

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Cf : Conforme

CLHP: Chromatographie Liquide à Haute Performance

CV : Coefficient de Variation

DCI: Dénomination Commune Internationale

ICH : International Convention on Harmonization

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PNA : Pharmacie National d'Approvisionnement

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

Rf : Rapport frontal

USP : United States Pharmacopeia

UV: Ultra-Violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure générale des pénicillines	6
Figure 2 : Structure de l'amoxicilline.....	7
Figure 3: Mode d'action des antibiotiques	7
Figure 4 : Répartition échantillons selon la forme galénique	31
Figure 6 : Répartition des échantillons suivant les zones de fabrication.....	32
Figure 7 : Chromatogramme du standard de l'amoxicilline.....	38
Figure 8 : Chromatogramme d'un échantillon à base de l'amoxicilline	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Limites acceptables pour le test d'uniformité de masse des préparations unidoses gélules.....	24
Tableau II: Limites acceptables pour le test d'uniformité de masse des préparations unidoses comprimés	25
Tableau III: Conditions chromatographiques.....	27
Tableau IV : Présentation des échantillons	30
Tableau V: Codification des échantillons	33
Tableau VI: Résultat de l'inspection visuelle des échantillons.	34
Tableau VII: Uniformité de masse des gélules	35
Tableau VIII: Uniformité de masse des comprimés.....	36
Tableau IX: Résultats de l'essai de dissolution des gélules	37
Tableau X: Résultats du dosage	39

SOMMAIRE

INTRODUCTION..... Erreur ! Signet non défini.
I. ANTIBIOTIQUES ET AMOXICILLINE	3
I.1. LES ANTIBIOTIQUES.....	4
I.1.1. Définition et mécanisme d'action	4
I.1.2. Différentes familles d'antibiotiques.....	5
I.2. AMOXICILLINE	6
I.2.1. Définition	6
I.2.2. Structure générale.....	6
I.2.3. Mécanisme d'action	7
I.2.4. Caractères physico-chimiques	8
I.2.4.1. Aspect	8
I.2.4.2. Solubilité	8
I.2.4.3. pH	8
I.2.4.4. Teneur en eau	9
I.2.4.5. Cendres sulfuriques	9
I.2.5. Les méthodes d'identification.....	9
I.2.5.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge	9
I.2.5.2. Chromatographie sur couche mince	9
I.2.5.3. Réaction colorée	10
II. LA QUALITE.....	10
II.1. Le contrôle qualité	10
II.1.1.Définition de la qualité	11
II.1.2. Définition du contrôle qualité	12
II.2. Contrôle des caractères généraux.....	12
II.2.1. Contrôle de l'étiquetage	12
II.2.2. Contrôle des caractères organoleptiques.....	14
II.2.2.1. L'aspect.....	14
II.2.2.2. La couleur	14
II.2.2.3. L'odeur	14

II.2.2.4. La saveur.....	14
II.2.3. Contrôle galénique et biogalénique	14
II.2.3.1.Test de régularité de masse.....	15
II.2.3.2. Le test de délitement	15
II.2.3.3. Test de dissolution.....	15
II.3. Contrôle chimique	16
II.3.1. Méthodes d'identification du principe actif	16
II.3.1.1. Méthodes spectrales	16
II.3.1.2. Méthodes chromatographiques	16
II.3.1.3. Réactions colorées.....	17
II.3.2. Dosage du principe actif et des impuretés	17
II.4. Maitrise des essais non conformes	18
II.4.1. Définitions	18
II.4.2.Traitement des travaux et des résultats des hors spécifications	18
II.4.2.1. Travaux	18
II.4.2.2. Résultats	19
II.4.3. Exploitation des résultats hors spécifications	19
I. OBJECTIFS.....	20
I.1. Objectif Général.....	21
II. CADRE D'ETUDE.....	21
III. MATERIEL ET METHODES :	22
 III.1. Matériel	22
III.1.1. Équipements	22
III.1.2. Verrerie et petit matériel	22
III.1.3. Réactifs.....	23
III.1.4. Substance de référence.....	23
 III. 2. Méthodes	23
III.2.1. Echantillonnage	23
III 2.2. Inspection visuelle	24

III.2.3. Contrôle galénique	24
III.2.3.1. Essai d'uniformité de masse des gélules.....	24
III.2.3.2. Essai d'uniformité de masse des comprimés	25
III.2.3.3. Essai de dissolution d'amoxicilline gélules	25
III.2.4. Identification et dosage par HPLC	26
III.2.5. Vérification de la conformité du système	27
III.2.6. Traitement et analyse des données	28
IV. RESULTATS	29
IV.1. Echantillonnage	29
IV.2. Contrôle galénique	34
IV.2.1. Inspection visuelle	34
IV.2.2. Uniformité de masse des gélules.....	35
IV.2.3. Uniformité de masse des comprimés	36
IV.3. Identification et dosage de l'amoxicilline par HPLC	38
IV.3.1. Identification	38
IV.3.2. Dosage.....	39
V. DISCUSSION	41
CONCLUSION.....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	47

INTRODUCTION

En Afrique les maladies infectieuses constituent une des premières causes de mortalité et de morbidité. Elles sont responsables de près de 17 millions de décès annuels dans les pays en développement [1]. Or, la cherté des médicaments même ceux de première nécessité, les rend inaccessibles à nos populations en particulier les plus démunies. Ainsi pour permettre l'accès aux médicaments à tous et à un prix supportable, l'initiative de Bamako a été adoptée en 1987 par les ministres africains de la santé lors du trente septième comité régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au Mali [2].

Le médicament générique est la copie strictement conforme d'un médicament original déjà autorisé sur le marché, dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il permet de réaliser une économie du coût du traitement médical et un accès plus large de la population aux médicaments.

Pour que le médicament soit bénéfique pour l'homme, il doit répondre à certains critères : innocuité, efficacité et qualité.

Le marché du médicament a considérablement changé ces dernières années. La libre circulation est à l'origine d'un certain nombre de difficultés, dont la perte de contrôle sur la qualité de certains produits. C'est dans ce nouvel environnement qu'apparaissent les notions de médicaments contrefaits et mal faits d'une part et d'utilisation irrationnelle d'autre part [3].

L'OMS estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en développement sont de faux médicaments ou de qualité inférieure, et que 5% des antibiotiques vendus dans le monde sont des faux [4].

Ces faux médicaments contribuent directement au grave problème de la résistance des germes aux antibiotiques. Leur utilisation mal avisée ou leur absorption à des niveaux inférieurs qu'à ceux nécessaires pour l'efficacité du traitement, sont autant de facteurs favorisants la résistance des microbes aux antibiotiques.

Cette résistance rend le choix thérapeutique plus incertain, plus complexe et compromet gravement la qualité de soins des patients. Ces médicaments de mauvaise qualité peuvent entraîner la mort, poser de sérieux problèmes de santé ou, dans le meilleur des cas n'avoir aucune action thérapeutique.

L'amoxicilline avec son spectre large, fait partie des molécules les plus utilisées en thérapeutique dans les affections microbiennes. Le contrôle de qualité s'avère donc nécessaire pour assurer aux populations de l'amoxicilline de qualité et limiter donc les conséquences de l'usage de l'amoxicilline de mauvaise qualité.

C'est dans cette optique que s'inscrit ce travail dont l'objectif général est de contribuer à l'évaluation technique de la qualité des médicaments génériques à base d'amoxicilline disponibles au Sénégal.

Notre étude s'articulera autour de deux grandes parties :

- Une première partie portant sur les généralités sur l'amoxicilline et le contrôle de la qualité ;
- Une deuxième partie consacrée à la description de la méthodologie ; la présentation des résultats obtenus et leur discussion.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

I. ANTIBIOTIQUES ET AMOXICILLINE

I.1. ANTIBIOTIQUES

I.1.1. Définition et mécanisme d'action

Un antibiotique (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, il s'agit d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée [5].

Un grand nombre d'antibiotiques sont des molécules naturelles, fabriquées par des micro-organismes, des champignons ou d'autres bactéries. Ces derniers les produisent pour éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur biotope. Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie... Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries et ces composés ne sont en général pas actifs ni sur les champignons ni sur les virus. Paradoxalement, tout en diminuant dans un premier temps très fortement le risque infectieux, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, y compris en traitement préventif, curatif ou en complément alimentaire dans l'alimentation animale, dans la pisciculture, en médecine vétérinaire ou encore comme pesticides pour le traitement des végétaux (contre le feu bactérien par exemple) a conduit au développement de population de microbes antibiorésistants et à une augmentation du risque nosocomial, et semble-t-il, à une augmentation significative du risque de contracter certains cancers [5].

I.1.2. Différentes familles d'antibiotiques

Il existe aujourd’hui beaucoup d’antibiotiques sur le marché. La plupart des antibiotiques sont produits par :

- les procaryotes (actinomycètes surtout ou eubactéries) ;
- les champignons (17 % des antibiotiques) ;
- les végétaux supérieurs, les animaux, les lichens [6].

Ces différentes molécules sont reparties en plusieurs familles dont les principales sont :

- les bétalactamines (pénicillines et céphalosporines) ;
- les macrolides et apparentés ;
- les aminosides ;
- les cyclines ;
- les quinolones ;
- les phénicolés ;
- les rifamycines ;
- les antibiotiques polypeptidiques [6].

