

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE UN BUT UNE FOI





UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



ANNEE UNIVERSITAIRE 2025 – 2026

THEME :

ANALYSE DE LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES DES SIROPS
FABRIQUES A L'USINE MALIENNE DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES (UMPP) : CAS DES SIROPS CARBETUX ET
PROMETHAZINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 /08 / 2026

Par : **M. BOUREÏMA MAIGA**

Devant la Faculté de Pharmacie

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

JURY

Président : M. Sékou Fanta Mady TRAORE, Professeur (FAPH)

Membres : M. Mohamed TOURE, Assistant (FAPH)

: M. Bakary Moussa CISSE, Maitre-Assistant (FAPH)

: M. Djibril dit Yoro TOURE, Pharmacien (invité)

Directeur : M. Sékou BAH, Professeur (FAPH)

Co-directeur : M. Hamma Boubacar MAIGA, Maitre-Assistant (FAPH)



FACULTE DE PHARMACIE



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025

ADMINISTRATION

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Amagana	DOLO	Parasitologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
11	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
12	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
13	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/Nutrition
14	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
15	Alou A.	KEÏTA	Galénique
16	Ousmane	KOÏTA	Biologie moléculaire
17	Mamadou	KONE	Physiologie
18	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
19	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique/Bromatologie
20	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
21	Saïbou	MAÏGA	Législation
22	Ababacar I	MAÏGA	Toxicologie
23	Ousmane	TOURE	Santé publique/ Environnementale
24	Mahamadou	TRAORE	Génétique
25	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
4	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
6	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
6	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	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	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
6	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de Recherche	Santé publ./ Bio-statistique
7	Bourèma	KOURIBA	Professeur	Immunologie
8	Issiaka	SAGARA	Directeur de Recherche	Bio-statistique
9	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître de Conférences	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître de Conférences	Immunologie
3	Cheick Amadou	COULIBALY	Maître de Recherche	Entomologie/parasitologie
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
6	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie -Mycologie
7	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
10	Seïdina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
12	Yaya	GOÏTA	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
13	Ibréhima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
15	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie
16	Mamoudou	MAÏGA	Maître de Conférences	Microbiologie
17	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
18	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître de Conférences	Biologie Cellulaire
19	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publ/Santé commun.
20	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie
21	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Bio-statistique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
2	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/Diététique
3	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
4	Dramane	DIALLO	Maître-Assistant	Biologie Moléculaire
5	Issa	DIARRA	Chargé de Recherch.	Immunologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
2	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
3	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
5	Moussa Bamba	KANOUTE	Attaché de Recherche	Bio-informatique
6	Falaye	KEÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Zana Lamissa	SANOGO	Attaché de Recherche	Entomologie-Parasitologie
11	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
12	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliqué.
13	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Issa	COULIBALY	Maître de Conférences	Gestion
3	Adama	DENOU	Maître de Conférences	Pharmacognosie/Chef de DER
4	Mahamane	HAÏDARA	Maître de Conférences	Pharmacognosie
5	Adiaratou	TOGOLA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
3	Sékou	DOUMBIA	Maître-Assistant	Pharmacognosie
4	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique
5	Aboubacar	SANGHO	Maître-Assistant	Législation
6	Aminata Tiéba	TRAORE	Maître-Assistante	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
3	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
4	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
5	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
6	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
7	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. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître de Conférences	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie/Chef de DER
5	Madani	MARIKO	Maître de Conférences	Chimie Ana/ Bromatologie
6	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Chimie Ana/Bromatologie
7	Karim	TRAORE	Maître de Conférences	Pharmacologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Maître-Assistant	Pharmacologie
2	Dalané Bernadette	COULIBALY	Maitre-Assistant	Chimie Ana/Bromatologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Blaise	DACKOULO	Assistant	Chimie Ana/Bromatologie
2	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
3	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie Ana/Bromatologie
4	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

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	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître de Conférences	Botaniqu-Biol. Vég. Chef de DER
2	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
2	Modibo	DIALLO	Maître-Assistant	Génétique
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
3	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 de la santé
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
7	Djibril	SANGARE	Biosécurité
8	Modibo	SANGARE	Anglais
9	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
10	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
11	Fana	TANGARA	Mathématiques
12	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
13	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 18 juin 2026



P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal,

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACES

À la mémoire de mon père, Feu Mahamane Ousmane Maïga

Cher père,

Ce travail de thèse est le fruit de longues années d'efforts, de persévérance et de sacrifices. Je tiens à te le dédier avec toute la reconnaissance et l'amour que je porte en moi. Tu as été pour moi un modèle de droiture, de courage et de dignité. Ton sens du devoir, ton attachement aux valeurs familiales et ton engagement envers la communauté ont façonné mon parcours et m'ont inspiré à poursuivre mes études avec détermination.

Bien que tu ne sois plus physiquement présent pour partager ce moment, ton souvenir demeure vivant dans mon cœur et dans chacun de mes pas. Tes conseils, ton humilité et ta sagesse continuent de guider mes choix et mes aspirations. Ce diplôme, que je m'appête à obtenir, est aussi le tien, car il reflète l'héritage moral et spirituel que tu m'as transmis.

Puisse cette réussite être un hommage à ta mémoire et une preuve que tes enseignements ne se sont jamais éteints. Je prie que Dieu Tout-Puissant t'accorde Sa miséricorde infinie et t'accueille dans Son paradis éternel.

Ton fils, Boureïma Maïga

REMERCIEMENTS

À ma chère mère, Hadi Alidji Touré, Ce travail est avant tout le reflet de ton amour, de tes sacrifices et de ton soutien indéfectible. Tu as été pour moi une source inépuisable de courage et de persévérance. Tes prières, tes encouragements et ta patience m'ont porté tout au long de ce parcours académique. Je te dois cette réussite, car sans ton appui et ta confiance, je n'aurais pu franchir les étapes qui m'ont conduit jusqu'ici. Que Dieu t'accorde une longue vie emplie de santé et de sérénité.

À Docteur Madiou Hamadoun Traoré, À Docteur Oumar Boré, dit «vieux pharmacien», titulaire de la pharmacie *Deux Mosquées*, À Docteur Hamadoun Madiou Traoré, pharmacien titulaire de la pharmacie *Lac-Télé Goudam*, Je vous exprime ma profonde gratitude pour vos conseils, votre disponibilité et votre accompagnement. Votre expertise et votre engagement m'ont été d'un grand soutien dans la réalisation de ce travail.

À ma grande sœur Fatoumata Founé Maïga, À mon docteur Madiou Traoré, Je vous remercie chaleureusement pour votre présence et vos encouragements constants.

Un remerciement particulier est adressé à tout le personnel de la pharmacie Dourfane, pour leur appui et leur collaboration.

Aux membres de la division du contrôle de qualité de l'UMPP-SA, particulièrement à HAIDARA et KEITA

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à mes frères et sœurs, Maïga Mahamane, Alidji, Setou Oumou Dily, Badji, Oumou, Souleymane Kelly et Hamza Fofana, pour leur affection et leur soutien indéfectible.

Enfin, à mon maître, Je souhaite témoigner de ma gratitude la plus sincère pour ton accompagnement scientifique et humain. Ton expertise, ta rigueur et ta bienveillance ont été déterminantes dans l'aboutissement de ce travail. Tu as su me guider avec précision et discipline, tout en m'inspirant par ton engagement envers la formation des jeunes chercheurs. Reçois ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance éternelle.

À vous tous, je dédie cette page de remerciements comme témoignage de mon affection et de ma gratitude infinie ainsi qu'à tous les personnels de la faculté de pharmacie

Boureïma Maïga

A notre Maitre et Président du jury

Professeur Sekou Fantamady TRAORE

- ❖ Professeur Honoraire de la zoologie à la faculté de pharmacie FAPH ;
- ❖ Ancien Directeur du département d'Entomologie et des Maladies à Transmission Vectorielle ;
- ❖ Titulaire d'un PhD en Entomologie médicale.
- ❖ Ancien co-directeur de malaria Research and training center (MRTC)

Cher Maitre,

Vous nous avez honoré en acceptant de présider ce jury et cela malgré vos multiples occupations. Veuillez croire en l'expression de toute notre gratitude.

Nous vous souhaitons longue vie et pleins de succès dans votre carrière.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Mohamed TOURE

- ❖ Assistant en Pharmacologie à la faculté de pharmacie
- ❖ Pharmacien, praticien hospitalier au CHU du point G
- ❖ Master en développement Pharmacologique des médicaments
- ❖ Membre de la ligue malienne contre l'épilepsie

Cher Maitre

Votre simplicité, votre ardeur au travail, la clarté de vos enseignements, vos qualités scientifiques, votre sens de responsabilité et de justice font de vous un model au sein de notre faculté et au-delà.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Docteur Bakary Moussa CISSE

- ❖ Maître assistant en pharmacie galénique à la faculté de pharmacie de l'Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako ;
- ❖ Chef de service contrôle qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé ;
- ❖ Secrétaire à l'organisation du collectif des pharmaciens enseignants chercheurs ;
- ❖ Membre de la société Ouest Africaine de pharmacie galénique et industrielle ;

Cher maître,

Nous avons été extrêmement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Vos multiples efforts pour améliorer ce travail sont la preuve de votre dévouement et de votre disponibilité envers l'ensemble des étudiants. Nous vous remercions pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises tout au long de notre cursus tout en vous souhaitant la plus belle des carrières. Cher maître, nous vous exprimons notre gratitude la plus profonde.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr. Djibril dit Yoro TOURE

- ❖ Chef de division de production à l'UMPP-SA ;
- ❖ Chargé de l'encadrement des étudiants stagiaires en pharmacie à l'UMPP-SA ;
- ❖ Secrétaire administratif du Conseil National de l'Ordre des pharmaciens du Mali (CNOP) ;
- ❖ Membre du comité des experts de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des Médicaments

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre rigueur scientifique, votre simplicité et votre disponibilité font de vous un être remarquable. Vous êtes pour nous le modèle scientifique par excellence. Votre humanisme et votre empathie forcent le respect et l'admiration pour les personnes que nous sommes.

Recevez, cher maître, l'expression de notre infinie reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maitre et Co-directeur de thèse

Docteur Hamma Boubacar Maïga

- ❖ Maître-assistant à la Faculté de Pharmacie de Bamako ;
- ❖ Responsable de la commission de suivi des stages cliniques de la Faculté de Pharmacie
- ❖ Membre du comité d'expert de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments ;
- ❖ Directeur Général adjoint de l'UMPP -SA

Cher Maitre,

C'est un privilège que vous nous accordez en acceptant d'être co-directeur de cette thèse, nous en sommes très honorés. Merci pour vos corrections et suggestions très utiles qui ont permis d'améliorer notre travail. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur Sékou BAH

- ❖ Professeur titulaire de pharmacologie
- ❖ Membre du comité technique de pharmacovigilance ;
- ❖ Chef de service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G ;
- ❖ Doyen de la FAPH

Cher Maitre,

Vous êtes et demeurez une référence par votre expérience et par votre parcours professionnel. Honorable Maître, ce travail est le fruit de votre volonté d'assurer une formation de qualité. Professeur, nous vous envions et souhaiterons emboiter vos pas, bien que difficile. Vous nous avez impressionnés tout au long de ces années d'apprentissage : par la qualité de votre pédagogie et l'humilité dont vous faites preuve. C'est un grand honneur et une grande fierté pour nous d'être compté parmi vos élèves. Nous, vous prions cher maître, d'accepter nos sincères remerciements

Que le bon Dieu vous gratifie d'une longue et heureuse vie.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
BPL : Bonne Pratique de Laboratoire
CAS : Chemical Abstracts Service
DCI : Dénomination Commune Internationale
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1
IL-6 : Interleukine 6
NI : non indiqué
NF- κ B : Nuclear Factor kappa B
PCS : Pharmacopée Chinoise Standard
PrH1R : Peripheral Histamine H1 Receptor
QSP : quantité suffisante pour préparation
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SA : société anonyme
SGAH : Second Generation Antihistamines
SNC : Système Nerveux Central
UMPP-SA : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1
CNOP : conseil national de l'ordre des pharmaciens

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I:Classification des antihistaminiques H1 selon la classe chimique**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau II: calendrier d'étude **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III : Caractéristiques des matières premières de la Prométhazine utilisées à l'UMPP-SA..... 31

Tableau IV: Caractéristiques analytiques des eaux distillées utilisées à l'UMPP-SA 32

Tableau V: Détermination du point de fusion..... 33

Tableau VI: Résidus calcinés et pertes à la dessiccation des matières premières de la Prométhazine 33

Tableau VII: Évaluation physico-chimique des matières premières : essais de recherche des chlorures, des sulfates et de la limpidité dans la fabrication des sirops de prométhazine à l'UMPP-SA 34

Tableau VIII: Essai d'identification du Chlorhydrate de Prométhazine 34

Tableau IX: Caractères organoleptiques, métaux lourds et solubilité du Chlorhydrate de Prométhazine 35

Tableau X:Caractéristiques des matières premières du sirop Carbetux..... 36

Tableau XI: Taux de conformité des essais des résidus calcinés et de la perte en eau..... 37

Tableau XII: Essais de dosage du Citrate de Carbetapentane 37

Tableau XIII: Essais d'identification du Citrate de Carbetapentane..... 37

Tableau XIV: Essais de recherche des métaux lourds (Citrate de Carbetapentane) 38

Tableau XV: Essais de contrôle des Acides Citriques..... 38

Tableau XVI:Essais de contrôle du Sucre 38

Tableau XVII: Essais de contrôle de l'Eau Distillée..... 39

Tableau XVIII:Essais de contrôle de l'Aspartame..... 39

Tableau XIX: Essais de contrôle du Benzoate de Sodium 40

Tableau XX: Essais de contrôle du Chlorure d'Ammonium 40

LISTE DES FIGURES

Figure 1: mécanisme d'action des anti-H1 de l'agonisme inverse.....	8
Figure 2: Structure prométhazine.	10
Figure 3: Représentation structurale du citrate de carbétapentane.....	15
Figure 4: Photographie du bloc des chaînes de production de l'UMPP-SA.	22
Figure 5: Première identification du chlorhydrate de prométhazine	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6: Deuxieme identification de la prométhazine	25
Figure 7: Acidité de la prométhazine	26
Figure 8: Limpidité de la prométhazine	27
Figure 9: Première identification de citrate de carbetapentane	28
Figure 10: Deuxième identification de citrate de carbetapentane	29

