

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

THESE N°...../.....

TITRE :

ETUDE DE LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES DE
L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE COMPRIME 500 mg A
L'USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
(UMPP-SA)

Présentée et soutenue le 25/01 /2025 devant le jury de la Faculté de Pharmacie par :

Mme Fanta KANTE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

Président:	Mr Lassana	DOUMBIA	Maître de Conférences (FAPH)
Members:	Mr Djibril dit Yoro	TOURE	Pharmacien (UMPP-SA)
	Mr Madani	MARIKO	Maître de Conférences (FAPH)
Directeur:	Mr Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences Agrégé (FAPH)
Co- Directeur:	Mr Blaise	DACKOUCO	Assistant (FAPH)

DEDICACES

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ALLAH LE TOUT PUISSANT.

Pour me Oh ! Mon seigneur, Tu m'as fait trébucher permettre de mieux

Apprécier ta grandeur.

Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris.

Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage.

A mes chers parents, pour tous leur sacrifice, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, Parce qu'il est impossible de trouver les mots justes qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

A mon père, mon ami de tout le temps, celui qui me donne des conseils et m'encourage.

Que Dieu te donne longue vie dans la santé.

Ce travail est le tien.

A ma mère, à la plus douce et la plus merveilleuse.

A toi qui m'as tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;l'amour, le dévouement.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens pharmacienne.

J'implore Dieu pour qu'il te procure la santé et qu'il m'aide à te récompenser, car j'aurais encore besoin de ton amour.

Ton amour, ta générosité, tes prières ont été pour moi un grandsoutien tout au long de mes études.

REMERCIEMENTS

Remerciements

Avec ces quelques mots s'achève un travail de longue durée, qui m'a porté une expérience plus que fructueuse aussi bien dans le domaine d'analyse des médicaments que sur le plan contrôle de qualité des médicaments. Le moment est venu pour moi de remercier tous ceux qui m'ont permis et aidé à la réalisation de cet ouvrage.

Mes remerciements vont tout d'abord à notre DIEU « Omnipotent le tout puissant, Omniscient qui sait tous » pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'Il m'a données durant toutes ces années d'études.

Je tiens dans un premier temps à remercier le Professeur Hamadoun Abba TOURE, Directeur de cette thèse, d'avoir mis à ma disposition sa pleine disponibilité, son inspiration, son temps et réuni les moyens nécessaires pour la réalisation de ce travail. Je le remercie pour la confiance accordée en me confiant ce sujet, vos conseils, recommandations m'ont été d'une réelle motivation ; sans vous, cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Soyez assuré de notre profond respect.

Je suis particulièrement redevable à Dr Blaise DACKOUO, Co-directeur de cette thèse. Je le remercie pour son aide, le suivi interrompu, pour ses conseils, son appui tout au long de ce travail. Qu'il soit chaleureusement remercié de m'avoir fourni des documents nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

J'aimerais adresser un remerciement particulier à Pr Madani MARIKO pour tout son support durant toute la réalisation de ce mémoire par ses conseils judicieux qui m'ont appris la patience, sa disponibilité, pour les précieuses informations qu'il m'a prodiguées avec intérêt et compréhension, pour son soutien et les orientations durant ce moment de travail, pour son intérêt, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Je remercie aussi Dr Djibril dit Yoro TOURE pour son intervention sa disponibilité, son accueil chaleureux

Je remercie aussi Mr Sidi HAIDARA, qui m'a accordé tout son temps pour mener ce travail par sa participation et l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à l'administration et à l'ensemble du personnel de l'Usine Malienne de Produit Pharmaceutique, pour leurs efforts afin de m'avoir garanti l'aboutissement de ce travail.

J'adresse aussi mes vifs remerciements aux membres du jury pour avoir bien voulu examiner et juger de ce travail.

Je voudrais exprimer une fois de plus ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Je remercie encore plus mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, pour leurs amours, leurs conseils ainsi que leurs soutiens inconditionnels, à la fois moral et économique. Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier. Vous m'avez comblé avec tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le Tout Puissant vous donner la santé, le bonheur et une longue vie pieuse afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je remercie toute ma famille, et tous ceux et/ou celles qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Je remercie très spécialement mon cher époux, qui a été toujours là pour moi. Le moment est venu pour vous rendre grâce, les mots me manquent pour vous qualifier. Ce travail est le vôtre.

Enfin, je remercie mon ami ma sœur Fatoumata DOUMBIA, la quinzième

promotion du numerus clausus, tous mes amis, mes camarades pour votre sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement. Tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maitre et président du jury

Etude de la Qualité des Matières Premières de l'AAS comprimés 500 mg à l'UMPP-SA

Fanta KANTE

Professeur Lassana Doumbia

- Maître de conférences à la faculté de Pharmacie :
- Ancien chef de département restauration au centre National des œuvres Universitaire :
- Responsable du laboratoire polyvalent à la Faculté de Pharmacie :

Cher maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse. Vous nous avez accueilli avec beaucoup de gentillesse. Vos compétences, vos qualités humaines et la richesse de votre enseignement n'ont jamais cessé de susciter en nous l'admiration la plus profonde. Veuillez croire, cher maître à notre estime et notre respectueuse considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Madani MARIKO

- Enseignant chercheur ;
- Master en chimie physique ;
- Master en analyses physicochimiques et management de la qualité des produits de santé et des aliments ;
- Maitre de conférences en chimie analytique et bromatologie ;

Cher maitre avec enthousiasme et un grand honneur pour nous d'avoir accepté d'expertiser mes travaux de thèse et d'avoir fait partie de ce jury. Vos questions, remarques, critiques et vos suggestions sont vivement sollicitées et contribueront à l'amélioration de ce modeste travail. Veuillez recevoir ici cher maitre, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Djibril dit Yoro TOURE

- Chef de division de production a l'UMPP-sa ;
- Chargé de l'encadrement des étudiants stagiaire en pharmacie a l'UMPP-sa ;
- Ancien chef de la division approvisionnement et commercialisation a l'UMPP-sa ;
- Ancien chef de la chaine de production des comprimés a l'UMPP-sa ;
- Ancien chef du service de la programmation de la production a l'UMPP-sa ;
- Secrétaire administratif du Conseil National de l'Ordre des pharmacies du Mali (CNOP) ;
- Ancien secrétaire aux relations extérieures du (CNOP) ;
- Membre du comité des experts de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments.

Vous avoir comme jury de thèse constitue pour nous un grand honneur. Vos critiques et vos suggestions ont largement contribué à renforcer la qualité de ce travail. Votre humanisme et votre simplicité nous a frappé dès les premiers instants de nos rencontres. Veuillez accepter l'expression de notre profond respect et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Hamadou Abba TOURE

- Enseignant Chercheur ;
- Maitre de Conférences en Chimie Analytique et Bromatologie ;
- Chef de DR des sciences de médicaments à la faculté de pharmacie de l'USTTB.

Cher maitre,

Ce fût pour nous une grande fierté de nous compter parmi vos étudiants. Votre amour pour la profession, votre souci du travail bien fait, votre engagement pour nous procurer une bonne formation, votre simplicité, votre disponibilité, votre générosité, vos qualités d'homme de science très méthodique, font de vous une référence et un exemple à suivre. C'est avec abnégation que vous avez dirigé ce travail malgré vos occupations. Honorable maitre trouvez en ces quelques mots notre reconnaissance pour toutes les connaissances transmises.

Que Dieu vous Bénisse et vous protège.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Docteur Blaise DACKOUCO

- Enseignant Chercheur ;
- Master en Chimie Pharmaceutique ;
- DEA en Sciences Pharmaceutiques ;
- Assistant en Chimie Analytique ;

Cher maitre,

C'est un grand honneur que vous faites en acceptant de co-diriger ce travail. Nous vous remercions pour l'accueil, les conseils et les enseignements reçus pour l'élaboration de ce travail. Votre disponibilité, votre simplicité et surtout vos qualités humaines font de vous un maitre admirable. Recevez ici cher maitre notre profonde gratitude.

Liste des tableaux

Tableau I : Résultats du dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique	43
Tableau II : Caractères organoleptiques des matières premières	44
Tableau III: Caractères physicochimiques des matières premières de l'AAS	45
Tableau IV : Caractérisation du fer, l'arsénique, le calcium et les oxalates.....	46
Tableau V : Caractérisation des métaux lourds, cendres, sulfates et perte en eau.....	47
Tableau VI: Dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique	47
Tableau VII: Caractères organoleptiques des matières premières	48
Tableau VIII: Caractères physicochimiques des matières premières de l'AAS	49
Tableau IX: Caractérisation du fer, l'arsénique, le calcium et les oxalates.....	50
Tableau X: Caractérisation des métaux lourds, cendres, sulfates et perte en eau.....	50

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique.de l'acide acétyle salicylique	9
Figure 2: Mécanisme de synthèse de l'acide acétyle salicylique	10
Figure 3: Voie de biosynthèse des prostaglandines des thromboxanes et la prostacycline	15
Figure 4 : Schéma d'un spectrophotomètre.	21
Figure 5 : Photographie de l'essai de caractérisation de l'acide salicylique libre.....	31
Figure 6: Photographie de la caractérisation de l'acide acétique	31
Figure 7: Photographie de l'essai des métaux lourds	32
Figure 8 : Principe du dosage spectrophotométrique	33
Figure 9 : Photographie de l'appareil spectrophotomètre utilisé	34
Figure 10 : Photographie de l'essai de caractérisation des substances facilement carbonisables	36
Figure 11: Photographie de l'essai de caractérisation de l'arsenic	37
Figure 12: Photographie des essais du fer.....	40
Figure 13 : Courbe de calibration de l'acide acétyle salicylique	43
Figure 14 : Comparaison des essais de dosage volumétrique	51
Figure 15: Comparaison des taux de cendres.....	51
Figure 16: Comparaison des taux de perte en eau.....	52

Liste des abréviations

- **AAS** : Acide acétylsalicylique ;
- **AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien ;
- **L'UMPP-SA** : L'usine Malienne des Produits Pharmaceutique ;
- **PCS** : Pharmacopée Chinoise Standards ;
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché ;
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale ;
- **PLA₂** : Phospholipase A₂ ;
- **COX** : Cyclo-oxygénase ;
- **TXA₂** : Tromboxane A₂ ;
- **PA** : Principe Actif.
- **PM** : Matière Première.

Sommaires

I. Introduction	2
II. Objectifs	4
III. Généralités	6
III.1. Médicaments	6
III.1.1. Catégories de médicaments	6
III.1.2. Classification thérapeutique.....	7
III.1.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens ou (Glucoc) corticoïdes :	7
III.1.2.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) :	7
III.2. Mécanisme d'action des AINS	8
III.3. Présentation de l'acide acétylsalicylique	9
III.3.1 Historique.....	9
III.3.2. Effets pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique :	10
III.3.2.1. Effet anti-inflammatoire :	10
III.3.2.2 Action antalgique	10
III.3.2.2. Effet antipyrétique	11
III.3.2.3. Effet hématologique.....	11
III.3.2.4. Effets gastro-intestinaux	11
III.3.3. Pharmacocinétique :	11
III.3.4. Mode d'action de l'acide acétylsalicylique :	12
III.3.5. Cibles biologiques :	13
III.3.6. Etapes de formulation de l'acide acétylsalicylique :	15
III.3.6.1. Mélange :	15
III.3.6.2. Granulation :	16
III.3.6.3. Séchage :	16
III.3.6.4. Lubrification / Calibrage :	16
III.3.7. Matières premières de l'acide acétylsalicylique	16
III.5. Normes	18
III.6. Méthodes de contrôle des médicaments	19
III.6.1. Méthodes chromatographiques	19
III.6.2. Méthode spectrophotométrique UV-vis	20

III.6.3. Quelques paramètres de validation des méthodes de contrôle	21
IV. Matériel et méthodes	24
IV.1. Cadre et lieu d'étude.....	25
IV.1.1. Description de l'UMPP-sa.....	25
IV.1.2. Mission de l'UMPP-sa.....	25
IV.1.3. Organisation de l'UMPP-sa.....	26
IV.2. Type d'étude	28
IV.3. Période d'étude	28
IV.4. Echantillonnage	28
IV.4.1. Critère d'inclusion	29
IV.4.2. Critère de non inclusion.....	29
IV.5. Méthodologie de la collecte des données rétrospectives.....	29
IV.6. Matériel utilisé.....	29
IV.7. Méthodes d'analyses.....	30
IV.7.1. Essais qualitatifs d'identification de l'aspirine (AAS).....	30
IV.7.2. Essais quantitatifs de l'acide acétylsalicylique.....	32
IV.7.2.1. Dosage volumétrique de la matière première et l'acide acétylsalicylique	32
IV.7.2.2. Dosage spectrophotométrique de l'acide acétyle salicylique :.....	33
IV.7.3. Acide citrique.....	34
IV.7.3.1. Identification.....	34
IV.7.3.2. Dosage de l'acide citrique	37
IV.7.4. Amidon de maïs	38
IV.7.4.1. Identification :.....	38
IV.7.5. Poudre de talc	40
IV.7.5.1. Identifications :.....	40
IV.8. Saisie du texte et traitement des résultats	41
V. Résultats	43
V.1, Résultats prospectifs	43
V.1.1. Droite d'étalonnage.....	43
V.1.2. Dosage volumétrique de l'AAS comme décrite dans la PCS.....	43
V.1.3. Essais physicochimiques de l'acide acétyle salicylique	44

V.2. Résultats rétrospectifs	47
V.2.1. Données du dosage volumétrique	47
V.2.2. Données des essais physicochimiques	48
V.3. Résultats comparatifs	50
V.3.1. Comparaison des résultats de dosage volumétrique	51
V.3.2. Comparaison des taux de cendre	51
V.3.3. Comparaison des taux de perte à la dessiccation.....	52
VII. Conclusion et recommandations	57
VIII- REFERENCES	60
ANNEXES	xix

INTRODUCTION

I. Introduction

Le médicament est l'un des facteurs clés des progrès thérapeutiques qui améliore la qualité des soins. Les coûts d'acquisition des médicaments, représentent pour la population malienne, une dépense qui pèse de plus en plus lourde sur les budgets de l'état et des ménages surtout en cette période de crise socio-politique [1].

