

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. Mira–Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Microbiologie

Filière : Sciences biologiques

Option : Génie Biologique



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

Master

Thème

**Contrôle microbiologique et physico-chimique
d'une formule sèche d'un antibiotique**

Présenté par :

ATOUI Sonia et MIDOUNA Ibtissem

Soutenu le : 24/06/2017 à 09h00

Devant le Jury composé de :

Mr. BENDJEDDOU.K

MCB

President

Mr. KECHA.M

Professeur

Encadreur

Mr. MOUSSAOUI.B

MAA

Examineur

Année Universitaire : 2016/2017

Remerciements

*On remercie **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mr. KECHA Mouloud**, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait **Mr. MOUSSAOUI Bilal** en étant président du jury et **Mr. BENDJEDDOU Kamel** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Il nous est très agréable d'exprimer nos très vifs remerciements à :

***Mr. BOUKERROUI Abdelhamid**, pour son aide et soutien.*

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

*Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin principalement à **Melle. Benbara Saida**, tout l'effectif du laboratoire de génie pharmaceutique et celui du laboratoire de microbiologie appliquée.*

Dédicaces

*A l'homme de ma vie, **Papa** que j'aime. A la lumière de mes jours, **Mama** que j'adore, qui sont mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ceux qui s'ont toujours sacrifiés pour me voir réussir, que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence en ce jour. A mes frères **Sid-Ali, Khalil et Yacine**, et mes sœurs **Nor-El-Houda et Lina**, je dédie ce travail dont le grand mérite leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.*

*A ma camarade **Sonia** et à toute sa famille.*

*A mes chères amies **Bissou et Asma**.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures spécialement **Abd-El-Aziz et Bilal**, mes aimables amis, collègues d'étude, et frères de cœur.*

Ibtissem

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail, le fruit des cinq ans d'étude à :

Mes plus chers au cœur : mon père et ma mère.

Ceux qui partagent ce bonheur avec moi : Mes frères : Abdlouhab et Mokhtar, mes sœurs Nadjet et son mari, Nawel, ma belle-sœur Souad, mon neveux Amir et mes nièces Maria et Romaiassa.

Mon oncle Saadi et toute sa famille.

*Mes proches sans exception. Les membres de la famille **ATOUI**.*

Ma camarade : Ibtissem et sa famille.

Mes copines : Yamina, Kahina et Sonia.

Mes amis : Fouzia, Kamilia, Chahira, Fawzi, Amir, Hamza et Moumouh.

Tous mes enseignants sans exception.

Le personnel du laboratoire De Microbiologie et les doctorants.

Toute ma promotion GB2017.

Sonia

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ATB : Antibiotique.

BCPL : Bouillon Lactosé au Pourpre de Bromocrésol.

BMH : Bouillon Muller Hinton.

CMB : Concentration Minimale Bactéricide.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

FTAM : Flore Totale Aérobie Mésophile.

GC : Giolitti Cantoni.

GN : Gélose Nutritive.

ISO : Organisation Internationale de Normalisation.

MH : Muller Hinton.

MS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PLP : Protéine Liant Pénicilline.

SFB : Bouillon Selinite F.

SM : Solution Mère.

SS : Salmonella Shigella.

TSE : Tryptone Sel Eau.

UFC : Unité Formant Colonie.

VRBG : Gélose Glucosée Biliée au Cristal Violet et au Rouge neutre.

Listes des figures

Figure 1 : Structure Chimique du noyau β -lactame.....	04
Figure 2 : Structure chimique des pénicillines.....	05
Figure 3 : La structure chimique de l'amoxicilline.....	06
Figure 4 : Dénombrement des germes du témoin.....	17
Figure 5 : Spectrophotomètre IR(ATR).....	20
Figure 6 : Friabilimètre.....	21
Figure 7 : Appareil de délitement.....	22
Figure 8 : Mesure de pH.....	22
Figure 9 : Spectre IR qui montre les principaux groupements fonctionnels impliqués dans la structure de l'Amoxypen.....	26

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les différents groupes des pénicillines.....	06
Tableau 2 : La gamme de CMI.....	16
Tableau 3 : Résultats du dénombrement des germes.....	23
Tableau 4 : Résultats de la recherche des germes.....	23
Tableau 5 : Résultats de l'antibiogramme.....	23
Tableau 6 : Résultats de la standardisation de l'inoculum des deux souches de référence (cibles).....	24
Tableau 7 : Résultats du test de détermination de la CMI.....	24
Tableau 8 : Résultats de dénombrement du témoin.....	25
Tableau 9 : Fréquences des groupements fonctionnels obtenues à partir des vibrations du spectre d'IR.....	26
Tableau 10 : Temps de délitement.....	27

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Sommaire

Introduction.....01

Partie théorique

Chapitre I: Généralités sur les antibiotiques.....02

1-Définition des antibiotiques.....03

2-Classification.....03

2-1-Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi.....04

2-2-Les β -lactamines.....04

2-2-1-Structure.....05

2-2-2-Mode d'action.....05

2-3-Les pénicillines.....06

Chapitre II : Contrôle de la qualité pharmaceutique.....10

1-Définition du contrôle de la qualité.....10

2-But du contrôle de la qualité.....10

3-Contrôle de la qualité d'un médicament.....11

3-1-Contrôle microbiologique.....11

3-2-Contrôle physico-chimique.....11

3-3-Toxicité.....12

Partie pratique

Matériel et méthodes.....13

1-Matériel et Appareillage.....13

1-1-Matériel13

1-1-1-Matériel biologique	13
1-1-2-Matériel consommable	13
1-2-Appareillage	13
2- méthodes	13
2-1 Echantillonnage.....	13
2-2-Contrôle microbiologique.....	13
2-2-1-Préparation de la solution mère.....	14
2-2-2-Préparation des dilutions	14
2-2-3-Ensemencements.....	14
2-2-4-Test d'activité.....	15
2-2-5-Détermination de la CMI et de la CMB	16
2-3-Contrôle physico-chimique.....	21
2-3-1-Détection des groupements fonctionnels de l'Amoxypen par spectroscopie IR.....	21
2-3-2-Taux de friabilité	21
2-3-3-Test de délitement.....	22
2-3-4-Acidité/Alcalinité.....	23
Résultats et discussion.....	24
1-Contrôle microbiologique.....	24
2-Contrôle physico-chimique.....	27
Conclusions et perspectives.....	30

Introduction

Introduction

La qualité des médicaments est un des soucis majeurs des professionnels des services de santé et des patients, elle se définit par la maîtrise de l'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau d'exigences satisfaisantes. Afin d'atteindre cette qualité, il faut évaluer les risques microbiologiques (liés à la présence de pathogènes) et physico-chimiques (liés aux modifications des caractères physico-chimiques spécifiques) dans les médicaments. En effet, ceci constitue un grand risque pour les patients et un défi pour les responsables de la sécurité sanitaire (Lanet., 1991).

Les industries pharmaceutiques doivent maîtriser les propriétés physico-chimiques de leurs produits et les bio-contaminations dans le contexte général de la sécurité et de l'efficacité des médicaments (Scriban., 1999).

Le contrôle microbiologique et physico-chimique a évolué avec l'évolution de la biotechnologie. Il est présent tout au long de la chaîne de production et au niveau du produit fini pour répondre aux exigences réglementaires aux normes observées par l'industrie (Scriban., 1999).

Ce document est subdivisé en deux parties :

- Théorique, dans laquelle on distingue deux chapitres : Le premier traite des généralités sur les antibiotiques; Le second est consacré au contrôle de la qualité pharmaceutique.
- Pratique, dans laquelle on a traité les aspects relatifs au contrôle de la qualité pharmaceutique de l'antibiotique (fabriqué par SAIDAL) le plus prescrit par les médecins de la ville de Bejaia (après enquête sommaire au niveau des pharmacies) qui est l'Amoxypen ®1g. Enfin on termine avec une conclusion, où nous montrons les apports de ce travail ainsi que les résultats obtenus et les perspectives.

Partie

Théorique

Chapitre I

Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques

Un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (Gauroud., 2012).

Il est composé de :

- **Principe(s) actif(s) :** C'est la substance responsable de l'effet pharmacologique du médicament.
- **Excipient(s) :** C'est une substance ou un mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie et qui permettent de faciliter l'emploi du médicament et de fabriquer la forme galénique souhaitée. Ils n'ont pas de propriétés pharmacologiques et ne doivent pas interagir avec le principe actif (Hallouët., 2016).

