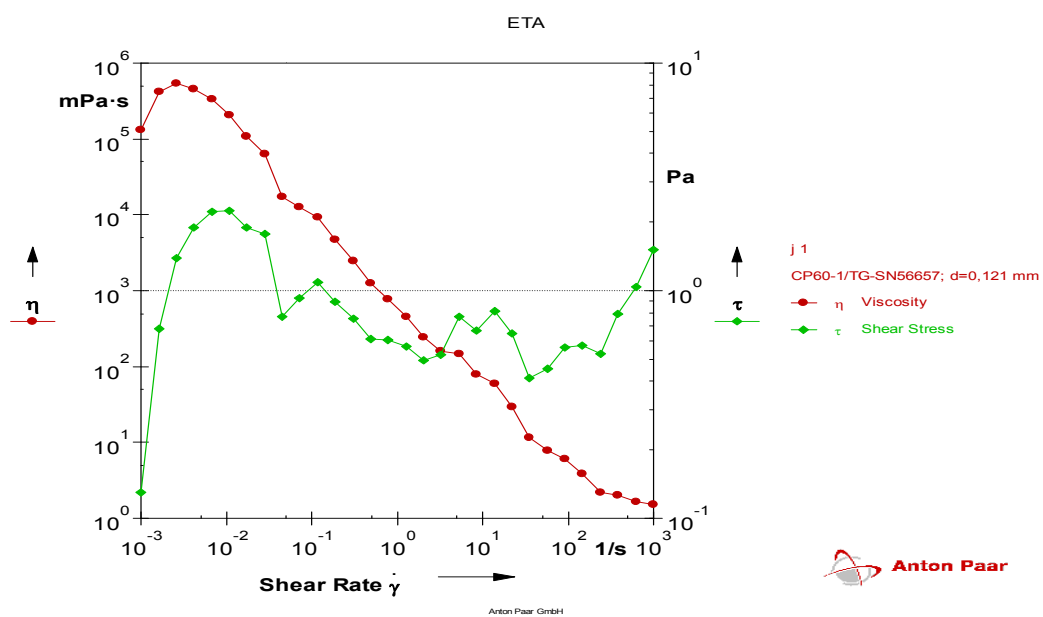


Figure VI.7. Courbe d'écoulement d'une suspension d'Augmentin 1 g/125 mg poudre.

Il s'agit dans les trois cas de fluide à comportement non newtonien de type structural, présentant deux régions newtoniennes et une région rhéofluidifiante.

- La première région newtonienne est caractérisée par une viscosité constante aux faibles cisaillements car le système est en repos.
- Au-delà d'un cisaillement critique, le comportement devient rhéofluidifiant et l'on note une baisse de la viscosité avec l'accroissement du cisaillement.
- Dans la troisième zone, les particules sont complètement dispersées, générant un système déstructuré avec une viscosité constante.

Nous constatons également que les deux suspensions d'Amoclan non compacté et d'Augmentin sont toutes deux caractérisées par une contrainte seuil démontrant que ces deux suspensions ne sédimentent pas ou sédimentent lentement.

Pour la suspension d'Amoclan compacté, sa contrainte seuil est inférieure aux contraintes seuils des deux autres suspensions ou elle serait nulle la figure n'étant pas très claire ce qui permettrait de conclure que le produit actuellement commercialisé pourrait donner lieu à des suspensions qui décanteraient plus rapidement.

# Conclusion

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

Les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaîne de fabrication. Ces altérations peuvent être d'ordre physico-chimique ou microbiologique où la nécessité du contrôle de tout le procédé de fabrication par un contrôle qualité au sein des laboratoires. Donc, l'analyse du médicament se décompose en une succession d'étapes que l'on doit parfaitement maîtriser pour assurer la qualité du résultat final.

Dans notre étude, les résultats obtenus à partir des différentes analyses de plusieurs paramètres physico-chimiques et microbiologiques ainsi que ceux de la rhéologie et de la granulométrie effectuées sur Amoclan non compacté et Amoclan compacté ont démontrés que les deux produits sont conformes aux exigences de la pharmacopée Américaine.

Nous arrivons donc à la conclusion que l'élimination de l'étape de compactage n'altérerait en rien la qualité du produit.

