

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Novembre 2020



Coordonnées

Promoting the Quality of Medicines Plus Program
United States Pharmacopeia
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852 USA
Tel: +1-301-816-8166
Fax: +1-301-816-8374
Email: PQMplus@USP.org

Ce document est rendu possible grâce au généreux soutien du peuple américain par le biais de l'accord de coopération n° AID-7200AA19CA00025 de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Le contenu de ce document relève de la responsabilité de l'U.S. Pharmacopeial Convention (USP) et ne reflète pas nécessairement les vues de l'USAID ou du gouvernement des États-Unis.

À propos de PQM+

Le programme "Promoting the Quality of Medicines Plus" (PQM+) est un accord de coopération de cinq ans entre l'USAID et l'USP visant à renforcer durablement les systèmes d'assurance qualité des produits médicaux dans les pays à faibles et moyens revenus. Le programme vise à améliorer la qualité des produits médicaux grâce à des approches intersectorielles et de renforcement des systèmes et à l'application de normes internationales d'assurance qualité dans l'ensemble du système pharmaceutique. En partageant l'expertise scientifique et en fournissant un soutien technique et un leadership, PQM+ aide à créer des systèmes de santé locaux résilients et solides qui s'attaquent à des maladies telles que le VIH/sida, la tuberculose, le paludisme et les maladies tropicales négligées, ainsi qu'à améliorer la santé des mères, des nouveau-nés et des enfants

Citation Suggérée

Ce document peut être reproduit si la mention de PQM+ est mentionnée. Veuillez utiliser la citation suivante :

PQM+. 2020. Aide au dossier sur l'amoxicilline. Soumis à l'Agence américaine pour le développement international par le programme PQM+. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.

Contenu

Remerciements.....	Error! Bookmark not defined.
Acronymes.....	3
Aide pour le module 2.3.A.1 du CTD - Installations et équipements.....	Error! Bookmark not defined.
Aide pour le module 2.5.5 du CTD - Sécurité	Error! Bookmark not defined.
Aide pour le module 3.2.S du CTD - Données analytiques pour les API....	Error! Bookmark not defined.
Aide pour le module 3.2.P - Données analytiques pour les FPP	Error! Bookmark not defined.
Références	Error! Bookmark not defined. 3

Remerciements

L'ensemble des informations contenues dans le présent support technique sont issues du rapport initial (Amoxicillin Product Information Report – juillet 2018) élaboré en collaboration avec JM Pharma (États-Unis) et l'Indian National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). L'élaboration de ce document a été possible grâce au soutien financier de l'Agence des États-Unis pour le Développement International (USAID) via le programme Promoting the Quality of Medicines Plus (PQM+).

USP remercie Frederick Meadows, Conseiller Technique principal, Gestion d'approvisionnement de produits et CFC à PQM+ travaillant sous la direction de Lawrence Evans, Directeur Technique principal à PQM+. Il exprime également sa gratitude à ses collègues de l'USAID pour leurs précieux conseils. En particulier ses remerciements vont à l'endroit de:

- Helen Petach, Conseillère scientifique principale, santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant.
- Alison Collins, Conseillère en systèmes de santé,
- Lisa Ludeman, Conseillère principale en gestion pharmaceutique,
- Tobey Busch, Conseiller principal en gestion pharmaceutique,

Acronymes

ADE	exposition quotidienne acceptable
API	principes pharmaceutiques actifs
BP	pharmacopée britannique
BW	poids corporel
CTD	document technique commun
EP	pharmacopée européenne
FPP	produit pharmaceutique fini
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
MF	facteur de modification
NMR	Résonance magnétique nucléaire
NMT	pas plus de
NOAEL	aucun niveau d'effet négatif observable
NOEL	aucun niveau d'effet observable
OEL	limite d'exposition professionnelle
PK	facteur pharmacocinétique
POD	point de départ
PQM+	promouvoir la qualité des médicaments Plus
S	état d'équilibre
USAID	agence américaine pour le développement international
USP	Pharmacopée américaine
UF	facteur d'incertitude
UV	ultraviolet
V	volume

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Ce document est un aide-mémoire pour un accès rapide à l'information afin d'aider à la préparation des dossiers pour les principes pharmaceutiques actifs et les produits finis de l'amoxicilline. Les informations concernent les installations, l'équipement, les recommandations de sécurité et les données analytiques pour la production. Les informations contenues dans ce document sont tirées du rapport d'information sur les produits à base d'amoxicilline du programme "Promotion de la qualité des médicaments " (juillet 2018).