Les médicaments sont présentés sous différentes formes pharmaceutiques (liquide, solide et semi-solide) selon les voies d'administration (Touitou., 2007). Ils sont aussi repartis en plusieurs classes thérapeutiques (Piéri et Rézepter., 1991).

- Du système Cardio-vasculaire.
- De la coagulation.
- Antiasthmatiques.
- Anti-infectieux.
- Anti-inflammatoires.
- Antiallergiques.
- De la gastroentérologie.
- Normolipémiants.
- Antidiabétiques.
- Antigoutteux.
- Psychotropes.
- Hypnotiques.

- Antiépileptiques.
- Antiparkinsoniens.
- Analgésiques.
- Anticancéreux.
- Antiparasitaires.
- Contraceptifs oraux.
- Gammaglobulines.
- Antibiotiques.

Si l'organisme est atteint d'une infection, il est souvent capable d'éliminer le microorganisme responsable de cette infection par l'intermédiaire d'une réaction du système immunitaire, sans que des symptômes de maladie se manifestent. Lorsque les microorganismes se multiplient vite, ils échappent aux défenses de l'hôte et déclenchent une maladie infectieuse accompagnée de signes inflammatoires. Il faut des substances qui affectent ce microorganisme et empêchent donc sa multiplication ultérieure mais qui cependant ne doivent pas toucher les cellules de l'organisme (Bergogne et Dellamonica., 1999).

1-Définition des antibiotiques :

Le terme antibiotique fut introduit en 1941 par S. A. Waksman pour définir toute substance chimique produite par des microorganismes qui, à l'état de solution diluée a le pouvoir d'interférer avec la croissance d'un autre microorganisme. Cette définition excluait les préparations synthétiques et les substances antimicrobiennes produites par les plantes et autres organismes multicellulaires.

La définition moderne du terme a été étendue à tout composé naturel (d'origine microbienne, animale ou végétale), de synthèse ou de demi-synthèse (Paolozzi et Cloud., 2015). qui tue ou inhibe la croissance d'un microorganisme (Madigan et Martinko., 2007). et qui n'a pas de toxicité pour l'hôte (Bryskier., 1999). ainsi qu'à des composés ayant une activité anti-tumorale (Paolozzi et Cloud., 2015).

2-Classification :

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères dont: la nature chimique, le mécanisme et le spectre d'action. La classification des antibiotiques en tenant compte du

spectre antimicrobien ne paraît pas être la meilleure en raison de l'évolution de la résistance bactérienne. La classification chimique permet de classer les antibiotiques en groupes assez homogènes mais éloignés des objectifs cliniques. Enfin, celle basée sur le mécanisme d'action rend compte des propriétés particulières de chaque groupe d'antibiotiques (Walsh., 2000).

Nous pouvons distinguer plusieurs familles, elles-mêmes divisées en plusieurs classes à savoir, les aminoglycosides, les β -lactamines, les céphalosporines, les chloramphénicol, les glycopeptides, les lincomycines, les macrolides, les quinolones, les sulfamides, les tétracyclines, les antibiotiques peptidiques, les dérivés de dicétopipérazines, les peptides cycliques, etc... (Smaoui., 2010).

2-1-Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi :

Les antibiotiques les plus sélectifs sont ceux qui interfèrent avec la synthèse de la paroi bactérienne, ils ont un indice thérapeutique élevé car leur cible n'existe pas dans les cellules eucaryotes (Prescott et *al.*, 2013).

Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi sont bactéricides et agissent seulement sur les germes en phase active de multiplication (phase exponentielle). Ainsi lorsque les bactéries, en voie de croissance sont traitées par des antibiotiques qui ont comme cible la synthèse de la paroi, cette dernière est arrêtée. Les cellules continuent de croître tandis que la paroi s'amenuise progressivement, elles s'allongent puis finissent par éclater en absence de barrière osmotique (Meyer et *al.*, 2008).

Trois familles sont concernées : les β -lactamines, les glycopeptides et les fosfomycines.

2-2-Les β -lactamines :

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotique la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. La grande variété de leurs modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations, depuis plus de 60 ans (Cavallo et *al.*, 2004).

2-2-1-Structure :

La structure de base des β -lactamines est le noyau azétidinone ou β -lactame qui contient la structure carbonyle lactame laquelle est indispensable pour l'activité des molécules. Sur cette structure est fixé un cycle penta-atomique saturé (pénème), insaturé (pénème) ou hexa-atomique (céphème). Le noyau azétidinone seul (β -lactamine monocyclique) peut être substitué, et en fonction des substituants de l'atome d'azote, il est possible de distinguer les monobactames, les monocarbames, les monophosphatames ou autres hétérocycles, etc... Actuellement du fait de la complexité de ce groupe, il est dénommé monolactame (Bryskier., 1999).

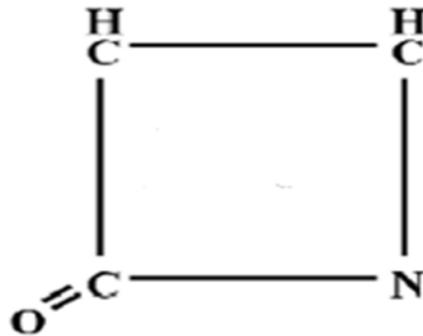


Figure 1 : Structure chimique du noyau β -lactame (Madigan et Martinko., 2007).

2-2-2-Mode d'action :

L'action des β -lactamines sur une bactérie passe par trois étapes :

❖ Pénétration :

Le passage des β -lactamines à travers de la membrane cellulaire externe s'effectue au moyen d'un système de protéines transmembranaires ou porines.

❖ Attachement à une molécule cible :

Les cibles dans le cas β -lactamines, sont situées au niveau du feuillet interne de la membrane cellulaire qui sont les Protéine Liant Pénicilline "PLP ". Ces dernières jouent un rôle dans le métabolisme de structure de la paroi.

❖ Perturbation d'une fonction bactérienne essentielle :

Les β -lactamines exercent des effets différents sur les cellules bactériennes :

- Inhibition de la division cellulaire.
- Lyse cellulaire.
- Changement de la forme.

Les bactéries ayant une même CMI peuvent ainsi se comporter différemment en présence de β -lactamine :

- Inhibition rapide et réversible de la croissance.
- Perte rapide de viabilité associée à une lyse (Rahal et *al.*, 1984).

2-3-Penicillines :

Les pénicillines appartiennent à la famille chimique des β -lactamines. Chez les pénicillines, le cycle beta lactame (amide interne provenant de l'élimination d'une molécule d'eau entre un groupe acide et un amide de la même molécule) est associé à un cycle thiazolidine formant un cycle péname. Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivées qui se distinguent par leur pharmacocinétique, leur stabilité, le spectre antibiotique et la résistance aux β -lactamases. La fonction carboxylique peut être transformée en carboxylate (ce qui conduit à des composés plus solubles) et permet l'obtention d'esters (Etienne et Faure., 2015).

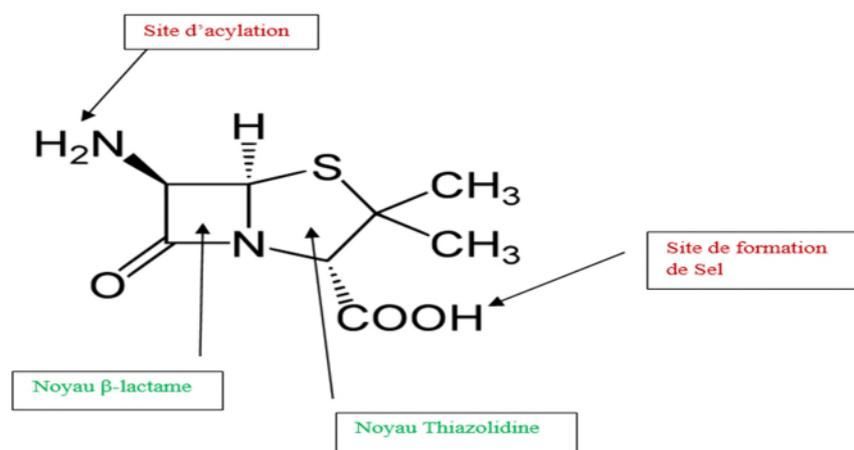


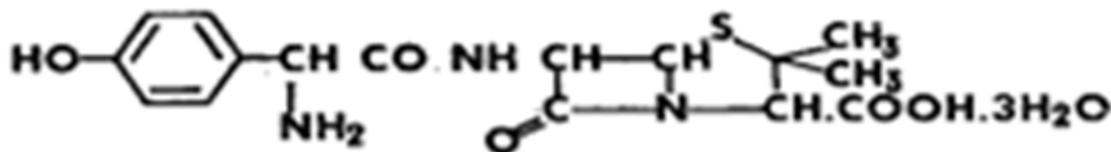
Figure 2 : Structure chimique des pénicillines (Etienne et Faure., 2015).

