

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

FAPH

Année universitaire : 2023-2024

Thèse N°.....

THESE

**EVALUATION DE LA QUALITE DU PARA-
ACETYLAMINOPHENOL, DE L'AMIDON DE MAÏS ET
DOSAGE DU PARACETAMOL COMPRIME 500 MG
A L'UMPP-SA**

Présentée et soutenue publiquement le 28/02/ 2025 devant la faculté de Pharmacie par :

M^{me}. Chatou SIDIBE

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

JURY :

Président : M. Sékou BAH, *Professeur*
Membres : M. Adama DENOUE, *Maître de Conférences*
M. Djibril dit Yoro TOURE, *Pharmacien*
Co-directeur : M. Madani MARIKO, *Maître de Conférences*
Directeur : M. Hamadoun Abba TOURE, *Maître de Conférences*

FACULTE PHARMACIE

LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

➤ **ADMINISTRATION**

Doyen : M. Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : M. Issaka SAGARA, Directeur de recherches

Secrétaire principal : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : M. Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

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

➤ **PROFESSEURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Coumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
9	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
10	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
12	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
13	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
14	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
2	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
3	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
4	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
5	Djakaridia	TRAORE	Assitant	Hématologie
6	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
7	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Alou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliqu
11	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière

2	Mahamane	HAIDARA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie
---	----------	---------	-----------------------	----------------

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie

2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER
---	---------------	-------	-----------------------	--------------------------

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

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

DEDICACES

*Au **Prophète Mohamed** paix et salut sur lui, de nous avoir montré la voie de la guidance.*

C'est avec une très grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce modeste travail : A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage afin que je puisse accomplir toute mes années d'étude.

A mon père feu Baba Sidibé

Mon cher papa, tu m'as été trop tôt arraché mais tu vis à travers chacun de nous grâce aux valeurs que vous nous avez inculquées. Je suis fier de l'héritage que tu m'as laissé à travers mes frères et sœurs à savoir, la bonté, la droiture, l'honnêteté, la dignité et surtout les valeurs religieuses islamiques. Ce rêve d'être pharmacienne est inspiré de toi et j'espère être à la hauteur. Je te serais reconnaissant à travers mes prières. Que le tout puissant t'accorde sa grâce. Amen !

A ma mère Maman Sidibé

Mère, ton souci constant pour notre réussite fait de toi une mère exemplaire, tes bénédictions, tes sacrifices, tes conseils m'ont toujours accompagné.

A toi qui m'as tout donné sans compter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui grâce à ton amour, ta patience et tes innombrables sacrifices. Que ce modeste travail, soit pour toi une petite compensation et reconnaissance envers ce que tu as fait d'incroyable pour moi. Merci MAH.

Qu'Allah te protège et te donne une longue vie.

REMERCIEMENTS

Le cursus d'un travail de longue durée s'achève avec ces quelques mots, qui m'ont apporté une expérience plus que fructueuse 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 ce document.

Mes remerciements vont tout d'abord à Allah le tout puissant, le miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent de m'avoir donné la force et les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail. Continuez de nous bénir et de nous assister pleinement dans tout ce que nous entreprendrons., Au corps professoral de la FAPH, pour les efforts consentis à notre formation.

A mes enseignants

Depuis le primaire jusqu'à la fin de mes études universitaires, je remercie ces hommes et femmes qui ont contribué à ma formation. Merci d'avoir partagé vos connaissances.

A mes camarades de la 15^{ème} promotion du numéris clausus

Les moments de joie et tristesse que nous avons vécu ensemble durant ces longues années sont désormais un souvenir inoubliable pour moi. Merci à tous pour la vie familiale que nous avons partagée.

A mes frères et sœurs : Kalilou, Mamari, Issouf Adama, Mamadou, Mariam, Fanta, Adiaratou, Maimouna, Mahtio, Assa.

Vous avez été comme un père pour moi, à travers vos conseils et vos attachements à mes études. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

A tous les Membres de la Famille SIDIBE pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A mes sœurs et amies : Fatoumata Sylla, Fatoumata Dicko Koita, Mariam Bakayoko, Sohoie Touré

Merci à vous pour votre amour, vos conseils, vos encouragements, qui m'ont beaucoup motivé pendant la réalisation de ce document, qu'Allah vous récompense par la meilleure des récompenses.

A Dr Sory Abdrahamane Diallo

C'est une chance pour moi de vous avoir rencontrée dans ma carrière socio-professionnelle. Vous avez fait de moi votre fille. Vos encouragements quotidiens m'ont motivé et m'ont donné la force d'aborder chaque étape de mon cursus universitaire. Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

A la promotrice et à tout le personnel de la pharmacie du souvenir

Vous m'avez accueilli à bras ouverts et vous m'avez initié au métier de pharmacienne d'officine. Merci pour votre professionnalisme et votre considération.

A tout le personnel de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA), particulièrement à : M. Sidi Mohamed Haidara, M. Abdoulaye Diarra, DR Djibril dit Yoro Touré

Votre participation à ce travail a été plus que capitale, Vous avez partagé avec moi votre expérience dans le contrôle qualité des médicaments. C'est une fierté pour moi d'avoir participé au contrôle qualité des matières premières, des produits semi-finis et des produits finis. Recevez mes sincères remerciements.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Sékou BAH

- ↳ Professeur titulaire de pharmacologie et de pharmacognosie à la FMOS et FAPH ;
- ↳ Doyen de la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;
- ↳ Membre du comité technique de pharmacovigilance.

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques et humaines, votre grande pédagogie (à transmettre vos connaissances) et vos qualités de chercheur font de vous un maître admiré de tous.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estime et de reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Dr. Djibril dit Yoro TOURE

- ↪ Docteur en pharmacie ;
- ↪ Chef de division de production à l'UMPP-SA ;
- ↪ Chargé de l'encadrement des étudiants stagiaires en pharmacie à l'UMPP-SA ;
- ↪ Ancien chef de la division approvisionnement et commercialisation à l'UMPP-SA ;
- ↪ Ancien chef de la chaîne de production des comprimés à l'UMPP-SA ;
- ↪ Ancien chef du service de la programmation de la production à l'UMPP-SA ;
- ↪ Secrétaire administratif du Conseil National de l'Ordre des pharmaciens 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.

Cher maître

Nous nous réjouissons de la confiance que vous avez placée en nous, en nous acceptant de juger ce travail. Votre respect et votre amour pour le travail bien fait ont forcé en nous estime et admiration. Vous êtes pour nous un modèle de simplicité, de courtoisie et de cordialité. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et soyez rassuré de notre attachement.

A notre Maître et Juge

Pr. Adama DENOUE

- ↪ Docteur en pharmacie ;
- ↪ Diplômé (PhD de pharmacognosie) de l'université de Jos (Nigeria) ;
- ↪ Diplômé (Master en pharmacognosie) l'université de Lomé (Togo) ;
- ↪ Maître de Conférences Agrégé de pharmacognosie des universités du CAMES ;
- ↪ Enseignant-Chercheur à la FAPH de l'USTTB ;
- ↪ Secrétaire Général de la Société Malienne de phytothérapie (SMP) ;
- ↪ Lauréat du 2^{ème} prix de la meilleure communication du Groupe Thématique : Substances biologiquement actives des 23^{ème} journées scientifiques annuelles de la SOACHIM (2023) ;
- ↪ Lauréat du prix CEDEAO jeune chercheur dans le domaine des plantes médicinales du CIPO 2012.

Cher maître

Vous avoir comme membre du Jury constitue pour nous un grand honneur. Vos critiques et vos suggestions ont largement contribué à renforcer la qualité de ce travail. Votre rigueur, votre désir permanent de perfectionnement dans tout travail scientifique font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous. Recevez cher maître notre gratitude et nos sincères reconnaissances.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr. Madani MARIKO

- ↳ Enseignant chercheur ;
- ↳ Master en Chimie Physique ;
- ↳ Master en Analyses Physicochimiques et Management de la Qualité des Produits de Santé et des Aliments ;
- ↳ Maître de conférences en Chimie analytique et Bromatologie.

Cher maître

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques. Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à notre travail mais aussi la démarche scientifique par laquelle vous avez conduit ce travail en nous proposant un stage dans votre service dès notre premier contact. Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse

Pr. Hamadoun Abba TOURE

- ↳ Enseignant chercheur ;
- ↳ Maître de conférences Agrégé en Chimie analytique et Bromatologie des Universités du CAMES ;
- ↳ Ancien Chef de DER des sciences du médicament à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB.
- ↳ Directeur du laboratoire de Chimie analytique et Bromatologie de la FAPH.

Cher maître

C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de diriger mes travaux de thèse. Votre amour pour la profession, votre souci du travail bien fait, votre engagement pour nous procurer une bonne formation, votre simplicité, votre disponibilité, vos qualités d'homme de science très méthodique, font de vous une référence et un exemple à suivre. Cher maître trouvez en ces quelques mots notre reconnaissance pour toutes les connaissances transmises.

Que Dieu vous bénisse et vous protège

SIGLES ET ABREVIATIONS

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

DCI : Dénomination Commune Internationale

DG : Directeur Général

DGA : Directeur Général Adjoint.

H₂S : Sulfure d'Hydrogène.

NaOH : Hydroxyde de Sodium.

P C S : Pharmacopée Chinoise Standard.

UMPP-SA : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques-Société Anonyme.

PPN : Politique pharmaceutique Nationale.

ME : Médicaments Essentiels.

L_D : Limite de Détection.

L_Q : Limite de Quantification.

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé.

ISO : International Organization for Standardization.

CNT : Conseil National de Transition

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique du para-acétylamino-phénol	9
Figure 2 : Paracétamol 500 mg UMPP-SA	9
Figure 3 : Photographie du bloc des chaînes de production de l'UMPP-SA.	22
Figure 4 : Photographie du fusiomètre.	27
Figure 5 : Photographie de l'essai d'identification 1.....	28
Figure 6 : Photographie de l'essai d'identification 2.....	28
Figure 7 : Image du pH-mètre	29
Figure 8 : Photographie de l'essai de la limpidité et de la coloration.	29
Figure 9 : Photographie de l'essai de la caractérisation des chlorures.	30
Figure 10 : Photographie de l'essai des sulfates.....	30
Figure 11 : Photographie de l'essai du para-aminophénol.....	31
Figure 12 : Photographie de l'essai des métaux lourds	31
Figure 13 : Photographie des essais du fer.....	33
Figure 14 : Spectre d'absorption de la molécule de paracétamol	37
Figure 15 : Droite d'étalonnage du paracétamol.	37

Liste des tableaux

Tableau I : Différentes classes d'antalgiques.....	7
Tableau II : Application de la droite d'étalonnage aux essais du principe actif (paracétamol).....	38
Tableau III : Application de la droite d'étalonnage aux essais des granulés de paracétamol	38
Tableau IV : Application de la droite d'étalonnage aux essais de dissociabilité du paracétamol comprimé 500 mg.....	39
Tableau V : Taux de conformité des essais du principe actif (paracétamol)	39
Tableau VI : Détermination du point de fusion	39
Tableau VII : Taux de conformité des essais des résidus calcinés et de la perte en eau	40
Tableau VIII : Test de recherche des chlorures, des sulfates, du para-aminophénol et la limpidité. ..	40
Tableau IX : Essai d'identification au trichlorure de fer et du naphtynol.....	40
Tableau X : Caractères organoleptiques, métaux lourds et solubilité du paracétamol.....	41
Tableau XI : Caractères organoleptiques ; test de solubilité et recherche du fer.....	41
Tableau XII : Taux de conformité des essais des résidus calcinés et de la perte en eau	41
Tableau XIII : Test de conformité des essais de l'acidité et du dioxyde de soufre	42
Tableau XIV : Répartition des matières premières en fonction du pays d'origine.....	42
Tableau XV : Répartition des essais de contrôle du paracétamol (matière première) selon les taux de conformité	43
Tableau XVI : Répartition des tests de la qualité de l'amidon de maïs selon les taux de conformité .	43
Tableau XVII : Répartition des tests du L- HPC selon les taux de conformité.....	44
Tableau XVIII : Répartition des tests de la dextrine selon les taux de conformité	44
Tableau XIX : Répartition des tests du stéarate de magnésium selon les taux de conformité.....	45
Tableau XX : Répartition des tests du sulfo-urée selon les taux de conformité	45
Tableau XXI : Répartition des tests effectués sur le lauryl-sulfate de sodium selon les taux de conformité	46