Aide pour le module 2.3.A.1 du CTD - Installations et Equipements

Tableau 1. Installations pour la formulation de l'Amoxicilline

Substance	Besoins en installations
Amoxicilline	Installation dédiée pour éviter la contamination, par exemple avec la pénicilline

Tableau 2. Équipements pour la formulation de l'Amoxicilline

Substance	Formulation et Équipements
Trihydrate d'amoxicilline	<p>Les opérations de l'unité de granulation à sec comprennent:</p> <p>Moulins - pour le broyage et la coupe</p> <p>Tamis - pour les distributions granulométriques</p> <p>Mélangeurs - mélangeur à double cône, mélangeur à bac ou mélangeur octogonal pour le mélange</p> <p>Compacteur à cylindres - pour former des compacts</p> <p>Moulin multiple ou granulateur oscillant - pour les compacts convertis en granulés</p> <p>Mélangeurs - pour le mélange avec des excipients extra-granulaires</p> <p>Presses à comprimés - pour la compression des comprimés</p> <p>Pelliculeuse – pour l'application d'un revêtement de film</p>

Aide pour le module 2.5.5 du CTD - Sécurité

Tableau 3. Recommandations de sécurité en cas d'exposition des employés

Domaine	Limites d'exposition
<p>Limite d'exposition professionnelle (OEL) - conçue pour être une concentration atmosphérique de 8 heures par jour, 40 heures par semaine</p>	<p>$OEL = NOEL (mg/kg/day) \times BW (kg) / V (m^3/day) \times S \times UF \times MF \times \alpha$</p> <p>$OEL = 2450 mg/kg/day \times 70 kg / 10 m^3/day \times 2 \times 900 \times 10 \times 3 = 0.317 mg/m^3 = 320 \mu g/m^3$</p> <p>NOAEL = Aucun niveau d'effet indésirable observable</p> <p>UF = Facteurs d'incertitude (6 pour l'extrapolation du rat à l'homme, 10 pour la variation interhumaine, 3 pour l'extrapolation de subchronique à chronique, 5 pour les données de toxicité pré-clinique disponibles)</p> <p>MF = Facteur de modification de 10 pour les réactions anaphylactiques mortelles qui peuvent survenir à la suite d'une exposition à la pénicilline</p> <p>S = État équilibré basé sur la demi-vie d'élimination = 2 α = facteur</p>

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

	pharmacocinétique basé sur la biodisponibilité = 3 $V = \text{Volume d'air respiré dans un quart de travail} = 10 \text{ m}^3$
--	---

Tableau 4. Recommandations de la marge de contrôle de sécurité pour l'exposition des employés

Domaine	Limites d'exposition
Attribution de la marge de contrôle : Catégorie 2	>0,1 à 1 mg/m ³ de poussière >5 à 50 ppm de vapeur Nocif en cas d'exposition unique Utiliser une ventilation locale par aspiration
Exposition journalière admissible (ADE)	$ADE = (POD \text{ mg/jour}) / UF_C \times MF \times PK$ $ADE = 750 \text{ mg} / 90 \times 1 \times 3 = 2.8 \text{ mg/jour}$ Où: POD = Point de départ BW = Poids du corps (kg) $UF_C = (UF_A \times UF_H \times UF_S \times UF_E \times UF_R)$ UF _A = Inter-espèces UF _H = Variabilité intraspécifique UF _S = Durée des études UF _E = Gravité de l'effet UF _R = Niveau d'effet de référence MF = Facteur de modification PK = Facteur pharmacocinétique

Aide au module 3.2.S du CTD - Données analytiques pour les API

Tableau 6. Propriétés physicochimiques des API

Type d'analyse	Spécification		
Apparence	Poudre cristalline blanche		
Forme cristalline	Angle de diffraction (2 θ)	d (Å)	Intensité Relative (%)
	12.17	7.27	35
	15.13	5.85	100
	16.25	5.45	22
	17.2	5.15	30

