

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique



Faculté de Pharmacie

Année Universitaire : 2022-2023

République du MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



Thèse N° :

TITRE

EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2023 devant le jury
de la Faculté de Pharmacie

Par **Mme. Malado SIDIBE**

Pour obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT)

MEMBRES DU JURY

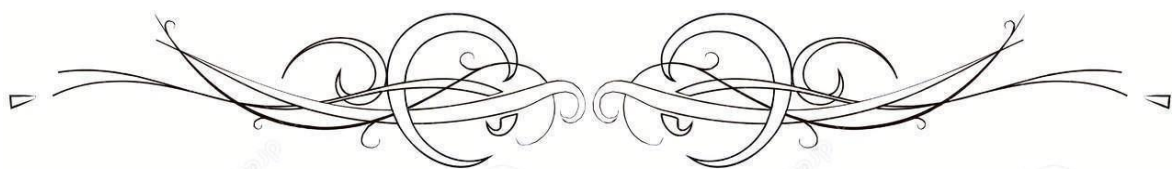
Présidente : Mme Rokia SANOGO, Professeur

Membres : M. Dominique Patomo ARAMA, Maître-Assistant

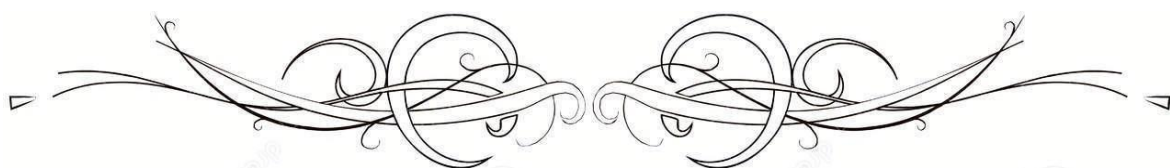
M. Tidiane DIALLO, Maître de Conférences

Co-directeur : M. Ousmane DEMBELE, Maître-Assistant

Directeur : M. Benoît Yaranga KOUMARE, Professeur



LISTE DES PROFESSEURS



LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

➤ ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie- Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie- mvcologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏCA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamadiv	TRAORC	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Législation

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Ousmane	KOITA	Professeur	Biologie-Moléculaire
10	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Ousmane	TOURE	Maître de recherche	Santé Publiq/Santé environ.
5	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Coumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire

7	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
9	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
13	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
14	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
15	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOITA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
5	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assitant	Hématologie

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	H Aidara	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	pharmacognosie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
11	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIAUTE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE


N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

➤ CHARGES DE COURS (VACATAIRES)


N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mahamadou	TRAORE	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

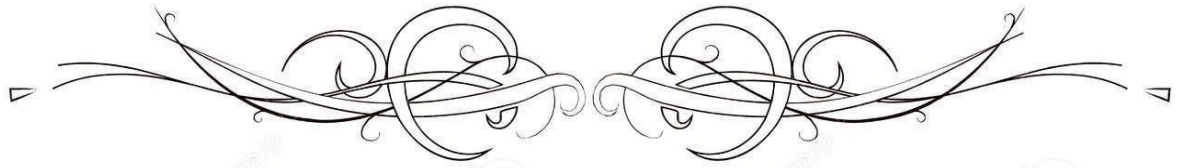
Bamako, le 22 juin 2023

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal

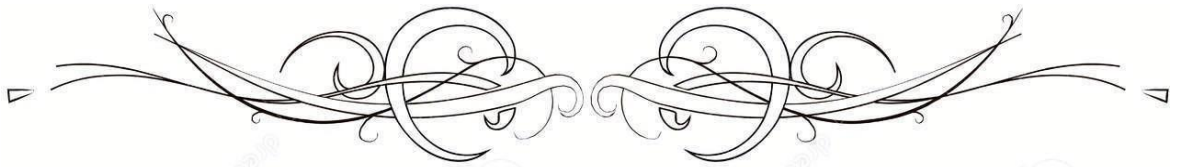


Seydou COULIBALY
Administrateur Civil





**DÉDICACES
ET
REMERCIEMENTS**



Je dédie ce travail :

Au Bon DIEU : louanges à Lui, Le Très Miséricordieux et Le Tout Miséricordieux, Le Sage, Le Savant, de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la volonté et la patience pour finir ce travail. De m'avoir donné l'opportunité de faire cette bonne œuvre pour contribuer au développement intellectuel du Mali.

J'adresse mes sincères remerciements

A mon père Lassine SIDIBE, grâce à ton sens de devoir de bonté et d'ardeur dans le travail, tu as su nous donner un exemple et nous soutenir durant tous nos parcours. Tu ne nous as jamais délaissé en matière d'aide pour l'éducation de tes enfants ; père je te remercie infiniment que Dieu te garde te et donne bonne santé et longue vie.

A ma mère Aye KOUROUMA, c'est le cœur plein de joie que je ne cesserai jamais de te remercier, femme de rêve, femme exemplaire à suivre. Courageuse, modeste, je suis très heureuse d'avoir été éduquée par une mère au caractère trempé. Tu as toujours été à mes côtés quand j'en avais besoin. Ton affection, tes bénédictions, tes conseils, tes encouragements m'ont aidé à surmonter tous les obstacles rencontrés dans la vie. J'espère que ce travail qui est une juste récompense de tes bénédictions te procurera une immense satisfaction. Je prie Allah pour qu'Il t'accorde la longévité, Amen.

A mon tendre époux Sory Ibrahim TRAORE, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'il m'a apportés. Qu'il en soit remercié par cette modeste dédicace.

A mes frères et sœurs Mariam, Djan Moussa, Soiba, Ramatoulaye,

Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et de ma reconnaissance.

A ma belle-famille TRAORE,

Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect pour le soutien que vous m'avez apporté durant ce travail.

A Dr Aminata KONATE et Dr Daouda DEMBELE ainsi que tout le personnel de la direction de pharmacie et du médicament qui n'ont ménagé aucun effort dans l'élaboration de ce document. Merci pour votre disponibilité et vos conseils.

A mes camarades thésards et stagiaires du LNS,

Je vous remercie pour tout le soutien et les conseils que vous m'avez apportés durant ce travail.

A mes camarades de la 13^{ème} Promotion du numerus clausus de la faculté de la pharmacie,

Je vous dis encore merci pour votre courage et votre persévérance et surtout pour vos soutiens dans les peines partagées. Le parcours n'a pas été facile.

Tout le personnel du Laboratoire National de la Santé, particulièrement le service Contrôle de Qualité des médicaments Nielé, Haoussa, Bengali.

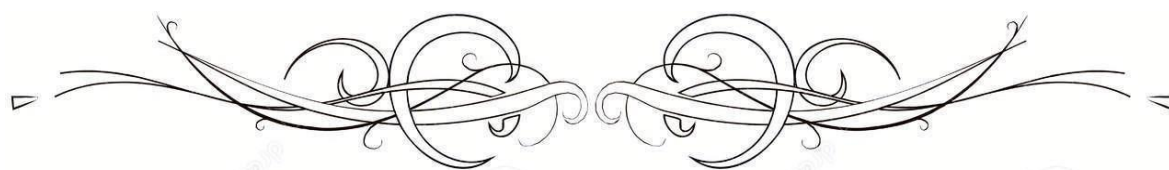
Merci pour votre gentillesse, vos encouragements, votre disponibilité. Merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

Aux sociétés (établissements) d'importation et de vente en gros des produits pharmaceutiques pour faciliter le prélèvement des échantillons.

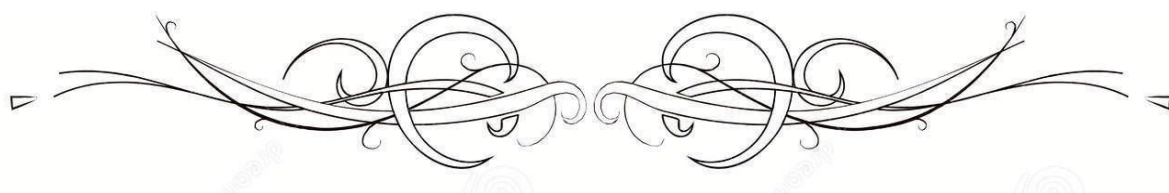
Au corps professoral de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FAPH et FMOS), la réussite de ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité. Je ne cesserai jamais de vous remercier.

A l'Etat Malien, pour les efforts consentis à ma formation.

Merci pour ceux qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail.



HOMMAGES AUX MEMBRES
DU JURY



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY

Professeur Rokia SANOGO

- **Docteur en Pharmacie PhD en Pharmacognosie**
- **Professeur Titulaire du CAMES**
- **Enseignante chercheure en Pharmacognosie, Phytothérapie et Médecine traditionnelle Coordinatrice de formation doctorale de l'Ecole Doctorale de l'USTTB**
- **Enseignante en Médecine Traditionnelle, en Médecine et Pharmacie des Universités de Ouagadougou Joseph Ki ZERBO (Burkina Faso), Abdou Moumouni de Niamey (Niger), Felix Houphouët BOIGNY (Côte d'Ivoire).**
- **Chef de DER des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Pharmacie**
- **Chef de Département Médecine Traditionnelle de l'INSP ;**
- **Experte de l'Organisation Ouest Africaine de Santé (OOAS), espace CEDEAO depuis 2009 ;**
- **Présidente du comité scientifique interne et membre du comité scientifique et technique de l'INSP de 2013 à 2019 ;**
- **Lauréate du tableau d'honneur de l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) du Mali et lauréate du Caducée de la Recherche du SYNAPPO en 2009 et Membre de la commission scientifique de l'ordre des Pharmaciens du Mali ;**
- **Membre du comité technique spécialisé de Médecine et Pharmacie du CAMES pour l'évaluation des dossiers des enseignants chercheurs du CAMES depuis 2015;**
- **Lauréate du Prix Scientifique Kwame Nkrumah de l'Union Africaine pour les femmes scientifiques, édition 2016 ;**
- **Tableau d'honneur au 08 mars 2017 et SADIO 2017 pour la Science par le Ministère de la promotion de la femme et partenaires ;**
- **Membre du Comité de Pilotage du Réseau Francophone en Conseil Scientifique, 2017 ;**
- **Membre titulaire de l'Académie des Sciences du Mali, avril 2018 ;**
- **Membre du jury du concours d'agrégation du CAMES pour la Pharmacie en 2018;**
- **Experte du programme régional d'Afrique subsaharienne Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science en 2019 ;**
- **Lauréate du Prix Next Einstein Forum (NEF) pour la meilleure femme en recherche en Pharmacie, Médecine et santé, édition 2019.**

- **Coordinatrice du PTR Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine du CAMES, 2019**
- **Membre de la commission scientifique d'évaluation des projets soumis dans le cadre de la lutte contre la maladie à coronavirus (COVID-19), 21 mai 2020, Ministère en charge de recherche ;**
- **Membre du comité régional d'experts de l'OMS sur la médecine traditionnelle dans la riposte contre la covid-19, juillet 2020.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant, malgré vos multiples obligations, de présider ce jury de thèse. Votre gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Dominique Patomo ARAMA

- **Pharmacien, PhD en Chimie Médicinale ;**
- **Maitre-assistant, responsable des enseignements de la Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Directeur adjoint de la Pharmacie et du Médicament ;**
- **Membre du Comité d'Experts de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) pour l'homologation des produits pharmaceutiques.**
- **Certifié en connaissance, pratique et gestion des dispositifs médicaux.**

Cher maitre,

Vous nous faites un immense honneur, en acceptant de juger ce travail. Nous avons été marqués par votre disponibilité et votre culture scientifique. Nous admirons en vous le sens du travail bien accompli. Votre apport a donné à ce travail toute sa valeur. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder santé et longévité afin que soient menés à bien vos projets, et que d'autres comme nous, puissent bénéficier de votre savoir et de vos connaissances.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Pr Tidiane DIALLO

- **Pharmacien, PhD en Toxicologie,**
- **Maître de Conférences Agrégé en Toxicologie à la faculté de pharmacie (FAPH).**
- **Chef de service Pharmacologie et de Toxicologie de l'institut national de santé publique**

Cher Maître,

C est pour nous une joie immense de vous avoir comme juge de ce travail. Votre disponibilité et votre rigueur scientifique font de vous un encadreur admirable. Bien plus qu'un maître, vous êtes pour nous un modèle d'excellence à suivre. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre gratitude et notre respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Ousmane DEMBELE

- **Pharmacien PhD en chimie thérapeutique ;**
- **Maitre-assistant de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chef de service de contrôle qualité des médicaments au LNS ;**
- **Membre du Comité d'Experts de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) en contrôle qualité ;**
- **Président du Sous-comité Surveillance et Contrôle du Marché de l'AMQF.**

Cher Maître,

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse. Votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un maitre respectable et admiré. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

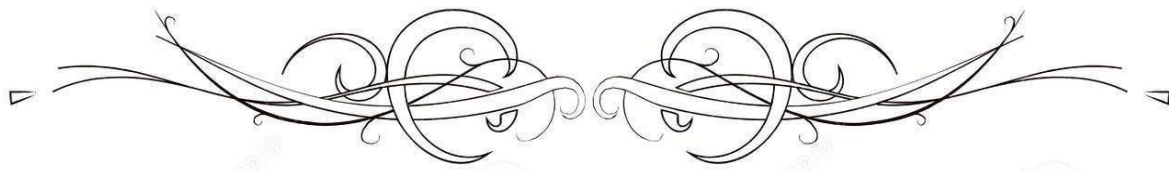
A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Prof. Benoît YARANGA KOUMARE

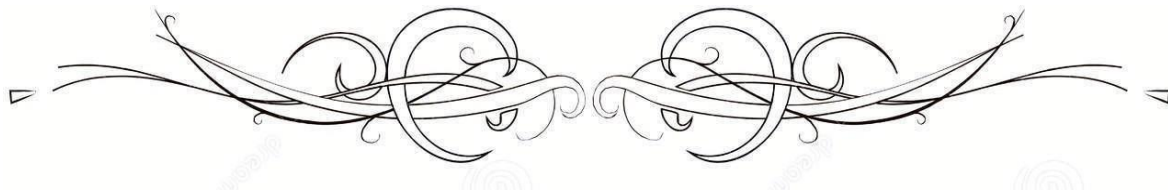
- **Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique à l'USTTB ;**
- **Spécialiste en Assurance et Contrôle de Qualité des médicaments/ en Neuropharmacologie et prescription rationnelle des médicaments ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)**
- **Expert Qualité (Pharmacie Galénique et Analyse de Médicaments Vétérinaires) du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l'UEMOA ;**
- **Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher Maître,

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et ma gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail. Pour nous, vous êtes une référence dans le domaine de la formation et de la recherche. Nous sommes fiers d'être comptés parmi vos élèves. Nous vous prions de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre immense respect. Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infaillible. Votre gentillesse et votre rigueur scientifique m'ont été d'une aide précieuse.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARP	Autorité de Réglementation Pharmaceutique
BP	British Pharmacopeia
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCI	Dénomination Commune Internationale
DHA	Dihydroartémisinine
EPST	Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique
FAPH	Faculté de Pharmacie
HCl	Acide Chlorhydrique
CHLP	Chromatographie en Phase Liquide à Haute performance
IPA	Ingrédient Pharmaceutique Actif
ISO	Organisation Internationale de standardisation
LCR	Liquide Céphalo-rachidien
LNS	Laboratoire National de la Santé
NaOH	Hydroxyde de Sodium
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PA	Principe Actif
PMS	Post-Marketing Surveillance
PPM	Pharmacie Populaire du Mali
RF	Temps de rétention
rf	Rapport frontal
USP	United State Pharmacopeia
USTTB	Université des Sciences, des techniques et des Technologies de Bamako

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Temps maximal de désagrégation	14
Tableau II : Diagramme de Gantt	40
Tableau III : Répartition des échantillons selon le pays de provenance	58
Tableau IV : Répartition des échantillons selon le lieu de prélèvement.....	58
Tableau V : Répartition des Echantillons selon le principe actif.	59
Tableau VI : Répartition des échantillons selon la classe pharmacologique.....	59
Tableau VII : Répartition des échantillons selon la forme pharmaceutique	60
Tableau VIII : Répartition des méthodes d'identification en fonction du Principe Actif.....	62
Tableau IX : Répartition des méthodes de dosage en fonction du Principe Actif	63

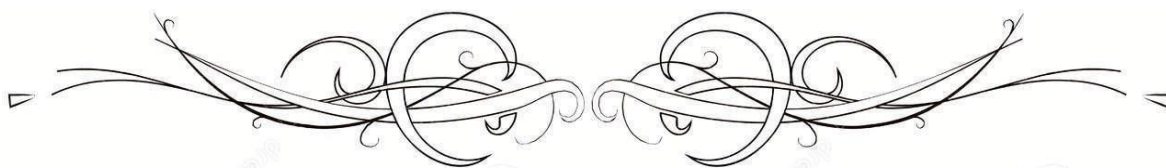
LISTE DES FIGURES

Figure 1: Quelques éléments de l'inspection visuelle.....	11
Figure 2: Quelques éléments de l'inspection visuelle.....	12
Figure 3 : Plaque CCM	17
Figure 4 : Représentation du Rapport frontal.....	18
Figure 5 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau.	21
Figure 6 : dispositif d'un dosage chimique.....	23
Figure 7 : Principe de fonctionnement d'une HPLC.....	26
Figure 8: Structure chimique du paracétamol	27
Figure 9 : Structure chimique de l'amoxicilline.....	29
Figure 10 : Structure chimique de l'artéméther.....	30
Figure 11 : Structure chimique de l'amlodipine.....	32
Figure 12 : Structure chimique d'ibuprofène	34
Figure 13 : Structure chimique du tramadol.....	35
Figure 14 : échantillons selon la validité de l'AMM	60
Figure 15 : Validité de l'AMM des échantillons selon le principe actif.....	61
Figure 16 : Validité de l'AMM selon la provenance	61
Figure 17 : Répartition des méthodes d'identification.....	62
Figure 19 : Répartition des méthodes de dosage.....	63

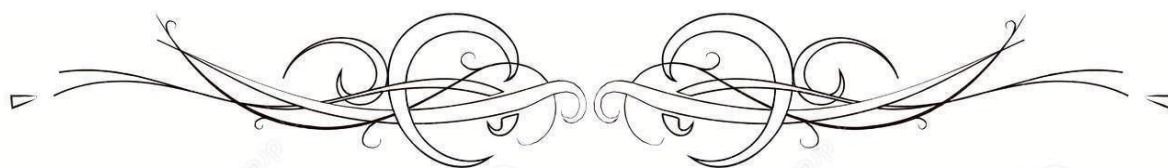
TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
I. GENERALITES	4
1. Concept de définitions	4
2. Qualité des médicaments	Erreur ! Signet non défini.
3. Quelques informations sommaires sur les molécules étudiées	27
II. METHODOLOGIE	38
1. Cadre d'étude et Lieu d'étude	38
2. Type et période d'étude	38
3. Population d'étude	38
4. Echantillonnage	38
5. Critères d'inclusion	38
6. Critères de non inclusion	38
7. Collecte des données	38
11. Méthodes d'analyses	41
12. Normes qualité	41
III. ETUDE MONOGRAPHIQUE : identifications et dosages	42
1. PARACETAMOL	42
2. AMOXICILLINE	45
3. ARTEMETHER	48
4. AMLODIPINE	53
5. IBUPROFENE	54
6. Chlorhydrate de tramadol et de paracétamol comprimé effervescent	56
IV. RESULTATS	58
1. Pays d'origine de fabricant	58
2. Circuit de prélèvement	58
3. Principe actif	59
4. Classes pharmacologiques	59
5. Forme pharmaceutique	60

6. Répartition des échantillons selon la validité de l'AMM	60
7. Validité de l'AMM des échantillons selon le principe actif	61
8. Validité de l'AMM des échantillons selon la provenance	61
9. Méthode d'identification.....	62
10. Méthodes de Dosage	63
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	65
1. Limites de l'étude :.....	Erreur ! Signet non défini.
1. Synthèse des résultats	65
VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	68
1. Conclusion :	68
2. RECOMMANDATIONS	68
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69
VIII. ANNEXES	74



INTRODUCTION



INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) : « ...*les médicaments ne sont pas une simple marchandise mais un bien public car ils ont une forte valeur sociale et ceux qui les prennent, comme ceux qui les prescrivent, ne sont pas en mesure d'en évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité* » (1). Ce sont des produits complexes qui permettent de prévenir les maladies ou de les traiter, mais ils peuvent aussi nuire d'avantage qu'aider, s'ils sont mal utilisés ou s'ils sont de qualité défectueuse (2).

La qualité se définit comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences conformément à la norme ISO 9000 : 2015 (3).

Les médicaments multisources sont des copies essentiellement similaires du médicament original encore appelé innovant, qui est la référence et qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation (4).

La notion de médicament générique apparaît dans les années 1950. Selon la législation européenne, « on entend par médicament générique, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées » (5). Les politiques de réduction des coûts de santé dans les pays (développés ou non) ont encouragé la prescription et la délivrance des médicaments génériques, d'où leur développement de plus en plus important. Par exemple, les génériques représentaient en 2010, plus de 60 % des parts de marché aux Etats-Unis ; en 2011, ils représentaient plus de 70 % en volume des marchés allemands et anglais. En France, ces médicaments représentaient plus de 30% du marché en quantité en 2013.

Les données en Afrique sont mal estimées mais les produits génériques peuvent représenter plus de 50% des parts des marchés dans beaucoup de pays.

Compte tenu de la multiplicité des génériques et de leurs sources, les autorités sanitaires des pays développés ont renforcé le contrôle des sites de production des génériques. Des défaillances sérieuses ont été ainsi relevées dans les processus de fabrication des médicaments génériques de certains laboratoires pharmaceutiques, aboutissant à des produits avec des défauts de qualité (6). Il appartient ainsi à chaque Etat de prendre les mesures qui s'imposent pour garantir au mieux l'accès de ses populations à des médicaments de qualité.

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques multisources fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soin de santé. En effet, un médicament de

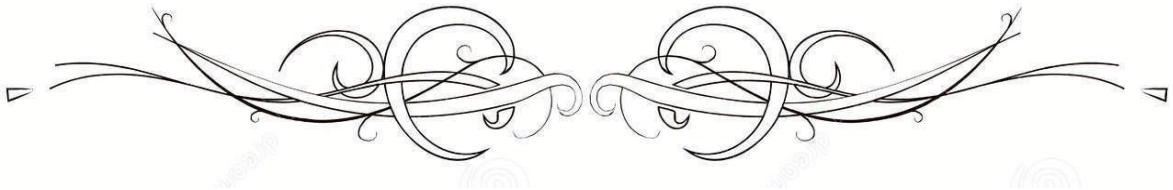
mauvaise qualité met en péril la vie des consommateurs. De ce fait, chaque importation ou production locale devrait être au préalable contrôlé par les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments malgré les multiples contraintes dans nos pays en voies de développement. Elle contribue également à réduire la confiance des consommateurs en leurs systèmes des soins de santé, les prestataires des soins, les fabricants et les distributeurs de produits pharmaceutiques (7).

Pour un pays importateur de médicament comme le Mali, il est indispensable de s'assurer que les médicaments importés soient de bonne qualité.

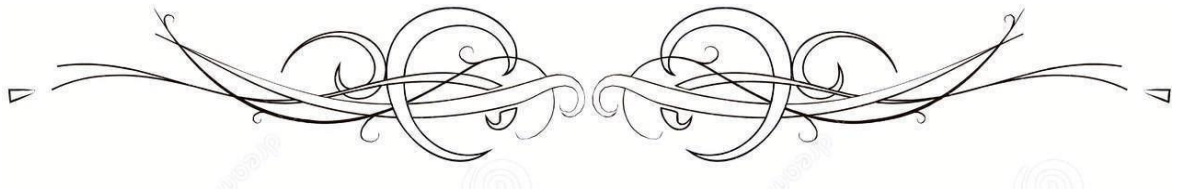
Au Mali, les données relatives aux parts de marché des médicaments génériques ne sont pas disponibles. Toutefois, plusieurs professionnels de santé, notamment les pharmaciens d'officine, les prescripteurs, les agents de réglementation, etc. ont exprimé le besoin de limiter l'enregistrement des produits multisources pour faciliter leur gestion et leur contrôle sur le territoire.

