



Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

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

AMOXICILLINE 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules pédiatriques

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre
Code ATC : J01CA04.

La fabrication de ces gélules est proposée dans un contexte de tension d'approvisionnement en spécialités pédiatriques à base d'amoxicilline, où toutes les formes orales et tous les dosages de ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés.
Une fiche d'utilisation de cette préparation magistrale, qui décrit notamment les modalités de prise de ce médicament, est disponible sur le site de l'ANSM.

DEFINITIONS

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

NA : Non applicable

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.

FORMULE ET DENOMINATION

MONOGRAPHIE DE L'AMOXICILLINE TRIHYDRATEE

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

«Amoxicilin» : DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M4100_06_01

MONOGRAPHIE DES GELULES D'AMOXICILLINE

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

«Amoxicillin Capsules» : DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M4110_05_01

FABRICATION

MATIERES PREMIERES

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Amoxicilline trihydratée	61336-70-7	Amoxicilline trihydratée (0260)
Gélules vides en gélatine	NA	Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016)

FORMULATION

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

GELULES PEDIATRIQUES D'AMOXICILLINE 125 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Amoxicilline trihydratée (MPUP) Quantité correspondante en amoxicilline	143,47 mg 125 mg
Gélule vide en gélatine de taille adaptée	NA

GELULES PEDIATRIQUES D'AMOXICILLINE 250 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Amoxicilline trihydratée (MPUP) Quantité correspondante en amoxicilline	286,95 mg 250 mg
Gélule vide en gélatine de taille adaptée	NA

GELULES PEDIATRIQUES D'AMOXICILLINE 500 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Amoxicilline trihydratée (MPUP) Quantité correspondante en amoxicilline	573,9 mg 500 mg
Gélule vide en gélatine de taille adaptée	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)

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Articles de conditionnement	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Pilulier cristal PET cristal 65 ml sans dessicant ou autre article de conditionnement adapté	Ph. Eur. en vigueur : 3.2.2 Récipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique (30202)
Capsule d'inviolabilité pour pilulier PET ou couvercle blanc en PEBD ou autre article de conditionnement adapté	

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

2

PRODUCTION

ENVIRONNEMENT PROPOSE SELON LES ETAPES

Etapes	Local et équipement de protection minimum requis
Pesée de la matière première	Hotte chimique ou équivalent dans un environnement non classé
Trituration si besoin	
Remplissage et fermeture des gélules	
Contrôle de l'uniformité de masse	Environnement non classé
Conditionnement et étiquetage	

PROTECTION DU PERSONNEL

EDQM – Fiche de données de sécurité :

https://sds.edqm.eu/pdf/SDS/EDQM_201600052_1.0_SDS_FR.pdf?ref=1696251621

CLASSIFICATION SELON LA REGLEMENT (CE) N° 1272/2008 (CLP)

Catégorie 1 :

H317 : Sensibilisation cutanée

H334 : Sensibilisation respiratoire

PICTOGRAMME :



GHS08

CONSEILS DE PRUDENCE (CLP)

P261 - Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P272 - Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.

P280 - Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/une protection auditive.

P284 - Porter un équipement de protection respiratoire.

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

P304+P340 - EN CAS D'INHALATION: transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer.

P321 - Traitement spécifique (voir les instructions complémentaires de premiers secours sur cette étiquette).

P333+P313 - En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin.

P342+P311 - En cas de symptômes respiratoires: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

3

P362+P364 - Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

P501 - Éliminer le contenu/récipient dans un centre de collecte de déchets dangereux ou spéciaux, conformément à la réglementation locale, régionale, nationale et/ou internationale.

EQUIPEMENTS DE PROTECTION

Hotte chimique ou équivalente dans un environnement non classé.

Port de charlotte, blouse et sur-chaussures.

Masque FFP2 et gants adaptés au risque.

Des locaux spécifiques, équipement dédié (mortier, pilon...) sont à utiliser.

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 OPERATOIRE

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

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillement, d'hygiène et de protection
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
6. Monter le gélulier et disposer les gélules vides
7. Peser l'amoxicilline trihydratée sur une balance adaptée et qualifiée dans un contenant approprié
8. Triturer la poudre jusqu'à obtention d'une poudre fine
9. Verser la poudre dans un contenant approprié
10. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules
11. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules
12. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur
13. Procéder au conditionnement extérieur de la préparation dans un contenant adapté
14. Etiqueter le conditionnement.

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.

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Aspect de la poudre d'amoxicilline : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

CONSERVATION

Les gélules d'amoxicilline (préparation terminée) sont stockées à température ambiante (15°C à 25°C). La durée de conservation des gélules d'amoxicilline (125 mg, 250 mg et 500 mg) est de 1 mois (cf. chapitre 1 – Préparation, alinéa 1.5.2 des BPP en vigueur).