Sommaire

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
1. GENERALITES	5
1.1 Médicament	5
1.1.1 Définition	5
1.1.2 Composition d'un médicament	5
1.1.3 Origine des médicaments	5
1.1.4 Dénomination des médicaments	6
1.1.5 Différents types de médicaments	6
1.1.6 Médicament à effet antalgique	7
1.1.7 Composition de la formulation à base de paracétamol 500 mg UMPP.SA	10
1.2 Notions de qualité	14
1.2.1. Qualité	14
1.2.2. Contrôle de qualité	14
1.2.3. Bonne Pratique de Fabrication (BPF)	14
1.2.4. Bonne Pratique de Laboratoire (BPL)	14
1.2.5. Assurance qualité	15
1.2.6. Pharmacopée	15
1.3 Méthodes de contrôles	15
1.3.1. Méthodes qualitatives	15
1.3.2. Méthodes quantitatives	17
2. METHODOLOGIE	20
2.1. Cadre d'étude	20
2.2. Type et période d'étude	25
2.3. Population d'étude	25
2.4. Échantillonnage	25
2.5. Technique de collecte de données	26
2.6. Matériel et méthodes	26
2.7. Méthodes d'analyse utilisées	27
2.7.1. Analyse qualitative	27
<i>a) Contrôle qualitatif du paracétamol (para-acétylaminophénol)</i>	27
<i>b) Contrôle qualitatif de l'amidon de maïs</i>	32
2.7.2 Analyse quantitative	34
2.8. Saisie et analyse des données	35

2.9. Aspects éthiques	35
3. RESULTATS	37
3.1. Etude prospective	37
3.2. Etude rétrospective	42
4. ANALYSES ET DISCUSSION	48
4.1. Etude prospective	48
4.1.1. Validation de la méthode spectrophotométrique	48
4.1.2. Performances analytiques	49
4.1.3. Conformité des intrants	49
4.2. Étude rétrospective	50
4.2.1. Analyse comparative des contrôles historiques	50
5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	53
6. REFERENCES	55
ANNEXES	xiii
Rapport des constantes d'analyse	xiii
Fiche signalétique	xv
SERMENT DE GALIEN	xvi

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'un des facteurs importants pour résoudre les problèmes actuels de santé dans les pays en développement est la capacité pour ces pays de s'approvisionner ou de fabriquer des médicaments essentiels en DCI. Cela pourrait permettre à la population de se procurer des médicaments à moindre coût pour répondre efficacement aux besoins de santé publique. C'est dans ce souci qu'il est important de noter le rôle joué par l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA). Elle est la première grande industrie pharmaceutique du Mali qui déploie d'énormes efforts considérables pour produire certains médicaments essentiels facilement accessibles [1].

Le paracétamol est l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus utilisés dans le monde entier, en raison de son efficacité, de sa sécurité relative et de sa disponibilité en vente libre. De sorte que le contrôle de la qualité de ses matières premières est crucial pour garantir l'efficacité thérapeutique et la sécurité des patients. On peut y ajouter aussi la possibilité d'empêcher les fraudes. Cependant, le choix et la qualité des matières premières (fabricants, fournisseurs) sont d'importances majeures pour garantir la qualité des médicaments mis sur le marché. Mais également celui des outils et des méthodes d'analyse s'avère aussi important.

L'industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé dans toutes les régions du monde. Elle représente le secteur économique regroupant à la fois les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments au compte de la médecine humaine et animale. Ces activités sont exercées dans les laboratoires pharmaceutiques et par les pharmaciens, les chimistes, les biologistes... [2].

Selon les résultats des travaux de recherche de l'OMS effectués en 2017, un dixième parmi les médicaments retrouvés en circulation dans les pays à revenu faible est, soit de qualité inférieure, soit falsifié. Cela sous-entend que ces médicaments de mauvaise qualité pris par les patients ne peuvent ni prévenir, ni traiter avec efficacité les maladies ciblées. Or, les produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés peuvent être à l'origine de très graves complications des maladies voire même des décès [3].

La production de médicaments est soumise à de nombreuses réglementations sous la surveillance étroite des Agences Réglementaires comme l'inspection de la santé. Le but étant d'assurer une qualité suffisante du produit en vue d'une bonne gestion et l'harmonisation de ce secteur à un niveau de qualité requise à l'échelle nationale et internationale. D'où un défi à

relever par le monde médical et particulièrement toutes les entreprises fabricant les médicaments [4].

C'est dans ce contexte que le présent travail se place et a été effectué au sein de l'UMPP.SA, plus précisément au laboratoire de contrôle qualité de cette usine. Ce laboratoire a pour mission essentielle, le contrôle approfondi des matières premières dès la réception pour déceler des éventuelles non-conformités avant de leur mettre à la disposition des chaînes de production. Il assure également le contrôle en cours et en fin de fabrication.

Dans l'optique d'une amélioration continue des activités de contrôle qualité analytique de la substance active et des excipients du paracétamol comprimé à l'UMPP SA, cette étude a été initiée. Elle a pour but d'une part, optimiser les méthodes et outils d'analyse de contrôles qualités afin d'évaluer les résultats issus de ces méthodes lors du contrôle des matières premières du paracétamol comprimé 500 mg et d'autre part, mettre en évidence la conformité des substances testées par rapport à la pharmacopée utilisée.

OBJECTIFS

a) Objectif général

Evaluer la qualité des matières premières, de produits finis et semi-finis de la formulation du paracétamol comprimé 500 mg, fabriqué à l'UMPP-SA.

b) Objectifs spécifiques

1. Déterminer la longueur d'onde d'absorption et le domaine de linéarité de la méthode de dosage spectrophotométrique du principe actif ;
2. Déterminer les taux de principe actif dans les granulés et les comprimés ;
3. Identifier les caractéristiques physico-chimiques du principe actif et l'amidon de maïs selon la Pharmacopée chinoise standard,
4. Répertorier et analyser les anciens résultats de contrôle des matières premières du paracétamol comprimé 500 mg de l'UMPP-SA.

GENERALITES

1. GENERALITES

1.1 Médicament

1.1.1 Définition

« 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 être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou 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].

1.1.2 Composition d'un médicament

Un médicament est composé d'un ou de plusieurs principe(s) actif(s) et des excipients.

1.1.2.1. Principe actif

Le principe actif est une substance qui entre dans la composition d'un médicament et qui est responsable de ses propriétés thérapeutiques. Pour un médicament, il est d'origine animale, végétale, ou synthétique. Cette substance active est douée d'une ou de plusieurs propriétés pharmacologiques se traduisant par un effet thérapeutique (curatif ou préventif) précis dans l'organisme par un mécanisme d'action caractéristique [6].

1.1.2.2. Excipient

L'excipient désigne toute substance chimique autre que le principe actif présente dans une formulation médicamenteuse. Il n'a aucune activité pharmacologique recherchée. Les excipients servent à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament. Ces excipients permettent ainsi une dissolution correcte et conditionnent l'aspect du médicament (sa couleur, son goût) [7].

1.1.3 Origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments peuvent être regroupés en trois catégories :

- **Source naturelle** : Dans ce cas, les principes actifs sont isolés à partir du règne animal, végétal ou minéral.
- **Source semi-synthétique** : Dans ce groupe, le médicament est en général une association de substances naturelles et de substances chimiques synthétisées.

- **Source synthétique** : C'est une molécule nouvelle non retrouvée dans la nature et ne dérivant d'aucune substance naturelle ; uniquement obtenue par synthèse organique.

1.1.4 Dénomination des médicaments

Chaque médicament a un nom chimique, une Dénomination Internationale Commune (DCI) et un nom commercial.

- **Nom chimique** :

Le nom chimique ou nom scientifique correspond à la nomenclature issue de la formule chimique du principe actif.

Exemple : para-acétylaminophénol, acide acétylsalicylique.

- **Dénomination Commune Internationale (DCI)** :

La DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Elle remplace la dénomination chimique souvent trop longue pour un usage courant.

Exemple : paracétamol pour para-acétylaminophénol.

- **Nom commercial** :

Le nom commercial ou nom de marque (nom de fantaisie) est choisi par le fabricant du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

Exemple de quelques spécialités du paracétamol : Dafalgan[®], Doliprane[®], Efferalgan[®], Dolko[®], Panadol[®] ...

1.1.5 Différents types de médicaments

1.1.5.1 Princeps ou spécialité

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et cela pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'Autorisation de la Mise sur le Marché (AMM).

Un médicament original ou princeps est un médicament découvert par un laboratoire qui en garde l'exclusivité. Après plusieurs années, d'autres laboratoires ont le droit de produire un

médicament identique à ce princeps : Fabriqué avec la même molécule, ce médicament est appelé générique [8] .

1.1.5.2. Générique

On appelle médicament générique tout médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament original qui n'est plus protégé par un brevet, qui est déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale (DCI) suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale [9].

Il est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé spécialité de référence, médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public. Le générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs ainsi que la même forme pharmaceutique que le princeps ; avec la même efficacité thérapeutique et la même biodisponibilité. Il est soumis aux mêmes conditions de prescription que les médicaments princeps [10].

1.1.6 Médicament à effet antalgique

1.1.6.1. Définition

Un antalgique est un médicament utilisé en médecine dans le traitement de la douleur. Ces antalgiques sont classés par l'OMS en trois paliers selon l'intensité de la douleur [11].

1.1.6.2. Classification des antalgiques selon l'OMS

La classification de l'OMS regroupe les antalgiques en 3 niveaux selon l'intensité de la douleur.

Tableau I: Différentes classes d'antalgiques

Paliers	Zone d'action	Intensité de la douleur
I	Antalgiques périphériques	Douleurs légères à moyennes
II	Antalgiques centraux faibles	Douleurs à moyennes intenses
III	Antalgiques centraux forts	Douleurs très intenses voire rebelles

Ainsi le paracétamol fait partie de cette grande famille des antalgiques et précisément du palier

I

1.1.6.3. Présentation du paracétamol

a. Historique

Le paracétamol est utilisé au quotidien pour traiter la fièvre ainsi que la douleur. Il a été découvert par hasard à la fin du XIX^{ème} siècle, et ce n'est que 60 ans plus tard que sa commercialisation débute tout d'abord aux Etats-Unis en 1955, puis en France deux ans plus tard [12].

Sa découverte découle d'une erreur d'approvisionnement ! En effet, deux médecins strasbourgeois qui étudiaient l'effet du naphthalène comme antiparasitaire, se trouvèrent en rupture de naphthalène. Afin de poursuivre leurs études, ils décidèrent alors de passer une commande chez un pharmacien de la ville. C'est à leur grande surprise qu'ils constataient que ce « naphthalène » ne présentait aucune propriété antiparasitaire. Ils testèrent alors ce produit et découvrirent les propriétés antipyrétiques de cette molécule, qui s'avéraient être de l'acétanilide et non du naphthalène. L'acétanilide donna naissance à deux molécules, la phénacétine et le paracétamol [12].

L'oubli et la redécouverte :

En 1893, un médecin compara l'efficacité et la toxicité de ces deux molécules. Selon lui, le paracétamol était beaucoup plus toxique pour le rein que la phénacétine, ce qui ramena le paracétamol aux oubliettes. Or, dans les années cinquante, on observa une augmentation importante de cas d'insuffisance rénale chronique chez les utilisateurs réguliers de phénacétine.

Après cela, les recherches reprirent et notamment sur le paracétamol. Ses propriétés antalgiques et antipyrétiques sont alors confirmées ainsi que sa bonne tolérance pour le rein. La phénacétine fut immédiatement retirée du marché, ainsi le paracétamol obtient son autorisation de mise sur le marché précisément en 1955 [12].

b. Définition

Le paracétamol est une substance active d'un certain nombre de médicaments formulés dont celle de l'UMPP-SA doués d'effets antalgiques et antipyrétiques non salicylés bien avérés. C'est un antalgique de référence couramment utilisé dans la prise en charge des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Le paracétamol ou N-(4-Hydroxyphényl) acétamide (Figure 1), a une formule brute de $C_8H_9NO_2$ et une masse molaire de 151,2 g/mol.

Il est représenté par la structure chimique ci-dessous.

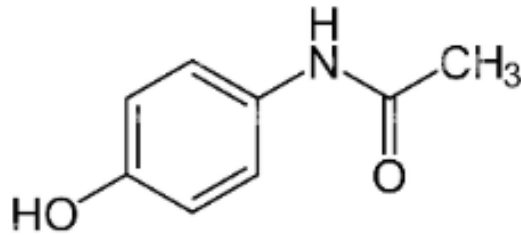


Figure 1 : Structure chimique du para-acétylaminophénol

c. Formulations à base de la molécule du paracétamol

Les médicaments sont généralement présentés sous deux types à savoir les spécialités et les DCI ; le paracétamol ne fait pas exception à cette règle comme évoqué antérieurement. Ainsi, ces noms de fantaisie sont attribués par chaque fabricant.

Exemples spécialités du paracétamol :

- Doliprane® (Laboratoire Sanofi) ;
- Efferalgan® (Laboratoire UPSA).

Comme exemples de DCI, nous avons la formulation de l'UMPP-SA qui se présente sous forme de boîte de 2400 comprimés en plaquette (Fig 2) de 12 comprimés.



Figure 2 : Paracétamol 500 mg UMPP-SA

1.1.7 Composition de la formulation à base de paracétamol 500 mg UMPP-SA

Les comprimés de paracétamol 500 mg sont composés d'un principe actif et six excipients.

1.1.7.1. Principe actif :

Para-acétylaminophénol ou N-(4-hydroxyphényl) acétamide

Formule moléculaire : $C_8H_9NO_2$

Description :

Le paracétamol est un composé organique se présentant généralement sous forme de poudre cristalline blanche. Ce principe actif utilisé à l'UMPP-SA provient de fournisseurs certifiés conformes aux normes de la Pharmacopée Chinoise Standard (PCS).

Propriétés physicochimiques :

- Point de fusion : 168-172°C
- Solubilité : le produit est faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol mais également dans la plupart des solvants organiques.
- Pureté : pour une préparation galénique, la pureté requise est généralement comprise entre 98 et 102% selon les normes de la Pharmacopée Chinoise standard.

1.1.7.2. Excipients :

a. Dextrine

Nom chimique : La dextrine est un Polymère de glucose utilisé comme liant dans certaines formulations.

Formule moléculaire : Elle répond à la formule brute suivante : $(C_6H_{10}O_5)_n$

Description :

C'est un polysaccharide obtenu par hydrolyse partielle de l'amidon et se présente sous forme de poudre blanche à légèrement jaune. Elle est utilisée comme liant et agent de charge dans les comprimés permettant d'améliorer la texture et la compressibilité des granulés.

Propriétés physico-chimiques :

Solubilité : Ce produit est Soluble dans l'eau et se présente sous une forme amorphe ou légèrement cristalline.

b. Amidon de maïs

L'amidon de maïs est extrait du caryopse de *Zea mays* L, (Poaceae). C'est une poudre de couleur blanche à faiblement jaunâtre, insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96% [13].

Il est utilisé comme substance permettant d'augmenter la quantité de préparation afin de donner la forme voulue aux comprimés. Il joue aussi le rôle de liant, de lubrifiant et de mouillant dans la production de produits pharmaceutiques.

c. L-HPC

Nom chimique : Cellulose hydroxy propyl

Formule moléculaire : Variable, basée sur la substitution de groupes hydroxypropyles sur une chaîne de cellulose.

Description : La L-HPC est une cellulose modifiée par substitution de groupement hydroxypropyles. Elle se présente sous forme de poudre blanche ou légèrement jaunâtre.

Fonction : Elle est utilisée comme liant et agent de désintégration dans les comprimés. Elle améliore la cohésion et la désintégration des comprimés dans le tractus gastro-intestinal.

Propriétés physico-chimiques :

- Solubilité : Elle est soluble dans l'eau.
- Viscosité : Sa viscosité varie en fonction du degré de substitution.

d. Sulfo-urée

Nom chimique : Soufre d'urée.

Formule moléculaire : $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$.

Description : La sulfo-urée est un composé organique contenant un atome de soufre et une molécule d'urée. Elle est utilisée dans la formulation des comprimés pour améliorer la solubilité et la stabilité du principe actif.

Propriétés physico-chimiques : La sulfo-urée est soluble dans l'eau.

e. Lauryl-sulfate de sodium

Nom chimique : Dodécylsulfate de sodium.

Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$.

Description : Le lauryl-sulfate de sodium est un tensioactif anionique couramment utilisé dans les formulations pharmaceutiques. Il se présente sous forme de poudre ou de granules blancs. Il est utilisé comme mouillant et solubilisant pour améliorer la dissolution du principe actif dans les préparations.

Propriétés physico-chimiques : Il est soluble dans l'eau et son point de fusion varie entre 204-207°C.

f. Stéarate de magnésium

Nom chimique : Acide octadécanoïque.

Formule moléculaire : $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$

Description : Le stéarate de magnésium est un sel obtenu à partir du magnésium et de l'acide stéarique. IL se présente sous forme de poudre blanche et fine.

Fonction : Ce produit joue le rôle de lubrifiant dans la production de comprimés, il aide aussi à prévenir l'adhérence du mélange de poudre aux machines de compression.

Propriétés physico-chimiques : Il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques avec un point de fusion d'environ 88 à 92°C.

1.1.7.3. Indications thérapeutiques

Les effets biologiques de cette molécule (antalgique et antipyrétique), ainsi que sa tolérance poussent les médecins à prescrire ses formulations dans le traitement de certaines maladies comme le paludisme, la grippe, la menstruation ; présentant les symptômes suivants :

- ✘ Maux de tête ;
- ✘ Douleurs ;
- ✘ Courbatures ;
- ✘ Cycle douloureux ;
- ✘ Fièvre.

1.1.7.4. Contre-indication

Les médicaments formulés à base de paracétamol sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en raison de son métabolisme qui est purement hépatique. Ces médicaments sont aussi déconseillés en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

1.1.7.5. Posologie et voie d'administration

Les comprimés de 500 mg, comme ceux fabriqués à l'UMPP-SA sont réservés à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg soit environ 8 ans et plus.

Posologie :

- Pour l'adulte la dose recommandée est de deux comprimés de 500 mg par prise. Cette dose peut être renouvelée en cas de besoin au bout de 4 heures. Par ailleurs, il est généralement déconseillé d'aller au-delà de 3g de paracétamol par jour, soit six comprimés de 500 mg par 24 heures.

- Dans le cas précis des enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), cette posologie est d'un comprimé de 500 mg par prise, renouvelable si besoin au bout de chaque six heures sans dépasser quatre comprimés dans les 24 heures.

Voie d'administration : Les formulations sont en générale administrées par voie orale, parentérale et rectale. Ainsi, pour le paracétamol formulé à l'UMPP-SA (500 mg sous forme de comprimé) est alors administré uniquement par voie orale.

1.1.7.6. Effets indésirables

Dans certains cas rares : Il est possible que survienne une éruption ou une rougeur cutanée donc des manifestations allergiques entraînant un brusque enflément du visage et du cou ; voire même un malaise brutal avec chute de la pression artérielle. Exceptionnellement, des modifications biologiques peuvent être observées nécessitant un contrôle du bilan sanguin dont les résultats montrent des chutes des taux de plaquettes se traduisant par des saignements de nez ou des gencives.

1.1.7.7. Mécanisme d'action du paracétamol

Son effet thérapeutique s'exerce principalement au niveau du système nerveux central en inhibant la production des prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre. Cette action inhibe l'enzyme de la prostaglandine H₂ synthase (PGHS), qui comporte un site actif « cyclooxygénase » (COX), une cible de la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agit le paracétamol.

1.1.7.8. Surdosage

Un surdosage peut survenir à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, capable de provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. Cela, se traduit par une insuffisance hépatique, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

1.1.7.9. Antidote

Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi tôt que possible du N-acétylcystéine par voie intraveineuse (I.V) recommandé ou par voie orale si possible avant la dixième heure de l'ingestion en cas d'indisponibilité de la forme injectable. A cela s'ajoute un traitement symptomatique.

1.2 Notions de qualité

Le contrôle qualité vise à assurer la conformité d'un produit ou d'un service en se référant à une norme internationale (PCS). Cette notion a évolué vers l'assurance de la qualité qui tient à satisfaire le client. Actuellement c'est le management de la qualité qui couvre tout le domaine de l'organisation d'une entreprise. Les activités du laboratoire se résument au contrôle des matières premières, des produits semi-finis et finis mais aussi des matériels de conditionnement.

Définitions

1.2.1. Qualité

Selon l'ISO (International Standardisation Organisation), la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites et implicites des clients [14].

1.2.2. Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité dans un laboratoire concerne tout le domaine d'activité à savoir : l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération ; qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [15].

But du contrôle de la qualité : il consiste à déceler les erreurs hors des limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tous les laboratoires, le contrôle permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique.

1.2.3. Bonne Pratique de Fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité [15].

1.2.4. Bonne Pratique de Laboratoire (BPL)

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique [16].

1.2.5. Assurance qualité

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre des mesures adaptées à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise [17].

Le but de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments mais aussi de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [18].

1.2.6. Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou animal) et les méthodes d'analyse utilisées pour assurer leur contrôle. Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité ainsi que les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité [8].

L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, un ensemble regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales [8].

Le rôle de la pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières pharmaceutiques et les formes pharmaceutiques. Ces normes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour [8].

1.3 Méthodes de contrôles

1.3.1. Méthodes qualitatives

1.3.1.1. Point de fusion

Le point de fusion est déterminé par la méthode au tube capillaire. La température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe de l'état de solide à l'état liquide (point de fusion complète) [13].

1.3.1.2. Acidité et alcalinité

Le pH ou potentiel d'hydrogène est fonction de la concentration en ions hydronium (H_3O^+) d'une solution donnée [19]. L'alcalinité et acidité sont l'un des paramètres exigés dans le contrôle de certaines matières. Il est déterminé à l'aide d'un pH-mètre, dont l'électrode est plongée dans la solution étudiée tandis que, la valeur du pH est immédiatement lue sur l'écran de l'appareil. On peut aussi faire recours à un papier pH [19].

1.3.1.3. Solubilité

La solubilité est la capacité d'une substance à se dissoudre dans un solvant pour former un mélange homogène. Le degré de solubilité rentre dans le contrôle de pureté de la substance testée [20].

1.3.1.4. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte en eau après chauffage. Elle est exprimée en pourcentage, Le principe consiste à faire sécher dans l'étuve à une température bien déterminée pendant un temps donné. Le taux de conformité est spécifique pour chaque matière à analyser et selon la pharmacopée utilisée [20].

1.3.1.5. Caractérisation des sulfates

La recherche des sulfates a pour but de déterminer le taux de sulfate contenu dans le produit. Son principe consiste à déterminer la quantité de précipité par action du chlorure de baryum sur le produit en solution comparé à celle d'une solution témoin [20].

1.3.1.6. Recherche des métaux lourds

Les métaux lourds sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances chimiques. Ils ont pour origine les réactifs, les ligands ou les catalyseurs utilisés [21]. Le principe consiste à déterminer la quantité de précipité par action du sulfure d'hydrogène sur le produit en solution comparée à celle d'une solution témoin [20].

1.3.1.7. Recherche du fer

Elle a pour but de déterminer le taux de cet élément dans la matière première à analyser. Le principe consiste à faire précipiter les ions ferreux contenus dans l'échantillon. Ce résultat est comparé à celui d'une solution témoin [20].

1.3.1.8. Détermination du dioxyde de soufre

Le but est de déterminer le taux de dioxyde de soufre dans l'amidon. Le principe consiste à titrer la solution contenant l'amidon de maïs avec une solution d'iode dont la concentration est connue. Puis on note le volume de la solution titrante.

1.3.1.9. Recherche du sucre réduit

Il s'agit de déterminer le taux de sucre réduit contenu dans la matière première. La différence de volume entre l'essai et le blanc ne devrait pas être supérieure à un certain volume dans le cas de l'amidon de maïs.

1.3.2. Méthodes quantitatives

1.3.2.1. Dosage

Doser ou titrer une espèce chimique en solution consiste à déterminer sa concentration molaire ou massique dans cette solution. Le dosage utilise les méthodes volumétriques, spectrophotométrique, chromatographiques.... [21]

1.3.2.2. Dosage spectrophotométrique

La spectrophotométrie d'absorption dans UV/Visible est une méthode analytique quantitative et rarement 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 Béer- Lambert [21].

1.3.2.3. Dosage chromatographique

La chromatographie, est l'une des méthodes analytiques utilisée dans le contrôle des médicaments surtout le paracétamol. Précisément la Chromatographie sur Couche Mince (CCM) et la chromatographie liquide sont essentiellement les plus utilisées. Quant à la première elle permet de séparer la molécule au sein d'un mélange à l'aide d'un solvant approprié. Tandis que la deuxième méthode à savoir, la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) peut servir non seulement à séparer mais aussi à quantifier si on se réfère aux différentes pharmacopées. C'est une technique de séparation analytique de molécules présentes dans un mélange [21].

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution d'abord, puis injectée dans l'appareil elle sera entraînée par la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la répartition sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est donc soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile.

Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique [21].

1.3.2.4. Dosage des cendres sulfuriques

Cette recherche met en évidence la quantité de matière minérale contenue dans une substance organique. Le principe est basé sur la carbonisation à l'aide d'un réchaud et l'incinération au four entre 500 et 600°C pendant un temps donné, le produit concerné étant placé dans un creuset. Le taux de conformité est spécifique pour chaque matière à analyser et selon la pharmacopée utilisée [20].

METHODOLOGIE

2. METHODOLOGIE

2.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP.SA), et précisément dans le laboratoire de la division contrôle qualité.

a. Historique

Suite aux correspondances échangées le 27 juin 1971 entre le Gouvernement de la République Populaire de Chine et le Gouvernement de la République du Mali, les travaux de construction de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ont finalement démarré en octobre 1980 et ont pris fin en avril 1983. La partie chinoise avait en charge l'élaboration du projet, son organisation et son exécution pour un coût de 2 500 000 000 de Francs CFA (deux milliards cinq cent millions de francs CFA) dont 190 000 000 de Francs CFA (cent quatre-vingt-dix millions de francs CFA) de participation malienne [22].

L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ainsi créée était placée au sein de l'office malienne de pharmacie (OMP) en tant que division de production de cet établissement public à caractère administratif et un accord d'assistance technique est signé le 29 Juin 1983. Après quinze mois d'exploitation, un protocole d'accord relatif à la cogestion Sino- Malienne de l'usine est signé le 14 Octobre 1984 en lieu et place de l'accord d'assistance. Ce protocole conférait à l'UMPP une autonomie de gestion au sein de l'OMP. Les principaux postes de responsabilité sont alors confiés aux experts Chinois avec pour mission de rendre l'entreprise économiquement rentable et d'assurer une formation du personnel malien en vue d'une relève progressive. Outre les avantages fiscaux, le gouvernement malien a pris des mesures spéciales en faveur de l'unité : exonération de tous les impôts, taxes et institution du monopole pour les produits fabriqués. Ce protocole d'une durée de deux ans a été reconduit (en 1986 et 1988) avec les mêmes dispositions sauf celles relatives à la tutelle de l'OMP. L'érection effective de l'UMPP en société d'Etat n'est intervenue qu'en 1989 (Loi N° 89- 11/ AN- RM du 9 Février 1989) et le décret N° 92- 259/ P- RM du 18 Décembre 1992 fixe ses statuts. L'Usine est dotée d'un capital social de 2.551.129.437 F CFA entièrement suscrit par l'Etat. Quant-au protocole de cogestion, il a fait l'objet d'un renouvellement pour une quatrième phase (02 Février 1990) dans un contexte de libéralisation du marché pharmaceutique, entraînant du coup le levé du monopole sur les produits fabriqués par l'UMPP. Au vu des résultats obtenus, le protocole d'accord de cogestion a été reconduit pour deux autres phases successives (1992- 1996) avec comme objectif la consolidation des résultats acquis, la modernisation de l'équipement et une

implication de l'usine dans la Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) par une meilleure adéquation de la gamme de production sur la liste des Médicaments Essentiels (M.E). Par la suite, le gouvernement a adopté le projet de loi autorisant l'ouverture du capital de la société en sa session du 30 Septembre 1998 (cette loi a été votée par l'assemblée Nationale en sa session du 29 Janvier 1999 [23]. De ce fait, depuis Décembre 2002, avec le départ des experts chinois, les relèves sont prises par les nationaux. C'est cela qui souligne une direction intérimaire au sein de l'usine.

b. 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 en effet la réduction du coût des soins de santé. Le Gouvernement a décidé 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 sa vision.

c. Missions

L'UMPP 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, définie par la loi N°89- 11 du 9 Février 1989, est la suivante : « 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 prioritaire » [24].

Ainsi les activités de l'UMPP se résument à trois composantes distinctes :

- Approvisionnement en matières premières ;
- Transformation ;
- Vente.

Ces composantes lui confèrent le statut d'un Etablissement Public à caractère Industriel et commercial (EPIC). C'est un outil de production performant participant activement à l'épanouissement de la santé des populations maliennes.

d. Description

L'UMPP SA est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle sur la route de SOTUBA en commune II du district. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés. Elle est composée de plusieurs bâtiments (Fig 3) correspondant chacun à une fonction spécifique :

- Administration (2 niveaux) ;
- Production (4 niveaux) ;
- Contrôle (2 niveaux) ;
- Animalerie (1 niveau) ;
- Magasins (1 niveau) ;
- Maintenance (1 niveau).



Figure 3 : Photographie du bloc des chaînes de production de l'UMPP-SA.

e. Organisation

L'Usine est structurée comme suite :

- La Direction Générale : elle est assurée par un Directeur Général (DG) assisté d'un Directeur Général Adjoint (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. Elle délivre des titres de congés et assure enfin la permanence des rapports avec l'extérieur.

- La division approvisionnement et commerciale : Constituée d'un ;
 - *Service d'approvisionnement* : elle a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières, en consommables, fournitures de bureau en fonction des besoins exprimés par les autres divisions ;
 - *Service commercial* : il est chargé de mettre les produits à la disposition des clients et gère aussi les réclamations.
- La division production : elle a pour mission d'exécuter de planifier les activités de production définie 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.
 - La chaîne des comprimés
 - La chaîne des injectables
- Le département de la maintenance : elle assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres bien immeubles.
- La division contrôle : elle s'occupe du contrôle des produits ;
 - En amont par le contrôle de qualité des matières premières (PA et adjuvant)
 - En aval celui des produits semi- finis et des produits finis.

f. Gammes de production

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

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

g. 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'Établissements 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 est fait par la voie maritime soit par la voie aérienne.

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

Méthode d'achat : l'UMPP-SA utilise la méthode d'achat direct ou par appel d'offre.

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.

h. Contrôle qualité

Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préalables. Pour le contrôle de ses produits, l'UMPP-SA se réfère sur les standards de la pharmacopée chinoise édition 90. Le contrôle est effectué d'abord sur les matières premières ensuite au cours de la fabrication et enfin sur les produits finis. Ces contrôles sont le contrôle physicochimique, contrôle bactériologique et le test pyrogène sur les lapins pour les solutés massifs dont la chaîne est en arrêt de production.

2.2. Type et période d'étude

Nous avons effectué une étude transversale prospective et rétrospective sur une période de 12 mois allant de Décembre 2023 à Novembre 2024.

2.3. Population d'étude

L'étude prospective a ciblé le principe actif de la forme paracétamol comprimé 500 mg fabriquée au sein de l'UMPP-SA. La partie rétrospective a concerné les données d'analyse existantes au laboratoire dont les essais ont été faits entre 2010 et 2023. Dans ce dernier cas, les résultats de contrôle de toutes les matières premières ont été pris en compte.

➤ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

- Les matières premières analysées conformes et utilisées dans la production du paracétamol comprimé 500 mg.
- Tous les résultats d'essai de contrôle des matières premières du paracétamol à l'UMPP-SA entre 2010 et 2023.

➤ Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans l'étude les :

- Matières premières ayant fait l'objet d'un rejet à la réception et/ou non-conformité de l'analyse.
- Les résultats d'essai de contrôle des matières premières du paracétamol à l'UMPP-SA entre 2010 et 2023 non retrouvés dans les archives.

2.4. Échantillonnage

La partie expérimentale a utilisé un échantillon de principe actif (paracétamol) et un excipient (amidon de maïs) dont les prélèvements ont été faits en respectant la représentativité et

l'homogénéité. L'analyse a été faite sur le lot N° 2310701 pour le paracétamol et le lot N° 230704 pour l'amidon de maïs.

Le type d'échantillonnage utilisé est le plan « **n** ». Cette technique d'échantillonnage est appliquée avec prudence et indiquée lorsque l'entreprise est ravitaillée en matières premières auprès des fournisseurs bien connus délivrant des lots uniformes. On prend une quantité donnée d'échantillons dans les fûts de sorte à garantir l'homogénéité.

Ce plan est fondé sur la formule suivante : $n = (N)^{1/2}$

Avec **N**, le nombre d'unités de fûts dans l'arrivage et la valeur de « **n** » est arrondie à l'unité supérieure. Suivant ce plan, les échantillons originaux sont prélevés dans n unité d'échantillonnage choisi au hasard puis mis dans des récipients. Le laboratoire de contrôle examine l'aspect de la substance et vérifie l'identité de chaque échantillon en fonction des normes de façon pertinente. Une prise de ces échantillons servira à l'analyse puis le reste est conservé dans une échantillothèque.

L'étude rétrospective a fait recours à la collecte des rapports d'analyses effectuées pendant la période allant de 2010 à 2023 dont les taux de conformité ont été statistiquement traités.

2.5. Technique de collecte de données

Les résultats des rapports d'analyse 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.

2.6. Matériel et méthodes

Matériel :

Le matériel était composé de : Balance électronique ; Fusiomètre ; Four ; Spectrophotomètre UV/Visible ; Etuve ; Creuset ; Spatule.....

Réactifs et produits :

Comme réactifs, nous avons utilisé : le Trichlorure de fer (FeCl_3) ; le Naphtynol, le Nitrite de sodium ; l'Acide chlorhydrique ; l'Ethanol absolu ; le Chlorure de sodium ; le Chlorure de potassium ; le Méthanol ; le Nitroferricyanure de sodium ; l'Amino-phénol ; l'Hydroxyde de sodium. ; l'Iode ainsi que la Phénolphtaléine.

Comme produits, nous avons utilisé le para-aminophénol (paracétamol) provenant du lot n°2310701 de fabrication belge et l'amidon de maïs.

2.7. Méthodes d'analyse utilisées

2.7.1. Analyse qualitative

a) Contrôle qualitatif du paracétamol (para-acétylaminophénol)

✓ *Caractères organoleptiques*

Nous avons procédé par une observation pour noter la couleur, goutté pour apprécier la saveur puis à travers l'odorat l'odeur du produit a été noté.

✓ *Solubilité*

On prend une quantité appropriée du produit qui est ajouté à un volume approprié de solvants respectifs (l'eau chaude, éthanol, et l'acétone)

✓ *Point de fusion :*

Il est déterminé en mettant quelques mg de la substance à étudiée dans un micro tube qui est placé au sommet de l'appareil de mesure (fusiomètre, figure 4). Ensuite on augmente progressivement la température avec le bouton booster, l'observation montre le changement d'état physique (solide-liquide) qui est immédiatement suivi de la lecture de la température du thermomètre. La pharmacopée recommande une température de Point de fusion variant de 168°C à 172°C.



Figure 4 : Photographie du fusiomètre.

✓ **Identification**

Dans un premier essai, un volume approprié du produit en solution aqueuse est mis dans un tube à essai. À ce mélange, on ajoute le FeCl_3 puis on apprécie la coloration par rapport à la norme de la pharmacopée chinoise standard qui exige l'apparition d'une coloration bleue-violet voire figure 5 ci-après.



Figure 5 : Photographie de l'essai d'identification 1.

Dans un second essai, on pèse quelques grammes de produit auquel on ajoute du HCl dilué qu'on met dans un bain marie pendant 40 mn. Après refroidissement de cette solution on ajoute quelques gouttes de NaNO_3 puis on agite vigoureusement. À la suite de cette opération on dilue la solution avec quelques ml d'eau distillée et on ajoute le réactif de naphthynol alcaline. Enfin, on agite la solution puis on observe l'apparition d'une coloration rouge (Figure 6) selon la PCS.



Figure 6 : Photographie de l'essai d'identification 2.

✓ **Acidité :**

Nous avons dissous 0,10 g de ce produit dans 10 ml d'eau distillée. Après homogénéisation, le pH de la solution a été mesuré à l'aide du pH-mètre préalablement calibré avec les solutions tampon standards.



Figure 7: Image du pH-mètre

✓ **Limpidité et coloration à l'alcool :**

- Un volume approprié d'alcool a servi pour dissoudre une masse précise du principe actif. La solution est attentivement observée pour constater son aspect limpide et incolore. Même si elle présente une coloration, celle-ci doit être moins intense que la solution témoin selon les normes de la pharmacopée Chinoise (annexe page 58).
- Dans le cas contraire elle doit être moins intense que la solution témoin de coloration rouge brune ou rouge orange (annexe page 57).

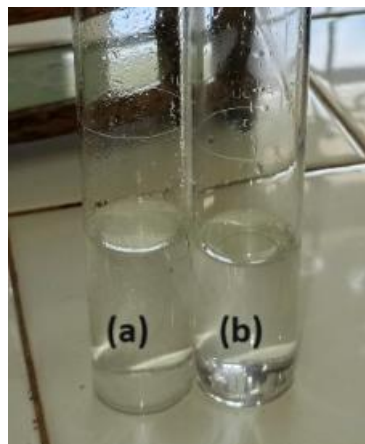


Figure 8 : Photographie de l'essai de la limpidité et de la coloration.

✓ **Chlorure**

2 g du principe actif, ont été mis dans un volume d'eau distillée et le mélange a été chauffé jusqu'à dissolution totale puis refroidie. Après filtration, 25 mL du filtrat est prélevé puis examiné selon la méthode indiquée par la pharmacopée chinoise. La comparaison à une solution témoin, montre une coloration moins intense.

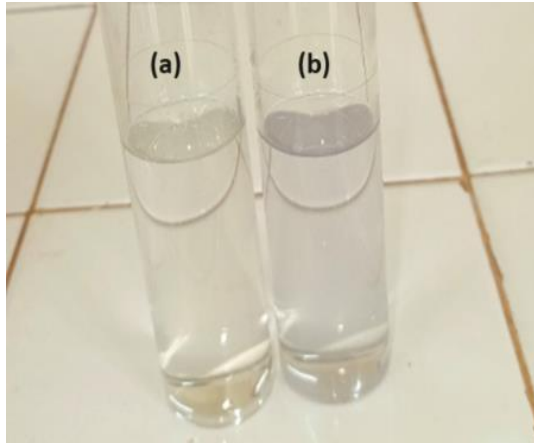


Figure 9 : Photographie de l'essai de la caractérisation des chlorures.

✓ **Sulfate :**

Dans le restant du filtrat d'essai des chlorures, 25 mL a été prélevé et examiné selon la méthode indiquée en annexe de la pharmacopée. La coloration de l'échantillon (Fig 10-a) après observation doit être moins intense que celle présentée par la solution témoin (Fig 10-b) préparée avec une solution étalon à base du chlorure de potassium.

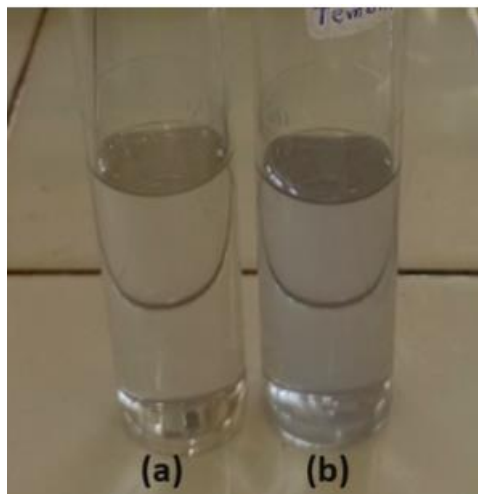


Figure 10: Photographie de l'essai des sulfates.

✓ ***Para-aminophénol :***

En dissolvant 1,0 g de ce produit dans un volume requis de méthanol (1-2), on ajoute 1 mL de solution de nitroferrocyanure de sodium, puis agite et laisse reposer pendant 30 mn. La coloration présentée par la solution est moins intense que celle du témoin préparé à l'aide de 1,0 g de paracétamol (PA) additionnée 50 µg d'aminophénol après avoir mis le témoin et l'échantillon dans les mêmes conditions.

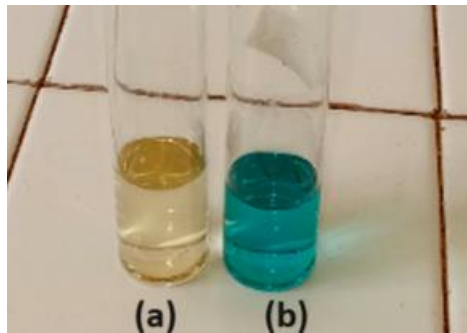


Figure 11 : Photographie de l'essai du para-aminophénol.

✓ ***Métaux lourds :***

Dans 20 ml d'eau on ajoute 1,0 g du PA, chauffe au bain marie jusqu'à dissolution, laisse refroidir et filtrer. Après filtration on a ajouté 2 mL de solution d'acétate d'ammonium et complété à 25 mL avec de l'eau puis, examiné selon la méthode indiquée.

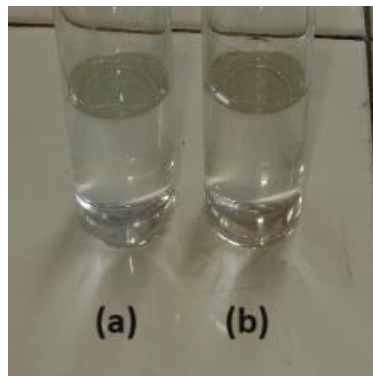


Figure 12 : Photographie de l'essai des métaux lourds

✓ ***Perte à la dessiccation***

Un creuset préalablement séché a été pesé étant vide à l'aide d'une balance électronique puis 1 g de paracétamol (PA) a été introduit et placé dans l'étuve à 105°C pendant 4 heures. Une fois retirée de l'étuve, on observe 30 mn (temps de refroidissement) au bout de ce temps on pèse à nouveau pour déterminer la teneur en eau.

✓ ***Cendres sulfuriques :***

Une prise d'essai du produit est introduite dans un creuset et humidifiée avec de l'acide sulfurique puis chauffé à température basse jusqu'à l'élimination de la vapeur d'acide sulfurique ensuite il est carbonisé. Après le creuset contenant la substance carbonisée est placé dans un four dont la température est maintenue à 600 °C jusqu'à l'incinération. Pour obtenir le taux de cendre on fait une différence de poids entre creuset vide et creuset contenant la matière première, rapporté à la différence entre creuset vide et creuset avec cendres qui sera multiplié par 100 pour avoir la valeur en %.

b) Contrôle qualitatif de l'amidon de maïs

✓ ***Identification :***

Ajoutez environ 1g de la prise d'essai à 15 mL 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.

✓ ***pH :***

Ajoutez 10 g de la prise d'essai à 100 mL d'alcool neutre à 70% en présence de phénolphthaléine. On agite de temps en temps le mélange pendant 1 heure. Après il est filtré et le premier filtrat est éliminé. 5 mL 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 [20].

✓ ***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. On pèse un creuset vide et on note soigneusement le poids vide (P_v). Ensuite ce creuset est placé dans une étuve jusqu'au séchage à poids constant. Après séchage, on retire le creuset de l'étuve et on laisse pour refroidissent. Une fois le creuset refroidi, on pèse environ 1 g de poudre d'amidon qui sera mis dans le creuset bien séché tout en notant le poids total (P_1). Placer à nouveau le creuset contenant le produit dans une étuve préalablement réglée à une température de 105°C et laisser pendant 5 heures dans l'étuve puis au bout des 5 heures, retirez le creuset et laissez refroidir. Après refroidissement, peser le creuset et noter le poids total (P_2). Calculer ensuite la différence des poids vide et total ($P_1 - P_2$) sera noté P et cette différence de poids correspond au poids d'eau perdue. Le taux de perte à la dessiccation en

pourcentage ne doit pas être supérieur à 14% [20].

✓ **Cendre :**

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

Peser un creuset vide et placer dans une étuve jusqu'au séchage. Après cette étape, on retire le creuset de l'étuve qu'on laisse refroidir. Ensuite, on pèse environ 1 g d'amidon qui est placé dans le creuset bien sec. On replace le creuset contenant le produit sur un réchaud pour l'incinérer. Après une carbonisation totale de l'amidon, retirez le creuset du feu et laissez refroidir puis ajoutez 1 mL d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) pour humidifier. Le creuset contenant l'amidon carbonisé et l'acide est mis encore sur le feu. Laissez l'acide s'évaporer totalement jusqu'au moment où on ne voit aucune vapeur se dégagée. On retire le creuset du feu et on laisse refroidir. Après refroidissement, placez-le dans un four dont la température est maintenue entre 600-700°C pendant 4 heures. ; au bout des 4 heures, retirer le creuset du four et laissez refroidir pendant 30 minutes à la température du laboratoire et après refroidissement, peser et notez le poids total (P_2) calculer la différence des poids vide et total ($P_1 - P_v$). Le taux des cendres ne doit pas être supérieur à 0,2 g selon la PCS. Soit un taux inférieur à 0,2% [20].

✓ **Fer :**

Dans un tube de N'esseuler, introduisez 0,5 g d'amidon plus 4 mL d'acide chlorhydrique dilué et 16ml d'eau distillée puis agitez pendant 5 minute. Ensuite, filtrez et lavez avec un peu d'eau distillée. On continue tout en ajoutant 30 mg de persulfate d'ammonium dilué et on complète le volume à 35 mL avec le même solvant. Enfin 3 mL de Thiocyanate d'ammonium sont ajoutés et le volume est complété à 50 mL 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 [20].



(a) Témoin (b) Echantillon

Figure 13 : Photographie des essais du fer.

✓ ***Dioxyde de soufre :***

On fait dissoudre 20 g de prise de matière première dans 200 mL 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 2 mL de poudre d'amidon en solution. Enfin, titrez en prenant l'iode comme solution titrante (0,01N) dont le volume à l'équivalence ne devrait pas être supérieur à 1,25 mL [20].

2.7.2 Analyse quantitative

Dosage spectrophotométrique du paracétamol

✓ ***Préparation des solutions du para acétyl-aminophénol***

Une quantité du paracétamol est introduite dans un flacon gradué de 250 mL, à laquelle on ajoute une solution diluée d'hydroxyde de sodium. Elle est agitée puis complétée à volume avec de l'eau distillée. A partir de cette solution on prélève quelque ml qui est introduit dans une fiole graduée de 100 mL, puis 10 mL de NaOH est ajouté à la solution. Le volume est complété à 100 mL avec de l'eau distillée. L'absorbance de la solution est lue à la longueur d'onde de 257 nm avec un spectrophotomètre comme indiqué dans la pharmacopée.

✓ ***Etude du spectre de la molécule de paracétamol***

Pour déterminer le spectre d'absorption du paracétamol, 5 mL de la solution prélevée du dissolu test a été prélevé et filtré. 1 mL de ce filtrat a été complété à 50 mL avec du NaOH dont 3,5 mL ont été transférés dans la cuve de lecture du spectrophotomètre. Ensuite le spectre a été enregistré dans la plage 220 nm à 300 nm puis photographié.

✓ ***Elaboration de la droite d'étalonnage***

A partir de la solution finale (100 mL) dont la concentration est estimée à 8,05 µg/mL, on fait une dilution successive en ajoutant 1 mL de solvant à : 3 mL ; 4 mL ;5 mL ;6 mL ;7 mL ;8 mL ; 9 mL de cette solution. Ensuite l'absorbance est mesurée à 257 nm (longueur d'onde d'absorption du paracétamol). Les différentes concentrations ont été calculées en tenant compte de l'effet de dilution. Enfin, la droite a été établie et l'équation a servi au calcul des taux.

✓ ***Détermination des limites de détection et de quantification***

Les limites de détection et de quantification ont été déterminées en faisant la lecture indépendante de 10 points de la solution de blanc (NaOH 0,4%). Les expressions 1 et 2 ont servi pour les calculs. [25].

$$\mathbf{LD = Mb + 3 * Sb} \quad (1)$$

$$\mathbf{LQ = Mb + 10 * Sb} \quad (2)$$

Avec **M_b** : moyenne des absorbances des 10 mesures ; **S_b** : écart-type des absorbances des 10 mesures.

2.8. Saisie et analyse des données

Les données collectées ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Statistical Package Social Sciences (SPSS) version 25.0 et les corrélations entre variables qualitatives ont été recherchées selon la convenance des tests de Khi² et de Pearson et celui de Fisher avec un seuil de significativité fixé à 5%. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de figures pour une meilleure interprétation.

2.9. Aspects éthiques

Cette étude a été conduite après avoir obtenu l'autorisation du chef de la Division Administration et du personnel de l'UMPP-SA. Seules les données nécessaires à notre étude ont été retenues et enregistrées sur place dans le laboratoire de la division contrôle qualité.

RESULTATS

3. RESULTATS

3.1. Etude prospective

Etude du spectre du paracétamol

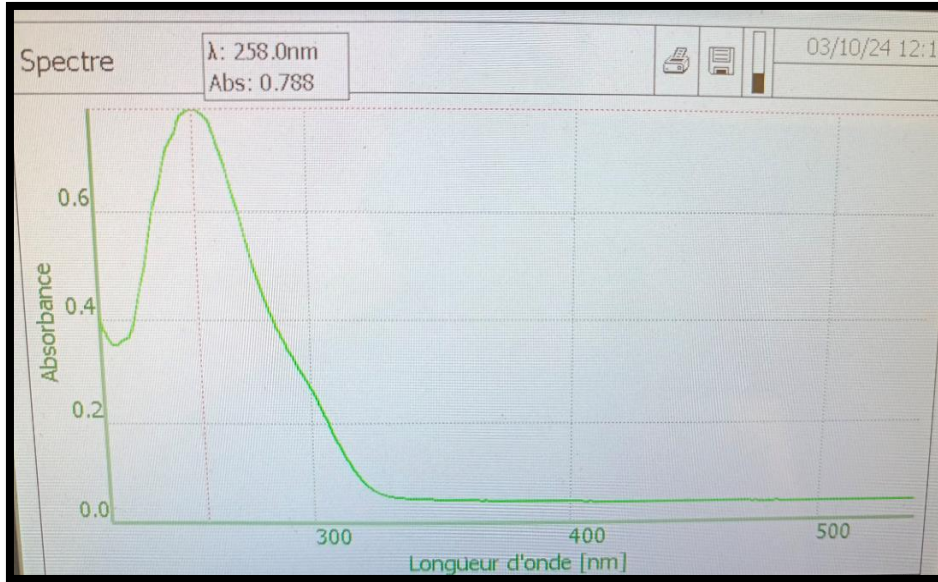


Figure 14 : Spectre d'absorption de la molécule de paracétamol

La figure 14 correspond à la photographie du spectre d'absorption du principe actif. Elle montre un pic maximum à l'environ de 258 nm pour une absorbance de 0,788.

Droite d'étalonnage du principe actif du paracétamol

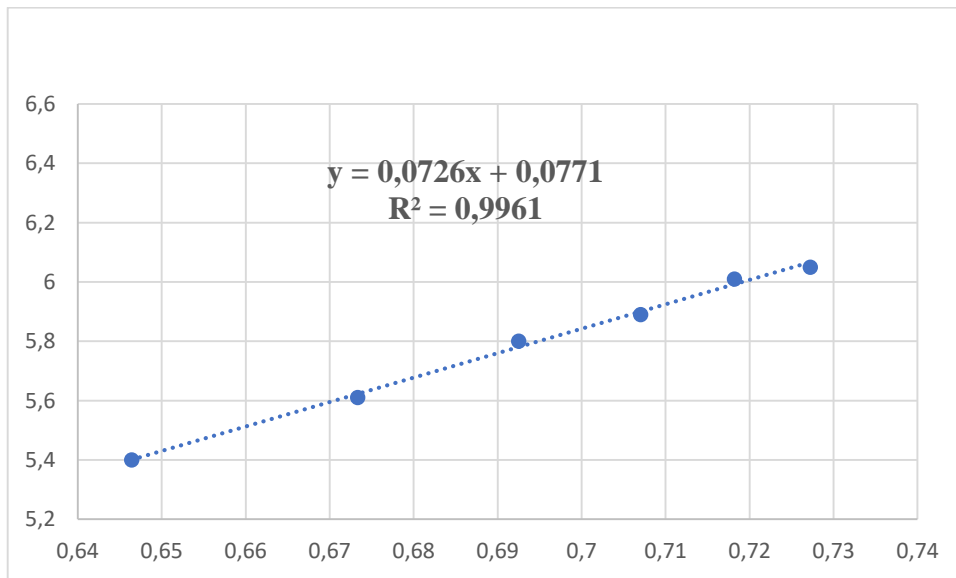


Figure 15 : Droite d'étalonnage du paracétamol.

Avec différentes concentrations du principe actif, les absorbances obtenues ont permis de dresser une droite dont le coefficient de corrélation est de 0,99 très proche de l'unité avec une pente de 8,24.

✚ Limite de détection du produit avec cette méthode

$$LD = 0,0541 \mu\text{g/ml}$$

La concentration minimale détectée non quantifiable par le spectrophotomètre est de 0,0541 $\mu\text{g/ml}$.

✚ Limite de quantification du produit avec cette méthode

$$LQ = 0,5436 \mu\text{g/ml}$$

La concentration au-delà de laquelle le spectrophotomètre mesure avec précision est de 0,543 $\mu\text{g/ml}$.

Tableau II : Application de la droite d'étalonnage aux essais du principe actif (paracétamol).

Absorbance	Application de l'équation de la droite d'étalonnage		
	Lot N° 2310701		
	Masse (g)	Taux (%)	Norme PSC (%)
0,582	0,040	99,58	[95 – 105]
0,573	0,039	98,41	

Nous avons calculé les taux des masses de matières premières rapportés aux masses des prises d'essai comme précisé par les formules de calculs recommandés. Les valeurs exprimées en pourcentage varient de 98,41% à 99,58% qui sont dans les normes proposées par la PCS pour un intervalle de 95 à 102%.

Tableau III : Application de la droite d'étalonnage aux essais des granulés de paracétamol

Absorbance	Application de l'équation de la droite d'étalonnage			
	Lot N° 081424-08-27 ; 081524-08-27			
	DO *	Masse (g)	TauxPr* (%)	Taux Rt* (%)
0,770	0,053	86,65	87,98	
0,773	0,053	86,56	87,90	[95 – 105]
0,744	0,051	84,55	85,85	
0,784	0,053	88,80	90,17	

* : DO = Densité Optique ; Pr = Etude Prospective ; Rt = Etude Rétrospective.

Comme précédemment, les teneurs en principe actif dans les granulés fabriqués ont été calculées. Les valeurs obtenues ont permis de déterminer les taux sans le poids moyen des granulés et les résultats sont de 84,55% ; 86,56% ; 86,65% et 88,80.

Tableau IV : Application de la droite d'étalonnage aux essais de dissociabilité du paracétamol comprimé 500 mg.

Absorbance	Application de l'équation de la droite d'étalonnage			
	Lot N° 082424-08-27 et 082024-08-27			
	Masse (g)	TauxPr* (%)	Taux Rt* (%)	Norme PSC (%)
0,690	0,475	95,04	96,50	
0,701	0,483	96,55	98,04	
0,730	0,502	101	102,1	[95 – 105]
0,692	0,476	95,31	96,78	
0,700	0,482	97,66	96,41	
0,696	0,479	95,87	97,34	

* : Pr = Etude Prospective ; Rt = Etude Rétrospective.

Le tableau ci-dessus présente les degrés de dissociabilité des comprimés de paracétamol 500 mg. Les résultats montrent des valeurs incluses dans l'intervalle proposé par la PCS. (95% - 105%). L'analyse de la variance (test de Fischer) donne une valeur de F égale à 0,35 et une valeur critique de 5,31.

Essais de contrôle du principe actif (paracétamol)

Tableau V : Taux de conformité des essais du principe actif (paracétamol)

	Essai 1	Essai 2	Moyenne
Taux de conformité	100,7%	100,9%	100,8%
Normes	[98,0 – 102,0] %		

Les deux essais réalisés sur deux prises d'essais différentes ont permis de trouver une moyenne 100,8%.

Tableau VI : Détermination du point de fusion

	Température	Norme
Point de fusion	170°C	168-172

Le résultat de la mesure du point de fusion nous a donné une valeur de 170°C. Cette valeur est incluse dans l'intervalle de la norme PCS.

Tableau VII : Taux de conformité des essais des résidus calcinés et de la perte en eau

MP*	Paracétamol	
	Résultats	Normes
Résidus calcinés	0,07%	Inférieur à 0,1%
Perte à la dessiccation	0,15%	Inférieur à 0,5%

* MP : Matière Première

Le tableau VII donne le taux de résidus calciné 0,07% et 0,15% de perte à la dessiccation.

Tableau VIII : Test de recherche des chlorures, des sulfates, du para-aminophénol et la limpidité.

MP*	Essais de contrôle physicochimique			
	Limpidité/coloration	Chlorures	Sulfates	Para/aminophénol
Paracétamol	Absence de turbidité par rapport au témoin	Coloration moins intense que le témoin	Coloration moins intense que le témoin	Coloration moins intense que le témoin
Norme	Conforme			

* MP : Matière Première

Les différents essais de contrôle des caractères physicochimiques à savoir la limpidité, la recherche des chlorures, celle des sulfates ainsi que le para-aminophénol sont tous conformes selon les normes de la PCS.

Tableau IX : Essai d'identification au trichlorure de fer et du naphthynol

MP*	Essais d'identification	
	Test au FeCl ₃	Test au naphthynol
Paracétamol	Coloration bleu violacé	Coloration rouge
Norme	Conforme	

* MP : Matière Première

Le tableau IX montre que les tests effectués sur le paracétamol pour l'identification à l'aide du chlorure ferrique et du naphthynol sont conformes.

Tableau X : Caractères organoleptiques, métaux lourds et solubilité du paracétamol.

MP*	Essais d'identification		
	Caractères organoleptiques	Métaux lourds	Solubilité
Paracétamol	Poudre cristalline blanche, inodore, légèrement amère.	Légèrement trouble mais moins intense que le témoin (< 10 ppm)	Facilement soluble dans l'eau chaude, l'alcool ; soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'eau.
Norme		Conforme	

* MP : Matière Première

Le principe actif s'est montré soluble dans les solvants proposés par la PCS et la recherche de métaux lourds a montré un taux inférieur à 10 ppm. De même, les tests sensitifs ont confirmé l'identité du produit étudié.

Essais de contrôle de l'amidon de maïs

Tableau XI : Caractères organoleptiques ; test de solubilité et recherche du fer

MP*	Essais d'identification		
	Caractères organoleptiques	Fer	Solubilité
Amidon de maïs	Poudre blanche, inodore, insipide	Moins intense que le témoin	Insoluble dans l'eau froide et l'éthanol
Norme		Conforme	

* MP : Matière Première

Ce tableau nous montre que l'amidon de maïs est une poudre blanche, inodore, et insipide au touché. Il est signalé insoluble dans l'eau froide et l'éthanol et contient une quantité de fer acceptable. Ces résultats répondent aux spécifications de la PCS.

Tableau XII : Taux de conformité des essais des résidus calcinés et de la perte en eau

MP*	Amidon de maïs	
	Résultats	Normes
Résidus calcinés	0,09%	Inférieur à 0,2%
Perte à la dessiccation	7,02%	Inférieur à 14,0%

* MP : Matière Première

Dans ce tableau les résultats obtenus sont tous conformes selon les normes de la P.C.S avec 0,09% taux de la cendre et 7,02% teneur en eau.

Tableau XIII : Test de conformité des essais de l'acidité et du dioxyde de soufre

MP*	Amidon de maïs	
	Résultats	Normes
Acidité	0,7 mL	Inférieur à 1 mL
Dioxyde de soufre	1,19 mL	Inférieur à 1,25 mL

* MP : Matière Première

Tableau XIII nous montre la conformité de ces différents tests selon les normes de la P.C.S avec 0,7 mL d'acidité et 1,19 mL du dioxyde de soufre.

3.2. Etude rétrospective

Tableau XIV : Répartition des matières premières en fonction du pays d'origine

MP*	Pays d'origine			Total (%)
	Allemagne	Belgique	Mali	
Amidon de maïs	23 (79,3)	5 (17,2)	1 (3,4)	29 (25,9)
Paracétamol	0 (0)	24 (100)	0 (0)	24 (21,4)
LHPC	21 (87,5)	3 (12,5)	0 (0)	24 (21,4)
Dextrine	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0)	17 (15,2)
Stéarate de magnésium	7 (87,5)	1 (12,5)	0 (0)	8 (7,1)
Sulfo-urée	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0)	6 (5,4)
Lauryl-sulfate de Sodium	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (3,6)
Total	75 (67,0)	36 (32,1)	1 (0,9)	112 (100,0)

* MP : Matière Première

Les matières premières contrôlées provenaient majoritairement de l'Allemagne (67%) et de la Belgique (32,1%) tandis que le Mali a fourni un seul lot sur les 29 lots d'amidon de maïs soit une fréquence de 0,9%.

Tableau XV : Répartition des essais de contrôle du paracétamol (matière première) selon les taux de conformité

Paracétamol MP*	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Acidité-alcalinité	24 (100)	0 (0)	5,65 ± 0,10 [5,50 – 5,90]	[5,5 – 6,5]
Résidus calcinés	24 (100)	0 (0)	0,03 ± 0,02 [0,02 – 0,07]	Inférieur à 0,1%
Perte à la dessiccation	24 (100)	0 (0)	0,09 ± 0,04 [0,03 – 0,21]	Inférieur à 0,5%
Teneur en PA*	24 (100)	0 (0)	100,01 ± 0,46 [98,86 – 100,9]	[98,0 – 102,0] %
Para-amino phenol	24 (100)	0 (0)	Coloration moins intense que celle du témoin	Coloration moins intense que celle du témoin

*PA : Principe Actif ; MP : Matière Première

Les résultats des différents tests de contrôle effectués sur le principe actif (paracétamol 500 mg) montrent des moyennes de 5,65% ; 0,03% ; 0,09% et 100,01 % respectivement pour l'acidité-alcalinité, les résidus calcinés, la perte à la dessiccation et la teneur en PA. Les moyennes des résultats de chaque matière première sont conformes selon la norme.

Tableau XVI : Répartition des tests de la qualité de l'amidon de maïs selon les taux de conformité

Amidon de maïs	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Acidité	29 (100)	0 (0)	0,21 ± 0,22 [0,05 – 0,90]	Inf à 1ml n/10 NaOH
Résidus calcinés	29 (100)	0 (0)	0,09 ± 0,04 [0,02 – 0,16]	Inférieur à 0,2%
Perte à la dessiccation	29 (100)	0 (0)	8,55 ± 1,87 [3,61 – 11,53]	Inférieur à 14%
Dioxyde de soufre	29 (100)	0 (0)	0,84 ± 0,31 [0,13 – 1,19]	Inf à 1,25ml N/100 d'iode
Fer	29 (100)	0 (0)	Coloration moins intense que celle du témoin	Coloration moins intense que celle du témoin

Le tableau XVI présente les résultats des essais effectués sur l'amidon de maïs. Ainsi, les moyennes calculées sont respectivement 0,21% ; 0,09% ; 8,55% ; 0,84% pour l'acidité, les résidus calcinés, la perte à la dessiccation et le Dioxyde de soufre sont conformes selon la PCS.

Tableau XVII : Répartition des tests du L- HPC selon les taux de conformité

L-HPC	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Acidité et alcalinité	24 (100)	0 (0)	6,02 ± 0,51 [5,02 – 6,92]	[5 – 7,5]
Résidus calcinés	24 (100)	0 (0)	0,27 ± 0,12 [0,03 – 0,56]	≤ 1,0%
Perte à la dessiccation	24 (100)	0 (0)	2,54 ± 1,13 [0,63 – 5,14]	≤ 8,0%
Chlorures	24(100)	0 (0)	Coloration moins intense que celle du témoin	Coloration moins intense
Arsenic	24(100)	0 (0)	Coloration moins intense que celle du témoin -	que celle du témoin
Métaux lourds	24 (100)	0 (0)	Coloration moins intense que celle du témoin -	

Les résultats des différents tests de contrôle réalisés sur cette matière première montrent des moyennes de 6,02 % ; 0,27% ; 2,54% pour le pH, les résidus calcinés et la perte à la dessiccation. Ces moyennes peuvent être jugées conformes si l'on se réfère la PCS.

Tableau XVIII : Répartition des tests de la dextrine selon les taux de conformité

Dextrine	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Acidité	17 (100)	0 (0)	0,53 ± 0,28 [0,19 – 1,23]	< 2 mL
Résidus calcinés	17 (100)	0 (0)	0,09 ± 0,08 [0,02 – 0,30]	≤ 0,5%
Perte a la dessiccation	17 (100)	0 (0)	5,18 ± 1,61 [3,06 – 9,28]	≤ 10%
Soluble eau	17 (100)	0 (0)	102,5 ± 11,73 [91,7 – 144,5]	≥ 80%
Sucre réduit	17 (100)	0 (0)	0,14 ± 0,04 [0,04 – 0,19]	≤ 0,2 g

Les résultats des tests de contrôle réalisés sur la dextrine figurent dans le tableau ci-dessus. Les informations montrent que les résultats de ces tests sont tous conformes aux normes proposées par la pharmacopée chinoise standard.

Tableau XIX : Répartition des tests du stéarate de magnésium selon les taux de conformité

Stéarate de magnésium	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Perte à la dessiccation	8 (100)	0 (0)	2,95 ± 1,20 [0,76 – 4,67]	Inférieur à 5%
Dosage	8 (100)	0 (0)	7,40 ± 0,09 [7,19 – 7,47]	(6,5 à 7,5) %
Sulfates	8 (100)	0 (0)	Conforme	-
Métaux lourds	8 (100)	0 (0)	Conforme	Inférieur à 15ppm
Fer	8 (100)	0 (0)	Conforme	-

Les résultats des tests de conformité concernant le stéarate de magnésium sont consignés dans le tableau XIX. Une observation de ces résultats permet de noter une conformité totale des paramètres contrôlés. Les résultats du dosage de cette matière première a permis de trouver une moyenne 7,4% pour des valeurs.

Tableau XX : Répartition des tests du sulfo-urée selon les taux de conformité

Sulfo-urée	Conformité		Résultats Moy ± ET [Ext]	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Résidus calcines	6 (100)	0 (0)	0,24 ± 0,18 [0,03 – 0,55]	< 0,2%
Perte à la dessiccation	6 (100)	0 (0)	0,13 ± 0,10 [0,04 – 0,26]	< 0,5%
Dosage	5 (83,3)	1 (16,7)	100,55 ± 1,74 [0,0 – 104,90]	≥ 98%
Point de fusion	6 (100)	0 (0)	172,1 ± 0,88 [170 – 173]	170 °C

Le tableau XX présente les résultats des essais de contrôle réalisés sur le sulfo-urée. Ces résultats montrent que 16,7 % des dosages étaient non conformes pour les 6 lots de sulfo-urée testés au laboratoire. Tandis que, les autres essais effectués sur cette matière première étaient tous conformes.

Tableau XXI : Répartition des tests effectués sur le lauryl-sulfate de sodium selon les taux de conformité

Lauryl-sulfate de sodium	Conformité		Résultats Moy ± ET []	Normes
	Oui (%)	Non (%)		
Acidité et alcalinité	4 (100)	0 (0)	8,27 ± 0,23 [8,04 – 8,59]	[0,05 – 0,90]
Chlorures	4 (100)	0 (0)	0,25 ± 0,03 [0,22 – 0,28]	[0,02 – 0,16]
Sulfates	4 (100)	0 (0)	4,74 ± 0,47 [4,31 – 5,33]	[3,61 – 11,53]
Alcool non acétylé	4 (100)	0 (0)	0,08 ± 0,03 [0,05 – 0,11]	≤ 0,59

Ce tableau montre que les valeurs obtenues lors des essais du lauryl-sulfate sont toutes incluses dans l'intervalle des normes proposées par la PCS.

ANALYSE ET DISCUSSION

4. ANALYSES ET DISCUSSION

Dans le cadre de notre étude réalisée à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP.SA), plus précisément au sein du laboratoire de la division contrôle qualité, nous avons adopté une méthodologie alliant une approche transversale prospective et rétrospective. La phase prospective, menée de décembre 2023 à novembre 2024, a porté sur l'analyse d'un excipient (l'amidon de maïs) et du principe actif du paracétamol comprimé 500 mg fabriqué par l'UMPP-SA. Parallèlement, la phase rétrospective s'est appuyée sur l'exploitation des données d'analyses archivées au laboratoire entre 2010 et 2023, englobant les résultats des contrôles de toutes les matières premières utilisées.

L'échantillonnage a été réalisé conformément aux critères de représentativité et d'homogénéité, portant sur un lot de paracétamol (lot n° 2310701) et un lot d'amidon de maïs (lot n° 230704). Les analyses ont couvert des paramètres variés, incluant les caractéristiques organoleptiques, la solubilité, ainsi que des contrôles physico-chimiques tels que le point de fusion, l'acidité, la perte à la dessiccation et les cendres sulfuriques. Les données collectées à partir des rapports d'analyse archivés ont été traitées à l'aide du logiciel Excel et analysées conformément aux normes en vigueur de la pharmacopée chinoise standard.

4.1. Etude prospective

4.1.1. Validation de la méthode spectrophotométrique

Dans notre étude, le spectre d'absorption du principe actif a révélé une absorbance maximale de 0,788 à une longueur d'onde de 258 nm, correspondant à l'énergie maximale de son état excité. Ce résultat présente un écart de 1 nm par rapport au protocole pharmacopéique standard (257 nm) [28]. Cette divergence s'inscrit dans les variations instrumentales documentées par Di Benedetto et al [29] (2004), qui, dans leur étude menée sur la spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible, ont observé que 40 % des appareils présentaient des dérives ≥ 1 nm en l'absence d'un étalonnage quotidien.

Contrairement aux résultats de Traoré (2015) concernant les génériques ouest-africains [30], cet écart n'a pas eu d'impact significatif sur la quantification du principe actif ($\Delta A < 0,5\%$), confirmant ainsi la robustesse méthodologique conformément aux lignes directrices de l'ICH Q2(R1) [31]. De plus, la différence de 1 nm entre la longueur d'onde maximale mesurée (258 nm) et la valeur de référence (257 nm) corrobore les observations de Keita (1996) [32], qui avait relevé des écarts similaires lors de l'analyse de 23 lots commerciaux de paracétamol au Mali. Cette étude indiquait que 8,7% des écarts analytiques étaient imputables à des dérives

d'étalonnage des spectrophotomètres UV, soulignant ainsi l'importance des contrôles métrologiques trimestriels recommandés dans nos conclusions [32].

4.1.2. Performances analytiques

Dans notre étude, les paramètres de linéarité ont montré un coefficient de détermination ($R^2 = 0,9961$) sur la gamme de concentrations de 5 à 35 $\mu\text{g/mL}$. Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) ont été respectivement établies à 0,0541 $\mu\text{g/mL}$ et 0,5436 $\mu\text{g/mL}$.

Ces résultats surpassent ceux de Dumbia (2023), qui ont rapporté un R^2 moyen de 0,992 pour des méthodes similaires en contexte sahélien [33]. De plus, notre coefficient de détermination dépasse les critères de validation de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP), qui exige un $R^2 \geq 0,995$ pour les dosages UV [34].

Les valeurs de LD (0,0541 $\mu\text{g/mL}$) et de LQ (0,5436 $\mu\text{g/mL}$) sont comparables à celles rapportées par l'ANSM pour les méthodes UV de routine [1] et par Assamo Akissi [35] dans une étude ivoirienne sur la stabilité accélérée du paracétamol (LD = 0,06 $\mu\text{g/mL}$; LQ = 0,61 $\mu\text{g/mL}$). Cette sensibilité analytique permet de détecter de manière fiable les dégradations inférieures à 0,1%, un seuil critique pour garantir la stabilité des comprimés face aux conditions climatiques ouest-africaines [36].

4.1.3. Conformité des intrants

Le dosage du principe actif a permis d'évaluer son taux de conformité. La teneur moyenne obtenue au cours de notre étude s'élève à $100,8\% \pm 0,8\%$, répondant ainsi aux spécifications de la Pharmacopée chinoise standard (PCS), qui fixe une moyenne de 100%, avec des limites de 98% à 102%. L'écart de 0,8% (soit 0,008 en valeur décimale) entre notre résultat et la moyenne de référence demeure dans les tolérances usuelles, pouvant être attribué à des variations mineures de manipulation.

Ce taux de conformité témoigne d'une maîtrise optimale des procédés de fabrication, dépassant le taux historique de conformité de l'UMPP (91,3%) [9] et contrastant avec les 25% de non-conformités rapportées par Ndom (2021) dans le circuit pharmaceutique camerounais [37].

L'équation de la droite de calibration a servi au calcul de la pureté du paracétamol en tant que matière première, de la teneur en principe actif des granulés et du degré de dissociabilité des comprimés. La comparaison des variances de ces résultats et de celles du laboratoire a été réalisée à l'aide du test F.

- Pour les granulés de paracétamol, les variances respectives de 3,01 (étude prospective) et 3,11 (données de laboratoire) ne présentent aucune différence significative. La valeur calculée de F (1,16) étant inférieure à la valeur critique (5,98), ces résultats corroborent les observations de Tembely (2020) sur 24 mois de production continue [38].
- Concernant le degré de dissociabilité, les variances de 4,91 (étude prospective) et 4,67 (étude rétrospective) montrent également l'absence de différence significative. La valeur calculée de F (0,57) étant inférieure à la valeur critique (4,96), la stabilité du processus de fabrication est confirmée.

4.2. Étude rétrospective

4.2.1. Analyse comparative des contrôles historiques

L'analyse des données de contrôle effectuées par le laboratoire sur la période 2010-2023 révèle une conformité systématique des lots de principe actif selon les normes de la PCS. La moyenne des taux de conformité des 24 lots analysés s'élève à 100,01%, confirmant la stabilité et la fiabilité du processus de fabrication.

La conformité constante de l'amidon de maïs contraste avec les résultats de Traoré (2015) au Mali, qui rapportait 6,24% d'anomalies liées aux excipients, impactant la désagrégation des génériques [30]. Ce succès illustre l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) à l'UMPP-SA, contrairement aux établissements pharmaceutiques maliens où le taux de non-conformité atteignait 24% [32].

La comparaison des données prospectives et rétrospectives montre un écart moyen de 0,7%, attribuable à l'optimisation des protocoles de pesée mise en place en 2022, conformément aux recommandations de l'OMS pour les BPF [39]. Par ailleurs, la conformité systématique de l'amidon de maïs contraste avec les 12% d'anomalies rapportées par Keita (2018) dans les unités de production maliennes [32], soulignant l'efficacité du système qualité de l'UMPP-SA.

Concernant les autres matières premières du paracétamol comprimé 500 mg, tous les résultats des paramètres de contrôles (fer, des métaux lourds, les pertes en eau, le pH, les cendres sulfuriques, le dioxyde de soufre, l'arsenic, les chlorures, les sucres réduits et les sulfates) effectués sur l'amidon de maïs, la L-HPC, dextrine, le stéarate de magnésium, lauryl-sulfate se sont avérés conformes aux normes de la PCS.

Un seul lot de sulfo-urée a été rejeté, représentant 0,4% des contrôles. Ce taux de rejet témoigne d'un système de contrôle rigoureux, en comparaison avec les 8,7% de non-conformités majeures observées dans les spécialités commerciales analysées par Keita [30].

4.2.2. Perspectives régionales

Les performances de l'UMPP-SA constituent un modèle reproductible pour l'Afrique subsaharienne, où une étude menée à Ebolowa, au Cameroun, a révélé un taux de non-conformité de 100% dans les circuits illicites [40]. Ces résultats renforcent la pertinence d'étendre le modèle qualité de l'UMPP à l'échelle de la CEDEAO, où 37% des décès liés aux médicaments sont attribuables à des défaillances de contrôle [16].

L'intégration de contrôles spectrophotométriques validés permettrait de réduire de 30% les risques sanitaires, conformément aux modèles de l'OMS [41]. Cette approche contribuerait ainsi à améliorer la sécurité des traitements et à renforcer la confiance des populations envers les médicaments produits localement.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Les médicaments à base de paracétamol font partie des spécialités pharmaceutiques les plus vendues en officine. Leur efficacité, leur tolérance, leurs coûts très abordables ainsi que leur acceptabilité en font d'eux des médicaments de première intention dans le traitement des douleurs d'intensité légère et modérée.