En tenant compte des difficultés rencontrées par les structures sanitaires et les malades externes pour s'approvisionner en médicament, il s'avère nécessaire pour un pays comme le nôtre de fabriquer les médicaments essentiels accessibles à moindre coût. Et cela permettra de diminuer l'importation des produits pharmaceutiques de première nécessité et l'acquisition de ces produits à des prix abordables pour cette population à faible revenu [1].

L'Acide Acétylsalicylique (AAS) en est un exemple. Il appartient à la famille des salicylés et fait partie des médicaments les plus prescrits parmi les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien (AINS), auxquelles viennent s'ajouter une consommation importante en auto-médication. Cette molécule est à la fois un analgésique périphérique, indiquée dans la prise en charge de la douleur d'intensité à faible modérée d'origine variée. Il possède également des effets biologiques antipyrétique et anti-inflammatoire à forte dose. A ces effets peut s'ajouter l'effet antiagrégant plaquettaire à faible dose [2].

En 2008, 85% de la production d'acide acétylsalicylique pour la société Bayer était réalisée à Langreo en Espagne et 237 médicaments commercialisés sur le territoire Français contiennent ce principe actif ainsi la production annuelle d'AAS était d'environ 1500 tonnes [3].

Ainsi, compte tenu du revenu de la population malienne, les autorités ont initié la construction d'une usine ne fabriquant que des produits pharmaceutiques pour répondre efficacement aux besoins de la population. L'UMPP-SA (Usine Malienne de Produits Pharmaceutique) est la toute première entreprise de fabrications des médicaments dont l'acide acétylsalicylique comprimé 500 mg. Au Mali et plus précisément à l'UMPP-SA, acétylsalicylique comprimé est le produit phare et reste le chef de fil de la chaîne comprimée. Le principe actif le plus commandé à UMPP-SA est l'AAS donc il demeure, le médicament le plus produit et le plus commercialisé par l'usine [3].

La fabrication des médicaments fait recours à des matières premières de synthèse ou naturelle.

Il est indispensable de déterminer leurs caractéristiques surtout leur pureté. Et cet aspect est exigé par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments. Cette détermination se fait à travers des essais de contrôle dont les méthodes sont bien décrites dans les pharmacopées. Le contrôle des matières premières est la première étape de la fabrication des médicaments. Car il permet de garantir l'efficacité thérapeutique à travers la qualité des médicaments mis sur le marché [4,5]. En outre ce contrôle est élargi aux produits finis et semi-finis.

C'est dans ce contexte que se place cette thèse et a pour but d'étudier la qualité des matières premières de la formulation de l'AAS comprimé à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutique. Ainsi, pour mener à bien ce travail, les objectifs fixés sont ceux qui suivent.

II. Objectifs

II.1. Objectif général

Etudier la qualité des matières premières de l'Acide acétylsalicylique comprimé de 500 mg fabriquée à l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques.

II.2 Objectifs spécifiques

- Etablir la droite d'étalonnage de dosage spectroscopique de L'AAS à 530 nm ;
- Déterminer les taux de conformité de l'AAS et l'acide citrique selon la PCS (Pharmacopée Chinoise Standard) ;
- Identifier les caractéristiques physicochimiques de toutes les matières premières de l'Acide acétylsalicylique comprimé selon la PCS ;
- Comparer les résultats obtenus aux résultats antérieurs.

GENERALITES

III. Généralités

III.1. Médicaments

Le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [5].

III.1.1. Catégories de médicaments

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent :

- Les spécialités pharmaceutiques, Qui sont des médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Elles doivent obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays [5].
- Les médicaments à Dénomination Commune Internationale (DCI) : le nom DCI permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.

En général, tous les médicaments obéissent à une réglementation contraignante. Leur inscription se fait dans un circuit de fabrication et de mise à la disposition des professionnels ainsi que des patients encadré et strictement surveillé.

Un médicament contient normalement :

- Un principe actif qui peut être une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- Des excipients qui correspondent aux substances d'origine chimique ou naturelle. Cette deuxième catégorie de substances rentrant dans les fabrications facilite l'utilisation du médicament et elles ne présentent aucun effet curatif ou préventif. [5].

III.1.2. Classification thérapeutique

Les médicaments repartis en plusieurs familles thérapeutiques :

- Les analgésiques ou antalgiques agissant contre la douleur ;
- Les antibiotiques antimicrobiens ayant une activité bactériostatique et ou bactéricide ;
- Les antidépresseurs ;
- Les antihypertenseurs ;
- Les anti-inflammatoires ;
- Les antidiabétiques etc....

L'acide acétylsalicylique comprimé appartient à la famille des anti-inflammatoires qui se subdivisent en deux groupes (Anti-inflammatoires stéroïdiens et Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et sont décrits sous dessous.

III.1.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens ou (Glucoc) corticoïdes :

Ce sont des dérivés synthétiques d'hormones naturelles, de cortisol et de cortisone, qui se distinguent par un pouvoir Anti-inflammatoire plus marqué [6 ,7].

III.1.2.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) :

Ces substances sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines et les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques (Contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre), et à doses plus élevées, anti-inflammatoires [6 ,7].

✓ **Physio pathologie de l'inflammation**

L'inflammation est avant tout un mécanisme de défense, visant à neutraliser l'agent agresseur et à éliminer les tissus lésés. Ce mécanisme de défense dépassant son but, devient néfaste pour l'organisme, entraînant des effets inflammatoires induisant les fonctions articulaires. Depuis l'antiquité, la Médecine a cherché les moyens de traiter l'inflammation, quelque soit la cause car ce processus parfois utile pour l'organisme, est diagnostiqué grâce au signes cardinaux énoncés par Aulus Cornelius Celsus :

douleur, chaleur, rougeur et tuméfaction [7].

✓ Réaction inflammatoire

L'inflammation est une réaction de l'organisme due à une irritation d'origine diverse infection, traumatisme mécanique, traumatisme chimique, troubles métaboliques, brûlures, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives, congestives excitatives, prolifératives et nécrotiques [7].

III.2. Mécanisme d'action des AINS

Bien que les AINS soient connus depuis longtemps, aucune relation convaincante n'a pu être établie, quant à leur action anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique jusqu'à ce que Vane et al ; Smith et Willis fassent la démonstration en 1971, que de faible concentration d'acide acétylsalicylique et d'indométacine inhibaient la production enzymatique des prostaglandines. Ainsi, le mécanisme d'action le plus communément admis, est celui découvert par Vane et al, c'est-à-dire, l'inhibition des cyclooxygenases, d'où résulte un blocage de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A₂ à partir de l'acide arachidonique. Sous l'effet de divers stimulés, la phospholipase A₂ (PLA₂) contenue dans les membranes cellulaires est activée permettant la libération de l'acide arachidonique, substance, métabolisée par plusieurs voies (voire figure 2) [8].

- ✓ La voie de la lipo oxygénase : elle aboutit aux lipoxynes (inhibitrices des lymphocytes et des toxines) et aux leucotriènes (chimiotactiques, bronchoconstrictrices, vasomotrices et accroissent la perméabilité
- ✓ La voie de la cyclo oxygénase : elle mène aux prostaglandines à la prostacycline (PGI₂) et à la thromboxane A₂. Les prostaglandines ont une action locale sur les lieux même de leur création, et leur distribution ubiquitaire dans l'organisme rendent compte de nombreuses propriétés des AINS. En inhibant la Cox, tous les AINS exercent une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique [8].

III.3. Présentation de la molécule d'acide acétylsalicylique

Synonyme : Aspirine, Acide 2-acétyloxybenzoïque.

Formule brute : C₉H₈O₄.

Masse Moléculaire : 180,16 g/mol.

Pureté requise : 99,5%.

Structure chimique :

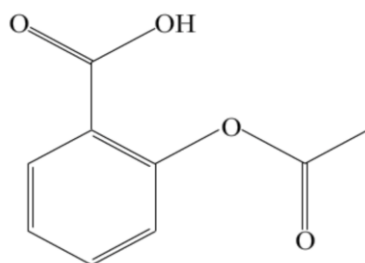


Figure 1: Structure chimique de l'acide acétylsalicylique [4].

III.3.1 Historique

A l'aube du troisième millénaire, l'AAS ne cesse de nous étonner. Si l'histoire pharmaceutique de l'acide acétylsalicylique est relativement récente, l'utilisation de plantes qui secondairement s'avéreront contenir des salicylates remonte à l'Antiquité. Initialement utilisée sous forme de décoctions à base de feuilles ou d'écorce de saule par les Egyptiens et les Sumériens puis par Hippocrate, pour prévenir les douleurs de l'enfantement, et plus tard par le révérend Edward Stone (premier auteur à montrer scientifiquement son efficacité) pour traiter les fièvres, il fallut attendre le XIX^e siècle pour découvrir le principe actif, et les caractéristiques de la salicine. Si Charles Frédéric Gerhardt, chimiste français, fut le premier à obtenir l'acide acétylsalicylique, sans toutefois le reconnaître, c'est Félix Hoffmann qui redécouvrant la molécule et l'utilisant chez son père rhumatisant, laissa son nom à la postérité en tant que découvreur de l'acide acétylsalicylique permettant, du même coup, le développement

international des laboratoires Bayer. Connue dans un premier temps pour ses propriétés antalgiques, anti inflammatoires et antipyrétiques, l'acide acétylsalicylique fut secondairement employé comme anti thrombotique, dont la compréhension du mécanisme d'action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines valut à sir John Vane le prix Nobel de médecine en 1982. La découverte récente de deux formes de cyclo-oxygénase (COX-1 étant présentes de manière constitutive alors que COX-2 n'est synthétisée que sous l'action de stimuli chimiques inflammatoires) ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutique, COX-2 devenant une véritable cible thérapeutique pour les molécules du futur. Après plus de deux siècles d'évaluation chez l'homme, l'acide acétylsalicylique est toujours d'actualité, ce d'autant qu'il n'est pas exclu que de nouvelles indications potentielles soient envisagées. [9]

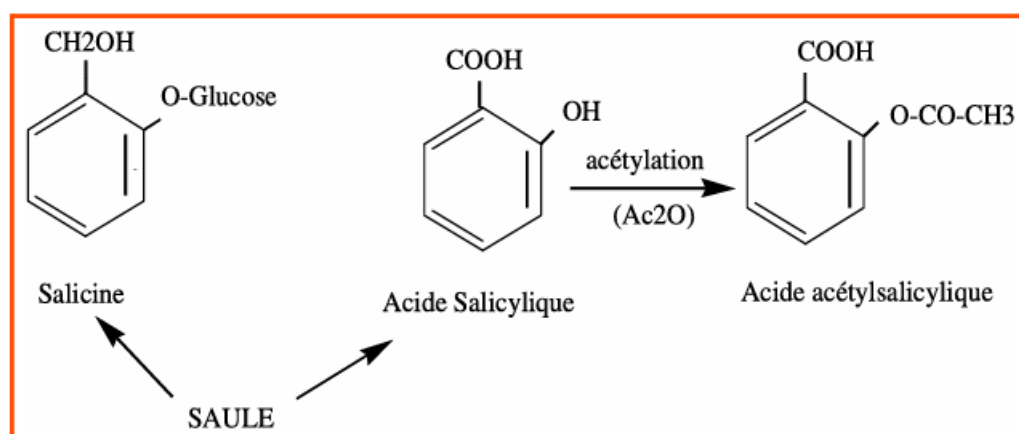


Figure 2: Mécanisme de synthèse de l'acide acétylsalicylique. [14]

III.3.2. Effets pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique :

III.3.2.1. Effet anti-inflammatoire :

Les effets anti-inflammatoires de l'aspirine sont connus depuis longtemps et impliquent de multiples processus dont l'inhibition de la prostaglandine. [9]

III.3.2.2 Action antalgique

Cette molécule est un antalgique périphérique dont l'utilisation chronique ne provoque aucune dépendance physique contrairement aux analgésiques centraux (opiacés). Cette action est d'autant plus importante surtout, lorsqu'il existe un phénomène inflammatoire à l'origine de la

douleur. L'acide acétylsalicylique est alors moins efficace en l'absence d'inflammation. [9]

III.3.2.2. Effet antipyrétique

Cet effet est observé à dose thérapeutique. En cas surdosage, l'aspirine augmenterait la température centrale en accroissant la production d'énergie thermique par les cellules. Ceci serait causé par une réduction du rendement énergétique de ces cellules pouvant conduire à une déshydratation. [9]

III.3.2.3. Effet hématologique

A cause de l'acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire inhibant la production de TXA₂, l'ingestion d'une dose standard d'aspirine de 650 mg par un sujet sain, doublerait le temps de saignement pour une période de 4 à 7 jours. [9]

III.3.2.4. Effets gastro-intestinaux

Ces effets sont directement liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase et constituent donc les vrais effets indésirables de l'acide acétylsalicylique. En effet, ils sont complètement indissociables des activités thérapeutiques. L'ingestion de l'acide acétylsalicylique peut provoquer des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements. Elle est à l'origine de micro-ulcérations de la muqueuse gastrique mais peut aussi majorer un ulcère préexistant par irritation de la plaie. Ces actions, associées aux effets antiagrégants plaquettaires, expliquent l'incidence élevée des saignements digestifs chez les patients traités de manière chronique avec l'acide acétylsalicylique. [9]

Les salicylés ont aussi la propriété de réduire l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc de l'œdème observé lors de tout processus inflammatoire. Mais, certains de ces effets ne sont observés que pour des doses fortes l'acide acétylsalicylique et la part respective de ces différents phénomènes dans les actions thérapeutiques de ce médicament constitue encore un sujet de recherche. [9]

III.3.3. Pharmacocinétique :

- **Résorption dans l'estomac et dans l'intestin grêle :**

Dans l'estomac, le pH acide diminue l'ionisation et favorise l'absorption, mais dans l'intestin

grêle et l'alcalinisation favorise une meilleure solubilisation et c'est à ce niveau que l'absorption est encore plus importante. Le début de l'action survient au bout de 30 mn et le pic de concentration active a lieu en 2h. L'absorption est retardée lorsque les comprimés sont à délitement entérique et la biodisponibilité est excellente. [9]

- **Distribution dans l'organisme :**

L'AAS se distribue dans la plupart des tissus et organes ; il subit une hydrolyse en AS la molécule se fixe aux protéines (albumine) et de façon très importante. Ce taux de fixation est de 80 à 90 %. [9].