Au Mali, une étude menée en 2021 sur la limitation de l'enregistrement des molécules multisources a permis d'identifier les molécules les plus représentées avec plus de 100 représentants chacune, différents en formes et en dosage : il s'agit de Paracétamol, Amoxicilline, Artéméther, Amlodipine, Ibuprofène et Tramadol. Il est à noter que des défaillances sérieuses sont très souvent relevées dans les processus de fabrication des médicaments génériques de certains laboratoires pharmaceutiques aboutissant à des produits avec des défauts de qualité (6).

La présente étude vise à évaluer le respect des normes de qualité de quelques médicaments génériques en vue de proposer des critères pour limiter leur enregistrement au Mali.



OBJECTIFS



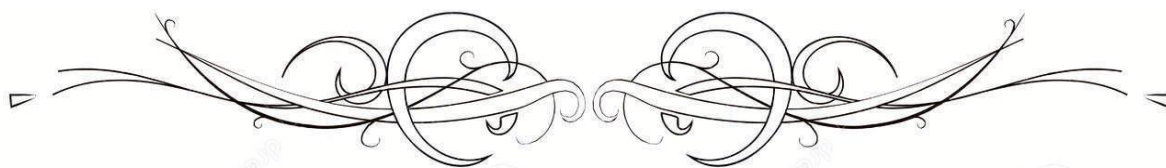
OBJECTIFS

Objectif général :

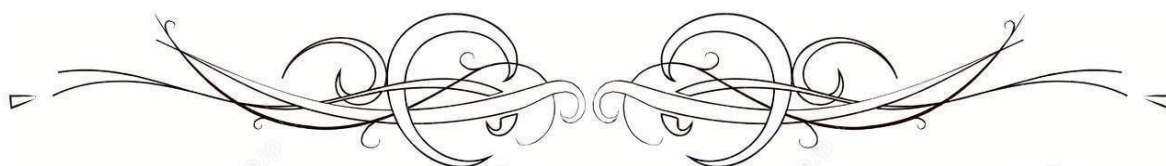
Evaluer la qualité de quarante-huit (48) médicaments multisources au Mali.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la provenance et le statut d'enregistrement des échantillons de médicaments multisources prélevés ;
- Identifier et doser les principes actifs des échantillons à l'étude ;
- Déterminer la conformité des échantillons aux normes requises.



GÉNÉRALITÉS



I. GENERALITES

1. Concept de définitions

❖ Médicament

Le médicament, selon l’OMS, est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l’homme ou à l’animal en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions organiques ».

Il est utile, du point de vue juridique, de rappeler dans cette définition la notion de substance, de drogue ou de composition.

- Substance : toute matière qu’elle qu’en soit l’origine ;
- Drogue : produit employé à l’état brut tel qu’il existe dans la nature ou après des opérations ne nécessitant aucune connaissance pharmaceutique ;
- Composition : produit dans lequel des éléments divers ont été réunis en vue d’obtenir un effet curatif ou préventif, à condition que ces éléments aient perdu leur individualité.

❖ Spécialité pharmaceutique ou marque

Une spécialité pharmaceutique est tout médicament préparé à l’avance dans l’industrie pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ou nom de marque.

La dénomination spéciale peut être constituée :

- soit par un nom de fantaisie protégé en tant que marque,
- soit par la Dénomination Commune Internationale du médicament assorti d’une marque ou du nom du fabricant,
- soit par la dénomination scientifique usuelle assortie d’une marque ou du nom du fabricant (4).

❖ Médicaments multisources (génériques)

Les médicaments multisources sont des copies essentiellement similaires du médicament original encore appelé innovant, qui est la référence et qui n’est plus protégé par un brevet d’exploitation. Les produits pharmaceutiques multisources qui sont équivalents sur le plan thérapeutique sont interchangeables (4).

❖ Médicament en Dénomination commune internationale

Il s’agit d’un médicament qui porte le nom donné à la molécule par l’organisation mondiale de la santé (OMS) (4).

❖ **Médicament contrefait**

Selon L'OMS, le médicament contrefait est « un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable ; il peut s'agir d'une spécialité ou d'un générique ; parmi les produits contrefaits, certains contiennent des bons ingrédients ou des mauvais ingrédients, ou manquent totalement de principe actif ; d'autres contiennent de(s) principe(s) actif(s) en quantité insuffisante ou comporte un conditionnement falsifié » (8).

Il est à noter qu'il ne faut pas confondre contrefaçons et malfaçons. En effet, le médicament contrefait se caractérise par la présence d'informations erronées véhiculées par l'emballage, l'étiquetage ou le comprimé lui-même. La tromperie doit porter sur l'identité ou la source du médicament et doit avoir été commise volontairement. L'acte délibéré de falsification est difficile à prouver, ce qui représente l'obstacle principal dans l'identification d'une contrefaçon sachant que le critère de qualité ne suffit pas. Cette notion de « volonté à frauder » permet de distinguer les contrefaçons des malfaçons. Les malfaçons ne satisfont pas aux exigences des pharmacopées de référence (européenne, britannique, américain etc.), puisque les moyens employés à la fabrication sont insuffisants (ressources humaines, équipement etc.) ou que les matières premières ne sont pas standards.

Le non-respect des bonnes pratiques de fabrication ne signifie pas que le fabricant a délibérément élaboré un « faux » ou un « mauvais » médicament : le médicament non conforme n'est donc pas systématiquement une contrefaçon et réciproquement (9).

❖ **Date de fabrication**

Il s'agit de la date fixée pour chaque lot, correspondant à la date d'achèvement de la fabrication. Elle est normalement exprimée par un mois et une année. On peut prendre comme date de fabrication la date de l'analyse ayant conduit à la mise en circulation du lot, à condition que la période entre le début de la production et la mise en circulation du produit ne dépasse pas un vingtième de la durée de conservation (2).

❖ **Date de péremption**

La date limite d'utilisation figurant sur le récipient d'un médicament est la date jusqu'à laquelle (inclusivement) le produit est supposé rester conforme aux spécifications s'il est convenablement stocké. Elle est obtenue pour chaque lot d'après la durée de conservation, à partir de la date de fabrication (2).

❖ **Lot et numéro de lot**

• **Lot d'un médicament**

Le lot définit la quantité de médicaments devant présenter des caractéristiques uniformes produites au cours du même processus de fabrication (4).

• **Numéro de lot d'un médicament**

Le numéro de lot est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série des opérations de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa production (10).

❖ **Autorisation de Mise sur le Marché**

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un document officiel émis par l'Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP), destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des Dénominations Communes Internationales (DCI) ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (2).

2. Assurance qualité des produits pharmaceutiques

L'assurance qualité des produits pharmaceutiques regroupe toutes les mesures prises pour garantir que les produits mis à la disposition du consommateur sont sûrs, efficaces, de bonne qualité et acceptables (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le consommateur) (11). Elle permet de vérifier que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu. Au Mali, l'assurance qualité est organisée autour d'un certain nombre de structures et d'exigences réglementaires.

2.1. Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain

L'homologation est l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une AMM à savoir, l'enregistrement, le renouvellement et les variations.

Pour être homologué, un produit pharmaceutique doit satisfaire à des exigences consignées dans un dossier appelé « dossier d’homologation ». De nos jours, ce dossier est présenté sous un format harmonisé, appelé format CTD, qui fait partie de l’annexe I du règlement n°06/2010/CM/UEMOA. Ce nouveau format, en vigueur au Mali depuis le 1er Novembre 2015, est obligatoire dans tous les pays de l’UEMOA. Tout demandeur d’AMM est tenu de soumettre son dossier sous ce nouveau format.

2.1.1. AMM et enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain au Mali

L’AMM ou enregistrement des médicaments répond à une prise de conscience de la nécessité de contrôler l’origine, la qualité, l’efficacité, l’innocuité voire le prix des produits pharmaceutiques qu’ils soient importés ou fabriqués localement.

2.1.1.1. AMM des produits pharmaceutiques à usage humain

Au Mali, l’AMM de médicaments à usage humain et vétérinaire est effective par le décret n°04-557/P-RM du 01 Décembre 2004, en ces termes « La cession à titre gratuit ou onéreux de tout médicament tel que défini à l’article 2 du présent décret est soumise à l’autorisation de mise sur le marché (AMM) ».

La durée de validité de l’AMM est limitée à cinq (5) ans. L’AMM est renouvelable à la demande du détenteur.

2.1.1.2. Composition du dossier de demande d’AMM

Le format CTD a été mis au point dans le cadre du Conseil International d’Harmonisation (ICH), notamment par les agences réglementaires et les industries pharmaceutiques d’Europe, du Japon et des USA.

Le CTD est un format de dossier, une description de l’organisation des informations d’un dossier de demande d’homologation d’un médicament. Le CTD est organisé en cinq (5) modules.

2.1.1.3. Dossier d’enregistrement

Le dossier de demande d’enregistrement comporte les éléments ci-après ;

Spécialité pharmaceutique

Il se présente sous la forme de 5 modules :

Module 1 : ADMINISTRATIF

Il est identique à celui décrit pour la spécialité pharmaceutique à l’exception du nombre d’échantillons.

Dix (10) échantillons modèles ventes pour les conditionnements publics, trois (3) modèles ventes pour les conditionnements hospitaliers, à l’exception des produits stériles pour lesquels il sera exigé vingt (20) unités du modèle destiné à la vente au public (12) ;

Module 2 : RÉSUMÉ DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce module est identique dans sa composition au 2^{ème} module du dossier d'enregistrement de la spécialité pharmaceutique.

Module 3 : DOSSIER QUALITÉ

Ce dossier est identique à celui de la qualité de la spécialité pharmaceutique.

Module 5 : RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Ce dossier se compose de :

➤ *Résumé des rapports des études cliniques.*

➤ *Rapport de bioéquivalence* : Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence ou des tests de dissolution comparée. Ce rapport contient les renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation ; la conformité aux dispositions réglementaires et éthiques. Il devra exposer les données sur les produits utilisés (fabricant, lieu de fabrication et n° de lot) et les données sur le produit de référence utilisé ; les caractéristiques des sujets de l'étude ; la description des procédures de l'étude et des méthodes analytiques accompagnées de leur validation pour le type d'échantillon ; tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d'essai et le produit de référence ; la méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats ; la description et la justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs qui doivent figurer dans le rapport. Ces résultats vont emmener à la conclusion de l'étude.

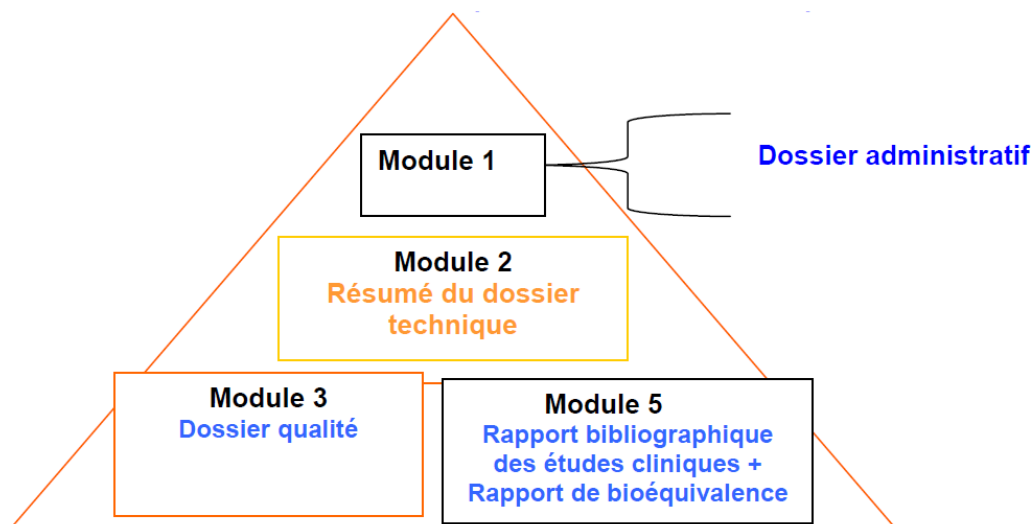


Figure 1 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un médicament générique (13).

❖ **Le contrôle de qualité des médicaments**

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits finis, en vue de la vente ou de la distribution avant que leur qualité ait été jugé satisfaisante. Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs (14).

Il s'agit des tests en laboratoire d'échantillons de médicaments comparés à des références de qualité reconnue (15). L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.

Le contrôle de qualité permet de vérifier que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu en termes de :

- Valeur thérapeutique : Efficacité – Sécurité / Innocuité
- Qualité du produit (évaluée par rapport aux tests en laboratoire)
 - Identité de l'ingrédient pharmaceutique actif
 - Dosage (quantité d'ingrédient actif)
 - Excipients
 - Désintégration / Dissolution
 - Biodisponibilité / Pureté
 - Conditionnement et étiquetage (15).

❖ **Enquête sur la qualité**

L'enquête sur la qualité des médicaments sert de source d'information sur la qualité des médicaments disponibles pour les patients à un moment donné. Toutefois, les enquêtes de qualité s'appuient sur des tests de laboratoire et ne peuvent offrir l'assurance complète que les médicaments sont sûrs et efficaces.

❖ **Échantillon**

Un échantillon est un produit sous une présentation donnée (identifié par son nom, le contenu du ou des ingrédients pharmaceutiques actifs [IPA], la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et le fabricant) recueilli sur un site spécifique de collecte d'échantillons. Cela signifie que le même produit caractérisé par le même nom, le contenu des IPA, la forme pharmaceutique, le dosage et le lot du même fabricant recueilli dans deux sites différents représente deux

échantillons. Chaque échantillon doit comprendre le nombre d'unités de dosage (comprimés, capsules, ampoules, flacons) requis par le plan d'échantillonnage.

❖ **Plan d'échantillonnage**

Le plan d'échantillonnage contient une identification détaillée des sites où les échantillons seront collectés, des médicaments à échantillonner, du nombre minimum d'unités de dosage à collecter par échantillon, du nombre d'échantillons à collecter par médicament et du nombre total d'échantillons à collecter dans la zone pour laquelle le plan d'échantillonnage est préparé. Il contient également des instructions détaillées pour les collecteurs d'échantillons.

❖ **Méthodes d'analyse**

• **Techniques d'analyse des médicaments**

○ **Examen visuel**

L'aspect et la couleur peuvent être déterminés à partir d'un examen visuel.

Mode opératoire

L'inspection visuelle de produits à l'arrivée peut inclure la vérification des caractéristiques de sécurité (hologrammes, numéros de code, etc.), appliqués par les laboratoires d'origine pour l'authentification du produit. De nombreux produits pharmaceutiques falsifiés ont déjà été identifiés en raison de caractères imprimés de mauvaise qualité, modifiés ou manquants sur l'emballage, de simples fautes d'orthographe, de numéro de licence de produit ou de lots erronés, de formats incorrects d'impression de la date de fabrication et de péremption, ainsi que d'adresses non existantes de fabricants et de fournisseurs. De plus, des formes incorrectes de comprimés et de gravures, des tailles et couleurs incorrectes de gélules, peuvent également servir d'indice dans l'identification de médicaments potentiellement falsifiés et de mauvaise qualité. Pour la documentation et le suivi, il est conseillé de prendre des photos (à l'aide d'un Smartphone, par exemple) (16).

QUE TROUVE-T-ON SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENTS ?

Le schéma est donné à titre d'exemple : il montre les mentions les plus courantes figurant sur une boîte de médicaments

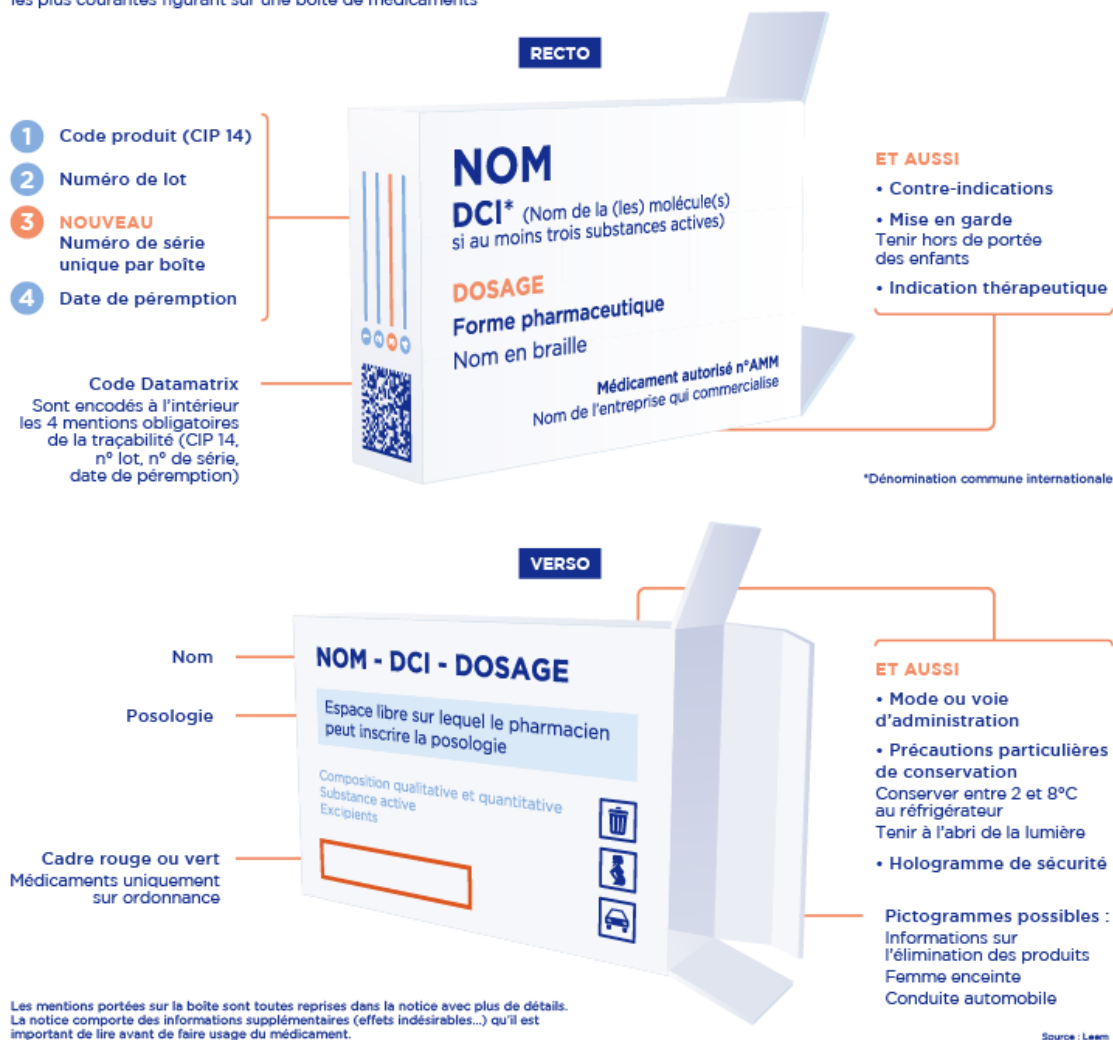


Figure 2: Quelques éléments de l'inspection visuelle (17).

Inspection visuelle de comprimés : la couleur, la taille, la forme, les gravures et les barres de cassure, par exemple, aident à distinguer les médicaments originaux des faux médicaments.

Inspection visuelle de gélules : le jeu de couleurs, la taille, l'impression et la matrice interne, par exemple, aident à distinguer les médicaments originaux des faux.

Inspection visuelle du matériel d'emballage et des formes posologiques : à l'aide d'une règle graduée, d'une balance de poche et d'un pied à coulisse afin de contrôler les dimensions et les poids du produit comparés aux spécifications fournies par le fabricant réel.

Inspection visuelle d'étiquettes : les caractères imprimés doivent être lisibles, indélébiles et fournir un minimum d'informations. Les déclarations du numéro de lot, de la date de péremption, du numéro de licence de produit etc., peuvent être vérifiées auprès du laboratoire d'origine et des

autorités responsables de l'enregistrement du produit. Les déclarations concernant l'identité du médicament et la teneur en substances actives peuvent être vérifiées par utilisation du GPHF-Minilab™ et du test de confirmation.



Figure 3: Quelques éléments de l'inspection visuelle (16).

- **Essais**
- ✓ **Uniformité de masse**

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les gélules ou capsules etc.

Principe

Il consiste à déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot.

Mode opératoire

- **Cas des comprimés :** peser individuellement 20 unités ou pour les préparations uni doses présentées en récipients individuels le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

Dans le cas de la pharmacopée Européenne, seul deux (02) comprimés parmi les comprimés non enrobés ou pelliculés sont autorisés à s'écarter de 10% du poids moyen. Quand le poids total est de 80 et de 250 mg, seuls deux (02) comprimés peuvent s'écarter de 7,5% du poids moyen ; s'il est supérieur à 250 mg, seul un écart de 5% pour deux (02) comprimés est permis.

- **Cas des gélules :** peser une gélule pleine ; sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrir la gélule et la vider aussi complètement que possible ; peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence ; répéter l'opération sur 19 autres gélules. Les gélules peuvent s'écarter au maximum de 10% du poids moyen lorsque le poids total du contenu de la gélule est de 300 mg ou moins et s'écarter de 7,5% seulement lorsque le poids moyen du contenu de la gélule est supérieur à 3 mg.

D'une façon générale, aucun comprimé ou aucune gélule ne peut s'écarter de deux fois la limite de pourcentage indiquée. D'autres pharmacopées peuvent présenter des limites différentes (16).

✓ **Volume moyen**

- **Préparations liquides :** vider un récipient aussi complètement que possible et déterminer selon le cas la masse ou le volume de son contenu.

Dans le cas des émulsions et des suspensions, agitez le récipient avant la détermination. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.

- **Préparations semi-solides** Vider un récipient aussi complètement que possible et déterminer la masse ou le volume de son contenu. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette (18).

✓ **Test de désagrégation**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des gélules à se désagréger en milieu liquide à 37°C, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil de désagrégation dans les conditions expérimentales, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
- s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
- sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque (gélules) (18).

Cet essai ne concerne pas les comprimés à croquer et les comprimés vétérinaires. Le temps de désagrégation doit être comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau I : Temps maximal de désagrégation

Formes pharmaceutiques	Temps en minutes
Comprimés non enrobés	≤ 15
Comprimés enrobés	≤ 60
Comprimés pelliculés	≤ 30
Gélules	≤ 30

✓ **Test de dissolution**

Les tests de dissolution font parti des tests de stabilité nécessaires au processus de développement d'un médicament ou pour des tests de contrôle-qualité.

Le Dissolutest est un appareil utilisé pour déterminer la vitesse de dissolution et le taux de libération des principes actifs des formes solides comme les comprimés et les capsules dans des conditions opératoires bien définies. Il permet l'estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif (7).

Ce test permet de :

- Connaître la solubilité du principe actif ;
- Aider à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication ;
- Assurer la qualité et les performances des produits pharmaceutiques ;
- Comparer des profils de dissolution entre princeps et générique.

Le Dissolutest comprend :

- Un récipient cylindrique muni d'un couvercle ;
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant ;
- Un bain d'eau avec Thermostat ($37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$).

✓ **Détermination du pH**

Le pH est défini comme la valeur donnée par un capteur et un système de mesure potentiométrique approprié et correctement calibré. Il permet de déterminer l'acidité ou l'alcalinité d'une solution à l'aide d'un pH-mètre. Sauf indication contraire d'une monographie, la détermination du pH se fait à une température de $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Mode opératoire :

- Préparer l'échantillon conformément à la monographie en utilisant de l'eau purifiée. Rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis ensuite avec une portion de l'échantillon à analyser.
- Immerger l'électrode dans l'échantillon et enregistrer la valeur du pH et la température.
- Etalonnage du pH-mètre :
 - L'étalonnage est effectué une fois par jour avant utilisation ;
 - Examiner l'électrode et le niveau de l'électrolyte. Si nécessaire ajuster le niveau avec l'électrolyte du fabricant (en général Chlorure de potassium 3M) ;
 - La vérification est faite en utilisant 2 tampons aux choix dont la fourchette inclue le pH désiré.
- Choisir deux tampons pour l'étalonnage et utiliser-les par ordre croissant (les tampons choisis ne dépasseront pas 04 points de pH en intervalle) ;
- Rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié. Immerger l'électrode dans le premier tampon et commencer la mesure. A la fin, rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié. Immerger l'électrode dans le deuxième tampon et commencer la mesure. A la fin, rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié.
- A la fin, les critères d'acceptation sont de **90 à 105 %** pour la pente.
- Au cas où la vérification est acceptée, vérifier la performance du pH mètre avec un tampon qui se trouve dans la fourchette des tampons utilisées pour la vérification. Pour satisfaire la vérification, le pH obtenu doit se situer dans les limites théoriques marquées sur le flacon des tampons avec une tolérance acceptable de **0.05** (19).