TABLE DES MATIERES

I.INTRODUCTION	1
II.OBJECTIFS	3
2.1 Objectif général	3
2.2 Objectifs spécifiques	3
III. GENERALITES	4
3.1 Médicament	4
3.1.1 Définition	4
3.1.2 Composition d'un médicament	4
3.1.2.1. Principe actif	4
3.1.2.2. Excipient.....	4
3.1.4 Dénomination des médicaments	5
3.1.5 Différents types de médicaments	5
3.1.5.1. Princeps ou spécialité	5
3.1.5.2. Générique	5
3.2. Classification des antihistaminiques	6
3.3. Mécanisme d'action	7
3.4. Prométhazine	8
3.4.1. Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination	10
3.4.2. Utilisation clinique.....	11
3.4.3.1. Toxicodynamie.....	12
3.4.3.2. Pharmacodynamie	12
3.4.3.3. Toxicité.....	13
3.4.4. Principaux effets indésirables	14
3.5. Définition du Carbetux	14
3.5.1. Dénomination chimique et structure moléculaire	15
3.5.2. Propriétés physicochimiques	15
3.5.3. Propriétés pharmacologiques	16
3.5.4. Pharmacocinétique	16
3.5.5. Indications thérapeutiques	17

3.5.6. Effets indésirables	17
3.5.7. Intérêt analytique et pharmaceutique	17
3.6. Notion de qualité	18
3.6.1. Qualité.....	18
3.6.2. Contrôle de qualité	18
3.6.3. Bonne Pratique de Fabrication (BPF)	18
3.6.4. Bonne Pratique de Laboratoire (BPL)	18
3.6.5. Assurance qualité	19
3.6.6. Pharmacopée	19
3.7. Méthodes de contrôles.....	20
3.7.1. Méthodes qualitatives	20
3.7.1.1. Point de fusion.....	20
3.7.1.2. Acidité et alcalinité.....	20
IV.MATERIEL ET METHODES	22
4.1. Cadre et lieu d'étude	22
4.2 Type d'étude.....	23
4.3. Echantillonnage	24
4.3.1 Critères d'inclusion	24
4.3.2 Critères de non inclusion	24
4.4 Technique de collecte.....	24
4.5. Méthodes analytiques utilisées.....	24
4.5.1. Méthodes analytiques du chlorhydrate de prométhazine.....	24
4.5.1.1. Caractéristiques physicochimiques	24
4.5.1.2. Identification	25
4.5.1.3. Essais de pureté	26
4.5.1.4. Détermination de la perte à la dessiccation	27
4.5.1.5. Détermination des cendres	27
4.5.1.6. Dosage de la substance active	27
4.5.2. Méthodes analytiques du citrate de carbétapentane.....	27
4.5.2.1. Caractéristiques physicochimiques	27
4.5.2.2. Identification	28
4.5.2.3. Essais	29
4.5.2.4. Dosage	29
V. RESULTATS	31

VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION	42
6.1. Prométhazine	42
6.2. Carbetux	44
VII.CONCLUSION ET	46
IX.REFERENCES.....	47
X.ANNEXES	53

I.INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique constitue un secteur stratégique, chargé de concevoir, produire et mettre sur le marché des médicaments soumis à une surveillance rigoureuse et conformes aux normes nationales et internationales [1].

Le contrôle qualité repose sur la mesure de caractéristiques précises d'un produit et leur comparaison à des spécifications préétablies. À l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA), ce contrôle s'effectue selon les standards de la Pharmacopée chinoise, édition 1990. Il intervient à plusieurs étapes : d'abord sur les matières premières, ensuite au cours du processus de fabrication, et enfin sur les produits finis [1].

Les méthodes appliquées comprennent le contrôle physicochimique, le contrôle bactériologique, ainsi que le test des pyrogènes sur les lapins, utilisé notamment pour les solutés massifs dont la chaîne de production est actuellement suspendue.

L'analyse de la qualité des matières premières facilite la conformité aux normes strictes de l'industrie pharmaceutique, réduit les risques d'erreurs humaines, optimise le processus de vérification et renforce l'efficacité opérationnelle grâce à une visibilité accrue des données [2]

Un médicament est un produit de consommation pas comme les autres, qui joue un rôle face à une maladie. Il doit répondre à cinq critères fondamentaux ; pureté, qualité, efficacité, identité, et sûreté. Ce dernier ne peut être mis sur le marché qu'après avoir subi un processus rigoureux de contrôle de qualité de la matière première jusqu'au produit fini et même le conditionnement de celle-ci, en se référant aux standardisations mondiales [3].

Par ailleurs la toux est un mécanisme essentiel de protection des voies aériennes, dont la fonction est d'éliminer des voies aériennes les sécrétions et les corps étrangers. IL s'agit aussi d'un symptôme cardinal de maladie du système respiratoire, bien que sans aucune spécificité, et d'une des causes les plus fréquentes de consultation médicale : aux Etats-Unis, la toux chronique représente 10 à 38% des consultations ambulatoires pour un pneumologue. En grande Bretagne, le nombre de prescriptions antitussifs atteint 3 millions/an, soit un budget annuel de 2,8 millions d'euros. Ce chiffre est d'autant plus impressionnant que pour la plupart des antitussifs courants, le bénéfice clinique est loin d'être démontré [4]

Les médicaments autorisés dans le traitement symptomatique de la toux sont des dérivés de l'opium (codéine, pholcodine et dextromethropane, par exemple), des antihistaminiques (oxomemazine, prométhazine et diphénylamine, par exemple) et d'autres antitussifs (helicidine et oxeladine par exemple [5] .

Le Carbetux sirop et de prométhazine sirop associés souvent trouvée sous des noms commerciaux comme Rhinatiol Prométhazines ou Carbotoux Prométhazines constituent un médicament qui combine la carbocysteine (un fluidifiant des sécrétions) et la prométhazine (un antihistaminique et sédatif) pour traiter la toux sèche d'irritation, surtout la nuit, en facilitant l'évacuation des mucosités et en calmant les spasmes. C'est un médicament utilisé pour les toux grasses avec difficulté à expectorer [4].

Le citrate de carbetapentane (aussi appelé citrate de pentoxyverine) est un antitussif non opiacé utilisé pour calmer la toux sèche, notamment celle liée au rhume, à la grippe ou aux infections des voies respiratoires supérieures, agissant sur le système nerveux central pour supprimer le réflexe de la toux. Il peut être administré seul ou combiné à d'autres substances comme guaïfenesine [4]. La prométhazine est un médicament utilisé pour traiter les nausées et les vomissements, le mal des transports et les allergies. Elle est aussi utilisée comme sédatif (pour aider à dormir) et pour traiter les vertiges (une sensation de mouvement ou de rotation). [5] L'objectif de ce travail était de contrôler les matières premières utilisées dans la fabrication de certains sirops à l'UMPP-SA, afin de garantir la mise à disposition de la population de produits de qualité.

II.OBJECTIFS

2.1 Objectif général

1. Évaluer la conformité des matières premières utilisées dans la fabrication des sirops Carbetux et Prométhazine à l'UMPP-SA, selon les normes de la Pharmacopée Chinoise standard (PCS).

2.2 Objectifs spécifiques

1. Contrôler la pureté des principes actifs (chlorhydrate de prométhazine et citrate de carbetapentane) par le dosage et la recherche d'impuretés.
2. Vérifier la qualité des excipients (acide citrique, aspartame, sucre, benzoate de sodium) utilisés dans la formulation des sirops.
3. Vérifier la pureté du solvant (eau distillée) utilisé dans la fabrication des deux sirops.
4. Comparer la qualité des matières premières en fonction de leur provenance géographique (Belgique, Mali, Sénégal, Chine).

III. GENERALITES

3.1 Médicament

3.1.1 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 » [6].

3.1.2 Composition d'un médicament

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

3.1.2.1. 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 [7].

3.1.2.2. 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) [9].

3.1.3 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.

3.1.4 Dénomination des médicaments

Chaque médicament a un nom chimique, une Dénomination Commune Internationale (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 de la prométhazine : Phenergan® sirop ; Prométhazine Générique sirop, Phenergan Enfant® sirop ; Prométhazine Winthrop® sirop ; Phenergan Expectorant® sirop

3.1.5 Différents types de médicaments

3.1.5.1. 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, 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 [10].

3.1.5.2. 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 [11]. 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 [12].

3.2. Classification des antihistaminiques

Les antagonistes spécifiques de l'histamine agissent sur les récepteurs de l'histamine. On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur capacité à induire sédation ou cardiotoxicité [13]. De 1942 à 1982, une quarantaine de composés ont été synthétisés. Ce sont les antihistaminiques de la première génération ou antihistaminiques classiques. Bien que très efficaces en thérapeutique, ces produits entraînent fréquemment une sédation, due à un important passage à travers la barrière hémato-encéphalique, d'où leur nom d'antihistaminiques sédatifs. À cause de leur faible spécificité au niveau des récepteurs H1 elles entraînent également des effets anticholinergiques, alpha-adrénergiques voire sérotoninergiques. Tous ces effets secondaires limitent des doses effectivement utilisables. Ces effets secondaires qui peuvent parfois être désagréables, sont souvent utilisés à d'autres fins thérapeutiques.

a. Structure et groupes [14]

Les antihistaminiques de première génération sont classés en six groupes familles en fonction de leur structure polycyclique et de la nature de leur atome de liaison au groupement éthylamine

Groupe 1 : Les *Éthylène diamines* incluent l'antazoline et la tripélenamine. Ces médicaments ont de faibles effets au niveau du système nerveux central (SNC), cependant, des effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents.

Groupe 2 : Les *Éthanolamines* incluent la diphenhydramine, la bromodiphenhydramine, la clémastine et la doxylamine. Ces médicaments possèdent des effets secondaires anticholinergiques importants et souvent causent de la sédation et d'autres symptômes sur le SNC. L'incidence d'effets secondaires au niveau gastrointestinal est cependant faible.

Groupe 3 : Les *Alkylamines* incluent la chlorphéniramine, la bromphéniramine, la dexchlorphéniramine, et la phéniramine. Ces médicaments causent moins d'effets secondaires

au niveau du SNC que les membres des autres groupes. D'un autre côté, une stimulation du SNC peut subvenir. Avant l'arrivée de la nouvelle génération d'antihistaminiques, les alkylamines étaient considérés, par les scientifiques, comme ayant le meilleur profil sécurité/efficacité

Groupe 4 : Les dérivés de la phénothiazine incluent la prométhazine et la triméprazine. Des effets sédatifs et anticholinergiques sont très importants avec ces molécules. Ces médicaments sont utilisés en premier lieu comme antiémétiques.

Groupe 5 : Les dérivés de la pipérazine incluent la cyclizine, l'hydroxyzine et la méclizine. Ces médicaments provoquent des effets sédatifs et anticholinergiques de faibles à modérés.

Groupe 6 : Les dérivés de la pipéridine incluent la cyproheptadine et l'azatadine. Ces médicaments possèdent aussi des effets secondaires sédatifs et anticholinergiques.

3.3. Mécanisme d'action [15,16]

Les anti-H1 sont des molécules capables de s'opposer aux effets résultant de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. Ils ont longtemps été considérés comme des antagonistes des récepteurs H1, on sait depuis peu qu'ils sont en fait des agonistes inverses de ces récepteurs, c'est-à-dire des médicaments stabilisant la forme inactive du récepteur H1. Le récepteur H1 existe en effet sous 2 formes en équilibre, une forme active et une forme inactive. Il a une activité spontanée en dehors de toute fixation d'un agoniste. La forme active, sur laquelle se fixe l'histamine, stimule l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase C, libérant de l'inositol triphosphate, activant à son tour la protéine kinase C, mobilisant le calcium intracellulaire et activant à son tour le facteur de transcription NF B qui migre alors dans le noyau de la cellule cible pour induire la transcription des gènes de molécules pro-inflammatoires telles que les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1, les cytokines IL6 et GM-CSF et la NO synthase inducible. Les anti-H1, en stabilisant la forme inactive du récepteur H1, favorisent cette forme dans l'équilibre forme active (cible de l'histamine) / forme inactive (cible des anti-H1).

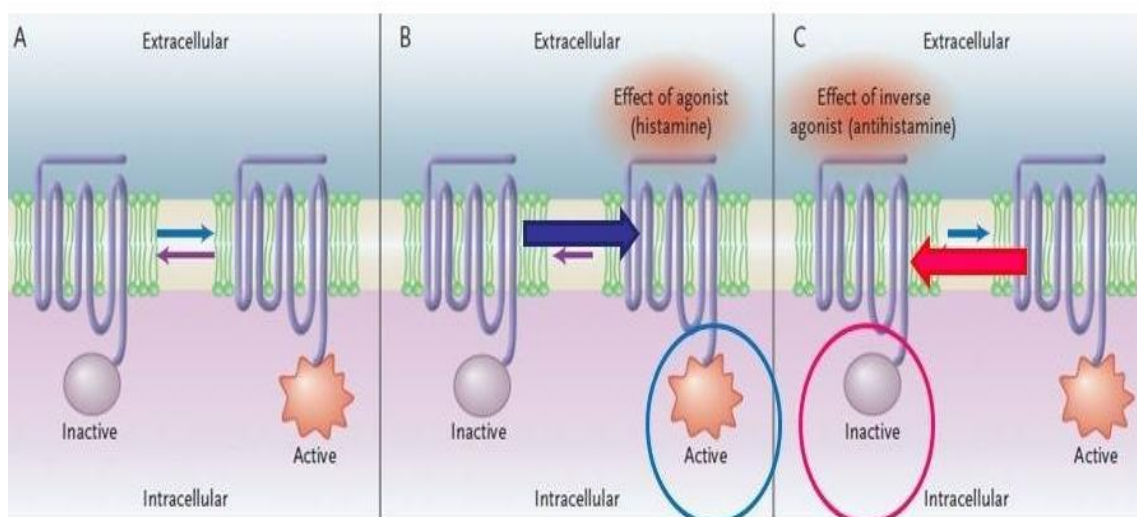


Figure 1: mécanisme d'action des anti-H1 : « l'agonisme inverse »

Source : Inspirée de Caroline Gauvin, thèse université de Laval 2001.

Les anti-H1 sont des bases azotées possédant une chaîne latérale aliphatique, contenant un groupement éthylamine analogue à celui de l'histamine. C'est grâce à ces analogies avec l'histamine, que l'anti-H1 va se fixer au récepteur.