Selon la nature des substituants de l'acide 6-aminopénicillanique, on distingue six groupes de pénicillines :

Tableau 1 : Les différents groupes des pénicillines (Etienne et Faure., 2015).

Groupe	Caractéristique
Les pénicillines A	Appelées aussi aminobenzopénicillines (ampicilline, amoxicilline), sont acido-résistantes et présentent un spectre élargi .l'amoxicilline a une très bonne biodisponibilité par voie orale.
Les pénicillines G	Sensible aux pénicillinases, elle est détruite par le suc gastrique (acidosensible), qui rendrait sa biodisponibilité très médiocre, est uniquement administrée par voie injectable.
Les pénicillines M	On trouve dans ce groupe l'oxacilline et la cloxacilline qui sont acido-résistantes.
La carboxypénicilline	Réservée à l'usage hospitalier qui, outre le spectre de l'ampicilline, agit sur les entérobactéries hospitalières et les Pseudomonas ticarcilline-sensibles.
L'amidinopénicilline= pivmecillinam	
La pénicilline V	Elle est stable en milieu acide gastrique (acido-résistante).

➤ **Amoxicilline :**

**Figure 3** : Structure chimique de l'amoxicilline (Rolinson., 1974).

C'est un antibiotique, antibactérien bactéricide de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines A ou aminopénicillines.

Ce médicament est utilisé dans le traitement des infections dues aux germes définis comme sensibles (*Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus fecalis*, *L.monocytogenes*, *Clostridium sp*, *Actinomyces*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Treponema*) notamment dans leurs manifestations (Dictionnaire SAIDAL., 2005)

- Pneumopathies aiguës ;
- Surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques ;
- Infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques ;
- Infections urinaires ;
- Infections génitales masculines et infections gynécologiques ;
- Infections digestives et biliaires ;
- Maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...)

PHARMACOCINÉTIQUE :

❖ Absorption :

Prise par voie orale, il est résorbé environ à 80 %. Cette résorption n'est pas influencée par la présence d'aliments.

❖ Distribution :

Le pic sérique, 2 heures après la prise, atteint un taux de 7 à 10 µg/ml pour une prise de 500 mg et de 13 à 15 µg/ml pour une prise de 1 g.

Les taux sériques augmentent avec la dose. Chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales, la demi-vie est de 1 heure en moyenne.

Diffusion dans la plupart des tissus et milieux biologiques : présence d'antibiotique à taux thérapeutiques constatée dans les sécrétions bronchiques, les sinus, le liquide amniotique, la salive, l'humeur aqueuse, le liquide céphalo-rachidien, les séreuses, l'oreille moyenne.

L'amoxicilline a une bonne diffusion dans les amygdales, fonction des concentrations sériques : entre 1,5 et 3 heures après la prise de 1 gramme chez l'adulte, les concentrations amygdaliennes sont en moyenne de 3 à 4 µg/g.

Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Taux de liaison aux protéines : 17 %.

❖ **Biotransformation :**

L'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en l'acide pénicilloïque correspondant. On retrouve environ 20 % de la dose administrée sous cette forme dans les urines.

❖ **Excrétion :**

La partie absorbée est excrétée sous forme active :

- Dans les urines, en grande partie (en 6 heures environ, 70 à 80 % de la dose absorbée) ;
- Dans la bile (5 à 10 %).

Chapitre II

Chapitre II : Contrôle de la qualité pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les utilisateurs à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de l'entreprise. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des domaines de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique (Anonyme., 2001).

1-Définition du contrôle de la qualité :

Selon l'ISO8402, la qualité est « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client ».

A partir de la définition précédente, le contrôle de la qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client.

Le contrôle de la qualité est similaire, mais pas identique, à l'assurance de la qualité. Cette dernière est définie comme étant « l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité ». Elle doit donner confiance au client, dans sa capacité à satisfaire régulièrement ses besoins, mais aussi à sa direction, dans sa capacité à maintenir la qualité (Feirberg., 1999).

2-But du contrôle de la qualité :

Le contrôle de la qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tous laboratoires de biologie, le contrôle permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique (Vadeville., 1983).

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais coûteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs, et les contrôles de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué répond aux normes homologuées et/ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent (Anonyme., 1997).

Le contrôle de la qualité permet de savoir si les produits ou les services vendus par une entreprise sont conformes (Fiche 2 Web., Consulté le 26/04/2017).

- Aux exigences du marché.
- A la demande du client.
- Aux législations.
- Au cahier des charges de l'entreprise.

Il contrôle :

- Les composants d'un produit ou la matière première dès la réception.
- La production en cours de réalisation.
- Les produits finis.

Cette opération permet ainsi de déterminer si les produits fabriqués sont :

- Conformes.
- Non-conformes mais avec possibilité de correction.
- Non-conformes et devaient être détruits.

3-Contrôle de la qualité d'un médicament :

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs (Anonyme., 1998).

3-1-Contrôle microbiologique :

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement (Scriban., 1999).

3-2-Contrôle physico-chimique :

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (Taux de friabilité, acidité/alcalinité, dissolution, dessiccation). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée

(analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles) (Albert et *al.*, 1974).

3-3-Toxicité :

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aigüe et chronique sur les animaux (Schorderet., 1989).

Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages (Marcel et Garnier., 1987).

Partie

Pratique

Materiel

et

méthodes

1-Matériel et Appareillage :

1-1-Matériel :

1-1-1-Matériel biologique :

Deux souches de référence :

- Souche de référence *Enterococcus faecalis* (ATCC 10541).
- Souche de référence *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Antibiotique à tester : Amoxypen ®1g sous forme de comprimés acheté d'une pharmacie.

1-1-2-Matériel consommable : (Voir annexe)

1-2-Appareillage : (Voir annexe)

2- Méthodes :

2-1 Echantillonnage :

Les prélèvements destinés au contrôle microbiologique et physico-chimique ont été effectués sur un produit fini (sous forme de comprimés) qui porte un numéro de lot 422 - acheté d'une pharmacie située à Bejaia ville. L'étude a eu lieu du 02 avril au 07 Juin 2017.

Tous les prélèvements ont été effectués dans des conditions stériles et à température ambiante.

2-2-Contrôle microbiologique :

Le contrôle de la qualité microbiologique de l'Amoxypen® 1g a été réalisé sur trois échantillons du même lot, et ceci afin de comparer les résultats obtenus et voir les différences qui peuvent survenir d'un échantillon à un autre; Mais aussi dans le but de s'assurer qu'il est conforme aux normes sur le plan microbiologique.

Les germes recherchés et dénombrés ainsi que les méthodes utilisées sont celles préconisées par la Pharmacopée Européenne.

➤ Germes dénombrés :

- FTAM.
- Levures et moisissures.
- Entérobactéries et coliformes.

➤ Germes recherchés :

- *Staphylococcus aureus*.
- Salmonelles.

2-2-1-Préparation de la solution mère :

NB : 01 comprimé \longrightarrow 1.5g

- Afin de préparer une solution mère (SM), 14 comprimés (21g) ont été introduits dans un flacon contenant 210ml de TSE.

- Agitation par Vortex pendant 5min.

- Décantation naturelle.

2-2-2-Préparation des dilutions :

Les dilutions 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} ont été préparées à partir de la SM.

2-2-3-Ensemencements :**➤ Pour la recherche des *Staphylococcus aureus* :**

Transférer 10ml de SM dans un tube qui contient 10ml de Giolitti Cantoni et incubé à 37°C pendant 18h. Après incubation, 03 boîtes de gélose Chapman ont été ensemencées en surface, avec 0.1ml du mélange précédent, à l'aide d'un râteau étaleur et incubées à 37°C pendant 24h.

➤ Pour la recherche des Salmonelles :

- De manière à avoir 25.5g, 17 comprimés ont été utilisés. Ces derniers ont été mis dans un Erlen meyer contenant 255ml de TSE.