✓ **Limpidité et couleur de solution**

- **Limpidité de la solution**

Dans les tubes à essai à fond plat, comparables de 15 à 25 mm de diamètre intérieur en verre neutre sans couleur et transparent, placer assez de solution à analyser et la suspension appropriée de référence fraîchement préparée de façon que les tubes à essai, soient remplis à une profondeur de 40 mm. Cinq minutes après la préparation de la suspension de référence, comparer les contenus des tubes à essai contre un fond noir en observant dans une lumière du jour diffuse dans l'axe vertical des tubes.

- **Couleur de la solution**

Méthode I : utiliser des tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent de 12 mm de diamètre extérieur, comparer 2,0 ml du liquide à examiner avec 2,0 ml d'eau ou du solvant ou des couleurs dans la lumière du jour diffuse, regardant horizontalement fond blanc.

Méthode II : utiliser des tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent, à fond plat et un diamètre interne de 15 à 25 mm, comparer une couche de 40 mm du liquide à examiner avec une couche de 40 mm d'eau ou de solvant ou de la solution référence prescrite dans la lumière du jour diffuse en observant vers le bas dans l'axe vertical fond blanc (19).

❖ **Identification et dosage des médicaments**

• **Tests colorés**

Les tests colorimétriques font appel à des réactions engendrées par une fonction chimique ou un ensemble de fonctions(20). Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de la substance à analyser, une quantité déterminée de réactif approprié ; il se produit instantanément au bout d'un certain temps une coloration.

• **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

○ **Définition**

La chromatographie sur couche mince(CCM) selon Ergon STAHL est une méthode de séparation physico-chimique. La séparation chromatographique est basée sur la différence de séparation d'un soluté entre phase mobile et phase stationnaire.

○ **Procédure**

- Placer la plaque dans la chambre, en s'assurant que les taches ou les bandes sont au-dessus de la surface de la phase mobile.
- Fermez la chambre.
- Laisser la phase mobile remonter la plaque jusqu'à ce que le front de solvant ait parcouru les trois quarts de la longueur de la plaque, soit la distance prescrite dans la monographie.
- Retirer la plaque, marquer le front de solvant avec un crayon et laisser sécher.
- Visualiser les chromatogrammes comme prescrit.
- Déterminer les valeurs du facteur de retard chromatographique (RF) pour les principaux points ou zones.
- L'identification présomptive peut être faite par l'observation de taches ou de zones de valeur RF identique et d'amplitude à peu près égale obtenues, respectivement, avec un inconnu et un étalon chromatographies sur la même plaque. Une comparaison visuelle de la taille ou de l'intensité des taches ou des zones peut servir à une estimation semi-

quantitative. Des mesures quantitatives sont possibles au moyen de la sensitométrie (mesures d'absorbance ou de fluorescence) (21).

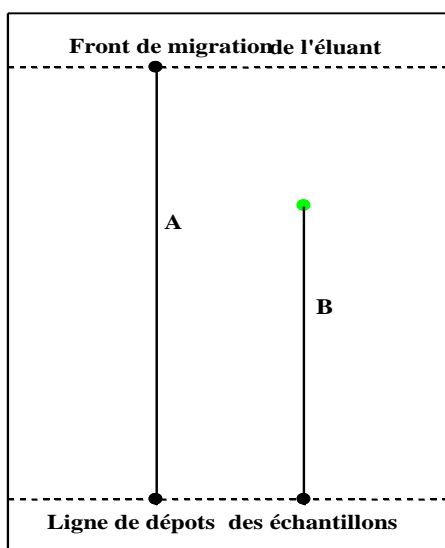


Figure 4 : Plaque CCM (21)

A = distance de migration du solvant

B = distance de migration de la substance à analysée

○ **Choix du système**

En chromatographie, au moins trois éléments interviennent dans le choix du système chromatographique. Il s'agit de la phase stationnaire, la phase mobile et le mélange de substances à séparer.

Le choix de la méthode chromatographique sur couche mince (adsorption, partage et échange d'ions) est déterminé par la nature de la phase stationnaire utilisée.

La phase mobile est choisie en fonction de l'activité de la phase stationnaire et de l'affinité de celle-ci vis-à-vis des substances à séparer.

Cette affinité résulte des caractéristiques structurales les plus importantes, en particulier des différences de structure des substances à étudier. L'influence des dimensions de la molécule est plus faible dans la méthode par adsorption que dans celle de partage où les différences de solubilité, dépendant de la grandeur de la molécule se manifestent très nettement (22).

○ **Choix de la phase stationnaire**

Le gel de silice est la phase stationnaire la plus importante et la plus utilisée. Il en existe différentes sortes selon qu'il contient ou non un agent liant ou un indicateur de fluorescence.

Chimiquement, le gel de silice est constitué d'anhydride polysilicique sous forme de grains durs et poreux. Il est particulièrement adapté à la chromatographie des substances polaires par suite de la possibilité pour ces dernières de former des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles attachés au squelette silicaté (22).

○ **Choix de la phase mobile**

Le choix de la phase mobile (solvant ou mélange de solvants) dépend avant tout de la polarité des constituants de l'échantillon et de la phase stationnaire.

Ces deux phases doivent avoir des polarités opposées (22).

○ **Rapport frontal et avantages de la CCM**

Le rapport frontal (R_f) exprime le rapport entre la distance parcourue par la substance et la distance parcourue par le front de la phase mobile.

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par la substance}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}}$$

Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de départ correspondant au centre de dépôt initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spot(s) et au front du solvant. Il faut noter que chaque substance possède un R_f dans un système chromatographique donné.

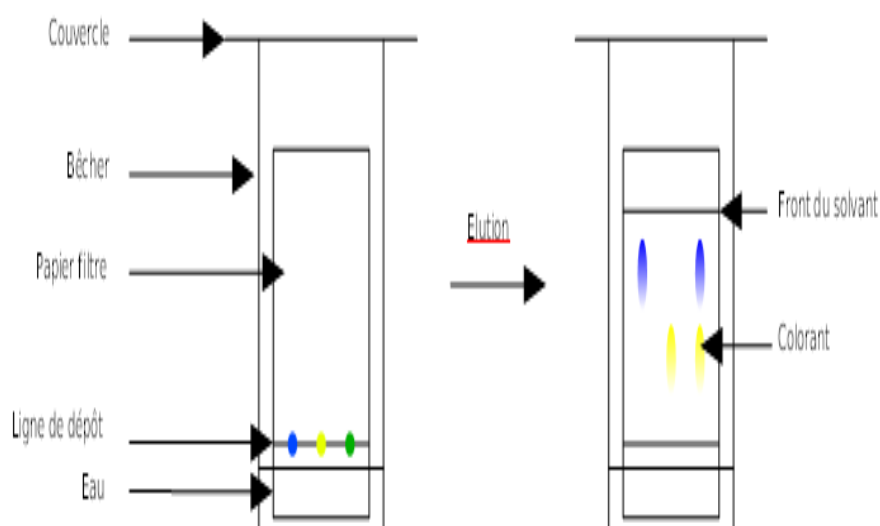


Figure 5 : Représentation du Rapport frontal (22)

○ **La CCM présente les avantages ci-après :**

- La rapidité d'exécution (1-2 heures) ;
- La simplicité d'exécution ;
- Un coût relativement modeste
- La sensibilité de l'ordre des micro-organismes.

- **Règle d'interprétation des résultats**

- Quand le pourcentage de rapport frontal est inférieur ou égal à 5%, l'échantillon peut être considéré comme conforme ;
- Quand le rapport frontal se situe entre 5% et 10%, l'échantillon peut être considéré comme douteux ;
- Quand le rapport frontal est supérieur à 10%, l'échantillon peut être considéré comme non conforme (22).

- **Spectrophotométrie dans l'UV / Visible**

- **Rappel théorique sur le spectrophotomètre UV/visible**

Le spectromètre ultraviolet-visible (UV-Vis) est défini comme un système optique capable de produire un rayonnement monochromatique dans la plage de 200 à 780 nm et comme un dispositif capable de détecter la transmission optique, généralement exprimée en l'absorbance (A), dont la fonction principale est de mesurer l'absorbance ou la transmission déclarée à une ou plusieurs longueurs d'onde définies.

Un spectromètre UV-Vis peut également être appelé spectrophotomètre ou spectromètre d'absorption (23).

Principe

Les spectres UV-Vis sont dérivés lorsque l'interaction entre le rayonnement incident et le nuage d'électrons dans un chromophore entraîne une transition électronique impliquant la promotion d'un ou plusieurs de la coque externe ou des électrons de liaison d'un état fondamental à un état d'énergie plus élevée. Les bandes spectrales UV et visible des substances sont généralement larges et ne possèdent pas un haut degré de spécificité pour l'identification des composés. Néanmoins, ils conviennent aux dosages quantitatifs et, pour de nombreuses substances, sont utiles comme moyen d'identification supplémentaire.

Dans la loi de Beer-Lambert, l'absorbance (A) ou densité optique (DO) d'une solution à une longueur d'onde donnée, λ , est définie comme le logarithme en base 10 de l'inverse de la transmittance (T) pour le rayonnement monochromatique.

Elle s'exprime par l'équation suivante :

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I} = \log_{10} \frac{1}{T} \text{ avec } T = \frac{I}{I_0}$$

I_0 : Intensité du rayonnement monochromatique incident ;

I : Intensité du rayonnement monochromatique transmis.

En l'absence d'autres facteurs physico-chimiques, l'absorbance mesurée (A) est proportionnelle à l'épaisseur (l) de la couche traversée et à la concentration (C) de la substance dissoute, en accord avec la loi de Beer-Lambert :

$$DO = A = \epsilon l C$$

E : coefficient d'extinction molaire.

A : absorbance spécifique d'une substance dissoute, se rapporte à l'absorbance d'une solution à 10 g/L sous une épaisseur de 1 cm à une longueur d'onde déterminée (23).

Calcul de la teneur en principe actif : T

✓ Cas où le standard a été utilisé.

$$T = \frac{P_s \times D_{oe} \times D_e}{D_s \times D_{os} \times P_e} \times PM$$

T : teneur en principe actif ;

Ps : prise d'essai du standard (mg) ;

Doe : densité optique moyenne de l'essai ;

Dos : densité optique du standard ;

De : dilution de l'essai ;

Pe : prise d'essai en mg ;

PM : poids moyen en mg de comprimé.

✓ Cas de référés au Clarke's.

$$T = \frac{1000 \times A_e \times F_d}{100 \times A \times P_e} \times PM$$

Ae : absorbance moyenne de l'essai ;

Pe : prise d'essai (mg) ;

Fd : facteur de dilution ;

Si $A = E$, l'absorbance est au maximum d'absorption (24).

✓ **Domaine UV-visible de la spectrophotométrie**

Un soluté coloré ou chromophore absorbe la lumière visible (longueurs d'onde comprises entre 400 et 800 nm). On parle de spectrophotocolorimétrie ou plus simplement de colorimétrie. Certaines solutions absorbent dans l'ultraviolet (longueurs d'onde inférieures à 380 nm), on parle alors de spectrophotométrie UV.

Les infrarouges ne sont pas utilisés en spectrophotométrie car ils dépendent surtout de la température de la solution et non de sa concentration, ils sont plutôt couverts par la spectroscopie en infrarouge. La spectrophotométrie est plus spécifique que la spectroscopie qui couvre d'autres longueurs d'ondes du spectre électromagnétique(25).

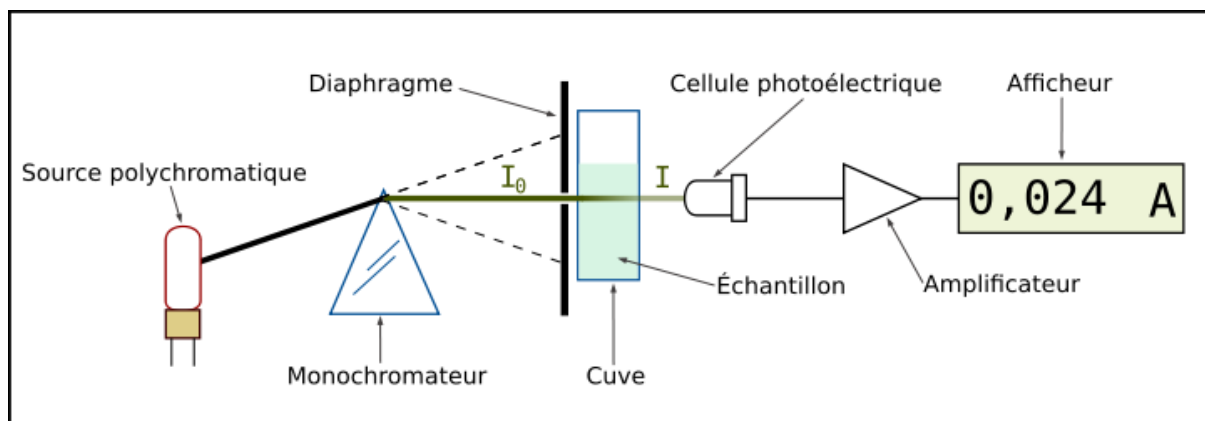


Figure 6 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau.(26)

Un spectrophotomètre mesure l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée. Le dispositif monochromateur permet de générer à partir d'une source de lumière visible ou ultraviolette, une lumière monochromatique dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur. La lumière monochromatique incidente d'intensité I_0 , traverse alors une cuve contenant la solution étudiée et l'appareil mesure l'intensité I de la lumière transmise.

La valeur affichée par le spectrophotomètre est l'absorbance à la longueur d'onde étudiée.

Le spectrophotomètre peut être utilisé pour mesurer de manière instantanée une absorbance à une longueur d'onde donnée, ou pour produire un spectre d'absorbance (spectrophotomètre à balayage).

Dans ce dernier cas, le dispositif monochromateur décrit en un temps court, l'ensemble des longueurs d'onde comprises entre deux valeurs choisies par l'opérateur.

✓ **Limites**

Plusieurs facteurs peuvent dégrader la loi de Beer-Lambert et limiter la validité de la spectrophotométrie :

Le domaine de mesure idéale est pour les valeurs de T situées entre 20 et 60%.

Plusieurs aberrations optiques liées à la diffusion, la réflexion et la diffraction de la lumière peuvent fausser la mesure.

Les phénomènes de fluorescence ainsi que d'autres particularités chimiques liées aux espèces absorbantes peuvent interférer.

Plus la densité du soluté est importante, plus le faisceau de lumière incident sera réfracté avec une valeur donnée. Cette tendance est normalement infime mais devient plus prononcée avec les hautes concentrations. Ainsi la réfraction réduit, l'intensité de la lumière transmise et l'instrument indique faussement une absorbance plus élevée.

Généralement, ce phénomène peut être évité en travaillant avec des concentrations inférieures à 0,01 mol/l.

La manipulation des cuves se fait toujours par les faces dépolies. Le spectrophotomètre doit avoir une sortie pour le branchement d'un enregistreur afin de pouvoir enregistrer les spectres d'absorption (25).

NB : Ne jamais utiliser de cuve en verre dans la région du spectre UV pour la raison que le verre absorbe en UV/Visible.

- **Dosage chimique par titration**

Doser (ou titrer) une espèce chimique (molécule ou ion) en solution, c'est déterminer sa concentration molaire dans la solution considérée.

Ces dosages sont importants, surtout pour tout ce qui concerne les analyses comme par exemple, analyse chimique du sang ; dosage du cholestérol, détection et dosage de produits dopants.

La concentration peut être molaire (mol/l) ou massique (en g/l) (27).

- **Méthodes de dosage**

Il existe plusieurs méthodes de dosage parmi lesquelles on peut citer :

- ✓ **Méthodes non destructives**

Elles ne font pas intervenir de réactions chimiques. Elles utilisent des grandeurs physiques dont la valeur ne dépend que de la concentration en espèce de la solution comme :

- Variation de l'indice de réfraction.
- Variation de l'absorption de lumière (absorbance).
- Variation de la conductance G.

- ✓ **Méthodes destructives ou directs**

Elles utilisent alors une réaction chimique. Le réactif titré est l'espèce contenu dans la solution à doser. La solution titrant contient un réactif titrant, choisi en fonction de l'espèce à doser.

Le matériel nécessaire pour ce type de dosage comprend :

- Un dispositif d'agitation magnétique
- Un bécher
- Une burette graduée

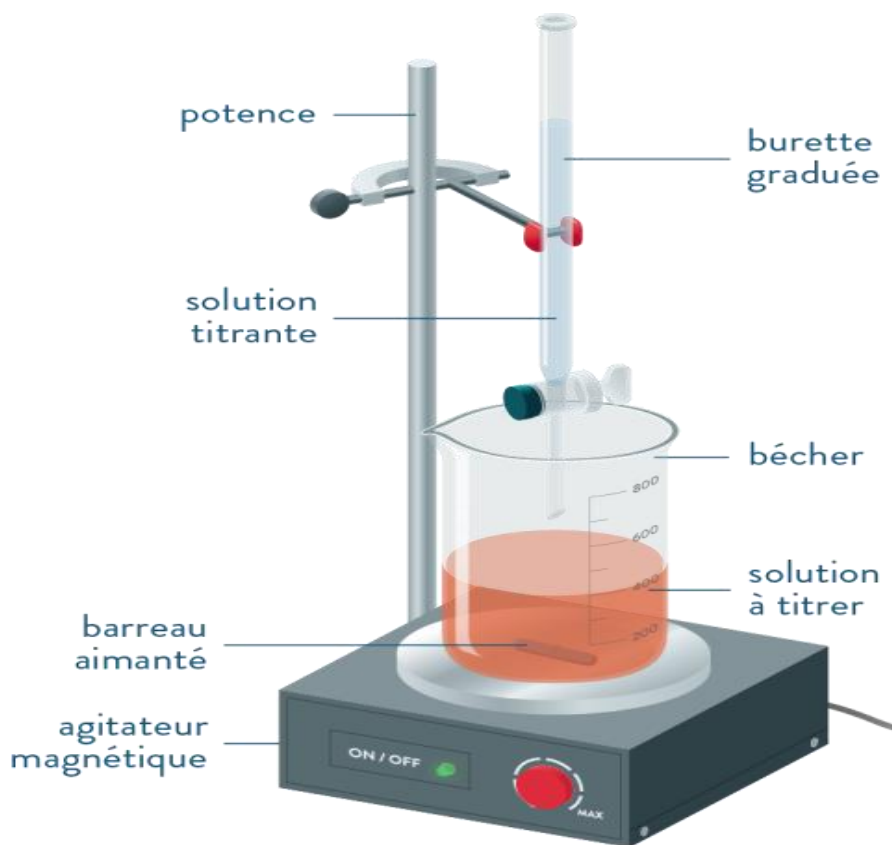


Figure 7 : dispositif d'un dosage chimique (28)

✓ **Déroulement d'un dosage direct**

Le dosage direct peut s'effectuer de la manière suivante :

- la solution titrant dans la solution à titrer est versée à l'aide de la burette.
- il se produit alors la **réaction de dosage** qui met en jeu le réactif titré et le réactif titrant.

Celle-ci peut être soit acido-basique, soit d'oxydoréduction.

Pour qu'une réaction chimique soit utilisée comme réaction de dosage, il faut qu'elle soit :

- **univoque** : les deux réactifs, titré et titrant, réagissent selon une seule et unique réaction.
- **totale** : un des deux réactifs mis en présence doit disparaître complètement.
- **rapide**.

✓ **Jusqu'à quand faut-il verser la solution titrante ?**

La solution titrante est versée jusqu'à ce que le réactif titré ait totalement réagi. L'équivalence est alors atteinte.

Au cours du dosage, les réactifs réagissent dans les proportions stœchiométriques. Avant l'équivalence, le réactif titrant est le réactif limitant (à chaque fois que l'on en verse, il disparaît). A l'équivalence, les réactifs sont intégralement consommés ; le réactif titrant est ensuite introduit en excès (il n'y a plus de réactif titré donc plus de réaction).

✓ **Que se passe-t-il au niveau de l'avancement de la réaction ?**

A chaque ajout de réactif titrant, l'avancement est maximal. A l'équivalence, les deux réactifs sont totalement consommés est l'avancement prend la valeur x_{eq} .

✓ **Repérage de l'équivalence :**

C'est le but de chaque dosage, repérer l'équivalence et noter le volume de solution titrant que nous avons introduit. On peut effectuer ce repérage soit par :

- un changement de couleur du milieu réactionnel (fréquent en oxydoréduction) ;
- un changement de couleur d'un indicateur coloré. Il a été introduit préalablement au dosage dans la solution à titrer ;
- le tracé de la courbe.

• **Dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) (29)**

○ **Définition**

La chromatographie est une méthode d'analyse et de séparation des constituants d'un mélange en fonction de leurs affinités pour deux phases : la phase stationnaire solide et la phase mobile liquide.

○ **Phase stationnaire**

La phase normale : elle est constituée de gel de silice, très polaire. Ainsi, un éluant apolaire est mieux indiqué. Ainsi, lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête.

L'inconvénient d'une telle phase, est la détérioration rapide au cours du temps du gel de silice, ce qui entraîne un manque de reproductibilité des séparations.

La phase inverse : elle est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire (ACN, MeOH, H₂O). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

○ **Phase mobile**

L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :

- si la phase stationnaire est polaire, une phase mobile peu polaire est utilisée et la chromatographie est dite en phase normale ;
- si la phase stationnaire est très peu polaire, une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau) est choisie, c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention k des composés.

Les silices greffées conduisent en général à une perte importante de polarité. L'ordre d'élution est opposé à celui d'une phase normale. Ainsi avec un éluant polaire, un composé polaire migre plus vite qu'un composé apolaire. Dans ces conditions, les hydrocarbures sont fortement retenus. On réalise des gradients d'élution en diminuant au cours de la séparation, la polarité de l'éluant (ex : mélange eau /acétonitrile).

On peut, en mélangeant plusieurs solvants, ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile.

○ **Appareil**

Un chromatographe liquide se compose d'un réservoir contenant la phase mobile, d'une pompe pour forcer la phase mobile à travers le système à haute pression, d'un injecteur pour introduire l'échantillon dans la phase mobile, d'une colonne chromatographique, d'un détecteur et d'un dispositif de collecte de données.

- ✓ **Un réservoir de solvant (éluant)** qui contient la phase mobile en quantité suffisante.

Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) sont utilisés pour réaliser des gradients d'élution (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.

- ✓ **La pompe** : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler, en mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse ; en mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant. Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques μL à plusieurs mL/min .
- ✓ **La vanne d'injection** : c'est un injecteur à boucles d'échantillonnage. Il existe des boucles de différents volumes (boucle de $20 \mu\text{L}$). Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser.

Le système de la boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est important pour l'analyse quantitative.

- ✓ **La colonne** : une colonne est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre. Sa section est constante, de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30 cm. Au-delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.
- ✓ **Détecteurs**

Deux types de détecteurs sont classiquement utilisés :

- **Détecteur UV-visible** : il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne. Elle opère à une longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur. La lampe Deutérium est utilisée pour des longueurs d'ondes variant de 190-350 nm et la lampe à vapeur de mercure à la longueur d'onde non variable de 254 nm. Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que : le produit à détecter absorbe la lumière à une longueur d'onde accessible à l'appareil, et que son coefficient d'absorption ϵ soit suffisamment grand ; la phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie par l'opérateur.
- **Réfractomètre** : il mesure la variation de l'indice de réfraction du liquide à la sortie de la colonne. Cette mesure, extrêmement précise, dépend néanmoins de la température du liquide. Cet indice est comparé avec celui de la phase mobile pure (référence), d'où le terme de variation de l'indice.