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Type d'analyse	Spécification																																																
	<table border="0"> <tr><td>18.04</td><td>4.91</td><td>91</td></tr> <tr><td>19.33</td><td>4.59</td><td>64</td></tr> <tr><td>19.77</td><td>4.49</td><td>36</td></tr> <tr><td>20.20</td><td>4.39</td><td>27</td></tr> <tr><td>21.48</td><td>4.13</td><td>39</td></tr> <tr><td>22.01</td><td>4.04</td><td>37</td></tr> <tr><td>22.46</td><td>3.96</td><td>23</td></tr> <tr><td>23.05</td><td>3.86</td><td>46</td></tr> <tr><td>23.49</td><td>3.79</td><td>58</td></tr> <tr><td>23.82</td><td>3.73</td><td>21</td></tr> <tr><td>25.75</td><td>3.46</td><td>65</td></tr> <tr><td>26.69</td><td>3.34</td><td>61</td></tr> <tr><td>27.1</td><td>3.29</td><td>23</td></tr> <tr><td>27.9</td><td>3.2</td><td>20</td></tr> <tr><td>28.71</td><td>3.11</td><td>73</td></tr> <tr><td>29.47</td><td>3.03</td><td>54</td></tr> </table>	18.04	4.91	91	19.33	4.59	64	19.77	4.49	36	20.20	4.39	27	21.48	4.13	39	22.01	4.04	37	22.46	3.96	23	23.05	3.86	46	23.49	3.79	58	23.82	3.73	21	25.75	3.46	65	26.69	3.34	61	27.1	3.29	23	27.9	3.2	20	28.71	3.11	73	29.47	3.03	54
18.04	4.91	91																																															
19.33	4.59	64																																															
19.77	4.49	36																																															
20.20	4.39	27																																															
21.48	4.13	39																																															
22.01	4.04	37																																															
22.46	3.96	23																																															
23.05	3.86	46																																															
23.49	3.79	58																																															
23.82	3.73	21																																															
25.75	3.46	65																																															
26.69	3.34	61																																															
27.1	3.29	23																																															
27.9	3.2	20																																															
28.71	3.11	73																																															
29.47	3.03	54																																															
Point de fusion	194 °C																																																
Rotation optique	+280 to +305° and +240 to +290°																																																
Log P	0.87																																																
pKa	pKa1 = 3.2 pKa2 = 11.7																																																
Densité	Densité en vrac = 0.15-0.45 g/mL Densité mesurée ≤ 1.2 g/mL																																																
Spectre UV	λ_{\max} = 230 nm 274 nm (éthanol) E = 10.85 (230 nm), 1.4 (274 nm) (éthanol)																																																
Spectre infrarouge	Trihydrate d'amoxicilline Nombres d'ondes cm^{-1} = 3520, 3458, 3046, 2964, 1775, 1686, 1580, 1517, 1482, 1396, 1378, 1327, 1314, 1283, 1250, 1143, 1120 Sel de sodium d'amoxicilline Nombres d'ondes cm^{-1} = 3366, 2969, 1764, 1601, 1513, 1457, 1398, 1321, 1248, 1173, 1126																																																
Résonance magnétique nucléaire (RMN)	¹ H-NMR Déplacement chimique (ppm) = 1.37, 1.42, 4.11, 4.52, 4.68 (all singlets); 5.36, 5.39 (quartet); 6.80, 7.19 (Double doublet) ¹³ C-NMR Déplacement chimique (ppm) = 27.2, 31.1, 58.3, 58.7, 65.0, 67.4, 73.9, 116.8, 129.4, 131.4, 157.3, 175.2, 176.3																																																

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Type d'analyse	Spécification
Spectre de masse	m/z (ion positif) = 349, 223, 160, 134, 122 m/z (ion négatif) = 223

Tableau 7. Essai IP, USP, BP, EP API

Paramètre	Spécification				
Essai - Principes pharmaceutiques actifs (API)	API	IP 2014	USP	BP	EP
	Amoxicilline (sur base anhydre par HPLC)	85.0– 100.5%	90.0– 100.5%	89.0– 102.0%	89.0– 102.0%
	Amoxicilline trihydratée (sur base anhydre par HPLC)	95.0– 100.5%	95.0– 100.5%	95.0– 102.0%	95.0– 102.0%

Aide au CTD Module 3.2.P - Données analytiques pour les FPP

Tableau 8. Essai IP, USP, BP, EP, FPP

Paramètre	Spécification				
Essai - Produit fini	API	IP 2014	USP	BP	EP
	Capsules d'amoxicilline	90.0– 110.0%	90.0– 120.0%	92.5– 110.0%	N/A
	Comprimés d'amoxicilline pour suspension orale (Dispersible)	95.0– 100.5%	95.0– 100.5%	95.0– 102.0%	95.0– 102.0%
	Suspension orale d'amoxicilline (par HPLC)	90.0– 120.0%	90.0– 120.0%	80.0– 120.0%	N/A
	Amoxicilline et clavulanate de potassium en injection (acide clavulanique)	90.0– 107.0%	N/A	N/A	N/A
	Amoxicilline et clavulanate de potassium en suspension orale (acide clavulanique)	90.0– 120.0% and 90.0– 125.0%	90.0– 120.0% and 90.0– 125.0%	80.0– 120.0%	N/A

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Paramètre	Spécification					
	Amoxicilline et clavulanate de potassium en comprimés (acide clavulanique)	90.0–120.0%	90.0–120.0% and 90.0–120.0%	90.0–120.0%	90.0–105.0%	N/A
	Injection d'amoxicilline (par HPLC)	90.0–120.0%	90.0–120.0%	95.0–105.0%		N/A

Tableau 9. Essai des substances liées à l'USP, la BP, l'EP et des produits de dégradation