- **Métabolisme et élimination :**

L'acide acétylsalicylique est rapidement transformé en acide salicylique dans les 15 mn qui suivent l'ingestion. Une faible partie de ce composé (10 à 30 %) est éliminée dans les urines. Le reste du principe actif est métabolisé par le foie par des réactions de conjugaison avec la glycine pour former l'acide salicylurique ou glycurono-conjugaison. Une faible quantité est également hydroxylée en acide gentisique. Ces mécanismes de conjugaison se trouvent saturés lorsque la concentration en salicylés est importante. La demi-vie de la molécule de l'acide acétylsalicylique est de 2h mais elle peut s'allonger considérablement (jusqu'à 40 h) lorsque la posologie augmente. Ce qui fait que les concentrations toxiques peuvent être rapidement atteintes. [9]

III.3.4. Mode d'action de l'acide acétylsalicylique :

Les effets thérapeutiques de l'acide acétylsalicylique proviennent de sa capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines et de leurs dérivés. Cette inhibition a pour origine le blocage des diverses isoformes de cyclooxygénases (COX 1 et 2) [10]. Mais, ce blocage n'est pas effectué de la même manière par l'acide acétylsalicylique et par ses dérivés. En effet, l'acide acétylsalicylique produit un blocage irréversible de ces enzymes par acétylation de résidus sérine en position 530 pour la COX 1 et 516 pour la COX 2. Au contraire, l'acide salicylique, produit de la désacétylation hépatique de l'acide acétylsalicylique, est un inhibiteur réversible de ces

enzymes. Ces mécanismes permettent de comprendre pourquoi les effets thérapeutiques varient en fonction des doses employées.

L'acide acétylsalicylique est réabsorbé et se retrouve tel que dans la circulation sanguine. A ce niveau, il va acétyler la COX 1 des plaquettes sanguines et empêcher ainsi toute production de thromboxane A2. Cette inhibition est irréversible et ne peut pas être contrecarrée par une nouvelle synthèse de cyclo-oxygénases par la plaquette puisque celle-ci est quasiment complètement dépourvue de capacité de synthèse protéique [11]. Une dose unique l'acide acétylsalicylique va donc bloquer définitivement la production de TXA2 pour toute la vie de la plaquette soit 8 à 10 jours. Cette action explique la persistance d'un effet antiagrégant de l'acide acétylsalicylique à distance de la dernière prise médicamenteuse et nécessite donc l'arrêt d'une thérapeutique par ce médicament 4 à 8 jours avant tout acte potentiellement hémorragique (intervention chirurgicale, extraction dentaire...) [12]

III.3.5. Cibles biologiques :

Dans la cellule, l'acide acétylsalicylique cible les membranes et les biomolécules. Utilisée contre la fièvre, la douleur, l'inflammation et la coagulation, la multiplicité de ses actions biologiques a été éclaircie par diverses recherches, et en particulier à partir des années 1970, par les travaux de Cyril Vane qui a découvert son mécanisme d'action [13]. Il a notamment été établi que l'acide acétylsalicylique agit en bloquant l'action de ces manifestations physiologiques. Les cibles de l'acide acétylsalicylique sont des molécules massives des enzymes, appelées prostaglandines (synthétases ou cyclo-oxygénases), présentes dans les membranes cellulaires. Ces enzymes sont des catalyseurs biologiques, lorsqu'elles ne sont pas bloquées par l'acide acétylsalicylique. Elles activent normalement les réactions de production d'une famille de lipides notamment les prostaglandines et molécules apparentées encore appelées thromboxanes et prostacyclines. Ces lipides jouent des rôles déterminants dans des processus physiologiques parfois indésirables, comme la coagulation, l'inflammation, la douleur et la fièvre. Les molécules l'acide acétylsalicylique

présentes dans le tube digestif pénètrent dans les capillaires de la paroi de l'estomac et de l'intestin où elles parviennent très rapidement dans le flux sanguin général. Dispersées alors dans la circulation sanguine, ces molécules peuvent aller inactiver les cyclo-oxygénases dans les membranes cellulaires des tissus de différents organes. En conséquence, l'acide acétylsalicylique parvient alors à bloquer toute la chaîne de production des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. L'inactivation des cyclo-oxygénases et de certaines voies de synthèses induites explique la diversité des effets biologiques de l'acide acétylsalicylique : elle permet à la fois de soulager la douleur, la fièvre, l'inflammation mais aussi de prévenir la formation de caillots responsables d'accidents cardio-vasculaires. Cependant, l'acide acétylsalicylique comme toute substance active peut avoir des effets indésirables, tels que le prolongement du temps de saignement ou l'irritation de la muqueuse stomacale à cause de son acidité surtout les ulcéreux.

Notons que l'action de l'acide acétylsalicylique est complexe et ne se limite pas à ces effets sur la synthèse des prostaglandines [14]. Du point de vue forme médicamenteuse, la forme galénique majoritaire de l'acide acétylsalicylique est le comprimé, une forme facilitant l'utilisation posologique pour le patient (figure 3) : un comprimé correspond à la dose recommandée et est facile d'utilisation. Cependant, sa fabrication industrielle est complexe et requiert une optimisation de la formulation pour un optimum de propriétés [14].

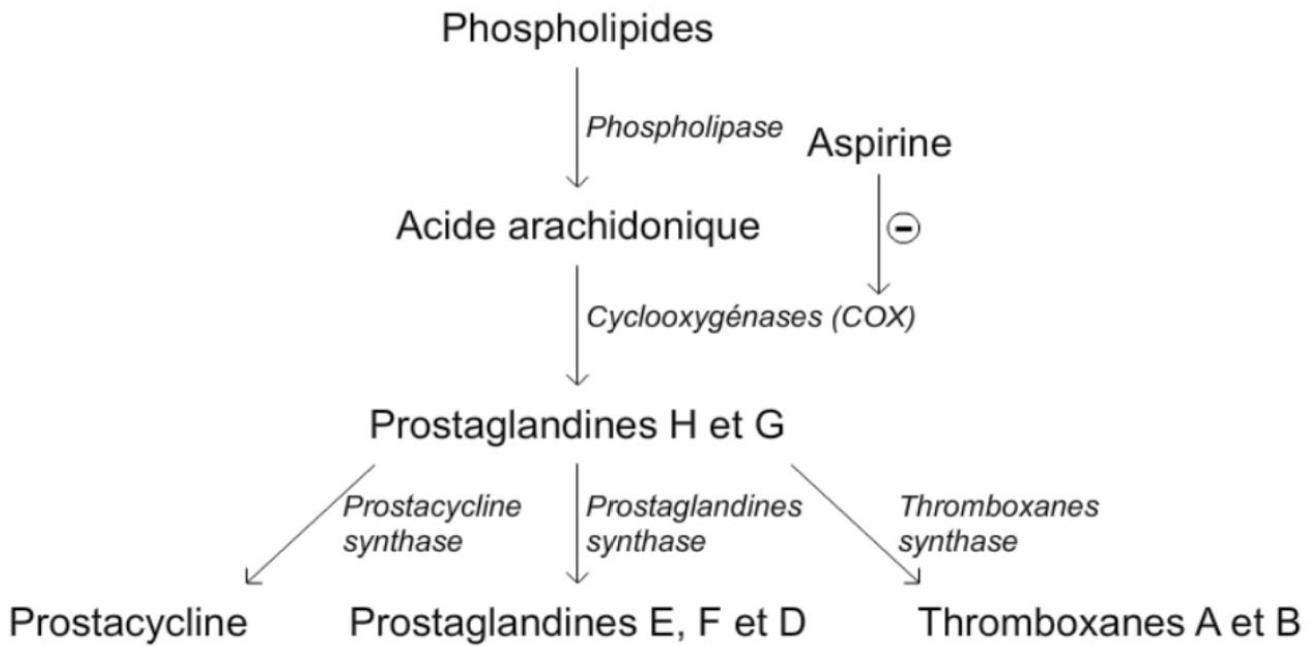


Figure 3: Voie de biosynthèse des prostaglandines des thromboxane et la prostacycline [4].

III.3.6. Etapes de formulation de l'acide acétylsalicylique comprimé de 500 mg :

La formulation est un ensemble d'opérations qui permettent de contrôler le moment de la libération du PA, soit en accélérant, soit en ralentissant, ainsi que de maîtriser le lieu d'absorption du médicament et donc de réduire le plus possible les effets néfaste ou indésirable [3].

III.3.6.1. Mélange :

C'est l'addition du principe actif et les excipients dans un mélangeur à cuve fixe à bras de forme U.

Il y'a deux types de mélange :

- Le mélange à sec :

Introduire l'amidon et acide acétylsalicylique dans le mélangeur ou ils sont malaxés par l'organe mobile à l'intérieur pendant dix minutes.

- Le mélange humide ou mouillage :

Ajouter de l'empois d'amidon de maïs au mélange sec puis malaxés pendant 5 à 8 minutes pour obtenir de l'agglomérat.

Un lot le PA d'AAS pesé est déversé dans le mélangeur en U avec amidon, agité pendant 10 à 15 minutes on prépare l'empois d'amidon puis on dissout l'acide citrique dans l'eau en suite ajouter sur l'empois puis agité. Cet agglomérat est ensuite ajouté sur le mélange AAS amidon dans le mélangeur puis agité pendant 5 à 8 minutes [3].

III.3.6.2. Granulation :

Procédée par lequel une poudre est transformée en grains ou granulés, dans le but d'améliorer certaines propriétés et notamment la machinabilité de la poudre. C'est une opération préliminaire de la composition [3].

III.3.6.3. Séchage :

C'est une opération destinée à éliminer les solvants, le plus fréquemment l'eau. Cette opération est importante, car sa bonne réalisation renforcerait notamment la bonne conservation des comprimés obtenus. Les grains obtenus après granulation sont étalés sur les tissus en cretonne placés dans des plateaux et acheminer dans le séchoir sous une ventilation plus ou moins 60°C pendant 7 heures. Les grains séchés sont ensuite ramenés dans la salle de calibrage [3].

III.3.6.4. Lubrification / Calibrage :

La lubrification consiste à mélanger des excipients au principe actif et quant au calibrage c'est opération qui consiste à réduire la taille de particule des agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés. Contrairement au tamisage ou au broyage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. A l'UMPP-sa il intervient après séchage [3].

III.3.7. Matières premières de l'acide acétylsalicylique comprimé

- ❖ **Amidon :** l'amidon (du latin amulom et amylo, non moulu) est un glucide (sucre) complexe (polysaccharides ou polyside) composé d'unités **D**-glucose (sucre simple). Il s'agit d'une molécule de réserve pour les végétaux supérieurs et un élément courant pour l'alimentation humaine. La pharmacopée inscrite, particules poly sucré, est préparé à partir de fruit de (zea mays L.) et des racines

de mamihot utilissima pohl). Poudre blanche, inodore, insipide, insoluble dans l'eau froide et l'alcool [3].

❖ **Acide citrique** : est acide tricarboxylique Alpha Hydroxylique présente en abondance dans le citron, d'où son nom, est acide faible qui joue rôle important en biochimie comme métabolite du cycle krebs , une voie métabolite majeurs sur tous les organismes aérobies ceux son des cristaux incolore semi transparents ou granules blanches ou poudre de cristallines blancs inodores, de saveur très acide, très solubles dans l'eau facilement soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'éther. Ce produit à l'efflorescence légère dans l'air sec à l'humidité légère dans l'air humide. La solution aqueuse donne les réactions d'acide [3].

❖ **Poudre de talc** : Le talc est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. Poudre fine blanc ou a peu près blanche, onctueuse au toucher. Inodore et insipide (sans saveur), insoluble dans l'eau distillée, et inattaquable par les acides sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant due à sa structure lamellaire [3].

❖ **III.4. Contrôle de la qualité des médicaments**

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales. 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. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparé le contrôle des autres départements (24). Le contrôle de qualité des médicaments comprend : l'évaluation du principe actif, l'évaluation des propriétés-physicochimiques et l'évaluation de

contaminant microbiologiques [15].

III.5. Normes de qualité

Une norme est un ensemble de règles techniques qui résultent de l'accord entre parties intéressées afin de spécifier, simplifier, unifier le produit ou service par consensus. Le médicament doit répondre à des critères de qualité dans des domaines très précis : L'identité, la régularité des doses, la libération du PA, la pureté, la stabilité etc [15].

❖ Objectifs du contrôle de la qualité d'un médicament

Le contrôle de la qualité a pour objet la validation régulière de produits ayant uniformément le degré de qualité souhaité. On se bornera donc ici à une analyse fondamentale des facteurs de contrôle de la qualité qui déterminent le rejet ou l'acceptation des médicaments, des spécialités pharmaceutiques et de leurs composants pendant et après la fabrication.

Deux groupes de facteurs déterminent dans quelle mesure un médicament ou une spécialité pharmaceutique convient à l'usage auquel on le destine :

- a) son efficacité et sa sécurité d'emploi, d'après les indications de l'étiquette, de la campagne de lancement ou de la publicité,
- b) et sa conformité aux spécifications: identités activité, pureté et autres caractéristiques physiques. Bien qu'il soit possible d'envisager séparément ces deux groupes de facteurs, ils sont, dans une certaine mesure, interdépendants [16].

❖ Contrôle de la production

Il convient de souligner qu'on ne peut vérifier la qualité d'un produit une fois qu'il est achevé, mais qu'il faut s'en préoccuper tout au long et dès le début du processus de fabrication. Le contrôle de la production est donc l'outil principal du maintien de la qualité au niveau souhaité pour tous les produits intermédiaires, semi -finis et finis. Les matières premières, les produits intermédiaires et les produits semi -finis ne doivent être utilisés pour la fabrication qu'après avoir été jugés de qualité acceptable par le moyen

d'essais dont les résultats seront consignés dans un protocole. [16].

III.6. Méthodes de contrôle des médicaments

La teneur d'un principe actif contenue dans une formulation (comprimé, granulés, poudres...) et celle du principe actif lui (matière première) peut être déterminée par chromatographie dont la limite de détection est de l'ordre du $\mu\text{g/L}$.