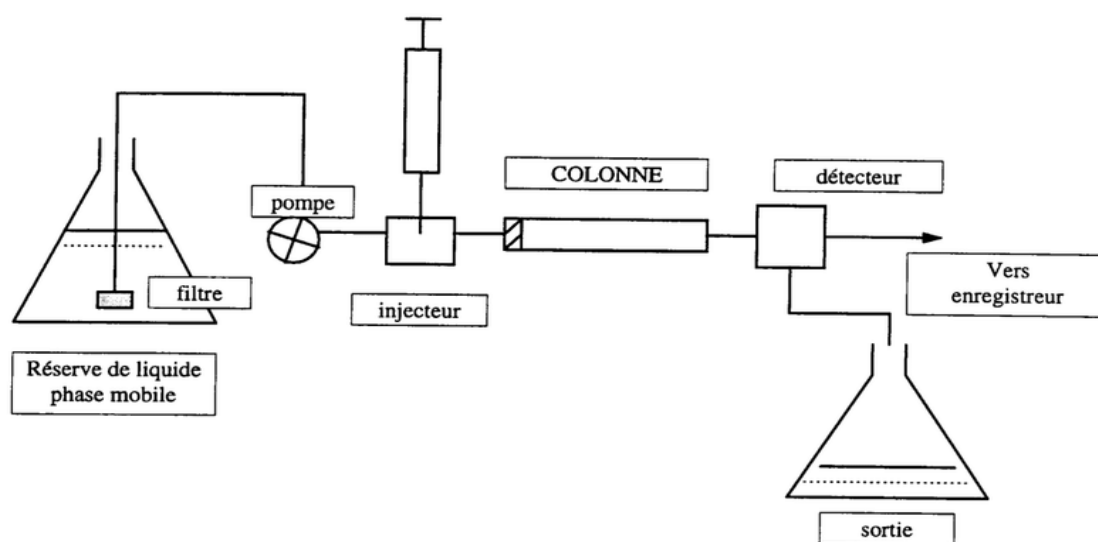


Figure 8 : Principe de fonctionnement d'une HPLC (30)

3. Quelques informations sommaires sur les molécules étudiées

Pour cette étude, nous nous intéresserons aux molécules suivantes :

3.1 Paracétamol

Le paracétamol est un composé chimique utilisé pour ses effets antalgiques et antipyrétiques. Il figure parmi les médicaments largement utilisés et prescrits au monde.

- **Structure et dénomination chimique**

Encore connu sous le nom d'acétaminophène, le paracétamol a pour formule chimique « *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide » ou « *p*-acétylaminophénol ».

Sa structure est représentée par la figure 8.

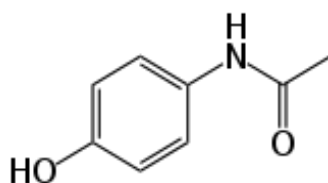


Figure 9: Structure chimique du paracétamol (31)

- **Préparation**

Il est obtenu par acétylation sélective du *p*-aminophénol, obtenu par réduction du nitrobenzène en phénylhydroxylamine qui s'isomérisent en *p*-aminophénol.

- **Propriétés chimiques**

Formule	$C_8H_9NO_2$
Masse molaire	$151,162 \pm 0,007 \text{ g/mol}$
	C 63,56%, H 6%, N 9,27%, O 21,17%
pKa	9,38

- **Propriétés Physiques**

T° fusion	169 à 171°C
T° ébullition	décomposition
Solubilité	14 g.L^{-1} à 20 °C ; bien plus soluble dans l'eau chaude.

Soluble dans l'acétone, l'éthanol, le méthanol, le diméthylformamide, le dichlorure d'éthyle.

Peu soluble dans le chloroforme, l'éther.

Presque insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane, le benzène.

Masse volumique $1,293 \text{ g.Cm}^{-3}$ à 21°C

T° d'auto-inflammation 540 °C (inflammation brève sans propagation)

Point d'éclair 177°C

- **Paramètre pharmacocinétique**

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide : le maximum de concentration plasmatique est atteint entre 15 minutes (comprimé effervescent) et 30-60 minutes (comprimé et poudre) après ingestion.

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Il existe une voie métabolique moins importante catalysée par le Cytochrome p450 (plus précisément par les iso enzymes CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4), qui aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine ou NAPQI. Il est normalement rapidement éliminé par réaction avec le glutathion réduit puis évacué dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%) et moins de 5% est éliminé sous forme de paracétamol. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures (31).

3.2 Amoxicilline

L'amoxicilline est un principe actif aux propriétés anti-infectieuses, appartenant à la famille des pénicillines à spectre élargi ayant une activité utile contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. L'amoxicilline trihydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanche pratiquement inodore. Elle est légèrement soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther.(32)

- **Structure et dénomination chimique**

L'amoxicilline est connu sous la dénomination chimique : (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-(-)-[2-amino-2-(p-hydroxyphényl)-acétamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique trihydraté. Il possède un groupe phénolique hydrophile est une fonction aminée. Sa structure est représentée par la figure 9.

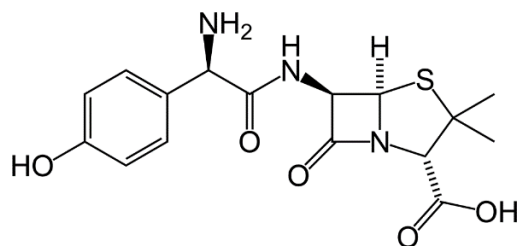


Figure 10 : Structure chimique de l'amoxicilline(32)

- **Propriétés chimiques**

L'amoxicilline contient pas moins de (NLT) 900 µg/mg et pas plus de (NMT) 1050 µg/mg d'amoxicilline $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, calculée sur la base anhydre.

L'amoxicilline exerce son action bactéricide en perturbant la synthèse de la paroi bactérienne. Ses propriétés sont similaires à celles de l'ampicilline, mais elle est mieux absorbée par la paroi intestinale.

Masse molaire 365,404 ± 0,021 g/mol

C 52,59%, H 5,24%, N 11,5%, O 21,89%, S 8,78%,

pKa 2,8

- **Propriétés physiques**

T° fusion 194°C

Solubilité 3 430 mg L⁻¹ eau à 25°C

Masse volumique g cm⁻³

Pression de vapeur saturante 4,69 × 10⁻¹⁷ mmHg à 25°C

- **Paramètres pharmacocinétiques**

L'amoxicilline peut être indiquée dans le traitement des infections causées par les souches sensibles des microorganismes à Gram négatif suivants : *H. influenzae*, *P. mirabilis* et *N. gonorrhoeae*, ainsi que des microorganismes à Gram positif suivants : streptocoques (y compris *Streptococcus faecalis* et *Streptococcus pneumoniae*).

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique. L'absorption de l'amoxicilline, après administration orale à des sujets à jeun, est rapide et efficace, mais une étude récente a découvert que les concentrations sériques de pointe de l'antibiotique diminuent de 50 % lorsque l'agent est administré tout de suite après un repas standard. De même, la prise du médicament avec une plus petite quantité d'eau, soit 25 mL au lieu de 250 mL, entraîne une réduction importante des taux sériques d'amoxicilline chez les sujets à jeun, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que

l'amoxicilline trihydratée est légèrement soluble dans l'eau (1 g/370 mL). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration du composé réduit également l'excrétion urinaire. Les concentrations sériques de pointe sont atteintes entre 1 et 2 heures après l'administration du médicament.

Bonne diffusion dans l'organisme; traversent la barrière placentaire (30–50% des taux maternels) et passent dans le lait maternel.

Mauvaise diffusion dans le LCR et même en cas d'inflammation des méninges, les concentrations ne dépassent pas 5–10% des taux sériques.

L'amoxicilline se distribue d'emblée dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme, à l'exception du cerveau et du liquide céphalo-rachidien. Elle est excrétée en grande partie telle quelle dans l'urine, 10 % à 25 % de la dose administrée étant toutefois éliminée sous forme d'acide pénicilloïque. L'excrétion de l'amoxicilline peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide. L'amoxicilline ne se lie pas abondamment aux protéines sériques. En effet, contrairement à la celui de la pénicilline G, qui est 59 %, le taux de liaison de l'amoxicilline aux protéines sériques n'atteint qu'environ 17 % à 18 %.

3.3 Artéméther

L'artéméther est un sel dérivé d'un extrait d'une plante d'origine chinoise (*Artemisia annua*). C'est un schizonticide puissant qui possède une activité rapide contre les formes sanguines de *P. falciparum* et *P. vivax* (33).

- **Structure et dénomination chimique**

L'artéméther est connue sous la dénomination chimique (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-décahydro-10-méthoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano(4,3-j)-1,2-benzodioxépine. Sa structure est la suivante (Figure 10).

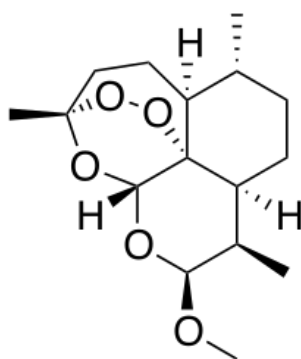


Figure 11 : Structure chimique de l'artéméther(33)

- **Propriétés chimiques**

L'artéméther ne contient pas moins de 90,0 % et pas plus de 110,0 % de la quantité de $C_{16}H_{26}O_5$ indiquée sur l'étiquette.

Masse molaire 298,374 6 ± 0,016 1 g/mol

C 64,41%, H 8,78%, O 26,81%

- **Paramètres pharmacocinétiques**

L'Artéméther a une grande spécificité de stade contre les parasites du stade sanguin, des stades de l'anneau à des schizontes précoces. Il réduit également le transport de gamétocytes, limitant la transmission du paludisme de l'infection traitée.

L'artéméther est rapidement métabolisé en un métabolite actif dihydroartémisine (DHA). L'activité antipaludique de l'artéméther et du DHA a été attribuée à la fraction endoperoxyde. La présence du pont peroxyde s'ouvrant à l'intérieur du parasite (libérant de l'oxygène en état de naissance et formation des radicaux libres) semble être un élément essentiel de l'activité antipaludique.

- **Absorption**

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine, la biodisponibilité relative pouvant augmenter d'un facteur 2 comparativement à une prise à jeun.

- **Distribution**

In vitro, la liaison de l'artéméther aux protéines plasmatiques humaines est importante (95,4 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76 %).

- **Métabolisme**

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme. La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

- **Elimination**

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures.

3.4 Amlodipine

Le bésylate d'amlodipine est un antagoniste des canaux calciques de type L (responsables de la contraction des muscles lisses) à longue action. C'est un inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires prédominants, dérivés de la dihydropyridine (34).

- **Structure et dénomination chimique**

La dénomination chimique de l'amlodipine est le (R.S.) 3-éthyl-5-méthyl(±)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(O-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzènesulfonâtes. Sa structure chimique est représentée par la figure 11.

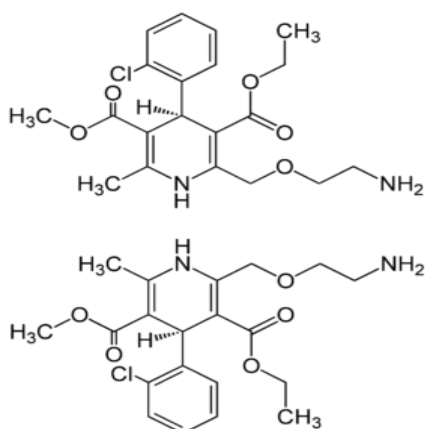


Figure 12 : Structure chimique de l'amlodipine(34)

- **Propriétés chimiques**

Le bésilate d'amlodipine est anhydre ou hydraté et ne contient pas moins de 97,0% et pas plus de 102,0% de $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$

Masse molaire $408,876 \pm 0,022$ g/mol

C 58,75%, H 6,16%, Cl 8,67%, N 6,85%, O 19,57%

- **Paramètres pharmacocinétiques et métabolisme**

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau des muscles lisses vasculaires. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

- L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le coeur agit. Dans la mesure où la fréquence

cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie et les besoins en oxygène myocardiques.

- Le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au niveau du myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, la concentration sanguine maximale étant atteinte 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue se situe entre 64 et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution avoisine les 21 L/kg. D'après les études *in vitro*, environ 97,5% de l'amlodipine circulante se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs ; 10% de la substance mère et 60% des métabolites sont excrétés dans l'urine.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale oscille entre 35 et 50 heures ; elle est constante en cas d'administration unique quotidienne (35).

3.5 Ibuprofène

La molécule d'ibuprofène appartient à une classe de médicaments connus sous le nom de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'ibuprofène est probablement l'un des médicaments les plus efficaces utilisés dans le monde pour le traitement de la douleur légère à modérée et de diverses affections inflammatoires (36).

- **Structure et dénomination chimique**

L'ibuprofène a pour dénomination chimique : acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque. La figure 12 représente sa structure chimique.

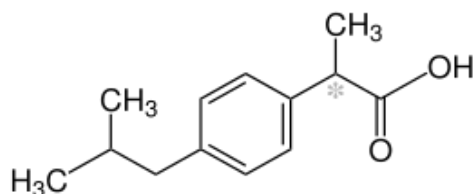


Figure 13 : Structure chimique d'ibuprofène (36)

- **Propriétés chimiques**

Les comprimés d'ibuprofène contiennent au moins 90,0 % et au plus 110,0 % de la quantité de $C_{13}H_{18}O_2$ indiquée sur l'étiquette

Masse molaire 206,280 8 ± 0,012 3 g/mol
C 75,69%, H 8,8%, O 15,51%

pKa 4,54 à 25°C

- **Propriétés physiques**

T° fusion 76°C

Solubilité 0,043 mg.ml⁻¹ eau à 37°C.

Soluble dans la plupart des solvants organiques

Masse volumique 0,2 à 0,6 g/cm³

Pression de vapeur saturante 0,000012 h Pa à 25°C

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption : selon la formulation particulière, il existe des taux d'absorption relativement rapides du médicament, suivis d'un métabolisme hépatique de « premier passage » de phase 1 et de phase 2 en dérivés d'acides phénoliques et carboxyliques bien caractérisés (a) via CYP-2C8, CYP- activités 2C9 et CYP-2C19, et (b) conjugaison subséquente avec l'acide glucuronique et la taurine (un métabolite mineur) (37).

Distribution : la biodisponibilité globale de l'ibuprofène est une conséquence d'une liaison élevée aux protéines plasmatiques et d'un faible volume de distribution, mais avec la capacité de s'accumuler en quantités appréciables dans les compartiments enflammés où une activité anti-inflammatoire/analgésique est nécessaire (liquides synoviaux, liquide céphalo-rachidien) mais pas dans les sites où surviennent des effets secondaires (38). L'ibuprofène a une demi-vie d'élimination plasmatique relativement courte et, bien que prolongée dans les maladies hépatiques et rénales, elle n'est pas assez appréciable pour être un facteur expliquant une fréquence élevée d'événements indésirables. En effet, la plus longue t_{1/2} a été suggérée comme

un facteur expliquant la faible incidence des événements gastro-intestinaux graves (hémorragies, ulcères peptiques)

L'ibuprofène présente une cinétique approximativement linéaire à une dose de 1 200 mg près, ou une quasi-conformité avec une cinétique prévisible.

Métabolisme : suivant le métabolisme hépatique (hydroxylation, carboxylation, conjugaison), l'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites pharmacologiquement inactifs.

Excrétion : l'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ (allant de 1,8 à 3,5 heures). Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie (39) .

3.6 Tramadol

- **Structure et dénomination chimique**

Le tramadol est un analgésique d'origine synthétique, avec une structure et une activité similaires aux opioïdes mais avec moins d'effets secondaires, à savoir la dépression respiratoire. En 1977, la découverte de cette molécule l'a vue révolutionner le marché des analgésiques, puisqu'elle présentait des caractéristiques différentes des deux opioïdes disponibles sur le marché, connue comme un double mécanisme d'action, ce qui lui permet de conserver une grande partie de l'efficacité de ce groupe.

La molécule du tramadol a pour dénomination chimique, le 1*R*, 2*R*)-*rel*-2-(diméthylamino)méthyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol. Sa structure chimique est représentée par la figure 13 (40).

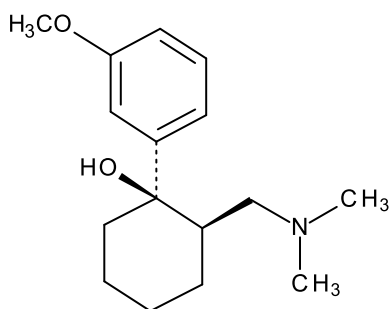


Figure 14 : Structure chimique du tramadol (40)

- **Propriétés chimiques**

Formule $C_{16}H_{25}NO_2$ [Isomères]

Masse molaire $263,3752 \pm 0,0154$ g/mol

- **Paramètres pharmacocinétiques**

Absorption : après injection intramusculaire, le tramadol est rapidement et complètement absorbé, sa concentration plasmatique maximale (Cmax) étant atteinte après seulement 45 minutes et sa biodisponibilité pratiquement à 100%.

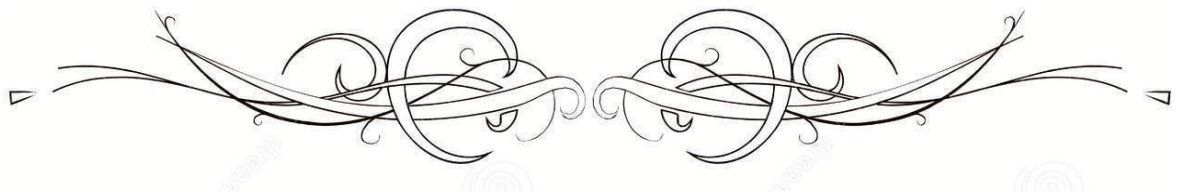
Lorsqu'il est administré par voie orale, le racémate de tramadol est rapidement ($0,38 \pm 0,18$ h) et presque complètement absorbé. Après administration orale d'une dose de 100 mg, la biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 75 %, et après des doses multiples, la biodisponibilité peut atteindre des valeurs proches de 100 %, probablement en raison d'une saturation du mécanisme du métabolisme hépatique. Par rapport aux autres analgésiques opioïdes, sa biodisponibilité lorsqu'il est administré en gélules est extrêmement élevé. La pharmacocinétique du tramadol, lorsqu'il est administré sous forme de comprimés et de gouttes oropressibles, est très similaire à celle des gélules, avec seulement 10 % de différence de Cmax entre les gélules et les comprimés oropressibles. Ce taux plasmatique est atteint lorsqu'il est administré sous forme de gouttes 1 heure après l'administration, 1,5 heure pour les comprimés et 2,2 heures pour les gélules, reflétant l'absorption rapide des formes liquides orales. Quant aux suppositoires, la biodisponibilité absolue atteint, en moyenne, des valeurs proches de 80% (41,42) (43).

Distribution : le tramadol est rapidement distribué dans tout le corps, ayant une demi-vie ($t_{1/2}$) de distribution dans la phase initiale de 6 minutes, suivie d'une phase de distribution plus lente avec une $t_{1/2}$ de 1,7 heure. Son volume de distribution après administration intraveineuse de 100 mg est en moyenne de 2,6 L/kg pour les hommes et de 2,9 L/kg pour les femmes. Le chlorhydrate de tramadol a un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques, environ 20 %, et est indépendant de la dose jusqu'à 10 g/ml de sang. La saturation en protéines plasmatiques ne se produit que lorsque des concentrations supérieures à la limite considérée comme thérapeutique sont atteintes (44), .

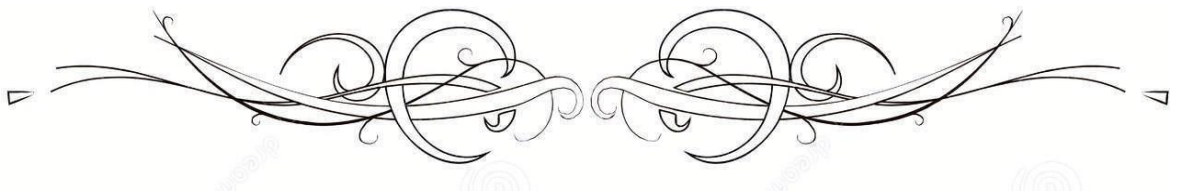
Métabolisme : le métabolisme du tramadol se produit principalement dans le foie. Environ 30 % de la dose, lorsqu'elle est administrée par voie orale, est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, le reste étant soumis au métabolisme hépatique. Le métabolisme hépatique est principalement de premier passage et peut suivre deux voies métaboliques distinctes, impliquant

les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. L'un donne naissance au métabolite pharmacologiquement actif, le O-desméthyltramadol (M1), l'autre donne naissance au N-desméthyltramadol (M2), qui est un métabolite inactif. Notez que les deux se produisent par des réactions de phase I. La formation de l'un ou de l'autre dépendra de la concentration hépatique du cytochrome P450 CYP2D6 qui, lorsqu'elle est élevée, favorise la formation de M1. Au travers de ces réactions de phase I, comme le montre la figure 4, du Ndidesméthyltramadol (M3), du tri-N,O-desméthyltramadol (M4) et du N,Odidesméthyltramadol (M5) peuvent également apparaître (45). Les métabolites O-déméthylés peuvent également subir des réactions de conjugaison (acide glucuronique) et de sulfatation (acide sulfurique) avant d'être éliminés dans les urines (46).

Élimination : l'élimination du tramadol et de ses métabolites se fait presque entièrement par les reins, la fraction excrétée par la bile étant quasiment négligeable (46). Environ 90 % de la dose de tramadol administrée est récupérée dans les urines, soit sous forme inchangée (30 %) soit sous forme de métabolites (60 %), le reste étant éliminé par les fèces.



MÉTHODOLOGIE



2. METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude et Lieu D'étude

Notre étude a été réalisée à Bamako au niveau du Laboratoire National de la Santé à Bamako (Mali) situé à Darsalam.

C'est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST), créé par l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 septembre 2000. Sa mission principale est de : « contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites, destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale ».

Cette étude s'est déroulée au niveau du service de contrôle de qualité des médicaments, disposant de tout l'équipement nécessaire pour effectuer l'analyse des médicaments.

2. Type et période d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective à visée analytique allant du 1^{er} Janvier 2022 au 31 Mars 2023.

3. Population d'étude

La population d'étude était constituée des médicaments à base des six (6) molécules les plus enregistrées au Mali.

4. Echantillonnage

Il était constitué de 48 échantillons. Les échantillons ont été acheté au niveau de quelques établissements privés d'importation et de vente en gros des médicaments.

5. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, les médicaments multisources selon la nomenclature 2020 des médicaments autorisés au Mali.

6. Critères de non inclusion

Les médicaments multisources autorisés au Mali selon la nomenclature 2020 ne faisant pas partie des 6 principes actifs identifiés.

7. Collecte des données

Nos données ont été collectées à l'aide d'une fiche de prélèvement obtenue auprès du LNS et laquelle a servi pour établir le certificat analytique après le contrôle de qualité des échantillons. Les informations suivantes ont été collectées : origine, lieu de collecte, forme galénique, classe thérapeutique, méthodes analytiques, appareillage analytique, résultats analytiques.

8. Traitement des données

Après la saisie des données dans un fichier Excel (base des données), elles ont été exportées dans le logiciel SPSS version 2020 pour une analyse statistique.

9. Considérations déontologique

Le protocole de l'étude a été conçu selon les règles de déontologie de la faculté de pharmacie (FAPH) de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) et selon les bonnes pratiques de laboratoire en vigueur au LNS.

10. Chronogramme d'étude

Tableau II : Diagramme de Gantt

Etapes	Année 2022												Année 2023										
	Jan	Fev	Mars	Avr	Mai	Juin	Juil	Août	Sept	Oct	Nov	Déc	Jan	Fev	Mars	Avr	Mai	Juin	Juil	Aout	Sep	Oct	
Elaboration du protocole																							
Validation du protocole																							
Echantillonnage																							
Analyse des échantillons																							
Traitement des données																							
Rédaction du document																							
Programmation de soutenance																							

11. Méthodes d'analyses

L'évaluation a été réalisée selon les normes de la Pharmacopée Américaine (USP), de la Pharmacopée Britannique (BP) et de la Pharmacopée Internationale par des méthodes de test (Friabilité, Désagrégation, Dissolution, pH, Volume Moyen, Coefficient de Variation de Poids, Perte à la dessiccation), identifications (Chromatographie sur Couche Mince, Minilab®, FTIR, RAMAN et dosages (Chromatographie Liquide Haute Performance, Spectrophotométrie UV-Visible, Titrimétrie).

En plus de ces méthodes des Pharmacopées, d'autres méthodes ont été utilisées (Dossier du Fabricant, Manuel Clarke's Analysis of Drugs and Poison, In-house).

12. Normes qualité

Les échantillons sont considérés conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont conformes aux normes données dans les pharmacopées et le dossier technique du fabricant ou des méthodes utilisées.