- Agitation par Vortex pendant 5min.

- Décantation naturelle.

Après décantation, 10ml ont été transférés dans un tube qui contient 10ml de SFB et incubé à 37°C pendant 18h.

Des boîtes (03) de milieu SS ont étéensemencées avec 0.1ml de la préparation précédente avec un écouvillon et incubées à 37°C pendant 24h.

➤ **Pour le reste des microorganismes :**

A partir de chaque dilution :

• **Dénombrement des entérobactéries et coliformes :**

- Sur milieu liquide : deux tubes contenant 09ml de BCPL+cloche de Durham ont étéensemencés avec 01ml et incubés à 37°C pendant 24h.
- Sur milieu solide : trois boîtes de VRBG ont étéensemencées, en masse et en double couche, avec 01ml et incubées à 37°C pendant 24h.

• **Dénombrement de la FTAM :**

Les 03 boîtes de GN ont étéensemencées en masse avec 01ml et incubées à 30°C pendant 72h.

• **Dénombrement des levures et moisissures :**

Les 03 boîtes de Sabouraud ont étéensemencées en surface avec 0.1ml en utilisant un écouvillon et incubées à 25°C pendant 05 jours.

2-2-4-Test d'activité :

Pour chaque souche de référence :

Des boîtes (03) de gélose MH ont étéensemencées en surface par 0.1ml d'une suspension bactérienne (préparée en prenant 05 colonies de la souche de référence dans 05ml de bouillon MH) à l'aide d'un râteau étaleur. Puis 02 puits ont été créés par boîte, en utilisant des embouts stériles. Ensuite, une goutte de gélose MH a été versée dans chaque puits pour que la solution d'ATB (préparée en faisant dissoudre 01 comprimé dans 10ml d'eau physiologique) ne diffuse pas en dessous de la gélose. Ces puits ont été remplis avec 100µl de la solution d'ATB.

Les boîtes ont été mises à 04°C pendant 02h, puis incubées à 37°C pendant 24h.

2-2-5-Détermination de la CMI et de la CMB :

➤ Pour déterminer la CMI et la CMB, il faut préparer :

- La suspension bactérienne de 10^6 UFC/ml pour chaque souche de référence :

A l'aide d'une pipette Pasteur, une petite colonie bien isolée de la souche de référence a été prise à partir d'une boîte de gélose MH pré-culture et ensemencée de nouveau dans un tube contenant 05ml de BMH.

Le tube est incubé à 37°C pendant 18h.

Après 18h, une standardisation de l'inoculum bactérien a été réalisée :

- Une série de dilutions au dixième a été réalisée à partir du tube contenant la culture de 18h (de 10^{-1} à 10^{-9} dans de l'eau physiologique).
- Pour chaque dilution, 03 boîtes de gélose MH ont été ensemencées en masse par 01ml, puis incubées à 37°C pendant 24h.
- La suspension bactérienne a été conservée à 4°C .
- Après 24h d'incubation, un dénombrement de colonies sur boîtes a été réalisé.
- Pour trouver la charge bactérienne de chaque dilution, une formule a été appliquée :

$$N = \frac{\sum c}{V \times (n1 + 0.1ni) \times d}$$

N : Nombre d'UFC/g ou UFC/ml du produit initial.

$\sum c$: Somme des colonies interprétables ($15 < x < 300$).

V : Volume de la solution déposée (1 ml).

n1 : Nombre de boîtes considérées à la première dilution retenue.

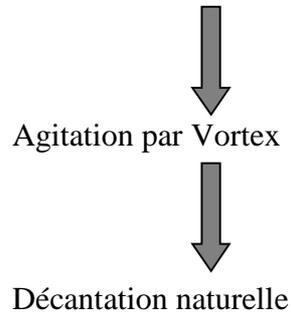
ni : Nombre de boîtes considérées à la dilution retenue.

d : Facteur de la première dilution retenue.

Donc, pour réaliser la CMI et la CMB, il faut refaire le même travail mais cette fois ci en remplaçant l'eau physiologique par le BMH (dilué une autre fois jusqu'à 10^{-9} pour obtenir une suspension à 10^6 UFC/ml).

- La solution d'ATB :

Un comprimé a été mis dans un tube contenant 10ml d'eau physiologique afin d'avoir une solution d'ATB de concentration équivalente à 100mg/ml.



Après avoir préparé la suspension bactérienne et la solution d'ATB, une gamme a été réalisée comme suit :

Tableau 2 : La gamme de CMI.

Tube	1	2	3	4	5	Témoin
Amoxyphen 100mg/ml	400 µl	300 µl	200 µl	100 µl	50 µl	0 µl
BMH	600 µl	700 µl	800 µl	900 µl	950 µl	1ml
Suspension bactérienne	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Concentration finale de l'ATB	20mg	15mg	10mg	5mg	2.5mg	/

A partir de chaque tube, une boîte de gélose MH a été ensemencée en surface par 25µl en utilisant un râteau étaleur.

Tous les tubes et les boîtes de la gamme ont été incubés à 37°C pendant 24h.

➤ Pour la détermination de la CMB :

- Après 24h d'incubation des tubes de la gamme, 25µl sont ensemencés à partir de chaque tube ne présentant pas un trouble dans une boîte de MH et incubée à 37°C pendant 24h.

- une série de dilution a été réalisée sur le témoin après 24h d'incubation pour déterminer sa charge.
- La CMB correspond à la faible concentration d'ATB capable d'entraîner l'élimination d'au moins 99.99% de germes de l'inoculum.

