

	<p align="center">Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles</p>	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 1 sur 9

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

- **Ph. Eur. en vigueur**
- **Bonnes Pratiques de Préparation**, ANSM, 2007 et 2022 (applicables en Septembre 2023)
- Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

1. TITRE

Amoxicilline 125 mg et 250 mg, gélules pédiatriques

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre

Code ATC : J01CA04.

La fabrication de ces gélules est proposée dans le contexte de tension d'approvisionnement actuel en spécialités pédiatrique à base d'amoxicilline, où toutes les formes orales et tous les dosages de ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés.

2. DEFINITIONS

NA : Non applicable

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

QSP : Quantité suffisante pour

Gélule d'amoxicilline : Ne contient pas moins de 90,0 % et pas plus de 120,0 % de la quantité attendue d'amoxicilline.

3. FORMULE ET DENOMINATION

■ MONOGRAPHIE DE L'AMOXICILLINE TRIHYDRATE

Ph. Eur. en vigueur **01/2013:0260**

USP USP29-NF24 - en vigueur : page 157

■ MONOGRAPHIE DES GELULES D'AMOXICILLINE

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

USP en vigueur C204751-M4110-CHM12015, rev. 00 20180427

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 2 sur 9

4. FABRICATION

4.1. MATIERES PREMIERES

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur (version en vigueur)
Amoxicilline trihydratée Issue des spécialités en comprimés dispersibles 1g actuellement disponibles sur le marché	61336-70-7	01/2013 : 0260
Gélules	NA	Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016)

4.2. FORMULATION

La préparation magistrale sera réalisée en tenant compte de la composition excipiendaire des spécialités d'amoxicilline 1 g, comprimés dispersibles actuellement disponibles sur le marché français qui peuvent par exemple contenir de l'aspartam, du sorbitol ou de l'alcool benzylique. Le choix de la spécialité devra également être adapté à l'âge de l'enfant et à ces contre-indications médicales.

La présence d'excipients à effets notoires devra être signalée sur l'étiquette des préparations.

GELULES PEDIATRIQUES D'AMOXICILLINE 125 MG

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Matières premières	pour 1 gélule
Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	125 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)
Gélule vide en gélatine de taille 4	NA

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 3 sur 9

GELULES PEDIATRIQUES D'AMOXICILLINE 250 MG

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Matières premières	Pour 1 gélule
Amoxicilline comprimés dispersibles 1g	250 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)
Gélule vide en gélatine de taille 1	NA

1 g d'amoxicilline = 1,148 g d'amoxicilline trihydratée

Masse molaire de l'amoxicilline trihydratée : 419,4 g/mol (cf. monographie Ph. Eur. (0260))

Masse molaire de l'amoxicilline anhydre : 365,4 g/mol (cf. Pubchem)

4.3. ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Articles de conditionnement	Référentiels
Pilulier cristal PETG 75 ml ou autre article de conditionnement adapté	Ph. Eur. en vigueur, chapitre 3.2.2 <i>Réipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique</i> (01/2022:30202)
Capsule d'inviolabilité pour pilulier PETG ou autre article de conditionnement adapté	

4.4. PRODUCTION

Environnement proposé selon les étapes

Etapes	Local et équipement de protection minimum requis
DECONDITIONNER LA MATIERE PREMIERE	Hotte chimique ou équivalent dans un environnement non classé
PILER ET TRITURER	

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 4 sur 9

REEMPLIR ET FERMER LES GELULES	
CONTROLE DE L'UNIFORMITE DE MASSE	Environnement non classé
CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE	

Protection du personnel



Pictogramme : GHS08

Catégorie 1 : H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation. H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.

P302 / P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau

P304 / P340 / P312 : EN CAS D'INHALATION: transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler un CENTRE ANTIPOISON/ un médecin en cas de malaise

Hotte chimique ou équivalente dans un environnement non classé.

Port de charlotte, blouse et sur-chaussures.

Masque FFP2 et gants adaptés au risque.

Locaux spécifiques, équipement dédié (mortier, pilon...)

Pour éviter les contaminations croisées, le principe de production « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté en fonction de la classe de risque à condition d'appliquer des procédures validées de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés.

Mode Opérateur

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées au plus sur deux jours consécutifs et de préférence par le même préparateur/pharmacien.

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillement, d'hygiène et de protection

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 5 sur 9

2. Travailler sous hotte chimique ou équivalent
3. Préparer le poste de travail, en tenant compte du matériel à utiliser
4. Vérifier la propreté du matériel et le désinfecter avec un produit prévu à cet effet
5. Définir le nombre de gélules à réaliser
5. Monter le gélulier et disposer les gélules vides
6. Déconditionner l'amoxicilline 1g, comprimé dispersible dans un contenant approprié
7. Piler les comprimés et triturer la poudre jusqu'à option d'une poudre fine
8. Verser la poudre dans un contenant approprié
9. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules
10. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules
11. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur
12. Procéder au conditionnement de la préparation dans un contenant adapté
13. Etiqueter le conditionnement extérieur.

L'ensemble de ces étapes sont effectuées dans le respect des règles générales d'hygiène, de qualité et de traçabilité applicables au préparatoire en accord avec les BPP en vigueur.

5. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Aspect de la poudre : Poudre blanche ou sensiblement blanche.