3. ETUDE MONOGRAPHIQUE : identifications et dosages

1. PARACETAMOL

1.1 Paracétamol comprimé : Pharmacopée Britannique (BP) (47).

➤ Identification

Faire bouillir 0,1 g avec 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 3 minutes, ajouter 10 ml d'eau et refroidir ; aucun précipité n'est produit. Ajouter 0,05 ml de bichromate de potassium 0,0167 M ; une couleur violette se produit lentement qui ne vire pas au rouge.

➤ Dosage

✓ Dissolution

Utiliser comme milieu 900 ml de tampon phosphate pH 5,8 et faire tourner la palette à 50 tours par minute.

Prélever un échantillon de 20 ml du milieu et filtrer. Diluer le filtrat avec de l'hydroxyde de sodium 0,1 M pour obtenir une solution censée contenir environ 0,00075 % p/v de paracétamol. Mesurer l'absorbance de cette solution, Annexe II B, au maximum à 257 nm en utilisant de l'hydroxyde de sodium 0,1 M dans la cellule de référence. Calculer la teneur totale en paracétamol, $C_8H_9NO_2$, dans le milieu en prenant 715 comme valeur de A (1%, 1 cm) au maximum à 257 nm.

✓ UV-visible

Peser et poudrer 20 comprimés. Ajouter une quantité de poudre contenant 0,15 g de paracétamol à 50 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M, diluer avec 100 ml d'eau, agiter pendant 15 minutes et ajouter suffisamment d'eau pour produire 200 ml. Mélanger, filtrer et diluer 10 ml du filtrat à 100 ml avec de l'eau. Ajouter 10 ml de la solution résultante à 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M, diluer à 100 ml avec de l'eau et mesurer l'absorbance de la solution résultante au maximum à 257 nm, Annexe II B. Calculer la teneur en $C_8H_9NO_2$ en prenant 715 comme valeur de A (1%, 1 cm) au maximum à 257 nm.

1.2 Paracétamol suspension orale :

➤ Identification :

Chromatographie en couche mince

Préparation de la solution témoin du stock

Pour la préparation de la solution témoin de stock, il faut un étalon de référence, par exemple des sirops contenant 125 mg / 5ml de paracétamol. Prélever 10 ml de cette solution et le mettre dans un flacon de 50ml et ajouté 12,5 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ. La solution obtenue doit contenir 20 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que « Solution Témoin du Stock de Paracétamol ». Préparer cette solution juste avant chaque test.

Préparation de la solution témoin d'usage 100% (Limite supérieur)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 15 ml de méthanol fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que « Solution Témoin d'Usage de Paracétamol 100% ».

Préparation de la Solution témoin d'usage 80% (Limite inférieur)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 19 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que « solution témoin d'Usage de Paracétamol 80% ».

Préparation de la solution essai du stock d'un médicament déclarant une teneur en paracétamol à 120mg / 5 ml

Prélever 10 ml de la solution et dilué avec 12,5 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ.

Préparation de la solution essai d'usage

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 15 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que « solution Essai d'Usage de Paracétamol ».

La concentration prévue de paracétamol dans cette solution essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit correspondre à la concentration de paracétamol de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

Développement du chromatogramme

Introduire à l'aide des pipettes graduées, 15 ml d'acétate d'éthyle, 4,5 ml de méthanol et 0,5 ml de solution d'ammoniaque 25% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et bien mélanger.

Révélation des taches

Sécher tous les résidus de solvants et observer la chromatoplaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification de paracétamol. Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en substance active peut être réalisée par observation de la plaque à la lumière du jour après la coloration à l'iode (16).

1.3 Dosage : USP

➤ Procédure

Phase mobile : Méthanol et eau (1:3)

Solution standard : 0,01 mg/ml d'acétaminophène RS USP en phase mobile

Échantillon de solution mère : Nominale 2 mg/ml d'acétaminophène préparé comme suit. Transférer 500 mg d'acétaminophène d'un volume de suspension buvable préalablement bien agité dans une fiole jaugée de 250 ml. Ajouter 100 ml de phase mobile et agiter mécaniquement pendant 10 min. Diluer avec le volume de la phase mobile.

Solution d'échantillon : nominale 0,01 mg/ml d'acétaminophène provenant de la solution mère d'échantillon dans la phase mobile. Passer une partie de cette solution à travers un filtre de taille de pores de 0,5 µm ou plus fin, en jetant les 10 premiers ml du filtrat. Utilisez le filtrat clair.

Calculer le pourcentage de la quantité indiquée d'acétaminophène (C₈H₉NO₂) dans la portion dans la portion de suspension orale prise

Résultat = $(rU/rS) \times (CS/CU) \times 100$

rU = réponse maximale de la solution d'échantillon

rS = réponse maximale de la solution standard

CS = concentration d'Acétaminophène RS USP dans la solution standard (mg/ml)

CU = concentration nominale d'acétaminophène dans la solution d'échantillon (mg/ml)

Critères d'acceptation : 90,0 % à 110,0 % (48)

2. AMOXICILLINE

2.1 Amoxicilline suspension orale : USP

➤ Identification

Le temps de rétention du pic principal de la solution d'échantillon correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu au dosage.

➤ Dosage

Procédure

Solution tampon: Dissoudre 6,8 g/L de phosphate de potassium monobasique dans de l'eau. Ajuster avec une solution d'hydroxyde de potassium à 45 % (p/p) à un pH de $5,0 \pm 0,1$.

Phase mobile: Acétonitrile et tampon (1:24)

Solution standard: 1,2 mg/ml d'Amoxicilline RS USP dans un tampon. [Remarque : utilisez cette solution dans les 6 heures.]

Solution échantillon: Diluer un volume mesuré d'amoxicilline pour suspension orale, constitué comme indiqué sur l'étiquetage, fraîchement mélangé et exempt de bulles d'air, quantitativement et par étapes dans du tampon pour obtenir une solution contenant nominale 1 mg/ml d'amoxicilline anhydre. Passer une partie de cette solution à travers un filtre approprié. [Remarque : utilisez cette solution dans les 6 heures.]

Calculer le pourcentage de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dans l'amoxicilline pour suspension orale prise :

Résultat = $(rU/rS) \times (CS/CU) \times P \times F \times 100$

rU = réponse maximale de la solution d'échantillon

rS = réponse maximale de la solution standard

CS = concentration d'Amoxicilline RS USP dans la solution étalon (mg/ml)

CU = concentration nominale d'amoxicilline anhydre dans la solution d'échantillon (mg/ml)

P = puissance de l'amoxicilline dans l'Amoxicilline RS USP ($\mu\text{g}/\text{mg}$)

F = facteur de conversion, 0,001 mg/ μ g

Critères d'acceptation : 90,0 % à 120,0 % (49)

2.2 Amoxicilline gélule : USP

➤ Identification

Le temps de rétention du pic principal de la solution d'échantillon correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu au dosage.

➤ Dosage

✓ Dissolution

Milieu : eau ; 900 ml

Appareil 1 : 100 tr/min, pour les gélules contenant 250 mg

Appareil 2 : 75 tr/min, pour les gélules contenant 500 mg

Durée : 60 minutes

Longueur d'onde analytique : UV = 272 nm

Solution étalon : USP Amoxicilline RS en milieu

Solution d'échantillon : faire passer une partie de la solution à tester à travers un filtre approprié. Diluer avec du milieu, si nécessaire, à une concentration similaire à celle de la solution étalon.

Tolérances : NLT 80 % (Q) de la quantité de l'amoxicilline (C₁₆H₁₉N₃O₅S) est dissoute.

✓ HPLC

Procédure

Solution tampon : Dissoudre 6,8 g/l de phosphate de potassium monobasique dans de l'eau. Ajuster avec de l'hydroxyde de potassium à 45 % (p/p) jusqu'à un pH de $5,0 \pm 0,1$.

Phase mobile : Acétonitrile et tampon (1:24)

Solution standard : 1,2 mg/ml d'Amoxicilline RS USP dans un tampon. [Remarque : utilisez cette solution dans les 6 heures.]

Solution échantillon: Retirer, aussi complètement que possible, le contenu de NLT 20 Capsules. Mélanger le contenu combiné et transférer une quantité équivalente à 200 mg d'amoxicilline anhydre dans une fiole jaugée de 200 ml. Ajouter un tampon au volume. Soniquer si nécessaire pour assurer une dissolution complète. [Remarque : utilisez cette solution dans les 6 heures].

Calculer le pourcentage de la quantité indiquée d'amoxicilline ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) dans la portion de gélules prise :

$$\text{Résultat} = (rU/rS) \times (CS/CU) \times P \times F \times 100$$

rU = réponse maximale de la solution d'échantillon

rS = réponse maximale de la solution standard

CS = concentration d'Amoxicilline RS USP dans la solution étalon (mg/ml)

CU = concentration nominale d'amoxicilline dans la solution d'échantillon (mg/ml)

P = puissance de l'amoxicilline dans l'Amoxicilline RS USP ($\mu\text{g}/\text{mg}$)

F = facteur de conversion, 0,001 mg/ μg

Critères d'acceptation : 90,0 % à 120,0 % (50)

2.3 Amoxicilline et Acide Clavulamique pour injection

➤ Identification

Le temps de rétention du pic principal de la solution d'échantillon correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu dans le test.

➤ Dosage

pH d'une solution contenant l'équivalent de 10 % p/v d'amoxicilline, 8,0 à 10,0.

✓ HPLC

Déterminer le poids du contenu de 10 récipients comme décrit dans le test d'uniformité de poids.

Dissoudre, en agitant, une quantité du contenu mélangé des 10 récipients contenant l'équivalent de 0,1 g d'amoxicilline dans un volume suffisant d'eau pour produire 100 ml, mélanger et filtrer (solution 1).

Dissoudre 0,11 % p/v de trihydrate d'amoxicilline BPCRS et 0,02 % p/v de clavulanate de lithium EPCRS dans l'eau (solution 2).

Phase mobile : 80 volumes de méthanol et 920 volumes d'une solution à 1,56 % p/v de dihydrogénoorthophosphate de sodium dans l'eau, dont le pH a été ajusté à 4,0 avec de l'acide orthophosphorique.

Adéquation du système : le dosage n'est valide que si, dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2), la résolution entre les pics dus à l'amoxicilline et au clavulanate de lithium est d'au moins 8,0.

Détermination du contenu : calculer la teneur en $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ et $C_8H_9NO_5$ dans un récipient de poids moyen en utilisant la teneur déclarée en $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dans le trihydrate d'amoxicilline BPCRS et la teneur déclarée en $C_8H_8LiNO_5$ dans le clavulanate de lithium EPCRS. Chaque mg de $C_8H_8LiNO_5$ équivaut à 0,9711 mg de $C_8H_9NO_5$ (49, 50).

3. ARTEMETHER

3.1 Artéméther injectable

➤ Identification :

Préparation de la solution stock témoin

Si la substance témoin d'artéméther se présente sous forme de poudre de pureté élevée avoisinant les 100%, peser alors correctement 0,3 g de poudre environ en utilisant la balance de poche électronique fournie. Dissoudre ensuite la quantité finale de poudre dans 75ml d'acétone afin d'obtenir une solution contenant 4 mg d'artéméther total par ml de solvant. Adapter la quantité d'acétone de dilution quand le résultat de la pesée diffère du poids-cible. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de tous les solides et l'obtention d'une solution claire. Laisser reposer la solution pendant 5 minutes supplémentaires. Etiqueter en tant que 'Solution Stock Témoin d'Artéméther'. La solution finale obtenue doit être claire sans apparition de résidus solides.

Préparation de la solution témoin d'usage 100% (Limite supérieure)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml d'acétone. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 2 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 100%'.

Préparation de la solution témoin d'usage 80% (Limite inférieure)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml d'acétone. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,6 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 100%'.

Préparation de la solution essai du stock à partir d'une ampoule d'1 ml déclarant contenir 20 mg d'artéméther

Transférer tout le contenu d'une ampoule appropriée dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. Pour l'extraction et la dilution, utiliser 9 ml d'acétone mesurée et transférer à l'aide d'une pipette graduée. Fermer et étiqueter le flacon d'échantillon. Agiter fermement ensuite jusqu'à ce que l'huile végétale et son contenu d'artéméther se dissolvent entièrement.

Ampoule d'1 ml déclarant contenir 40mg d'artéméther

Transférer tout le contenu d'une ampoule appropriée dans un flacon de verre de laboratoire de 25ml. Pour l'extraction et la dilution, utiliser 19 ml d'acétone mesurés à l'aide d'une pipette graduée.

Préparation de la solution essai d'usage

Les solutions essai du stock d'artéméther ne nécessitent pas de dilution supplémentaire. Elles constituent déjà la concentration de travail finale de 2 mg d'artéméther total par ml. Quand elles sont préparées sur la base d'un produit de haute qualité, chaque solution essai d'usage doit égaler la concentration d'artéméther de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus. Pour une manipulation plus simple, certaines des solutions témoin d'usage peuvent être transférées dans une fiole de 10 ml et étiquetées de façon appropriée.

Développement du chromatogramme

- A) Phase mobile de séparation instantanée de l'artéméther et de l'huile végétale dans le chromatogramme préalable : A l'aide d'une pipette, introduire 20 ml de toluène dans le récipient utilisé comme cuve chromatographique. Border les parois de la cuve à l'aide de papier filtre. Placer alors avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve. Fermer la cuve et procéder au développement la plaque chromatographique jusqu'à ce que le front du solvant ait atteint le haut de la plaque : la durée du développement est de 15 min env. A l'aide d'une paire de pincettes, retirer la plaque de la chambre de développement et la sécher d'abord dans le courant d'air chaud directement au-dessus de la plaque chauffante pendant trois minutes environ ; sécher ensuite à l'air pendant cinq minutes.
- B) Phase mobile de séparation continue de l'artéméther et de l'huile végétale et analyse finale dans le test principal : à l'aide d'une pipette, introduire 18 ml de toluène, 4 ml d'acétate d'éthyle et 1 ml de solution d'ammoniaque à 25% dans le récipient utilisé comme cuve chromatographique. Fermer la cuve et bien mélanger jusqu'à ce que toute la solution aqueuse d'ammoniac soit absorbée par la phase organique. Border les parois de la cuve à

l'aide de papier filtre et attendre 15 minutes environ afin d'assurer la saturation de la chambre par les vapeurs solvant. Placer avec précaution la plaque CCM du test préalable dans la cuve. Fermer la chambre et procéder au développement de la plaque chromatographique jusqu'à ce que le front du solvant ait atteint les trois-quarts environ de la longueur de la plaque ; la durée de développement est de 10 minutes environ. Retirer la plaque de la chambre, marquer la ligne de front du solvant et sécher la plaque chromatographique dans le courant d'air chaud directement au-dessus de la plaque chauffante pendant deux minutes environ.

Révélation des taches

Sécher tout reste de solvant et exposer la plaque à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à batterie fournie. L'artéméther reste invisible et pour sa détection colorée la plaque chromatographique à l'acide sulfurique par exposition à la chaleur. A cet effet ; remplir le béccher plastique de 250 ml fourni de 190 ml de méthanol, puis de 10 ml de solution concentrée d'acide sulfurique à 96% et mélanger doucement. Laisser refroidir le mélange et immerger profondément la chromatoplaque à l'envers dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes (16).

➤ Dosage

Diluer un volume mesuré avec précision de l'équivalent d'environ 0,08 g d'injection avec suffisamment d'éthanol R pour produire 100 ml. Diluer 5 ml de cette solution avec le même solvant à 50 ml et mélanger. Transférer 5 ml supplémentaires de la solution diluée dans une fiole jaugée de 50 ml et diluer au volume avec de l'acide chlorhydrique/éthanol (1 mol/l) VS. Boucher la fiole et la placer au bain-marie à 55 ± 1 °C pendant 5 heures. Laisser refroidir à température ambiante.

Mesurer l'absorbance de cette solution dans une couche de 1 cm au maximum à environ 254 nm. Calculez la teneur en pourcentage de $C_{16}H_{26}O_5$ dans la formulation étant examiné, en utilisant la valeur d'absorptivité de 38,5 ($A_{1cm}^{1\%} = 385$) (53).

3.2 Artéméther combiné à la Luméfantrine

➤ Identification :

Préparation de la solution témoin du stock

Si des comprimés de référence contenant 20 mg d'artéméther combinés ou non à 120 mg de luméfantrine sont fournis, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le réduire

en fine poudre en utilisant un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium dans un flacon de verre de laboratoire de 5 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 4,5 ml de méthanol, puis de 0,5ml de solution d'acide acétique 96% en utilisant à chaque fois une pipette graduée appropriée. Refermer le flacon de laboratoire et agiter pendant 3 min environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant 5 minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. En plus de la luméfantine, la solution obtenue doit contenir 4 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock d'Artéméther.

Préparation de la solution témoin d'usage 100% (Limite supérieure)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 2 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 100%'.

Préparation de la solution témoin d'usage 80% (Limite inférieure)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,6 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 100%'.

Préparation de la solution essai du stock à partir d'un comprimé déclarant une teneur en artéméther de 20mg

Prendre un comprimé entier provenant d'un produit pharmaceutique approprié, acquis en magasin ou sur le marché ; comme à l'habitude, les comprimés doivent être enveloppés dans une feuille d'aluminium et broyés finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. Pour l'extraction, ajouter 5 ml de méthanol puis 0,55 de solution d'acide acétique 96% en utilisant des pipettes graduées. Fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon

Préparation de la solution essai d'usage

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2,5 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et étiqueter en tant que 'Solution Essai d'Usage d'Artéméther'.

Développement du chromatogramme

A l'aide des pipettes graduées, introduire 18 ml de toluène, 4 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de solution d'acide acétique 96% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique.

Révélation des taches

Quand on travaille sur de médicaments de combinaisons à dose fixe, il est préférable de vérifier la présence de luméfantine avant celle d'artéméther. A cet effet, exposer d'abord la chromatoplaque sèche à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles.

Pour la révélation de la fraction d'artéméther, exposer la chromatoplaque à la coloration à l'acide sulfurique. Remplir à cet effet le béccher plastique de 250 ml fourni de 190 ml de méthanol, puis de 10 ml de solution d'acide sulfurique concentrée et agiter doucement (16).

➤ Dosage

Sélection de gammes de longueurs d'onde analytiques :

La solution standard d'artéméther (10 µg/ml) et de luméfantine (20 µg/ml) a été scannée séparément dans la plage de longueurs d'onde de 200 à 260 nm pour l'artéméther et de 200 à 400 nm pour la luméfantine et le maximum d'absorption s'est avéré être de 212 nm et 262 nm pour l'Artemether et la Lumefantine respectivement.

Préparation de la courbe d'étalonnage :

À partir de la solution mère standard d'artéméther, des aliquotes appropriées ont été pipetées dans des flacons jaugés de 10 ml et des dilutions ont été faites avec de l'éthanol pour obtenir des solutions standard de travail de concentrations 10, 15, 20, 25 et 30 µg/ml. De même, à partir de la solution mère standard de luméfantine, une dilution ultérieure a été effectuée avec de l'éthanol pour obtenir des solutions standard de travail de concentrations 24, 28, 32, 36, 40 et 42 µg/ml. La zone comprise entre 210 et 214 nm pour l'artéméther et la zone comprise entre 260 et 264 nm pour la luméfantine a été fixée comme longueur d'onde analytique pour la détermination en mode dérivée première avec N = 5.

Estimation de la teneur :

Pulvériser 20 comprimés d'artéméther et de luméfantine. Peser une quantité d'échantillon de poudre équivalente à 100 mg d'artéméther et 100 mg de luméfantine dans une fiole jaugée et dissoudre dans de l'éthanol. Effectuer une dilution supplémentaire pour obtenir une concentration de 25 µg/ml d'artéméther et de luméfantine. Ces concentrations ont été scannées à différentes longueurs d'onde entre 210 et 214 nm pour l'artéméther et 260 et 264 nm pour la luméfantine en mode dérivée première avec N = 5.

Précision (test de récupération) :

La précision de la méthode a été étudiée par des expériences de récupération. Les expériences de récupération ont été réalisées en ajoutant des quantités connues au comprimé. La récupération a été effectuée à trois niveaux, 80, 100 et 120% de la concentration standard d'artéméther et de luméfantine (54).

Les échantillons de récupération ont été préparés. Trois échantillons ont été préparés pour chaque niveau de récupération. Les solutions ont ensuite été analysées et les pourcentages de récupération ont été calculés à l'aide de la formule :

$$\% \text{ de récupération} = \frac{\text{Quantité observée de composé dans l'échantillon}}{\text{Quantité de tous les composés présents dans l'échantillon}} \times 100$$

4. AMLODIPINE

➤ **Identification :**

Préparation de la solution témoin du stock

Pour 5 mg d'amlodipine ajouter 16,5 ml de méthanol dans une fiole de 25 ml.

Pour 10 mg d'amlodipine ajouter 33 ml de méthanol dans une fiole de 50 ml.

Agiter pendant 3 minutes et laisser reposer pendant 5 min supplémentaire jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 0,3 mg d'amlodipine totale.

Préparation de la solution témoin d'usage 100% (Limite supérieure)

Pas de dilution. On transvase la solution mère dans une fiole de 10 ml

Préparation de la solution témoin d'usage 80% (Limite inférieure)

On prend 4 ml de la solution mère puis 1 ml de méthanol dans une fiole de 10 ml

Préparation de la solution essai du stock à partir d'un comprimé déclarant une teneur de 5 mg et 10 mg d'amlodipine par unité

Pour 5 mg d'amlodipine ajouter 16,5 ml de méthanol dans une fiole de 25 ml.

Pour 10 mg d'amlodipine ajouter 33 ml de méthanol dans une fiole de 50 ml.

Fermer le flacon et agiter pendant 3 minutes jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer pendant 5 min supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. Combiné ou non à d'autres substances actives, toutes les solutions essai du stock doivent contenir 0,3 mg d'amlodipine totale par ml. La solution obtenue peut être transférés dans une fiole de 10 ml.

Développement du chromatogramme

A l'aide des pipettes graduées, introduire 13 ml de méthanol, 3ml de toluène, 2 ml de solution d'acide acétique 96% 2 ml d'eau dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Lumière UV 254 et 366 nm (16).

➤ Dosage

Solution mère standard : préparer en dissolvant 25 mg de bésylate d'amlodipine dans 10 ml de HCl 0,1 N dans une fiole jaugée de 25 ml, bien agiter et enfin ajuster le volume pour obtenir une solution de concentration de 1 mg/ml.

Préparation de la solution d'échantillon : peser et pulvériser 20 comprimés d'amlodipine. Transférer 10 mg d'équivalent en poudre de bésylate d'amlodipine dans une fiole jaugée de 10 ml en le diluant avec 10 ml de HCl 0,1N. Après une agitation continue de 10 à 15 minutes, la filtrer la dilution séparément sur du papier filtre Whatman. Diluer ensuite convenablement le filtrat afin d'obtenir une concentration de 5 µg/ml. Mesurer l'absorbance d'une solution à blanc à la longueur d'onde de 364 nm. A partir de 1 mg/ml de solution mère, la courbe d'étalonnage a été tracée entre la concentration $C=5\mu\text{g}/\text{ml}$ et l'absorbance $A=0,135$ (55).

5. IBUPROFENE

5.1 Ibuprofène comprimé USP

➤ Identification

Les spectres d'absorption UV du pic d'ibuprofène de la solution d'échantillon présentent des maxima et des minima aux mêmes longueurs d'onde que celles de la solution standard, telles qu'obtenues dans le dosage.

➤ Dissolution

Milieu : tampon phosphate pH 7,2 ; 900 ml

Appareil 2 : 50 tr/min

Durée : 60 minutes

Solution étalon : une concentration connue d'Ibuprofène RS USP dans le milieu

Solution d'échantillon : filtrer une partie de la solution à tester et diluer de manière appropriée avec du milieu si nécessaire.

Mode : UV

Longueur d'onde analytique : absorbance maximale à environ 221 nm

Analyse : déterminer la quantité d'ibuprofène ($C_{13}H_{18}O_2$) dissous en comparant l'absorbance UV de la solution échantillon avec celle de la solution standard. [REMARQUE : Lorsque les comprimés sont étiquetés comme enrobés de gélatine, déterminez la quantité d'ibuprofène ($C_{13}H_{18}O_2$) dissoute à partir des UV absorbance à la longueur d'onde d'absorbance maximale à environ 266 nm, à laquelle est soustraite l'absorbance à 280 nm, en comparaison avec la solution étalon, mesurée de manière similaire.]