Ces grandes familles d’antibiotiques se différencient par :

- leur spectre d’activité, c’est-à-dire l’ensemble des germes sensibles à chaque famille d’antibiotiques ;
- leur structure chimique ;
- leurs indications, directement liées au spectre d’activité et à la diffusion de l’antibiotique dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d’infection urinaire ;
- leur voie d’utilisation ;

- leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation : il existe pour certaines infections des traitements monodoses par exemple ;
- leurs contre-indications ;
- leurs effets indésirables : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale, etc [6].

I.2. AMOXICILLINE

I.2.1. Définition

L'amoxicilline est un antibiotique bétalactamine, bactéricide de la famille des aminopénicillines. Le terme « pénicilline » a été donné par Fleming en 1929 à une substance à propriétés antibactériennes élaborée par un germe du genre *Penicillium* [7].

La synthèse fut ensuite réalisée par Shecham en 1957.

En thérapeutique, l'amoxicilline est utilisée sous deux formes :

- Amoxicilline trihydratée notamment par voie orale
- Amoxicilline sodique par voie parentérale

I.2.2. Structure générale.

Les pénicillines sont des bétalactamines dont la structure du noyau de base comporte toujours le cycle bêta-lactame auquel est associé le cycle thiazolidine (Figure 1) [7].

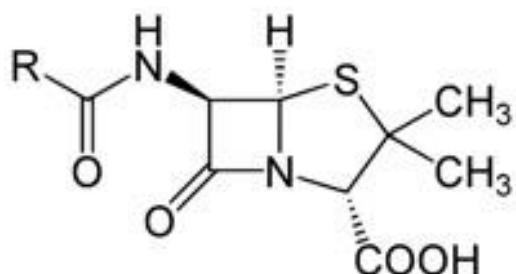
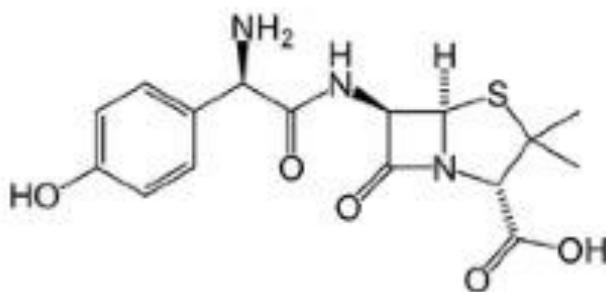


Figure 1 : Structure générale des pénicillines



C₁₆H₁₈N₃O₅S M=365,41 g/mol

Figure 2 : Structure de l'amoxicilline

I.2.3. Mécanisme d'action

Le site d'action de l'amoxicilline est connu avec précision depuis les travaux de Spratt.

En effet l'amoxicilline inhibe la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Elle agit sur les PLP (Protéines de Liaison aux Pénicillines) qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (transpeptidase et carboxypeptidase). Leur inhibition se traduit par l'arrêt de la croissance bactérienne puis sa lyse [7].

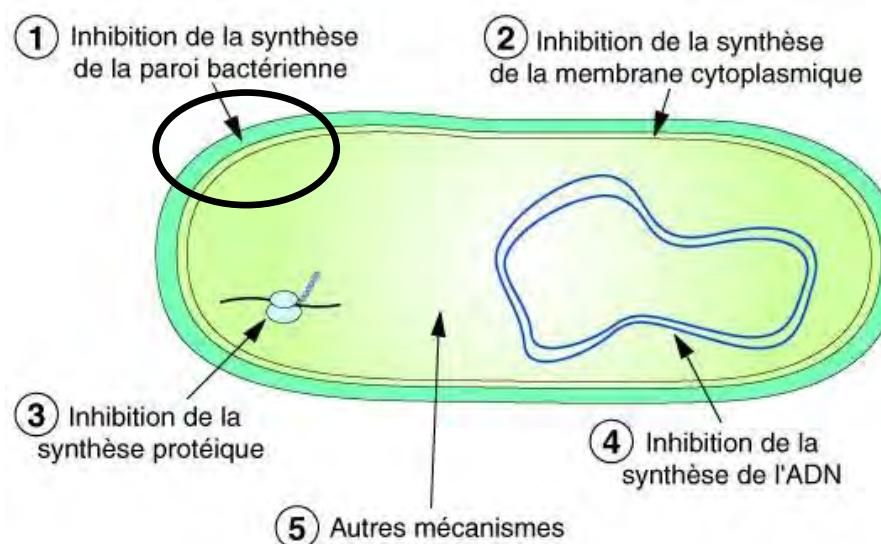


Figure 3: Mode d'action des antibiotiques

L'amoxicilline est donc un antibiotique bactéricide car le rapport CMI/CMB est voisin de 1. En revanche, l'amoxicilline possède une biodisponibilité orale proche de celle obtenue par voie parentérale.

L'amoxicilline se caractérise par une bonne diffusion au niveau des méninges (supérieure à celle de la pénicilline G) et au niveau pulmonaire.

Les indications [8]

- Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections ORL, pneumopathies aiguës, surinfection bronchique
- Infections urinaires à bacille GRAM négatif
- Infections biliaires, hépatiques, urogénitales
- Eradication de *Hélicobacter Pylori*, méningites à *N. Meningitidis* et *S. Pneumoniae, Listeria*.

I.2.4. Caractères physico-chimiques

I.2.4.1. Aspect

La poudre d'amoxicilline est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

I.2.4.2. Solubilité

Peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans les huiles grasses. L'amoxicilline trihydratée se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins [9].

I.2.4.3. pH

Dissolvez, à l'aide d'ultrasons ou en chauffant légèrement, 0,1 g d'amoxicilline trihydratée dans de l'eau distillée et complétez à 50 ml avec le même solvant.

La solution obtenue a un pH compris entre 3,5 et 5,5 [9].

I.2.4.4. Teneur en eau

La teneur en eau déterminée sur 0,100 g d'amoxicilline trihydratée est comprise entre 11,5 et 14,5 pour cent [9].

I.2.4.5. Cendres sulfuriques

Elles doivent être au maximum de 1 pour cent et déterminées sur 1,0 g d'amoxicilline trihydratée [9].

I.2.5. Les méthodes d'identification

Nous avons relevé trois méthodes d'identification de l'amoxicilline [9].

I.2.5.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge

Elle se fait en comparaison avec l'amoxicilline trihydratée SCR.

I.2.5.2. Chromatographie sur couche mince

Elle est réalisée comme suit :

Solution à examiner. Dissoudre 25 mg d'amoxicilline trihydratée dans 10 ml de solution de bicarbonate de sodium R.

Solution témoin (a). Dissoudre 25 mg d'amoxicilline trihydratée SCR dans 10 ml de solution de bicarbonate de sodium R.

solution témoin (b) Dissolvez 25 mg d'amoxicilline trihydratée SCR dans 10 ml de solution de bicarbonate de sodium R.

Plaque : plaque au gel de silice silanisée CCM R.

Phase mobile : mélanger 10 volumes d'acétone R et 90 volumes d'une solution d'acétate d'ammonium R à 154 g/l préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'acide acétique glacial R.

Dépôt : 1 μ l

Développement : sur un parcours de 15 cm

Séchage : à l'air

Détection : exposer aux vapeurs d'iode jusqu'à l'apparition des tâches et examiner à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b)

Le chromatogramme présente 2 tâches nettement séparées.

Résultats : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

I.2.5.3. Réaction colorée

Dans un tube à essai d'une longueur 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduire environ 2 mg d'amoxicilline trihydratée. Humecter avec 0,05 ml d'eau R et ajouter 2 ml de réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R. Mélanger le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore [9].

II. LA QUALITE

II.1. Le contrôle qualité

Le contrôle qualité des médicaments porte sur le contrôle des caractères généraux, le contrôle analytique et les contrôles galéniques et biogaléniques [10].

II.1.1. Définition de la qualité

Selon l'ICH (International Convention of Harmonisation), Qualité -Sécurité – Efficacité sont ces critères complémentaires qui peuvent difficilement être dissociés et qui expriment la qualité, au sens large du terme, des médicaments [11].

Pour l'OMS, la qualité du médicament est déterminée par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques [12]. La qualité dépend entre autres, des matières premières, des principes actifs, des excipients, de la fabrication, du conditionnement, de la validation des procédures analytiques et de la stabilité.

Ainsi, les médicaments falsifiés comportent une fausse présentation soit de son identité ; de sa source ou de son historique [13]. Ils sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient.

Les trois moyens disponibles pour l'évaluation des médicaments pour les pays en développement ou les associations humanitaires sont :

- le contrôle qualité du médicament,
- l'audit du fabricant,
- l'enregistrement du médicament dans le pays de fabrication et dans le pays d'importation [10].

Dans le cadre de la présente étude, nous limiterons nos travaux au contrôle analytique de la qualité.