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

4

Des études de stabilité ont été réalisées et permettent de définir des durées de conservation des gélules d'amoxicilline de 2 ou 3 mois selon les strictes conditions définies ci-dessous :

Dosage	Fabricant MPUP	Type de gélule Fabricant	Type de conditionnement extérieur Fournisseur	Conditions et durée des études de stabilité	Durée de conservation
125 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T4 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD ID labo	25°C/60% HR J90	90 jours
250 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T1 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD ID labo	25°C/60% HR J56 40°C/75% HR J56	56 jours
250 mg	Zhuhai United Laboratories (Chine)	Gélule T0 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PETG Fagron	25°C/60% HR J56	56 jours
250 mg	The united Laboratories Inner Mongolia (Chine)	Gélule T0 transparente (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 50 ml ambré Bouchon PEPT ID labo	25°C/60% HR J56	56 jours
500 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T00 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PETG ID labo	25°C/60% HR J90	90 jours

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>Gélule d'amoxicilline 125 mg</p> <p>Gélule – Voie orale</p> <p>Amoxicilline (sous forme trihydratée 143,47 mg) 125 mg</p> <p><u>Boite de X gélules</u></p>	<p>Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement</p>	<p>Pharmacie Adresse</p>
<p>A conserver à température ambiante</p>		
<p>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</p>		
<p>Uniquement sur ordonnance</p>		

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

5

Gélule d'amoxicilline 250 mg Gélule – Voie orale Amoxicilline (sous forme trihydratée 286,95 mg)..... 250 mg <u>Boîte de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
A conserver à température ambiante		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

Gélule d'amoxicilline 500 mg Gélule – Voie orale Amoxicilline (sous forme trihydratée 573,9 mg)..... 500 mg <u>Boîte de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
A conserver à température ambiante		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

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

ESSAIS

Les essais sont décrits dans la monographie Capsules – Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016) de la Pharmacopée européenne.

L'essai d'uniformité de masse est effectué pour chaque lot fabriqué.

Pour chaque lot pilote, un essai d'uniformité de masse des préparations unidoses et des dosages unitaires sur 10 unités sont à réaliser.

Essai d'uniformité de masse des préparations unidoses

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

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne.

Pour les gélules d'amoxicilline 125 mg et 250 mg :

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur à 10 %
- aucune ne présente un écart supérieur à 20%.

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

6

Pour les gélules d'amoxicilline 500 mg :

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur au pourcentage à 7,5 %
- aucune ne présente un écart supérieur 15%.

Essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.6 Uniformité de teneur des préparations unidoses) :

La détermination de la teneur moyenne et de l'uniformité de teneur sont à réaliser sur 10 unités du lot pilote pour vérifier l'homogénéité des gélules.

Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la substance active dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée (méthodes en annexe 1 ou 2 ou tout autre méthode équivalente).

Le lot du contrôle qualité externe est conforme s'il satisfait les essais suivants :

- la moyenne des teneurs individuelles est comprise entre 90,0 et 120,0 % de la valeur cible (125, 250 ou 500 mg)
- la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 et 115 pour cent de la teneur moyenne.

Le lot du contrôle qualité externe ne satisfait pas à l'essai :

- si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.
- si la teneur individuelle d'une seule unité n'est pas comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent mais qu'elle est comprise entre 75 pour cent et 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement l'amoxicilline dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

7

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

Chromatographie liquide (Ph.Eur. 2.2.29)

Solutions à examiner.

Gélules à 125 mg : préparer une solution S_0 en vidant le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 100,0 mL. Compléter avec de l'eau pour chromatographie R. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Préparer une S_1 en prélevant 2,0 mL de S_0 et complétant avec 8,0 mL d'eau pour chromatographie R dans un tube en polypropylène de 14,0 mL. Centrifuger 5 minutes à 3 000 tr/min. Récupérer environ 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 200,0 mL. Compléter avec de l'eau pour chromatographie R. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Préparer une S_1 en prélevant 2,0 mL de S_0 et complétant avec 8,0 mL d'eau pour chromatographie R dans un tube en polypropylène de 14,0 mL. Centrifuger 5 minutes à 3 000 tr/min. Récupérer environ 1 mL pour analyse.

Gélules à 500 mg : préparer une solution S_0 en vidant le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 500,0 mL. Compléter avec de l'eau pour chromatographie R. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Préparer une S_1 en prélevant 2,0 mL de S_0 et complétant avec 6,0 mL d'eau pour chromatographie R dans un tube en polypropylène de 14,0 mL. Centrifuger 5 minutes à 3 000 tr/min. Récupérer environ 1 mL pour analyse.

Concentration cible : 250 µg/mL en amoxicilline.

Solution témoin : peser précisément 11,5 mg d'amoxicilline trihydratée SCR (correspondant à 10 mg d'amoxicilline), et compléter à 10,0 mL d'eau pour chromatographie R dans une fiole jaugée. Préparer 2 solutions indépendantes.

Gamme d'étalonnage : à partir d'une des solutions témoin, par dilution avec de l'eau pour chromatographie R, réaliser la gamme d'étalonnage avec 3 points dont les concentrations sont comprises entre 150 µg/mL et 350 µg/mL.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé, 100 Å (5 µm)
- température : 25°C

Phase mobile : acétonitrile R, eau pour chromatographie R (10:90 V/V). Filtrer le mélange sur filtre nylon 0,20 µm.

Débit : 1 mL/min

Détection : spectrophotomètre entre 190 nm et 400 nm

Quantification : spectrophotomètre à 273 nm

Injection : 10 µL

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention du pic d'amoxicilline qui est de 1,15 min.

Conformité du système :

- *répétabilité d'injection* : CV % $\leq 2,0$ % des surfaces du pic d'amoxicilline de 6 injections d'une solution témoin
- *gamme d'étalonnage* : coefficient de détermination : $r^2 > 0,99$

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

8

- *temps de rétention* : 1,15 min \pm 0,2 min
- *recouvrement (%)* : le recouvrement entre les 2 préparations témoins est compris entre 98,0 et 102,0 %

Calculer la teneur en mg d'amoxicilline par gélule à partir de la surface du pic d'amoxicilline par comparaison avec la droite d'étalonnage.

Pour rappel : 1 g d'amoxicilline = 1,148 g d'amoxicilline trihydratée

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, 250 mg et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

9

ANNEXE 2 : Méthode de dosage indicatrice de stabilité et uniformité de teneur

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29)

Solution à examiner : vider le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de volume adaptée pour obtenir une concentration de 2,5 mg/mL en amoxicilline. Compléter avec de l'eau pour chromatographie R contenant 0,1% d'acide phosphorique R. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique. Filtrer le mélange sur filtre nylon 0,20 µm. Récupérer environ 1 mL pour analyse.

Concentration cible : 2,5 mg/mL en amoxicilline

Solution témoin : peser précisément 57,4 mg d'amoxicilline trihydratée SCR (correspondant 50 mg d'amoxicilline), et dans une solution aqueuse acide (eau pour chromatographie R ; acide phosphorique 0,1% R) dans une fiole jaugée. Préparer 2 solutions indépendantes.

Gamme d'étalonnage : à partir d'une des solutions témoin, par dilution avec une solution aqueuse acide (eau pour chromatographie R ; acide phosphorique 0,1% R), réaliser la gamme d'étalonnage en 3 points dont les concentrations sont comprises entre 1 mg/mL et 3,75 mg/mL en amoxicilline.

Chaque fiole est soumise à agitation magnétique et ultrasonique, puis filtrée sur filtre nylon 0,20 µm. Récupérer environ 1 mL pour analyse.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,10$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé 100 Å (5 µm)
- température : 40°C

Phase mobile : méthanol R, eau pour chromatographie R, acide phosphorique R (5:94,9:0,1 V/V/V).

Débit : 1 mL/min

Détection : spectrophotomètre entre 190 nm et 400 nm

Quantification : spectrophotomètre à 243 nm

Injection : 1 µL

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du pic d'amoxicilline qui est de 3,4 min

Conformité du système :

- *répétabilité d'injection* : CV % $\leq 1,0$ % des surfaces du pic d'amoxicilline de 6 injections d'une solution témoin
- *gamme d'étalonnage* : coefficient de détermination : $r^2 > 0,99$
- *temps de rétention* : 3,4 min $\pm 0,5$ min
- *recouvrement (%)* : le recouvrement entre les 2 préparations témoins est compris entre 98,0 et 102,0 %

Calculer la teneur en mg d'amoxicilline par gélule à partir de la surface du pic d'amoxicilline par comparaison avec la droite d'étalonnage.

Pour rappel : 1 g d'amoxicilline = 1,148 g d'amoxicilline trihydratée

Références de la méthode :

- Développement et validation d'une méthode d'analyse HPLC de l'amoxicilline trihydratée – Pharmacie Delpech Paris – 26 décembre 2022.
- Etude de dégradation forcée de l'amoxicilline trihydratée – Pharmacie Delpech – 26 décembre 2022.

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

10

REMERCIEMENTS

		<p>Élaboration de la monographie</p>
 		<p>Mise au point des méthodes analytiques</p>
         		<p>Réalisation des contrôles d'uniformité de teneur des préparations</p>
         		<p>Participation au contrôle croisé inter laboratoires</p>
 		<p>Réalisation des études de stabilité</p>

Avec la participation de



et **Pref**
Pharmaciens des Préparatoires de France
Acteurs d'une prescription sur mesure

Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

12/12/2023 – version 2

11