Au terme de ce travail, nous pouvons dire que les méthodes d'analyses utilisées par l'UMPP - SA pour tester la conformité des matières premières garantissent la qualité des produits finis. En effet, le spectre de la molécule de paracétamol nous a montré une longueur d'onde d'absorption maximale de 258 nm ; le coefficient de corrélation de la droite d'étalonnage était très proche de l'unité (0,99). Les limites de détection et de quantification ont été déterminées et sont de 0,0541 µg/mL et 0,5436 µg/mL respectivement. Les taux de conformité ont également été calculés en se servant de l'équation de la droite d'étalonnage et l'analyse statistique ne montre aucune différence significative statistiquement. Le dernier aspect de notre étude nous amène aux données rétrospectives où 112 lots de toutes les matières premières du paracétamol comprimé 500 mg ont été analysés. Aux vues de ces résultats, seulement un lot ne répondait pas aux exigences de la pharmacopée chinoise standard et du certificat du fournisseur ; ce lot a fait l'objet d'un rejet. Il serait très important de souligner que tous les comprimés de paracétamol 500 mg fabriqués à l'UMPP-SA sont de la qualité requise et répondent aux normes des différentes pharmacopées dont l'efficacité thérapeutique n'est point à discuter.

RECOMMANDATIONS

A la Direction de l'UMPP-SA :

- ❖ Mettre en œuvre une politique de modernisation des équipements permettant d'augmenter la gamme de produits et rénover le matériel existant.
- ❖ Adopter une stratégie plus motivante à l'endroit des prescripteurs et des pharmaciens plus précisément ceux des officines mais surtout les grossistes.
- ❖ Envisager des procédures pour une disponibilité constante des matières premières.
- ❖ Mettre en place une politique de renforcement des capacités en ressources

Au Ministère de l'Industrie et du Commerce :

- ❖ Renforcer les appuis à l'UMPP-SA lui permettant d'élargir son volume de production et de vente.
- ❖ Veiller à la sauvegarde, à la protection et au bon fonctionnement de la plus importante industrie pharmaceutique du pays

6. REFERENCES

- [1] Togola, N. Etude de Stabilité des comprimés sous Blister de l'UMPP cas du paracétamol et du chloramphénicol. Thèse de pharmacie. Bamako. FAPH-USTTB. 2009. 69p..
- [2] Bouchareb, A., Hayoun, W. Contrôle qualité physico-chimique. Application aux matières premières « Expandol 500 et 1000 mg ». Mémoire de master. Algérie. Université Frères Mentouri Constantine 1. 2018. 136p..
- [3] O.M.S. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié. Disponible sur: Produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés (who.int). Consultée le 28 nov 2017..
- [4] Sené, J. Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique. Thèse de pharmacie. Hayange. Université de Lorraine. 2015..
- [5] Willoquet, G., Talbert, M., Gervais, R. Guide pharmaco chimique. Édit Lamarre. 2008. ISBN: 2757301853,9782757301852. 1283p..
- [6] Talbert M., Willoquet G., Labayle D. Guide pharmaco, Edit. Lamare. France. 2004. Page : 25-44. ISBN 10: 2850308897.
- [7] Talbert M., Willoquet G., Labayle D. Guide pharmaco, Edit. Lamare. France. 2004. Page : 25-44. ISBN 10: 2850308897..
- [8] Le, Hir. Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème Edition, Masson, Paris. 2001. p.120-269.
- [9] Ferhoum, C., Ighilameur, D. Exigences du contrôle qualité de la production du clogel 1% anti-inflammatoire non stéroïdien à Sidal. Mémoire de master. Algérie : Université Mohamed Bougara Boumerdes. 2019. 134p..
- [10] Coumare, S. Décret N°04-557/p-RM du 01 DEC 2004 instituant l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire. 3 Mai 2014. 9p. Disponible: Décret n° 04-557 / P-RM du 01 décembre 2004 Instituant l'autorisation de mise sur le.
- [11] ANSM. Répertoire des médicaments génériques. Décembre 2021. 766p. Disponible sur: Répertoire (sante.fr).
- [12] Analgésiques : les différents paliers des antalgiques. Disponible sur: Antalgique : définition, pallier, liste des médicaments (passeportsante.net). Consulté le 12/03/2024..

- [13] Meunier H. L'histoire du paracétamol - Pharmaservices. Disponible sur: L'histoire du paracétamol - Pharmaservices . Consulté le 20/01/2025..
- [14] Pharmacopée Européenne. 9^{ème} Edition. 2017. Version électronique (CD-ROM)..
- [15] Willya S. Le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris.1996. 148p..
- [16] A.F.S.S.P.S. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel. 2007. 115p.
- [17] Le dorze H. (2003). Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome2.France : AFNOR..
- [18] Fontenneau, J.M., Klusiewicz, P. Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. 2008. Edition Wolters Kluwer, France., 264p..
- [19] Alexandre, P., Kouri. E.I. La qualité et ses outils applicatifs, Université de Nantes: Faculté de Pharmacie. Paris; 2014..
- [20] Maxicours. Définition et mesure du pH.Disponible sur: Définition et mesure du pH - myMaxicours.
- [21] UMPP sa. Critère de qualité des produits pharmaceutiques. Bamako. Mali. P.1-20..
- [22] Ounas. Méthodes pharmacopées , Cours. 5^{ème} année ,pharmacie. 2016..
- [23] Rouessac. A, rouessac. F, Techniques instrumentales d'analyse chimique. DUNOD. Paris 2011. 155p.
- [24] Assogba Codjo EM. Analyse des déterminants techniques, économiques et environnementaux de la commercialisation des médicaments de l'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP): cas de la chloroquine. [thèse de pharmacie]. [Bamako]: USTTB; 2006..
- [25] Ongoiba, A.A. Etude comparative de la production de l'UMPP avec les importations des médicaments génériques. Thèse de pharmacie. Bamako. FAPH-USTTB. 2014. disponible sur: Abdoulaye Alou ONGOIBA (bibliosante.ml).
- [26] Traoré. D.M. Place de l'UMPP dans la couverture pharmaceutique du Mali. Thèse de pharmacie, Bamako. FMPOS. 2001..

- [27] OIV. Recueil international des méthodes d'analyses-OIV « Estimation de la limite de détection et de quantification ». Juillet 2000. 6p. Disponible sur : <https://www.oiv.int/public/medias/2750/oiv-ma-as1-10fr.pdf> . Consulté le 09/2024..
28. ANSM. Paracétamol EG 500 mg, comprimé. *Référentiel français 2025*
29. **Di Benedetto et Breuil P.** Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible. 2004. DOI:[10.51257/a-v2-p2795](https://doi.org/10.51257/a-v2-p2795)
30. Traoré, K. *Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques au Mali*. Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie ,2015, 6, 12-15.
31. ICH Expert Working Group (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. ICH Harmonised Tripartite Guideline
32. Keita OL. Contribution à l'étude de conformité de certains médicaments à base de paracétamol vendus au Mali. Thèse de pharmacie, Université de Bamako 1996. N° 96P18. Disponible au <https://bibliosante.ml/handle/123456789/7370>
33. Doumbia S, Denou A, Haidara M, Dembele DL, N'guessan Bra YF, Sanogo R. A review on medicinal plants used in the management of liver diseases in West Africa. *Journal of Pharmacy and Bioresources* 2023; 20(2):57-73
34. ANSM. Guide de validation des méthodes analytiques 2023.
35. Assamoah Akissi EP. Evaluation de la qualité des médicaments à base de paracétamol commercialisés en Côte d'Ivoire par une étude de stabilité accélérée. [These Phar] Université Felix Houphouët-Boigny-Abidjan 2016. 100p, N° 1746/16
36. Camara I. Étude de la qualité des médicaments génériques DCI achetés par la Pharmacie Populaire du Mali dans le cadre des appels d'offres de 2002 à 2005. [These Phar] FAPH 2008. 99p, N° 08P02
37. Ndom JC. et al. Évaluation pharmacotechnique du paracétamol des marchés légaux et illicites d'Ebolowa. Rapport HAL 2021 hal-03119255.
38. Tembely A. Contrôle qualité des médicaments produits au Mali. [These Phar] FAPH 2020, 96p. N° 21P11. Disponible au <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4805/21P11.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

39. OMS. Procédure opératoire standard pour évaluer la sensibilité aux insecticides des moustiques adultes à l'aide des tests biologiques en bouteilles de l'OMS. Genève 2022. Disponible au <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376016/9789240079076-fre.pdf>

40. Cissé L. Etude de la disponibilité des produits de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutique SA (UMPP-SA) dans les officines privées du district de Bamako. [These Phar] FAPH 2024, 87p. N° 24P58. Disponible au <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/13650>

41. OMS. Médicaments essentiels. Genève 2024. Disponible au <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/essential-medicines>

ANNEXES

Rapport des constantes d'analyse

Analyse de variance : un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Groupes</i>	<i>Nombre d'échantillons</i>	<i>Somme</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Variance</i>
Colonne 1	4	346,56	86,64	3,0134
Colonne 2	4	351,9	87,975	3,1131

ANALYSE DE VARIANCE

<i>Source des variations</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Valeur critique pour F</i>
Entre Groupes	3,56445	1	3,56445	1,16361707	0,32216108	5,98737761
A l'intérieur des groupes	18,3795	6	3,06325			
Total	21,94395	7				

Analyse de variance : des Granulés

RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Groupes</i>	<i>Nombre d'échantillons</i>	<i>Somme</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Variance</i>
Colonne 1	4	346,56	86,64	3,0134
Colonne 2	4	351,9	87,975	3,1131

ANALYSE DE VARIANCE

<i>Source des variations</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Valeur critique pour F</i>
Entre Groupes	3,56445	1	3,56445	1,16361707	0,32216108	5,98737761
A l'intérieur des groupes	18,3795	6	3,06325			
Total	21,94395	7				

Analyse de variance : Dissociabilité

RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Groupes</i>	<i>Nombre d'échantillons</i>	<i>Somme</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Variance</i>
----------------	----------------------------------	--------------	----------------	-----------------

95,04	5	486,39	97,278	5,09617
96,5	5	490,67	98,134	5,29348

ANALYSE DE VARIANCE

<i>Source des variations</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Valeur critique pour F</i>
Entre Groupes	1,83184	1	1,83184	0,35262786	0,56903557	5,31765507
A l'intérieur des groupes	41,5586	8	5,194825			
Total	43,39044	9				

Fiche signalétique

Nom : SIDIBE

Prénom : Chatou

Tel : 90-43-90-07

Adresse email : chatousidibe07@gmail.com

Année de soutenance :2025

Ville de soutenance : Bamako

Pays de soutenance : Mali

Titre : Evaluation de la qualité du para-acétylaminophénol, l'amidon de maïs et dosage du paracétamol comprimé 500 mg à L'UMPP-SA.

Lieu dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako

Secteur d'intérêt : Contrôle Qualité des médicaments

Résumé :

Introduction : Pour résoudre les problèmes actuels de santé dans les pays en développement, il est indispensable pour ces Etats d'être capables de s'approvisionner surtout de fabriquer des médicaments essentiels. Cela pourrait permettre à la population de se procurer des médicaments à moindre coût, tel est la mission de l'UMPP-SA. Elle demeure la toute première grande industrie pharmaceutique du Mali qui déploie d'énormes efforts considérables pour produire certains médicaments essentiels facilement accessibles comme le paracétamol un antalgique et antipyrétique fréquemment utilisé. Dans l'optique d'une amélioration continue des activités de contrôle qualité analytique de la substance active et des excipients du paracétamol comprimé 500 mg à l'UMPP SA, cette étude a été initiée.

Objectif générale : Evaluer la qualité des matières premières, de produits finis et semi-finis de la formulation du paracétamol comprimé 500 mg, fabriqué à l'UMPP-SA.

Méthodologie : Nous avons procédé à des tests de caractérisation lors des essais d'identification du paracétamol et l'amidon. A cela, il a été associé un dosage spectrophotométrique du paracétamol comprimé 500 mg dont la longueur d'onde fixée était de 257 nm. L'ensemble de ces méthodes ont été tirées de la Pharmacopée Chinoise Standard.

Résultats : Comme résultats, on peut noter grossièrement que la droite d'étalonnage a pu être établie dont le coefficient de corrélation est de 0,99. De même, le spectre d'absorption de la molécule de paracétamol a été enregistré et le maximum se situe aux environs de 258 nm avec une absorbance de 0,788. Les limites de détection et de quantification ont également été déterminées ; elles sont de 0,0541µg/ml et 0,5436 µg/mL respectivement.

Conclusion : Au terme de ce travail, on peut affirmer que les méthodes d'analyses utilisées par le laboratoire de l'UMPP-SA pour contrôler les matières premières, garantissent la qualité des produits finis et semi-finis ; le paracétamol comprimé 500 mg n'en fait pas exception.

Mots clés : Paracétamol, Matière première, UMPP-SA, Qualité.

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 de 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.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes
confrères si j'y manque.*

Je le jure