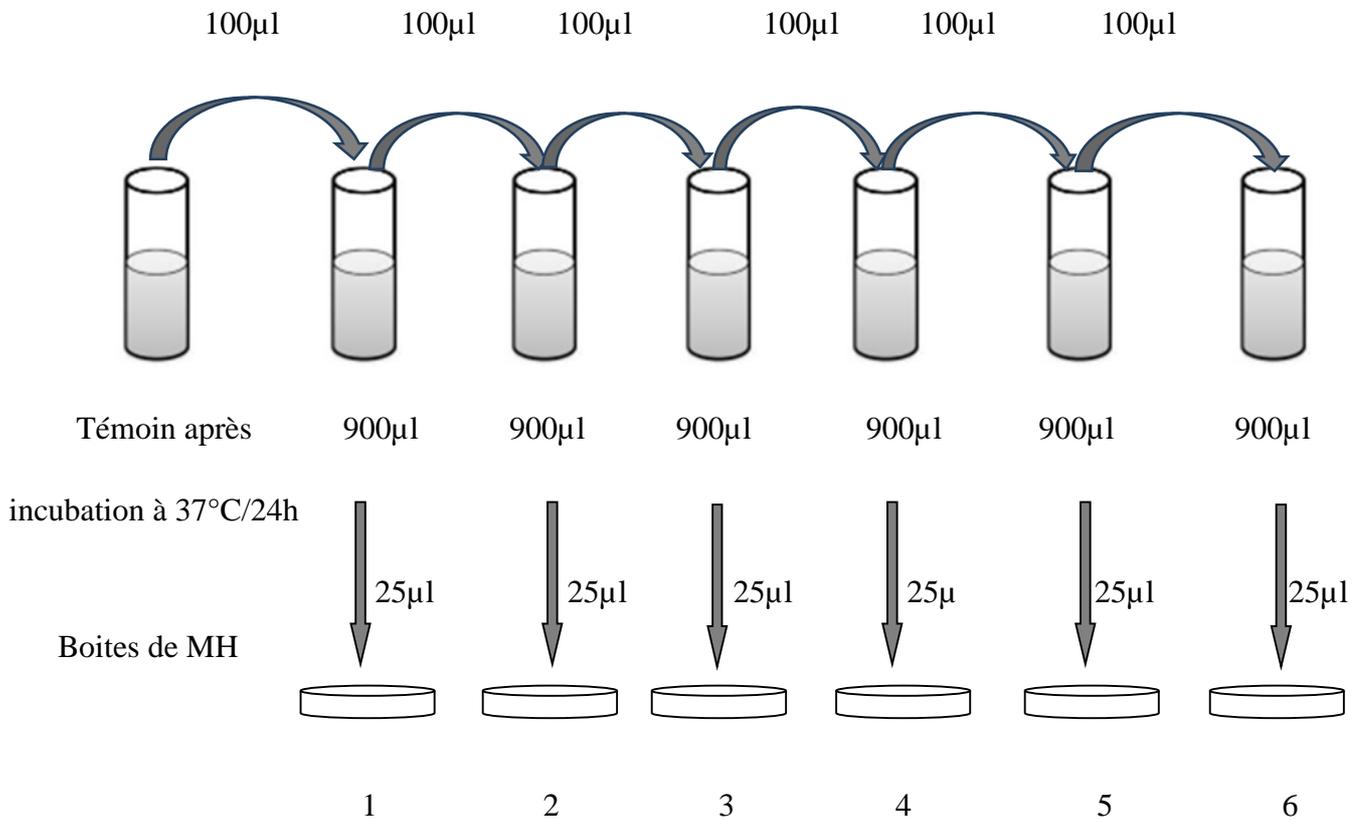
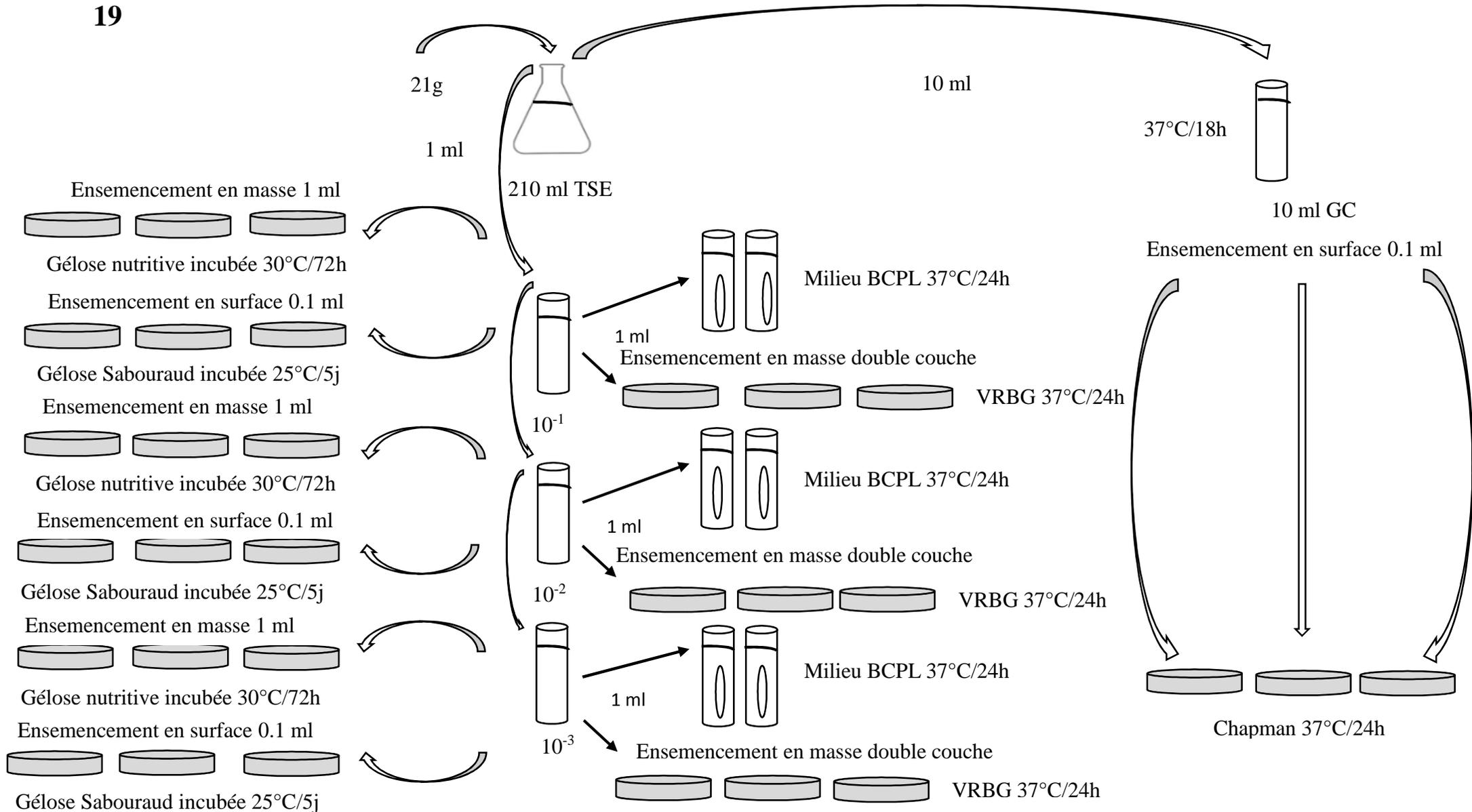


Figure 4 : Dénombrement des germes du témoin.

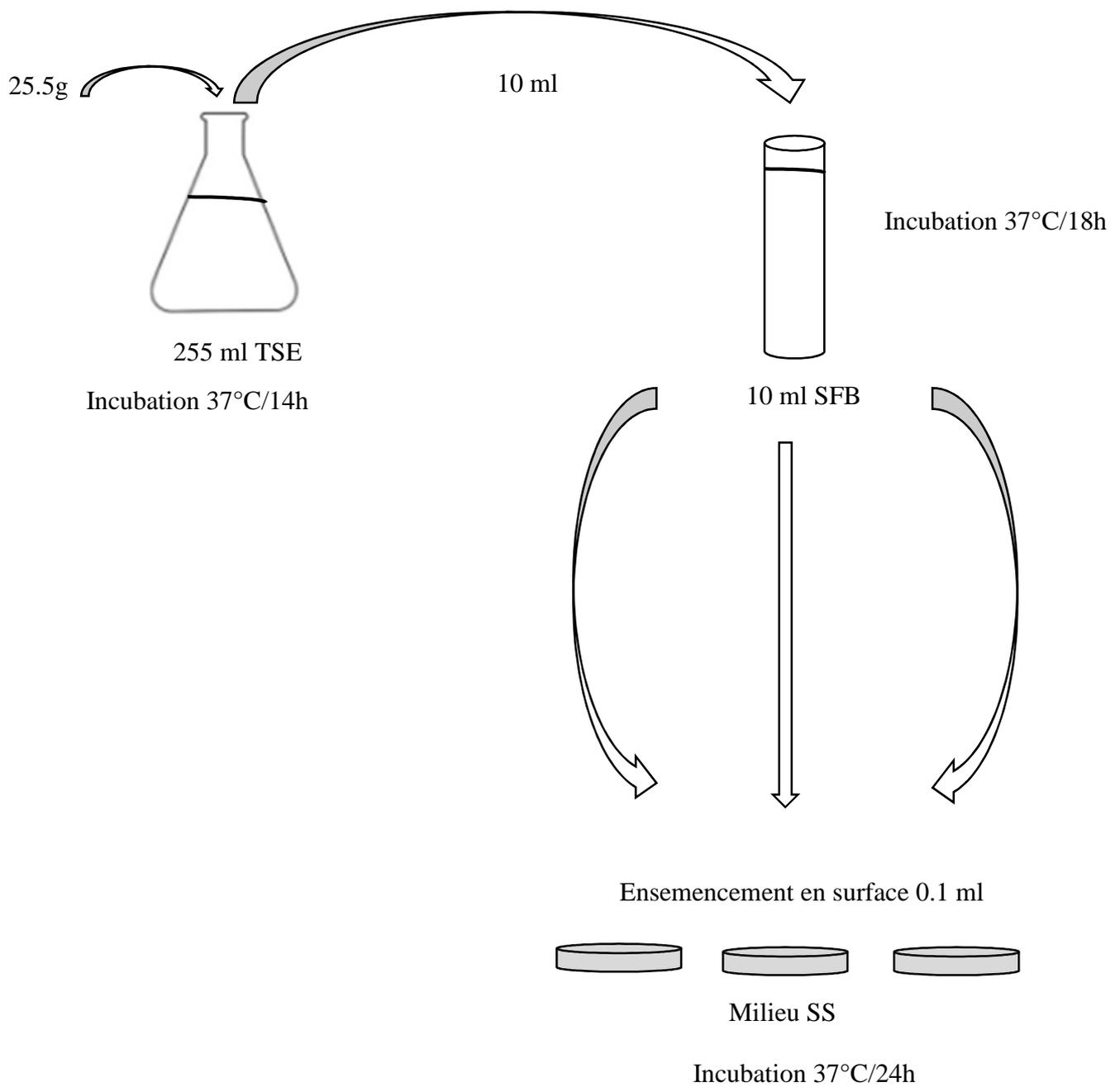
Les boitesensemencées ont été incubées à 37°C pendant 24h.



Dénombrement de la FTAM,
levures et moisissures

Dénombrement des entérobactéries
et des coliformes

Recherche de *staphylococcus aureus*



Recherche des salmonelles

2-3-Contrôle physico-chimique :

2-3-1-Détection des groupements fonctionnels de l'Amoxypen par spectroscopie IR :

La détection des groupements fonctionnels a été réalisée à l'aide d'un Spectrophotomètre Infrarouge (ATR), sur une poudre préparée en écrasant 01 comprimé d'Amoxypen.



Figure 5 : Spectrophotomètre IR (ATR).

2-3-2-Taux de Friabilité :

Ce test est destiné à déterminer la friabilité des comprimés non enrobés obtenus par compression (c'est le cas de l'Amoxypen). Il a été effectué grâce à un friabilimètre (PTFE).

Dix comprimés ont été pesés pour déterminer leur masse initiale, après les avoir soigneusement dépoussiérés avec un papier absorbant (pour éliminer l'excès de produit ce qui permet ensuite, de déterminer que la masse du solide). Ensuite, ils ont été introduits dans le tambour du friabilimètre.

L'appareil a été réglé pour une durée d'essai égale à 4min et un nombre de tour égale à 100tour/min.



Figure 6 : Friabilimètre.

Après écoulement du temps, les comprimés ont été retirés et essuyés à nouveau puis pesés.

Pour trouver le taux de friabilité, une perte de masse a été calculée en appliquant la relation suivante :

$$F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

F : Taux de friabilité(%).

P_i : Poids initial des comprimés.

P_f : Poids final des comprimés (non cassés).

2-3-3-Test de délitement :

Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps déterminé, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales strictes répondant aux normes de la Pharmacopée.

Ce contrôle a été effectué grâce à un appareil de type Pharma Test pour la détermination du temps de délitement.



Figure 7 : Appareil de délitement.

Ce test a été réalisé comme suit :

- Six comprimés ont été mis dont chacun dans un des tubes du panier.
- Un disque a été posé sur chaque comprimé pour l'empêcher de remonter à la surface.
- La température du bain thermostaté a été vérifiée avec un thermomètre qu'elle a atteint 37°C .
- L'assemblage a été placé dans le vase cylindrique contenant 800ml d'eau distillée à une température de $37\pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Le test a été lancé.
- Le temps de désagrégation pour chacun des 06 comprimés a été noté.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille.

2-3-4-Acidité/Alcalinité :

Le pH a été mesuré en faisant dissoudre 01 comprimé dans 10ml d'eau distillée à température ambiante, en utilisant un pH mètre (HANNA).



Figure 8 : Mesure de pH.

Résultats

et

discussion

1-Contrôle microbiologique :

Les résultats des analyses microbiologiques des trois échantillons sont illustrés dans les tableaux suivants :

➤ Germes dénombrés :

Tableau 3 : Résultats du dénombrement des germes.

Germes	Normes	Résultats
FTAM	$\leq 10^3$ UFC/ml	Absence
Levures et moisissures	$\leq 10^3$ UFC/ml	Absence
Entérobactéries et coliformes	Absence	Absence

Germes recherchés :

Tableau 4 : Résultats de la recherche des germes.

Germes	Normes	Résultats
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence
Salmonelles	Absence	Absence

Les résultats obtenus du dénombrement et de la recherche montre une absence totale des contaminants, ce qui permet de classer cet antibiotique comme étant de très excellente qualité microbiologique.

➤ Test d'activité :

Tableau 5 : Résultats de l'antibiogramme.

Souches	Activité	Diamètres des zones d'inhibition
<i>Entérocooccus fecalis</i>	+	
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	

D'après ces résultats, l'Amoxpen inhibe la croissance bactérienne des deux souches utilisées.

➤ **Test de détermination de la CMI et de la CMB :**

Tableau 6 : Résultats de la standardisation de l'inoculum des deux souches de référence (cibles).

Dilution	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}
UFC/ml						10^9	10^8	10^7	10^6

Tableau 7 : Résultats du test de détermination de la CMI.

Tube		1	2	3	4	5	Témoin
Amoxyphen 100mg/ml		400 μ l	300 μ l	200 μ l	100 μ l	50 μ l	0 μ l
BMH		600 μ l	700 μ l	800 μ l	900 μ l	950 μ l	1ml
Suspension bactérienne		1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Concentration finale de l'ATB		20mg	15mg	10mg	5mg	2.5mg	
Aspect après 24h		Limpide	Limpide	Limpide	Limpide	Trouble	Trouble
UFC dans 25 μ l après 24h de culture sur MH	<i>E.fecalis</i>	1	2	6	30		
	<i>S.aureus</i>	2	4	7	28		

Tableau 8 : Résultats de dénombrement du témoin.

Dilutions		10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
UFC dans 25µl après 24h de culture sur MH	<i>E.fecalis</i>	Indénombrable	280	23	7	0	0
	<i>S.aureus</i>	Indénombrable	270	25	8	0	0

La charge du témoin correspond à 10⁶ UFC/ml (donc il contient des germes viables) ce qui confirme que la diminution de nombre de germes dans les tubes de la gamme est due à l'efficacité de l'ATB.

Les résultats de détermination de la CMI et de la CMB montrent que l'antibiotique étudié exerce un effet inhibiteur et bactéricide à une concentration équivalente à 5mg/ml.

D'après le résultat de la relation suivante :

$$\frac{\text{CMB}}{\text{CMI}} = 1$$

L'Amoxypen est considéré comme étant bactéricide.

2-Contrôle physico-chimique :

➤ Détection des groupements fonctionnels de l'Amoxypen par spectroscopie

IR :

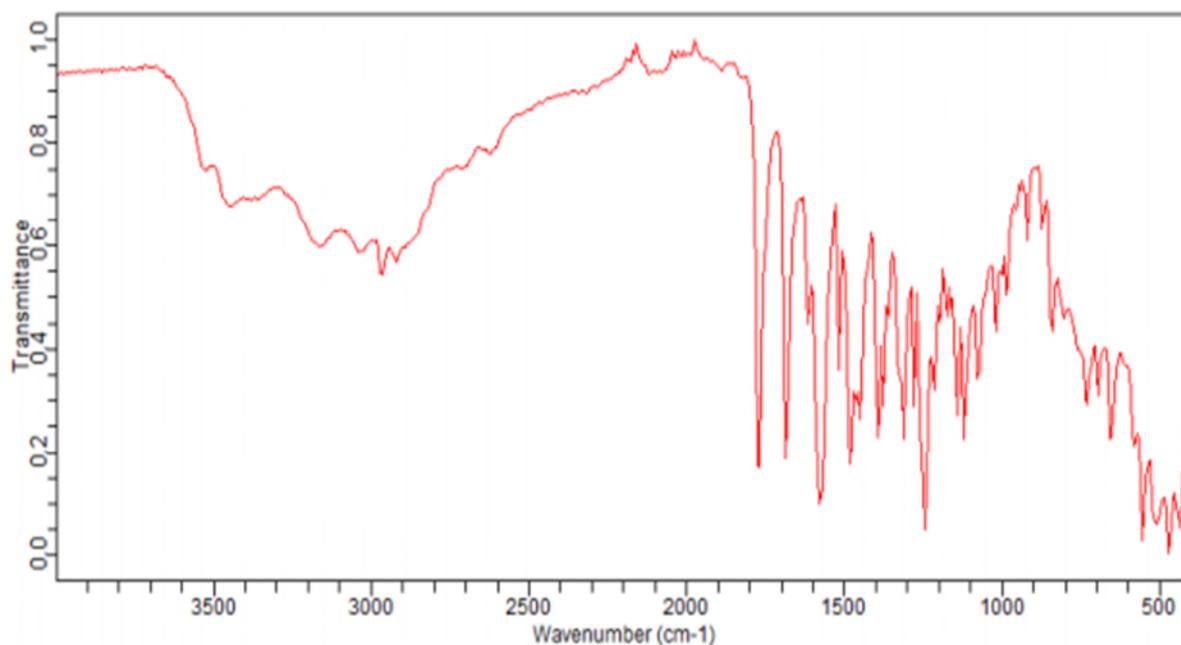


Figure 9 : Spectre IR qui montre les principaux groupements fonctionnels impliqués dans la structure de l'Amoxypen.

Tableau 9 : Fréquences des groupements fonctionnels obtenues à partir des vibrations du spectre d'IR.

Groupement	Liaison	Nombre d'onde cm ⁻¹	Vibration	Intensité
Acide	C-O	1300-1200	Elongation	Forte
Aliphatique	C-H	2890-2880	Elongation	Faible
Aromatique	C= C	1600-1580	Elongation 4 bondes	Variables
Acide	C=O	1800-1710	Elongation	Forte
Amine primaire	NH	3500-3400	Elongation asymétrique	Moyenne
Acide	OH	3000-2500	Elongation	Forte et très large

Amine secondaire	NH ₂	3500-3310	Elongation	Moyenne
Sulfures	C-S	710-570	Elongation	Moyenne

A partir des résultats du spectre d'IR, la formule chimique de l'antibiotique analysé (formule de l'amoxicilline) est vérifiée.

➤ **Taux de friabilité :**

$$F = \frac{(14.9925 - 14.8451)}{14.9925} = 0.98\% < 1\%$$

La perte de masse doit être inférieure à la norme ($\leq 1\%$), donc les comprimés du lot peuvent supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

➤ **Délitement ou désagrégation :**

Tableau 10 : Temps de délitement.

Numéro de comprimé	1	2	3	4	5	6
Temps de délitement(s)	28	32	35	30	31	29
Temps moyen de délitement(s)	31					

Le temps de désagrégation de l'Amoxypen (31s) est inférieur à la norme citée dans la Pharmacopée Européenne ($\leq 15\text{min}$) ce qui permet de considérer celui-ci comme un médicament très soluble, c'est-à-dire, la libération du principe actif se fait dans un temps très réduit.

➤ **Acidité/Alcalinité :**

Ph=7.2 à température ambiante.

Cet antibiotique présente un pH proche de la neutralité du plasma et reste acceptable par les muqueuses de l'œsophage et de l'estomac.

Conclusion
et
perspectives

En se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne, les résultats du contrôle microbiologique ont montré que l'Amoxypen®1g présente une excellente qualité microbiologique.

Le test d'activité et celui de détermination de la CMI et de la CMB effectué sur les deux souches bactériennes de référence reflète l'efficacité de cet antibiotique à faibles concentration à l'usage auquel il est destiné.

L'antibiotique présente des propriétés physico-chimiques de bonne qualité : acceptable résistance aux cassures (taux de friabilité), pH neutre équivalent à celui du plasma et un bon délitement, ce qui permet la libération du principe actif afin qu'il soit bien absorbé.

A partir de ce contrôle, on peut affirmer que pour ce produit, la méthode de contrôle est maîtrisée au niveau de notre laboratoire.

L'obtention de résultats conformes aux normes permet de s'assurer de la qualité du produit ; Mais aussi d'approuver les bonnes pratiques de fabrication, du conditionnement et du transport.

Afin de compléter cette étude, il est souhaitable d'effectuer des tests majeurs qui sont : test de toxicité, de dissolution et un test de dureté. Ainsi que des tests complémentaires tels que : un contrôle macroscopique, test du poids moyen et celui de l'uniformité de masse.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

Livres et articles :

Albert L., Cœur A., Lespagnol C., Lesieur D., (1974). Chimie des médicaments. Tome 1. 1^{ère} édition. Maloine. Paris. pp : 234-324-403.

Anonyme. (1997). Pharmacie Documentation juridique. 2^{ème} édition. Alger. p : 258.

Anonyme. (1998). Assurance qualité des produits pharmaceutiques, volume 1. Genève. p : 1-2.

Anonyme. (2001). Pharmacopée Européenne. 4^{ème} édition. Strasbourg. Cedex France conseil de l'Europe. p : 54890.

Bergogne E.B., Dellamonica P., (1999). Antibiothérapie en pratique clinique. 2^{ème} édition. Masson. p : 114.

Bryskier A., (1999). Antibiotiques agents anti bactériens et Antifongiques. Edition Marketing. Paris. p : 40.

Cavallo D.J., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E., (2004). EMC Maladies infectieuses. Volume 1. Issue 3. pp : 129-202.

Etienne R.N., Faure S., (2015). Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Edition Masson. Paris. p : 334.

Feirberg M., (1999). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Edition Tec&Doc. Paris. pp : 2-3.

Gouraud A., (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments (partie1). Edition IFSI Rockefeller. p : 18.

Hallouet P., (2016). Méga Mémo IFSI. 2^{ème} édition. pp : 396-412.

Lanet j., (1991). La qualité pharmaceutique. Edition santé. p : 23.

Luuman N., Mohr K., (2006). Atlas de poche de pharmacologie. 3^{ème} édition. Flammarion. Paris. p : 274.

Madigan M., Martinko J., (2007). Biologie des microorganismes. 11^{ème} édition. Pearson. Paris. p : 702.

Marcel G. A., Garnier M., (1987). Le médicament de l'an 2000. Edition Masson. Paris. pp : 5-33.

Meyer A., Deiana J., Bernard A., (2008). Cours de microbiologie générale. 2^{ème} édition. Doin. Paris. p : 248.

Organisation internationale de normalisation.

Organisation mondiale de la santé.

Paolozzi L., Cloud L.J., (2015). Biologie des procaryotes et de leurs virus. Edition Dunod. Paris. p : 450.

Pieri F., Rézeptre A., (1991). Code des médicaments européens. Edition marketing. Paris. P:236.

Prescott., Willey., Sherwood., Woolvertan. (2013). Microbiologie. 4^{ème} édition. Bruxelles. p : 832.

Rahal K., KezzalK., Ali Y.O., (1984). Les nouvelles molécules antibiotiques. Alger. pp : 14-15-16.

Rolinson G.N., Etude comparée de l'activité bactéricide de l'Amoxicilline et l'Ampicilline. Maladies et maladies infectieuses. 1974. Volume 04, n°12, p : 651-662.Consulté le 29/03/2017.

Schorderet M., (1989). Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Genève. pp : 20-537.

Scriban., (1999). Biotechnologie. 5^{ème} édition. Tec&Doc. Paris. pp : 920-927.

Smaoui S., (2010). Purification et caractérisation de biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse de doctorat de génie des procédés et environnement. Université Toulouse. Institut national polytechnique. p : 5

TouitouY., (2007). Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments. 11^{ème} édition. pp : 43-52.

Vadeville P., (1983). Gestion et contrôle de la qualité. Association Française de normalisation. Edition Masson. Paris. p: 134.

Walsh C., (2000). Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature. pp: 775-781.

Autres références:

Fiche2 Web. (26/04/2017). <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/controle-qualite> 26/04/17.

Dictionnaire SAIDAL., (2005).

Annexes

Matériel consommable

- Micropipette (100µl et 1ml).
- Embouts stériles (100µl et 1ml).
- Tubes à essais.
- Portoirs.
- Gants stériles.
- Parafilm.
- Seringues stériles.
- Filtres.
- Alcools.
- Flacons vides.
- Eau de Javel.
- Boîtes Pétri.
- Pipettes Pasteur.
- Ecouillons.
- Anse de platine.
- Verreries.

Appareillage

- Hotte à flux laminaire.
- Bain Marie.
- Distillateur.
- Balance à précision.
- Spectrophotomètre IR.
- Autoclave.
- Vortex.
- Etuves.
- Bec Bunsen.
- pH mètre.
- Friabilimètre.
- Appareil de délitement.

Milieux de culture

Référence : Magasin de la faculté.