# Références Bibliographiques

- [1] Grenouilleau, Vincent. Modification galénique des formes orales sèches: amélioration des pratiques en gériatrie. s.l., université de Bordeaux 2 : Sciences pharmaceutiques, 2004.
- [2] Cours de pharmacie galénique. Faculté de pharmacie de MONASTIR, DCEP 1 : s.n., 2013 – 2014.
- [3] Gauthier, Xavier. comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide. université Henri Poincaré France : s.n., 2003.
- [4] J.C.Carpentier, J.P.Dalpont, J.F Joly, M.O.Simonnot, P.Blazy, G.Gillet, P.Guingon, R.Howot, E.A.Jdid, R.Joussement, J.Poulain, K.Salah, k.Shakourzadeh, J.Yvoun. opération unitaire: tri et traitement des liquides et des solides. s.l. : CRC Press. 42446.
- [5] pharmacie, D.Guerin thèse de docteur en. granulation humide dans l'industrie pharmaceutique. 2006.
- [6] M.Harona, Diarra. procédé de compactage à rouleaux : étude expérimentale et modélisation tridimensionnelle par éléments finis. 2008.
- [7] Murray P. Ducharme, Murray P. Ducharme, François Gimenez, Marie-Odile Decroix, Ema Ferreira, Pierre Martineau, Laurent Massias, Éric Singlas, Marion Nouvel. Pharmacie clinique et thérapeutique (3e édition entièrement revue) Pages 907-934 . 2008.
- [8] Pharmacopée européenne, conseil de l'Europe. France : imprimé en Allemagne par Prwckrie C.H. Nordlingen, 2007. 67075.
- [9] Procédure standard interne de laboratoire. " dossier de préparation"
- [10] procédure standard opérationnelle SOP " gestion de stabilité du laboratoire".
- [11] Twinbrook, Parkway, Rockville, MD. United State Pharmacopeia 92 edition . s.l. : united book press, Inc, Baltimore, 2001.
- [12] R.C.Rowe, P.J.Sheskay, M.E.Quin. Handbook of pharmaceuticals excipients 6eme edition. s.l. : pharmaceutical process, 2009.
- [13] Paolini.J. Caractérisation des huiles essentielles par CPG/Ir, CPG/SM (IE et IC) et RMN du carbone-13 de Cistus albidus et de deux Asteraceae en d'émiques de Corse : eupatorium cannabinum subsp-corsicum et doricum corsicum. thèse de doctorat, UNIVERSITE DE CORSE PASCAL PAOLI, chimie organique et analytique. France : s.n., 2005.
- [14] Cuq., Professeur Jean-Louis. Cours chromatographie liquide, p4. Université Montpellier. 2001.
- [15] SAAD, LATIFA BEN. étude de la séparation des fluoroquinolones par hplc: application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma. Université Tunis El

Manar, Faculté des Sciences, Centre National des Sciences et Technologies Nucléaires.  
Tunis : s.n., 2013.

[16] J.Y.LAURENT, A.ALBRECHT. L'étulisation de la difraction pour la détermination de la granulométrie:application au sols, agrégats, perte e terre . laboratoire matière oragnique des sols tropicaux ORSTOM. s.l. : BP 8006. 97259.

[17] GILBERT, S.BANKER, CRISTOPHER, T.RHODES. Modem Pharmaceutics Fourth Edition revised and expanded . New York : s.n., 2002.

# ANNEXES

Méthode de détermination du pourcentage d'Amoxicilline et l'acide clavulanique s'effectue selon la formule suivante :

$$\% = \frac{\text{surface du pique d'échantillon}}{\text{surface du pique de standard}} \times \frac{\text{concentration de standard}}{\text{concentration de l'échantillon}} \times 100$$

**Tableau 18** : le pourcentage d'Amoxicilline et d'acide clavulanique dans le dosage

	Nom du pique	T <sub>R</sub>	S de la pique d'éch	S de la pique STD	C <sub>STD</sub> (mg)	C <sub>ech</sub> (mg)	P <sub>moy</sub> (mg)	dosage (mg)	Pourcentage (%)	Pureté (%)
1	Amox	2.86	8003372	7875424	0.57536	0.85	850	500	101.6221	86.9
2	Clav	4.68	1289202	715588	0,07602	0.10	840	62.5	118.2749	82.2

En appliquant la formule de calculer du pourcentage d'amoxicilline et d'acide clavulanique

On a :  $C_{STD} = \frac{m_{STD}}{V_{pre}}$  Et :  $C_{ech} = \frac{m_{ech}}{V_{pre}}$

➤ Calcul % d'Amox :

$$\%_{Amox} = \frac{8003372}{7875424} \times \frac{\left(\frac{287.68}{500}\right) \times \left(\frac{86.9}{100}\right)}{\left(\frac{1700}{2000}\right)} \times \frac{850}{500} \times 100$$

$\%_{Amox} = 101.6221$

➤ Calcul % de Clav :