Avec la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), couplée à un détecteur conventionnel (UV, fluorescence, électrochimique ou spectrométrie de masse), on obtient dans ce cas une limite de détection encore plus faible et plus fiable. A la lumière de toutes ces informations tirées sur l'aspect théorique de ces méthodes physico-chimiques de contrôle des médicaments, nous avons porté notre choix sur l'analyse de l'acide acétylsalicylique par voie volumétrique et spectrophotométrique avec complexations avec le fer III. Car ces modes d'analyse sont les plus couramment utilisés dans les laboratoires pour le contrôle des médicaments [17].

III.6.1. Méthodes chromatographiques

Elles permettent de réaliser successivement la séparation des molécules et leur analyse. Le principe de base est de coupler le transport des molécules à analyser dans un milieu poreux possédant des propriétés de rétention à un procédé de détection et de dosage. Ce transport est effectué par le déplacement d'un fluide porteur ou phase mobile, liquide ou gaz à l'état normal ou supercritique. La séparation est obtenue par une phase stationnaire qui retient les molécules selon leurs affinités vis-à-vis de la phase stationnaire. Il est possible d'identifier et de doser les composés séparés en se référant à des substances étalons. Il existe plusieurs types de chromatographie selon la nature de la phase mobile, la nature des phénomènes de rétentions et selon le procédé d'observation de la séparation. Ces méthodes sont bien adaptées pour le dosage des pesticides et sont d'ailleurs les plus utilisées car elles permettent d'identifier les molécules en se basant sur leur temps de rétention et de les quantifier par une mesure de l'aire des pic obtenus [17].

❖ Chromatographie en phase liquide

La chromatographie en phase liquide (CPL) est une technique de séparation des constituants d'un mélange en solution basée sur le partage des composés entre une phase mobile dans laquelle ils sont solubles et une phase, dite stationnaire, qui exerce sur eux un effet retardateur [18]. Dans ce cas, la séparation des composés repose sur les différences d'affinité et d'interaction d'un composé entre la phase mobile et la phase stationnaire. La phase stationnaire peut varier en fonction des interactions requises. Ainsi, selon les phénomènes mis en jeu lors de la séparation, différents types de chromatographies existent : l'adsorption, le partage, l'échange d'ions, l'échange de ligands, le transfert de charge et l'exclusion stérique. La CPL à polarité de phases inverses avec un gradient d'élution est la stratégie la plus communément utilisée pour l'analyse de plusieurs types de résidus de médicaments. Elle permet en effet l'analyse de composés ayant des propriétés physico-chimiques variées. Les composés sont alors séparés en fonction de leur différence d'hydrophobie par partage entre la phase stationnaire et la phase mobile. [19].

III.6.2. Méthode spectrophotométrique UV-vis

La spectrophotométrie d'absorption dans UV/Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de B er- Lambert [17].

L'UV/Visible est largement exploité en analyse quantitative, depuis fort longtemps dans le domaine du visible. Les mesures reposent sur la loi de **Beer** et **Lambert** qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution. L'origine de cette loi remonte aux travaux du mathématicien français Lambert qui avait, au XVIIIe siècle, défini les bases de la photométrie. Par la suite **Beer**, physicien allemand du XIXe siècle, a posé une loi qui permet de calculer la quantité de lumière transmise après passage à travers une épaisseur donnée d'un composé en solution dans une matrice non absorbante selon la formule suivante :

$$A = \epsilon LC$$

- ✚ A désigne l'absorbance ou densité optique (D_o) un paramètre optique sans dimension et accessible au moyen du spectrophotomètre,
- ✚ L : Epaisseur (en cm) de la solution traversée,
- ✚ C : Concentration molaire et ϵ le coefficient d'absorption molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) à la longueur d'onde (λ) à laquelle on fait la mesure. Ce coefficient, (également appelé coefficient d'absorbance) propre au composé analysé, dépend en outre de la température et du solvant. Généralement sa valeur est repérée pour la seule longueur d'onde du maximum d'absorption. Elle peut varier sur une large plage allant de quelques unités à plus de 200 000. [20].

La description schématique est présentée sur la figure ci-dessous.

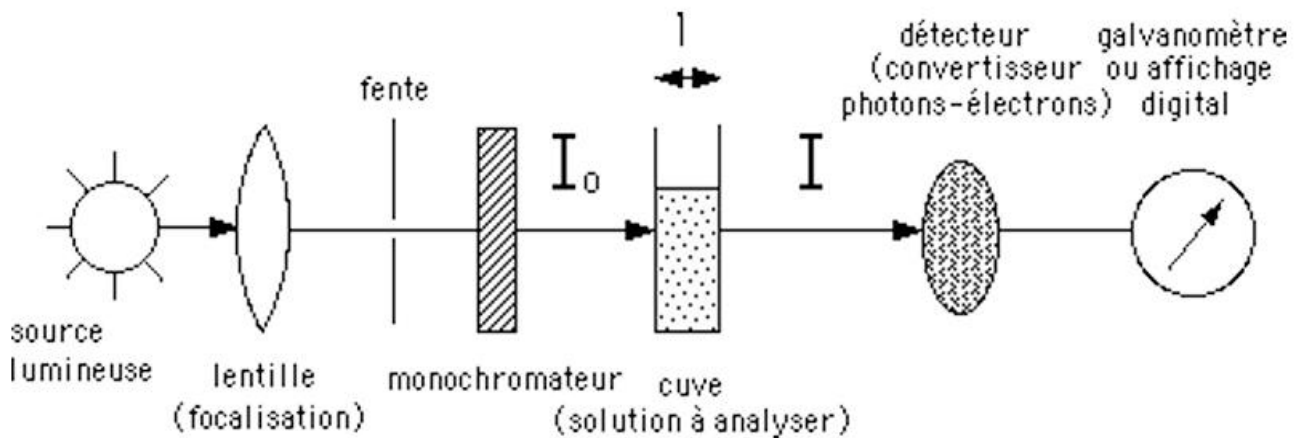


Figure 4 : Schéma d'un spectrophotomètre. [21].

III.6.3. Quelques paramètres de validation des méthodes de contrôle

❖ Spécificité

La spécificité d'une procédure analytique est sa capacité à permettre l'évaluation univoque de la substance à analyser, en présence de composés susceptibles de l'accompagner [9,22].

❖ Sélectivité

La sélectivité d'une procédure analytique est sa capacité à établir de manière

univoque l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants potentiellement présents [9,22].

❖ **Linéarité**

La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité, à l'intérieur de l'intervalle de dosage, à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) en substance présente dans l'échantillon [9,22].

❖ **Fonction de réponse**

La fonction de réponse traduit à l'intérieur de l'intervalle de dosage, la relation existant entre la réponse et la concentration en substance à examiner dans l'échantillon [9,22].

❖ **Intervalle de mesure**

L'intervalle de mesure d'une procédure analytique est l'intervalle (limites inférieure et supérieure comprises) de concentration (quantité) de la substance à analyser (dans l'échantillon) sur lequel il a été démontré que la procédure possède une **fidélité**, une **exactitude** et une **linéarité** appropriées [9,22].

❖ **Exactitude**

L'exactitude d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur acceptée comme conventionnellement vraie, ou comme valeur de référence, et la valeur trouvée (valeur moyenne obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois) [9,22].

❖ **Fidélité**

La fidélité d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord (mesure de la dispersion) entre une série de mesures obtenue à partir de plusieurs prises d'essai d'un même échantillon homogène, dans les conditions prescrites [9,22].

❖ **Répétabilité**

Conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et pendant un court intervalle de temps [9,22].

❖ **Limite de détection**

La limite de détection d'une procédure d'analyse est la plus petite quantité à examiner

dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte dans les conditions expérimentales décrites de la procédure [9,22].

❖ **Limite de quantification**

La limite de quantification est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude (justesse + fidélité) définie [9,22].

•
.....

MATERIEL ET METHODES,

V. Matériel et méthodes

IV.1. Cadre et lieu d'étude

Cette étude s'est déroulée au laboratoire de contrôle de qualité de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-sa).

IV.1.1. Description de l'UMPP-sa

L'UMPP-sa est située à l'est de la ville de Bamako précisément dans la zone industrielle, au bord de la route de Sotuba. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie sur 9024 mètres carrés. Cette usine est composée de plusieurs bâtiments correspondant chacun à une fonction spécifique :

- Administration : repartie en 2 blocs ;
- Chaîne de production (repartie en 4 niveaux à savoir : la chaîne des comprimés, des sirops, pommade des antibiotiques, des injectables et celle des solutés massifs) ;
- Contrôle de qualité (repartie en 3 niveaux qui sont respectivement le contrôle microbiologique et le contrôle des médicaments et animalerie) ;
- Approvisionnement-Commerce ;
- Finance-Comptabilité ;
- Animalerie ;
- Magasins ;
- Maintenance.

IV.1.2. Mission de l'UMPP-sa

L'UMPP-sa est une société d'Etat, régie par l'ordonnance N° 99- 014/ P- CTSP du 18 mai 1991 et les décrets N° 91- 132/ P- CTSP et 91- 133/ P- CTSP du 21 Juin 1991, ainsi que par un protocole de collaboration Sino-Malien. Sa mission, est de

« Concourir à la politique nationale de santé au Mali par une activité de fabrication et de vente de médicaments et produits pharmaceutiques destinés à la satisfaction des besoins de santé prioritaires ». Elle a été définie par la loi N°89- 11 du 9 Février 1989.

IV.1.3. Passage de l'UMPP à l'UMPP-SA

L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) était une entreprise stratégique pour le Mali, elle participait depuis sa création en dépit des difficultés, à la mise en œuvre de la politique de santé par

l'amélioration de l'offre des médicaments essentiels et la réduction du coût des soins de santé.

Le Gouvernement a décidé de la relance de l'usine par la Loi portant création de l'UMPP.SA adoptée par le CNT le 24 mai 2023 (Loi N°2023-07/ du 24 mai 2023).

Cette relance consacre l'Etat du Mali comme unique actionnaire.

L'UMPP-SA permettra à très court terme de renforcer la présence des médicaments essentiels sur le marché national voire à l'international avec des partenaires qui partagent nos visions.

IV.1.4. Organisation de l'UMPP-sa

L'Usine est structurée comme suite :

- La Direction Générale : elle est assurée par un DG assisté d'un DGA.
- Le Secrétariat : il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.
- La division comptabilité : elle assure toutes les opérations financières de L'usine.
- La division administration et personnel : elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humaines du niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie socio- professionnelle des travailleurs et de l'infirmerie. Elle délivre des titres de congés et enfin assure la permanence des rapports avec l'extérieur.
- La division approvisionnement et commerciale : Constituée de :
 - Service d'approvisionnement : elle a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières, en consommables, en fournitures de bureau en fonction des besoins exprimés par les autres divisions. Ce service gère aussi les réclamations clients et les matières premières non conformes.
 - Service commercial : il est chargé des ventes à terme et comptent ; mais aussi de mettre les produits à la disposition des clients.
- La division production : elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, d'organiser le travail technique, d'élaborer les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes.
 - La chaîne des sirops et pommades dont les pommade sont en phase de relance.
 - La chaîne des comprimés et SRO dont les SRO ne sont plus fabriqués.

- La chaîne des injectables dont les injectables ne sont fabriqués.
- Solutés massifs qui ne sont plus fabriqués.
- Le département de la maintenance : elle assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres biens immeubles.
- La division contrôle : elle s'occupe du contrôle des produits ;
 - Amont par le contrôle de qualité des matières premières (PA et adjuvant)
 - En aval celui des produits semi- finis et des produits finis.
- La division de commercialisation : elle s'occupe de la vente des produits et gère les réclamations clients ;

✓ **Gammes de production actuelle**

De 34 médicaments en 2000, l'UMPP assure actuellement la production de 5 médicaments, sous deux formes pharmaceutiques produites par deux chaînes de production.

- Chaîne des comprimés : AAS comprimé 500 mg (film, PVC), Paracétamol 500 mg comprimé ; Métronidazole comprimé 250 mg.
- Chaîne des sirops et pommades : Carbétux sirop 100 ml (0,2%), Prométhazine sirop 100 ml (0,1).

✓ **Approvisionnement en matières premières**

L'approvisionnement c'est l'activité qui consiste à se procurer de tous les biens et/ou les services dont l'entreprise a besoin, en évitant la rupture de stock.

Les matières premières à usage pharmaceutique sont :

- fabriquées, stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

Il est recommandé aux fabricants de médicaments de s'approvisionner en matières premières de préférence auprès d'Etablissements justifiant d'un statut conforme aux BPF.

À l'UMPP SA, avant tout approvisionnement en matières premières, le Service Commercial détermine une quantité de vente annuelle et soumet à la Division Production. Cette quantité représente la capacité de vente du Service Commercial. Elle est déterminée à partir des ventes

et des commandes manquées de l'année précédente.

Estimation des besoins : A l'UMPP SA, les besoins en matières premières et emballages sont estimés en fonction du planning prévisionnel de vente du Service Commercial, du planning prévisionnel de la production et du stock existant.

La sélection des fournisseurs : l'UMPP SA dispose de deux principaux fournisseurs en matières premières à savoir la LDI et LEHMANN. Les matières de conditionnement secondaire sont fournies par les fournisseurs locaux.

La passation de commande : la commande en matières premières est semestrielle. Elle tient compte du stock des matières premières et produits finis disponibles en magasin et du fonds disponible à la trésorerie. En cas de rupture constatée, le Service Approvisionnement passe des commandes anticipées.

La livraison : l'acheminement des matières premières se fait soit par la voie maritime soit par la voie aérienne.

Le délai de livraison : trois à six mois par la voie maritime, trois à quatre semaines par la voie aérienne.

Méthode d'achat : l'UMPP SA utilise la méthode d'achat direct et l'achat par appel d'offre dans le temps.

Méthode de paiement : A l'UMPP SA, le règlement des factures s'effectue soit par le crédit documentaire, soit par la remise documentaire, soit par le paiement au comptant.

La réception : les matières premières sont réceptionnées par une commission de réception

IV.2. Type d'étude

IL s'agit d'une étude transversale prospective et rétrospective.

IV.3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée dans la période allant de février 2024 à Janvier 2025.