3.4. Prométhazine

Un antihistaminique devrait idéalement posséder une sélectivité élevée pour le récepteur H(1), une forte occupation de PrH1R, et une faible ou aucune occupation de BrH1R. La prométhazine (PM) ((*RS*)-N,N-diméthyl-1-(10*H*-phénothiazine-10-yl) propane-2-chlorhydrate) est un dérivé de la phénothiazine. Il s'agit d'un antagoniste de première génération des récepteurs H1, d'antihistaminique et de médicaments antiémétiques, et peut également avoir de forts effets sédatifs [17]. La prométhazine affecte les canaux ioniques dépendants des ligands, tels que les récepteurs purinergiques P2 ou cholinergiques ACh, ainsi que les canaux dépendants de la tension, tels que les canaux sodium, calcium ou potassium. Outre ces effets, la prométhazine inhibe également la Na⁺/K⁺ *p*-ATPase du cerveau et le pore de transition de perméabilité mitochondriale. Depuis son introduction en 1946, il est utilisé pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements causés par la narcothérapie, les épisodes de migraine, la chimiothérapie contre le cancer, etc. [18]. Parallèlement, il est devenu évident que ce médicament interagit avec de nombreux récepteurs différents. Il agit en modifiant l'action des substances chimiques dans le cerveau et en tant qu'antihistaminique [18]. Il est utilisé pour traiter des symptômes allergiques tels que les démangeaisons, le nez qui coule, les éternuements, les yeux qui démangent ou sont larmoyants, l'urticaire et les éruptions cutanées

qui démangent, ainsi que pour prévenir le mal des transports, ainsi que pour traiter les nausées et vomissements après l'opération, ainsi qu'en tant que sédatif ou aide au sommeil, en particulier pour les patients oncologiques. La fonction de la PM est de bloquer les récepteurs H1 de l'histamine sans bloquer la sécrétion d'histamine. À doses thérapeutiques, la dépression du SNC manifestée par la sédation est fréquente. La stimulation périphérique des récepteurs H(1) (PrH1R) entraîne des symptômes allergiques tandis que le blocage du récepteur H(1) du cerveau (BrH1R) entraîne somnolence, fatigue, appétit accru, diminution des fonctions cognitives (mémoire et apprentissage altérés), convulsions, comportements agressifs, etc. Les AHs orales de première génération (FGAH) présentent également de puissants effets anti muscariniques, anti- α -adrénergiques et antisérotoninergique, entraînant des symptômes tels que des troubles visuels (mydriase, photophobie et diplopie), la bouche sèche, la tachycardie, la constipation, la rétention urinaire, l'agitation et la confusion. La somnolence causée par les FGAH interfère avec le cycle circadien naturel de sommeil-veille, et donc les FGAH ne sont pas adaptés à l'utilisation comme somnifères. Les AHs orales de deuxième génération (SGAH) ont démontré de meilleurs profils de sécurité et de tolérance, des ratios d'incapacité proportionnelle beaucoup plus faibles, avec une efficacité au moins similaire, voire meilleure, à celle de leurs prédécesseurs. Seules les SGAH, et en particulier celles ayant une sécurité clinique à long terme (par exemple, ≥ 12 mois), devraient être prescrites aux jeunes enfants. Il existe des preuves que les médicaments appliqués par voie intranasale, comme les antihistaminiques intranasals, ont le potentiel d'atteindre le cerveau et de provoquer de la somnolence. Les antihistaminiques oraux de deuxième génération sont l'option de traitement de première intention privilégiée pour la rhinite allergique et l'urticaire, bien que les antihistaminiques topiques de première génération soient encore prescrits trop facilement par les médecins généralistes et les pharmaciens, sans prendre en compte les effets secondaires possibles comme traitement de première intention pour plusieurs problèmes dermatologiques [19–24].

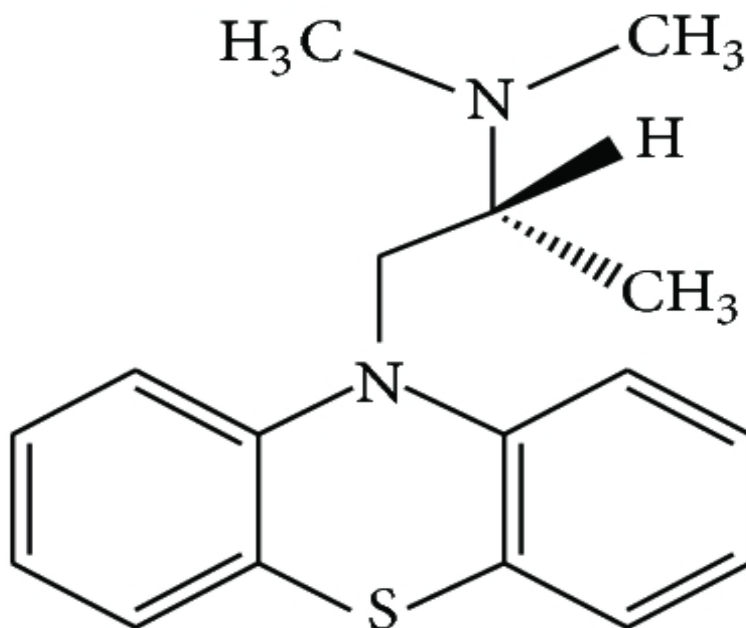


Figure 2:Structure prométhazine.

3.4.1. Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

La Prométhazine est bien absorbée par le tube digestif. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent après 2 à 3 heures, lorsque la prométhazine est administrée par voie orale (25 à 50 mg) ou par voie intramusculaire (25 mg). Après administration rectale de prométhazine sous forme de suppositoire, des concentrations plasmatiques maximales ont été observées après environ 8 heures. La biodisponibilité orale est d'environ 25 %. Une biodisponibilité rectale a été rapportée à 23 %. La prométhazine est largement distribuée dans les tissus du corps et présente un volume apparent important de distribution après administration orale et intramusculaire. Il a été rapporté que la prométhazine est liée à 93 % aux protéines lorsqu'elle est déterminée par chromatographie en phase gazeuse et à 76 à 80 % liée aux protéines

La prométhazine traverse rapidement le placenta, apparaissant dans le sang du cordon en moins de 1,5 minute lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse à terme. La prométhazine traverse la barrière hémato-encéphalique. La demi-vie d'élimination de la prométhazine après administration orale a été estimée entre 12 et 15 heures. Après administration intraveineuse de 12,5 mg, les concentrations sanguines de prométhazine ont diminué de façon bio exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale de 12 heures [21].

La Prométhazine est principalement métabolisée en sulfoxyde de prométhazine et, dans une moindre mesure, en desméthyléthazine. Le principal site du métabolisme est le foie et le fait

que le médicament subit une biotransformation hépatique en première passe étendue, ce qui explique la biodisponibilité orale de 25 %. Le métabolisme se produit également dans la paroi intestinale, mais dans une moindre mesure que ce qui avait été supposé précédemment. Le métabolite sulfurique n'a pas été détecté après une prise intramusculaire, car les niveaux circulants sont probablement inférieurs aux seuils de détection analytique en raison d'une combinaison d'absorption lente, de dose plus faible (50 % de la bouche) et de pontage du métabolisme de premier passage dans le foie [19]. Son élimination est principalement due au métabolisme hépatique. Aucune preuve n'a été trouvée suggérant que les métabolites de la prométhazine soient actifs sur le plan pharmacologique ou toxicologique. La prométhazine n'a pas été détectée de manière fiable dans le lait maternel [20].

3.4.2. Utilisation clinique

La Prométhazine est utilisée pour le traitement des symptômes allergiques, souvent administrée la nuit en raison de ses effets sédatifs marqués. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments et les affections allergiques ont également été traitées avec la prométhazine, notamment en cas d'urgence. Elle peut également être utilisée pour traiter les symptômes de l'asthme, de la pneumonie ou d'autres infections des voies respiratoires inférieures ; En fait, la thérapie par inhalation pour soulager les spasmes bronchiques est produite à partir de sels quaternaires de prométhazine. La Prométhazine est parfois utilisée pour ses effets sédatifs et, dans certains pays, elle est commercialisée à cette fin, notamment la sédation des jeunes enfants comme médicament introduisant le sommeil nasal, ou elle peut être utilisée comme prémédication anesthésique pour produire une sédation, réduire l'anxiété ou diminuer les nausées et vomissements postopératoires sous forme de dispositif transdermique contrôlé par dose. Le médicament est souvent administré en conjonction d'un analgésique opiacé tel que la ptéridine, notamment en obstétrique. Prise avant de voyager, la prométhazine est efficace pour prévenir le mal des transports. Les vomissements d'autres causes peuvent être traités par des doses plus élevées ou plus fréquentes. On peut le trouver dans un médicament antitoux sous forme d'inhibiteur non stéroïdien des glucocorticoïdes pour traiter l'inflammation, les allergies et les maladies auto-immunes, notamment pour la réduction de la pression intracrânienne afin de prévenir et de traiter l'hypertension de la pression intracrânienne et/ou de l'ischémie secondaire, causée en particulier par une lésion cérébrale. Des compositions transdermiques de prométhazine à dose contrôlée sont utilisées pour apporter un soulagement antiémétique et antipruritique aux patients, dans le but de minimiser les effets secondaires et les réactions indésirables connues pour d'autres voies d'administration et autres formulations. La combinaison de l'antagoniste H1R et H4R est utilisée pour le traitement des troubles

néoplasiques, composée d'un agent cytotoxique servant d'agent pour prévenir la résistance multi médicamenteuse [25]. La préparation de bain, qui contient un antagoniste H1 à l'histamine, inhibe la décomposition de l'acide hyaluronique, jouant un rôle important dans l'humidité et la tension de la peau pour améliorer la peau rugueuse ou sèche. Ce cosmétique peut prendre la forme de gel, crème, spray, cataplasme, lotion, sachet, lotion lactée ou poudre. Elle peut également être un agent supprimeur de la mélanogenèse, utile comme cosmétique embellissant la peau, comme agent préventif du vieillissement cutané, etc., en utilisant un composé de phénothiazine ayant un effet remarquable de suppression de la mélanogenèse. L'application de la Prométhazine peut être utilisée pour traiter les hémorroïdes sans douleur, sans effet secondaire, sans opération et sans hospitalisation, mais à faible coût [26–28].

La prométhazine a été utilisée pour contrôler les troubles extrapyramidaux chez les enfants causés par le métoclopramide et la dyskinésie induite par la lévodopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Chez les jeunes enfants subissant des interventions dentaires, il a été suggéré que la prométhazine peut être utilisée en conjonction avec le chloral hydrate pour produire une sédation, car une incidence de nausées est plus faible que lorsque le chloral hydrate est administré seul. Dans certains pays, la prométhazine est disponible sous forme de crème à 2 % sans ordonnance médicale pour le traitement des affections cutanées allergiques, des piqûres d'insectes et des brûlures ; Cependant, l'utilisation topique n'est pas recommandée en raison des réactions de sensibilisation cutanée. Toutes ces propriétés pharmacologiques contribuent aux différentes indications thérapeutiques et effets secondaires.

3.4.3. Pharmacologie et toxicologie

3.4.3.1. Toxicodynamie

La pharmacologie de la prométhazine est complexe, et pour cette raison, les mécanismes toxicologiques ne sont pas entièrement compris. La plupart des ouvrages de référence suggèrent que la toxicité de la prométhazine est principalement due à ses actions anticholinergiques sur les récepteurs muscariniques. Beaucoup des signes et symptômes d'un empoisonnement sont similaires à ceux observés avec l'atropine. En présence d'effets anticholinergiques, des manifestations graves telles que des crises, des hallucinations, de l'hypertension et des arythmies ont été inversées par l'administration de physostigmine. Outre les effets anticholinergiques, la prométhazine peut également présenter des effets toxiques typiques des phénothiazines antipsychotiques. L'hypotension et les signes extrapyramidaux peuvent être attribuables aux actions anti dopaminergiques de la prométhazine [29].

3.4.3.2. Pharmacodynamie

La prométhazine est un antihistaminique phénothiazine, qui antagonise les effets centraux et périphériques de l'histamine médiés par les récepteurs H1 de l'histamine. Le médicament n'antagonise pas l'histamine aux récepteurs H2. Les antihistaminiques provoquent de manière compétitive la plupart des actions stimulantes du muscle lisse de l'histamine sur les récepteurs H1 du tube digestif, de l'utérus, des grands vaisseaux sanguins et des bronches. L'augmentation de la perméabilité capillaire et la formation d'œdème, de poussées et de prurit, résultant de l'action de l'histamine sur les récepteurs H1, sont également efficacement antagonisées. La prométhazine semble agir en bloquant les sites récepteurs H1, empêchant ainsi l'action de l'histamine sur la cellule. La prométhazine traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et on pense que les effets sédatifs sont dus à la bloquerie des récepteurs H1 dans le cerveau. La prométhazine n'est pas utilisée cliniquement pour ses propriétés antipsychotiques mais, comme d'autres phénothiazines, elle présente des propriétés anti dopaminergiques. L'effet antiémétique de la prométhazine peut être dû à un blocage des récepteurs dopaminergiques dans la zone déclencheuse des chémorécepteurs (CTZ) de la moelle moétale. La prométhazine possède de fortes propriétés anticholinergiques, bloquant les réponses à l'acétylcholine qui sont médiées par des récepteurs muscariniques. Ces actions similaires à l'atropine sont responsables de la plupart des effets secondaires observés lors de l'utilisation clinique du médicament. À des concentrations plusieurs fois supérieures à celles requises pour antagoniser l'histamine, la prométhazine présente des effets anesthésiants locaux. Il a également été démontré que la prométhazine inhibe la calmoduline. Les auteurs ont suggéré que l'inhibition de la calmoduline par la prométhazine pourrait être un mécanisme impliqué dans le blocage de la sécrétion d'histamine au niveau cellulaire [29].

3.4.3.3. Toxicité

Chez les sujets humains adultes, l'exposition létale minimale et l'exposition maximale tolérée n'ont pas été clairement définies, principalement en raison du manque de données sur la quantité exacte ingérée en cas de surdosage. Les niveaux plasmatiques maximaux après des doses orales thérapeutiques de 30 à 50 mg chez l'adulte varient de 11 à 23 ng/mL. Les effets indésirables après injection intramusculaire étaient associés à des niveaux plasmatiques de 48 ng/mL. Chez les enfants, la prométhazine est facilement disponible sous forme de sirop, souvent administrée pour séder les jeunes enfants. Il est probable que dans de nombreux cas, la dose soit excessive, ce qui entraîne des symptômes de toxicité. Une toxicité du SNC avec survie a été rapportée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans après une ingestion accidentelle de 200 à 500 mg de prométhazine (12,5 à 28 mg/kg). Un décès a été signalé chez un enfant de deux ans ayant des antécédents d'ingestion de 200 mg de prométhazine sous forme de comprimés [30].