6. CONSERVATION

Les gélules d'amoxicilline (préparation terminée) sont stockées à température ambiante (15° à 25° C). La durée de conservation des gélules d'amoxicilline (125 mg et 250 mg) est de 1 mois (cf. chapitre 1 – Préparation, alinéa 1.5.2 des BPP en vigueur) à confirmer par une étude de stabilité (cf. annexe 1).

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 6 sur 9

7. ETIQUETAGE

Se référer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, ainsi qu'au A12 du logigramme A présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>).

Exemples d'étiquettes :

<p align="center">Gélule d'amoxicilline 125 mg</p> <p align="center">Gélule – Voie orale</p> <p>Amoxicilline (sous forme trihydratée 143,47 mg)..... 125 mg Excipients à effets notoires : A COMPLETER EN FONCTION de la spécialité pharmaceutique utilisée <u>Boite de X gélules</u></p>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse	
			A conserver à température ambiante
			RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
			Uniquement sur ordonnance

<p align="center">Gélule d'amoxicilline 250 mg</p> <p align="center">Gélule – Voie orale</p> <p>Amoxicilline (sous forme trihydratée 286,95 mg) 250 mg Excipientsqsp une gélule Excipients à effets notoires : A COMPLETER EN FONCTION de la spécialité pharmaceutique utilisée <u>Boite de X gélules</u></p>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse	
			A conserver à température ambiante
			RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 7 sur 9

Uniquement sur ordonnance		
----------------------------------	--	--

En cas de sous-traitance, rajouter le numéro d'ordonnancier et le nom de la pharmacie sous-traitante.

8. ESSAIS

La monographie Capsules (Ph. Eur. 04/2018:0016) est la monographie applicable à cette forme pharmaceutique. Elle prescrit les exigences et les essais obligatoires pour les préparations destinées à la voie orale.

La détermination de la teneur est à réaliser sur 10 unités du lot pilote pour vérifier l'homogénéité de la gélule (annexe 1).

Un échantillon équivalent à une gélule sera conservé et archivé à l'issue de chaque campagne.

Essai d'uniformité de masse des préparations unidoses (01/2008:20905)

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.5 *Uniformité de masse des préparations unidoses*) :

- Masse moyenne sur 20 gélules
 - Spécifications :
 - < 300 mg = 10%
 - ≥ 300 mg = 7,5 %
- Maximum 2 unités:
- <300 mg = $Mu > Mm \pm 10 \%$
 - ≥ 300 mg = $Mu > Mm \pm 7,5 \%$
- Aucune unité:
- <300 mg = $Mu > Mm \pm 20 \%$
 - ≥ 300 mg = $Mu > Mm \pm 15 \%$

Mm : masse moyenne

Mu : masse unitaire

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	<p style="text-align: center;">Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles</p>	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 8 sur 9

ANNEXE 1 : Méthode de dosage indicatrice de stabilité et Uniformité de teneur

Chromatographie liquide (2.2.29)

Colonne :

- Phase stationnaire: Particules sphériques octadécylsilylé sur gel de silice, 100 Å
- Dimensions: longueur = 0,150 m, diamètre = 4,60 mm, taille des particules : 2,6 µm

Phase mobile :

Mélange de solvants: Eau, Acétonitrile (90:10, v/v). Filtrer le mélange sur filtre nylon 0,20 µm.

Température : 25°C

Débit : 1 mL/min

Détection : Spectrophotomètre entre 190 nm et 400 nm

Quantification : Spectrophotomètre à 273 nm

Injection : 10 µL de la solution à examiner

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention

Solution à analyser :

Gélules à 125 mg : Préparer une solution S_0 en vidant le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 100 mL. Compléter avec de l'eau ultrapure. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Préparer une S_1 en prélevant 2 mL de S_0 et complétant avec 8 mL d'eau ultrapure dans un tube en polypropylène de 14 mL. Centrifuger 5 minutes à 3 000 rpm. Récupérer 1 mL pour analyse.

Gélules à 250 mg : Préparer une solution S_0 en vidant le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 200 mL. Compléter avec de l'eau ultrapure. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Préparer une S_1 en prélevant 2 mL de S_0 et complétant avec 8 mL d'eau ultrapure dans un tube en polypropylène de 14 mL. Centrifuger 5 minutes à 3 000 rpm. Récupérer 1 mL pour analyse.

Concentration cible : 250 µg/mL

Solution témoin : Préparer une solution témoin (a) en pesant précisément 10 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline tri-hydraté SCR), et diluer avec 10 mL d'eau ultrapure dans une fiole jaugée.

Préparation à partir de la solution témoin (a) : 3 standards de calibration dont la concentration est comprise entre 150 µg/mL et 350 µg/mL.

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles

	<p>Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles</p>	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 9 sur 9

Conformité du système :

- Débit : 1,0 mL/mn
- Répétabilité (Tableau 2.2.46.-1. – Exigences de répétabilité)
- Rapport Signal/Bruit : 2H/h > 10

Dosage : Calculer la concentration (mg/mL) en *amoxicilline trihydratée* à partir de la surface du pic d'amoxicilline.

Référence de la méthode :

Merienne C, Marchand C, Filali S, Salmon D, Pivot C, Pirot F. Measurement, analysis and prediction of amoxicillin oral dose stability from integrated molecular description approach and accelerated predictive stability (APS). Pharm Technol Hosp Pharm 2020; 5(1): 20200009

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250mg, gélules réalisées à partir d'Amoxicilline 1g, comprimés dispersibles