IV.4. Echantillonnage

Pour effectuer l'étude prospective, un échantillon représentatif de toutes les matières premières a été prélevé tout en respectant l'homogénéité selon les conditionnements à la réception. La

méthode de calcul statistique est procédée en faisant la racine carrée du nombre de futs ou de sac. Ainsi, pour l'acide acétylsalicylique, 25 g ont été prélevés provenant de différentes parties d'un sac de 25 kg. La même opération a été effectuée pour l'amidon de maïs, acide citrique et le talc qui étaient également dans des sacs de 25 kg à des masses respectives de 50g et 40g. En matière d'analyse, ces masses sont jugées suffisantes pour les essais de contrôle sauf en cas de reprise. L'étude rétrospective a fait recours à la collecte des données anciennes archivées dans le laboratoire.

IV.4.1. Critère d'inclusion

Ont été incluses dans cette étude, les matières premières réceptionnées analysées conforme à la PCS.

IV.4.2. Critère de non inclusion

N'ont pas été incluses dans l'étude les matières premières ayant fait l'objet d'un rejet à la réception ou juger non conforme après l'analyse.

IV.5. Méthodologie de la collecte des données rétrospectives

Les résultats des rapports d'analyse effectuées sur les matières premières de l'aspirine archivés dans le laboratoire de contrôle ont été collectés et saisis dans un fichier Excel pour traitement. Les informations enregistrées comprenaient les paramètres d'essais de contrôle tels que l'acidité, la perte à la dessiccation, les cendres sulfuriques et cela dans le cadre de l'étude rétrospective.

IV.6. Matériel utilisé

Pour effectuer les essais de contrôle, nous avons utilisé des béchers, des burettes, des fioles, des Erlenmeyers, des entonnoirs, des papiers filtres, des pipettes, des Tubes à essai. L'étude a aussi fait recours à une balance électronique et une balance avec poids standards. Une étuve et un four ont permis de faire le séchage. Le dosage de l'acide acétylsalicylique a été fait à l'aide d'un spectrophotomètre.

❖ Réactifs

Comme réactif, la phénolphtaléine, l'hydroxyde de sodium, l'acide sulfurique concentré, le sulfate d'ammonium, le thiocyanate de sodium, l'acide chlorhydrique concentré, le chlorure d'étain, l'eau distillée et l'ammoniaque concentrée ont été utilisés.

❖ Produits

Les matières premières à analyser sont essentiellement constituées de : l'acide acétylsalicylique comprimé et granulés, l'acide acétylsalicylique (PA), l'acide citrique, l'amidon de maïs et le talc.

IV.7. Méthodes d'analyses

- ❖ **Règlement** : Un lot de fabrication d'une M P ne peut être utilisé pour la manufacture d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- ❖ **Principe** : L'analyse de MP, avant leur utilisation, vise trois 3 objectifs :
 - Confirmer leurs identités,
 - S'assurer de la qualité de la drogue utilisée,
 - S'assurer aussi que les MP possèdent toutes les caractéristiques nécessaires pour fournir la quantité en vue d'obtenir un bon rendement. [25].

IV.7.1. Essais qualitatifs d'identification de AAS (matière première)

- a) **Caractères organoleptiques** : ils sont déterminés par simple observation et des fois par le toucher, par l'odorat....
- b) **Tests de caractérisation**
 - **Caractérisation de l'acide salicylique** : Introduire dans un tube colorimétrique 0,1g d'acide acétylsalicylique plus 10ml d'eau distillée, Chauffer à l'ébullition et laissez refroidir, Ajoutez une goutte de solution de chlorure ferrique, La solution donne une coloration violette [27,28].



Figure 5 : Photographie de l'essai de caractérisation de l'acide salicylique libre [27,28].

- **Caractérisation de l'acide acétique :** (Acide salicylique) dans un Becher, on prend 0,5g AAS, Ajoutez 10ml de solution de carbonate de sodium, Portez à l'ébullition pendant 2 mn, faite refroidir puis ajoutez en excès, une quantité d'acide sulfurique dilué, il se produit un précipité blanc et se dégage une odeur de l'acide acétique.



Figure 6: Photographie de la caractérisation de l'acide acétique

- c) **Limpidité :** Dans un tube de Nessler, dissolvez 0,5g d'AAS dans 10ml de carbonate de sodium chauffé à 45°C ; la solution doit être limpide.
- d) **Acide salicylique libre :** on prend 2 tubes colorimétriques, témoin et la solution mise dans les mêmes conditions ; dissolvez 0,5 g d'AAS dans 1ml d'alcool, complétez à 50 ml d'eau distillée et ajoutez immédiatement 1ml de solution de sulfate d'ammonium de fer dilué dans les 30 secondes récemment préparée. Elle ne doit pas être plus colorée que le témoin préparé.
- e) **Substances facilement carbonisable:** on prend 2 tubes colorimétriques. Introduisez 5ml de solution témoin (0,2 ml de chlorure de combat colorimétrique, 0,25 ml de dichromate de potassium colorimétrique, 0,4 ml de sulfate de cuivre colorimétrique), complétez à 5 ml d'eau distillée. Pèse 0,5g d'AAS, ajoutez 5ml d'acide sulfurique, Agitez jusqu'à dissolution total Laissez reposer pendant 15min puis observez ; la solution ne devra pas

être plus colorée que le témoin [27,28].

- f) **Métaux lourds** : on prend 2 tubes à essai (tube A pour le témoin et tube B pour l'échantillon). Mettre dans les mêmes conditions. Témoin : le taux des métaux lourds ne devra pas être supérieur à 10ppm. On mesure 1ml de volume de solution d'étalon de plomb ; ajoutez 2ml d'acide acétique dilué puis complétez à 25 ml d'eau distillée
- Solution : dissolvez 1g d'AAS dans 25 ml d'alcool et ajoutez 3ml de l'eau distillée. Agitez
- Ajoutez 10ml de sulfure d'hydrogène dans les tubes A et B, agitez et laissez à l'abri de lumière pendant 10in. B ne devra pas être plus intense que A.

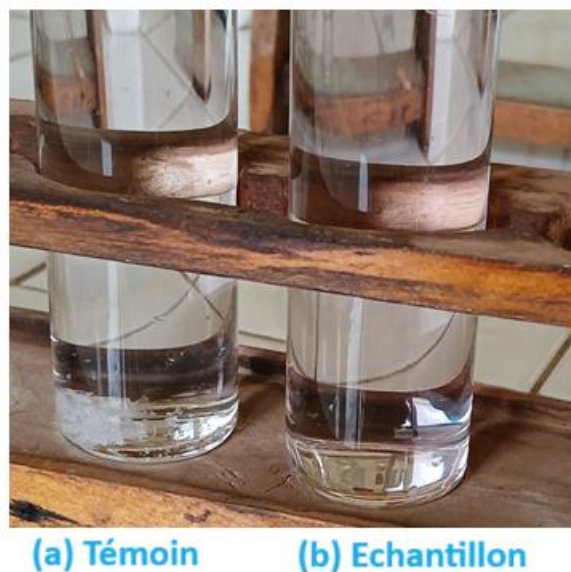


Figure 7: Photographie de l'essai des métaux lourds [27,28].

IV.7.2. Essais quantitatifs de l'acide acétylsalicylique

IV.7.2.1. Dosage volumétrique de la matière première et de l'acide acétylsalicylique (granulé)

❖ Dosage volumétrique de l'AAS (matière première)

- Environ 0,40g soit 40 mg d'AAS sont pesés et introduits dans 2 erlenmeyers identifiés 1 et 2.
- Ajoutez 20ml d'alcool plus 3 gouttes de phénolphaléine et titrez ce mélange avec l'hydroxyde de sodium.

❖ Dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique (granulé)

- ✚ Pour doser l'acide acétylsalicylique dans les comprimés et granulés, on pèse exactement 0,3g soit 30mg du triturât de 10 comprimés ou des granulés.
- ✚ Puis, on ajoute 20 mL d'alcool pour dissoudre le composé.
- ✚ Après dissolution, on ajoute 3 gouttes de phénolphtaléine et on titre ce mélange avec de la soude jusqu'à l'apparition de la coloration rose.
- ✚ Ce même mélange est ensuite chauffé après l'ajout d'un excès de soude jusqu'à ébullition et pendant 15 mn.
- ✚ Au bout de ce temps on laisse la solution pour refroidissement puis on titre avec l'acide sulfurique pour neutraliser l'excès de base. [27,28].

IV.7.2.2. Dosage spectrophotométrique de l'acide acétylsalicylique :

- ❖ **Principe** : l'acide acétylsalicylique en milieu alcalin s'hydrolyse par chauffage. Le produit obtenu correspond à l'acide salicylique qui en présence d'ion Fe^{3+} donne un complexe qui absorbe à 530nm.

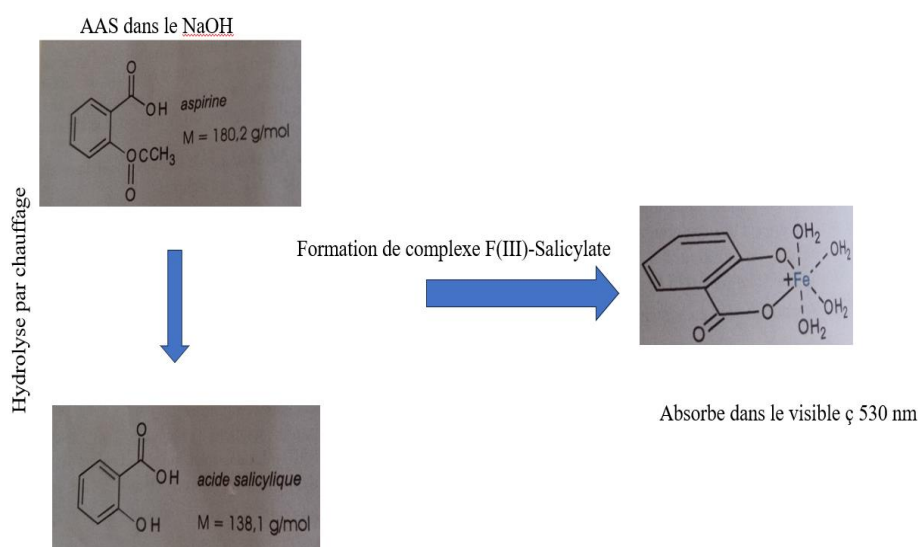


Figure 8 : Principe du dosage spectrophotométrique [26].

❖ **Mode opératoire**

Nous avons préparé une solution mère de 1g/L avec une solution d'hydroxyde de sodium à une concentration de 0,1 M. Ensuite, une solution de chlorure ferrique a été également préparée à une concentration 0,025M. avec les deux solutions, différentes concentrations ont été préparées en prenant le chlorure ferrique pour diluer. Ces solutions filles ont fait l'objet d'une lecture

spectrophotométrique à une longueur d'onde de 530 nm. Et la droite d'étalonnage a été dressée.



Figure 9 : Photographie de l'appareil spectrophotomètre utilisé [27,28].

IV.7.3. Acide citrique

IV.7.3.1. Identification

a) Caractéristiques : sa formule brute est la suivante : $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$; cela correspond à une masse moléculaire égale à 210, 14g/mol. A l'observation, ce composé se présente sous forme de cristaux incolores, semi transparents ou granulé blanc quelque fois en poudre cristalline blanche, inodore et de saveur très acide. L'acide citrique est soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool [27,28].

b) Cendres d'acide citrique

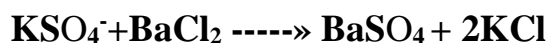
Pour déterminer les cendres, le mode opératoire utilisé est décrit ci-dessous.

- ✓ Pesez un creuset vide et notez soigneusement le poids ;
- ✓ Placez en suite dans une étuve jusqu'au séchage ;
- ✓ Après séchage, retirez le creuset de l'étuve et laissez refroidir puis, pesez 1g d'acide citrique qui sera mis dans le creuset bien séché ;
- ✓ Placez le creuset contenant le produit sur un réchaud puis incinérez ;
- ✓ Après une carbonisation totale de l'acide citrique, retirez le creuset du feu et laissez refroidir ;
- ✓ Après refroidissement, ajoutez 1ml d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) ;
- ✓ Placez à nouveau le creuset contenant l'acide citrique carbonisé humecté d'acide sulfurique sur le feu ;

- ✓ Ensuite on laisse l'acide s'évaporer totalement c'est-à-dire, le moment où on ne voit aucune vapeur se dégagée ;
- ✓ Retirez encore le creuset du feu et laissez refroidir ;
- ✓ Après refroidissement, placez-le dans un four à 600-700°C pendant 4 heures ;
- ✓ Au bout des 4 heures, retirez le creuset du four et laissez refroidir ;
- ✓ 30 minutes à la température du laboratoire suffisent pour le refroidissement ;
- ✓ Après ce temps, pesez-le et notez le poids total (P_t).
- ✓ Calculez ensuite la différence des poids vide et total ($P_t - P_v$) qui sera noté P;
- ✓ Le taux des cendres ne doit pas être supérieur à 0,2% selon la PCS.
- ✓ La différence de poids correspond au poids des cendres et le taux calculé ne doit pas être supérieur à 14 % [27,28].

c) Sulfates :

Principe



Mode opératoire

On pèse 1g d'acide citrique qu'on dissout dans 20ml d'eau distillée. A la solution obtenue, on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique. Ensuite, la solution est filtrée puis le filtrat est transféré dans un tube à essai de 50ml et on ajoute à nouveau 5 ml d'eau distillée et 1 ml d'acide chlorhydrique. Le tube contenant ce mélange est placé dans un bain marie à une température comprise entre de 30 et 35°C pendant 10mn. Ajoutez 3ml de chlorure de baryum à 25%, puis agitez et laissez pendant 10mn. La solution ne doit pas être plus trouble que le témoin. On utilise un témoin qui est préparé en prenant 0,03g de sulfate de potassium (K_2SO_4) qui est dissout dans 100 ml d'eau distillée [27,28].

d) Oxalates : Dissolvez, 1g de prise d'essai d'acide citrique dans 10ml d'eau distillée ; puis neutralisez avec une solution d'ammoniacale en présence de quelque goutte de phénolphtaléine utilisée comme indicateur. Le changement de coloration (vire au rose). Après cette neutralisation on ajoute 2ml de chlorure de calcium et on laisse le mélange pendant 30 mn à la température ambiante. Au bout de ce temps, on observe. La solution doit être limpide (conforme).

e) Substances facilement carbonisable : Pesez 0,5g d'acide citrique puis ajouter 5ml d'acide sulfurique concentrée à (95%). On prépare à coté un témoin en mélangeant 0,5ml de chlorure de cobalt et 4,5 ml de chlorure ferrique. Le témoin et la solution d'essai sont chauffés à une température de 90°C pendant 1 heure. Après refroidissement on fait une observation à l'œil nu et la solution contenant l'acide citrique ne devra pas être plus colorée que le témoin [18,19].