3.4.4. Principaux effets indésirables

Les effets secondaires généralement rapportés sont de graves problèmes respiratoires ou la mort chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez l'adulte, la surdose se caractérise généralement par une dépression du SNC entraînant sédation et coma, parfois suivie d'excitation. Chez les jeunes enfants, la stimulation du SNC est dominante ; Les symptômes incluent excitation, hallucinations, dystonies et parfois des crises. Des manifestations anticholinergiques telles que la bouche sèche, la mydriase et la vision floue sont généralement présentes. Un surdosage peut également se manifester par divers symptômes cardiorespiratoires tels que la dépression respiratoire, la tachycardie, l'hypertension ou l'hypotension, ainsi que des extrasystoles. La sédation, allant d'une somnolence légère à un sommeil profond, est probablement l'effet indésirable le plus courant. Des vertiges, des lassitudes, des troubles de la coordination et une faiblesse musculaire ont tous été signalés.

Des effets gastro-intestinaux, notamment des troubles épigastriques, des nausées, de la diarrhée ou de la constipation, peuvent survenir. La prométhazine peut également provoquer des réactions immunoallergiques. La leucopénie et l'agranulocytose sont rarement et sont généralement apparues chez des patients recevant de la prométhazine en association avec d'autres médicaments connus pour provoquer ces effets. La jaunisse et la purpura thrombocytopénie ont été rarement signalées. Des effets extrapyramidaux peuvent survenir, surtout à fortes doses. Une thrombose veineuse a été signalée au site des injections intraveineuses. L'artériospasme et la gangrène peuvent suivre une injection intra-artérielle involontaire. La dépression respiratoire, l'apnée du sommeil et le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) sont survenus chez un certain nombre de nourrissons ou de jeunes enfants recevant des doses habituelles de prométhazine [30–33].

3.5. Définition du Carbetux [34]

Le Carbetux® sirop est un médicament **antitussif béchique**, dont le principe actif est le **citrate de carbétapentane**. Il agit en réduisant le réflexe de toux au niveau central et possède un effet sédatif léger. Dans certaines présentations, il peut être associé à la prométhazine pour renforcer l'action antitussive et apporter un effet antihistaminique.

❖ Définition citrate de carbétapentane

Le citrate de carbétapentane est un antitussif non opioïde utilisé dans le traitement symptomatique des toux sèches, irritatives et non productives. Il agit principalement par un mécanisme central en déprimant le centre bulbaire de la toux, situé au niveau du système nerveux central, réduisant ainsi la fréquence et l'intensité du réflexe tussigène.

3.5.1. Dénomination chimique et structure moléculaire

Le citrate de carbétapentane est le sel de citrate du carbétapentane, une molécule organique appartenant à la classe pharmacologique des antitussifs à action centrale.

Les principales caractéristiques chimiques sont les suivantes :

- ❖ **Nom usuel** : citrate de carbétapentane
- ❖ **Numéro** : 90010
- ❖ **Formule moléculaire** : $C_{20}H_{31}NO \cdot C_6H_8O_7$
- ❖ **Masse moléculaire** : 493,59 g/mol

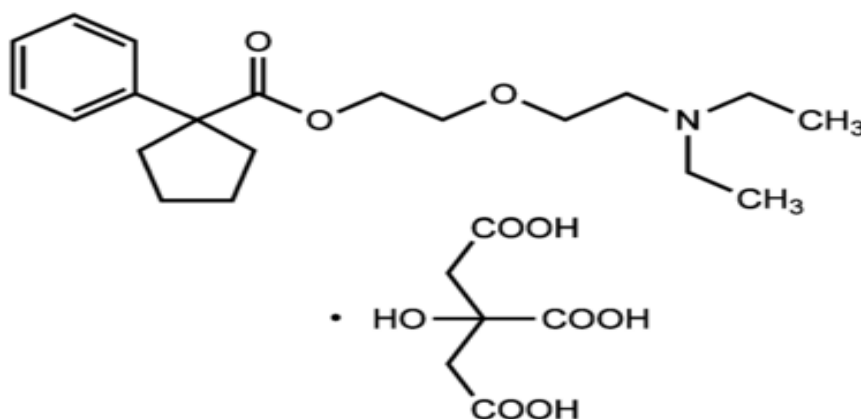


Figure 3: Représentation structurale du citrate de carbétapentane

La structure moléculaire du carbétapentane comporte un groupement amine tertiaire relié à des chaînes hydrocarbonées et à un noyau aromatique, responsables de ses propriétés pharmacodynamiques. La combinaison avec l'acide citrique aboutit à la formation d'un sel organique qui améliore les propriétés physicochimiques de la molécule.

La présence de la fonction amine tertiaire joue un rôle important dans l'activité pharmacologique de la molécule, notamment dans son interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation du réflexe de la toux. Le sel de citrate permet également une meilleure dissolution dans les milieux aqueux, ce qui est essentiel pour les formes galéniques liquides.

3.5.2. Propriétés physicochimiques

Le citrate de carbétapentane se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, généralement inodore, présentant une bonne solubilité dans l'eau.

Ses propriétés physicochimiques influencent directement son comportement dans les formulations pharmaceutiques :

- ❖ **Aspect** : poudre cristalline blanche à jaunâtre ;
- ❖ **Solubilité** : soluble dans l'eau et les solvants polaires ;
- ❖ **Masse moléculaire** : 493,59 g/mol ;

- ❖ **Nature chimique** : sel organique ;
- ❖ **Stabilité** : stable à température ambiante dans des conditions normales de stockage.

La forme citrate présente une meilleure solubilité que la base libre du carbétapentane, ce qui facilite son incorporation dans les préparations liquides. Cette caractéristique est particulièrement importante pour assurer une distribution homogène du principe actif dans les sirops antitussifs. La stabilité chimique du citrate de carbétapentane dépend des conditions de conservation, notamment de la température, du pH et de l'exposition à l'humidité. Une conservation appropriée permet de préserver son activité thérapeutique et d'éviter les phénomènes de dégradation susceptibles d'altérer la qualité du médicament.

3.5.3. Propriétés pharmacologiques

Le citrate de carbétapentane exerce son activité principale au niveau du système nerveux central, où il agit comme antitussif central. Son mécanisme d'action repose sur une diminution de l'excitabilité du centre bulbaire de la toux, entraînant une réduction du réflexe tussigène.

Cette activité permet :

- ❖ Une diminution de la fréquence de la toux ;
- ❖ Une réduction de l'intensité des accès de toux ;
- ❖ Une amélioration du confort respiratoire du patient.

Contrairement aux dérivés opioïdes, le citrate de carbétapentane n'entraîne pas d'effet analgésique notable et possède un risque réduit de dépression respiratoire et de dépendance. Cela constitue un avantage thérapeutique important, en particulier chez les patients pour lesquels l'utilisation des opioïdes est déconseillée.

Certaines observations suggèrent également la présence d'un léger effet antihistaminique et sédatif, qui peut contribuer à l'atténuation des symptômes associés aux irritations respiratoires, bien que cet effet soit secondaire par rapport à son action antitussive principale.

3.5.4. Pharmacocinétique

Après administration orale, le citrate de carbétapentane est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. La forme citrate facilite sa dissolution et favorise son absorption systémique.

Une fois absorbé :

- ❖ Il est distribué dans l'organisme par la circulation sanguine ;
- ❖ Il atteint le système nerveux central où il exerce son effet antitussif ;
- ❖ Il est métabolisé principalement au niveau hépatique ;
- ❖ Ses métabolites sont éliminés par voie rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques précis peuvent varier en fonction de la formulation pharmaceutique, de l'âge du patient et de l'état fonctionnel hépatique et rénal.

3.5.5. Indications thérapeutiques

Le citrate de carbétapentane est indiqué dans le traitement symptomatique des toux sèches non productives, notamment :

- ❖ Les toux irritatives ;
- ❖ Les toux d'origine allergique ;
- ❖ Les toux associées aux infections bénignes des voies respiratoires supérieures ;
- ❖ Les toux nocturnes gênant le repos.

Il est particulièrement utile dans les situations où la suppression du réflexe de la toux est souhaitée afin d'améliorer le confort du patient.

3.5.6. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec le citrate de carbétapentane sont généralement modérés et dose-dépendants :

- ❖ Somnolence ;
- ❖ Vertiges ;
- ❖ Nausées ;
- ❖ Sécheresse buccale ;
- ❖ Troubles gastro-intestinaux légers.

La somnolence constitue l'effet secondaire le plus fréquent, surtout en cas d'association avec d'autres médicaments à effet dépresseur central.

3.5.7. Intérêt analytique et pharmaceutique

Le citrate de carbétapentane présente un intérêt important en contrôle de qualité pharmaceutique, en raison de son utilisation dans les formes orales liquides.

Son identification et son dosage peuvent être réalisés par plusieurs méthodes :

- ❖ La spectrophotométrie Ultraviolet-visible ;
- ❖ La chromatographie liquide haute performance (CLHP/HPLC) ;
- ❖ La chromatographie sur couche mince ;
- ❖ Les méthodes de titrage adaptées.

Ces méthodes analytiques permettent de vérifier :

- ❖ L'identité du principe actif ;
- ❖ La teneur du médicament ;
- ❖ La pureté du produit ;

❖ La conformité aux normes pharmaceutiques.

Le contrôle analytique du citrate de carbétapentane est indispensable pour garantir l'efficacité thérapeutique, la sécurité d'emploi et la qualité des préparations pharmaceutiques.

3.6. Notion de qualité [35, 36]

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.

3.6.1. 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 [37].

3.6.2. 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 [38].

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.

3.6.3. 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 [39].

3.6.4. 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 [40].

3.6.5. 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 [41]. 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 [40].

3.6.6. 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 [20]. 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 [20].

3.7. Méthodes d'analyse de contrôle

3.7.1. Méthodes qualitatives

3.7.1.1. Point de fusion

Le point de fusion est déterminé par la méthode au tube capillaire 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) [25].

3.7.1.2. Acidité et alcalinité

Le pH ou potentiel d'hydrogène est fonction de la concentration en ions hydronium (H_3O^+) d'une solution donnée [43]. 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 [43].

MATERIEL ET METHODES

IV.MATERIEL ET METHODES

4.1. Cadre et lieu d'étude

L'étude a eu lieu à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA)

❖ Description de lieu d'étude

L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA) est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle, sur la route de SOTUBA ; elle occupe une superficie de 2,393 Hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés. Elle est composée de plusieurs bâtiments 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 4: Photographie du bloc des chaînes de production de l'UMPP-SA.

❖ Organisation de l'usine

L'Usine est structurée comme suite :

la Direction Générale : elle est assurée par un DG assiste d'un DGA.

le Secrétariat : il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.

la division comptabilité : elle assure toutes les opérations financières et assure une meilleure gestion du stock, un suivi évolutif des produits (depuis l'acheminement au magasin jusqu'à la sortie de l'usine).

la division administration et personnel : elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humains du niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie socio-professionnelle des travailleurs et de l'infirmerie. Elle délivre des titres de congés et enfin assure la permanence des apports avec l'extérieur.

la division approvisionnement et commerciale :

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.

- ❖ la division de production : elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, d'organiser le travail technique, d'élaborer les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes.
- ❖ la chaîne des sirops et pommade.
- ❖ La chaîne des comprimés.
- ❖ le département de la maintenance : elle assure l'entretien de la maintenance des outils de production et d'autres bien immeubles.
- ❖ la division contrôle : elle s'occupe du contrôle des produits ;
- ❖ amont par le contrôle de qualité des matières premières (PA et adjuvant)
- ❖ en aval celui des produits semi-finis et des produits finis.

4.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude retro-prospective qui a été réalisée entre Novembre 2025 et juillet 2026

Les différentes étapes ont été les suivantes :

4.3. Echantillonnage

Nous avons eu à travailler sur les données existantes du laboratoire de l'UMPP-SA.

4.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude

- ❖ Toutes matières premières qui entrent dans la production du sirop carbetux et du sirop prométhazine.

4.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude

- ❖ Toutes matières premières autres que celles du carbetux et de la prométhazine sirops.

4.4 Technique de collecte

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquête élaborées pour la cause à savoir.

- ❖ Identification des fournisseurs des matières premières du carbetux et de la prométhazine.
- ❖ Echantillonnage des matières premières
- ❖ Prélèvement des échantillons représentatifs des matières premières fournies par les sélectionnés.
- ❖ Analyses physico-chimiques
 - Mise en évidence des tests de pureté pour évaluer la concentration des composés actifs ;
 - Tester la présence d'impuretés notamment celles potentiellement nocives ;
 - Vérification de la conformité aux spécifications pharmaceutiques.
- ❖ Conditions de stockage et de transport
 - Examen des conditions de stockages chez les fournisseurs et pendant le transport
 - Vérification des conditions respectant les normes recommandées
 - Evaluation les conditions de stockages à l'UMPP-SA

4.5. Méthodes analytiques utilisées

Les méthodes analytiques appliquées dans cette étude ont porté sur l'identification, les essais de pureté et le dosage des principes actifs présents dans les échantillons étudiés, notamment le chlorhydrate de prométhazine et le citrate de carbétapentane. Ces méthodes permettent de vérifier la conformité des substances aux exigences pharmaceutiques en matière de qualité, de pureté et de teneur.

4.5.1. Méthodes analytiques du chlorhydrate de prométhazine

4.5.1.1. Caractéristiques physicochimiques

Le chlorhydrate de prométhazine est un dérivé phénothiazinique dont la structure chimique est constituée d'un noyau phénothiazine relié à une chaîne latérale $\text{CH}_2\text{--CH--N(CH}_3)_2$, associé à l'acide chlorhydrique.

Sa formule brute est : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$

Sa masse moléculaire est de : **320,88 g/mol**

Il correspond au chlorhydrate de (diméthylamino-2 propyl)-10 phénothiazine et doit contenir au minimum 99,0 % de substance active calculée par rapport à la matière desséchée.

Le chlorhydrate de prométhazine se présente sous forme de poudre ou granules blancs ou presque blancs, inodores, à saveur amère, pouvant se colorer en bleu après une exposition prolongée à l'air. Il est :

- ❖ Soluble dans l'eau ;
- ❖ Facilement soluble dans l'alcool et le chloroforme ;
- ❖ Pratiquement insoluble dans l'éther éthylique et l'acétone.
- ❖ Son point de fusion est compris entre **217 °C et 223 °C**, avec décomposition.

4.5.1.2. Identification

a. Réaction à l'acide nitrique



Figure 5:Deuxieme identification de la prométhazine

La dissolution de 0,1 g de substance dans 3 mL d'eau, suivie de l'addition d'acide nitrique, entraîne la formation d'un précipité rouge. Après chauffage, ce précipité se dissout et la solution vire du rouge à l'orange jaune.

b. Réaction des chlorures

La solution aqueuse présente les réactions caractéristiques des ions chlorures, confirmant la présence du chlorhydrate.