Substance	Spécification			
Substances apparentées et produits de dégradation	Substance connexe	USP	BP	EP
	Impureté J	N/A	NMT 3.0%	NMT 3.0%
	Toute autre impureté	N/A	NMT 2.0%	NMT 2.0%
	Total impuretés	N/A	NMT 9.0%	NMT 9.0%

Tableau 10. Essai d'injection d'amoxicilline USP, BP, EP par HPLC

Substance	Spécification			
Injection d'amoxicilline	Substance connexe	USP	BP	EP
	Dimère d'amoxicilline	N/A	NMT 3.0%	N/A
	Tout autre pic secondaire	N/A	NMT 2.0%	N/A
	Somme des superficies de tous les pics secondaires	N/A	NMT 9.0%	N/A

Tableau 11. Essai d'injection de trihydrate d'amoxicilline USP, BP, EP par HPLC

Substance	Spécification			
Trihydrate d'amoxicilline	Substance connexe	USP	BP	EP
	Impuretés individuelles: voir le tableau des impuretés	N/A	Toute autre impureté	N/A
		N/A		N/A

Tableau 12. Essai des capsules d'amoxicilline USP, BP, EP par HPLC

Substance	Spécification			
Capsules d'amoxicilline	Substance connexe	USP	BP	EP
		out pic secondaire	NMT 1.5%	N/A

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Substance	Spécification			
	Aucun test pour la RS	Superficie du pic secondaire des NMT	NMT 1.0%	N/A
		Tout autre pic secondaire	NMT 1.0%	N/A

Tableau 13. USP, BP, EP Amoxicilline et Clavulanate de potassium (suspension orale) Dosage par HPLC

Substance	Spécification			
Suspension orale d'amoxicilline et de clavulanate de potassium	Substance connexe	USP	BP	EP
	N/A	Dimère d'amoxicilline	NMT 2.0%	
		Tout autre pic secondaire	NMT 1.0%	

Tableau 14. Essai USP, BP, EP de l'amoxicilline et du clavulanate de potassium (comprimés) par HPLC

Substance	Spécification			
Amoxicilline et clavulanate de potassium en comprimés	Substance connexe	USP	BP	EP
	N/A	Dimère d'amoxicilline	NMT 2.0%	N/A
		Tout autre pic secondaire	NMT 1.0%	

Tableau 15. Impuretés d'amoxicilline par HPLC

Composé connexe à l'amoxicilline	Durée de conservation relative	Critères d'acceptation NMT (%)
I ^a (D-hydroxyphenylglycine)	0.32	1.0
D ^{b,c} (amoxicilline en circuit ouvert)	0.53	1.0
	0.68	1.0
A ^d (6- acide aminopénicillanique)	0.78	0.5
B ^{e,f} (L-amoxicilline)	0.87	—
Amoxicilline	1.0	—

Aide-mémoire sur l'amoxicilline pour la préparation des dossiers

Composé connexe à l'amoxicilline	Durée de conservation relative	Critères d'acceptation NMT (%)
G ^g (D- hydroxyphényle glycydamoxicilline)	2.9	1.0
E ^{h,i} (dérivé penilloïde de l'amoxicilline)	4.5	1.0
MI (N-(pénicilline-6-yl) amoxicillinamide à circuit ouvert)	6.0	1.0
F ^{e,k} (phénylpyrazinediol)	6.3	—
C ^l (produit de réarrangement de l'amoxicilline)	6.4	1.0
E ^{h,i} (dérivé penilloïde de l'amoxicilline)	6.7	1.0
J ^m (dimère à circuit ouvert de l'amoxicilline)	8.8	1.0
L ⁿ (N-(pénicilline-6-yl) amoxicillinamide)	9.0	1.0
Toute impureté individuelle non spécifiée	—	1.0

^a(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetic acid. ^bThe chromatographic system resolves two penicilloic acids from each other.

^c(4S)-2-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido](carboxy)methyl)-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid.

^eThese compound are listed for information only and are not to be reported.

^l(4S)-2-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]methyl)-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid. ^l(2S,5R,6R)-6-(2-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-2-((4S)-4-carboxy-5,5-dimethylthiazolidin-2yl)acetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid. ^k3-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-ol. ^l(4S)-2-[5-(4-hydroxyphenyl)-3,6-dioxopiperazin-2yl]-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid. ^m(2S,5R,6R)-6-((2R)-2-2-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamidol]-2-((4S)-4-carboxy-5,5dimethylthiazolidin-2yl)actamidol)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

ⁿ(2S,5R,6R)-6-((2S,5R,6R)-6-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

Références

Siteweb

usp-pqm.org. Promoting Quality Medicines Product Information Report-Amoxicillin [July 2018]

Available from: <https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/amoxicillin-pir-jul2018.pdf>