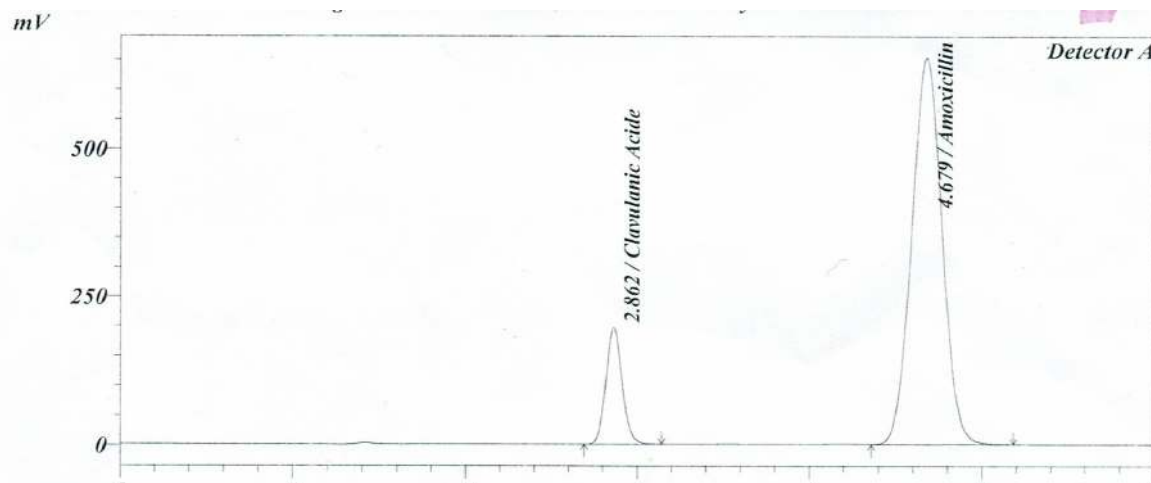
$$\%_{Clav} = \frac{1329416}{1213350} \times \frac{\left(\frac{38.01}{500}\right) \times \left(\frac{82.2}{100}\right)}{\left(\frac{1680}{2000}\right)} \times \frac{850}{62.5} \times 100$$