II.1.2. Définition du contrôle qualité

Le contrôle qualité consiste à vérifier régulièrement le niveau de la qualité des fabrications. Il se matérialise par les contrôles physico-chimiques, granulométriques, pharmaco-techniques et microbiologiques et est soldé par l'acceptation ou le refus des matières premières, des produits semi – finis et finis. Il consiste à l'estimation de la stabilité des fabrications, l'examen des produits retournés et la surveillance des échantillothèques [14].

II.2. Contrôle des caractères généraux [15]

Les diagnoses effectuées sur le contenu des divers emballages d'un même lot de réception ont pour but de s'assurer, par des méthodes suffisamment spécifiques, qu'il s'agit de la substance annoncée par l'étiquette.

Ces méthodes doivent être simples et d'une rapidité compatible avec un travail en série.

Une première série d'opérations de contrôle permet de s'assurer que le lot reçu n'a pas été l'objet d'erreur grossière d'étiquetage lors de la manutention.

Ce sont :

- la vérification du libellé exact de toutes les étiquettes et des inscriptions apposées sur les divers emballages,
- l'examen des caractères organoleptiques (forme, aspect, couleur, odeur).

II.2.1. Contrôle de l'étiquetage

Selon la pharmacopée française, les indications suivantes doivent figurer en caractère suffisamment lisible sur les récipients et sur le conditionnement de la spécialité. Il s'agit de : [16]

- la dénomination commune internationale (DCI) du ou des principes actifs, en caractère très apparent immédiatement en dessous du nom de fantaisie lorsque la dénomination est un nom de fantaisie ;
- la forme pharmaceutique sur l'emballage extérieur ;
- la composition quantitative et qualitative des principes actifs par unité de prise ou par volume ou un poids déterminé, en utilisant les DCI ;
- le mode d'administration ;
- la date limite d'utilisation clairement mentionnée accompagnée chaque fois que cela est nécessaire, de la mention précisant la date de validité lorsque le conditionnement est intact ou lorsque les conditions de conservation sont respectées ;
- le nom et l'adresse du fabricant ;
- le numéro du lot de fabrication ;
- le nombre d'unités de prise ou à défaut la contenance du récipient sur l'emballage extérieur ;
- les précautions de conservation ;

Lorsque le principe actif appartient à une liste de substances vénéneuses (liste I, liste II ou produits stupéfiants), il faut veiller à ce que l'étiquette soit conforme à la législation concernant la liste.

Une notice doit être jointe au conditionnement si les précautions suivantes (la voie d'administration, la durée du traitement, la posologie usuelle) ne sont pas portées sur l'étiquette du récipient de conditionnement.

Sauf décision contraire des autorités compétentes, les indications thérapeutiques, les contre-indications, les effets indésirables et les précautions particulières d'emploi doivent figurer sur la notice [16].

II.2.2. Contrôle des caractères organoleptiques [16]

Le contrôle des caractères organoleptiques porte sur l'aspect, la couleur, l'odeur et la saveur.

II.2.2.1. L'aspect

L'aspect sera déterminé en examinant la limpidité et la fluidité des liquides, l'homogénéité des poudres et des produits pâteux, la forme et la dimension des cristaux pour les solides.

II.2.2.2. La couleur

L'examen de la couleur est nécessaire. En effet, certains produits altérés peuvent être de couleur différente.

II.2.2.3. L'odeur

Elle est souvent caractéristique pour les préparations d'origine naturelle. Une odeur anormale permet de déceler une souillure, une altération ou une contamination.

II.2.2.4. La saveur

Le contrôle de la saveur doit être pratiqué avec discernement surtout dans le cas des produits toxiques, à goût très prononcé et pour les réceptions en série où la langue finit par s'accoutumer à la saveur.

II.2.3. Contrôle galénique et biogalénique [15]

Les médicaments, après leur fabrication, subissent toute une série de tests afin d'évaluer certaines qualités très importantes. Ces tests sont réalisés sur des unités choisies de manière aléatoire.

L'utilisation du lot des médicaments dépend des résultats obtenus.

II.2.3.1. Test de régularité de masse [9]

Il consiste à peser individuellement vingt unités d'un même lot prélevées au hasard et à déterminer la masse moyenne.

Dans le cas des capsules, il faut d'abord peser la capsule pleine. La capsule est ensuite vidée, et l'enveloppe vide est pesée. La masse est obtenue par la différence des différentes pesées.

La masse de 2 au plus des 20 unités peut s'écartez de la masse moyenne mais la masse d'aucune unité ne peut s'écartez de plus du double de cette moyenne.

II.2.3.2. Le test de délitement [9]

L'intérêt de ce test est de savoir si le produit peut se désagréger dans le tractus gastro-intestinal dans un laps de temps convenable.

Dans le cadre de cet essai, la désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. Par définition, la désagrégation est complète lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable.

II.2.3.3. Test de dissolution

- **Principe**

Le principe consiste à mesurer la cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir de sa forme galénique.

L'étude cinétique des médicaments solides destinés à la voie orale, est fondée sur le principe de Wagner, qui montre que leur principe actif ne peut être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine que s'il est dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal.

La connaissance de la cinétique de dissolution est donc indispensable pour évaluer sa capacité d'absorption, comme cela est démontré par Wagner [9].

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières d'un solide vers une phase liquide. L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP, consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages de PA dissous et en abscisse le temps.

II.3. Contrôle chimique

Le choix d'une méthode repose sur sa spécificité et sa sensibilité.

II.3.1. Méthodes d'identification du principe actif [14]

II.3.1.1. Méthodes spectrales

Lorsqu'une molécule absorbe dans l'ultra – violet, dans le visible, ou dans l'infrarouge, elle devra présenter le spectre attendu dans un solvant défini et par conséquent posséder une ou plusieurs bandes d'absorption dont le maximum correspond à la longueur d'onde indiquée dans la monographie.

II.3.1.2. Méthodes chromatographiques

La chromatographie sur couche mince est une méthode spécifique et très sensible, largement utilisée pour l'identification des molécules. Il s'agit de comparer le déplacement d'un échantillon à analyser en solution dans un solvant volatil et d'un produit de référence chromatographié en même temps.

Dans la monographie de la pharmacopée sont indiquées des valeurs du rapport frontal (Rf) approximatives, mentionnées à titre indicatif car la migration doit toujours être effectuée en parallèle avec un témoin.

La chromatographie liquide haute performance est aussi utilisée pour identifier les principes actifs et les substances apparentées.

II.3.1.3. Réactions colorées

A côté de ces techniques physiques d'identification des principes actifs, la pharmacopée décrit des réactions colorées d'identité des ions et des groupements fonctionnels.

Le principal inconvénient réside dans la préparation de nombreux réactifs nécessaires et en la complexité de certaines réactions.

II.3.2. Dosage du principe actif et des impuretés [15]

Il s'agira ici de quantifier la teneur en principe actif spécifiée par le fabricant au regard des différentes méthodes d'analyse. Certaines impuretés spécifiques à chaque matière première peuvent être recherchées. Ce sont par exemple les impuretés de fabrication et de dégradation. Dans chaque monographie ou dans chaque dossier technique, des essais particuliers pourront donc être indiqués ainsi que leurs résultats.

Cet essai est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il peut faire ressortir des différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité *in vivo*, donc de bioéquivalence.

II.4. Maîtrise des essais non conformes [17]

II.4.1. Définitions

Non-conformité : Ecart entraînant un risque sur la qualité du produit/des résultats d'essai/du service/la satisfaction du client/ l'organisation.

Les non-conformités peuvent se manifester de différentes façons : incidents, dysfonctionnements d'un équipement, travaux d'essai non conformes, réclamation clients, audits, matériaux ou réactifs non conformes achetés et qui ont une incidence sur la qualité des essais.

Anomalie : Toute déviation par rapport à ce qui est attendu d'un processus ou du résultat de ce processus.

Incident : Tout événement qui sort du cadre d'exploitation normale d'un service et qui entraîne ou peut entraîner une interruption ou une baisse de la qualité de ce service.

Résultats hors normes : Il désigne tout résultat en dehors des spécifications décrites dans les dossiers techniques ou méthodes officielles

II.4.2.Traitement des travaux et des résultats des hors spécifications

II.4.2.1. Travaux

- Constatation de la non-conformité par l'analyste
- Suspension des travaux et mise en place d'actions curatives
- Evaluation de l'impact de la non-conformité par rapport au système
- Notification et mise en place d'actions correctives

II.4.2.2. Résultats

- Vérification des conditions opératoires (méthode ; valide ; respect des conditions opératoires)
- Vérification du statut de qualification des équipements
- Habilitation de l'analyste

II.4.3. Exploitation des résultats hors spécifications

Lorsqu'un résultat est déclaré hors spécifications et qu'une reprise des essais s'effectuent ; deux situations se présentent pour l'exploitation des résultats :

- Si les résultats de la reprise sont assez proches de ceux du premier essai de sorte que l'écart entre les deux est inférieur à 5% alors la moyenne de ces deux essais est retenue comme résultat final
- Si l'écart entre les 2 résultats est supérieur à 5% alors un troisième essai va être effectué par un autre analyste. La moyenne de ces trois essais est retenue comme résultat final.

DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL EXPERIMENTAL

I.OBJECTIFS

Nous nous sommes fixés comme objectifs :

I.1. Objectif général

Evaluer la qualité physico-chimique des médicaments à base d'amoxicilline commercialisés au Sénégal.