Tolérances : NLT 80 % (Q) de la quantité de l'ibuprofène ($C_{13}H_{18}O_2$) est dissous (56).

5.2 Ibuprofène comprimé, suspension orale, et comprimé combiné avec le paracétamol :

➤ Identification

Le temps de rétention du pic d'ibuprofène de la solution d'échantillon correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu dans le dosage.

➤ Dosage

Procédure:

Sélection du solvant et de la longueur d'onde

La solubilité de l'ibuprofène et du paracétamol a été vérifiée dans différents solvants. Le NaOH 0,1 N a été sélectionné comme solvant courant pour développer les caractéristiques spectrales. L'absorbance du paracétamol et de l'ibuprofène a été trouvée maximale à 240 nm et 220 nm de longueur d'onde respectivement.

Préparation de la solution mère étalon

Préparer les solutions mères standards de paracétamol et d'ibuprofène, chacune de 250 µg/ml, en dissolvant 0,025 g de chaque médicament dans 100 ml de NaOH 0,1N. Diluer des aliquotes de stock de travail des solutions de paracétamol et d'ibuprofène avec une solution de NaOH 0,1 N pour obtenir une concentration comprise entre 2 et 80 µg/ml pour chaque médicaments. Les absorbances des solutions résultantes ont été mesurées à leur longueur d'onde respective (220 nm pour le paracétamol et 240 nm pour l'ibuprofène).

Méthode d'équation simultanée

Si un échantillon contient deux médicaments absorbants, dont chacun absorbe au λ_{max} de l'autre, il peut être possible de déterminer les deux médicaments simultanément à l'aide d'une analyse à plusieurs composants par spectrophotométrie UV "Méthode d'équation simultanée". Deux longueurs d'onde sélectionnées pour le développement des équations simultanées sont 220 nm et 240 nm. Les valeurs d'absorptivité déterminées pour l'ibuprofène sont de 0,0081 (a_{x1}), 0,032 (a_{x2}) et pour le paracétamol sont de 0,0203 (a_{y1}), 0,00284 (a_{y2}) à 220 nm et 240 nm respectivement. Ces valeurs sont des moyennes de six estimations. Les absorbances et l'absorptivité à ces longueurs d'onde ont été substitués dans les équations 1 et 2 pour obtenir la concentration des deux médicaments.

$$C_x = \frac{A_2 a_{y1} - A_1 a_{y2}}{a_{x2} a_{y1} - a_{x1} a_{y2}} \quad C_y = \frac{A_1 a_{x2} - A_2 a_{x1}}{a_{x2} a_{y1} - a_{x1} a_{y2}}$$

Où C_x et C_y sont respectivement la concentration d'ibuprofène et de paracétamol en µg/ml, A_1 et A_2 sont les absorbances du mélange à 220 nm et 240 nm respectivement (57).

6. Chlorhydrate de tramadol et de paracétamol comprimé effervescent

➤ Identification

Les temps de rétention de la solution d'échantillon de tramadol et de la solution d'échantillon d'acétaminophène correspondent à ceux de la solution standard, tels qu'obtenus dans le dosage.

➤ Dosage

Procédure :

Sélection de la longueur d'onde analytique

Des solutions mères de médicaments ont été préparées séparément dans de l'eau. Un spectre UV de 25 µg ml⁻¹ de chaque médicament a été pris. Les absorbances des solutions résultantes

ont été mesurées à leur longueur d'onde maximale de 227 et 272 nm pour le tramadol et 242 nm pour le paracétamol.

Tramadol et paracétamol comprimé effervescent

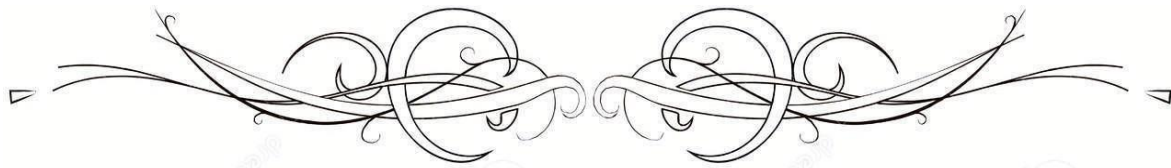
Pour tester l'applicabilité de la présente méthode pour un dosage simultané du paracétamol et du tramadol, un poids équivalent à 0,0250 g de paracétamol effervescent (325 mg de paracétamol et 37,5 mg de tramadol), est dissous dans 250 ml d'eau distillée pour produire 100 ppm de paracétamol et 11,5 ppm de tramadol, les concentrations récupérées ont été calculées comme suit :

A (paracétamol) à 242 nm = ϵbc à 242 nm

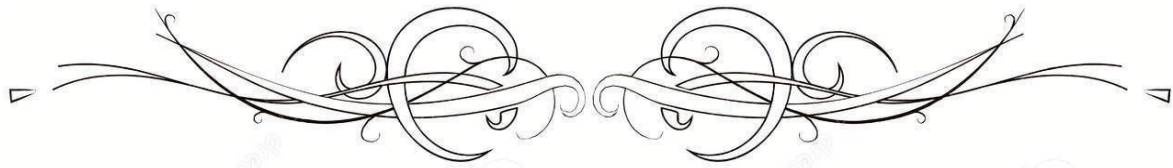
Où A est l'absorbance, ϵ est l'absorptivité molaire, b est l'épaisseur de la cellule (1 cm) et c est la concentration molaire

A à 227 nm = ϵbc du paracétamol à 227 nm + ϵbc du tramadol à 227 nm

C (tramadol) à 227 nm = $[A - (\epsilon c)$ du paracétamol à 227 nm] / $[\epsilon$ du tramadol à 227 nm] (58)



RÉSULTATS



4. RESULTATS

L'étude a portée sur 48 échantillons. Les résultats ont été repartis suivant plusieurs critères:

- le continent de fabrication ;
- le secteur de prélèvement ;
- le principe actif ;
- Les classes pharmacologiques ;
- les formes galéniques ;
- le statut général d'enregistrement ;
- l'identification et le dosage ;

Les tableaux et figures ci-dessous illustrent les résultats obtenus.

1. Pays d'origine de fabricant

Tableau III : Répartition des échantillons selon le pays de provenance

N°	Pays de provenance	Effectifs	Pourcentage
1	Inde	18	37,5
2	Slovénie	9	18,8
3	Allemagne	6	12,5
4	Portugal	6	12,5
5	Ile Maurice	3	6,3
6	Maroc	3	6,3
7	Turquie	3	6,3
	Total	48	100,0

Les échantillons analysés provenaient essentiellement de l'Inde avec un taux de 37,5%.

2. Circuit de prélèvement

Tableau IV : Répartition des échantillons selon le lieu de prélèvement

N°	Lieu de Prélèvement	Effectif	Pourcentage
1	CAMED S.A	25	52,1
2	Ubipharm	15	31,3
3	Laborex Mali	8	16,7
	Total	48	100,0

Plus de la moitié du prélèvement a été effectuée à Camed SA avec un taux de 52,1%.

3. Principe actif

Tableau V : Répartition des Echantillons selon le principe actif.

N°	Principe Actif	Effectifs	Pourcentage
1	Amlodipine	9	18,8
2	Amoxicilline	6	12,5
3	Artéméther	6	12,5
4	Artéméther/ Lumefantrine	6	12,5
5	Ibuprofène	6	12,5
6	Paracétamol	6	12,5
7	Ibuprofène/ Paracétamol	3	6,3
8	Amoxicilline/ Acide Clavulanique	3	6,3
9	Paracétamol/ Tramadol	3	6,3
	Total	48	100,0

L'Amlodipine était majoritairement le principe actif le plus représenté dans l'échantillonnage soit 18,8 %.

4. Classes pharmacologiques

Tableau VI : Répartition des échantillons selon la classe pharmacologique.

N°	Classe Pharmacologique	Effectifs	Pourcentage
1	Antipaludique	12	25,0
2	Antalgique	9	18,8
3	Antibiotique	9	18,8
4	Antihypertenseur	9	18,8
5	AINS	9	18,8
	Total	48	100,0

La classe pharmacologique prépondérante était celle des antipaludiques avec un taux de 25%.

5. Forme pharmaceutique

Tableau VII : Répartition des échantillons selon la forme pharmaceutique

N°	Forme Pharmaceutique	Effectifs	Pourcentage
1	Comprimé	18	37,5
2	Injectable	9	18,8
3	Comprimé Dispersible	6	12,5
4	Suspension Orale	6	12,5
5	Comprimé effervescent	3	6,3
6	Gélule	3	6,3
7	Poudre pour Suspension Orale	3	6,3
	Total	48	100,0

La forme pharmaceutique la plus représentée était la forme « comprimé » avec un taux de 37,5% suivie de la forme « injectable » avec 18,8%.

6. Répartition des échantillons selon la validité de l'AMM

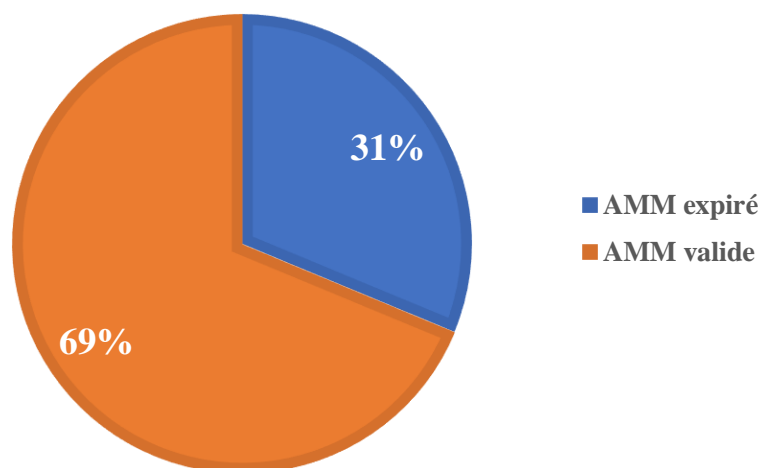


Figure 15 : échantillons selon la validité de l'AMM

Parmi les échantillons analysés 69% avaient une AMM valide contre 31% dont l'AMM avait expiré.

7. Validité de l'AMM des échantillons selon le principe actif

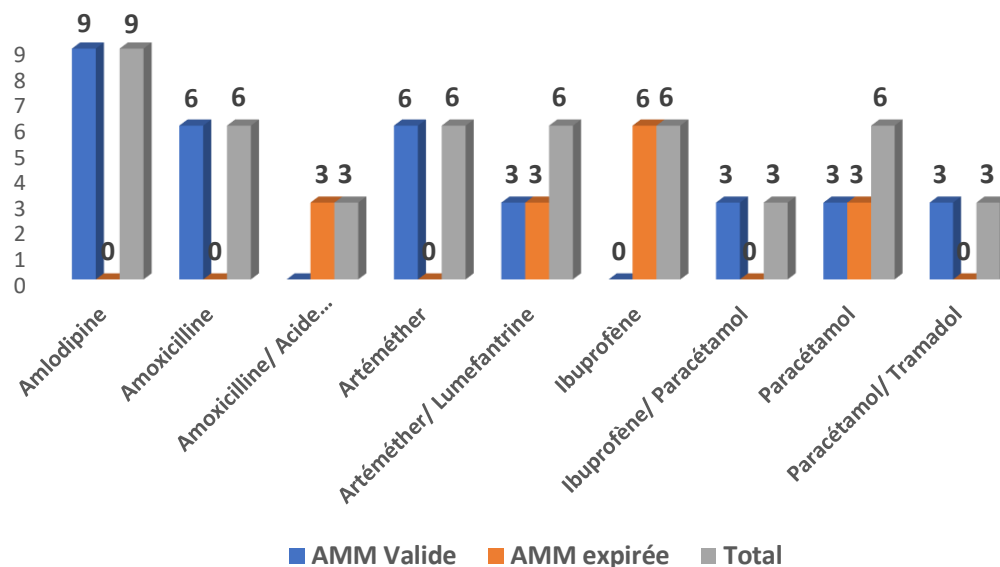


Figure 16 : Validité de l'AMM des échantillons selon le principe actif

Tous les lots d'Amlodipine avaient l'AMM valide et les lots d'Ibuprofène avaient leur AMM expiré.

8. Validité de l'AMM des échantillons selon la provenance

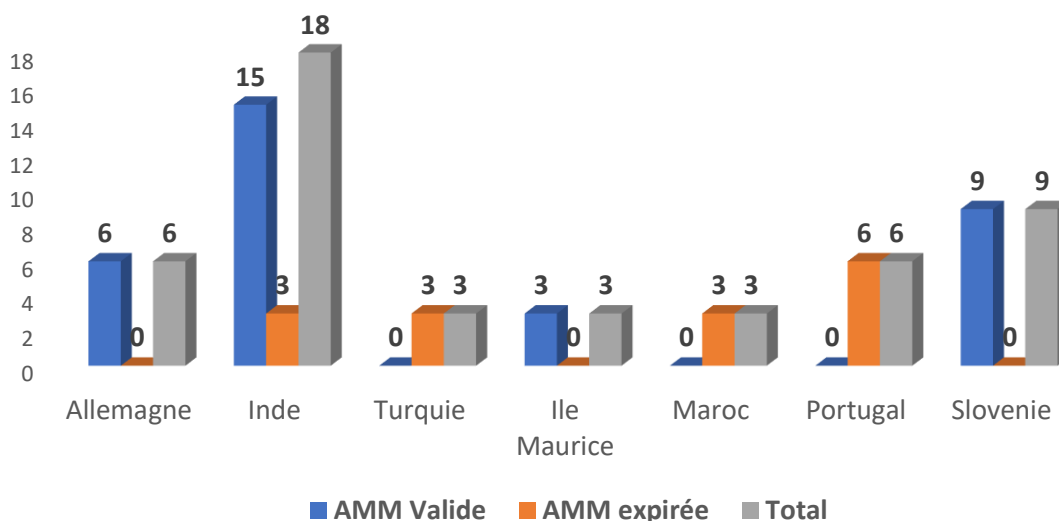


Figure 17 : Validité de l'AMM selon la provenance

La majorité des échantillons dont l'AMM était valide provenait d'Inde, et les AMM expirés du Portugal.

9. Méthode d'identification

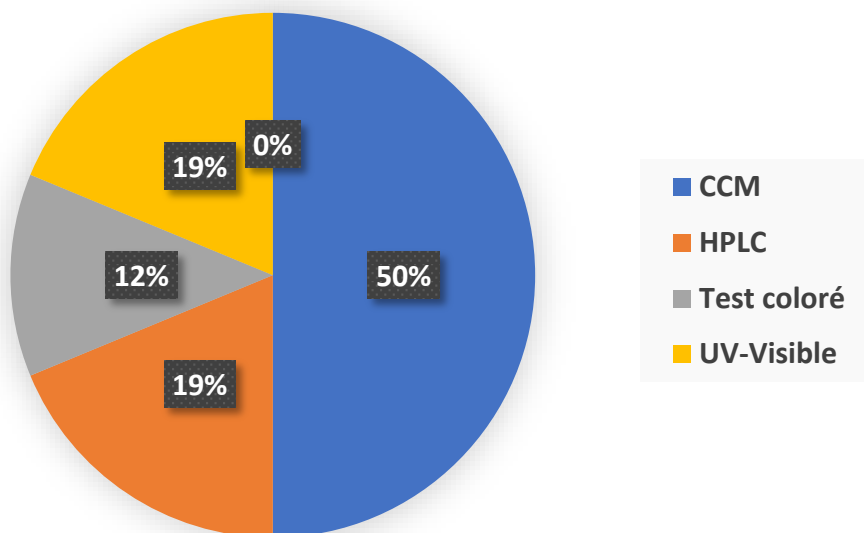


Figure 18 : Répartition des méthodes d'identification

Dans notre étude parmi les méthodes d'identification, la méthode par CCM a été la plus utilisée suivie de l'HPLC et l'UV-Visible.

9.1. Méthode d'identification en fonction du principe actif

Tableau VIII : Répartition des méthodes d'identification en fonction du Principe Actif

Méthodes d'identification	Principe Actif	Effectif
CCM	Amlodipine	24
	Paracétamol	
	Arteméther	
	Arteméther / Luméfantrine	
HPLC	Amoxicilline	9
	Amoxicilline / Acide Clavulamique	
UV-Visible	Ibuprofène	9
	Ibuprofène / Paracétamol	
	Paracétamol / Tramadol	
Test coloré	Paracétamol	6
	Ibuprofène	
Total		48

24 médicaments ont été identifiés par CCM. Certains Principes Actifs étaient identifiés par deux méthodes telles que le Paracétamol.

10. Méthodes de Dosage

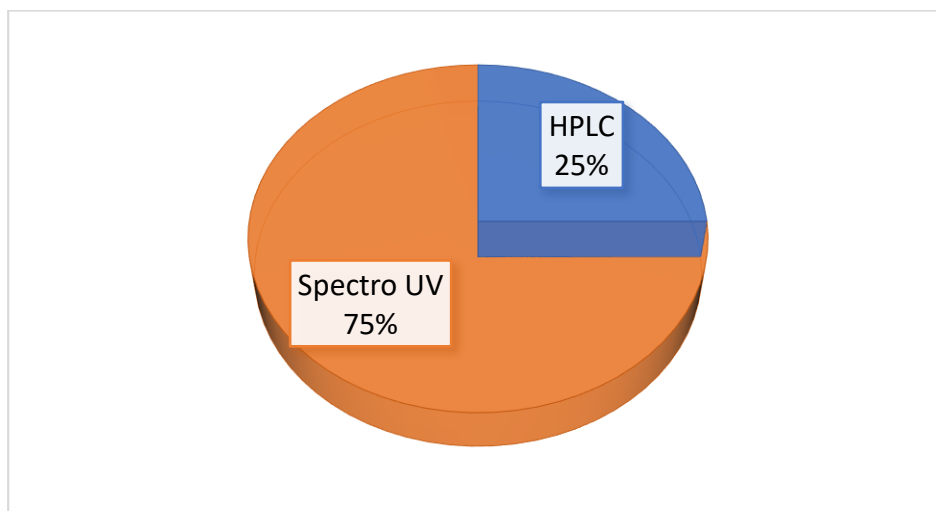


Figure 19 : Répartition des méthodes de dosage

Dans notre étude parmi les méthodes de dosage, la méthode par spectroscopie UV-Visible a été la plus utilisée suivie de la HPLC.

10.1. Méthode de dosage en fonction du Principe Actif

Tableau IX : Répartition des méthodes de dosage en fonction du Principe Actif

Méthode de Dosage	Principe Actif	Effectif
UV-Visible	Amlodipine	36
	Paracétamol	
	Artéméther	
	Artéméther / Lumefantrine	
	Ibuprofène	
	Ibuprofène / Paracétamol	
	Paracétamol / Tramadol	
HPLC	Amoxicilline	12
	Paracétamol	
	Amoxicilline / Acide clavulamique	
Total		48

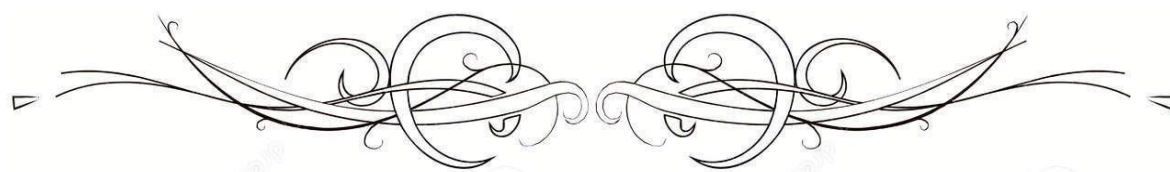
36 médicaments ont été dosé par spectroscopie UV-Visible et dont certains ont été dosé par 2 méthodes tels que le paracétamol.

1. Conformité selon le principe actif

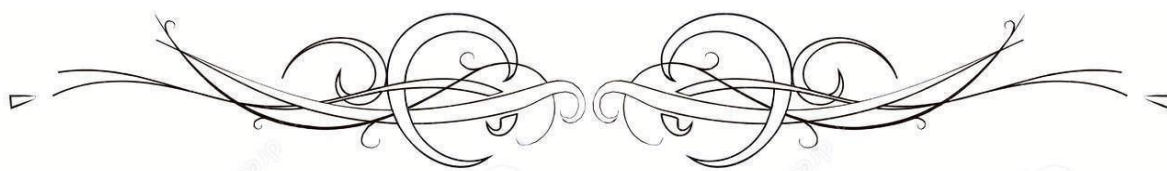
Tableau X : Résultats globaux selon le principe actif

Principes Actifs	Spécification (%)	Effectif	Résultat
Amlodipine	Méthode scientifique (90,0 – 110,0)	9	Conforme
Amoxicilline	USP (90,0 – 120,0)	6	Conforme
Artéméther	USP (90,0 – 110,0)	6	Conforme
Artéméther/Lumefantrine	Méthode scientifique (90,0 – 110,0)	6	Conforme
Ibuprofène	USP (90,0 – 110,0)	6	Conforme
Paracétamol	BP (95,0 – 105,0)	6	Conforme
Amoxicilline/Acide clavulamique	BP (95,0 – 105,0)	3	Conforme
Ibuprofène/Paracétamol	Méthode scientifique (90,0 – 110,0)	3	Conforme
Paracétamol/Tramadol	Méthode scientifique (94,20 – 100,14)	3	Conforme
Total		48	Conforme

Tous les échantillons respectaient les normes de spécifications requises des pharmacopées



**COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION**



5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude a porté sur le contrôle de qualité des médicaments multisources au Mali. Ces molécules ont été analysées selon les monographies décrites dans les pharmacopées en vigueur (Pharmacopée Internationale, Européenne, Britannique et Américaine). Les paramètres d'analyses étaient l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, la désagrégation, la dissolution, les méthodes chimiques et physicochimiques.

L'objectif général de notre étude était l'analyse de la qualité de quelques médicaments interchangeables au Mali au Laboratoire National de la Santé.

1. Limites de l'étude

- Le nombre total d'échantillons et le critère de prélèvement ;
- Le nombre de sites de prélèvement visités.

Nous avons été confrontés à certaines difficultés notamment l'inexistence de monographie dans les pharmacopées consultées, la durée d'obtention des trois lots pour certains échantillons ainsi que le cout d'achat des échantillons. Ceci a limité le nombre total de lots prélevés par molécule.

2. Synthèse des résultats

De janvier 2022 à mars 2023, au total 48 échantillons ont été prélevés et analysés. Ces analyses ont été effectuées en tenant compte des pays de fabrication, du secteur de prélèvement ; du principe actif ; des classes pharmacologiques ; des formes galéniques ; de la validité de l'AMM ; de l'identification et du dosage du principe actif.

a. Situation des échantillons selon le pays d'origine du fabricant

Les résultats de cette étude ont montré que les échantillons analysés provenaient essentiellement de l'Inde avec 37,5% suivi de la Slovénie avec 18,8%, du Portugal et de l'Allemagne avec 12,5% et enfin de la Turquie, de l'île Maurice, et du Maroc avec 6,3%. Ces résultats sont différents de ceux de Sidibé O. qui a trouvé 45% et 17% respectivement pour l'Inde et la Chine (59) et de ceux de Koné A. et Konaté A. qui ont trouvé 95,3% pour l'Inde (59) et 41,43% l'Asie (60). Cette différence pourrait s'expliquer par le circuit d'approvisionnement mais aussi par le type de protocole d'étude.

b. Qualité et circuit de distribution/prélèvement

Les échantillons ont été prélevés chez 3 grossistes selon le protocole décrit. Il s'agit de CAMED SA, UBIPHARM et LABOREX Mali. Dans cette étude, nous n'avons pas rencontré de cas de non-conformité contrairement aux résultats dans études antérieures réalisées au LNS.