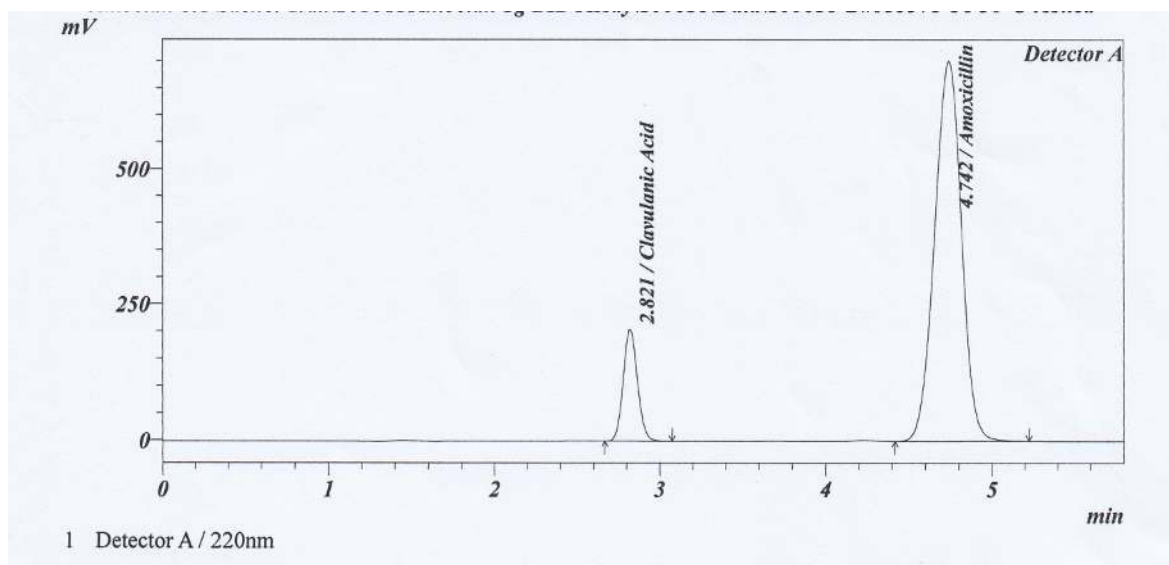
$\%_{\text{clav}}=110.59$

**Discussion :**

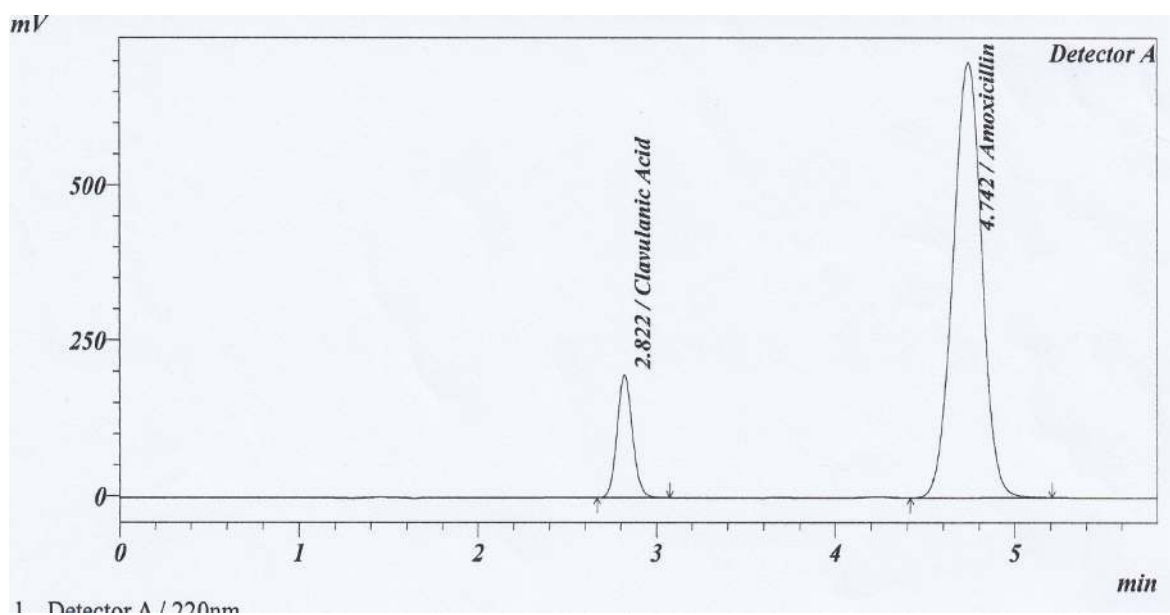
D'après les spécifications d'USP (United State Pharmacopea) les résultats de pourcentage de dosage d'amoxicillineet d'Acide clavulanique sont conformes.



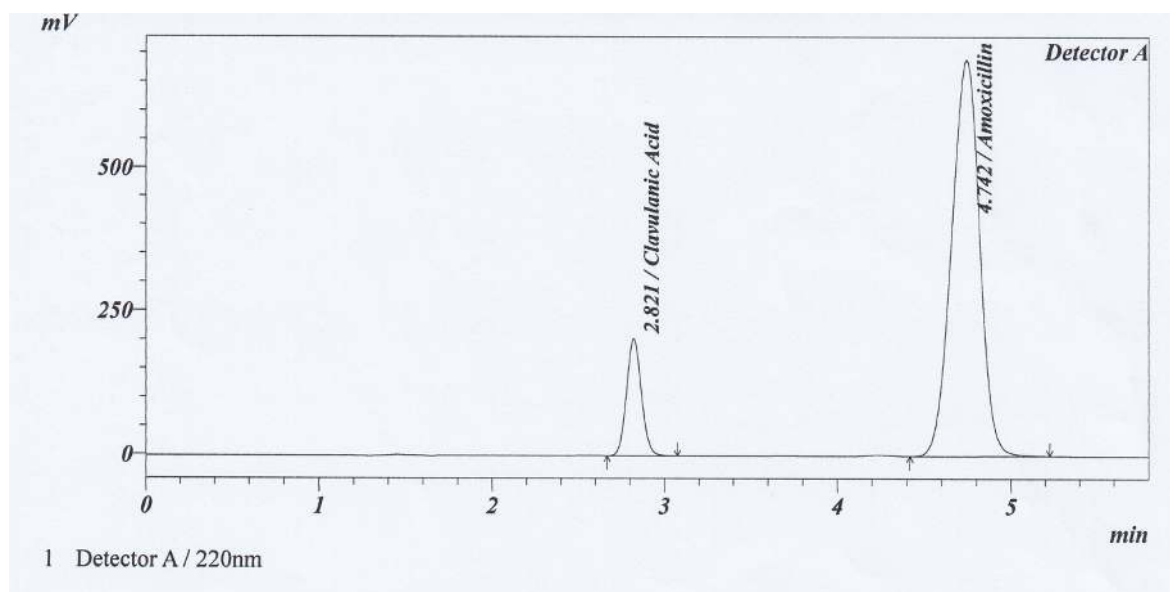
**Figure :** chromatogramme des principes actifs de produit compacté à T=3 mois dans les conditions réels



**Figure :** chromatogramme des principes actifs de produit compacté à T=6mois dans les conditions réels



**Figure** : chromatogramme des principes actifs de produit non compacté à T=3mois dans les conditions réels



**Figure** : chromatogramme des principes actifs de produit non compacté à T=6 dans les conditions réels