Figure 10 : Photographie de l'essai de caractérisation des substances facilement carbonisables

f) Calcium : on fait dissoudre 1g d'acide citrique dans 10ml d'eau distillée. Cette solution est neutralisée avec de l'ammoniaque concentré en présence de quelques gouttes d'oxalate d'ammonium. Après neutralisation, le mélange ne doit pas être trouble [27,28].

g) Fer : Dissoudre 1g d'acide citrique dans 35 ml d'eau distillée puis ajoutez 3 ml d'acide chlorhydrique et 30 mg de persulfate d'ammonium. On ajoute à cette solution, 3ml de Thiocyanate d'ammonium et un volume d'eau distillée de 50ml. Après la précipitation de l'acide citrique par le thiocyanate d'ammonium on agite et on observe. Un témoin est préparé en prenant 1ml de fer témoin qui est dissous dans 35 ml d'eau distillée et 3ml d'acide chlorhydrique puis 30 mg de persulfate d'ammonium sont ajoutés. Si on n'arrive pas à faire la différence entre les solutions on ajoute 20ml de N-Butanol et on agite. La solution d'essai ne devrait pas être plus colorée que le témoin [27,28].

h) Métaux lourds : on prépare 0,5ml de plomb étalon et une autre solution avec 4g d'acide citrique dans 10ml d'eau à laquelle on ajoute deux gouttes de phénolphaléine. La solution d'essai et l'étalon sont titrés avec l'ammoniaque jusqu'à ce que le mélange vire au rose. A la fin de cette opération, on fait un titrage en utilisant l'acide acétique dilué (2ml /25ml) comme solution titrant. Après le calcul, le taux de métaux lourds ne doit être inférieur à 5ppm.

I) Arsenic : on prend 2 tubes à essai numérotés 1et 2 respectivement pour le témoin et la solution d'essai.

- On pèse 2g d'acide citrique auquel on ajoute 23ml d'eau distillée et 5ml d'acide chlorhydrique concentré dans le tube 2.
- On prend ensuite 2ml d'étalon d'arsenic ; 5ml d'acide chlorhydrique concentré et 21ml d'eau distillée dans le tube (1).
- A ces solutions, 5ml d'iodure de potassium est ajouté puis 5gouttes de chlorure d'étain. Après 10min d'incubation à la température du laboratoire, on ajoute 1,5g de particules de zinc et le mélange est laissé pendant 1h. Au bout de ce temps on observe une tache jaune pour le témoin, plus intense que celle de l'échantillon.

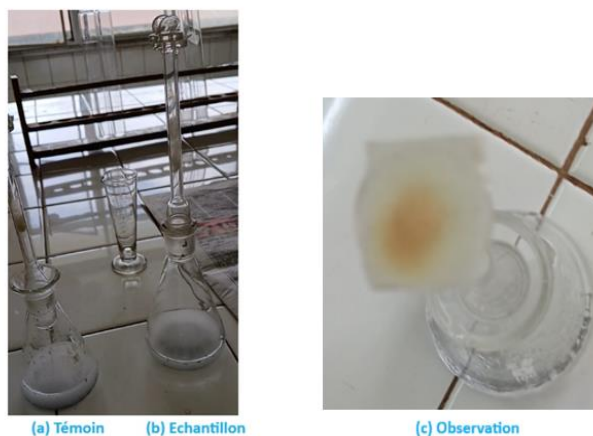


Figure 11: Photographie de l'essai de caractérisation de l'arsenic [27,28].

IV.7.3.2. Dosage de l'acide citrique

Deux prises d'essais de 1,5g d'acide citrique sont pesées et dissoutes avec 40ml d'eau distillée récemment bouillie. Ajoutez 3 gouttes de phénolphaléine et titrez avec une solution d'hydroxyde de sodium de 1N. 1ml de la solution 1N de NaOH correspond à 70,05 mg d'acide

citrique selon la PCS.

IV.7.4. Amidon de maïs

IV.7.4.1. Identification :

Ajoutez environ 1g de la prise d'essai à 15ml d'eau distillée et porter à ébullition cette solution. Laissez refroidir, après refroidissement le mélange se présente sous une forme gélatineuse de couleur blanche et d'aspect semi transparent. Si on ajoute quelque goutte d'iode, la solution vire au bleu et redevient incolore après chauffage. En se refroidissant, la coloration bleue réapparaît.

a) pH : Ajoutez 10g de la prise d'essai à 100ml d'alcool neutre à 70% en présence de phénolphthaléine. On agite de temps en temps le mélange pendant 1 heure. Après agitation il est filtré et le premier filtrat est éliminé. 5ml du filtrat final est prélevé à laquelle on ajoute 3 gouttes de phénolphthaléine puis titré avec l'hydroxyde de sodium 0.1N jusqu'au virage à une (coloration rose). Le volume de la solution titrante doit être inférieur ou égale à 1 ml [27,28].

Expression des résultats :

$\text{pH} = 0,1\text{ml} \times \text{N} / 10\text{NaOH}$ inférieur à $1\text{ml} \times \text{N} / 10\text{NaOH}$

b) Perte à la dessiccation

Pour déterminer ce paramètre, prenez 1g de la prise d'essai exactement pesée puis sécher à 105°C pendant 5 heures.

- ✓ Pesez un creuset vide et notez soigneusement le poids vide (P_v) ;
- ✓ Placez en suite dans une étuve jusqu'au séchage ;
- ✓ Après séchage, retirez le creuset de l'étuve et laissez refroidir puis, pesez 1g d'amidon qui sera mis dans le creuset bien séché et notez le poids (P_1);
- ✓ Placez le creuset contenant le produit dans une étuve préalablement réglée à une température de 105°C ;
- ✓ Laissez pendant 5 heures dans l'étuve et au bout des 5 heures, retirez à nouveau le creuset puis laissez refroidir ;
- ✓ Après refroidissement, pesez-le et notez le poids total (P_2).
- ✓ Calculez ensuite la différence des poids vide et total ($P_1 - P_2$) qui sera noté P;
- ✓ Cette différence de poids correspond au poids d'eau perdue et le pourcentage x calculé ne doit pas être supérieur à 14% [27,28].

c) Cendres

Le mode opératoire de la détermination des cendres de l'amidon est décrit comme suit :

- ✓ Pesez un creuset vide et notez soigneusement le poids vide (P_v) ;
- ✓ Placez en suite dans une étuve jusqu'au séchage ;
- ✓ Après séchage, retirez le creuset de l'étuve et laissez refroidir puis, pesez 1g d'amidon qui sera mis dans le creuset bien séché ;
- ✓ Placez le creuset contenant le produit sur un réchaud puis incinérez ;
- ✓ Après une carbonisation totale de l'amidon, retirez le creuset du feu et laissez refroidir ;
- ✓ Après refroidissement, ajoutez 1ml d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) ;
- ✓ Placez à nouveau le creuset contenant l'amidon carbonisé et l'acide sur le feu ;
- ✓ Laissez l'acide s'évaporer totalement c'est-à-dire, le moment où on ne voit aucune vapeur se dégagée ;
- ✓ Retirez encore le creuset du feu et laissez refroidir ;
- ✓ Après refroidissement, placez-le dans un four à 600-700°C pendant 4 heures ;
- ✓ Au bout des 4 heures, retirez le creuset du four et laissez refroidir ;
- ✓ 30 minutes à la température du laboratoire suffisent pour le refroidissement ;
- ✓ Après ce temps, pesez-le et notez le poids total (P_2).
- ✓ Calculez ensuite la différence des poids vide et total ($P_1 - P_v$) ;
- ✓ Le taux des cendres ne doit pas être supérieur à 0,2% selon la PCS.

Le taux des cendres d'amidon de maïs ne devra pas être supérieur à 0,2% [27,28].

d) Fer : dans un tube de N'esseuler, introduisez 0,5g d'amidon plus 4ml d'acide chlorhydrique dilué et 16ml d'eau distillée puis agitez pendant 5min. ensuite, filtrez et lavez avec un peu d'eau distillée. On continue tout en ajoutant 30mg de persulfate d'ammonium dilué et on complète le volume à 35ml avec le même solvant. Enfin 3ml de Thiocyanate d'ammonium sont ajoutés et le volume est complété à 50ml avec de l'eau distillée. On utilise aussi un témoin qui est préparé à partir d'une certaine quantité de fer étalon. Après réaction, la coloration de l'essai est comparée avec celle du témoin préparé [27,28].



Figure 12: Photographie des essais du fer.

d) Dioxyde de soufre :

On fait dissoudre 20g de prise de matière première dans 200ml d'eau distillée contenu dans une fiole d'iode. Ensuite, agitez suffisamment la solution préparée et filtrée. Puis on prélève 100ml du filtrat, qu'on ajoute à 2ml de poudre d'amidon en solution. Enfin, titrez en prenant l'iode comme solution titrant (0,01N) dont le volume à l'équivalence ne devrait pas être supérieur à 1,25 ml [27,28].

IV.7.5. Poudre de talc

IV.7.5.1. Identifications :

a) Caractéristiques : le talc se présente sous forme de poudre fine de couleur blanche qui est onctueuse au toucher. Il est inodore et insipide mais insoluble dans l'eau, les acides inorganiques peu dilués et dans les solutions hydroxyde [27,28].

b) pH et substances solubles dans l'eau

- ❖ Pour la détermination de ces paramètres, on pèse 10g de prise d'essai qui est introduit dans une fiole d'iode. Ensuite on ajoute 50 ml d'eau distillée et le mélange est porté à ébullition pendant 30 mn, temps au bout duquel on laisse refroidir. Après le refroidissement on ajoute la même quantité d'eau distillée perdue. Puis elle est filtrée et un papier tournesol est trempé dans le filtrat. L'essai peut être aussi vérifié avec un pH mètre. Si la réaction montre une valeur ou une zone de pH neutre, on conclut que le résultat est conforme [27,28].
- ❖ Prélevez 25 ml de filtrat puis mettre dans un bécher et l'évaporez à sec. Le récipient est ensuite placé dans une étuve pour séchage à 105°C jusqu'au poids constant. Le taux de résidus ne doit être inférieur à 6 mg soit 0,12%. Ce qui correspond à la perte en eau

(dessiccation) [27,28].

c) Substances solubles dans l'acide

- On prend un bécher qui est préalablement séché dans une étuve puis on pèse un creuset vide et on note le poids ;
- Ensuite, on pèse 1g de talc qu'on ajoute 20ml d'acide chlorhydrique dilué dans une fiole;
- Le récipient est placé dans un bain marie pendant 15 mn à 50⁰ C.
- La solution est filtrée après incubation et 10ml du filtrat est prélevé et ajouté à 1ml d'acide sulfurique dilué. La solution est évaporée à sec dans un bain marie puis incinérée jusqu'au poids constant dans l'étuve. Le taux des résidus ne doit pas être supérieur à 7,5 mg soit 1,5% selon la PCS. [27,28].

c) Perte à la dessiccation

On procède comme précédemment vu avec l'amidon en prenant cette fois ci la poudre de talc à la place de l'amidon [27,28].

d) Fer

- On pèse 10mg de talc comme prise d'essai qui est transféré dans une fiole d'iode
- Ajoutez 30ml d'eau distillée et portez à l'ébullition pendant 30mn. Laissez refroidir et ajoutez la quantité d'eau évaporée puis filtrez la solution.
- Ajoutez 1ml d'acide chlorhydrique au filtrat et 1ml de ferrocyanure de potassium. Dans l'immédiat, la coloration bleue ne doit pas apparaitre mais plutôt elle apparait progressivement [27,28].

IV.8. Saisie du texte et traitement des résultats

Pour le traitement des données nous avons utilisé le logiciel Excel 2010 et la saisie du texte s'est fait à l'aide du Microsoft Office world 2010.

RESULTATS

V. Résultats

V.1, Résultats prospectifs

V.1.1. Droite d'étalonnage

La linéarité de la méthode de dosage spectrophotométrique a été étudiée. La figure ci-dessous montre la droite d'étalonnage de l'acide acétylsalicylique à des différentes concentrations.

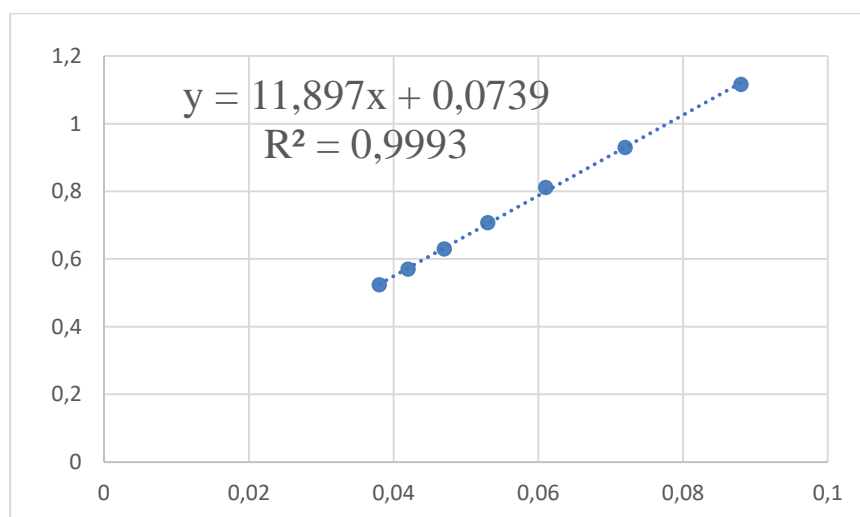


Figure 13 : Courbe de calibration de l'acide acétylsalicylique

Le résultat montre une bonne linéarité avec un coefficient de corrélation proche de l'unité soit 0,99 sur cinq points dosés.

V.1.2. Dosage volumétrique de l'AAS comme décrite dans la PCS

Le dosage volumétrique du principe actif donne des taux de conformité présentés dans le tableau I. A travers ces résultats, les deux essais donnent respectivement 97,33% et 98,39% avec une moyenne de 97,86%. Les taux obtenus sont inclus dans l'intervalle proposé par la PCS (95-105%).

Tableau I : Résultats du dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique comprimé

Paramètres de dosage	Dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique			
	Valeurs obtenues (ml)	Masse (mg)	Taux (E1 et E2) %	Taux de conformité (Moyenne%)
V_{Eq1}	15,70	39,07	97,33	
V_{Eq2}	15,87	39,50	98,39	97,86 [95-105]

L'un des essais d'identification des matières premières porte sur les caractères organoleptiques. Le tableau suivant présente les résultats obtenus. Les informations portant sur ces paramètres sont tous conformes selon les indications de la PCS.

V.1.3. Essais physicochimiques de l'acide acétylsalicylique

Tableau II : Caractères organoleptiques des matières premières

MP*	Caractère organoleptiques			
	Saveur	Odeur	Aspect/Couleur	Autres
AAS*	Légèrement acide	Odeur piquante	Cristalline Blanche	
AC*	Très acide	Inodore	Cristaux incolore ou granulé blanc	Semi-transparent
Am*	Insipide	Inodore	Poudre blanche	
Talc*	Insipide	Inodore	Poudre fine blanche	

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).

De même l'identification concerne les caractères physicochimiques. Après leurs déterminations par des tests indiqués dans la pharmacopée, les résultats se montrent conformes à la norme. Le tableau III donne plus de détails sur ces caractères.

Tableau III: Caractères physicochimiques des matières premières de l'acide acétylsalicylique comprimé.

Caractères physicochimiques					
	Solubilité	Point	Limpidité	Substances	pH
		fusion		carbonisables	
MP*					
AAS*	Facilement soluble dans l'éthanol (200g/L) ; Peu soluble dans l'eau	135-140°C	Limpide dans une solution de carbonate de sodium	Essai moins coloré que le témoin	ND
AC*	Très soluble dans l'eau	ND	ND	Essai moins coloré que le témoin	ND
Am*	Insoluble dans l'eau et l'alcool	ND	ND	ND	Acide
Talc*	Insoluble dans l'eau	ND	ND	ND	Neutre
PCS	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

ND : Non détecté

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première) ; PCS

Des essais ont été effectués pour la caractérisation de certains éléments dont l'arsénique, le fer, le calcium et les oxalates. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous. On peut retenir globalement que la recherche de ces éléments s'est montrée conforme aux normes proposées

par la pharmacopée.

Tableau IV : Caractérisation du fer, l'arsénique, le calcium et les oxalates

MP*	Métaux			
	Fer	Arsénique	Calcium	Oxalate
AAS*	ND	ND	ND	ND
AC*	Coloration jaune moins intense que le témoin	Absence de tache jaunâtre sur le papier testeur à la différence du témoin	Absence de turbidité	Apparition d'une coloration rose
Am*	ND	ND	ND	ND
Talc*	ND	ND	ND	ND
Eau distillée	ND	ND	ND	ND

AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).

ND : non détecté

Selon les normes d'essai de contrôle, la recherche des métaux lourds, des cendres ainsi que les sulfates et le taux d'humidité sont exigés dans les pharmacopées. A ce sujet, les tests de caractérisations décrites par le référentiel ont été effectués et les résultats figurent dans le tableau V. Au vu de ces résultats, les taux de cendres obtenus sont de 0,049% ; 0,019% ; 0,19% respectivement pour l'acide acétylsalicylique, l'acide citrique et l'amidon. Et cela pour des normes proposées à des valeurs < 0,1% pour les deux premières matières et des valeurs < 0,2% pour l'amidon. De même, les taux d'humidités obtenus pour l'amidon et le talc sont de 5,03% ; 0,12 % tous < 14%, respectivement.

Tableau V : Caractérisation des métaux lourds, cendres, sulfates et perte en eau

MP*	Métaux lourds	Cendres (%)	Sulfates	Perte en eau (%)
AAS*	Légèrement trouble mais moins intense que le témoin (< 10ppm)	0,049 < 0,1	ND	ND
AC*	Légèrement trouble mais moins intense que le témoin (< 5ppm)	0,019 < 0,1	Moins coloré que le témoin	ND
Am*	ND	0,19 < 0,2	ND	5,03 < 14
Talc*	ND	ND	ND	0,12 < 5,0
Eau distillée	ND	ND	ND	ND

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).
 ND : non détecté

V.2. Résultats rétrospectifs

V.2.1. Données du dosage volumétrique

Dans cette étude, nous avons aussi fait recours aux anciennes données existantes dans le laboratoire de contrôle. Ainsi, celle relatives au dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique sont consignées dans le tableau ci-dessous. A travers ce tableau on peut noter globalement que les résultats obtenus sont dans les normes de la pharmacopée et sont de 99,71% ; 100,00% et 99,85% respectivement pour les essais 1 et 2 et leur moyenne.

Tableau VI: Dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique

Paramètres de dosage	Valeurs obtenues (en ml)	Dosage volumétrique		
		Masse (mg)	Taux (E1 et E2) %	Taux de conformité (Moyenne) %
V_{Eq1}	21,80,40	39,92	99,71	99,85 [95-105]
V_{Eq2}	15,57	40,11	100,00	

V.2.2. Données des essais physicochimiques

Les données anciennes portant sur les caractères organoleptiques des intrants de l'acide acétylsalicylique sont présentées dans le tableau VII. Les résultats de ces essais montrent que les paramètres ciblés étaient tous conformes selon les exigences de la PCS.

Tableau VII: Caractères organoleptiques des matières premières

MP*	Caractère organoleptiques			
	Saveur	Odeur	Aspect/Couleur	Autres
AAS*	Légèrement acide	Odeur piquante	Cristalline Blanche	
AC*	Très acide	Inodore	Cristaux incolore ou granulé blanc	Semi-transparent
Am*	Insipide	Inodore	Poudre blanche	
Talc*	Insipide	Inodore	Poudre fine blanche	
Eau distillée	Insipide	Inodore	Limpide et incolore	

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).

Dans cette partie rétrospective, les essais de contrôle sur la solubilité, le point de fusion, la limpidité et les substances facilement carbonisables ainsi que le pH étaient aussi dans les normes de la PCS, selon le tableau VIII.

Tableau VIII: Caractères physicochimiques des matières premières de l'acide acétylsalicylique comprimé

Caractères physicochimiques					
	Solubilité	Point	Limpidité	Substances	pH
		fusion		carbonisables	
MP*					
AAS*	Facilement soluble dans l'éthanol (200g/L) ; Peu soluble dans l'eau	135-140°C	Limpide dans une solution de carbonate de sodium	Essai moins coloré que le témoin	ND
AC*	Très soluble dans l'eau	ND	ND	Essai moins coloré que le témoin	ND
Am*	Insoluble dans l'eau et l'alcool	ND	ND	ND	Acide
Talc*	Insoluble dans l'eau	ND	ND	ND	Neutre
PCS	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

ND : (Non détecté)

*** : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première) ; PCS**

Les essais effectués pour la caractérisation de l'arsénique, du fer, du calcium et des oxalates avaient montré également des résultants conformes aux normes proposées par la pharmacopée.

Tableau IX: Caractérisation du fer, l'arsénique, le calcium et les oxalates

MP*	Métaux lourds			
	Fer	Arsénique	Calcium	Oxalate
AAS*	ND	ND	ND	ND
AC*	Coloration jaune moins intense que le témoin	Absence de tache jaunâtre sur le papier testeur à la différence du témoin	Absence de turbidité	Apparition d'une coloration rose
Am*	ND	ND	ND	ND
Talc*	ND	ND	ND	ND
Eau distillée	ND	ND	ND	ND

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).

ND : non détecté

Les taux de cendres obtenus lors des essais antérieurs sont de 0,04% ; 0,03% ; 0,07% respectivement pour l'acide acétylsalicylique, l'acide citrique et l'amidon, tandis que les taux d'humidités obtenus pour l'amidon et le talc sont de 7,02% ; 0,35 % tous < 14%, respectivement.

Tableau X: Caractérisation des métaux lourds, cendres, sulfates et perte en eau

MP*	Métaux lourds	Cendres (%)	Sulfates	Perte en eau (%)
AAS*	Légèrement trouble mais moins intense que le témoin (< 10ppm)	0,04 < 0,1	ND	ND
AC*	Légèrement trouble mais moins intense que le témoin (< 5ppm)	0,03 < 0,1	Moins coloré que le témoin	ND
Am*	ND	0,07 < 0,2	ND	7,02 < 14
Talc*	ND	ND	ND	0,35 < 5,0
Eau distillée	ND	ND	ND	ND

* : AAS (acide acétylsalicylique) ; AC (acide citrique) ; Am (amidon) ; MP (matière première).

ND : non détecté

V.3. Résultats comparatifs

V.3.1. Comparaison des résultats de dosage volumétrique

Enfin les résultats expérimentaux issus des deux études ont également fait l'objet d'une comparaison présentée par les figures 3 ; 4 et 5.

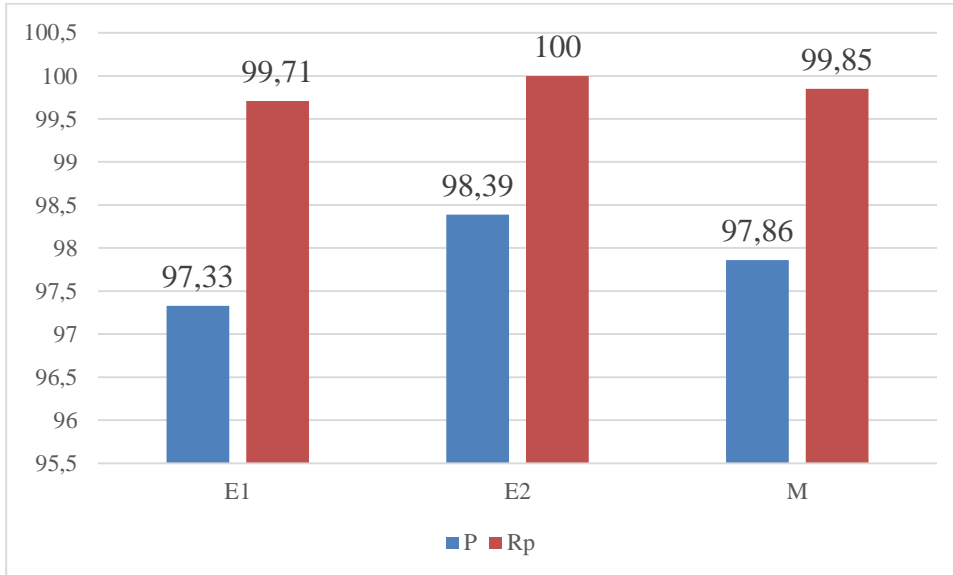


Figure 14 : Comparaison des essais de dosage volumétrique

Les moyennes des taux de conformité du dosage volumétrique sont de 97,86% pour l'étude prospective et de 99,85% pour l'étude rétrospective selon la figure 14.

V.3.2. Comparaison des taux de cendre

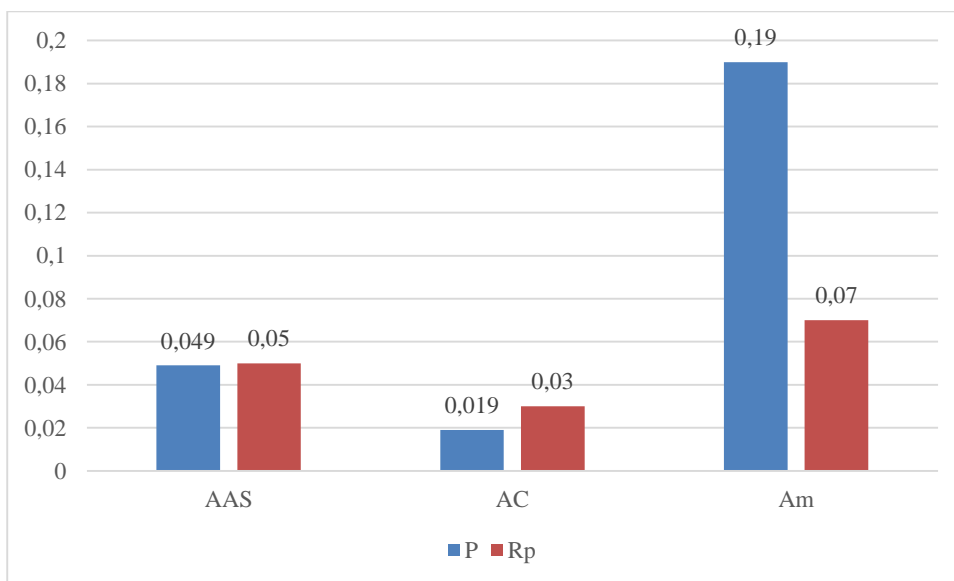


Figure 15: Comparaison des taux de cendres

Les taux de cendres ont été aussi comparés ainsi la figure 15 montre des valeurs proches : 0,049 et 0,05% pour L'AAS ; 0,019 et 0,03% pour l'AC et 0,19 et 0,07% pour l'amidon.

V.3.3. Comparaison des taux de perte à la dessiccation

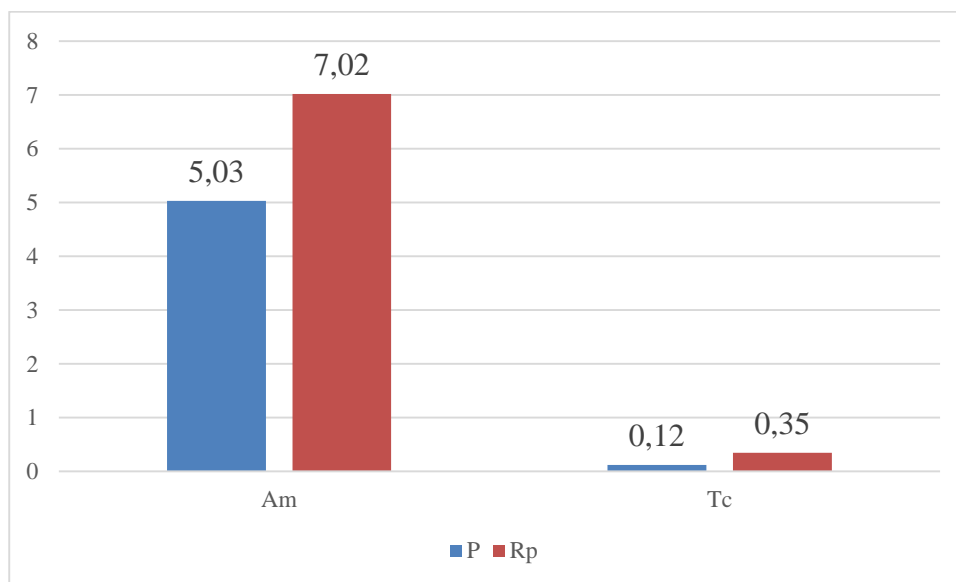


Figure 16: Comparaison des taux de perte en eau

Les taux de perte en eau sont comparés sur la figure ci-dessus. On peut noter que ces taux sont de 5,03 et 7,02% (amidon) et 0,12 et 0,35% (talc).

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

VI. Discussion et commentaires

VI.1. Etude prospective et rétrospective

L'étude de la linéarité du dosage spectrophotométrique d'étalonnage de l'acide acétylsalicylique montre une droite dont le coefficient de corrélation est de 0,99. Cela atteste une bonne linéarité de la méthode. Ainsi, cette méthode pourrait être utilisée pour déterminer la teneur d'acide acétylsalicylique contenue dans les granulés et l'acide acétylsalicylique comprimé après validation.

En outre, le dosage volumétrique de l'acide acétylsalicylique dont les résultats sont présentés dans le tableau I ; donnent respectivement 97,33% et 98,39%. Ces taux donnent une moyenne conforme (97,86%). Ces résultats sont un peu similaires à ceux de l'étude rétrospective dont les taux obtenus étaient de 99,71% et 100,00% avec une moyenne de 99,85% Tableau (VI). Il est tout à fait logique de dire que les comprimés d'acide acétylsalicylique fabriqués avec ce lot de principe actif seront des produits de qualité. Dans cette logique d'idée, la source (fournisseur, fabricant) est tout à fait crédible. L'identification des caractères physicochimiques nous a donné des résultats conformes selon la PCS, pareil pour les données rétrospectives et ces résultats sont présentés dans les tableaux (III et IV).

Les essais de contrôle ciblant l'arsénique, le fer, le calcium et les oxalates se sont montrés tous conformes (tableau IV). Ils sont similaires à ceux trouvés antérieurement selon les résultats archivés dans le laboratoire de contrôle de l'usine (tableau IX).

Les résultats de l'étude ont pu montrer des taux de cendres d'environ 0,049% ; 0,019% ; 0,19% respectivement pour l'acide acétylsalicylique, l'acide citrique et l'amidon. Tandis que, ces taux étaient de 0,04% ; 0,03% ; 0,07% dans le même ordre. Ils sont tous conformes si on se réfère à la PCS. En outre, les essais de perte en eau avaient montré des pourcentages de 5,03% ; 0,12% ; tous < 14% respectivement Tableau (V), pour l'amidon et le talc. Le laboratoire avait déjà trouvé des pourcentages similaires à savoir : 7,02% ; 0,35% dans le même ordre de citation (X).

VI.2. Etude comparative des moyennes des taux

Les moyennes des taux de conformité du dosage volumétrique sont de 97,86% pour l'étude prospective et de 99,85% pour l'étude rétrospective selon la figure 3. Ce petit écart (1,99%)

entre les moyennes peut être attribué à l'habileté du manipulateur. Car les techniciens chargés du contrôle sont qualifiés dans ces pratiques de routine avec une ancienneté de plus 30 ans de service. Néanmoins, les deux moyennes sont dans les normes de la pharmacopée chinoise.

Les taux de cendres ont été aussi comparés, ainsi la figure 4 montre des valeurs proches : 0,049 et 0,05% pour L'AAS ; 0,019 et 0,03% pour l'AC et 0,19 et 0,07% pour l'amidon. L'écart trouvé entre les taux de cendre des deux études est de 0.001% pour l'acide acétylsalicylique. Cet écart est de 0,01% pour l'acide citrique. Ces écarts sont presque négligeables étant donné que les deux études ont trouvé des résultats conformes à ceux proposés par la pharmacopée.

Enfin, les taux de perte à la dessiccation ont été aussi comparés pour les deux études et présentés sur la figure 15. L'observation de cette figure montre que ces taux sont de 5,03 et 7,02% (amidon) puis 0,12% et 0,35% (talc). L'écart trouvé entre les résultats des études est de 1,99% et 0,23% respectivement pour l'amidon et le talc. En plus des erreurs de pesée, ces écarts peuvent être aussi attribués aux coupures d'électricité faisant interrompre le processus de séchage dans l'étuve. Et cela est pareil pour les taux de cendres dont les échantillons étaient placés dans un four.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. Conclusion et recommandations

VII.1. Conclusion

Cette étude s'est déroulée à l'UMPP-sa et elle a ciblé les matières premières rentrent dans la fabrication de l'acide acétylsalicylique comprimé. En définitive, nous pouvons noter que le dosage du principe actif (AAS) lors des essais de contrôle montre des résultats conformes dans le cas de l'étude prospective mais aussi avec les tests de l'étude rétrospective.

Les taux de conformité trouvés avec le dosage volumétrique varient de 97% à 100% avec des moyennes respectives de 97,86% et 99,85%. Les valeurs obtenues sont tous conformes selon les normes exigées par la pharmacopée chinoise. Cette méthode volumétrique étant moins précise que la méthode spectrophotométrique, il serait intéressant de développer une méthode de dosage spectrophotométrique de l'acide acétylsalicylique. Et à ce sujet, nous avons pu élaborer une droite de calibration de l'AAS dont le coefficient de corrélation est de 0,99 ; cette méthode pourrait être développée et validée pour servir au dosage dans le cadre d'une amélioration. Par ailleurs la recherche des métaux lourds a montré des résultats conformes lors des deux études, si on se réfère à la PCS. Les autres tests d'identification ont concerné la recherche du fer, des sulfates, des oxalates, du dioxyde de soufre et les substances facilement carbonisables ; dont les résultats étaient tous conformes à la norme. Un autre aspect porte sur les taux de cendres et les taux de perte en eau. Là également les résultats trouvés étaient de 0,049 et 0,04% pour les cendres de l'AAS ; 5,03 et 7,02% pour les pertes à la dessiccation de l'amidon et le talc.

Les résultats ainsi trouvés lors des essais de contrôle de ces matières premières confirment la qualité des comprimés d'acide acétylsalicylique renfermant ces produits. Cela implique que l'UMPP produits des médicaments dont les effets thérapeutiques ne sont pas à discuter.

VI.2. Recommandations

Au vu des résultats obtenus, nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Au Ministère de l'industrie et du commerce

- ✓ De doubler d'efforts dans l'accompagnement de l'usine dans sa phase de relance après des années de rupture de certains médicaments qui étaient fabriqués ;

❖ Au Ministère de la santé

- ✓ D'exhorté les grossistes, les officines et les structures de santé à la valorisation et à la vulgarisation des médicaments localement produits par l'UNPP-sa ;

❖ A la Direction de l'UMPP-sa

- ✓ D'envisager la fabrication des dosages de 100mg et 250mg de l'acide acétylsalicylique puis que ce médicament reste le produit phare de l'usine ;
- ✓ D'aller vers les méthodes de contrôle encore plus sophistiquées (Spectrophotométrie, HPLC) pour les essais de l'acide acétylsalicylique.

REFERENCES

VIII- REFERENCES

1. **ONGOIBA. M. A. A.** Etude comparative de la production de l'UMPP avec les importations des médicaments génériques. Thèse de Pharmacie 87 pages. Bamako, Mali : 2014.
2. **SAMAKE, M.** Problématique d'un changement de conditionnement (Pilulier/Blister) des produits pharmaceutiques, cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. Thèse de Pharmacie 74 pages. Bamako, Mali : 2006.
3. **WANE M. B.** Evaluation de la production et de la commercialisation de l'acide acétylsalicylique comprimé 500mg à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) du 1^{er} janvier au 31 décembre 2021. Thèse de Pharmacie 87 pages. Bamako, Mali : 2023. 70p.
4. « L'aspirine », Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pharmacologie/l-aspirine> (consulté le 05 mars 2024).
5. Le médicaments <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu'est-ce-qu'un-medicament>. Publié le 13/06/16 mise à jour 16.03.22
6. **ANSM.** Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Juillet 2013)
7. **Souhel Moulaye.** Analyse de la prescription des anti inflammatoires non stéroïdiens dans le centre de sante de référence de de la commune iii du district de bamako. Thèse de Pharmacie. 2009. 70 p.
8. **Angiolillo, Dominick J. et al.** « Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a novel phospholipid aspirin formulation. » *Clinical Pharmacokinetics* 61.4 (2022) : 465-479.
9. **Mme Sihem Benali.** Validation d'une méthode de dosage de l'aspirine dans les comprimés de 500 mg. Mémoire de master en chimie. 2012
10. **Olmsted III, John A.** "Synthesis of aspirin: A general chemistry experiment." *Journal of chemical education* 75.10 (1998): 1261
11. **Patrono, Carlo.** "Aspirin as an antiplatelet drug" *New England journal of Medicine* 330.18 (1994) 1287-1294.
12. **Ardekian, Leon, et al.** "Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures?." *The Journal of the American Dental Association* 131.3 (2000): 331-335.

13. J.R. Vane, R.M. Botting. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 110 (2003) 255–258.

14. Lecchi, Marzia, et al. “Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches.” *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 10.10 (2014) : 1381-1395.

15. Tembely. A. Contrôle qualité des médicaments produits au Mali. Thèse en pharmacie 76 pages. Bamako.Mali :2020

16. Projet de règles de bonne pratique à l’usage des fabricants : Production et contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques. 1968. EB41/38.P Annexe p2-3.

17. Salako, Q., E. O. Fadiran, and W. O. A. Thomas. “Detection and determination of salicylic acid impurity in aspirin tablet formulations by high performance liquid chromatography.” (1989).

18. Bunaciu, Andrei A., Hassan Y. Aboul-Enein, and Șerban Fleschin. “FT-IR Spectrophotometric analysis of acetylsalicylic acid and its pharmaceutical formulations.” *Canadian journal of Analytical sciences and spectroscopy* 51.5 (2006): 253-259.

19. Weksler, banette B., et al. “Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. ” *New England journal of Medicine* 308.14 (1983) : 800-805.

20. ROUESSAC. A, ROUESSAC. F, Techniques instrumentales d’analyse chimique. DUNOD. Paris 2011. 155p.

21. Togola. N. Etude de stabilité des comprimés sous blister de l’UMPP : cas du paracétamol et du chloramphénicol. 2009.69.P. Bamako. Mali

22. CORBEIL. F. Validation d’une méthode d’analyse. Institut National de Santé Publique. Québec. 2023. 21p.

23. Samaké L. prescription des anti-inflammatoires au niveau d’un Centre de Santé Communautaire, cas de l’ASACOMA. Thèse de pharmacie, Bamako FMPOS 2002. Ages. Bamako, Mali : 2010.

24. Jacques Cavezzan, Didier Tanguy et Henri Leblanc. Le développement de comprimés pharmaceutiques : un exemple de recherche multidisciplinaire. *Actualité chimique – juin 2005 – n° 287.* 41p.

25. Inspectorat de la DGPSA. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrications. Edition 2002

26. AIACHE. J.M., CARDOT J.M, Initiation à la connaissance du médicament, Elsevier, 2012., 233p

27. **UMPP sa.** Critère de qualité des produits pharmaceutiques. Bamako. Mali. 184p.
28. **UMPPsa.** Annexe du critère de qualité des produits pharmaceutiques. Bamako. 154p

ANNEXES

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KANTE

Prénom : Fanta

Date et lieu de naissance : 28/11/1998

Pays : MALI

Contact : +223 75 07 62 92

Adresse e-mail : fantasissoko02@gmail.com

Titre de la thèse : Etude de la Qualité des Matières Premières de l'AAS comprimés 500 mg à l'UMPP-SA.

Année universitaire : 2024-2025

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : bibliothèque de la Faculté de Pharmacie (FAPH)

Secteur d'intérêt : Contrôle Qualité des médicaments

RESUME :

Introduction : Les coûts d'acquisition des médicaments, représentent pour la population malienne, une dépense qui pèse de plus en plus lourde sur les budgets de l'état et des ménages. En tenant compte de ces difficultés, il s'avère nécessaire pour un pays comme le nôtre de fabriquer les médicaments essentiels accessibles à moindre coût. D'où l'initiative de la création de l'UMPP-SA par les autorités Maliennes. Parmi les médicaments fabriqués par cette usine, figure l'AAS comprimé. Un antalgique antipyrétique et anti-agrégants-plaquettaires faisant l'objet du présent travail.

Objectif général : Etudier la qualité des matières premières de l'Acide acétylsalicylique (AAS) comprimé 500 mg fabriquée à l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale prospective et rétrospective qui s'est déroulée dans la période allant de février 2024 à Janvier 2025. Nous avons fait recours aux méthodes de dosage spectrophotométrique, de dosage volumétrique et de caractérisation.

Résultats : nous avons pu élaborer une droite de calibration de l'AAS dont le coefficient de corrélation est de 0,99. Les taux de conformité obtenus lors du dosage volumétrique varient de 97% à 100% avec des moyennes respectives de 97,86% et 99,85%. Les taux de cendres et les taux de perte en eau trouvés étaient de 0,049 et 0,04% pour les cendres de l'AAS ; 5,03 et 7,02% pour la perte à la dessiccation de l'amidon et le talc.

Mots clés : Qualité ; Matière Première ; A.A.S.

RESULTATS D'ANALYSE DES PRODUITS FINIS

Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

Date _____

Produits d'essai

Lot N°

Norme

Fondement d'analyse

RAPPORT D'ANALYSE DES ADJUVANTS
Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

Date :

Nom de produit		N° de certificat :		Fondement d'analyse	
Lot N° :		Nom de fabricant :		Quantité	

CARACTÈRES :

Identification :

Densité :

Pouvoir rotatoire spécifique :

Point de fusion :

Réaction spécifique :

Essai :

Dosage

Vérifié par :
laxy A15

Enregistré par :

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 les actes criminels.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. 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 !