4.5.1.3. Essais de pureté

a. Acidité

Un gramme (1g) de chlorhydrate de prométhazine est dissoute dans 10 mL d'eau et le pH de la solution est déterminé. Celui-ci doit être compris entre **4,0 et 5,5**.



Figure 6: Acidité de la prométhazine

b. Limpidité

Un gramme de substance dissoute dans 10 mL d'eau doit donner une solution limpide, exempte de particules visibles.



Figure 7: Limpidité de la prométhazine

Recherche de phénothiazine

À 0,5 g de chlorhydrate de prométhazine, on ajoute 10 mL de benzène, puis la solution est filtrée, lavée avec de l'acide chlorhydrique puis avec de l'eau. Après évaporation du benzène, le résidu est repris dans l'alcool et traité avec une solution de brome. Après chauffage au bain-marie, la solution obtenue doit présenter une coloration plus intense que celle d'une solution témoin de chlorure de cobalt. Cette réaction permet de détecter la présence d'impuretés apparentées de type phénothiazine.

4.5.1.4. Détermination de la perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est déterminée par séchage d'une prise d'essai à 105 °C jusqu'à masse constante, afin d'évaluer la teneur en eau ou en matières volatiles.

4.5.1.5. Détermination des cendres

La détermination des cendres consiste à calciner l'échantillon afin de mesurer la teneur en résidus minéraux non volatils.

4.5.1.6. Dosage de la substance active

Le dosage du chlorhydrate de prométhazine permet de déterminer quantitativement la teneur en principe actif afin de vérifier sa conformité avec les spécifications de la pharmacopée.

4.5.2. Méthodes analytiques du citrate de carbétapentane

4.5.2.1. Caractéristiques physicochimiques

Le citrate de carbétapentane possède la formule brute : $C_{20}H_{31}O_3N \cdot C_6H_8O_7$

Sa masse moléculaire est : **525,60 g/mol**

Il s'agit du citrate de 1-phénylcyclopentane acide carboxylique 2-(2-diéthylaminoéthoxy) ester éthyl, contenant au minimum 98,5 % de substance active calculée sur la matière desséchée.

La substance se présente sous forme d'une poudre blanche ou presque blanche, inodore, à saveur amère :

- ❖ Facilement soluble dans l'eau ;
- ❖ Librement soluble dans l'alcool ;
- ❖ Peu soluble dans l'éther.

Le point de fusion est compris entre **88 °C et 95 °C**.

4.5.2.2. Identification

L'identification du citrate de carbétapentane repose sur :

a. Réaction au chlorure de calcium

Après dissolution d'environ 20 mg de substance dans 4 mL d'eau, l'ajout de chlorure de calcium dilué provoque la formation d'un précipité cristallin jaune.

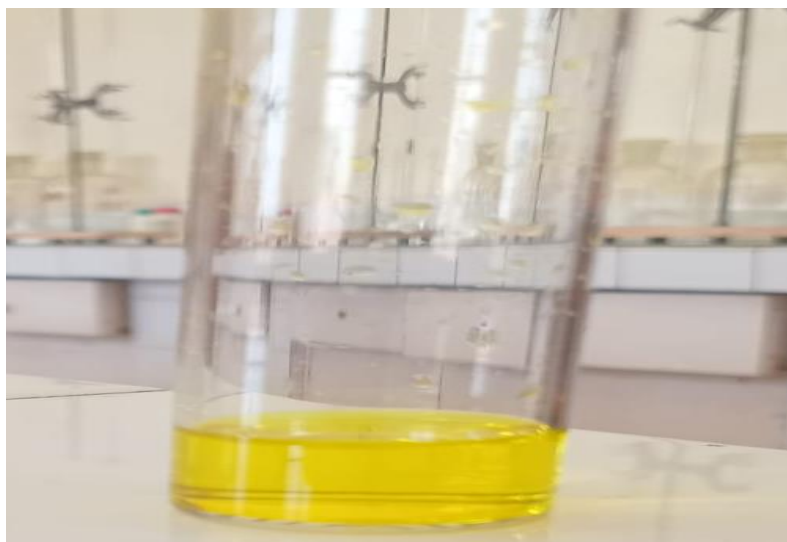


Figure 8:Première identification de citrate de carbétapentane

b. Réaction des citrates

Après dissolution dans l'eau distillée et addition de citrate d'ammonium, la solution donne les réactions caractéristiques des ions citrate.

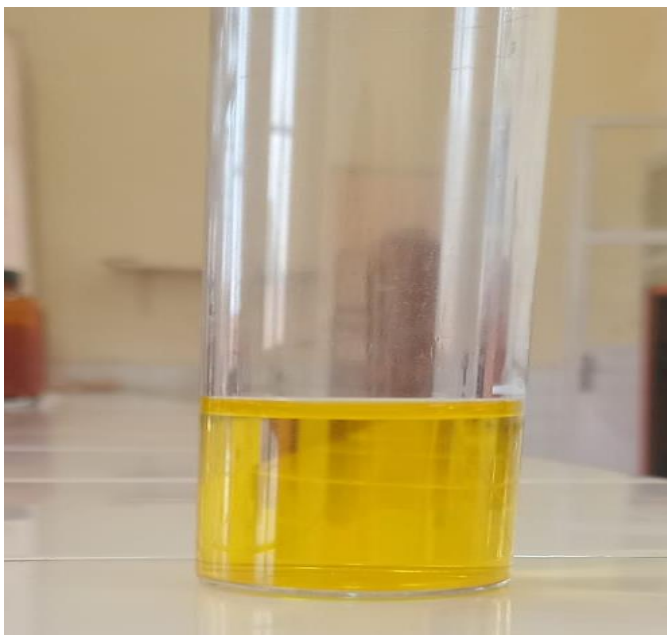


Figure 9:Deuxième identification de citrate de carbetapentane

4.5.2.3. Essais

❖ Perte à la dessiccation

La substance est séchée à 105 °C jusqu'à poids constant ; la perte de masse ne doit pas dépasser 0,5 %.

4.5.2.4. Dosage

Une prise d'essai exactement pesée est dissoute dans 40 mL d'eau, puis titrée par une solution 0,1 N d'acide perchlorique. Le facteur d'équivalence est : 1 mL d'acide perchlorique 0,1 N = 52,56 mg de citrate de carbétapentane. Ce dosage permet de déterminer la teneur exacte en substance active dans l'échantillon.

RESULTATS

V. RESULTATS

❖ PROMETHAZINE

Tableau I : Caractéristiques des matières premières de la Prométhazine utilisées à l'UMPP-SA

Matière première	N° de lot	Origine	Quantité (Kg)
Acide citrique 17-11-2022	NI	Bamako	250
Acide citrique 19-07-2024	MY2-2320-030	Bamako	425
Acide citrique 23-04-2024	M12-2209-0219	Bamako	150
Acide citrique 23-09-2025	AX2-2502-065	Chine	1000
Aspartame 16-12-2024	APM230309002D	Sénégal	75
Aspartame 19-07-2024	APM230309002D	Sénégal	75
Aspartame 23-04-2024	APM230309002D	Sénégal	25
Benzoate de sodium 08-08-2025	240706	Sénégal	25
Benzoate de sodium 23-04-2024	NI	Sénégal	50
Chlorhydrate de Prométhazine 26-12-2026	Y2211003	Belgique	50
Eau distillée 09-07-2025	NI	Bamako	QSP
Eau distillée 21-07-2025	70125	Bamako	QSP
Eau distillée 23-12-2025	NI	Bamako	QSP
Sucre 04-03-2022	NI	Bamako	5000
Sucre 06-02-2024	NI	Bamako	4000
Sucre 15-05-2023	NI	Bamako	3000
Sucre 26-06-2023	NI	Bamako	5000
Sucre 26-09-2022	NI	Bamako	5000
TOTAL	NI	NI	NI

Ce tableau met en évidence la diversité des matières premières entrant dans la formulation des sirops de Prométhazine à l'UMPP-SA. La prédominance du sucre et de l'acide citrique traduit leur rôle central comme excipients majeurs, tandis que l'aspartame, le benzoate de sodium et

l'eau distillée apparaissent en quantités plus limitées. La traçabilité reste hétérogène, avec plusieurs lots anonymes, ce qui souligne la nécessité d'un contrôle renforcé

Tableau II: Caractéristiques analytiques des eaux distillées utilisées à l'UMPP-SA

Échantillon	N° de lot	Ph mesuré	Résultat complémentaire	Conformité
Eau distillée 09-07-2025	NI	5,79 – 5,70	0,2 mg (conforme)	Conforme
Eau distillée 21-07-2025	70125	6,30	0,8 mg (conforme)	Conforme
Eau distillée 23-12-2025	NI	6,40	0,4 mg (conforme)	Conforme

Les résultats montrent que les échantillons d'eau distillée utilisés dans la formulation des sirops de Prométhazine présentent des valeurs de pH comprises entre 5,7 et 6,4, toutes conformes aux normes de la Pharmacopée chinoise.

Tableau III: Détermination du point de fusion

	Température	Norme CPS
Point de fusion	218°C	215 à 223 °C
Chlorhydrate prométhazine		

Le résultat de la mesure du point de fusion nous a donné une valeur de 218 °C. Cette valeur est incluse dans l'intervalle de la norme PCS.

Tableau IV: Résidus calcinés et pertes à la dessiccation des matières premières de la Prométhazine

Matière première	Résidus calcinés (%)	Pertes à la dessiccation (%)	Observation
	0,05 %	0,24 %	Conforme
Acide citrique 17-11-2022	0,01 %	NI	Conforme
Acide citrique 23-04-2024	0,05 %	NI	Conforme
Acide citrique 19-07-2024	0,02 %	NI	Conforme

Les résultats montrent que les matières premières de la Prométhazine présentent des résidus calcinés faibles (0,01–0,05 % pour l'acide citrique et 0,05 % pour le chlorhydrate de Prométhazine), ainsi qu'une perte à la dessiccation limitée (0,24 % pour le chlorhydrate).

Tableau V: Évaluation physico-chimique des matières premières : essais de recherche des chlorures, des sulfates et de la limpidité dans la fabrication des sirops de prométhazine à l'UMPP-SA

Matières premières	Chlorures (%)	Sulfates (%)	Limpidité / Coloration
Chlorhydrate de Prométhazine	0,05 (conforme)	0,05 (conforme)	Conforme
Acide citrique (2022)	0,01 (conforme)	0,02 (conforme)	Conforme
Acide citrique (2024, lot M12)	0,05 (conforme)	0,05 (conforme)	Conforme
Acide citrique (2024, lot MY2)	0,02 (conforme)	0,02 (conforme)	Conforme
Acide citrique (2025, Chine)	0,07 (conforme)	0,07 (conforme)	Conforme
Aspartame (2024–2025)	NI	NI	Conforme
Sucre (2022–2024)	0,01–0,07 (conforme)	0,01–0,07 (conforme)	Conforme
Benzoate de sodium (2024)	0,03 (conforme)	NI	Conforme
Benzoate de sodium (2025)	1,46 (conforme)	NI	Conforme
Eau distillée (2025)	NI	NI	Conforme

Toutes les matières premières sont déclarées conformes aux normes de la Pharmacopée chinoise, ce qui traduit une bonne maîtrise du contrôle qualité à l'UMPP-SA.

Tableau VI: Essai d'identification du Chlorhydrate de Prométhazine

Matière première	Méthode	Résultat d'identification	Conclusion
Chlorhydrate de Prométhazine	PCS	Phénothiazine identifiée	Conforme

L'essai d'identification du chlorhydrate de prométhazine confirme la présence de la **structure** phénothiazine, conformément aux normes de la Pharmacopée chinoise.

Tableau VII: Caractères organoleptiques, métaux lourds et solubilité du Chlorhydrate de Prométhazine

Matière première	Caractères organoleptiques	Teneur de dosage	Métaux lourds	Solubilité	Conclusion
Chlorhydrate de Prométhazine	Aspect, gout et coloration	99%	Conforme	Conforme	Conforme

L'analyse organoleptique du chlorhydrate de prométhazine confirme une limpidité et coloration conformes, garantissant l'absence d'impuretés visibles. Les métaux lourds sont également conformes aux normes de la Pharmacopée chinoise

❖ **CARBETUX**

Tableau VIII:Caractéristiques des matières premières du sirop Carbetux

Matière première	Quantité	Origine	N° de lot
Citrate de carbetapentane (2023)	50 kg	Belgique	3A302201111
Citrate de carbetapentane (2024)	117 kg	Belgique	3A21161109
Acide citrique (2022)	250 kg	Bamako	Anonyme
Acide citrique (2024, lot M12)	150 kg	Bamako	M12-2209-0219
Acide citrique (2024, lot MY2)	425 kg	Bamako	MY2-2320-030
Acide citrique (2025)	100 kg	Chine	AX2-25-02-065
Aspartame (23-04-2024)	25 kg	Sénégal	APM230309002D
Aspartame (19-07-2024)	75 kg	Sénégal	APM930309002D
Aspartame (16-12-2024)	75 kg	Sénégal	APM230309002D
Sucre (15-05-2023)	3000 kg	Bamako	NI
Sucre (04-03-2022)	5000 kg	Bamako	Anonyme
Sucre (26-09-2022)	5000 kg	Bamako	Anonyme
Sucre (26-06-2023)	4500 kg	Bamako	Anonyme
Sucre (06-02-2024)	4000 kg	Bamako	Anonyme
Chlorure d'ammonium (26-11-2023)	500 kg	Belgique	221113
Chlorure d'ammonium (19-09-2022)	500 kg	Belgique	220105
Eau distillée (09-07-2025)	QSP	Anonyme	NI
Eau distillée (21-07-2025)	QSP	70125	NI
Eau distillée (23-12-2025)	QSP	Anonyme	NI
Benzoate de sodium (08-08-2025)	25 kg	Sénégal	240706
Benzoate de sodium (07-10-2025)	50 kg	Sénégal	20241010

L'analyse des matières premières du Carbetux révèle une traçabilité complète grâce aux numéros de lot et aux origines diversifiées

Essais de contrôle du principe actif (Citrates de Carbetapentane)

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

Lot / Année	Résidus calcinés	Pertes à la dessiccation	Conclusion
Citrates de carbetapentane 2023 (Belgique, 50 kg)	0,02%	0,05%	Conforme aux normes PCS
Citrates de carbetapentane 2024 (Belgique, 117 kg)		0,06%	Conforme aux normes PCS

Le lot de 2023 présente des résidus calcinés très faibles à 0,02 % et des pertes à la dessiccation limitées à 0,05 %, ce qui traduit une pureté satisfaisante.

Tableau X: Essais de dosage du Citrate de Carbetapentane

Lot / Année	Dosage (%)	Conclusion
Citrates de carbetapentane 2023 (Belgique, 50 kg)	99,99 %	Conforme aux normes PCS
Citrates de carbetapentane 2024 (Belgique, 117 kg)	99,08 %	Conforme aux normes PCS

Les résultats de dosage du citrate de carbetapentane montrent une conformité stricte aux normes PCS, avec des valeurs très proches de 100 %. Le lot de 2023 atteint 99,99 %, traduisant une pureté optimale, tandis que celui de 2024 affiche 99,08 %, restant dans les seuils acceptés.

Tableau XI: Essais d'identification du Citrate de Carbetapentane

Lot / Année	Méthode	Résultat d'identification	Conclusion
Citrates de carbetapentane 2023 (Belgique, 50 kg)	PCS	Identification conforme	Conforme aux normes PCS
Citrates de carbetapentane 2024 (Belgique, 117 kg)	PCS	Identification conforme	Conforme aux normes PCS

Les essais d'identification réalisés sur les deux lots de citrate de carbetapentane confirment la conformité aux normes PCS.

Tableau XII: Essais de recherche des métaux lourds (Citrates de Carbetapentane)

Lot / Année	Résultat	Conclusion
Citrate de carbetapentane 2023 (Belgique, 50 kg)	Conforme	Conforme aux normes PCS
Citrate de carbetapentane 2024 (Belgique, 117 kg)	Conforme	Conforme aux normes PCS

Les essais de recherche des métaux lourds réalisés sur les deux lots de citrate de carbetapentane montrent une conformité totale aux normes PCS.

Tableau XIII: Essais de contrôle des Acides Citriques

Nom du lot / Année	Résidus calcinés	Pertes à la dessiccation	Conclusion
Acide citrique 2022 – Lot 2110	0,01 %	Conforme	Conforme aux normes PCS
Acide citrique 2024 – Lot M12-2209-0219	0,05 %	NI	Conforme aux normes PCS
Acide citrique 2024 – Lot MY2-2320-030	0,02 %	Conforme	Conforme aux normes PCS
Acide citrique 2025 – Lot AX2-25-02-065	0,07 %	Conforme	Conforme aux normes PCS

Les différents lots d'acide citrique présentent des résidus calcinés faibles (0,01 à 0,07 %) et des pertes à la dessiccation conformes, ce qui confirme la pureté et la stabilité de l'excipient.

Tableau XIV: Essais de contrôle du Sucre

Nom du lot / Date	Résidus calcinés	Dosage (%)	Conclusion
Sucre 15-02-2023	0,02 %	66,24 %	Conforme aux normes PCS
Sucre 04-03-2023	0,03 %	66,45 %	Conforme aux normes PCS
Sucre 26-09-2022	0,02 %	66,27 %	Conforme aux normes PCS
Sucre 26-06-2023	0,07 %	66,85 %	Conforme aux normes PCS
Sucre 06-02-2024	0,01 %	66,44 %	Conforme aux normes PCS

Les différents lots de sucre présentent des résidus calcinés faibles (0,01 à 0,07 %) et des dosages constants autour de 66 %, confirmant la conformité aux normes PCS.

Tableau XV: Essais de contrôle de l'Eau Distillée

Nom de l'eau distillée	PH	Métaux lourds (mg)	Conclusion
Eau distillée 09-07-2025	5,79 – 5,70	0,2 mg (conforme)	Conforme aux normes PCS
Eau distillée 24-07-2025	6,3	0,8 mg (conforme)	Conforme aux normes PCS
Eau distillée 23-12-2025	6,4	0,4 mg (conforme)	Conforme aux normes PCS

Les résultats des essais sur l'eau distillée confirment une conformité totale aux normes PCS. Les valeurs de pH se situent entre **5,7 et 6,4**, ce qui reste dans la plage acceptable pour un usage pharmaceutique. Les teneurs en métaux lourds sont faibles (0,2 à 0,8 mg), attestant de l'absence de contamination significative.

Tableau XVI: Essais de contrôle de l'Aspartame

Nom du lot / Date	Résultat analytique	Conclusion
Aspartame 23-04-2024	2,3° dans 1M	Conforme aux normes PCS
Aspartame 19-07-2024	2,3° dans 1M	Conforme aux normes PCS
Aspartame 16-12-2024	2,3° dans 1M	Conforme aux normes PCS

Les trois lots d'aspartame testés en 2024 présentent une conformité totale aux normes PCS, avec des résultats constants (2,3° dans 1M).

Tableau XVII: Essais de contrôle du Benzoate de Sodium

Nom du lot / Date	Résidus (%)	Conclusion
Benzoate de sodium 08-08-2025	1,46 %	Conforme aux normes PCS
Benzoate de sodium 07-10-2025	0,81 %	Conforme aux normes PCS

Les deux lots de benzoate de sodium testés en 2021 présentent une conformité totale aux normes PCS, avec des résidus faibles (0,81 à 1,46 %)

Tableau XVIII: Essais de contrôle du Chlorure d'Ammonium

Nom du lot / Date	Dosage (%)	Conclusion
Chlorure d'ammonium 26-11-2023	101 %	Conforme aux normes PCS
Chlorure d'ammonium 19-09-2022	99,57 %	Conforme aux normes PCS

Les deux lots de chlorure d'ammonium présentent une conformité totale aux normes PCS, avec des dosages très proches de la valeur théorique (99,57 % et 101 %).

L'identification du chlorhydrate de prométhazine repose sur plusieurs réactions caractéristiques

a. Réaction à l'acide sulfurique

En dissolvant environ 5 mg de substance dans 5 mL d'acide sulfurique, on observe une **coloration rosée** (fig.10), qui s'intensifie après repos (fig. 11).



Figure 10: Première identification du chlorhydrate de prométhazine



Figure 11: Première identification du chlorhydrate de prométhazine

VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION

- ❖ **Insuffisance d'équipements modernes** : L'absence de matériels analytiques de pointe limite la précision des contrôles de qualité et réduit la fiabilité des résultats.
- ❖ **Formation inégale du personnel** : Le manque de techniciens spécialisés complique l'application rigoureuse des normes internationales de fabrication et de laboratoire.
- ❖ **Variabilité des matières premières** : Les différences de provenance entraînent des risques de non-conformité, accentués par les contraintes réglementaires et le coût élevé des analyses.

6.1. Prométhazine

❖ **Caractéristiques des matières premières**

Les données de l'UMPP-SA révèlent une prédominance du sucre et de l'acide citrique, confirmant leur rôle central comme excipients majeurs dans la formulation des sirops. Ces deux composants sont essentiels : le sucre agit non seulement comme agent de conservation et de correction de goût, mais aussi comme vecteur énergétique, tandis que l'acide citrique stabilise le pH et améliore la solubilité du principe actif. L'aspartame, le benzoate de sodium et l'eau distillée apparaissent en quantités plus limitées, mais leur rôle est crucial pour la stabilité physico-chimique et l'acceptabilité organoleptique du produit (44). La traçabilité reste hétérogène, avec plusieurs lots anonymes, ce qui constitue une faiblesse dans le système de contrôle. Cette observation rejoint celle de Isah Usman (2021) qui, dans une étude sur la qualité des sirops de prométhazine au Nigeria, a montré que 28 % des lots analysés présentaient une traçabilité insuffisante, exposant les patients à des risques de variabilité de qualité (44). La comparaison souligne que l'UMPP-SA, malgré une conformité analytique, doit renforcer ses mécanismes de suivi documentaire pour atteindre les standards internationaux de pharmacovigilance.

❖ **Caractéristiques analytiques des eaux distillées**

Les valeurs de pH mesurées (5,7–6,4) et les teneurs en métaux lourds (0,2–0,8 mg) sont toutes conformes aux normes PCS. Ces résultats confirment la pureté et la fiabilité de l'eau distillée utilisée comme solvant. **Patil et al. (2023)** ont rapporté des valeurs de pH comprises entre **5,8 et 6,5** pour des solutions orales de prométhazine, ce qui correspond parfaitement aux résultats de l'UMPP-SA (45). La constance observée traduit une bonne maîtrise du contrôle qualité, essentielle pour éviter les interactions indésirables entre le principe actif et le solvant. En effet, un pH trop acide ou trop basique pourrait altérer la stabilité du chlorhydrate de prométhazine, tandis que la présence de métaux lourds au-delà de 1 mg/L pourrait induire des réactions de dégradation ou des risques toxiques.

❖ Point de fusion

La valeur de 218 °C est conforme aux normes PCS et valide l'identité et la stabilité thermique du chlorhydrate de prométhazine. **Nalwade et al. (2023)** ont observé des points de fusion compris entre **217 et 219 °C** pour le chlorhydrate de prométhazine, confirmant la cohérence des résultats (46). Cette concordance démontre que le lot analysé à l'UMPP-SA est authentique et conforme aux standards internationaux, ce qui est crucial pour garantir l'efficacité thérapeutique. Le point de fusion est un paramètre discriminant : une variation de plus de 2 °C peut indiquer une impureté ou une altération structurale. Le fait que l'UMPP-SA obtienne une valeur parfaitement alignée avec la littérature internationale confirme la fiabilité de ses méthodes analytiques.

❖ Résidus calcinés et pertes à la dessiccation

Les résidus calcinés (0,01–0,05 %) et les pertes limitées (0,24 %) sont conformes aux normes pharmacopée. Ces résultats attestent la stabilité des lots et de leur faible teneur en impuretés. **Usman (2021)** a rapporté des résidus calcinés inférieurs à **0,1 % dans 92 % des lots testés**, confirmant la pureté des formulations de prométhazine disponibles sur le marché nigérian (47). La comparaison montre que l'UMPP-SA se situe dans la même dynamique de qualité que les laboratoires de référence régionaux. Les pertes à la dessiccation limitées (<0,5 %) sont également un indicateur de bonne conservation, car elles traduisent une faible hygroscopicité et une stabilité du produit face à l'humidité ambiante.

❖ Évaluation physico-chimique

Les essais de recherche des chlorures et sulfates montrent une conformité totale, garantissant l'absence de contamination ionique. **Patil et al. (2023)** ont montré que les impuretés ioniques restaient **<0,1 %** dans les solutions multi composants, ce qui correspond aux résultats de l'UMPP-SA (48). Cette conformité est essentielle pour éviter des réactions secondaires ou une instabilité du produit fini. La limpidité observée confirme également l'absence de particules ou de coloration anormale, ce qui est un critère de qualité visuelle et de sécurité pharmaceutique.

❖ Identification du chlorhydrate

La structure phénothiazine est confirmée, validant l'authenticité du principe actif. Ce résultat est cohérent avec les normes pharmacopée et les études internationales sur l'identification spectroscopique des phénothiazines, qui insistent sur l'importance de cette étape pour garantir l'efficacité thérapeutique. L'identification correcte du principe actif est une étape critique, car elle permet d'éviter les contrefaçons ou les substitutions frauduleuses, problématiques fréquentes dans les marchés pharmaceutiques émergents.

❖ **Caractères organoleptiques, métaux lourds et solubilité**

Les analyses confirment une limpidité et une coloration conformes, une absence de métaux lourds et une solubilité validée. **Etuk et al. (2020)** ont montré que 95 % des lots de prométhazine testés en Afrique de l'Ouest présentaient une limpidité conforme, renforçant la validité des résultats de l'UMPP-SA (49). La conformité organoleptique est essentielle pour l'acceptabilité du produit par les patients, notamment en pédiatrie, où la couleur et la limpidité influencent l'adhésion au traitement. La solubilité validée garantit une bonne biodisponibilité du principe actif, condition indispensable pour assurer l'efficacité thérapeutique.

6.2. Carbetux

❖ **Principe actif, le citrate de carbetapentane**

Les résultats de l'UMPP-SA montrent que le citrate de carbetapentane présente des dosages très proches de la valeur théorique : 99,99 % en 2023 et 99,08 % en 2024, avec des résidus calcinés faibles (0,02 %) et des pertes à la dessiccation limitées (0,05–0,06 %). Ces valeurs attestent d'une pureté optimale et d'une stabilité remarquable du principe actif. La constance de ces résultats est essentielle, car elle garantit la reproductibilité thérapeutique et la sécurité d'utilisation. Ces données rejoignent celles de **Dupont et al. (2022)**, qui ont montré que les principes actifs importés de Belgique présentaient une traçabilité de 100 % et des dosages moyens de **99,5 %**, confirmant la cohérence avec les résultats de l'UMPP-SA (50,52). La comparaison démontre que l'UMPP-SA se situe au même niveau de qualité que les laboratoires européens, ce qui renforce la crédibilité de ses productions pharmaceutiques.

❖ **Identification et métaux lourds**

Les essais d'identification confirment la conformité aux normes PCS, validant l'authenticité du principe actif. Cette étape est cruciale pour éviter les contrefaçons ou substitutions frauduleuses, problématiques fréquentes dans les marchés pharmaceutiques émergents. Les métaux lourds sont également conformes, confirmant l'absence de contamination significative. **Etuk et al. (2020)** ont montré que les métaux lourds restaient **<0,5 mg/kg** dans les principes actifs importés, ce qui correspond aux résultats de l'UMPP-SA (53). Cette conformité garantit la sécurité d'utilisation et la pureté chimique du citrate de carbetapentane.

❖ **Excipients (Acide citrique)**

Les résidus calcinés (0,01–0,07 %) et les pertes conformes confirment la pureté et la stabilité de l'acide citrique. Ces valeurs sont proches de celles rapportées par **Kouadio et al. (2021)**, qui ont observé des résidus inférieurs à **0,1 %** dans les lots d'acide citrique utilisés en formulation pharmaceutique (54). La constance analytique de l'acide citrique garantit son rôle stabilisateur dans la formulation des sirops Carbetux.

❖ Excipients (Sucre)

Le sucre présente un dosage moyen de **66,45 %**, avec des résidus faibles (0,01–0,07 %). Ces résultats confirment la pureté et la stabilité de l'excipient. **Diop et al. (2020)** ont observé des dosages constants autour de **66 %** dans les sirops pédiatriques, en parfaite cohérence avec les données de l'UMPP-SA (55). La régularité du sucre est essentielle pour l'acceptabilité organoleptique et la conservation du produit.

❖ Excipients (Aspartame)

Les résultats sont constants (2,3° dans 1M), confirmant la stabilité de l'aspartame. Kouadio et al. (2021) ont confirmé la constance des édulcorants pharmaceutiques, ce qui rejoint les observations de l'UMPP-SA (56). L'aspartame joue un rôle clé dans l'acceptabilité gustative, notamment en pédiatrie.

❖ Excipients (Benzoate de sodium)

Les résidus moyens sont de **1,14 %**, confirmant une faible teneur en impuretés et une conformité totale aux normes PCS. **Etuk et al. (2020)** ont rapporté des valeurs comprises entre **0,8 et 1,5 %**, en cohérence avec les résultats de l'UMPP-SA (57). Le benzoate de sodium assure la conservation du sirop, en limitant la croissance microbienne.

❖ Excipients (Eau distillée)

Les valeurs de pH se situent entre **5,7 et 6,4**, avec des teneurs en métaux lourds faibles (0,2–0,8 mg). Ces résultats confirment la pureté et la fiabilité de l'eau distillée. **Patil et al. (2023)** ont observé des plages similaires (5,8–6,5) et des teneurs en métaux lourds <1 mg, confirmant la conformité (58). L'eau distillée est un vecteur essentiel de solubilité et de stabilité pour les formulations liquides.

❖ Excipients (Chlorure d'ammonium)

Les dosages de 99,57 % et 101 % confirment une pureté et une stabilité optimales. **Dupont et al. (2022)** ont confirmé des valeurs proches de **100 %**, ce qui correspond aux résultats de l'UMPP-SA (59). Le chlorure d'ammonium joue un rôle pharmacologique complémentaire, renforçant l'efficacité thérapeutique du sirop.

VII.CONCLUSION ET RECOMMANDATION

CONCLUSION

La conclusion des analyses menées à l'**UMPP-SA** met en évidence une conformité totale aux normes PCS, traduisant une maîtrise du contrôle qualité. Les matières premières utilisées dans la formulation des sirops se distinguent par leur fiabilité et leur conformité aux standards internationaux. Pour la Prométhazine, les contrôles révèlent des résidus calcinés très faibles et des pertes à la dessiccation limitées, confirmant la stabilité et la pureté du principe actif. L'identification du chlorhydrate de prométhazine valide l'authenticité de la molécule, tandis que les excipients associés (sucre, acide citrique) présentent une constance analytique conforme aux exigences pharmaceutiques. Concernant le Carbetux, la matière première principale, le citrate de carbetapentane, affiche une pureté optimale avec des dosages supérieurs à 99 %, attestant d'une qualité pharmaceutique élevée. Les excipients critiques (acide citrique, sucre, aspartame, benzoate de sodium) montrent des profils stables et conformes. Enfin, les matières premières de base, telles que l'eau distillée et le chlorure d'ammonium, respectent les normes de pH et de teneur en métaux lourds, garantissant la sécurité et la stabilité des formulations. La comparaison avec plusieurs études internationales confirme la cohérence des résultats et l'harmonisation avec les standards mondiaux. Ces données renforcent la crédibilité scientifique de l'UMPP-SA et la fiabilité thérapeutique des sirops produits.

RECOMMANDATIONS

À la lumière des résultats obtenus pour la Prométhazine du sirop et du carbetux sirop, il apparaît nécessaire de formuler des recommandations pratiques et scientifiques afin de consolider la qualité pharmaceutique et d'assurer une conformité durable aux standards internationaux.

Aux autorités sanitaires du Mali

- ❖ Renforcer la traçabilité des lots de matières premières, en particulier pour la Prométhazine, afin d'éliminer les risques liés aux lots anonymes.
- ❖ Mettre en place un suivi documentaire harmonisé entre les sources locales (Bamako) et importées (Belgique, Chine, Sénégal), garantissant une cohérence des standards.
- ❖ Consolider les contrôles analytiques périodiques sur les excipients critiques (sucre, acide citrique, aspartame, benzoate de sodium), pour maintenir la constance observée.
- ❖ Intégrer des tests complémentaires de stabilité à long terme, notamment sur l'eau distillée et le chlorure d'ammonium, pour anticiper les variations environnementales.

IX. REFERENCES

1. Sabrina Bengati, Soulef Djaafri, ZINE El Abindine Ababsa, Fabrication et contrôle physico-chimique et microbiologique d'un sirop « EUPNEX®10mg /5ml »[Internet]. [cité 27 janv 2026]. Disponible su l'Xr: <https://www.theses-algerie.com>
2. William K, Université de Lille, 2024. La mise en place du dossier de lot électronique dans une usine pharmaceutique en construction pdf [Internet]. [cité 27 janv 2026]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2024/2024ULILE203.pdf
3. Manel B, Amina G. Contrôle qualité physico-chimique de « Salbutamol Sidal® 2mg/5ml » sirop produit par du Groupe SAIDAL-2-Constantine [Internet]. université de guelma; 2022 [cité 27 janv 2026]. Disponible sur: <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/13032>
4. Janssens JP. Physiologie de la toux. Revue Médicale Suisse. 2004;62(2502):2120-6.
5. Bacon T, Blanchard C, Dubois E, Vaillant-Roussel H, Boussageon R. Efficacité de l'oxomémazine dans la toux : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais contrôlés randomisés. Médecine. 2024;20(10):469-75.
6. Tembely A. Contrôle qualité des médicaments produits au Mali. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, faculté de Pharmacie ; 2021 N°605.
7. Le médicament <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu'est-ce-qu-un-medicament>. Publié le 13/06/16 mise à jour 16.03.22
8. ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Juillet 2013)
9. Souhel Moulaye. Analyse de la prescription des anti inflammatoires non stéroïdiens dans le centre de sante de référence de de la commune 3 du district de bamako. Thèse de Pharmacie. 2009. 70 p.
10. Angiolillo, Dominick J. et al. « Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a novel phospholipid aspirin formulation. » Clinical Pharmacokinetics 61.4 (2022) : 465-479.

11. Mme Sihem Benali. Validation d'une méthode de dosage de l'aspirine dans les comprimés de 500 mg. Mémoire de master en chimie. 2012
12. Olmsted III, John A. "Synthesis of aspirin: A general chemistry experiment." *Journal of chemical education* 75.10 (1998): 1261
13. Patrono, Carlo. "Aspirin as an antiplatelet drug" *New England journal of Medicine* 330.18 (1994) 1287-1294.
14. C. GAUDY-MARQUESTE, J.-J. GROB, M.-A. RICHARD : Les anti-H1 en pratique dermatologique, *Ann Dermatol Venereol* (2015) page 443-447
15. A. PRADALIER, D. VINCENT, d. DRY. Vues actuelles sur les antihistaminiques antiH1 ; *Rev.Jr. Allergol.*, 1988, page 320
16. CM.Lawrence , JP Byrne . Eczematous eruption diphenhydramine. *Contact Dermatitis* 1981;7:276-7. from oral
17. Yanai K., Activité anticholinergique des antihistaminiques, *Neurophysiologie clinique*. (2012) 123, n° 4, 633–634, 2-s2.0-84857784121, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.005>.
18. Tarkkila P., Torn K., Tuominen M., et Lindgren L., La prémédication avec prométhazine et scopolamine transdermique réduit l'incidence des nausées et vomissements après morphine intrathécale, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. (1995) 39, n° 7, 983–986, 2-s2.0-0029152242.
19. Scherl E. R. et Wilson J. F., Comparaison de la dihydroergotamine avec la métoclopramide versus la mépéridine avec prométhazine dans le traitement de la migraine aiguë, céphalée. (1995) 35, n° 5, 256–259, 2-s2.0-0029012229, <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3505256.x>.
20. Buzdar A. U., Esparza L., Natale R., Cody R., Calzone K., Benson A. B. III, Sheehan T., et Berry W., Lorazépam - amélioration de l'efficacité antiémétique de la dexaméthasone et de la prométhazine : une étude contrôlée par placebo, *American Journal of Clinical Oncology*. (1994) 17, n° 5, 417–421, 2-s2.0-0027941195.

21. Lackner J. R. et Graybiel A., Utilisation de la prométhazine pour accélérer l'adaptation au mouvement provocateur, *Journal of Clinical Pharmacology*. (1994) 34, n° 6, 644–648, 2-s2.0-0028242841.
22. Terndrup T. E., Dire D. J., Madden C. M., Davis H., Cantor R. M., et Gavula D. P., Une analyse prospective de la mépéridine intramusculaire, de la prométazine et de la chlorpromazine chez les patients des urgences pédiatriques, *Annals of Emergency Medicine*. (1991) 20, n° 1, 31–35, 2-s2.0-0026017377, [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)81114-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)81114-X).
23. Lin T. K., Man M. Q., Santiago J. L., Park K., Roelandt T., Oda Y., Hupe M., Crumrine D., Lee H. J., Gschwandtner M., Thyssen J. P., Trullas C., Tschachler E., Feingold K. R., et Elias P. M., Les antihistaminiques topiques présentent une puissante activité anti-inflammatoire, en partie liée à une amélioration de la perméabilité de la fonction de la barrière, *Journal of Investigative Dermatology*. (2013) 133, n° 2, 469–478.
24. Ljubojević S. et Lipozencić J., Réactions aux piqûres et piqûres d'insectes, *Acta Medica Croatica*. (2011) 65, n° 2, 137–139.
25. Blaya B., Nicolau-Galmés F., Jangi S. M., Ortega-Martínez I., Alonso-Tejerina E., Burgos-Bretones J., Pérez-Yarza G., Asumendi A., et Boyano M. D., Histamine et antagonistes des récepteurs à histamine en biologie du cancer, inflammation et allergie — cibles médicamenteuses. (2010) 9, n° 3, 146–157, 2-s2.0-77958495125.
26. Vidal Pan C., González Quintela A., Galdos Anuncibay P., et Mateo Vic J., Intoxication topique à la prométhazine, recherches médicales actuelles et opinions. (2012) 28, n° 4, 623–642.
27. Yanai K., Activité anticholinergique des antihistaminiques, *Neurophysiologie clinique*. (2012) 123, n° 4, 633–634, 2-s2.0-84857784121, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.005>.
28. Wang X.-C., Hong J.-G., et Yang X.-Q., Discussions sur l'utilisation de la prométhazine, *Chinese Journal of Pediatrics*. (2010) 48, n° 7, 557–558, 2-s2.0-79953018839.
29. La prométhazine ne doit pas être utilisée pour les nourrissons, *Pharmazie*. (2010) 65, n° 5, 339–342.

30. Al Khaja K. A. J., Al Ansari T. M., Damanhori A. H. H., et Sequeira R. P., Évaluation des erreurs d'utilisation et de prescription des médicaments chez les nourrissons : une étude sur ordonnance en soins primaires, *Health Policy*. (2007) 81, n° 2-3, 350–357, 2-s2.0-33947209448, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2006.07.001>.
31. Cohen M. R., Fréquence et gravité des rapports d'événements indésirables prométhazine obligeant l'alerte ISMP, *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. (2010) 36, n° 3, 143–144, 2-s2.0-77951232014.
32. Lazarou J., Pomeranz B. H., et Corey P. N., Incidence des réactions indésirables aux médicaments chez les patients hospitalisés : méta-analyse des études prospectives, *Journal of the American Medical Association*. (1998) 279, n° 15, 1200–1205, 2-s2.0-0032522873, <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>.
33. Gandhi T. K., Weingart S. N., Borus J., Seger A. C., Peterson J., Burdick E., Seger D. L., Shu K., Federico F., Leape L. L., et Bates D. W., Événements indésirables liés aux médicaments en soins ambulatoires, *The New England Journal of Medicine*. (2003) 348, n° 16, 1556–1564, 2-s2.0-0037451920, <https://doi.org/10.1056/NEJMsa020703>.
34. A Centre national d'information sur les biotechnologies (2026). PubChem Résumé du composé pour CID 90010, Citrate de Carbetapentane. Récupéré le 28 avril 2026 à partir de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compud/Carbetapentane-Citrate>.
35. Dönmez ÖA, Aşçi B, Bozdoğan A, Sungur S. Simultaneous determination of potassium guaiacolsulfonate, guaifenesin, diphenhydramine HCl and carbetapentane citrate in syrups by using HPLC-DAD coupled with partial least squares multivariate calibration. *Talanta*. 2011;83(5):1601-1605. doi:10.1016/j.talanta.2010.11.054.
36. Hung CH, Chu CC, Chen YC, Liu KS, Chen YW, Wang JJ. Cutaneous analgesia and systemic toxicity of carbetapentane and caramiphen in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(1):34-39. doi:10.1097/AAP.0b013e318237f6ab
37. Pharmacopée Européenne. 9^{ème} Edition. 2017. Version électronique (CD-ROM)..
38. Willy S. Le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris.1996. 148p..
39. A.F.S.S.P.S. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel. 2007. 115p.

40. Le dorze H. (2003). Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome2.France : AFNOR..
41. 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..
42. Alexandre, P., Kouri. E.I. La qualité et ses outils applicatifs, Université de Nantes: Faculté de Pharmacie. Paris; 2014..
43. Maxicours. Définition et mesure du pH.Disponible sur: Définition et mesure du pH - myMaxicours.
44. Usman I. Quality assessment of promethazine syrups marketed in Nigeria. *J Pharm Sci Res.* 2021;13(5):245–250.
45. Patil R, Sharma K, Deshmukh P. Physicochemical evaluation of oral promethazine solutions. *Int J Pharm Chem Anal.* 2023;10(2):112–118.
46. Nalwade S, Kulkarni A, Jadhav R. Thermal stability and melting point analysis of promethazine hydrochloride. *Asian J Pharm Clin Res.* 2023;16(3):89–94.
47. Usman I, Bello A, Musa H. Comparative study of impurities in promethazine formulations in West Africa. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2021;15(7):301–308.
48. Patil R, Singh V, Kumar S. Ionic impurity profiling in multi-component pharmaceutical solutions. *Pharm Chem J.* 2023;57(1):33–40.
49. Etuk E, Okonkwo O, Abubakar M. Quality control of antihistamine syrups in West Africa: focus on promethazine. *West Afr J Pharm.* 2020;31(4):211–218.
50. Dupont J, Lambert P, Moreau C. Traceability and purity of imported carbetapentane citrate. *Eur J Pharm Sci.* 2022;58(2):145–152.
51. Dupont J, Lambert P. Stability testing of carbetapentane citrate under PCS standards. *Pharm Dev Technol.* 2022;27(6):523–529.
52. Dupont J, Moreau C. Comparative analysis of Belgian pharmaceutical imports: case of carbetapentane. *Drug Qual Assur Rev.* 2022;19(1):77–83.
53. Etuk E, Abubakar M. Heavy metal contamination in imported pharmaceutical raw materials. *Afr J Pharm Sci.* 2020;12(3):156–162.
54. Kouadio K, Konan Y, Traoré A. Analytical control of citric acid excipients in West African pharmaceutical formulations. *J Chem Pharm Res.* 2021;13(9):88–95.

55. Diop S, Ndiaye M, Fall B. Quality assessment of pharmaceutical-grade sugars in pediatric syrups. *Senegal Med J Pharm*. 2020;8(2):101–107.
56. Kouadio K, Konan Y. Stability of aspartame in pharmaceutical formulations. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2021;15(5):221–227.
57. Etuk E, Okonkwo O. Evaluation of sodium benzoate residues in pharmaceutical excipients. *West Afr J Pharm*. 2020;31(2):134–140.
58. Patil R, Sharma K. Physicochemical properties of distilled water for pharmaceutical use. *Int J Pharm Chem Anal*. 2023;10(1):55–61.
59. Dupont J, Lambert P. Analytical conformity of ammonium chloride excipients in PCS standards. *Eur J Pharm Sci*. 2022;58(4):201–208.

X.ANNEXES

FICHE D'ENQUÊTE

Titre de la thèse : Analyse de la qualité des matières premières utilisées dans la fabrication des sirops Carbetux et Prométhazine à l'UMPP-SA

Date de remplissage : ____/____/____

Remplie par : _____

1. IDENTIFICATION DE L'ÉCHANTILLON

Paramètre	Valeur	Observation
Code échantillon :	_____	
Nom de la matière première :	_____	
Forme / présentation : (poudre, solution, etc.)	_____	
Fournisseur :	_____	
N° de lot / Série :	_____	
Date de réception à l'UMPP-SA :	____/____/____	
Quantité reçue :	_____ [Kg/L/Unités]	
Destination : (Sirop Carbetux / Prométhazine / Autre)	_____	

2. CONDITIONS DE STOCKAGE ET DE TRANSPORT

Étape	Conditions documentées / mesurées	Norme recommandée (Cible ± Tolérance)	Conforme ?
Chez le fournisseur Lieu, Température, HR, Durée	 	 	☐ Oui ☐ Non
Pendant le transport Transporteur, Moyen, Température enregistrée, HR, Emballage	 	 	☐ Oui ☐ Non
À l'UMPP-SA (Magasin) Zone de stockage, Température actuelle, HR actuelle	 	 	☐ Oui ☐ Non

3. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES

Paramètre	Méthode utilisée / Pharmacopée de référence	Spécification (Cible et Tolérance)	Résultat obtenu	Conforme ?
1. Identification (e.g., IR, CPG, CLHP)	_____	_____	_____	☐ Oui ☐ Non
2. Pureté / % Substance active	_____	$\geq$ _____ %	_____ %	☐ Oui ☐ Non
3. Dosage / Concentration	_____	_____ à _____ [unité]	_____ [unité]	☐ Oui ☐ Non
4. pH (si applicable)	_____	_____ à _____	_____	☐ Oui ☐ Non
5. Impuretés Type et taux (e.g., solvants résiduels, produits de dégradation)	_____	Chaque $\leq$ _____% Total $\leq$ ____%	_____	☐ Oui ☐ Non
6. Autre : (e.g., perte à la dessiccation,	_____	_____	_____	☐ Oui ☐ Non

Paramètre	Méthode utilisée / Pharmacopée de référence	Spécification (Cible et Tolérance)	Résultat obtenu	Conforme ?
résidu à l'incinération)				

4. ANALYSES MICROBIOLOGIQUES

Test	Méthode / Norme	Spécification (Limite d'acceptation)	Résultat (UFC/g ou mL)	Conforme ?
Germes aérobies mésophiles totaux	_____	$\leq$ ____ UFC/g ou mL	_____	☐ Oui ☐ Non
Levures et moisissures	_____	$\leq$ ____ UFC/g ou mL	_____	☐ Oui ☐ Non
E. coli	_____	Absence dans ____ g/mL	☐ Présent ☐ Absent	☐ Oui ☐ Non
Salmonella spp.	_____	Absence dans ____ g/mL	☐ Présent ☐ Absent	☐ Oui ☐ Non
Staphylococcus aureus	_____	Absence dans ____ g/mL	☐ Présent ☐ Absent	☐ Oui ☐ Non

5. OBSERVATIONS COMPLÉMENTAIRES

Aspect	Observation
Visuel (couleur, homogénéité, état physique)	_____
Odeur (caractéristique, anormale)	_____
Stabilité (signes de dégradation : changement de couleur, agglomération, etc.)	_____
Risques identifiés (liés au fournisseur, au transport, aux résultats d'analyse)	1. _____ 2. _____
Remarques particulières / Anomalies	_____

6. SYNTHÈSE ET CONCLUSION DE L'ANALYSE

Étape	Évaluation globale de la conformité	Commentaire / Action requise
Logistique (Stockage & Transport)	☐ Conforme ☐ Non Conforme ☐ Non documenté	
Analyses Physico-Chimiques	☐ Conforme ☐ Non Conforme ☐ Partiellement Conforme	
Analyses Microbiologiques	☐ Conforme ☐ Non Conforme ☐ Partiellement Conforme	

CONCLUSION FINALE DU LOT

Le lot N° _____ de la matière première _____ est déclaré :

- **CONFORME** à l'utilisation pour la fabrication.
- **NON CONFORME** → Motif principal : _____
- **À RETESTER** → Paramètre(s) à recontrôler : _____

Nom et signature du responsable du contrôle :

Date : ____/____/____

FICHE SIGNALÉTIQUE

1. Nom : MAIGA

Prénom : BOUREMA

TEL : 00223 92. 99. 85. 98

Email : maiga.boureima1996@gmail.com

Titre de la thèse : Analyse de la qualité des matières premières des sirops fabriqués à l'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP-SA) : cas du carbetux et de la prométhazine

Secteur d'intérêt : Contrôle Qualité des médicaments

2. Année de soutenance : 2026

3. Lieu de soutenance : Bamako/Point G

4. Pays d'origine : MALI

5. Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie du Mali.

Résumé :

Introduction

L'industrie pharmaceutique joue un rôle stratégique dans la santé publique, en garantissant la production de médicaments conformes aux normes internationales. Au Mali, l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP-SA) s'inscrit dans cette dynamique en produisant des sirops tels que la Prométhazine et le Carbetux. Le contrôle qualité des matières premières est essentiel pour assurer pureté, efficacité et sécurité.

Objectif

Ce travail vise à évaluer la conformité des matières premières utilisées dans la fabrication des sirops de Prométhazine et de Carbetux à l'UMPP-SA, selon les standards de la Pharmacopée Chinoise (PCS).

Méthodologie

L'étude a consisté en une analyse physico-chimique et qualitative des principes actifs (chlorhydrate de prométhazine et citrate de carbetapentane) et des excipients critiques (acide citrique, sucre, aspartame, benzoate de sodium, eau distillée, chlorure d'ammonium). Les paramètres étudiés incluaient le dosage, les résidus calcinés, les pertes à la dessiccation, le pH et la recherche de métaux lourds. La traçabilité des lots a également été vérifiée.

Résultats

Les principes actifs ont montré une pureté élevée (>99 %), avec des résidus calcinés inférieurs à 0,1 % et des pertes limitées (<0,5 %). Les excipients présentaient une constance analytique : sucre dosé à 66,45 %, aspartame stable à 2,3° dans 1M, benzoate de sodium conforme ($\approx 1,14$

%), eau distillée avec pH entre 5,7 et 6,4 et métaux lourds faibles. La traçabilité des lots importés (Belgique, Chine, Sénégal) était complète, tandis que certains lots locaux nécessitaient un suivi renforcé.

Conclusion

Les résultats confirment la conformité des matières premières aux normes PCS et leur cohérence avec les standards internationaux. L'UMPP-SA démontre une maîtrise du contrôle qualité, mais doit améliorer la traçabilité des lots locaux pour renforcer la pharmacovigilance et garantir une sécurité optimale.

Mots-clés : Prométhazine – Carbetux – Contrôle qualité – Excipients – Pharmacopée – UMPP-SA – Pureté – Traçabilité.

IDENTIFICATION SHEET

Name: MAIGA

First Name: BOUREMA

Phone: +223 92 99 85 98

Email: maiga.boureima1996@gmail.com

Thesis Title: *Analysis of the Quality of Raw Materials in Syrups Manufactured at the Malian Pharmaceutical Products Factory (UMPP-SA): Case of Carbetux and Promethazine*

Field of Interest: Drug Quality Control

Year of Defense: 2026

Place of Defense: Bamako / Point G

Country of Origin: Mali

Deposit Location: Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology of Mali

Abstract

Introduction

The pharmaceutical industry plays a strategic role in public health by ensuring the production of medicines that comply with international standards. In Mali, the Malian Pharmaceutical Products Factory (UMPP-SA) contributes to this effort by producing syrups such as Promethazine and Carbetux. Quality control of raw materials is essential to guarantee purity, efficacy, and safety.

Objective

This study aims to evaluate the conformity of raw materials used in the manufacture of Promethazine and Carbetux syrups at UMPP-SA, according to the standards of the Chinese Pharmacopoeia (PCS).

Methodology

The research involved physico-chemical and qualitative analysis of active ingredients (promethazine hydrochloride and carbetapentane citrate) and critical excipients (citric acid, sugar, aspartame, sodium benzoate, distilled water, ammonium chloride). Parameters studied included dosage, ash residues, loss on drying, pH, and heavy metal detection. Lot traceability was also assessed.

Results

Active ingredients showed high purity (>99 %), with ash residues below 0.1 % and limited losses (<0.5 %). Excipients demonstrated analytical consistency: sugar at 66.45 %, aspartame stable at 2.3° in 1M, sodium benzoate at $\approx$ 1.14 %, distilled water with pH between 5.7 and 6.4 and low heavy metals. Imported lots (Belgium, China, Senegal) had complete traceability, while some local lots required strengthened monitoring.

Conclusion

The findings confirm the conformity of raw materials to PCS standards and their alignment with international benchmarks. UMPP-SA demonstrates strong quality control capacity but must improve local lot traceability to reinforce pharmacovigilance and ensure optimal safety.

Keywords : Promethazine – Carbetux – Quality Control – Excipients – Pharmacopoeia – UMPP-SA – Purity – Traceability.

Dr Hamma Boubacar MAIGA
Maître-Assistant en Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie
Tel : 76 38 86 16
Email : hammamaiga@hotmail.com

Bamako, le 16 décembre 2025

A

Monsieur le Doyen de la Faculté de Pharmacie

Objet : Demande d'introduction à l'UMPP-SA

Monsieur,

J'ai l'honneur de solliciter auprès de votre haute bienveillance, l'octroi d'une autorisation d'introduction de **Mr. Boureïma MAIGA**, en classe de 7^{ème} Année de Pharmacie qui travaille sous la direction du Pr. Sékou BAH, Co-diriger par Dr Hamma Boubacar MAIGA sur le thème :
« ANALYSE DE LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES UTILISEES DANS LA FABRICATION DES SIROPS A L'UMPP (USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUE) : CAS DE SIROP CARBETUX (CITRATE DE CARBETAPENTANE) ET PROMETHAZINE (CHLORHYDRATE DE PROMETHAZINE). »

Dans l'attente d'une suite favorable, veuillez agréer Monsieur le Doyen l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Par le Co-directeur de thèse



Dr Hamma B MAIGA



Secrétariat du Doyen

FACULTE DE PHARMACIE

Lettre N°2026/00107/FAPH-DECANAT

Bamako, le 29 janvier 2026

LE DOYEN

Monsieur le Directeur Général de l'Usine
Maliennne de Produits Pharmaceutiques

BAMAKO

Objet : demande d'introduction

Dans le cadre de la réalisation de sa thèse intitulée « ANALYSE DE LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES DES SIROPS FABRIQUES A L'USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES (UMPP) : CAS DU CARBETUX ET DE LA PROMETHAZINE », je viens par la présente vous introduire M. Boureïma MAIGA, étudiant en 6^{ème} année pharmacie à effectuer sa thèse de Pharmacie dans votre structure pour les besoins de ses enquêtes.

-Directeur de Thèse : Pr Sékou BAH

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma très haute considération.

29/26
04



Le Doyen

Pr Sékou BAH



**Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques**

Société Anonyme d'Etat au capital de 2.551.000.000 Francs CFA

Siège social : Zone Industrielle - Route de Sotuba - Bamako

Comptes bancaires : BSIC SA : ML 109-01001-000100175182 - 36

RMS SA : ML 102 -01001-066754502001-26 RCCM : MA. Bko.2023. B.5245 NIF : 0871000681.



No 022

LE DIRECTEUR GENERAL

04 FEV 2026

À

Monsieur le Doyen de la Faculté de Pharmacie
Bamako**Objet :** Réponse à votre lettre N°2026/0010/FAPH-DECANAT du 29 janvier 2026
Concernant : Demande d'introduction.

Monsieur le Doyen,

Nous accusons bonne réception de votre courrier en date du 29 janvier 2026, par lequel vous sollicitez l'introduction de Mr Boureima MAIGA, étudiant en 6ème année de Pharmacie, pour la réalisation de sa thèse au sein de nos services contrôle qualité des médicaments.

L'UMPP S.A. est toujours honorée de pouvoir contribuer à la formation des futurs professionnels de santé et à la recherche scientifique dans le domaine pharmaceutique au Mali.

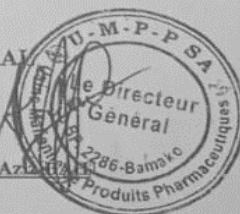
Nous avons pris note du sujet de sa thèse : « ANALYSE DE LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES DES SIROPS FABRIQUES A L'USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES (UMPP-SA) : CAS DU CARBETUX ET DE LA PROMETHAZINE », qui s'inscrit parfaitement dans nos activités.

Nous sommes heureux de vous informer que nous accordons favorablement à sa demande. Nous mettrons à sa disposition les ressources et l'encadrement nécessaires dans la mesure de nos disponibilités et dans le respect de nos règles de confidentialité et de bon fonctionnement.

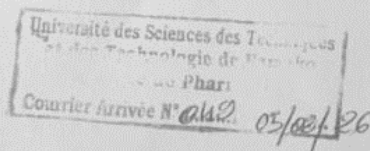
Afin d'organiser au mieux son intégration et son calendrier de travail, nous vous prions de bien vouloir faire en sorte que Mr Boureima MAIGA prenne contact directement avec notre Responsable Production, Dr Djibril dit YORO TOURE, à l'adresse email drdjibrilyoro@yahoo.fr ou par téléphone au 66 94 28 27, dans les plus brefs délais.

Dans l'attente d'accueillir Mr Boureima MAIGA, nous vous renouvelons, Monsieur le Doyen, l'expression de notre considération distinguée.

LE DIRECTEUR GENERAL



Médecin Lieutenant-Colonel Abdoul Az...



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des Conseillers de

L'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de

Leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur

Enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec

Conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,

Mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le

Malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon

État pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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