Milieu SS (63,02g/l):

Peptone.....	05g
Extrait de bœuf.....	05g
Lactose.....	10g
Sels biliaires.....	8.5g
Citrate de sodium.....	10g
Citrate de fer.....	01g
Vert brillant.....	0,0033g
Thiosulfate de sodium.....	8.5g
Rouge neutre.....	0.025g
Agar-agar.....	15g

pH = 7±0.2

Milieu Chapman (75g/l):

Peptone.....	10g
Extrait de bœuf.....	01g
Chlorure de sodium.....	75g
Mannitol.....	10g
Agar-agar.....	15g
Rouge de phénol.....	0.025g

pH = 7.4±0.2

Milieu BCPL (13g/l):

Peptone de caséine.....	07g
Lactose.....	05g
Extrait de bœuf.....	01g
Pourpre de bromocrésol.....	0.03g

pH = 6.7±0.2

Milieu MH (38g/l):

Peptone de caséine.....	17.5g
Extrait de bœuf.....	02g
Amidon.....	1.5g
Agar bactériologique.....	17g

pH = 7.4±0.2

Milieu BMH (21g/l):

Extrait de bœuf.....	02g
Amidon soluble.....	1.5g
Peptone de caséine acide.....	17.5g

pH = 7.4±0.2

Milieu VRBG (41,5g/l):

Peptone.....	07g
Glucose monohydrate.....	10g
Chlorure de sodium.....	05g

Extrait de levure.....	03g
Rouge neutre.....	0.03g
Cristal violet.....	0.002g
Agar bactériologique.....	15g
Sels biliaires.....	1.5g

pH = 7.4±0.2

Milieu TSE:

Tryptone.....	01g
Chlorure de sodium.....	8.5g

pH = 7±0.2

Eau physiologique (g/l):

Eau distillée.....	011
Chlorure de sodium.....	09g

Milieu SFB (4g/l):

Caséine enzymatique hydrolysate.....	05g
Lactose.....	04g
Phosphate de sodium.....	10g

pH = 7±0.2

Milieu GN (23g /l):

Peptone de gélatine.....	05g
Extrait de bœuf.....	03g
Agar bactériologique.....	15g

pH = 6.8±0.2

Milieu GC:

Tryptone.....	10g
Extrait de viande.....	.05g
Extrait hydrolytique de levure.....	.05g
Glycine.....	1.2g
Mannitol.....	.20g
Pyruvate de sodium.....	.03g
Chlorure de sodium.....	.05g
Chlorure de lithium.....	.05g
Tween 80.....	.01g

pH=6.9±0.2

Milieu Sabouraud (45,5g/l):

Peptone.....	10g
Glucose.....	20g
Agar –agar.....	15g

Vitamine et facteurs de croissance

pH = 6±0.2

Notice

AMOXYPEN® Amoxicilline dispersible

Formes et présentations :

Amoxyphen[®] 1 g comprimé dispersible ; boîte de 6, 14, 16.
Amoxyphen[®] 500 mg comprimé dispersible ; boîte de 12.
Amoxyphen[®] 250 mg comprimé dispersible ; boîte de 12.

Composition :

Amoxicilline trihydrate (DCI)
Excipients QSP 1 cp
Excipient à effet notoire : Aspartam.

Indications thérapeutiques : Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

C'est un antibiotique qui appartient à la famille des pénicillines à spectre élargi, c'est-à-dire actives sur un plus grand nombre de germes que la pénicilline simple.

Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment celles des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, du sang, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents. Il est également utilisé dans le cadre de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (responsable d'ulcères gastroduodénaux récidivants), dans la maladie de Lyme et dans la prévention de l'endocardite bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS :

ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Allergie aux pénicillines.
- Mononucléose infectieuse.
- Phénylcétonurie.
- Ce médicament ne peut être utilisé qu'après avis médical en cas d'allergie aux céphalosporines. (Risque d'allergie croisée dans 5 à 10 % des cas).

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Mise en garde et précautions d'emploi :

Lorsqu'une manifestation allergique survient en cours du traitement, elle doit être signalée immédiatement à un médecin.

- Si à l'occasion d'un traitement antibiotique vous avez présenté une réaction allergique urticaires cutanées, démangeaison, œdème de Quincke, prévenir alors le médecin avant d'utiliser ce médicament.

- Si vous êtes insuffisant rénale prévenir alors le médecin.

- Si les examens suivants vous sont prescrits : Test de Coombs, Glycémies, Protides totaux sériques, recherche de glucose dans les urines, prévenir votre médecin, car l'Amoxicilline peut fausser d'analyses biologique.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions médicamenteuses :

Ce médicament peut interagir avec les médicaments contenant du METHOTREXATE.

Informez par ailleurs votre médecin si vous prenez un médicament contenant de l'ALLOPURINOL.

Grossesse et allaitement :

Les études scientifiques actuellement disponibles n'ont pas mis en évidence de problème particulier lors de l'utilisation chez la femme enceinte. Seul votre médecin peut apprécier la nécessité du traitement et son risque pendant la grossesse.

Ce médicament passe dans le lait maternel ; la poursuite de l'allaitement est possible, mais tout symptôme survenant chez le nourrisson devra être signalé au médecin : muguet, éruption de boutons, etc. pouvant traduire une intolérance ou une allergie.

Posologie et mode d'administration :

Posologie : Les comprimés peuvent être soit avalés directement avec un verre d'eau, soit délités dans un demi-verre d'eau avant d'être absorbés.

Les repas ne modifient pas l'absorption du médicament, qui peut donc être pris à n'importe quel moment de la journée.

Posologie usuelle : Elle varie en fonction des indications.

Adulte : 1 à 2 g par jour, répartis en 2 ou 3 prises.

Dans certaines infections, la posologie peut être doublée.

Dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte : 1 g, 2 fois par jour, en association avec un autre antibiotique et un antiulcéreux.

Enfant :

La posologie usuelle est la suivante :

- Enfant < 30 mois : 50 à 100 mg/kg/jour, en 3 prises espacées de 8 heures.
 - Enfant > 30 mois : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou, mieux, en 3 prises, sans dépasser la posologie de 3 g/jour.
- Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et les septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour.

Effets indésirables :

Nausées, vomissements, diarrhée, candidose.

Rarement :

- Réactions allergiques : éruption cutanée, œdème de Quincke, choc allergique (exceptionnel) ;
- Insuffisance rénale, anomalie de la numération formule sanguine, augmentation des transaminases.

SIGNALER A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

LISTE I.

**NE PAS DEPASSER LES DOSES PRESCRITES
NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS
GROUPE SAIDAL - ANTIBIOTICAL
MEDEA**

Résumé :

Le travail présenté a porté sur le contrôle de la qualité microbiologique et physico-chimique de trois échantillons d'un produit fini, un antibiotique sous forme sèche (comprimés), l'Amoxypen® 1g ; De la classe des β -lactamines produit par SAIDAL-Algérie.

La qualité microbiologique de celui-ci est avérée conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. Le test d'antibiogramme et de détermination de la CMI et de la CMB effectués vis-à-vis de deux de souches bactériennes de référence (*Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*) ont confirmé l'efficacité de cet antibiotique.

Les propriétés physico-chimiques de cet antibiotique tel que la friabilité, la désagrégation, le pH et les groupements fonctionnels sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Mots clés :

Contrôle de la qualité microbiologie, contrôle de la qualité physico-chimie, Formule sèche, Antibiotique, Amoxypen® 1g.

Summary :

The aim of this study was to check the microbiological and physico-chemical quality of three samples of an end product, an antibiotic under dry form (tablets), Amoxypen® 1g; Belonging to the β -lactam class and produced by SAIDAL-Algeria.

The microbiological quality of Amoxypen® 1g complies with the European Pharmacopoeia standards. Thus, the antibiogram and the determination of MIC and MBC against bacterial reference strains (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*) reflect the efficacy of this antibiotic.

The physico-chemical properties of this antibiotic, such as friability, solubility, pH and functional groups, are conforming to the European Pharmacopoeia standards.

Key words:

Microbiological quality control, Physico-chemical quality control, Dry formula, Antibiotic, Amoxypen® 1g.

ملخص :

لقد ركزت الدراسة الحالية على اختبار الجودة الميكروبيولوجية و الفيزيوكيميائية لثلاث عينات من المنتج النهائي لمضاد حيوي ذو صيغة جافة (أقرص) ، أموكسيبن® 1غ من فئة المضادات الحيوية بيتالاکتام التي تنتجها صيدال-الجزائر.

الجودة الميكروبيولوجية للمنتج النهائي (أموكسيبن® 1غ) مطابقة لمعايير مدونة الأدوية الأوروبية. كما أن اختبار الحساسية للمضادات الحيوية وتحديد التركيز المثبط الأدنى و التركيز الأدنى القاتل للبكتيريا على سلالتين مرجعتين من البكتيريا (المكورات العنقودية الذهبية (*S.aureus*) والمكورات المعوية البرازية (*E.faecalis*)) يعكس فعالية هذا المضاد.

الخصائص الفيزيوكيميائية للمضاد مثل التفقيت، الذوبان، درجة الحموضة والمجموعات الوظيفية تتماشى مع معايير مدونة الأدوية الأوروبية.

كلمات البحث:

اختبار الجودة الميكروبيولوجية، اختبار الجودة الفيزيوكيميائية، صيغة جافة، مضاد حيوي، أموكسيبن® 1غ