I.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Effectuer un échantillonnage représentatif des médicaments à base d'amoxicilline au Sénégal
- Réaliser les contrôles des caractères généraux
- Effectuer la dissolution *in vitro* des gélules
- Identifier et doser l'amoxicilline dans tous les échantillons

II. CADRE D'ETUDE

L'étude expérimentale a été effectuée au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) situé sur 39 l'avenue Pasteur Dakar.

Le LNCM a pour mission le contrôle technique de la qualité des médicaments en collaboration avec la Direction de la Pharmacie et du Médicament.

Il comprend :

- le bureau de gestion ;
- le bureau Assurance-Qualité ;
- le bureau Logistique ;
- le bureau Physico-chimie et Pharmacotechnie ;
- le bureau Microbiologie et Vaccins.

L'étude s'est déroulée de Décembre 2015 à Mars 2016.

III. MATERIEL ET METHODES :

III.1. Matériel

III.1.1. Équipements

La liste suivante présente les grands matériels utilisés lors de cette étude :

- appareil à eau ultra pure Millipore Biocel,
- bain à ultrasons Branson modèle 1510 ;
- balance Sartorius modèle LA23OS,
- dissolutest HANSON modèle SR8 plus, N° de série 02040372 ;
- distillateur d'eau, N° de série GFL 11052203J ;
- HPLC 35 Varian Pro Star composé des modèles suivants :
 - auto Sampler modèle 410 ;
 - détecteur UV modèle 335,
 - four à colonne modèle 510
 - colonne L1, (C₁₈) 4mm x 25cm
 - pompe modèle 240;
- pH-mètre Mettler Toledo 365 Ion Analyzer (03 pH-mètre19) ;
- Spectrophotomètre UV- Vis modèle V-570(logiciel Spectramanager).

III.1.2. Verrerie et petit matériel

Il s'agit :

- Etonnoirs
- Erlenmeyer, bécher
- Filtres
- Fioles de 25ml, 50ml, 100ml, 500ml, 1000ml
- Pilon

- Pipette, pissette en plastique
- Spatules.
- Tube à essai en verre avec capuchon stérilisable
- Vials

III.1.3. Réactifs

- Phosphate de potassium monobasique
- Acétonitrile
- Méthanol CLHP
- Hydroxyde de potassium KOH

III.1.4. Substance de référence

La poudre d'amoxicilline trihydratée SRC a été utilisée comme substance de référence.

III. 2. Méthodes

III.2.1. Echantillonnage

Nous avons effectué un échantillonnage de 42 génériques d'amoxicilline. Ces échantillons se répartissent comme suit :

- 10 comprimés de 1000 mg et 500 mg
- 17 gélules de 500 mg
- 15 suspensions buvables de 500 mg ; 250 mg et 125 mg

Les prélèvements d'échantillons de médicaments ont été effectués au niveau de 4 grossistes du Sénégal :

- PNA
- DUOPHARM
- SODIPHARM
- LABOREX

III 2.2. Inspection visuelle [18]

Elle consiste à observer les conditionnements, l'aspect, la couleur et l'odeur. Elle permet aussi de relever des informations sur le numéro de lot les dates de fabrication et de péremption mais également le nom et l'adresse du fabricant et d'assurer ainsi la traçabilité de l'échantillon.

III.2.3. Contrôle galénique

III.2.3.1. Essai d'uniformité de masse des gélules [18]

Ce test s'est effectué sur vingt unités pour chaque lot de gélules. Pour ce faire, la capsule pleine est pesée. Ensuite elle est ouverte et vidée complètement. L'enveloppe vide est pesée et la masse du contenu est calculée par différence. L'opération est répétée sur les 20 gélules et la masse moyenne est déterminée.

Le tableau I nous montre les écarts limites tolérés selon la masse moyenne des gélules.

Tableau I : Limites acceptables pour le test d'uniformité de masse des préparations unidoses gélules [18].

Forme Pharmaceutique	Masse Moyenne	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne
Capsules, granulés non enrobés et poudre (en unidoses)	$M \leq 300\text{mg}$	$\pm 10\%$
	$M \geq 300\text{mg}$	$\pm 7,5\%$

III.2.3.2. Essai d'uniformité de masse des comprimés [18]

Nous avons pesé individuellement 20 comprimés pour chaque échantillon et déterminé le poids moyen. Le Tableau II nous montre les écarts limites tolérés selon la masse moyenne des comprimés.

Tableau II: Limites acceptables pour le test d'uniformité de masse des préparations unidoses comprimés [18]

Forme Pharmaceutique	Masse Moyenne	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non-enrobés et comprimés pelliculés	$M \leq 80\text{mg}$	$\pm 10\%$
	$80\text{mg} \leq M \leq 250\text{mg}$	$\pm 7,5\%$
	$M \geq 250\text{mg}$	$\pm 5\%$

III.2.3.3. Essai de dissolution d'amoxicilline gélules [19]

Se fait selon les normes de l'USP 36 volume 2

Procédure : 06 gélules par échantillons ont été introduits individuellement dans chacun des 900ml de milieu de dissolution (eau) à $37^\circ\text{C} \pm 0,5$; nous avons effectué un prélèvement après 60 minutes. Il s'agit de déterminer le dosage d'amoxicilline dissout à partir d'absorbances à la longueur d'onde maximum de 272 nm sur des portions filtrées de solutions tests convenablement diluées avec le milieu de dissolution. Comparer à la substance de référence ayant une concentration connue d'amoxicilline USP RS. Tolérances : pas moins de 80% (Q) du dosage indiqué, dissout en 60 minutes.

III.2.4. Identification et dosage par CLHP

Préparation des échantillons et de la solution standard [19] :

NB : les essais sont à réaliser sur 3 prises d'essai de l'échantillon

- Diluant :

Dissoudre 13,6g de potassium monobasique dans 2 litres d'eau ultra pure, ajuster le pH à $5 \pm 0,1$ avec du KOH 45% (M/V).

- Phase mobile :

Elle est constituée du mélange suivant : Diluant + acétonitrile (96 /4).

- Préparation de la solution standard :

Dissoudre une quantité exactement pesée d'amoxicilline RS dans le diluant pour avoir une concentration égale à 1,2mg /ml. (solution à utiliser dans les 6 heures).

- Préparation des échantillons :
- Gélules :

Avec l'essai d'uniformité de masse des gélules on a le poids moyen du contenu d'une gélule et on sait que dans chaque gélule on a 500 mg d'amoxicilline .On recherche donc le poids de poudre correspondant à 100mg d'amoxicilline. On effectue alors les prises d'essai et on ajoute 100ml de diluant (1mg /ml) pour passer aux ultrasons ensuite on filtre et on injecte.

- Comprimés :

L'essai d'uniformité de masse permet d'avoir le poids moyen d'un comprimé étant donné que chaque comprimé contient 1000 mg ou 500 mg. On recherche donc le poids de poudre correspondant à 100 mg d'amoxicilline.

On effectue alors les prises d'essai et on ajoute 100 ml de diluant (1 mg /ml) pour passer aux ultrasons ensuite on filtre et on injecte.

- Poudre pour suspension buvable :

Diluer un volume exactement mesuré de la suspension buvable d'amoxicilline, fraîchement reconstituée suivant la notice du fabricant et dépourvue de bulles d'air. Puis diluer quantitativement avec le diluant pour obtenir une solution contenant environ 1 mg d'amoxicilline anhydre par ml , on filtre et on injecte.

Les analyses ont été faites selon les conditions énoncées dans le tableau III

Tableau III: Conditions chromatographiques

Paramètres	Valeurs
Longueur d'onde de détection	230nm
Colonne	C18 L1 4mm x 25cm
Débit	1 ,5 ml /min
volume d'injection	10µl

III.2.5. Vérification de la conformité du système

Deux prises d'essai de la substance de référence ont été effectuées dont l'une est pour la préparation de la solution standard de travail et l'autre pour la préparation de la solution standard de contrôle.

- **Chaîne CLHP** : la solution standard de travail est injectée 6 fois pour vérifier le fonctionnement de la machine et la solution standard de contrôle 3 fois pour contrôler la première prise d'essai[19].

- **Spectrophotométrie UV-Vis** : 10 lectures répétées de la solution standard de travail ont été effectuées pour vérifier le fonctionnement de la machine et 5 lectures répétées de la solution standard de contrôle pour contrôler la première prise d'essai [19].

III.2.6. Traitement et analyse des données

Les données ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

IV. RESULTATS

IV.1. Echantillonnage

Quarante-deux échantillons ont été analysés.

Le tableau IV nous montre les noms des échantillons, des grossistes, des fabricants et les numéros de lot.

Tableau IV : Présentation des échantillons

Nom du produit	Grossiste	Fabricant	Numéro de lot
AMOXICILLINE 1g CP DISP	DUOPHARM	Eurogenerique France	SXA567
AMOXICILLINE Arrow 500mg GELULE	DUOPHARM	Arrow générique, France	1073
AMOXI Denk 500MG CP	DUOPHARM	DENK PHARMA Allemagne	18559
IMOX 250mg SP	DUOPHARM	IPCA Inde	JF055001
AMOXICILLINE IBUGEN 125mg SP	DUOPHARM	Ubiterapharma Chine	153131105
AMOXICILLINE 125mg SP	DUOPHARM	BAILLICREAT France	48
AMOXIREX 500mg SP	DUOPHARM	WINTHROP Pays bas	101
AMODEX 500mg GELULE	SODIPHARM	Cipharm, Côte d'Ivoire	471
AMOXICILLINE Arrow 500mg GELULE	SODIPHARM	Arrow générique, France	1074
AMOXI SANDOZ 500mg CP	SODIPHARM	Sandoz, Autriche	EU 2445
BACTOX 500mg GELULE	SODIPHARM	Innotech, France	SZ141
AMOXICILLINE IBUGEN 500mg GELULE	SODIPHARM	Ubiterapharma Chine	153131064
AMOXICILLINE 500mg GELULE	PNA	LAFRAN, France	153131233
AMOXICILLINE SANDOZ 1000mg CP	PNA	Novartis, Suisse	FM8859
HICONCIL 250mg SP	LABOREX	BISTROL MAYER, Italie	5D03662
AMOXICILLINE IBUGEN 500mg GELULE	LABOREX	REYONG, Chine	153131082
BACTOX 125mg SP	LABOREX	Innotech, France	SZ117
BACTOX 500mg GELULE	LABOREX	Innotech, France	SZ142
LINMOX 500mg GELULE	LABOREX	Aganta pharma, Maurice	GH0094
AMOXICILLINE arrow 500mg	LABOREX	Arrow générique, France	1074
AMITRON 500mg GELULE	LABOREX	MENDRECH, Inde	150627
AMITRON 250mg SP	LABOREX	TORLAN, Espagne	140660
IMOX 500mg gel	LABOREX	IPCA, Inde	LM165017
PAN AMOXICILLINE GELULE	LABOREX	PANPHARMA, France	13L050
AMOXI Denk 500MG CP	LABOREX	DENK PHARMA, Allemagne	18558
AMODEX 250mg SP	LABOREX	Cipharm, Côte d'Ivoire	622
AMODEX 500mg GELULE	LABOREX	Cipharm, Côte d'Ivoire	483
AMOXI IBUGEN 250mg SP	LABOREX	REYONG, Chine	153131086
AMOXI IBUGEN 125mg SP	LABOREX	REYONG, Chine	153131083
HICONCIL 500mg GELULE	LABOREX	BRISTOL MYERS, France	5G02844
HICONCIL 500mg SP	LABOREX	BRISTOL MYERS, France	5E03749
HICONCIL 125mg SP	LABOREX	BRISTOL MYERS, France	5D03434
BACTOX 250mg SP	LABOREX	Innotech, France	SZ096
BACTOX 500mg SP	LABOREX	Innotech, France	SZ107
AMOXICILLINE 500mg GELULE	LABOREX	BAILLYCREAT France	FG5725
AMOXICILLINE SANDOZ 500mg GELULU	LABOREX	Sandoz, Autriche	248
OSPAMOX 500mg CP	LABOREX	Sandoz, Autriche	FM3595
OSPAMOX 500mg CP disp	LABOREX	Sandoz, Autriche	FJ5486
OSPAMOX 1g CP DISP	LABOREX	Sandoz, Autriche	FN9576
OSPAMOX 250mg SP	LABOREX	Sandoz, Autriche	ES5383
OSPAMOX 1g CP	LABOREX	Sandoz, Autriche	FK3867
CLAMOXYL 500mg GELULE	LABOREX	GSK, France	2172

La répartition des échantillons selon la forme pharmaceutique est donnée par la figure 4.

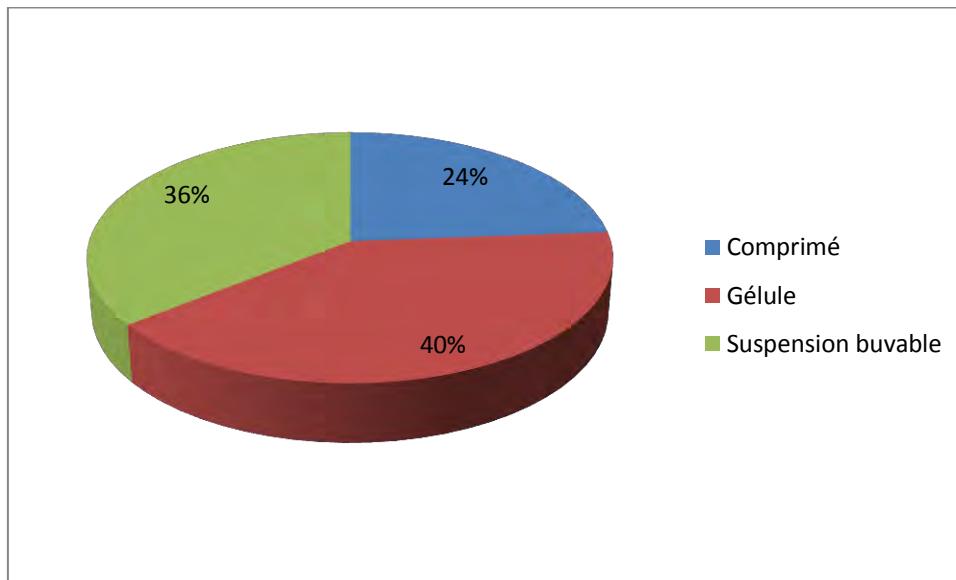


Figure 4 : Répartition échantillons selon la forme galénique

Les figures 5 et 6 nous montrent respectivement la répartition des échantillons selon le fournisseur et le lieu de fabrication.

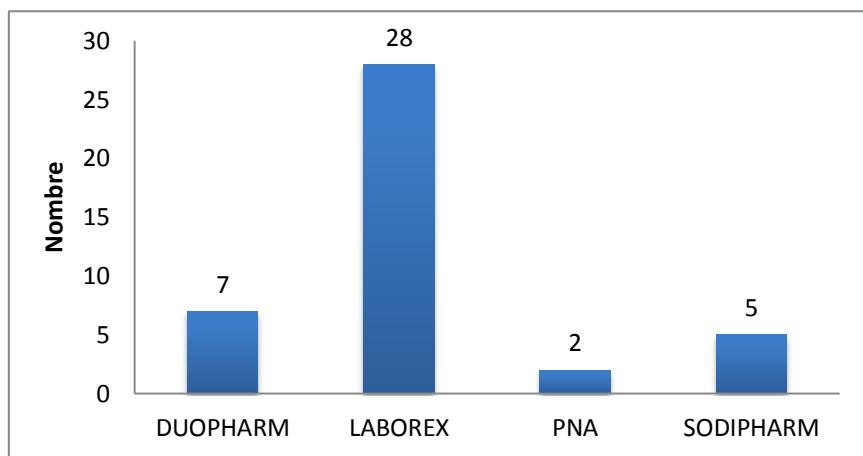


Figure 5 : Répartition des échantillons selon le fournisseur

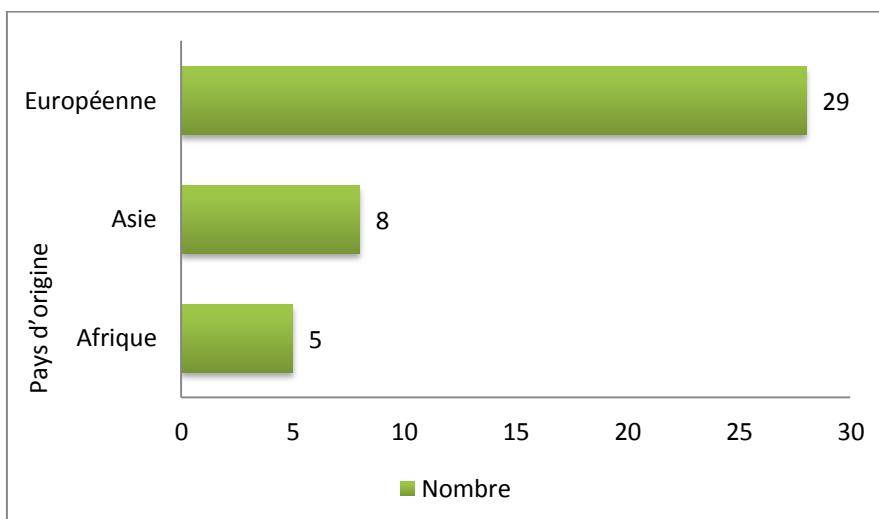


Figure 5 : Répartition des échantillons suivant les zones de fabrication

Tous les échantillons ont été codifiés (tableau V).

Tableau V: Codification des échantillons

Code	Nom du produit	Grossiste	Numéro de lot
AMO479/16	AMOXICILLINE 1g CP DISP	DUOPHARM	SXA567
AMO480/16	AMOXICILLINE arrow 500mg GELULE	DUOPHARM	1073
AMO481/16	AMOXI denk 500MG CP	DUOPHARM	18559
IMO482/16	IMOX 250mg SP	DUOPHARM	JF055001
AMO483/16	AMOXICILLINE IBUGEN 125mg SP	DUOPHARM	153131105
AMO484/16	AMOXICILLINE 125mg SP	DUOPHARM	48
AMO485/16	AMOXIREX 500mg SP	DUOPHARM	101
AMO486/16	AMODEX 500mg GELULE	SODIPHARM	471
AMO487/16	AMOXICILLINE arrow 500mg GELULE	SODIPHARM	1074
AMO488/16	AMOXI SANDOZ 500mg CP	SODIPHARM	EU 2445
BAC489/16	BACTOX 500mg GELULE	SODIPHARM	SZ141
AMO490/16	AMOXICILLINE IBUGEN 500mg GELUL	SODIPHARM	153131064
AMO491/16	AMOXICILLINE 500mg GELULE	PNA	153131233
AMO492/16	AMOXICILLINE SANDOZ 1000mg CP	PNA	FM8859
HIC495/16	HICONCIL 250mg SP	LABOREX	5D03662
AMO496/16	AMOXICILLINE IBUGEN 500mg GELUL	LABOREX	153131082
BAC497/16	BACTOX 125mg SP	LABOREX	SZ117
BAC498/16	BACTOX 500mg GELULE	LABOREX	SZ142
LIN499/16	LINMOX 500mg GELULE	LABOREX	GH0094
AMO500/16	AMOXICILLINE arrow 500mg	LABOREX	1074
AMI501/16	AMITRON 500mg GELULE	LABOREX	150627
AMI502/16	AMITRON 250mg SP	LABOREX	140660
IMO503/16	IMOX 500mg CP	LABOREX	LM165017
PAN504/16	PAN AMOXICILLINE GELULE	LABOREX	13L050
AMO505/16	AMOXI denk 500MG CP	LABOREX	18558
AMO506/16	AMODEX 250mg SP	LABOREX	622
AMO507/16	AMODEX 500mg GELULE	LABOREX	483
AMO508/16	AMOXI IBUGEN 250mg SP	LABOREX	153131086
AMO509/16	AMOXI IBUGEN 125mg SP	LABOREX	153131083
HIC510/16	HICONCIL 500mg GELULE	LABOREX	5G02844
HIC511/16	HICONCIL500mg SP	LABOREX	5E03749
HIC512/16	HICONCIL125mg SP	LABOREX	5D03434
BAC513/16	BACTOX 250mg SP	LABOREX	SZ096
BAC514/16	BACTOX 500mg SP	LABOREX	SZ107
AMO515/16	AMOXICILLINE 500mg GELULE	LABOREX	FG5725
AMO516/16	AMOXICILLINE SANDOZ 500mg GELU	LABOREX	248
OSP517/16	OSPAMOX 500mg CP	LABOREX	FM3595
OSP518/16	OSPAMOX 500mg CP disp	LABOREX	FJ5486
OSP519/16	OSPAMOX 1g CP DISP	LABOREX	FN9576
OSP520/16	OSPAMOX 250mg SP	LABOREX	ES5383
OSP521/16	OSPAMOX 1g CP	LABOREX	FK3867
CLA522/16	CLAMOXYL 500mg GELULE	LABOREX	2172

IV.2. Contrôle galénique

IV.2.1. Inspection visuelle

Le tableau VI nous présente les résultats de l'inspection visuelle des échantillons.

Tableau VI: Résultat de l'inspection visuelle des échantillons.

Echantillons	Inspection visuelle
Gélules	Gélules rouge bordeaux et jaune. Gélules orange et blanc
Comprimés	Rond blanc avec une barre de fractionnement sur une face
Suspension	Poudre cristalline blanche ou légèrement colorée en rose

IV.2.2. Uniformité de masse des gélules

Le test d'uniformité de masse des gélules a abouti aux résultats suivants (Tableau VII).

Tableau VII: Uniformité de masse des gélules

CODE	POIDS MAX (g)	POIDS MIN (g)	POIDS MOYEN (g)	ECART TYPE (g)	CV%
AMO491/16	0,638	0,549	0,593	0,011	1,855
AMO496/16	0,639	0,550	0,594	0,009	1,546
AMO490/16	0,635	0,546	0,591	0,011	1,982
AMO515/16	0,641	0,551	0,596	0,008	1,332

IV.2.3. Uniformité de masse des comprimés

Le test d'uniformité de masse des comprimés a abouti aux résultats suivants (Tableau VIII).

Tableau VIII: Uniformité de masse des comprimés

CODE	POIDS	POIDS	POIDS	ECART	CV(%)
	MAX(g)	MIN(g)	MOYEN(g)	TYPE(g)	
OSP521/16 1000MG	1,499	1,357	1,428	0,010	0,724
AMO488/16 500MG	0,711	0,644	0,677	0,005	0,745
AMO481/16 500MG	0,715	0,647	0,681	0,013	2,045
AMO516/16 500MG	0,711	0,643	0,677	0,005	0,695
AMO505/16 500MG	0,731	0,661	0,696	0,009	1,419
OSP518/16 500MG	0,745	0,674	0,709	0,005	0,781
AMO492/1 1000MG	1,418	1,283	1,350	0,010	0,769
OSP517/16 500MG	0,708	0,641	0,675	0,004	0,699
OSP519/16 1000MG	1,419	1,284	1,351	0,008	0,612

IV.2.4. Test de dissolution des gélules

Les résultats de l'essai de dissolution sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX: Résultats de l'essai de dissolution des gélules

CODE	% DE DISSOLUTION	CV (%)	NORMES USP	CONCLUSION
IMO 503/16	108,8	3,5	$\geq 80\%$	conforme
HIC 510	107,1	4,0	$\geq 80\%$	conforme
AMO 507/16	108,8	2,4	$\geq 80\%$	conforme
AMO 480/16	86,8	3,5	$\geq 80\%$	conforme
PAN 504/16	94,7	4,2	$\geq 80\%$	conforme
AMI 501/16	108,2	2,7	$\geq 80\%$	conforme
AMO 500/16	99,9	1,5	$\geq 80\%$	conforme
bac 489/16	98,8	3,1	$\geq 80\%$	conforme
LIN 499/16	94,6	2,6	$\geq 80\%$	conforme
AMO 486/16	94,4	5,3	$\geq 80\%$	conforme
BAC 498/16	108,3	5,2	$\geq 80\%$	conforme
AMO 487	97,6	5,6	$\geq 80\%$	conforme
AMO 490/16	103,1	2,0	$\geq 80\%$	conforme
CLA 522/16	90,4	4,6	$\geq 80\%$	conforme
AMO 496/16	94,6	2,6	$\geq 80\%$	conforme
AMO 491/16	100,7	3,5	$\geq 80\%$	conforme
BAC 515/16	106,8	3,4	$\geq 80\%$	conforme

IV.3. Identification et dosage de l'amoxicilline par CLHP

IV.3.1. Identification

L'identification l'amoxicilline se fait en comparant le chromatogramme de la substance de référence (Figure 7) avec celui des échantillons (Figure 8).

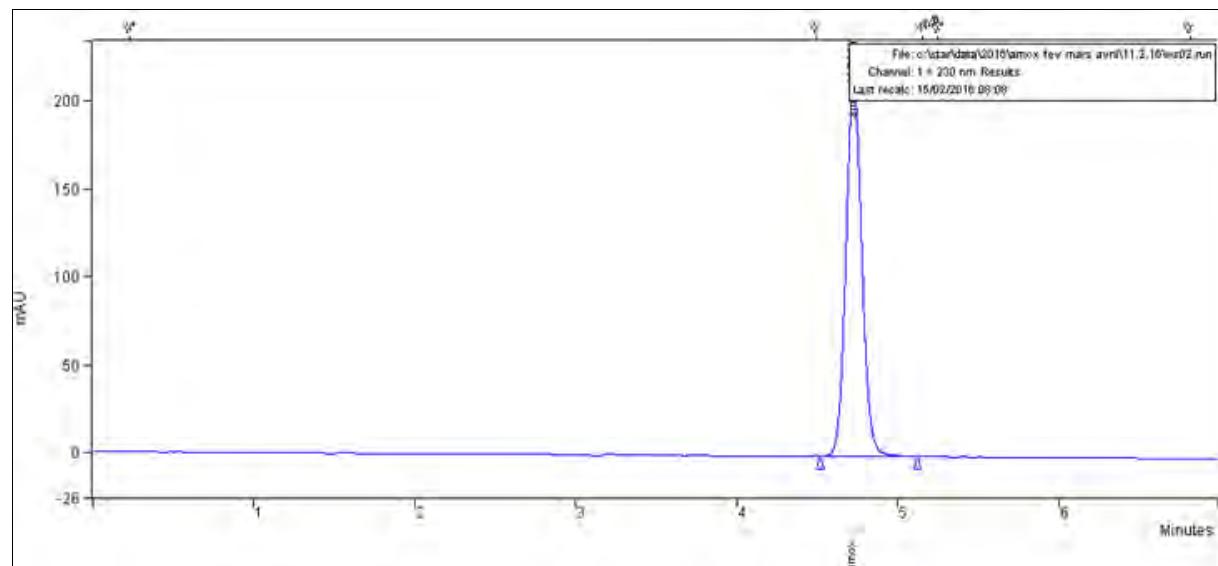


Figure 6 : Chromatogramme du standard de l'amoxicilline

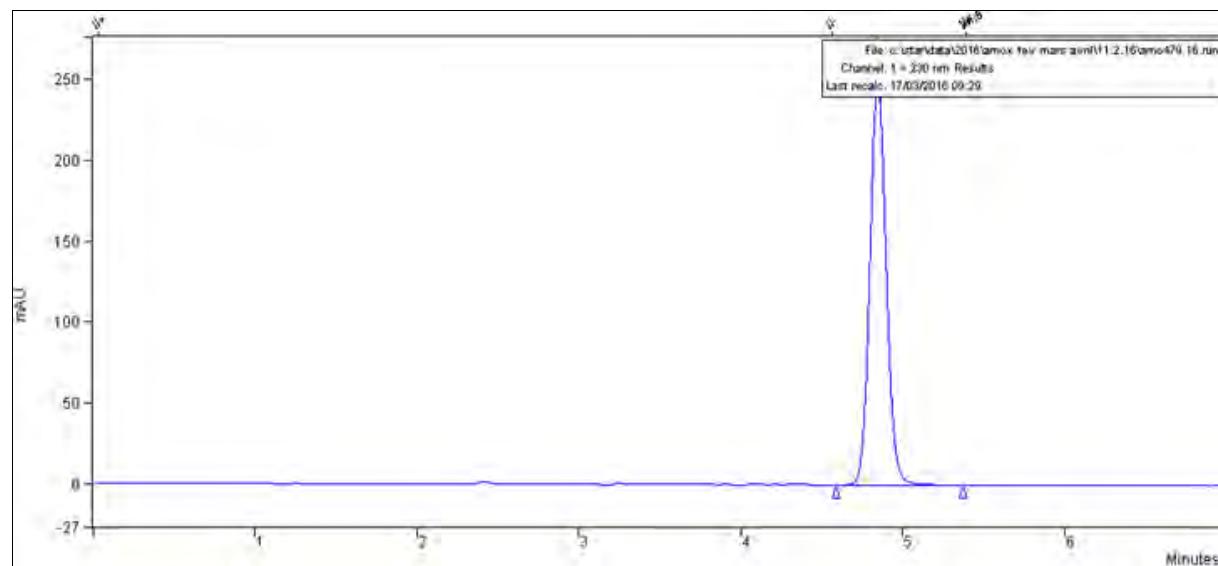


Figure 7 : Chromatogramme d'un échantillon à base de l'amoxicilline

IV.3.2. Dosage

Les résultats du dosage par CLHP sont donnés dans le tableau X.

Tableau X: Résultats du dosage

Code	Recouvrement (%)	CV (%)	Normes (%)	Conclusion
AMO479/16	96,9	1,6	[90-120]	Conforme
AMO480/16	100,1	4,3	[90-120]	Conforme
AMO481/16	95,2	1,2	[90-120]	Conforme
IMO482/16	104,2	3,7	[90-120]	Conforme
AMO483/16	118,7	7,9	[90-120]	Conforme
AMO484/16	103,7	7,8	[90-120]	Conforme
AMO485/16	116,2	1,9	[90-120]	Conforme
AMO486/16	98,9	3,4	[90-120]	Conforme
AMO487/16	97,4	3,6	[90-120]	Conforme
AMO488/16	103,4	12,3	[90-120]	Conforme
BAC489/16	108,0	8,2	[90-120]	Conforme
AMO490/16	101,2	5,8	[90-120]	Conforme
AMO491/16	96,8	0,9	[90-120]	Conforme
AMO492/16	100,9	2,5	[90-120]	Conforme
HIC495/16	111,3	1,6	[90-120]	Conforme
AMO496/16	106,0	3,8	[90-120]	Conforme
BAC497/16	110,9	3,9	[90-120]	Conforme
BAC498/16	113,9	3,9	[90-120]	Conforme
LIN499/16	98,6	3,2	[90-120]	Conforme
AMO500/16	102,1	6,2	[90-120]	Conforme
AMI501/16	103,2	8,1	[90-120]	Conforme
AMI502/16	96,9	2,3	[90-120]	Conforme

**AUDIT DE LA QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DES MEDICAMENTS A BASE D'AMOXICILLINE
COMMERCIALISES AU SENEGAL**

IMO503/16	108,3	2,9	[90-120]	Conforme
PAN504/16	104,2	7,4	[90-120]	Conforme
AMO505/16	104,1	3,3	[90-120]	Conforme
AMO506/16	108,5	4,7	[90-120]	Conforme
AMO507/16	91,5	2,2	[90-120]	Conforme
AMO508/16	108,4	8,7	[90-120]	Conforme
AMO509/16	109,0	12,8	[90-120]	Conforme
HIC510/16	102,8	5,5	[90-120]	Conforme
HIC511/16	99,9	1,5	[90-120]	Conforme
HIC512/16	99,4	3,8	[90-120]	Conforme
BAC513/16	104,3	5,0	[90-120]	Conforme
BAC514/16	97,9	0,3	[90-120]	Conforme
AMO515/16	98,5	2,8	[90-120]	Conforme
AMO516/16	96,4	6,3	[90-120]	Conforme
OSP517/16	103,5	5,6	[90-120]	Conforme
OSP518/16	102,4	2,4	[90-120]	Conforme
OSP519/16	102,7	6,7	[90-120]	Conforme
OSP520/16	109,9	2,5	[90-120]	Conforme
OSP521/16	103,5	5,9	[90-120]	Conforme
CLA522/16	102,1	7,8	[90-120]	Conforme

V. DISCUSSION

Dans ce travail, nous nous sommes proposés de réaliser le contrôle des génériques d'amoxicilline dans le cadre du suivi de la qualité. Nous avons donc prélevé 42 échantillons dont 10 comprimés, 15 suspensions buvables et 17 gélules au niveau de 4 grossistes répartiteurs au Sénégal.

Les conditionnements primaire et secondaire portaient toutes les informations obligatoires exigées par les bonnes pratiques de fabrication. L'analyse visuelle de la poudre portant sur les critères d'odeur et de couleur a donné une poudre blanche, cristalline avec une odeur caractéristique de l'amoxicilline. Tous les médicaments étaient conformes du point de vue de l'aspect des gélules, de la couleur et l'odeur de la poudre. L'étude des caractères organoleptiques n'a révélé aucun signe apparent de dégradation. Ces résultats concordent avec ceux d'AGBASSI qui avait trouvé les mêmes résultats sur 10 échantillons des officines de Côte d'Ivoire [20].

L'inspection visuelle correspond aux exigences des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cela semble montrer que tous les échantillons de notre étude sont passés par le circuit normal d'approvisionnement car GUEYE a trouvé au Sénégal que près de 67% ($n=34$) des antibiotiques du secteur illicite présentaient une non-conformité concernant l'étiquetage avec absence de l'adresse du fabricant et/ou du numéro de lot [2].

La détermination du poids moyen et des variations des poids effectuée sur les gélules et comprimés a montré que des échantillons collectés présentaient des variations de poids conformes aux normes généralement admises par les pharmacopées, c'est-à-dire, $\pm 7,5\%$ pour les gélules de poids moyen compris entre 300 mg et plus et $\pm 5\%$ des comprimés de poids $>250\text{mg}$ [18].

L'uniformité de masse des gélules et des comprimés est donc conforme à la norme. Ainsi, notre étude nous permet de constater l'absence de variations importantes de poids qui pourraient entraîner des variations de dosage (sous ou surdosage). Cette uniformité de masse confirme en partie la qualité de l'amoxicilline du circuit formel.

La dissolution est un élément qui joue sur la biodisponibilité du médicament. Ainsi, une gélule ou un comprimé qui ne répond pas aux normes de dissolution aura forcément une biodisponibilité faible même avec un bon dosage. L'essai de dissolution de toutes les gélules de notre échantillonnage était conforme avec une libération rapide de plus de 80 % en 60 min (86,8 % à 108,8 %). La libération de l'amoxicilline était donc complète.

Le terme PA désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques. Il est donc le composant essentiel du médicament car la présence du PA est indispensable pour l'obtention d'un effet thérapeutique. Dans notre étude, tous les échantillons d'amoxicilline ont présenté un temps de rétention conforme à celui de l'amoxicilline de référence. L'identification est donc conforme selon les spécifications de l'USP 36 qui recommande une différence de temps de rétention entre les échantillons et leurs standards $\leq 2\%$ [21].

Le dosage du PA garantit l'innocuité du médicament car la différence entre un médicament et un poison est la dose [22]. On ne peut donc pas parler de médicaments quand il y a un sous dosage encore moins quand on fait face à un surdosage. Le sous dosage des antibiotiques est source de phénomènes de résistance qui mettent en péril les acquis de l'antibiothérapie dans nos pays en développement.

Le dosage des gélules, comprimés et suspensions buvables d'amoxicilline a été réalisé avec la chromatographie liquide à haute performance. Ce dosage a permis de déterminer les teneurs en amoxicilline dans tous les échantillons analysés. Ce dosage a montré que les échantillons ont des teneurs en amoxicilline qui sont normales car elles appartiennent à l'intervalle de conformité qui est de [90 à 120 %]. Ce résultat est similaire à celui d'AGBASSI [20] qui avait trouvé 100 % d'échantillons conforme et aucune trace d'impuretés dans les échantillons. Par contre le Réseau Pharmaceutique Œcuménique qui a trouvé dans une des études que 83 des 92 échantillons (soit 90,21 %) étaient en observance complète avec les exigences de la pharmacopée [23].

CONCLUSION

L'amoxicilline étant l'un des médicaments essentiels les plus utilisés au Sénégal et même dans le monde entier il est donc indispensable d'effectuer les différents contrôles avant et après l'autorisation de mise sur le marché, pour non seulement vérifier la qualité mais aussi la constance de la qualité de ces médicaments. C'est pourquoi, dans le cadre des activités de recherche du LNCM axées sur le thème général de la Qualité des Médicaments Essentiels Génériques, nous avons analysé 42 échantillons de génériques d'amoxicilline ayant déjà l'AMM au Sénégal.

Cette évaluation a été réalisée par l'étude des différents paramètres qui sont :

- l'inspection visuelle : l'apparence de la poudre ; des comprimés et gélules ; conditionnement primaire et secondaire
- l'uniformité de masse des gélules et comprimés
- l'essai de dissolution
- la présence et la teneur en principe actif : identification et dosage de l'amoxicilline.

A l'issu de ces analyses, tous les échantillons ont montré :

- à l'inspection visuelle 100 % de conformité
- à l'essai d'uniformité de masse 100 % de conformité
- à l'essai de dissolution (86,8 % à 108,8 %).
- la présence de l'amoxicilline avec les teneurs suivantes :
 - ❖ Comprimés [95,2 % -104,1 %]
 - ❖ Gélules [91,5 % -113,9 %]
 - ❖ Suspensions buvables [96,9 % -118,7 %]

Tous les échantillons de notre étude sont conformes à 100% selon les pharmacopées européennes et américaines (90%-120%).

Ce travail donne une idée assez claire sur la qualité de l'amoxicilline avec 100 % de conformité.

Nous pouvons donc dire que l'utilisation de l'amoxicilline du secteur formel est garant d'un résultat thérapeutique.

Cependant, lors de la conservation de l'amoxicilline, des produits de dégradation ou des substances apparentées à l'amoxicilline, pourraient apparaître dans le produit. D'autres études devront donc être orientées dans le sens de la stabilité ainsi qu'au dosage des produits de dégradation.

Il faudra aussi entreprendre des études sur d'autres antibiotiques d'usage courant en vue de garantir à nos populations une antibiothérapie de qualité et ainsi limiter la progression des germes résistants.

La santé du patient passant obligatoirement par la qualité du médicament, il est donc inadmissible d'accepter l'incertitude touchant la qualité et surtout la sécurité d'emploi des produits du secteur informel que nos populations, face à des difficultés socio-économiques, utilisent pour se soigner.

Face à une telle situation, il est d'une grande urgence de trouver des solutions adéquates afin de limiter ce fléau.

Pour cela, il serait donc important de :

- Mener des campagnes de sensibilisation pour conscientiser les populations sur les dangers d'un usage inconsidéré des médicaments ;
- Renforcer les efforts déjà entrepris pour mettre le médicament essentiel de qualité à la portée de tous (des systèmes de couverture sociale) ;
- Doter le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments de moyens matériels et juridiques afin qu'il puisse jouer son rôle de police d'Etat dans le cadre des médicaments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **LOPEZ A D.** Causes de décès : évolution de la morbidité mondiale vers 1985.
Rapport trimestriel des statistiques sanitaires mondiales 1990.
2. **GUEYE A K.** Contrôle de la qualité des antibiotiques vendus au Sénégal.
Thèse de pharmacie. Université Cheikh Anta Diop, 2007,N°46003.
3. **DIOP A, SARR SO, DIOP YM, NIANG AA,NDIAYE B.** Contrôle de la qualité du cotrimoxazole utilisé au Sénégal. Thérapie, 2008, 63 (5): p 405-408.
4. **OMS.** Vaincre la résistance antimicrobienne,OMS Genève 2002.
5. **WIKIPEDIA:Antibiotique.** <http://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique>
(consulté le 10 Mai 2016).
6. **MOULIN M; COQUEREL A.** Abrégé pharmacologie ; Deuxième Edition Masson, 2002, p 163-305.
7. **SPRATT B. et Microbial Genetics Group, School of Biological Sciences, Uniwersity of Sussex.** Penicillin binding proteins and the future of bêta-lactam antibiotics. J. Gen. Microbiol.1993, 129 : p 1247-1260.
8. **PHARMAETUDES:Betalactames.**
http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/24-beta_lactamines.pdf. (Consulté le 30/05/16).
9. **PHARMACOPEE Européenne.** 6 tome 1, édition 2007. p 1282-1284.
10. **ANSM.** http://fr.wikipedia.org/wiki/Contr%C3%B4le_qualit%C3%A9
(Consulté le 12 février 2016).

- 11. ICH Harmonized Tripartite Guideline.** International Conference of Harmonization of Technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for Good Clinical Practice. Current Step 4 version. Dated 10 June 1996.
- 12. WONDEMAGEGNEHU E.** Counterfeit and substandard drugs in Myanmar and Vietnam. Geneva, Switzerland WHO, 1999.
- 13. MEDICRIME.** Les faux médicaments, un crime contre les plus pauvres. Appel de Cotonou le 12 octobre 2009. http://www.dauphine.fr/fileadmin/mediatheque/Communication/CP/medicrime_dossier.pdf (consulté le 14/06/2016).
- 14. PRADEAU D.** Analyse pratique du médicament. Eminter.1992 ; p 45-65.
- 15. PROGNON P., LEBELLE A.V., TAUBURET A.M.** Démarche méthodologique en analyse pharmaceutique. L'analyse pharmaceutique du médicament. Cachan(France) : Ed. Med. Int.2002.p 66-114.
- 16. PHARMACOPEE Française.** 10ème éd. V. 5. 1 et V. 5. 2. Paris : Masson, 1983.
- 17. LNCM :** Procédure interne de la maîtrise des travaux d'essais non conformes.
- 18. PHARMACOPEE Européenne.** 7.0 tome 1, édition 2011 : p 265.1161.
- 19. USP : United States Pharmacopeia** 36 NF 31 volume 2, 2013 U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
- 20. AGBASSI Y J P.** Recherche et dosage des substances apparentées, des impuretés ou produits de dégradation dans les génériques d'amoxicilline sous forme de gélules. Thèse de pharmacie. Université Cheikh Anta Diop, 2011 ; N°47621.

21. PHARMACOPEE Européenne 6 tome 1 édition 2007. p 649 et759.

22. MONTAGNAC E. Toxicologie- Pharmacodépendance- Iatrogénie.
www.ifpvps.fr/IMG/ppt/TOXICOLOGIE_PHARMACODEPENDANCE.pdf
(Consulté le 14/06/16).

23. WYCLIFFE N. Tests volontaires de la qualité de médicaments fournis par les institutions membres de l'EPN. Volume 10 : - octobre 2010 Numéro 1, p12-13.

Audit de la qualité physico-chimique des médicaments à base d'amoxicilline commercialisés au Sénégal.

RESUME

But : Le but de notre étude était d'évaluer la qualité physico-chimique des médicaments à base d'amoxicilline commercialisés au Sénégal.

Résultats : Les antibiotiques non conformes posent des problèmes d'efficacité thérapeutique au niveau de l'individu, mais aussi un sérieux problème de santé publique.

Il s'agit d'une étude expérimentale couvrant une période de 3 mois, allant de Décembre 2015 à Mars 2016 et qui consiste à évaluer la qualité des génériques d'amoxicilline. Elle s'est déroulée au LNCM.

Nos objets d'essai, 42 au total étaient composés de : 10 comprimés de 1000 mg et 500 mg, 17 gélules de 500 mg, 15 suspensions buvables de 500 mg ; 250 mg et 125 mg.

Le contrôle qualité de ces génériques d'amoxicilline s'est résumé à : l'inspection visuelle, l'uniformité de masse, l'essai de dissolution ; l'identification et le dosage. A l'issu de ces analyses tous les échantillons ont montré : à l'inspection visuelle 100 % de conformité ; à l'essai d'uniformité de masse 100 % de conformité ; à l'essai de dissolution tous >80% (86,8 % à 108,8 %). La présence de l'amoxicilline avec les teneurs suivantes : Comprimés [95,2 % -104,1 %] ; Gélules [91,5 % -113,9 %] et Suspensions buvables [96,9 % -118,7 %]. Tous les échantillons de notre étude sont conformes à 100% selon les pharmacopées européennes et américaines (90%-120%).

Conclusion : L'amoxicilline étant l'un des médicaments essentiels les plus utilisés au Sénégal et même dans le monde entier, des différents contrôles s'imposent avant et après l'autorisation de mise sur le marché, pour non seulement vérifier la qualité mais aussi la constance de la qualité de ces médicaments.

Mots clés : Contrôle de qualité, Amoxicilline, Sénégal.

Auteur : SAYE Dalané Bernadette COULIBALY

Encadrant : Serigne Omar SARR