En effet, les résultats de 2 études rétrospectives réalisées au LNS par Konaté A. de 1997 à 2011 et KOUASSI GOH SYLVAIN de 2012 à 2019 ont montré respectivement 6,9% (60) et 6% (7) comme taux de non-conformité des échantillons analysés. Une autre étude réalisée par Cissé H. en 2009 sur les antipaludiques reçus au LNS a trouvé un taux de non-conformité de 14,2% (61). Ces résultats pourraient s'expliquer par le protocole d'étude utilisé et le circuit de prélèvement. En effet, les échantillons de ces études provenaient essentiellement de la PPM pour la grande majorité mais aussi des hôpitaux et centres de santé (62). En revanche, les échantillons de la présente étude ont été prélevés directement chez les grossistes dès l'arrivée du stock et avant distribution limitant les risques liés au circuit de distribution et de stockage aux points de vente.

c. Qualité et principe actif

Notre échantillon était constitué de 6 principes actifs. Parmi ces molécules, l'amlodipine a été la plus représentée avec un taux de 18,8%. Contrairement à une étude menée à Bamako par KOUONANG (63) dont les échantillons d'artésunate sont les plus représentés soit 63,4% et une autre étude menée à Bamako par MBADINGA (64) en 2004 soit 25,1% de Sulfadoxine/pyriméthamine.

d. Situation des échantillons selon la classe pharmacologique

Nous avons trouvé que la classe pharmacologique prépondérante était celle des antipaludiques avec 25% suivie des antibiotiques 18,8% qui est similaire à l'étude de Dembélé et *al.* où la classe pharmacologique prédominante était également les antipaludiques avec un taux de 24%, suivis des antibiotiques avec 19,4% (59).

Ces résultats sont contraires à ceux de Konaté A. qui a recensé 34,8% d'antibiotiques et 16,89% d'antipaludiques dans son étude à Bamako en 2013 (13).

e. Qualité et forme pharmaceutique

Notre étude a montré que la forme pharmaceutique la plus représentée était la forme comprimée avec 37,5% suivie de la forme injectable 18,8%. Ce résultat est similaire à celui de Dembélé et *al.* (62) qui a trouvé que la forme galénique la plus représentée était la forme comprimée avec 41,3% suivie de la forme injectable 36,1%, mais inférieur à ceux obtenus par H. Cissé 71,9% (61) et Koné A. 72,5% (59).

f. Validité de l'AMM

Au moment de sélectionner les échantillons à analyser nous avons consulté la nomenclature 2020 et tous les échantillons avaient une AMM valide mais au moment de l'échantillonnage, nous avons constaté que seuls 69,0% de l'ensemble des médicaments ont gardé leur AMM valide

contre 31 % qui ont vu leur AMM expiré. Ce taux est nettement supérieur à celui des résultats de PMS des dernières années (65–67).

S’agissant des principes actifs, Tous les lots d’Amlodipine avaient leur AMM valide et les lots d’Ibuprofène avaient leur AMM expiré.

Concernant la provenance géographique, les échantillons dont l’AMM était valide provenaient en grande partie d’Inde, et les AMM expirés du Portugal.

Ces résultats suggèrent la nécessité de renforcer le contrôle à l’importation en ce qui concerne la validité de l’AMM des médicaments.

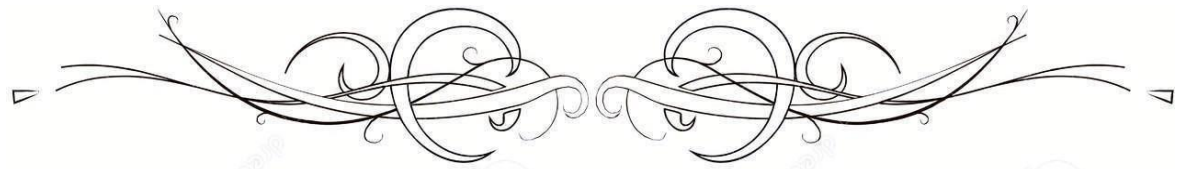
g. Contrôle qualité

Cette étude montre que par rapport aux paramètres de mesure du contrôle de qualité, l’accent est mis essentiellement sur l’exploration de trois types de paramètres qui sont : l’observation des caractères organoleptiques, l’identification du principe actif et le dosage du principe actif, avec respectivement un taux d’exploration de 100,0% pour l’ensemble des échantillons. Certains Principe Actif ont été identifié et dosé par deux méthodes telque le paracétamol.

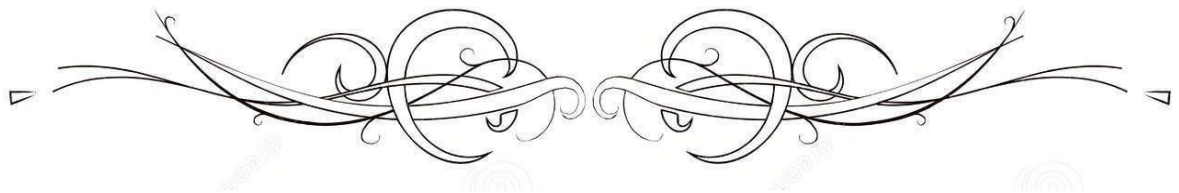
h. Conformité du Principe actif

Au cours de notre étude, tous les échantillons étaient conformes à l’analyse des caractères organoleptiques, à l’identification et au dosage conformément aux monographies des pharmacopées utilisées. Contrairement à l’étude de Konaté A. qui a enregistré 93,10% de conformité contre 6,90% de non-conformité (60)

Toutes les données ont été soumises à l’examen et à l’approbation des fonctions de contrôle de la qualité du laboratoire conformément à la Procédure de maitrise des enregistrements techniques qui dans son chapitre 6.4 décrit les dispositions spécifiques au certificat d’analyse et les contrôles requis avant approbation finale.



**CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS**



6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. Conclusion :

Notre travail a pour objectifs d'évaluer la qualité de quelques médicaments multisources utilisées au Mali au Laboratoire national de la santé.

Pour ralentir la propagation des médicaments contrefaits et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité.

Les échantillons de médicament multisources ont été soumis à des tests d'inspection physique et visuelle, de désagrégation, d'identification et de dosage. L'étude n'a détecté aucun cas de non conformités.

Il serait souhaitable d'étendre cette étude à une gamme plus large de principes actifs et de médicaments multisources qui en contiennent en vue de décider de la limitation ou non de leur enregistrement.

2. RECOMMANDATIONS

A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

- Renforcer le contrôle post marketing des médicaments et autres produits de santé.
- Assurer la mise à jour régulière des données AMM des médicaments.
- Etendre cette étude à une gamme plus large de principes actifs de médicaments multisources.

AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE

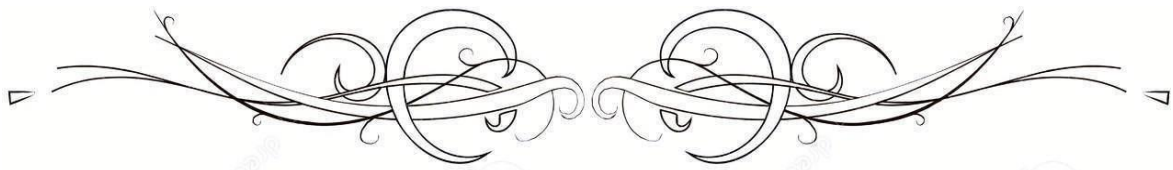
- Assurer la formation continue des agents sur les techniques de contrôle de qualité des Médicaments.
- Améliorer la disponibilité des réactifs et des matériels de contrôle qualité.

AUX GROSSISTES

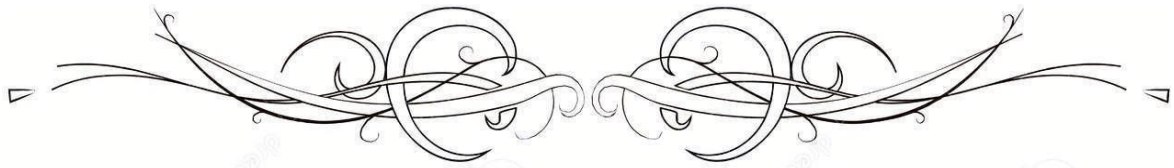
- Mettre en quarantaine tous les lots de médicaments jusqu'à l'obtention des résultats avant leur distribution.

A LA POPULATION

- S'approvisionner en médicament uniquement dans les structures professionnelles de Santé.



RÉFÉRENCES



7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ATE AN. Gestion de la délivrance des autorisations de mise sur le marché(AMM) des médicaments à usage humain au Mali en 2019 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2021.
2. Organisation mondiale de la santé. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques): manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique. Genève, 2008.
3. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
4. Union Economique et Monétaire Ouest Africaine. Bulletin Officiel N°107 de l'UEMOA, 3è et 4è trimestre 2020. [Internet]. Disponible sur: <http://www.uemoa.int/fr/bulletin-officiel-ndeg107-de-l-uemoa-3e-et-4e-trimestre-2020>
5. Journal officiel de l'Union européenne L 136, 30 avril 2004. DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004.
6. MINTA FM. Étude de la limitation de l'enregistrement des molécules interchangeables au Mali [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2021.
7. KOUASSI GS. Etude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé de 2012 à 2019 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2020.
8. Organisation mondiale de la santé. Mondialisation et accès au médicaments-série économie de la santé de la santé et médicament-Troisième édition révisée, 2005 [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69375/WHO_TCM_2005.2_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. DICKO M. Étude comparative de la qualité des médicaments en spécialités et des génériques soumis pour l'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché malien de 2002 à 2005 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2007.
10. Pharmacopée internationale : Volume 4. Epreuves, méthodes et normes générales, normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutiques | AUC Library [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://library.au.int/pharmacop%C3%A9e-internationale-volume-4-epreuves-m%C3%A9thodes-et-normes-g%C3%A9n%C3%A9rales-normes-de-qualit%C3%A9-pour-l-4>
11. Joël Keravec, MSH/RPM Plus/GDF. Assurance qualité des médicaments-Atelier sur la gestion des achats et de l'approvisionnement des médicaments pour les pays d'Afrique francophone-Accra, Ghana. 15-20 Janvier 2006.

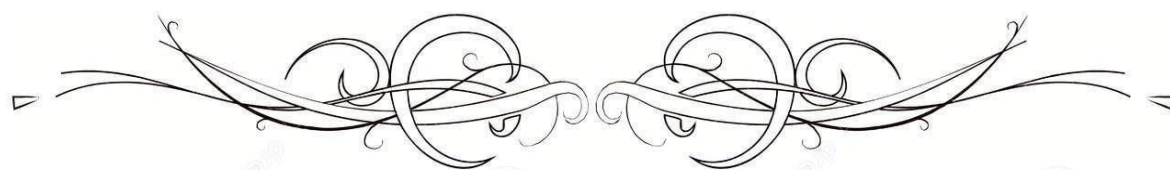
12. Ministère de la santé. Arrêté 05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005 déterminant les modalités d'AMM des médicaments à usage humain.
13. UEMOA. Ouagadougou. Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA, octobre 2010. Ouagadougou : UEMOA, 2010 ; 20 ; 23p.
14. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. CONTROLE DE LA QUALITE [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf
15. Management Science of Health. Assurance qualité des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://apprendre.auf.org/wp-content/opera/13-BF-References-et-biblio-RPT-2014/Assurance%20qualit%C3%A9%20des%20m%C3%A9dicaments.pdf>
16. GPHF | GPHF-Minilab™: Main manual now updated and extended [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.gphf.org/en/minilab/manuals.htm>
17. SIKAKO K. EVALUATION DE LA QUALITE DU DIAZEPAM INJECTABLE VENDU DANS LES CENTRES DE SANTE ET OFFICINES PRIVEES AU MALI, 2022 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2023.
18. Librairie Lavoisier [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Pharmacopée Européenne 6° Ed. 2008 version Française (inclus 6.0-6.2). Disponible sur: https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/pharmacopee-europeenne-6-ed-2008-version-francaise-inclus-6-0-6-2/descriptif_2471471
19. Pharmacopée européenne. 4ème édition, Addendum 4.3 - Conseil de l'Europe [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/pharmacopee-europeenne-9789287148391.html>
20. Jaroslav Bartos et Maurice Pesze chez Elsevier Masson. Découvrez Pratique de l'analyse organique colorimétrique et fluorimétrique. [Internet]. Disponible sur: https://www.librest.com/livres/pratique-de-l-analyse-organique-colorimetrique-et-fluorimetrique-jaroslav-bartos_0-687477_9782225800672.html
21. USP-NF <621> Chromatography [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-6C3DF8B8-D12E-4253-A0E7-6855670CDB7B_6_en-US?source=TOC
22. KOUMARE JL. Etude des médicaments non-conformes au Laboratoire National de la Santé du 1er janvier au 31 décembre 2016 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2020.
23. USP-NF <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4C5C1937-524A-4BED-95E7-384EDE3745E0_4_en-US?source=TOC

24. Swarbrick J. Clarke's isolation and identification of drugs. Second Edition. Edited by A. C. Moffatt. Pharmaceutical Press: London. 1986. 1248 pp. 24.6 × 18.9 cm. ISBN 0-85369-166-5. £88.00. J Pharm Sci. 1987;76(5):420-1.
25. Leslibraires.fr. Optique - 6ème édition, Volume 4, Optique, Volu... - Georges Bruhat - Dunod [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.leslibraires.fr/livre/777165-optique-6eme-edition-volume-4-optique-volu--georges-bruhat-dunod>
26. ResearchGate [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible,... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-du-principe-du-spectrophotometre-UV-visible-monofaisceau_fig8_263011759
27. Classe de 1èreS chimie Chapitre 7 : Les dosages - physagreg. [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://pdf4pro.com/amp/view/chapitre-7-les-dosages-physagreg-fr-28b9a5.html>
28. SchoolMouv. Dosage par titrage : cours 1re - Physique-chimie [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.schoolmouv.fr/cours/dosage-par-titrage/fiche-de-cours>
29. Chromatographie en phase liquide HPLC [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: http://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/liens/Jumber/HPLC/Chromatographie_en_phase_liquide.htm
30. ResearchGate [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Principe d'une analyse HPLC Le principe d'une analyse HPLC... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Principe-dune-analyse-HPLC-Le-principe-dune-analyse-HPLC-est-schematise-sur-la-figure_fig4_327882595
31. PubChem. Acetaminophen [USP:JAN] [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/134972565>
32. Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5^e éd. Oxford: OUP Oxford; 2013. 816 p.
33. WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013) [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/93142/EML_18_eng.pdf;jsessionid=3AE59E3BF3000C4F32CCD091914F72F1?sequence=1
34. Amlodipine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amlodipine-6737.html>
35. NORVASC® (amlodipine besylate) Tablets for oral administration Initial U.S. Approval: 1987 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019787s047lbl.pdf
36. Ibuprofène : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ibuprofene-1844.html>
37. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. déc 2009;17(6):275-342.

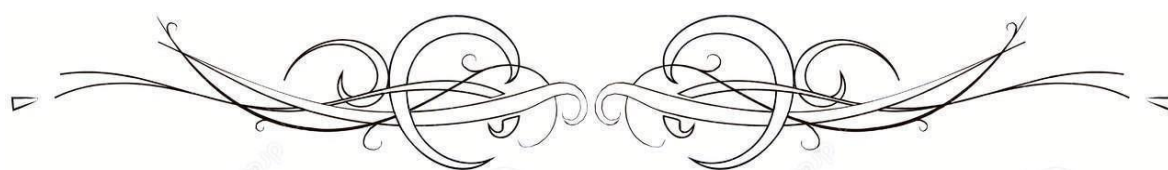
38. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* déc 2007;23(12):2985-95.
39. IBUPROFENE VIATRIS 200 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68527443&typedoc=R>
40. TraMADol Monograph for Professionals - Drugs.com [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/monograph/tramadol.html>
41. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999;13(2):220-5.
42. Malonne H, Sonet B, Streel B, Lebrun S, De Niet S, Sereno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2004;57(3):270-8.
43. Gamme de médicaments CONTRAMAL tramadol chlorhydrate [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/contramal-2253.html>
44. Sweileh WM, Shraim NY, Zyoud SH, Al-Jabi SW. Worldwide research productivity on tramadol: a bibliometric analysis. *SpringerPlus.* 19 juill 2016;5(1):1108.
45. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-first report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cité 7 avr 2023]. (WHO technical report series;1018). Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325073>
46. Lintz W, Eralçin S, Frankus E, Uragg H. [Biotransformation of tramadol in man and animal (author's transl)]. *Arzneimittelforschung.* 1981;31(11):1932-43.
47. Paracetamol Tablets - British Pharmacopoeia [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacopoeia.com/bp-2023/formulated-specific/paracetamol-tablets.html?date=2023-04-01&text=paracetamol>
48. USP-NF Acetaminophen Oral Solution [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-3517B4C8-0093-4C97-A534-887F1AD8B2D4_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=Acetaminophen
49. USP-NF Amoxicillin for Oral Suspension [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-6A431AD5-8C4D-4C1C-96B0-0E494534E7E2_1_en-US?source=TOC
50. USP-NF Amoxicillin Capsules [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-66E62AE3-012A-4BC6-BC6F-859B8542D871_5_en-US?source=Search%20Results&highlight=Amoxicillin
51. Radi M, Karbane ME, ElAlami A, Issmaili S, Bakhous K. Optimization and Validation of a Method for Simultaneous Determination of Amoxicillin and Clavulanic acid by HPLC in Different Pharmaceutical Forms. 2015;

52. Co-amoxiclav Tablets - British Pharmacopoeia [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacopoeia.com/bp-2023/formulated-specific/co-amoxiclav-tablets.html?date=2023-04-01&text=amoxicillin>
53. The International Pharmacopoeia [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://digicollections.net/phint/2020/index.html#d/b.6.2.2.15>
54. Simultaneous Determination of Artemether and Lumefantrine by Area Under Curve UV Spectrophotometric Method - ProQuest [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/a2b294c939ae7ea777bc777fc9ecfa4c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54977>
55. Singh G, Mishra A, Verma A, Mishra AK. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Estimation of Amlodipine Besylate in Tablet Dosage Form. 2012;
56. USP-NF Ibuprofen Tablets [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-B108D32E-F28B-41A3-84C7-62D1C4F37646_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=Ibuprofen
57. Development and Validation of Analytical Method for Simultaneous Estimation of Paracetamol and Ibuprofen Using UV-Visible Spectroscopy [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2018/01/28.Gaikwad.-R.-Chaudhari.-F.-Kande.-T-Barge.-V..pdf>
58. Sh. Mahmood H, T. Dawood N. Determination of Paracetamol and Tramadol Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations Using Green UV Method. Rafidain J Sci. 1 mars 2018;27(1):36-42.
59. KONE AC. Etude rétrospective du Contrôle de qualité des antirétroviraux au Laboratoire National de la Santé du Mali (LNS) de 2009 à 2012. [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2013.
60. KONATE A. Contribution au contrôle de qualité des médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 2011 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2012.
61. CISSE HH. Contrôle de qualité des antipaludiques reçus au Laboratoire National de la Santé, de Janvier à Décembre 2009 [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2011.
62. Dembélé O, Coulibaly SM, Dakouo J, Koumaré BY. PRE- AND POST-MARKETING CONTROL OF DRUG QUALITY AT THE NATIONAL HEALTH LABORATORY, BAMAKO-MALI. Univers J Pharm Res [Internet]. 2021 [cité 29 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.ujpr.org/index.php/journal/article/view/696>
63. KOUONANG KS. Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artéméther, Artesunate, Dihydroartémisinine) Laboratoire National de la Santé [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2005.
64. MBADINGA CG. Contrôle de qualité d'amodiaquine et de la quinine au Laboratoire National de la Santé [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2004.

65. Dembele O, Coulibaly SM, Cissé BM, Cissé M, Dakouo J, Cissé NH, et al. Risk-Based Post-Marketing Surveillance (RB-PMS) of antimalarial drugs and maternal, neonatal and reproductive health (MNCH) in Mali. *J Drug Deliv Ther.* 7 mars 2022;12(2):6-10.
66. Risk-Based Post-Marketing Surveillance (RB-PMS2) of Antimalarial and MNCH drugs in Mali (PY2) | *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science.* 27 sept 2022 [cité 30 mars 2023]; Disponible sur: <https://ijpbms.com/index.php/ijpbms/article/view/146>
67. Survey Results on the Risk-Based Quality of Selected Medicines Available in ECOWAS Countries in Mali | *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science* [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <http://ijpbms.com/index.php/ijpbms/article/view/266>



ANNEXES



8. ANNEXES

1. Annexe I :

Fiche de collecte des données

RAPPORT D'ANALYSE

Nature de l'échantillon :	
Origine :	N° de référence :
N° de Lot :	Date de réception :
Date de fabrication :	Date du début d'analyse :
Date de péremption :	Date de fin d'analyse :
Quantité reçue :	N° d'Analyse :
Au compte de :	Prélèvement effectué par :
	Condition de Prélèvement :
Provenance :	

Adresse et visa du Client :

Visa du Directeur Général

Résultats

Paramètres testés	Spécifications	Références	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères : <ul style="list-style-type: none"> ○ Conditionnement primaire - Aspect - Intégrité 	<ul style="list-style-type: none"> - Règlementairement conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage - Pas de détérioration sur au moins 90% de l'échantillonnage et aucune détérioration n'est susceptible d'affecter la qualité du produit fini 	<ul style="list-style-type: none"> Monographie Interne LNS 	<ul style="list-style-type: none"> - -
<ul style="list-style-type: none"> ----- ○ Formulation galénique - Aspect, couleur, 	<ul style="list-style-type: none"> - Conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage 		<ul style="list-style-type: none"> ----- -
<ul style="list-style-type: none"> • Essais : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ 	<ul style="list-style-type: none"> - - 		<ul style="list-style-type: none"> - -
<ul style="list-style-type: none"> • Identifications : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ 	<ul style="list-style-type: none"> - - 		<ul style="list-style-type: none"> - -
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ 	<ul style="list-style-type: none"> - - 		<ul style="list-style-type: none"> - -

REMARQUE :

CONFORME	<input type="checkbox"/>	Date :
NON – CONFORME	<input type="checkbox"/> Technicien :	Visa du chef de Laboratoire :

2. Annexes II

Les échantillons analysés

N°	Principe Actif	Générique	Forme Pharmaceutique	Effectif
1	Amlodipine	Amlibon	Comprimé	6
		Amical	Comprimé	3
2	Amoxicilline	Amitron	Gélule	3
		Euromox	Poudre pour suspension orale	3
3	Artéméther	Artésiane	Injectable	6
4	Artéméther/Luméfantrine	Coartèm	Comprimé dispersible	3
		Artefan	Comprimé dispersible	3
5	Ibuprofène	Trifène	Comprimé	3
			Suspension buvable	3
6	Paracétamol	Arcet	Comprimé	3
			Suspension Orale	3
7	Amoxicilline/ Acide Clavulamique	Aclav	Injectable	3
8	Paracétamol / Tramadol	Tracedol	Comprimé effervescent	3
9	Ibuprofène/Paracétamol	Genforte	Comprimé	3
Total				48

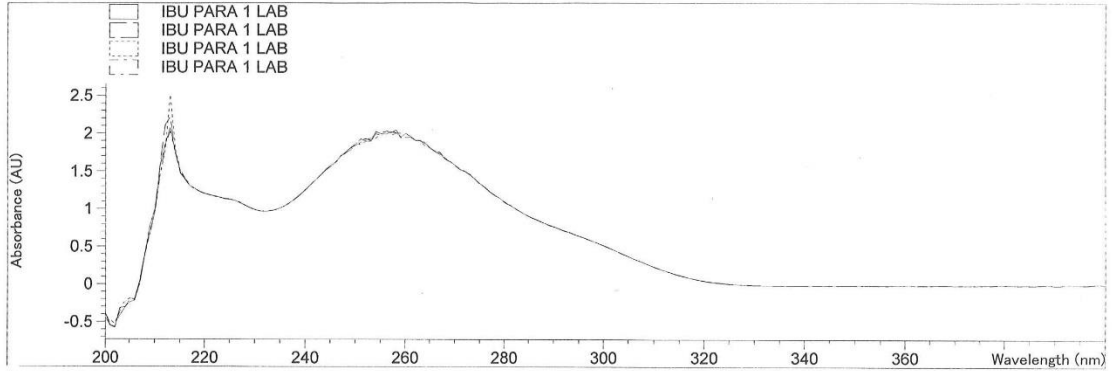
EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report

Date 2/28/2023 Time 10:51:35 Page 1 of 1

Method file : C:\CHEM32\1\METHODS\IBU PARA 1 LAB.M
Last update: Date 2/28/2023 Time 9:55:43 AM
Information : Default Method
Data File : C:\CHEM32\1\IBU PARA 1 LAB.SD Created : 2/28/23 10:50:22

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<220nm>	Abs<240nm>
1	IBU PARA 1 LAB	1.20340	1.25610
2	IBU PARA 1 LAB	1.20610	1.25870
3	IBU PARA 1 LAB	1.20340	1.25460
4	IBU PARA 1 LAB	1.20340	1.25550

Report generated by : lns

Signature:

*** End Fixed Wavelength Report ***

EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Data File C:\CHEM32\...\MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04 15-13-03\MALADO0000020.D
Sample Name: 1/UBI w

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    9
Acq. Instrument : AGILENT 1260                Location  : Vial 69
Injection Date  : 4/4/2023 8:47:38 PM         Inj       :    1
                                                Inj Volume: 10.000 µl
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\BENGALI\THESE MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04
                  15-13-03\THESE MALADO CO AMOXI 04 AVRIL 2023.M
Last changed    : 4/4/2023 3:13:03 PM by SYSTEM
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\BENGALI\THESE MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04
                  15-13-03\THESE MALADO CO AMOXI 04 AVRIL 2023.M (Sequence Method)
Last changed    : 4/5/2023 9:11:25 AM by SYSTEM
                  (modified after loading)
Method Info     : THESE Malado Co-Amoxi
=====
```

```
Warning : Invalid calibration curve, (ACIDE CLAVULANIQUE)
Warning : Invalid calibration curve, (AMOXICILLINE)
=====
```

```
=====
Summed Peaks Report
=====
```

```
Signal 1: DAD1 A, Sig=230,2 Ref=off
=====
```

```
Final Summed Peaks Report
=====
```

```
Signal 1: DAD1 A, Sig=230,2 Ref=off
```

Name	Total Area [mAU*s]	Area %
ACIDE CLAVULANI	1665.45190	10.7084
AMOXICILLINE	1.38874e4	89.2916

```
Totals :                      100.0000
```

```
Compound-related custom fields:
```

```
*** End of Report ***
```


EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

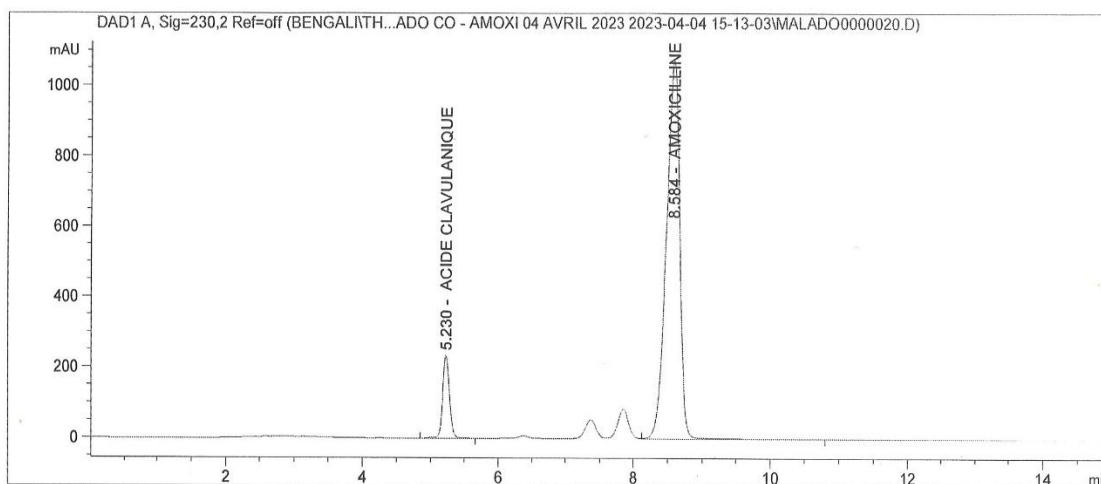
Data File C:\CHEM32\...MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04 15-13-03\MALADO0000020.D

Sample Name: 1/UBI w

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    9
Acq. Instrument : AGILENT 1260                         Location  : Vial 69
Injection Date  : 4/4/2023 8:47:38 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 10.000 µl
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\BENGALI\THESE MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04
                  15-13-03\THESE MALADO CO AMOXI 04 AVRIL 2023.M
Last changed    : 4/4/2023 3:13:03 PM by SYSTEM
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\BENGALI\THESE MALADO CO - AMOXI 04 AVRIL 2023 2023-04-04
                  15-13-03\THESE MALADO CO AMOXI 04 AVRIL 2023.M (Sequence Method)
Last changed    : 4/5/2023 9:11:25 AM by SYSTEM
                  (modified after loading)
Method Info     : THESE Malado Co-Amoxi
=====
    
```

Amoxij A/ubi work



Area Percent Report

```

=====
Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : Wednesday, April 05, 2023 9:11:00 AM
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: DAD1 A, Sig=230,2 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	5.230	BB	0.1088	1665.45190	10.7084	ACIDE CLAVULANIQUE
2	8.584	VB	0.1992	1.38874e4	89.2916	AMOXICILLINE

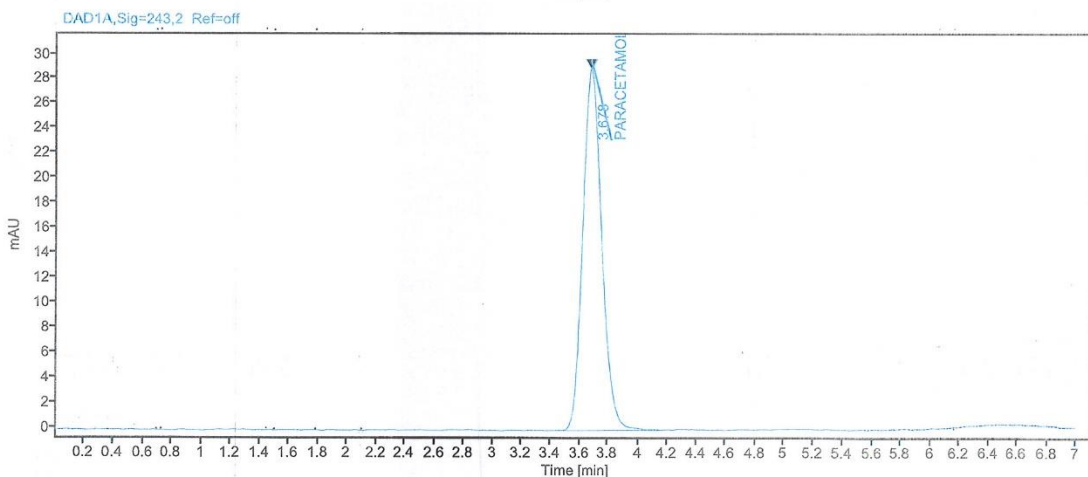
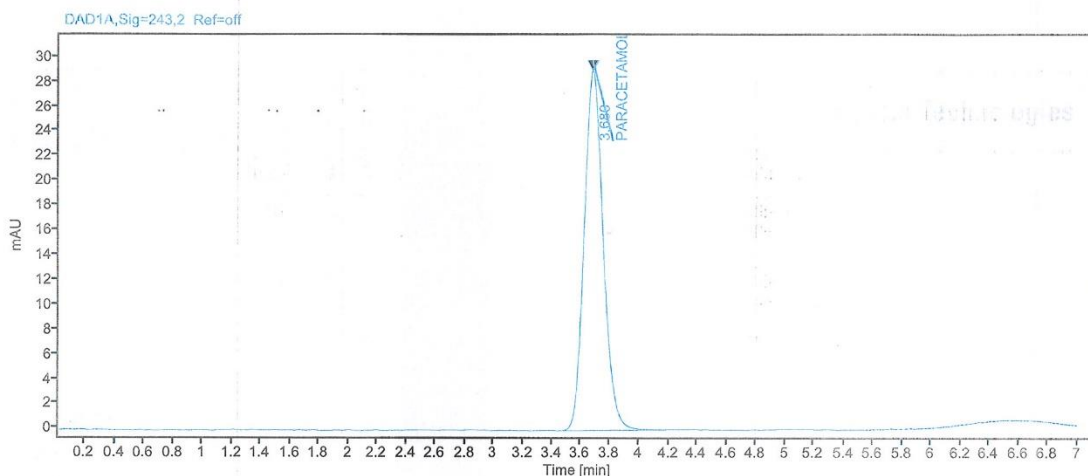
Totals : 1.55528e4

2 Warnings or Errors :

Sequence Summary Report



Line#	Inj#	Location	Sample Name	Datafile
15	1	P2B6	1/UBI C	2022-08-24 14-26-58+00-00-15-r001.dx
15	2	P2B6	1/UBI C	2022-08-24 14-35-14+00-00-15-r002.dx



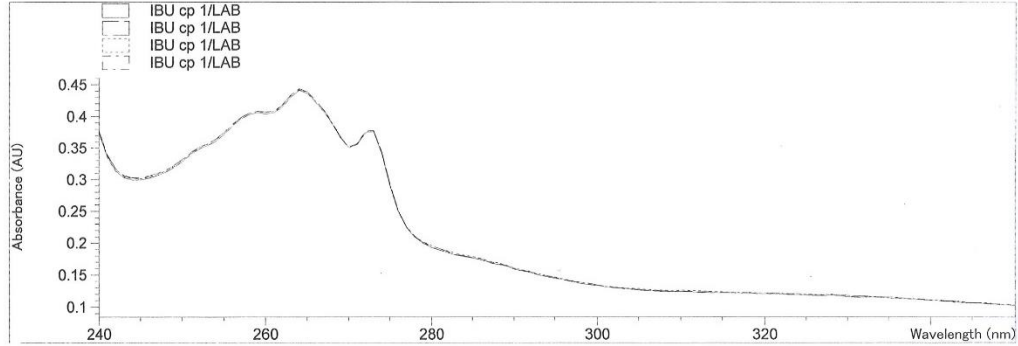
Compound:		PARACETAMOL		
Sample	Vial	Inj#	RT	Area
1/UBI C	P2B6	1	3.680	269.573
1/UBI C	P2B6	2	3.678	269.685
		Mean	3.679	269.629
		StdDev	0.002	0.079

EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report Date 2/22/2023 Time 12:59:09 Page 1 of 1

Method file : C:\CHEM32\1\METHODS\IBU SP 1 CA.M (modified)
Last update: Date 2/22/2023 Time 12:55:45 PM
Information : Default Method
Data File : C:\Chem32\1\IBU CP 1 LAB.SD Created : 2/22/23 11:05:08

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<273nm>	#	Name	Abs<273nm>
1	IBU cp 1/LAB	0.37563	3	IBU cp 1/LAB	0.37755
2	IBU cp 1/LAB	0.37743	4	IBU cp 1/LAB	0.37667

Report generated by : lns

Signature:

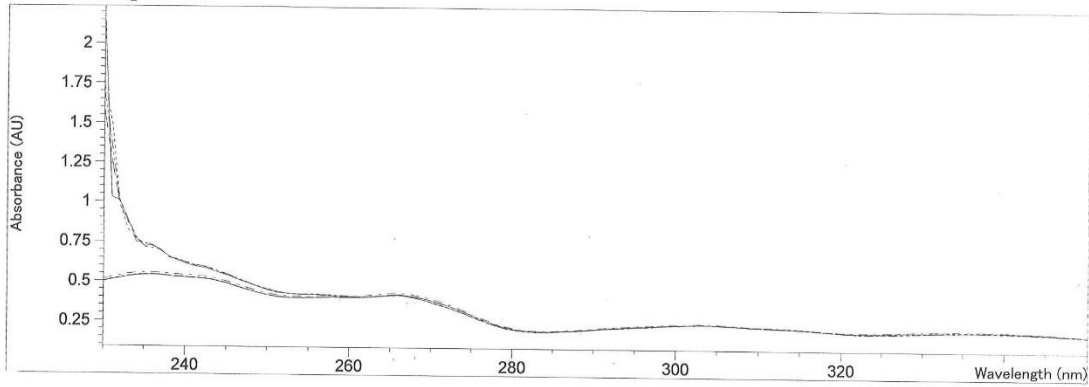
*** End Fixed Wavelength Report ***

EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report Date 10/12/2022 Time 10:27:12 Page 1 of 1

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\LUMEFANTRINE.M (modified)
Last update: Date 10/12/2022 Time 10:19:47 AM
Information : Default Method
Data File : C:\CHEM32\1\LUMEFANTRINE 2 UBI.SD Created : 1/13/22 11:25:21

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<262nm>	#	Name	Abs<262nm>
1	STD LUM	0.40605	5	LUM 2 UBI	0.40563
2	STD LUM	0.40714	6	LUM 2 UBI	0.40517
3	120 mg	0.40735	7	LUM 2 UBI	0.40568
4	std	0.41697	8	LUM 2 UBI	0.40800

Report generated by : lns

Signature:

*** End Fixed Wavelength Report ***

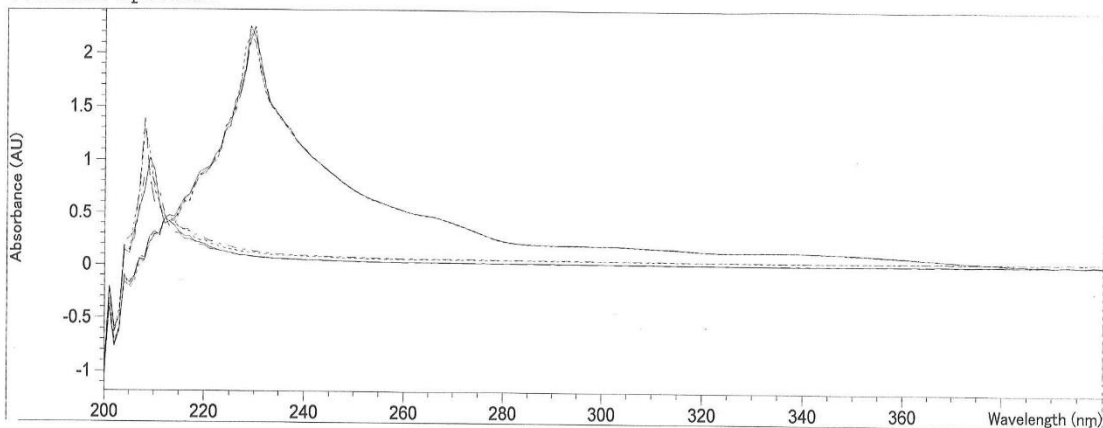
EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report

Date 10/11/2022 Time 11:03:43 Page 1 of 1

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\ARTEMETHER COMPRIME.M (modified)
Last update: Date 10/11/2022 Time 10:51:53 AM
Information : Default Method
Data File : C:\CHEM32\1\ ARTHEMETER COMPRIME 2 UBI.SD Created : 10/11/22
10:51:44

Overlaid Spectra:



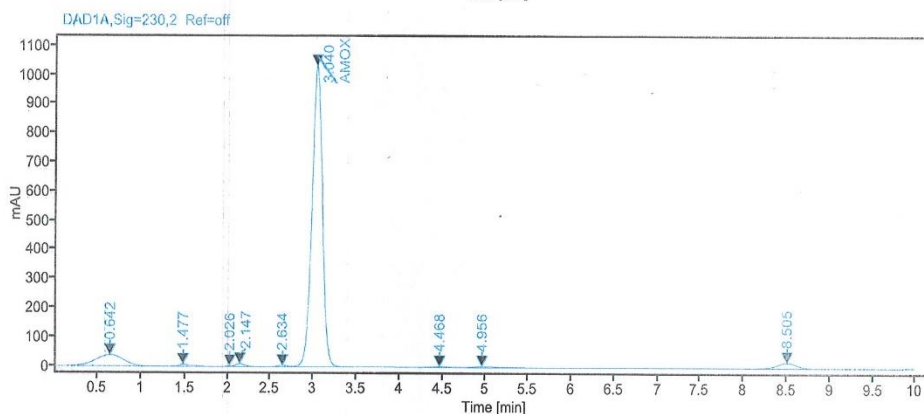
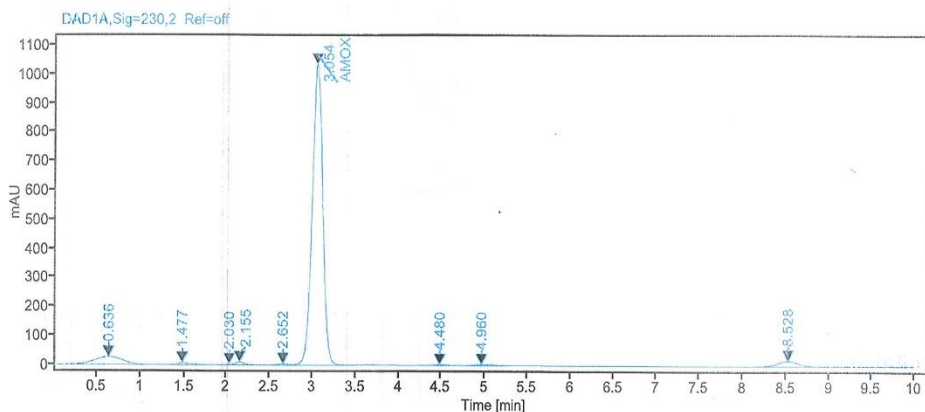
#	Name	Abs<212nm>	#	Name	Abs<212nm>
1	std artemether	0.39041	5	artemether 2Ubi	0.43301
2	std artemether	0.47967	6	artemether 2Ubi	0.44250
3	std artemether	0.38879	7	artemether 2Ubi	0.44395
4	std artemether	0.49553	8	artemether 2Ubi	0.44562

Report generated by : lns

Signature:

*** End Fixed Wavelength Report ***

Sequence Summary Report



Compound:	AMOXI						
Sample	Vial	Inj#	RT	Area	Resolution (USP)	Tailing Factor	Plates (USP)
W SP 1/LAB	P1B1	1	3.054	8901.827	1.904	0.97	2949
W SP 1/LAB	P1B1	2	3.040	8901.144	1.896	0.98	2907
		Mean	3.047	8901.486	1.900	0.97	
		StdDev	0.010	0.483	0.006	0.01	

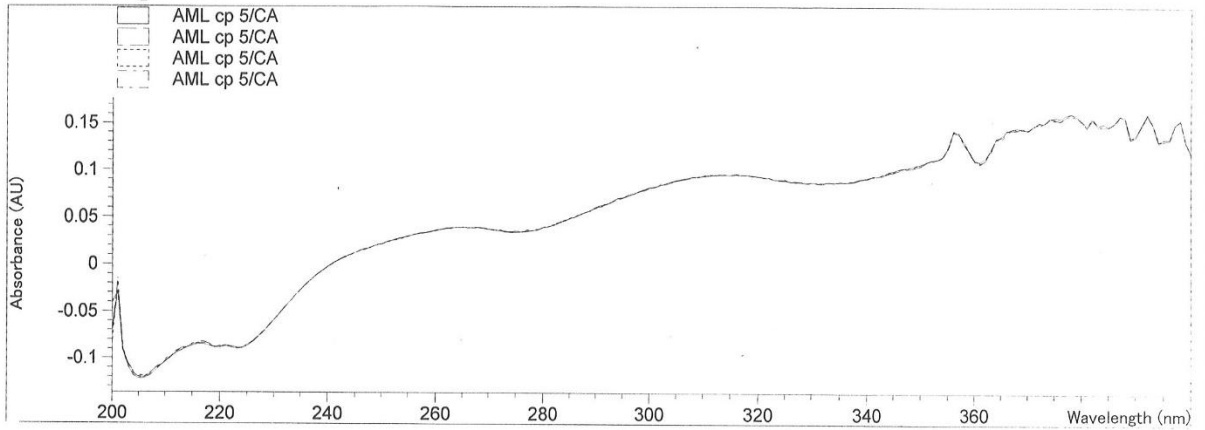
EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report

Date 2/21/2023 Time 12:11:30 Page 1 of 1

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\AMLODIPINE.M (modified)
Last update: Date 2/21/2023 Time 12:11:28 PM
Information : Default Method
Data File : C:\CHEM32\1\AML CP 5 CA.SD Created : 2/21/23 10:55:03

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<364nm>	#	Name	Abs<364nm>
1	AML cp 5/CA	0.13506	3	AML cp 5/CA	0.13540
2	AML cp 5/CA	0.13466	4	AML cp 5/CA	0.13459

Report generated by : lns

Signature:

*** End Fixed Wavelength Report ***

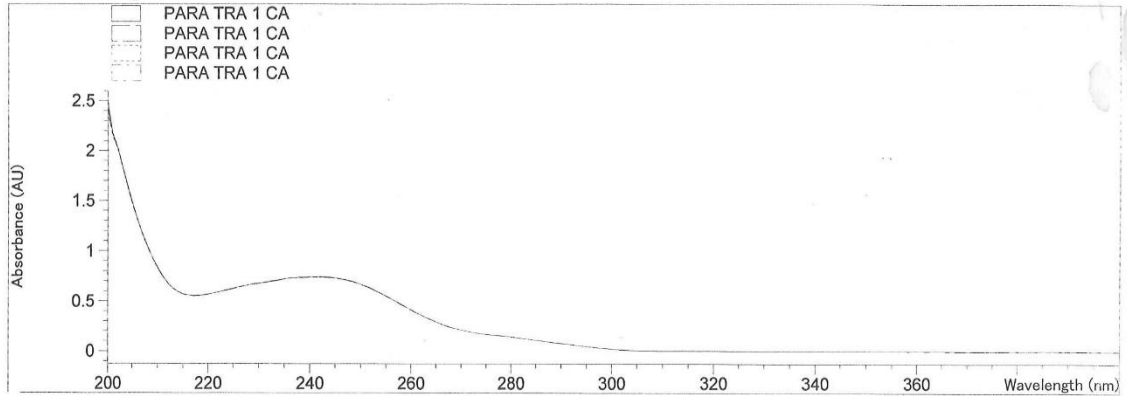
EVALUATION DE LA QUALITE DE QUARANTE-HUIT (48) MEDICAMENTS MULTISOURCES AU MALI

Fixed Wavelength Report

Date 3/2/2023 Time 08:56:49 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
Information : Default Method
Data File : C:\CHEM32\1\PARA TRA 1 CA.SD Created : 3/2/23 8:55:35

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<227nm>	Abs<242nm>
1	PARA TRA 1 CA	0.65200	0.74161
2	PARA TRA 1 CA	0.65115	0.74077
3	PARA TRA 1 CA	0.64886	0.73849
4	PARA TRA 1 CA	0.64919	0.73873

Report generated by : lns

Signature:

*** End Fixed Wavelength Report ***

3. Annexes III

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SIDIBE

Prénom : Malado

Email : malados97@gmail.com

Titre de thèse : Evaluation de la qualité de certains médicaments interchangeables au Mali.

Pays d'origine : Mali

Ville d'origine : Kati

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Secteur d'intérêt : Assurance qualité, contrôle qualité des médicaments, réglementation pharmaceutique.

Résumé

Ce travail avait pour objectif de contrôler la qualité de certains médicaments multisources au Mali. Nous avons effectué une étude prospective de janvier 2022 à mars 2023 au laboratoire National de la Santé faisant suite à une étude antérieure de 2021 sur la limitation de l'enregistrement des molécules multisources au Mali.

Elle a concerné 48 lots composés de 5 molécules (Paracétamol, Amoxicilline, Artéméter, Ibuprofène et Amlodipine) qui sont les plus interchangeables en plus du Tramadol en raison de son utilisation abusive. Les prélèvements ont été effectués chez 3 Etablissements d'Importation et de Vente En Gros de Produits Pharmaceutiques : Laborex Mali, Ubipharm et Camed S.A.

Les paramètres d'analyses utilisés sont l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, la désaggrégation, la dissolution, les méthodes chimiques et physicochimiques.

Au terme de notre étude, 37,5% des échantillons provenaient d'Inde et 69% des échantillons avaient leur AMM valide. Cependant, aucun cas de non-conformité n'a été détecté.

Mots clés : Contrôle de la qualité, médicaments multisources, Mali.

Abstract

This work aimed to control the quality of certain multi-source medicines in Mali. We carried out a prospective study from January 2022 to March 2023 at the National Health Laboratory following a previous study in 2021 on the limitation of the registration of multisource molecules in Mali.

It concerned 48 batches composed of 5 molecules (Paracetamol, Amoxicillin, Artemether, Ibuprofen and Amlodipine) which are the most interchangeable in addition to Tramadol due to its abusive use. The samples were taken at 3 Import and Wholesale Establishments of Pharmaceutical Products: Laborex Mali, Ubipharm and Camed S.A.

The analysis parameters used are visual examination, uniformity of mass and content, disintegration, dissolution, chemical and physicochemical methods.

At the end of our study, 37.5% of the samples came from India and 69% of the samples had their valid marketing authorization. However, no cases of non-compliance were detected.

Keywords: Quality control, multi-source medicines, Mali.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !