

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SECONDAIRE SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE- UN BUT- UNE FOI

DIRECTION NATIONALE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

UNIVERSITE DU MALI
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE

THESE N°...23.../

ANNEE ACADEMIQUE : 1997 - 1998

PROBLEMATIQUE DE LA QUALITE
DES MEDICAMENTS AU MALI :
CAS DE L'IBUPROFENE

Thèse présentée et soutenue publiquement le...../...../1998
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie du
Mali

Par Monsieur Sékou Oumar DEMBELE
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplome d'Etat)

JURY :

Président : - Professeur Boubacar Sidiki CISSE

Membres : - Docteur Alou KEITA

- Docteur Mohamed DICKO

- Professeur Ousmane DOUMBIA (Directeur de thèse)

FACULTE DE MEDECINE ,DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 1997--1998

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1er ASSESSEUR: **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2ème ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL: **BAKARY CISSE** - MAITRE DE CONFERENCES

ECONOME: **MAMADOU DIANE** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souléyman SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Enrérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R & PAR GRADE

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L. Chef de DER

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Mr Abdoulaye K.DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	Ortho.Traumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS

Mr Ibrahim ALWATA	Ortho.Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Path.Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yéniégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie,Biologie Animale
Mr N'yenigue Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Med.Int.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamamdou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phytsiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

3. ASSISTANTS

Mr Adama D.KEITA	Radiologie
------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale (Chef de D.E.R.)
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharm.Chim.

PERSONNEL D' ENCADREMENT (STAGES & TP)

Docteur Antoine NIANTAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE	IOTA
Docteur Hamidou B.SACKO	HGT

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr M.BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail

A ma Grand-mère: Feue Sian COULIBALY

Bien que je n'ai pas eu la chance de te connaître suffisamment, je sens chaque jour ta protection.

A mes parents: Feu Salif DEMBELF
Feue Tenin SOGOBA

Que votre âme repose en paix.

A ma Tante: Mariétou DEMBELF

A mes cousins: Ousmane COULIBALY
Adama L COULIBALY

Vous n'avez cessé de me témoigner votre affection et votre estime en consentant d'énormes sacrifices pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mon total attachement.

A mes frères: Assétou DEMBELF
Idrissa S. DEMBELE

Je vous souhaite bon courage et plein succès dans toutes vos entreprises.

A toute ma famille, pour le climat d'entente et d'affection qui a toujours régné.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de cette oeuvre.

REMERCIEMENTS

Aux familles :

- * DEMBELE à Niono, Koutiala et Bamako
- * COULIBALY à Koutiala, Bamako et Koro
- * TRAORE à Ségou et Bamako

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Aux Docteurs:

Benoît Y. KOUMARE, Moussa I. DIARRA, Yacouba Diadié TRAORE, Nouhoum COULIBALY ...

A tout le personnel du Laboratoire National de la Santé
A tout le personnel de l'officine Ami Diadié
A tout le personnel de l'officine de la Cathédrale
A tout le personnel de la pharmacie V2M

A tous mes amis (es) depuis cette période d'étude.

Nous avons fait ensemble l'apprentissage sur cette colline du Point G.
Merci pour votre soutien moral. Ce travail est le vôtre.

A tous mes collègues internes au Laboratoire National de la Santé

Je vous souhaite courage et bonne chance.

A tous les professeurs de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Merci pour votre enseignement.

A tous les étudiants de la FMPOS du Mali.

A tous ceux qui n'ont pas été cités dans ce travail, qu'ils en soient remerciés.

A NOTRE JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur Boubacar Sidiki CISSE

* Professeur Agrégé de Toxicologie

* Recteur de l'Université du Mali

* Professeur de Toxicologie et de Phytopharmacie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Nous gardons de vous le précieux souvenir d'homme ouvert et pragmatique ; nous avons tout au long de notre formation, admiré le maître que vous êtes.

Vos qualités humaines et scientifiques, votre souci du travail bien fait, votre disponibilité pour la cause des études font de vous un maître écouté et respecté.

Veillez recevoir, notre gratitude pour l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur ALOU KEITA

* Maître Assistant de Galénique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

* Directeur Technique de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP)

* Chargé de cours de Galénique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Nous ne pourrions manquer de souligner ici, la facilité et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de siéger dans ce jury.

Ce grand honneur que vous nous faites, nous offre l'opportunité de vous exprimer notre profonde admiration et notre vive gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur Mohamed DICKO

- * **Analyste des Systèmes de Santé**
- * **Président Directeur Général de la Pharmacie Populaire du Mali**

Votre engagement pour la politique et la promotion des Médicaments Essentiels en Denomination Commune Internationale vous a amené à entreprendre des réformes à la PPM .
Aujourd' hui le pays tout entier bénéficie des résultats de ces réformes .

Veillez accepter toute notre reconnaissance et notre gratitude d' une part pour cette oeuvre et d' autre part pour avoir accepté de participer à notre jury .

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Ousmane DOUMBIA

- * **Maître de conférences Agrégé de Pharmacie Chimique**
- * **Directeur du Laboratoire National de la Santé**
- * **Chargé de cours de Pharmacie Chimique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie**

Vous nous avez accueilli dans votre service, confié ce travail et accepté d'être notre Directeur de Thèse malgré vos multiples occupations.

vos courage, votre rigueur, votre assiduité professionnelle justifient largement l'estime et la considération accordées à votre personne.

Je vous prie, Cher Maître, de bien vouloir recevoir mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
<u>PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....</u>	4
1. Présentation du Laboratoire National de la Santé.....	5
2. Pharmacologie de l'Ibuprofène.....	8
3. Contrôle de qualité et stabilité.....	15
4. Méthodes analytiques d'étude.....	18
<u>DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS.....</u>	24
1. Méthodologie.....	25
1.1 Matériels.....	25
1.1.1 Echantillonnage.....	25
1.1.2 Matériels de Laboratoire.....	26
1.1.3 Solvants et Réactifs.....	27
1.2. Techniques analytiques.....	27
1.2.1 Caractères généraux.....	28
1.2.2 Essais.....	28
1.2.3 Identification.....	32
1.2.4 Dosage de l'Ibuprofène.....	32
2. Résultats de Laboratoire.....	35
3. Discussions.....	82
3.1 Limites d'étude.....	82
3.2 Méthodes d'analyse.....	82
3.2.1 Détermination des caractères généraux.....	82
3.2.2 Méthodes chimiques.....	83
3.2.3 Méthodes spectrales.....	83
3.3 Résultats.....	84
3.3.1 Les caractères généraux.....	84
3.3.2 Les essais.....	84
3.3.3 Le dosage.....	84
3.3.4 Les produits de dégradation.....	85
3.4 Etude stabilité.....	85
4. Conclusion et Recommandations.....	90
Bibliographie.....	93
Fiche signalétique.....	96

1. INTRODUCTION

Depuis plus d'une décennie, la crise économique et la détérioration des termes de l'échange ont placé les pays en voie de développement dans les conditions socio-économiques extrêmement précaires.

L'une des conséquences graves de cette situation est sans doute l'insuffisance ou l'inaccessibilité des produits de première nécessité tels que les médicaments. Les autorités de ces pays en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont décidé alors de mettre en oeuvre la politique des médicaments essentiels surtout en DCI.

Depuis l'avènement de cette politique, diverses études ont prouvé que 20 à 50% de ces médicaments essentiels en DCI sont de mauvaise qualité [22].

La circulation des médicaments de mauvaise qualité, mal fabriqués ou contrefaits, représente une menace permanente pour la santé publique. Ce trafic semble s'être aggravé au cours des dernières années et touché plus particulièrement les pays en développement.

Sur le marché pharmaceutique africain, les proportions de médicaments dangereux ou inefficaces sont considérables, si l'on se réfère aux chiffres avancés [13]. Parmi ces médicaments, les antalgiques occupent une place de choix [13, 26]. La diversité et la multiplicité des formes pharmaceutiques contenant parfois le même principe actif, présentent certains inconvénients comme, la difficulté de contrôle, l'absence d'intérêt thérapeutique, le coût très élevé et les effets secondaires importants.

L'introduction des génériques en DCI dans la thérapeutique et leur pérennisation repose sur leur aptitude à satisfaire les besoins de l'utilisateur et en l'occurrence l'ensemble des propriétés et des caractéristiques qui confère au générique l'aptitude à avoir un effet thérapeutique identique à celui du médicament auquel il se substitue. En d'autres termes l'adoption des génériques par les prescripteurs et leur acceptation par les malades sont conditionnées à leur qualité, leur innocuité et leur sécurité d'emploi.

C'est dans le but d'apporter notre contribution à la promotion des génériques qu'il nous a paru opportun de porter un regard sur l'ensemble des problèmes posés par la qualité de l'ibuprofène importé et distribué au Mali.

L'ibuprofène est disponible au Mali en dénomination commune internationale et en spécialités (Brufen, Tabalon, Nurofen) sous les dosages de 200 mg et 400 mg. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien, très couramment utilisé à cause de son pouvoir

antalgique très prononcé et de son pouvoir anti-inflammatoire. En 1997 le Mali a importé globalement :

- 516.000 comprimés d'ibuprofène à 200 mg
- 600.000 comprimés d'ibuprofène à 400 mg

Notre étude a comme objectifs spécifiques de :

- évaluer le système d'assurance de la qualité de l'ibuprofène au Mali ;
- contrôler la qualité de l'ibuprofène dans les conditions maliennes.

Elle comporte une première partie qui s'articule sur un rappel des données de la littérature sur l'Ibuprofène suivi par la description des méthodes analytiques existantes pour le contrôle de qualité et de la stabilité.

Enfin, nous verrons dans la troisième partie l'exposé et l'analyse des résultats, la discussion et la conclusion.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

1. PRESENTATION DU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE

1.1 Création

Dans le cadre de la mise en oeuvre effective de la politique des médicaments essentiels, le Ministère de la Santé a décidé de mettre en place un dispositif capable de déceler tout abus ou toute infraction dans les produits pharmaceutiques d'une part et d'autre part d'apprécier leur qualité.

Ce service créé d'abord au sein de l'Office Malien de Pharmacie (OMP) en 1981, puis à l'Inspection de la Santé en 1986, a fini par devenir le Laboratoire National de la Santé (LNS) en 1990 par l'ordonnance n°90-34/PGRM du 5 juin 1990 sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP).

Le Laboratoire National de la Santé ainsi créé a pour mission :

- le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques, des aliments, des boissons ou toute autre substance importée ou produite au Mali et destinée à des fins thérapeutiques, alimentaires, diététiques ou autre ;
- l'expertise analytique des échantillons accompagnant les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- l'instruction des demandes d'AMM.

A cet effet, il est seul habilité à délivrer un certificat ou tout autre document qui autorise ou interdit l'usage d'un produit, médicament, aliment, boisson, ou tout autre substance.

Dans l'exécution de ses missions, le LNS collabore avec des structures internes et externes au Département de la Santé. Parmi lesquels nous citerons : l'UMPP, la Division de l'Hygiène et de l'Assainissement, les Délégués médicaux, les Centrales d'Achat Publiques (Pharmacie Populaire du Mali) et Privés (LABOREX, AFRICALAB, GIE SANTE POUR TOUS), les Services de Lutte contre la Fraude et la Toxicomanie (Douanes, Affaires Economiques, Police, Gendarmerie ...).

1.2 Organisation et modalités de fonctionnement

Le LNS est un service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Il comporte des organes d'administration, de gestion et des services techniques :

- la Commission Administrative : elle est chargée de définir l'orientation générale des activités du LNS et de veiller à son application correcte. Elle examine le projet du budget du service et le rapport annuel d'activités soumis par le Directeur ;
- le Directeur : il est chargé de diriger, coordonner, animer, et contrôler les activités du Laboratoire ;
- la Section Contrôle de Qualité des Médicaments : elle a pour tâches :
 - . le contrôle périodique et obligatoire de la qualité de tous les médicaments et produits pharmaceutiques fabriqués au Mali ;
 - . l'identification sur demande de tout médicament ou tout autre produit pharmaceutique saisi ;
 - . l'expertise analytique des échantillons de médicaments accompagnant les dossiers des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
 - . l'instruction des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits pharmaceutiques.
- la Section Contrôle des Aliments et des Boissons : elle est chargée des contrôles chimiques, bactériologiques, parasitologiques, mycologiques, minéralogiques des aliments, de l'eau et de toute autre boisson produits ou importés au Mali en vue d'établir leur qualité par rapport aux normes admises.

Le personnel du LNS se compose de :

- trois pharmaciens
- un ingénieur-chimiste
- un ingénieur d'élevage
- cinq techniciens
- un comptable
- deux secrétaires
- un chauffeur
- un manoeuvre.

2. PHARMACOLOGIE DE L'IBUPROFÈNE

2.1 Historique

En marge de l'aspirine qui est a été découverte il y a plus de 100 ans, c'est au début des années 1950 qu'apparaissent les premiers anti-inflammatoires non stéroïdiens avec le phenyl butazone en 1952.

Après cela, chaque décennie a connu son Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien :

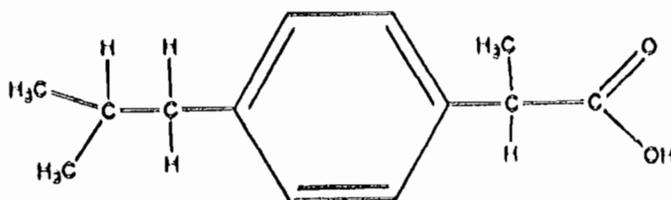
Indométacine et dérivés Indol en 1965

Ibuprofène en 1974

Piroxicam en 1982

2.2 Propriétés physico-chimiques

2.2.1 Structure



Acide 2- (4 Isobutyl phenyl) propionique

$C_{13}H_{18}O_2$

PM = 206,3

2.2.2 Propriétés

Poudre cristalline, blanche ou cristaux incolores. Pratiquement insolubles dans l'eau, facilement solubles dans l'acétone, dans le chlorure de méthylène et dans l'éther. L'ibuprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins [3].

Le point de fusion de l'ibuprofène est de 75°C à 78°C.

2.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'ibuprofène est celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens en général [4,5].

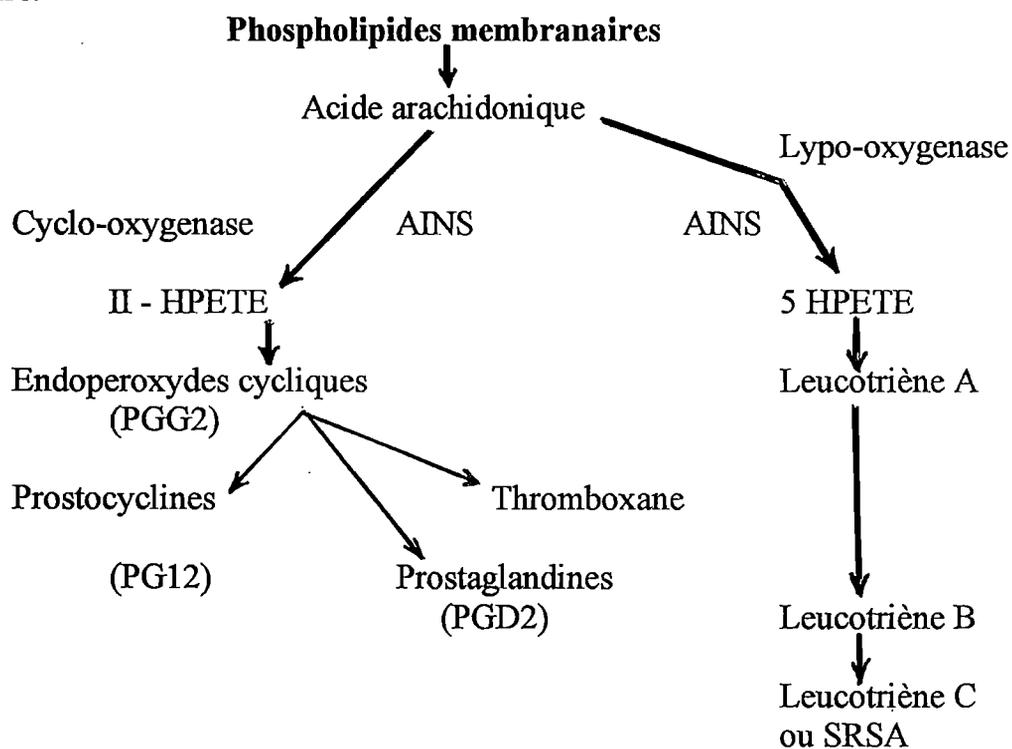
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens interviennent à différents niveaux de la cascade de l'acide arachidonique.

Ils ont une activité inhibitrice de la biosynthèse des prostaglandines. Cette inhibition qui peut être réversible ou non porte sur la cyclo-oxygénase.

Les dérivés formés par la voie de la cyclooxygénase ont une activité sur le système vasculaire telle que l'agrégation plaquettaire (prostacyclines, prostaglandines, thromboxane A₂).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent avoir d'autres mécanismes d'action :

- la diminution de la vasodilatation et la perméabilité vasculaire ;
- la diminution de la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes ;
- la diminution de l'apport énergétique, apport nécessaire au déroulement de la réaction inflammatoire.



II-HPETE : 11-Hydroxy Peroxy Eïcosa Tétraénoïque

5-HPETE : 5 - Hydroxy Peroxy Eïcosa Tétraénoïque

SRSA : Slow Reacting Substance of Anaphylaxis.

Schéma n°1 : Mécanisme d'Action de l'Ibuprofène [24]

2.4 Caractéristiques cliniques

2.4.1 Indications thérapeutiques

Elles procèdent de ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (y compris la polyarthrite juvénile), la spondylarthrose ankylosante, l'ostéoarthrite et les autres arthropathies non rhumatoïdes.

L'ibuprofène peut être utilisé dans le traitement de la bursite, capsulite, tendinite, tenosynovite, et des douleurs lombaires.

En raison de ces propriétés analgésiques, l'ibuprofène peut être utilisé pour soulager les douleurs d'intensité moyenne à modérée et les états fébriles ; dysménorrhées, douleurs dentaires et post-opératoires et soulagement symptomatique des céphalées.

2.4.2 Posologie et mode d'administration

Adulte et enfants de plus de 12 ans :

Douleurs et états fébriles : 200 à 400 mg, si nécessaire toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à un maximum de 1200 mg par jour.

Pathologies rhumatismales :

400 mg 3-4 fois par jour, jusqu'à un maximum de 1200 mg par jour ; dans les cas sévères, maximum 1600 mg par jour. En phase aiguë, la posologie peut être augmentée temporairement (3-4 semaines) à 2400 mg répartis en 4 prises par jour.

Enfants de 6 à 12 ans :

Douleurs et états fébriles : 20 mg/Kg par jour en 3 doses fractionnées

Pathologies rhumatismales (Polyarthrite juvénile) : maximum 40 mg/Kg par jour en 3 doses.

Nourrissons de moins de 6 mois :

L'ibuprofène n'est pas conseillé aux enfants de moins de 7 Kg.

Sujets âgés :

Aucune posologie spéciale n'est requise sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique où la posologie individuelle doit être modulée.

2.4.3 Contre-indications

L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients dans les cas suivants :

- antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- hémorragie gastro-intestinale
- hémorragie cérébrovasculaire
- réactions allergiques précédentes à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (rhinite, asthme, urticaire).

2.4.4 Mise en garde et précautions particulières

L'ibuprofène peut provoquer les bronchospasmes chez les patients avec des antécédents d'asthme bronchique.

Les AINS peuvent provoquer une toxicité néphrotique de tous niveaux : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale. Chez les patients dont la fonction rénale, hépatique ou cardiaque est altérée, l'ibuprofène doit être administré uniquement en cas d'absolue nécessité et avec précaution car la fonction rénale peut se détériorer. La dose doit être aussi faible que possible et la fonction rénale doit être surveillée.

2.4.5 Interactions médicamenteuses

- Augmentation possible de la lithémie
- augmentation possible des concentrations plasmatiques du méthotrexate. En particulier, en cas d'administration hebdomadaire de méthotrexate supérieure à 10 mg, on peut s'attendre à une toxicité.
- l'ibuprofène potentialise l'activité des dérivés de la coumarine en raison de l'inhibition de l'agrégation thrombocytaire. Parallèlement, le risque d'hémorragie gastro-intestinale est accru. L'administration concomitante est possible si le temps de prothrombine est surveillé et la posologie de l'anticoagulant ajustée.
- les glucocorticoïdes peuvent potentialiser les effets ulcérogènes de l'ibuprofène.
- les effets antihypertenseurs des bêta-bloquants des diurétiques et des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion peuvent être diminués.

2.4.6 Grossesse et allaitement

Aucun effet tératogène pendant la grossesse n'a été rapporté. Toutefois, l'administration réitérée, surtout en fin de grossesse, peut provoquer la fermeture prématurée du canal artériel foetal et retarder et prolonger l'accouchement.

Pendant le dernier mois de la grossesse, l'ibuprofène ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité et sous contrôle médical. L'ibuprofène est très faiblement excrété dans le lait maternel. Il n'est donc pas nocif pour le nourrisson.

2.4.7 Conduite et utilisation de machines

Aux doses thérapeutiques, l'ibuprofène n'affecte pas la conduite ou l'utilisation de machines.

2.4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsies, hémorragies gastriques et ulcération. Céphalées, vertiges, acouphène, dépression et insomnies peuvent se manifester. Les réactions d'hypersensibilité incluent la fièvre, l'urticaire et le déclenchement des crises d'asthme chez les asthmatiques bronchiques. Une hépatotoxicité et une méningite aseptique se manifestent rarement. Les cas d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle et de syndrome néphrotique peuvent être sévères.

Les autres effets indésirables incluent les troubles hématologiques, l'anémie, l'agranulocytose, la thrombocytopénie et l'éosinophilie. En outre, il peut y avoir des troubles de la vue : amblyopie toxique, modification de la perception des couleurs et vision trouble.

2.4.9 Surdosage

Un surdosage important peut provoquer des troubles gastro-intestinaux sévères (hémorragie, douleurs abdominales et vomissement), troubles rénaux (insuffisance rénale sévère), somnolence et convulsions.

2.5 Propriétés pharmacologiques

2.5.1 Pharmacodynamie

L'ibuprofène est un analgésique non opiacé, un médicament non-stéroïdique anti-inflammatoire (AINS) avec des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais un élément important d'activité est l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette enzyme entraîne la conversion de l'acide arachidonique en pyroxides cycliques qui sont, ensuite, transformés en prostaglandines, en thromboxane A₂, et en prostacyclines. Cet effet explique largement les effets désirables et indésirables. Les prostaglandines jouent un rôle important dans les réactions inflammatoires et le flux sanguin rénal ; les ulcères gastriques, et le rassemblement des plaquettes sont influencés par les changements dans la concentration de la prostaglandine, expliquant (en partie) les effets négatifs d'Ibuprofène : gastro-intestinaux et saignements.

Bien que son mécanisme ne soit pas connu, l'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine par inhibition de la cyclo-oxygénase constitue un facteur important de l'activité.

2.5.2 Pharmacocinétique

L'ibuprofène est absorbé au niveau gastro-intestinal et les pics plasmatiques sont atteints approximativement 1 à 2 heures après l'administration orale. L'ibuprofène est fortement lié aux protéines. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures. L'ibuprofène est rapidement excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

2.5.3 Toxicité aiguë/chronique

La toxicité de l'ibuprofène est généralement faible après un surdosage mais dans un petit nombre de cas, des conséquences menaçant le pronostic vital et des décès ont été rapportés. Il est peu probable qu'une dose inférieure à 100 mg/Kg de poids corporel cause des symptômes alors qu'une dose supérieure à 400 mg/kg de poids corporel peut provoquer une toxicité sévère. L'ingestion d'une dose de 10 g d'ibuprofène peut être létale chez l'homme.

La DL₅₀ orale chez le rat de 1600 mg/Kg.

La demi-vie plasmatique étant d'environ 3 heures, des manifestations se présentant 4 heures après le surdosage sont peu probables.

Manifestations fréquentes : ataxie, nausées, vomissement, fièvre, somnolence, vision trouble, et tachycardie. Les effets indésirables suivants sont plus graves : convulsions, coma, apnée, et bradycardie.

Traitement

Le traitement n'est pas nécessaire chez les patients qui ont ingéré moins de 100 mg/Kg de poids corporel. Les patients asymptomatiques 4 heures après l'ingestion ne nécessitent pas de traitement car la demi-vie plasmatique est de 3 heures maximum.

Chez les sujets qui ont ingéré des doses plus élevées et nécessitant un traitement, provoquer les vomissements puis donner du charbon activé, provoqué la défécation avec du sulfate de sodium. Une diurèse importante peut augmenter l'évacuation de l'ibuprofène. Les convulsions peuvent être traitées avec du diazepam.

[4,5]

3. CONTROLE DE QUALITE ET STABILITE

3.1 Contrôle de qualité

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui donnent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés du clients. La qualité d'un médicament revêt plusieurs aspects. La désignation "qualité" appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications :

- qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire ;
- qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité, son apparence jusqu'à l'utilisateur ;
- qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière disponibilité [21].

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats, et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. La gamme des activités du contrôle s'étend bien au delà des contrôles ponctuels lors de la fabrication. Les activités incluent des contrôles pour assurer le maintien de "contrôle en cours de fabrication" destinés à atteindre une qualité de produit fini répondant aux normes requises [23].

Le maintien des conditions normales de stockage pendant toute la durée de transport est une étape importante dans la chaîne de distribution d'un médicament.

Les conditions normales de stockage sont :

- stockage dans les locaux secs et bien aérés à une température de 15 à 25°C ou selon les conditions climatiques jusqu'à 30°C.
- les odeurs étrangères, les diverses formes de contamination et l'exposition à la lumière vive doivent être évitées [8].

3.2 Stabilité

3.2.1 *Définition*

La stabilité d'un médicament conservé dans les conditions déterminées de stockage, peut être définie comme le maintien dans les limites acceptées :

- de l'activité du principe actif
- de la toxicité liée ou non à l'apparition des produits de dégradation [27].

Cette définition est insuffisante encore, puisque qu'elle ne tient compte :

- ni de l'instabilité pendant la fabrication ou la période d'utilisation du produit
- ni de la stabilité dans les milieux biologiques.

Malgré une approche minutieuse et systématique, nous ne sommes pas à l'abri d'impondérables ou même d'imprévus comme les manifestations précoces ou tardives de l'instabilité. La stabilité d'un médicament est l'aptitude du médicament à conserver ses propriétés dans les limites déterminées, pendant toute sa durée de conservation.

Les aspects suivants de la stabilité doivent être examinés : chimique, physique, microbiologique et biopharmaceutique.

3.2.2 *Facteurs influençant la stabilité [15]*

Les principaux facteurs susceptibles d'influencer le degré et la vitesse de détérioration des médicaments sont les suivants :

- facteurs environnementaux : chaleur, humidité, lumière, oxygène et diverses autres formes d'agression et de modifications physiques (vibration, congélation ...)

- facteurs intrinsèques :

. propriétés chimiques et physiques du principe actif et des excipients utilisés (par exemple, présence de certaines impuretés, polyforme ou forme cristalline, granulométrie, présence éventuelle d'eau ou d'autres solvants) ;

- . forme pharmaceutique et sa composition ;
- . procédé de fabrication (y compris les conditions environnementales et les techniques employées) ;
- . nature du récipient ou de tout autre matériau de conditionnement avec lequel le produit peut être en contact direct ou qui peut d'une autre façon influencer sa stabilité.

Un médicament est dit stable pour les conditions déterminées de composition, de fabrication, de conditionnement et de conservation lorsque :

- il ne montre pas de signes organoleptiques d'altération ;
- son taux de principe actif ne baisse pas en dessous de la norme du taux déclaré ;
- dans cette limite de baisse du titre, les produits de dégradation ne dépassent pas les normes admises.

Ainsi la stabilité peut être présentée comme faisant intervenir trois données essentielles :

- le temps
- la dose du principe actif
- la nature des produits de dégradation et leur toxicité.

3.2.3 Méthode expérimentale

Afin de reconstituer les conditions tropicales, les médicaments à tester sont placés dans leur emballage (blister, strip aluminium) dans des étuves et soumis à deux cycles successifs de traitement :

1^{er} cycle : durée : 30 jours
 température : 50°C
 humidité : Saturation.

2^{ème} cycle : durée : 5 jours
 température : 70°C
 humidité : Saturation.

Un examen minutieux des caractères organoleptiques est pratiqué à J0, J10, J20, J30 et J35 ; permettant d'apprécier des modifications physiques au niveau de la forme pharmaceutique ou de son emballage.

Des dosages du principe actif sont effectués à J0, J10, J20, J30 et J35.

A J0, J30 et J35, les dosages sont systématiquement couplés à une chromatographie sur couche mince pour vérifier l'intégrité du principe actif.

4. METHODES ANALYTIQUES D'ETUDE

Les qualités demandées aux méthodes analytiques sont nombreuses : facilité de mise en oeuvre, rapidité, exactitude, reproductibilité, sensibilité, spécificité [8,23]. En fonction des propriétés physico-chimiques que présentent les impuretés par rapport au principe actif deux types de méthodes peuvent être envisagés :

- des méthodes directes : les impuretés et le principe actif ont des propriétés telles qu'elles permettent de les identifier et de les doser spécifiquement.
- des méthodes après séparation préalable : les impuretés, le principe actif et les excipients interfèrent et doivent être séparés avant toute détermination.

L'analyse organique fonctionnelle a fait l'objet de nombreux ouvrages (M. Perez, F. Pellerin). Deux possibilités se présentent :

- soit la détection directe de la fonction qui permet d'identifier et de doser le composé, le plus souvent par méthodes spectrales (UV/visible, fluorimétrie, absorption atomique, fluorescence x, ...).

Avec la contribution de l'informatique, il est actuellement possible de quantifier par spectrophotométrie sans séparation préalable chacun des 12 constituants d'un mélange.

- soit la détection après transformation du groupement fonctionnel de la molécule dont les propriétés sont mises à profit pour l'identification et le dosage, améliorant ainsi la sélectivité et généralement la sensibilité.

L'analyse organique fonctionnelle est applicable aussi aux principes actifs purs qu'aux médicaments. De plus elle est facile à mettre en oeuvre, rapide, sensible et quantitative.

4.1 Les méthodes spectrales

Les méthodes spectrales sont fondées sur l'interaction entre la matière et la radiation électromagnétique. Il peut s'agir d'émission ou d'absorption. L'émission de radiation, s'accompagnant du transfert d'un certain flux d'énergie de la source vers le milieu extérieur, exige que la matière constituant cette source ait été préalablement excitée.

Cette excitation peut être thermique, électrique ou par bombardement électronique. Dans le cas de l'absorption au contraire, le rayonnement incident apporte au matériau absorbant une certaine quantité d'énergie.

- **Spectrophotométrie d'Absorption dans l'Ultraviolet et le Visible**

C'est la mesure de l'absorption, par une substance d'un rayonnement électromagnétique situé dans une bande de longueur d'onde définie et étroite, c'est à dire d'un rayonnement essentiellement monochromatique.

Le domaine des longueurs d'ondes utilisables est de 190 à 380 nm pour l'ultra-violet et de 380 à 780 nm pour le visible.

Toute absorption de radiation correspond à une absorption d'énergie qui a pour effet de faire passer de l'état fondamental à un état excité des électrons ... ou assurant les liaisons à l'intérieur de la molécule.

Les groupements responsables de l'absorption dans l'UV/visible sont caractérisés par la présence constante de liaisons multiples d'origine covalente. Ils sont appelés groupements chromophores.

Certains groupements d'une molécule n'ont pas d'absorption, mais modifient l'absorption des groupements chromophores en l'augmentant ou en la diminuant. Ils sont dits auxochromes.

Se sont les halogènes, les restes alkyles (méthyl, éthyl ...). les groupements OH.

On parle alors d'effet hyperchrome lorsque l'intensité de l'absorption augmente et hypochrome lorsqu'elle diminue.

De la même manière, le changement de solvant de dissolution peut avoir un effet bathochrome correspondant au déplacement du maximum d'absorption vers les longueurs d'ondes plus grandes, ou un effet hypsochrome correspondant à son déplacement vers les longueurs d'ondes plus petites.

. Loi de Beer Lambert :

Quand un faisceau de lumière monochromatique d'intensité I_0 , traverse une solution, on observe un faisceau émergent d'intensité I inférieure à I_0 . Cette diminution d'énergie est due à l'absorption d'énergie par les électrons participant aux liaisons intramoléculaires.

L'absorbance A de la solution considérée peut s'écrire alors : $A = \text{Log} \frac{I_0}{I}$

L'absorbance A est appelée également densité optique. L'absorbance d'une substance donnée, à une température donnée et à une longueur d'onde donnée est proportionnelle à la longueur parcourue par le faisceau à travers la solution appelée "Trajet optique" ainsi qu'à la concentration de la solution [3,17,27].

$$A = D_0 = E. L. C.$$

Conditions de validité :

La loi de Beer Lambert est valable pour :

- une lumière monochromatique
- une concentration de la solution faible sinon $A = f(C)$ n'est plus respectée
- une solution limpide
- des molécules stables en solution et sous l'effet de l'irradiation.

L'additivité des densités optiques est une caractéristique importante de la loi de Beer Lambert lorsque les conditions de validité sont remplies. Cette loi permet d'envisager le dosage de deux ou plusieurs composés en mélange.

4.2 Les méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques permettent de séparer des substances ou de les isoler d'un milieu plus ou moins complexe.

Le principe de la chromatographie est basé sur une suite d'échange entre une phase dite mobile et une autre dite stationnaire. Plus les substances auront une affinité importante pour la phase stationnaire, plus elles seront retenues et mieux serait la séparation.

La phase stationnaire peut être solide ou liquide ; dans ce dernier cas, elle est fixée sur un support solide inerte. La phase stationnaire peut être contenue dans une colonne (pyrex, métal ...) ou recouvrir une plaque (verre, feuille d'aluminium).

La phase mobile, toujours fluide (gaz ou liquide) se déplace à l'intérieur de la matrice que forme la phase stationnaire. Au fur et à mesure, la phase mobile entraîne les molécules dans sa migration.

La vitesse de migration est fonction des différences d'affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

La phase mobile migre par capillarité, gravité (chromatographie sur couche mince (CCM)) ou sous l'effet d'une pression (pompe pour chromatographie liquide haute performance, HPLC, gaz sous pression pour chromatographie en phase gazeuse CPG). Selon les modalités de migration de la phase mobile les méthodes chromatographiques peuvent être classées en deux groupes :

- la chromatographie par développement : les substances séparées restent sur la phase stationnaire où elles sont identifiées. C'est le cas de la CCM.

- la chromatographie d'éluion : les substances sont identifiées en continu à leur sortie de la phase stationnaire. C'est le cas de la CPG, la HPLC ou d'une façon générale de toute chromatographie sur colonne.

La Chromatographie sur couche mince est encore actuellement la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique. En effet, l'estimation de la concentration des impuretés présentes dans la substance testée, n'est possible que si leurs références sont disponibles, mais il peut être difficile, parfois, d'en disposer.

Déterminer pour chaque produit la concentration donnant la réponse limite recherchée (seuil de sensibilité) et en déduire des coefficients de réponse respectifs peut être un palliatif.

Pour une meilleure estimation des substances secondaires présentes, il semble préférable de travailler dans une zone de concentration permettant d'être proche des seuils de sensibilité des différents produits évalués.

4.3 La titrimétrie

La titrimétrie consiste à faire rentrer en réaction la substance à doser préalablement dissoute, avec un réactif convenablement choisi de concentration connue (solution titrée). Le terme de la réaction est déterminé avec précision à l'aide du virage d'un indicateur coloré.

L'analyse se ramène donc à la détermination du volume du réactif antagoniste. Connaissant l'équation de la réaction instantanée ainsi que le volume du réactif versé, on déduit la concentration de la substance inconnue.

La titrimétrie implique le choix d'une réaction de base qui répond aux conditions suivantes :

- la réaction doit être simple et pouvoir s'écrire par un équilibre chimique
- la réaction peut être complète ou partielle
- la réaction doit être instantanée ou à une vitesse suffisante
- le terme de la réaction doit être déterminé avec précision.

4.4 Les réactions colorées

Elles consistent à mettre en contact un groupement ou un radical de structure d'une molécule avec un réactif adéquat. Il en résulte une réaction qui se traduit par un changement de couleur de la solution.

Il existe des réactifs spécifiques qui en contact de tel ou de tel groupement fonctionnel sont responsables de colorations caractéristiques ou de précipitations. Utilisées prudemment, les réactions colorées orientent l'identification d'une molécule.

- **Test de Liebermann.**

. **Préparation du réactif** : Dissoudre 5 g de nitrite de sodium dans 50 ml d'acide sulfurique. Refroidir et agiter pour absorber les vapeurs brunes [18].

. **Mode opératoire** : Verser 2 à 3 gouttes du réactif de Liebermann dans une solution d'ibuprofène. Il se développe une coloration brun-orange [25].

- Test de Marquis

. Préparation du Réactif de Marquis

Mélanger un volume de formaldéhyde avec 9 volumes d'acide sulfurique R [18].

. Mode opératoire :

Verser 1 goutte du réactif de marquis sur une solution d'ibuprofène. Il apparait une coloration brune qui vire à l'orange à 100°C [25].

1. METHODOLOGIE

1.1 Matériels

1.1.1 Echantillonnage

Les critères de choix des échantillons ont porté essentiellement sur les conditions de détention des médicaments entre autre la température ambiante du local, l'aération, la luminosité, la salubrité et l'espace d'une part et d'autre part en fonction de leur disponibilité. Nous avons prélevé au total 50 échantillons. Les lieux de prélèvement ont été :

- PPM
- AFRICALAB
- LABOREX
- GIE SANTE POUR TOUS
- Pharmacies Privées
- CSCom

Tableau n°1 : Répartition des échantillons selon les lieux de prélèvement

	DCI	Spécialités	TOTAL
Bamako	36	8	44
Ségou	3	0	3
San	1	0	1
Kolokani	2	0	2
TOTAL	42	8	50

Cette inégalité du nombre d'échantillons par localité n'avait pas été programmée. Elle provient surtout de la disponibilité du médicament sur place.

La distribution de l'ibuprofène au Mali comme tout autre médicament est assurée par un système à deux échelons : les grossistes et la vente en détail.

Tableau n°2 : Répartition des échantillons selon le secteur de distribution

	DCI	Spécialités	TOTAL
Grossistes	23	6	29
Pharmacies privées	17	2	19
CSCom	2	0	2
TOTAL	42	8	50

1.1.2 Matériels de Laboratoire

- Tubes à essai
- Bechers
- Ballons à fond rond
- Fioles coniques avec bouchon
- Pissette en plastique
- Mortier et pilon
- Entonnoirs
- Ampoules à décanter
- Baguettes de verre
- Papier filtre
- Eprouvettes graduées
- Burettes
- Fioles jaugées
- Spatules
- Bain-marie
- Etuve
- Rechaud électrique
- Balance sartorius de précision
- Spectrophotomètre UV/visible.

1.1.3 Solvans et Réactifs

- Acétone
- n-hexane
- Ethylacétate
- Acide acétique
- Chloroforme
- Permanganate de potassium 1%
- Acide sulfurique R
- Ethanol 96%
- Hydroxyde de sodium 0,1M
- Formaldéhyde
- Nitrite de sodium.

1.2 Techniques analytiques

Pour cette étude, nous avons analysé 50 échantillons d'Ibuprofène. Au cours de laquelle nous avons examiné les caractéristiques suivantes :

Pour les caractères généraux :

- aspect couleur
- dégradation visuelle

Pour l'identification :

- test de Libermann
- test de Marquis
- spectre UV.

Pour les essais :

- poids moyen
- uniformité de poids
- temps de désagrégation
- recherche des produits de dégradation par CCM

Pour les dosages :

- spectrophotométrie d'absorption UV/Visible.
- volumétrie.

1.2.1 Caractères généraux

- Aspect
- couleur
- dégradation visuelle.

Par simple examen visuel, vérifier l'homogénéité de la couleur à la surface des comprimés. Cette surface doit être lisse et brillante. Une modification de ces paramètres pourrait craindre une altération des excipients ou du principe actif.

1.2.2 Essais

- **Poids moyen et uniformité de poids :**

Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminer le poids moyen. Le poids individuel de deux ou plus des 20 comprimés peut s'écarter du poids moyen de plus ou moins 5%, mais le poids d'aucun comprimé ne peut s'écarter du double de ce pourcentage.

Poids moyen	Ecartés limites
≤ 80 mg	$\pm 10\%$
$80 \leq \text{PM} < 250$ mg	$\pm 7,5\%$
≤ 250 mg	$\pm 5\%$

Cet essai n'est valable que pour les comprimés non enrobés.

- **Test de désagrégation**

Ce test est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

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

- Appareillage :

Pharma Test PTZ-E

La partie principale de l'appareillage est constituée par un assemblage rigide supportant 6 tubes cylindriques de verre. Chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique de matière plastique, transparente.

Chaque disque est percé de part en part de 5 trous : un trou central et 4 autres équidistants entre eux et disposés sur un cercle ; la face latérale du disque est munie de 4 encoches équidistantes entre elles.

Les tubes sont maintenus verticaux par 2 plaques, séparées et superposées, de matière plastique transparente, percées chacune de 6 trous d'un diamètre correspondant à celui des tubes. Les trous sont équidistants du centre de la plaque et également espacés entre eux. Sous la face inférieure est fixée une toile métallique en fil d'acier inoxydable.

La plaque supérieure est recouverte d'un disque d'acier inoxydable, percé de 6 trous, placés chacun au dessus de l'orifice d'un des tubes de verre.

Le disque fixe ainsi ces derniers entre les plaques de matière plastique. Celles-ci sont maintenues en place par des tiges métalliques verticales situées à la périphérie ; la plaque supérieure porte également, fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier cet assemblage à un dispositif mécanique destiné à assurer un mouvement vertical, alternatif et régulier. Le nombre de déplacements, montée-descente, est de 28 à 32 par minute.

L'appareil est placé de préférence dans un vase cylindrique de 1 l, ou dans tout autre récipient convenable. Le volume de liquide à verser dans le récipient est tel que le tamis est situé, en position haute, à au moins 25 mm en dessous de la surface libre, en position basse, à au moins 25 mm de fond. Un dispositif adéquat maintient la température de l'ensemble de 36 à 38°C.

- Mode opératoire :

Dans chacun des 6 tubes, introduire un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit ; placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le liquide indiqué.

Faire fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit, ce temps écoulé, vérifier l'assemblage et examiner l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés.

• Recherche des produits de dégradation :

Chromatographie sur couche mince CCM :

- Matériels :

L'appareillage comporte :

. des plaques de longueur appropriée, généralement de 200 mm, dont la largeur variable permet de déposer aux points déterminés, les quantités nécessaires de solution à examiner et de solution témoin.

. un récipient appelé chambre à chromatographie, en matière transparente inerte, de dimensions appropriées aux plaques utilisées, et muni d'un couvercle assurant une fermeture étanche.

Phase stationnaire : Plaque recouverte de gel de Silice H

Phase mobile : n-hexane 150
Acétate d'éthyle..... 50
Acide acétique éthanóique..... 10

- Mode opératoire :

Verser dans la chambre une quantité de phase mobile suffisante. Replacer le couvercle, laisser reposer à 20-25°C pendant 1 h.

Préparation des échantillons

Solution 1 : Extrait environ 800 mg de poudre de comprimé (contenant 500 mg d'Ibuprofène) avec 3 quantités de 10 ml de chloroforme. Filtrer et évaporer les filtrats combinés à environ 1 ml puis ajouter suffisamment de chloroforme pour obtenir 2 ml.

Solution 2 : Diluer 1 volume de la solution 1 dans 100 volumes avec du chloroforme.

Déposer les solutions par taches circulaires ou sous forme de bandes sur la plaque (5 μ l) ; les dépôts simultanés séparés entre eux et sur une ligne parallèle au bord inférieur de la plaque.

Lorsque le solvant des solutions déposées est évaporé, porter la plaque dans la chambre à chromatographie ; placer la en position aussi verticale que possible. Les dépôts restent toujours au dessus du niveau de la phase mobile. Refermer la chambre et maintenir à 20-25°C. Retirer la plaque quand le solvant a atteint le front de migration. Sécher à l'air libre et procéder à la révélation des chromatogrammes.

Révélation : Pulvériser légèrement la plaque avec une solution W/V d'1% de permanganate de potassium dans 1M d'acide sulfurique ou chauffer à 120°C pendant 20 mn puis, examiner à la lumière UV à 254 nm.

Résultats : Toute tâche secondaire dans le chromatogramme résultant de la solution 1 ne devra pas être plus foncée que la tâche dans le chromatogramme obtenu avec la solution 2.

Dans le cas où cette tâche est plus foncée avec la solution 2, il y a présence de produits de dégradation.

. Vérification du pouvoir séparateur

La vérification du pouvoir séparateur de la couche est effectuée en même temps que la chromatographie de la substance à examiner, par dépôt d'une solution témoin.

La solution témoin de vérification du pouvoir séparateur renferme :

- soit 2 ou plusieurs constituants de la substance à examiner.
- soit la substance à examiner et une ou plusieurs substances additionnelles.

1.2.3 Identification

Pour plus de prudence, nous avons utilisé 2 méthodes couplés :

- **La colorimétrie :**

- Test de Liebermann
- Test de Marquis

- **Spectre U.V :**

On opère par comparaison avec le spectre d'une solution d'ibuprofène dite de référence ou standard. L'ibuprofène donne deux maximum d'absorption à des longueurs d'onde 265 nm et 273 nm.

1.2.4 Dosage de l'Ibuprofène

1.2.4.1 Méthode volumétrique

Principe : On mesure le volume de la solution titrante versée. Lors du titrage, on utilise non pas un excédent, mais une quantité de réactif chimique équivalente à la substance à doser et correspondant strictement à l'équation :



Mode opératoire :

- . Peser et pulvériser 20 comprimés
- . Extraire environ 800 mg de poudre de comprimés (contenant 0,5 g d'ibuprofène) avec 60 ml de chloroforme pendant 15 minutes.
- . Filter à travers de fines microfibrilles de verre (Whatman GF/F de préférence) sous pression réduite.
- . Laver le résidu avec deux quantités de 20 ml de chloroforme.
- . Evaporer les filtrats combinés jusqu'à assèchement en les exposant à un courant d'air.
- . Dissoudre le résidu dans 100 ml d'éthanol (96%).
- . Titrer avec 0,1 M d'hydroxyde de sodium VS en présence de phénolphthaléine.

Soit V ml utilisés.

Chaque ml de 0,1 M d'hydroxyde de sodium VS correspond à 0,02063 g d'Ibuprofène.

La quantité d'Ibuprofène utilisée $Q = V \text{ ml} \times 0,02063$

Le pourcentage de la teneur en ibuprofène % T dans la prise d'essai est donné par l'expression :

500 mg100%
Q(mg)% T

$$\% T = \frac{V \times 0,02063}{5}$$

Expression de la quantité d'ibuprofène par comprimé :

* Pour 1 comprimé à 200 mg d'ibuprofène :

200 mg100%
Q..... % T

$$Q = 0,4 \times V \times 0,02063$$

* Pour 1 comprimé dosé à 400 mg d'ibuprofène

400 mg.....100%
Q.....% T

$$Q = 0,8 \times V \times 0,02063$$

1.2.4.2 Dosage spectrophotométrique

Le principe est le même que celui décrit dans les généralités. Les spectrophotomètres pour l'étude des régions ultraviolettes et visibles sont constitués par un système optique susceptible de fournir de la lumière monochromatique dans la région de 200 à 800 nm et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

Le spectrophotomètre que nous avons utilisé (Jasco 7800) est muni d'autres dispositifs qui permettent de visualiser et d'enregistrer la courbe obtenue en fonction de l'absorbance et de la longueur d'onde.

Mode opératoire :

Préparer 2 solutions : 1 témoin et 1 essai

Solution témoin : dissoudre 20 mg d'Ibuprofène pur (exactement pesé) dans 100 ml de NaOH 0,01 M. Agiter pendant 5 min et filtrer. On obtient la solution T.

Solution essai : Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire une prise d'essai de poudre de comprimé correspondant à 20 mg d'Ibuprofène. Compléter la fiole à 100 avec du NaOH 0,01 M. Agiter puis filtrer. On obtient la solution E.

Technique : Mesurer la densité optique de la solution T, soit DO_T et de la solution E soit DO_E à 265 nm.

Le titre en Ibuprofène par comprimé est donné par l'expression.

$$\frac{DO_E}{DO_T} \times PM = \text{g d'Ibuprofène par comprimé}$$

Ou en pourcentage par l'expression

$$\frac{DO_E}{DO_T} \times 100 = \%$$

Les échantillons sont considérés conformes lorsque les chiffres obtenus sont situés à un niveau supérieur ou égal à 90% des normes reconnues et inférieur ou égal à 110% des mêmes normes [3, 4, 5, 8, 17, 18, 19, 20].

2. RESULTATS DE LABORATOIRE

Nous avons vérifié dans un premier temps la conformité des échantillons. Sur les 50 échantillons analysés nous avons obtenu 44 conformes et 6 non conformes. A cet effet l'étude de stabilité a pris en compte les 44 échantillons qui ont satisfait au contrôle de conformité. Les 6 autres non conformes sont tous des présentations en DCI.

Tableau n°4 : Etude de conformité

	Conformes	Non conformes	TOTAL
DCI	36	6	42
Spécialités	8	0	8
TOTAL	44	6	50

Tableau n°5 : Etude de stabilité au temps t_1

Durée : 10 jours
Température : 50°C
Humidité : Saturation

	Conformes	Non conformes	TOTAL
DCI	30	6	36
Spécialités	8	0	8
TOTAL	38	6	44

Tableau n°6 : Etude de stabilité au temps t₂

Durée : 20 jours
Température : 50°C
Humidité : Saturation

	Conformes	Non conformes	TOTAL
DCI	21	15	36
Spécialités	4	4	8
TOTAL	25	19	44

Tableau n°7 : Etude de stabilité au temps t₃

Durée : 30 jours
Température : 50°C
Humidité : Saturation

	Conformes	Non conformes	TOTAL
DCI	0	36	36
Spécialités	0	8	8
TOTAL	0	44	44

Tableau n°8 : Etude de stabilité au temps t₄

Durée : 5 jours
température : 70°C
humidité : saturation

	Conformes	Non conformes	TOTAL
DCI	0	36	36
Spécialités	0	8	8
TOTAL	0	44	44

Tableau n°9 : Récapitulatif des résultats

		Conforme	Non conforme
Réception		44	6
50°C	10 jours	38	6
	20 jours	25	19
	30 jours	0	44
70°C	5 jours	0	44

Ci-joint les fiches analytiques

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n°1 : Tabalon 200

Date de fabrication :

Date de péremption : 9-98

Lot n° : N201

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : Laborex

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	12	ND	217
	10 jours	Conforme	20	ND	206
	20 jours	Conforme	20	ND	187
	30 jours	Conforme	47	ND	132
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n°2 : Tabalon 200

Date de fabrication :

Date de péremption : 9-98

Lot n° : N201

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : Africalab

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	8	ND	209
	10 jours	Conforme	13	ND	203
	20 jours	Conforme	19	ND	184
	30 jours	Conforme	17	ND	143
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n°3 : Ibuprofène 200 mg - BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Djéma

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jours	Conforme	16	ND	207
	10 jours	Conforme	10	ND	201
	20 jours	Non Conforme	9	ND	183
	30 jours	Non Conforme	20	ND	173
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n°4 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 5

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Almamy Lassana Théra

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	10	ND	187
	10 jours	Conforme	8	ND	180
	20 jours	Non Conforme	25	ND	179
	30 jours	Non Conforme	38	ND	126
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 5 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Adam

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	7	ND	194
	10 jours	Conforme	14	ND	180
	20 jours	Non Conforme	17	ND	160
	30 jours	Non Conforme	20	ND	138
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 6 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine de la Place

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	8	ND	201
	10 jours	Conforme	13	ND	188
	20 jours	Conforme	18	ND	178
	30 jours	Non Conforme	23	ND	148
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 7 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine de la Renaissance

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	6	ND	219
	10 jours	Non Conforme	17	ND	210
	20 jours	Non Conforme	15	ND	185
	30 jours	Non Conforme	15	ND	168
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 8 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Palais de la Culture

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	10	ND	218
	10 jours	Non Conforme	21	ND	202
	20 jours	Non Conforme	17	ND	187
	30 jours	Non Conforme	25	ND	162
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 9 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Palais de la Côte

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	5	ND	209
	10 jours	Conforme	18	ND	188
	20 jours	Conforme	17	ND	170
	30 jours	Non Conforme	17	ND	161
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 10 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine 2e Pont

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	7	ND	219
	10 jours	Non Conforme	15	ND	200
	20 jours	Non Conforme	20	ND	182
	30 jours	Non Conforme	29	ND	159
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 11 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine 2e Pont

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	4	ND	216
	10 jours	Conforme	17	ND	200
	20 jours	Conforme	20	ND	187
	30 jours	Non Conforme	14	ND	167
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 12 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine de la Côte

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	4	ND	208
	10 jours	Conforme	10	ND	200
	20 jours	Conforme	13	ND	191
	30 jours	Conforme	9	ND	173
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 13 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Palais de la Culture

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	3	ND	218
	10 jours	Conforme	10	ND	203
	20 jours	Conforme	15	ND	189
	30 jours	Conforme	18	ND	179
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 14 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine de la Renaissance

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	6	ND	217
	10 jours	Conforme	13	ND	206
	20 jours	Conforme	14	ND	184
	30 jours	Conforme	10	ND	172
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 15 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine du Marché (Djicoroni)

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	10	ND	208
	10 jours	Conforme	9	ND	204
	20 jours	Conforme	10	ND	193
	30 jours	Conforme	40	ND	171
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 16 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine du Fleuve

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	16	ND	204
	10 jours	Conforme	10	ND	198
	20 jours	Conforme	21	ND	184
	30 jours	Conforme	19	ND	178
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 17 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Ténémakan

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	12	ND	194
	10 jours	Conforme	10	ND	182
	20 jours	Conforme	13	ND	170
	30 jours	Conforme	19	ND	141
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 18 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Galien

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	9	ND	215
	10 jours	Conforme	11	ND	209
	20 jours	Conforme	22	ND	172
	30 jours	Conforme	21	ND	140
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 19 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7 - 95

Date de péremption : 6-98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Fotigui

		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Normes	Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	14	ND	208
	10 jours	Conforme	11	ND	201
	20 jours	Conforme	41	ND	185
	30 jours	Non Conforme	39	ND	130
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 20 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 11- 96

Date de péremption : 11 - 00

Lot n° : E 651

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	12	ND	204
	10 jours	Conforme	33	ND	187
	20 jours	Conforme	20	ND	181
	30 jours	Conforme	38	ND	165
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 21 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 11- 95

Date de péremption : 11 - 98

Lot n° : 0115 : 0125

Laboratoire de fabrication : Pharmamed Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	11	ND	205
	10 jours	Conforme	11	ND	205
	20 jours	Conforme	7	ND	201
	30 jours	Conforme	10	ND	164
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 22 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7- 95

Date de péremption : 6 - 98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers Belgique

Provenance : Officine du Fleuve

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	11	ND	209
	10 jours	Conforme	6	ND	203
	20 jours	Conforme	10	ND	188
	30 jours	Conforme	11	ND	174
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 23 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7- 95

Date de péremption : 6 - 98

Lot n° : E 95 00 4

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers Belgique

Provenance : Officine Ténémakan

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	5	ND	206
	10 jours	Conforme	15	ND	204
	20 jours	Conforme	10	ND	187
	30 jours	Non Conforme	5	ND	173
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 24 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7- 95

Date de péremption : 6 - 98

Lot n° : E 95 00 3

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers Belgique

Provenance : Officine Galien

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	13	ND	206
	10 jours	Conforme	30	ND	202
	20 jours	Conforme	25	ND	194
	30 jours	Non Conforme	39	ND	158
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 25 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7- 95

Date de péremption : 6 - 98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers Belgique

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	8	ND	212
	10 jours	Conforme	21	ND	208
	20 jours	Conforme	13	ND	182
	30 jours	Non Conforme	39	ND	156
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 26 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 1- 96

Date de péremption : 1 - 99

Lot n° : 65564

Laboratoire de fabrication : Rima P. Ltd

Provenance : CSCom (Massatola)

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	15	ND	210
	10 jours	Conforme	10	ND	205
	20 jours	Conforme	11	ND	200
	30 jours	Conforme	12	ND	192
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 27 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 7- 95

Date de péremption : 6 - 98

Lot n° : E 95 00 2

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers

Provenance : Officine Sabou

		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Normes	Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	5	ND	187
	10 jours	Conforme	7	ND	160
	20 jours	Conforme	8	ND	160
	30 jours	Non Conforme	4	ND	146
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 28 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 11 - 96

Date de péremption : 11 - 00

Lot n° : E 651

Laboratoire de fabrication : PTC Anvers Belgique

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	12	ND	210
	10 jours	Conforme	9	ND	199
	20 jours	Conforme	12	ND	188
	30 jours	Non Conforme	40	ND	178
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 29 : Ibuprofène 200 mg BP

Date de fabrication : 11 - 95

Date de péremption : 11 - 98

Lot n° : 0155 : 0125

Laboratoire de fabrication : Pharmamed Ltdlgique

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	180-220
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	09	ND	218
	10 jours	Conforme	18	ND	208
	20 jours	Conforme	12	ND	195
	30 jours	Non Conforme	20	ND	174
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 30 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 9 - 96

Date de péremption : 8 - 98

Lot n° : 486

Laboratoire de fabrication : Flamingo Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	440-360
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	18	ND	408
	10 jours	Conforme	12	ND	399
	20 jours	Non Conforme	15	ND	383
	30 jours	Non Conforme	25	ND	350
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 31 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 10 - 96

Date de péremption : 10 - 99

Lot n° : 0253 : 5026

Laboratoire de fabrication : Pharmamed Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	16	ND	423
	10 jours	Conforme	15	ND	398
	20 jours	Conforme	16	ND	360
	30 jours	Conforme	16	ND	320
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 32 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 01 - 96

Date de péremption : 12 - 98

Lot n° : 107

Laboratoire de fabrication : Lyka Labs Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	10	ND	392
	10 jours	Conforme	16	ND	382
	20 jours	Conforme	23	ND	339
	30 jours	Conforme	13	ND	330
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 33 : Esfar 400 Ta

Date de fabrication : 04 - 96

Date de péremption : 04 - 99

Lot n° : 008

Laboratoire de fabrication : Sanofi

Provenance : Officine 2e Pont

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	05	ND	393
	10 jours	Conforme	20	ND	382
	20 jours	Conforme	19	ND	330
	30 jours	Conforme	13	ND	323
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 34 : Esfar 400 Ta

Date de fabrication : 04 - 96

Date de péremption : 04 - 99

Lot n° : 008

Laboratoire de fabrication : Sanofi

Provenance : Officine 2e Pont

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	7	ND	398
	10 jours	Conforme	19	ND	395
	20 jours	Conforme	10	ND	373
	30 jours	Conforme	25	ND	345
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 35 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 3 - 96

Date de péremption : 2 - 00

Lot n° : 95 120 48 - 0

Laboratoire de fabrication : Hans F Lembche

Provenance : PPM

		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Normes	Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	17	ND	432
	10 jours	Conforme	7	ND	404
	20 jours	Conforme	9	ND	335
	30 jours	Non Conforme	12	ND	304
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 36 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 10 - 96

Date de péremption : 10 - 99

Lot n° : 0253

Laboratoire de fabrication : Pharmamed Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	11	ND	428
	10 jours	Conforme	15	ND	400
	20 jours	Conforme	21	ND	352
	30 jours	Non Conforme	16	ND	316
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 37 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 10 - 96

Date de péremption : 10 - 99

Lot n° : 84410

Laboratoire de fabrication : Helm PGmBFI

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	17	ND	425
	10 jours	Conforme	10	ND	410
	20 jours	Conforme	20	ND	350
	30 jours	Non Conforme	18	ND	339
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 38 : Tabalon 400 mg

Date de fabrication :

Date de péremption : 6 - 97

Lot n° : N006

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : AFRICALAB

		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Normes	Comprimés enrobés roses ovales	< 30	Néant
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	11	ND	438
	10 jours	Conforme	10	ND	406
	20 jours	Conforme	7	ND	406
	30 jours	Conforme	14	ND	340
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 39 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 1 - 96

Date de péremption : 12 - 98

Lot n° : 107

Laboratoire de fabrication : Lyka Labs Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses ovales	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	14	ND	409
	10 jours	Conforme	19	ND	390
	20 jours	Conforme	20	ND	375
	30 jours	Non Conforme	15	ND	341
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 40 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 9 - 96

Date de péremption : 8 - 99

Lot n° : 486

Laboratoire de fabrication : Flamingo P. Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses ovales	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	21	ND	404
	10 jours	Conforme	17	ND	380
	20 jours	Conforme	10	ND	360
	30 jours	Conforme	20	ND	310
70°C	5 jours	Non Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 41 : Tabalon 400

Date de fabrication : -

Date de péremption : 4 - 98

Lot n° : N 200

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : LABOREX

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés blancs ovales	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	9	ND	428
	10 jours	Conforme	10	ND	401
	20 jours	Conforme	6	ND	358
	30 jours	Conforme	18	ND	330
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 42 : Tabalon 400

Date de fabrication : -

Date de péremption : 5 - 98

Lot n° : 006

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : LABOREX

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés blancs ovales	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	13	ND	429
	10 jours	Conforme	4	ND	360
	20 jours	Conforme	10	ND	355
	30 jours	Conforme	20	ND	340
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 43 : Ibuprofène 400 mg BP

Date de fabrication : 01 - 96

Date de péremption : 12 - 98

Lot n° : 107

Laboratoire de fabrication : Lyka Labs Ltd

Provenance : PPM

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés enrobés roses biconvexes	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	10	ND	392
	10 jours	Conforme	16	ND	382
	20 jours	Conforme	23	ND	339
	30 jours	Conforme	13	ND	330
70°C	5 jours	Non conforme	-	-	-

ND = Non détecté

FICHE ANALYTIQUE

Echantillon n° 44 : Tabalon 400

Date de fabrication : -

Date de péremption : 4 - 98

Lot n° : N 200

Laboratoire de fabrication : Hoechst

Provenance : AFRICALAB

Normes		Caractères	Temps de désintégration (min)	Produits de dégradation	Dosage mg/comp
		Comprimés blancs ovales	< 30	Néant	360-440
Conditions de conservation					
50°C	0 jour	Conforme	6	ND	420
	10 jours	Conforme	10	ND	400
	20 jours	Conforme	9	ND	385
	30 jours	Conforme	15	ND	323
70°C	5 jours	Conforme	-	-	-

ND = Non détecté

3. DISCUSSIONS

3.1 Limites d'étude

Si nous nous référons aux études déjà faites sur la stabilité de l'Ibuprofène (principalement par les fabricants), nous avons été contraints dans ce travail par certains facteurs à savoir :

- la difficulté de réaliser certaines conditions opératoires dont les résultats seraient comparables à ceux fournis par les fabricants. En effet, les études de stabilité déjà réalisées se situent dans un domaine purement tempéré : température 0°C à 25°C pendant au moins 3 ans.

Notre étude a été réalisée dans les conditions simulant le climat tropical. C'est pour cela que nos résultats ont une valeur indicative.

- les moyens insuffisants pour étendre cette étude à une échelle beaucoup plus importante.

3.2 Les méthodes d'analyse

Au cours de nos analyses, nous avons utilisé des méthodes chimiques, chromatographiques sur couche mince, spectrophotométriques (UV/Visible) pour l'identification et le dosage du principe actif.

3.2.1 *Caractères généraux*

Cet examen simple peut fournir des renseignements utiles s'il est réalisé avec rigueur ; la validité des renseignements obtenus dépendant essentiellement de la qualité des références fixées au départ.

Pour les produits solides, il est difficile de se référer à un nuancier ou à une gamme officielle (planche de couleurs).

Cependant, il est possible de comparer l'échantillon à observer à un échantillon de référence qui aurait été parfaitement conservé dans son état initial.

Cet examen donne une orientation sur la conformité du produit.

Cependant, son utilisation nécessite de tenir compte de deux facteurs :

- l'intensité de la coloration apparue n'est pas toujours en relation avec l'importance de la dégradation du principe actif ; certaines impuretés en quantité très faibles développent une coloration intense.
- la coloration observée peut être due à une altération des excipients et non du principe actif.

3.2.2 Méthodes chimiques

Ces méthodes basées sur la coloration, peuvent être considérées comme subjectives. La coloration observée lors d'une réaction chimique dépend souvent du réactif lorsque celui-ci est utilisé en excès. Cela peut créer des problèmes dans l'appréciation de la qualité du principe actif pour l'identification et pour le dosage.

Dans notre étude, nous avons utilisé les réactions colorées pour l'identification du principe. Les résultats se sont avérés positifs dans leur totalité puisque nous les avons confirmés par spectrophotométrie UV et par CCM.

3.2.3 Méthodes spectrales

Elles ne présentent pas de problèmes majeurs comme les réactions colorées. Cependant, dans la pratique, les manipulations nécessitent beaucoup de précautions, surtout de précision. Les deux méthodes précédentes peuvent ne pas être très fiables.

Nous n'avons pas pu utiliser la HPLC qui est la méthode la mieux indiquée permettant non seulement d'identifier et de doser le principe actif, mais aussi les impuretés présentes.

3.3 Résultats

3.3.1 Caractères généraux

Les modifications au niveau des caractères généraux (aspect, couleur, dégradation visuelle) signalées dans les dossiers techniques des fabricants se limitent à une décoloration des comprimés enrobés.

Au cours de ce travail, nous avons observé :

- le défritement de la couche d'enrobage dans 11,36% des cas, à partir de 10 jours de conservation
- la fusion de la couche d'enrobage à 70°C dans tous les cas.

Cette température étant très proche de la température de fusion de l'ibuprofène d'une part et d'autre part l'enrobage contenant des sucres, les comprimés sont abimés tels qu'il n'est plus nécessaire de pratiquer les tests d'essai, d'identification, de recherche de produits de dégradation ou de dosage.

3.3.2 Essais

Les essais n'ont pas subi de changement en général. S'il en était le cas, les normes étaient respectées.

3.3.3 Dosage

Contrairement aux résultats déjà obtenus, cette étude démontre la précarité de la stabilité de l'ibuprofène dans les conditions drastiques.

En effet au cours de cette étude, nous avons constaté une baisse du taux de principe actif par comprimé. Sous une humidité à saturation et à 50° C :

- A 10 jours de conservation, 43 échantillons ont un dosage conforme et 1 non conforme
- A 20 jours de conservation déjà, nous avons observé 30 conformes et 14 non conformes
- A 30 jours de conservation, tous les échantillons présentent un dosage inférieur à la norme.

La température et l'humidité joueraient un rôle déterminant dans cette déperdition de principe actif.

3.3.4 Produits de dégradation

La recherche des produits de dégradation par CCM n'a pu identifier précisément aucun produit de dégradation. Les résultats obtenus à ce niveau sont de deux ordres :

- les spots observés sur la plaque de migration sont identiques (même facteur de résolution Rf) pour l'échantillon et pour la substance de référence.
- parfois le spot de l'échantillon présente une légère trainée.

Par ailleurs, les pics de l'échantillon, à la spectrophotométrie UV/visible ne sont pas déplacés (maximum d'absorption à 265 nm et 273 nm). La courbe garde la même allure. Par conséquent, si l'ibuprofène se dégradait, ses produits de dégradation n'absorbent pas l'UV/visible, et ne sont, non plus, décelables par la CCM [14].

Plusieurs études de stabilité déjà réalisées n'ont indiqué aucun produit de dégradation de l'ibuprofène engendré lors de la conservation ou une technique particulière de détection.

Nous espérons dans l'avenir, que la méthode HPLC pourra apporter une réponse à cette question.

3.4 Etude de stabilité

Les échantillons sont testés en conditions de temps réel après conservation à la température ambiante.

Les variations de température à Malte par exemple sont de 10° C à 37° C avec une moyenne de 24° C. L'humidité varie entre 52% et 85% avec une moyenne de 68%.

Notre étude s'est déroulée entre 1996 et 1997 à Bamako en République du Mali.

Les variations de température et d'humidité relatives à cette époque ont été :

- En 1996, les températures ont varié entre 18,6° C et 40° C ;
l'humidité entre 15% et 97%.

- En 1997, les températures ont oscillé entre 19,05° C et 39,7° C ;
l' humidité entre 18,6% et 98,67%.

Il faut noter que les hautes températures au Mali sont enregistrées au mois d'Avril et les basses températures au mois de décembre. La forte humidité est observée pendant le mois d' août et la faible humidité au mois de mars.

Les résultats de laboratoire ont prouvé que dans les conditions ordinaires de détention, l' ibuprofène au Mali n' est pas à l' abri d'une altération de la qualité.

Nous avons illustré cette constatation par rapport aux laboratoires de fabrication et à la disponibilité des échantillons.

Tableau n° 10 : Conformité de l'ibuprofène dans les conditions maliennes en fonction des laboratoires de fabrication.

	Conformes	Non conformes	TOTAL
PTC	25	0	25
Hoescht Laboratories	6	0	6
Pharmamed Ltd	4	0	4
Sanofi	2	0	2
Flamingo P	2	0	2
Lyka Labs	2	0	2
Helm P GmbH	1	1	2
Hans E Lembcke	1	1	2
Rima P	1	0	1
India G-R	0	2	2
Multi -G BVBA	0	2	2
TOTAL	44	6	50

Les génériques en DCI se sont comportés dans le rapport :

- 36 conformes et 6 non conformes.
- toutes les spécialités (8 au total) ont satisfait au contrôle de qualité.

Pour le laboratoire Helm P GmbH, nous avons observé 1 échantillon conforme et 1 non conforme.

Pour Hans E Lembcke : 1 conforme et 1 non conforme

Pour India G-R : 0 conforme et 2 non conformes

Pour Multi-G BVBA: 0 conforme et 2 non conformes

Il faut noter à ce niveau que les échantillons provenant des laboratoires PTC, Pharmamed Ltd, Flamingo Pharmaceuticals, Lyka Labs, Rima Pharmaceuticals, Sanofi et Hoescht sont tous conformes. La taille respective des échantillons doit être prise en compte dans l'appréciation de ces observations.

D'après les références bibliographiques que nous avons consultées, les échantillons sont testés après 15 mois et demi de conservation à 22° C et 22 mois à 55° C [5].

Pour notre étude, nous avons préconisé deux cycles de conservation avec des contrôles réguliers à 10 jours, 20 jours, 30 jours et 35 jours.

Le premier cycle dure 30 jours à 50° C et sous une humidité à saturation.

Le second cycle dure 5 jours à 70° C et sous une humidité à saturation.

Le choix de ces conditions opératoires s'explique d'une part par le souci de se situer dans la même logique que ceux qui nous ont précédé dans ce travail et d'autre part leur consignation par l'OMS [8].

L'humidité à saturation correspond à l'humidité relative au dessus d'une solution saturée d'un sel à une température donnée. Il existe une table de correspondance entre la nature de la solution saturée de sel et l'humidité relative à la surface en fonction de la température [ref: ISO/R 483-1966 F].

Nous avons choisi pour cette étude la solution saturée de chlorure de sodium qui à 50°C développe une humidité de 76%.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

- **Pour le premier cycle**

A 10 jours de conservation:

38 échantillons sont conformes et 6 non conformes.

De l'analyse des fiches analytiques, les non conformités sont imputables :

- . au dosage : 43 conformes et 1 non conforme
- . aux caractères généraux : 38 conformes et 6 non conformes
- . au temps de désagrégation : 42 conformes et 2 non conformes

A 20 jours de conservation:

25 échantillons sont conformes et 19 non conformes.

Les non conformités sont dues :

- . au dosage : 30 conformes et 14 non conformes
- . au caractères généraux : 37 conformes et 7 non conformes
- . au temps de désagrégation : 43 conformes et 1 non conforme

A 30 jours de conservation:

Aucun échantillon n'est conforme.

Les non conformités sont imputables :

- . au dosage : 44 non conformes
- . au caractères généraux : 23 conformes et 21 non conformes
- . au temps de désagrégation : 37 conformes et 7 non conformes

- **Pour le deuxième cycle**

Tous les échantillons se sont révélés non conformes.

Les causes sont relatives principalement à une détérioration des caractères généraux dans 38 sur 44 cas examinés.

Tableau n°11 : Conformité par rapport aux conditions de conservation et aux laboratoires de fabrication.

	J0	J10	J20	J30	J35
PTC	25	19	14	0	0
Hoescht Laboratories	6	6	4	0	0
Pharmamed	4	4	3	0	0
Sanofi	2	2	1	0	0
Flaming P	2	2	1	0	0
Helm P GmbH	1	1	0	0	0
Hans E Lembcke	1	1	0	0	0
Lyka Labs	2	2	1	0	0
Rima P	1	1	1	0	0
India G-R	0	0	0	0	0
Multi-G BVBA	0	0	0	0	0
TOTAL	44	38	25	0	0

4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Cette étude constitue une double approche de la qualité de l'ibuprofène sur le marché pharmaceutique malien.

Elle a porté sur le contrôle analytique de séries d'échantillons prélevés à différents niveaux de distribution et sur le suivi du comportement de ces échantillons sous différentes conditions climatiques simulées.

Nous avons analysé au total 50 échantillons comprenant 42 en DCI et 8 spécialités. En terme de résultats globaux, 44 échantillons sont conformes au temps t0 (les échantillons à la réception) soit 88 % et 6 non conformes soit 12 %. Toutes les spécialités sont conformes par rapport aux paramètres testés.

Sur les 42 présentations en DCI, 36 sont conformes soit 85,71 % et 6 sont non conformes soit 14,29 %.

Nos résultats contredisent ainsi l'affirmation souvent entendue : "En Afrique, un médicament sur deux est inefficace ou dangereux" [13].

Le système de stockage n'est pas seul en cause ici, car sur les 6 cas de non conformités rencontrés, 4 sont imputables à un défaut de fabrication (surdosage ou sous-dosage, absence d'uniformité de poids, temps de désintégration supérieur à la normale) et 2 à une dégradation des caractères organoleptiques lors de la conservation.

L'emploi des tests de "stress" a révélé une variation de la qualité de l'ibuprofène dans les conditions climatiques extrêmes. Cette étude de stabilité a pris en compte les 44 échantillons ayant satisfait au contrôle de conformité. Les échantillons ont été suivis pendant 30 jours à 50° C et 5 jours à 70° C sous une humidité à saturation.

Nous avons Observé :

- à 10 jours de conservation 38 échantillons conformes soit 86,36%
- à 20 jours de conservation 25 échantillons conformes soit 56,81%
- à 30 jours de conservation aucun échantillon n'a résisté, soit 0 %.

Définir un climat est un problème difficile, car les climats sont généralement définis par les données météorologiques ; le climat étant un phénomène naturel. Cependant il est possible de contrôler les conditions de conservation d'un médicament par des moyens artificiels.

S'il n'est pas facile de fixer la température et l'humidité relative de façon telle que l'établissement de pronostic de stabilité du médicament soit possible pour différentes zones climatiques, cette étude aura démontré que la manipulation de l'ibuprofène dans les régions tropicales et plus particulièrement au Mali nécessite une grande prudence à cause de son instabilité.

C'est à cet égard que les fabricants préconisent de conserver l'Ibuprofène dans un endroit sec entre 25° C et 30° C, températures qui sont fréquemment dépassées dans notre pays (moyenne entre 19° et 40° C). C'est pourquoi, il est important de surveiller la qualité de cette molécule dans les circuits de distribution.

RECOMMANDATIONS

• Aux fabricants

Comme indiqué dans les règles de Bonne Pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité, c'est aux fabricants qu'il incombe d'assurer la qualité des médicaments qu'ils produisent. De même, ils ont la responsabilité de développer des formes pharmaceutiques appropriées (y compris leur reconditionnement) suffisamment stables dans les conditions climatiques régnant dans le ou les pays où ces préparations sont utilisées.

• Aux autorités de réglementation pharmaceutique

Les autorités de réglementation pharmaceutique doivent exiger des fabricants des données de stabilité appropriées à l'appui de leurs déclarations relatives à la durée de conservation des produits homologués dans leur pays. Ces données doivent être évaluées à la lumière des connaissances scientifiques et de l'expérience.

• Aux organismes d'approvisionnement

Les organismes d'approvisionnement doivent exiger des renseignements suffisants sur la composition, le procédé de fabrication, la stabilité et sur les indications devant figurer dans les documents accompagnant les médicaments. Ils doivent informer les fournisseurs potentiels de toutes conditions climatiques extrêmes ou autres, auxquelles risquent d'être exposés les médicaments.

• Aux pharmaciens et autres personnels du système d'approvisionnement

Le pharmacien doit veiller à ce que :

- les stocks les plus anciens soient délivrés en premier et les dates limites d'utilisation soient respectées
- les produits soient stockés conformément aux conditions recommandées figurant sur l'étiquette et sur les autres éléments d'information
- les produits soient contrôlés visuellement à la recherche de signes de dégradation.

BIBLIOGRAPHIE

1. A bioéquivalence study between Brufen^R, an Ibuprofen preparation .
- **Pharmamed Ltd. 1994**
2. **Breuer, J.** .- Report on the symposium "Drug effects in clinical chemistry methods"
1996
3. Clark's isolation and identification of drugs. **Pharmaceutical society of Great Britain,**
1986 .- 2^{eme} édition
4. Demande d'enregistrement de produit. Comprimés de Ibuprofène 400 mg pour
administration orale .- **Pharmamed Ltd . Mars 1996**
5. Demande d'enregistrement de produit. Comprimé de Ibuprofène 200 mg pour
administration orale .- **Pharmamed Ltd . Mars 1996**
6. **Evans, A.M.** .- Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens :
enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)- ibuprofen.
Dec. 1996
7. **François, Dorvault** .- L'Officine .- XXII^{eme} édition
Edition Vigot .Nov 1991
8. **François, Vincent Ballereau ; Luc Le Quay** .- Contrôle de qualité des médicaments
essentiels dans les pays en voie de développement. Méthodes standardisés.
9. **J., Caporal Gautier ; D., Plas ; S., Laurent ; J.R., Kiechel** .- Méthodes analytiques à
mettre en oeuvre lors des études de stabilité.
10. **J.P., Giroud ; G., Mathé ; G., Meyniel** .- Pharmacologie clinique. Bases de la
thérapeutique .- 2^{eme} édition .1979
Tome 1.
11. **Lechat, P.** .- Pharmacologie clinique .- 4^{eme} édition **Masson**
12. **Micheal, Beaud** .- L'art de la thèse .- **Edition découverte, Paris, 1990**

13. **Organisation Mondiale de la Santé** .- La qualité des médicaments sur le marché africain. **WHO/DAP/95-2**
14. **Organisation Mondiale de la Santé WHO/DAP/95-3** .- Programme d'Action pour les Médicaments Essentiels
15. **Organisation Mondiale de la Santé OMS/TRS 790 (31^{ème} rapport)** .- Stabilité des formes pharmaceutiques
16. **Pesez, M.** .- Contrôle de qualité, santé du monde .- Mai, 1981
17. Pharmacopée Américaine USP .- **XXII^{ème} édition, 1990**
18. Pharmacopée Européenne .- **2^{ème} édition, tome 1, 2, 3, 4, 1986**
19. Pharmacopée Française .- **IX^{ème} et X^{ème} éditions, 1990**
20. Pharmacopée Internationale, **tome 1, 2, 3, 4**
21. Rapport de la Commission de Travail de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (Section Sud-Ouest), Commission présidéc par **Alain Etienne** .- Formulation, transposition d'échelle et stabilité
22. Réseau Médicaments et Développement, **n° spécial juillet 1994**
23. **RDS Ressources Humaines inc** .- Formation aux normes ISO dans les entreprises et services
24. **Serge, Kirkiacharian** .- Guide de la chimie thérapeutique .- Ellipses
25. **Pr. P, Fabiane ; Mr. Pesez, M.**, Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique SNIP
- fiches d'identification et de dosage des médicaments . **1991**
26. **Traoré, Aboubacar Sourabbiet** .- Contribution à la mise en oeuvre de la politique des médicaments essentiels en DCI au Mali. Problématique de la qualité des médicaments dans les cercles de Sikasso et Kadiolo . **1997**

27. **World Health Organisation WHO/PHARM/86-529** .- Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions .- **WHO Technical Report n°645, 1989**

28. **Yves, Cohen ; Dominique, Pradeau** .- Analyse pratique du médicament **Editions Médicales Internationales . 1992**

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **DEMBELE**

Prénom : **Sékou Oumar**

Titre de la thèse :

"Problématique de la qualité des médicaments au Mali: Cas de l' ibuprofène"

Année académique : 1997-1998

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d' Odonto-stomatologie

Secteur d'intérêt : **Politique des Médicaments Essentiels**.

Résumé : Dans le but d'apporter une contribution à la promotion des Médicaments Essentiels, cette étude porte un regard sur l'ensemble des problèmes posés par la qualité de l' ibuprofène au Mali. A ce titre, elle constitue une double approche sur la qualité de l' ibuprofène sur le marché pharmaceutique malien :

- l' évaluation du système d' assurance de la qualité de l' ibuprofène au Mali
- L' évaluation de la qualité de l' ibuprofène dans les conditions maliennes
L' étude a porté sur le contrôle analytique de séries d' échantillons prélevés à plusieurs niveaux de distribution et sur le suivi de leur comportement dans les conditions climatiques simulées. L' emploi des tests de stress a révélé une altération de la qualité de l' ibuprofène .

Mots Clés : Médicaments Essentiels, ibuprofène, contrôle de qualité, conservation, stabilité .

ABREVIATIONS

A	=	Absorbance
AINS	=	Anti -Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	=	Autorisation de Mise sur Marché
C	=	Concentration
°C	=	Degré Celsius
CCM	=	Chromatographie sur Couche Mince
CPG	=	Chromatographie en Phase Gazeuse
CSCom	=	Centre de Santé Communautaire
DCI	=	Dénomination Commune Internationale
DNSP	=	Direction Nationale de la Santé Publique
DO	=	Densité Optique
E	=	Epaisseur
g	=	Gramme
h	=	Heure
HPLC	=	High Performance Liquid Chromatography
IEC	=	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
L	=	Longueur
LNS	=	Laboratoire Nationale de la Santé
M	=	Molarité
mg	=	Milligramme
ml	=	Millilitre
mm	=	Millimètre
nm	=	Nanomètre
OMP	=	Office Malien de la Pharmacie
pH	=	Potentiel d'Hydrogène
PM	=	Poids moyen
PPM	=	Pharmacie Populaire du Mali
R	=	Réactif
SRSA	=	Slow Reacting Substance of Anaphylaxis
UMPP	=	Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques
UV	=	Ultra-violet
%	=	Pourcentage

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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque .