

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie

Année universitaire : 2022 - 2023

N :

THESE

**IDENTIFICATION ET DOSAGE DU METRONIDAZOLE ET DE
L'ALBENDAZOLE PAR METHODES PHYSICO CHIMIQUE AU
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE (LNS)**

Présenté et Soutenu publiquement le 17 /10/2023 devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par :

Mme. MAIGA Koudeidia Amar

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

- Président :** M. MAIGA Ababacar Professeur(FAPH)
Membre : M. DEMBELE Ousmane Maître Assistant(FAPH)
Membre : M. DAMA Souleymane Maître de Conférence(FAPH)
Co-Directeur : M. Cissé Mody Maître Assistant(FAPH)
Directeur : M. Benoît Yaranga KOUMARE Professeur(FAPH)

LISTE DES PROFESSEURS

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

➤ ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ PROFESSEURS HONORAIRES

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

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

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

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

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

Bamako, le 22 juin 2023

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACE

A ma mère Halimata GUEYE

Autant de phrases aussi expressives soient elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tes bras de forteresse nous ont toujours protégés des avatars de la vie depuis l'aube de la naissance. Ton affection et ton amour inconditionnel m'as permis aujourd'hui d'atteindre mon objectif. Tu as été présente à chaque instant de ma vie et tu as toujours su dire les mots qu'il fallait pour me remonter le moral dans les moments difficiles. Aujourd'hui, maman tes sacrifices et tes bénédictions ont payé. J'espère que ce travail qui est une juste récompense de tes bénédictions te procurera une immense satisfaction. Je pris Allah pour t'accorder une longévité Amen, Ne l'oublie jamais <<TANTI>> je t'aime !!

A mon père Amar Mahamane MAIGA

Grâce à ton sens de devoir de bonté et d'ardeur dans le travail, tu as su nous donner un exemple et nous soutenir durant tous nos parcours. Tu ne nous as jamais délaissés en matière d'aide pour l'éducation de tes enfants ; Il est de coutume qu'un père soit fier de son enfant et moi je suis fier d'être ta fille, tu resteras cher père un modèl pour nous. Ce travail est l'un des fruits de ma reconnaissance pour tous les efforts consentis. Longue vie à toi je t'aime <<TONTON>>

REMERCIEMENTS

A Allah

Le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux. Ce seigneur-là qui, lorsqu'Il veut faire une faveur à son serviteur enchaîne les causalités pour que s'aplanissent les difficultés devant lui. Gloire à Allah le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux le Très Miséricordieux qui m'a accordé la santé et le courage pour accomplir ce travail ensuite à son prophète Mohamed (PSL).

A ma grand-mère Feue Koudeidia KANOUTE

A la fois mère et grand-mère merci d'être toujours là nous. Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient elles ne sauraient exprimer notre gratitude et notre reconnaissance

Après tant de sacrifices consentis nous aurions souhaité que tu sois à nos côtés aujourd'hui, mais le bon Dieu en a décidé autrement. Très chère Homonyme je suis convaincu que tu es heureux et fier de nous depuis là-haut. Que Dieu le Tout Puissant te récompense avec le meilleur des récompenses (paradis). Repose en paix Homonymes !!!

A mon frère Mahamane MAIGA

Tu as toujours été un modèle pour moi, je ne pourrais rien dire qui puisse te remercier. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

A mes sœurs (Fatouma Kongho et Amidjé) et ma femme Mariam DIALLO

Vous m'avez reconnu, accepté et aimé sans conditions comme sœur, que désirer de plus, seul DIEU peut vous récompenser.

Vos bravoures et sages conseils m'ont servi de boussole vers la réussite. Ce travail est le résultat de nos efforts

A mes neveux (Baba, Halimata, N'gnafama)

Ce travail est aussi pour vous longue vie à nous

A ma grande sœur Dr KONE Mariam

Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, l'amour, le respect et ma reconnaissance à ton égard. Ta présence et ton assistance n'ont jamais fait défaut et c'est cela qui m'a motivé durant toute ces années d'étude. Encore merci !!!!!

A mon oncle Cheickné Gueye

Tu a été pour nous un oncle exceptionnel. Nous prions Dieu de vous garder longtemps parmi nous dans la joie et la santé. Aucun mot écrit ici dans ce document ne pourra exprimer l'amour que je porte pour vous.

A mes tantes

Sadio GUEYE, Koudia GUEYE, Mariam MAIGA Halima MAIGA

Durant tout ce cursus universitaire vous vous êtes illustrés par vos encouragements et vos prières

A mon TRIO comme on aime se faire appeler : **Dr KANTE Salimata** et **Dr BAGAYOKO Mariam** les mots me manquent pour vous remercier assez. Ces moments de partage, de fou rire, de soutien. Vous m'avez donnée la force de me surpasser et d'être toujours à vos côtés parmi les meilleurs. Qu'Allah nous assiste et nous aide à avancer

A Mr MEMINTA Bakaye

Comment pourrais-je te remercier pour ton affection, tes encouragements et ton soutien constant. Le chemin est long à parcourir j'ose espérer que seule la mort pourrait nous séparer. Que DIEU nous donne longue vie.

Tout le personnel du Laboratoire National de la Santé au Directeur général adjoint Dr Seydou Moussa COULIBALY, particulièrement le service contrôle de

qualité des médicaments (Dr DEMBELE Ousmane, Tanti Haoussa, Tanti Niélé, Tanti Rokia MAIGA, Tanti Marie Curie, Mr Bengaly Mr Ouattara.....)

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

A ma grande sœur et amie **Dr DIAKITE Fatoumata** je cesserais de te remercier pour ces bons moments passé ensemble et je prie à ce que cette amitié ne s'éteint pas.

A Dr DIARRA Bakoroba

Vos conseils m'ont toujours été très précieux, veuillez accepter à travers ce travail ma profonde gratitude.

A mon ami et frère **Dr SANOGO Soumaila**

Tous les mots ne seront pas assez pour exprimer ma gratitude merci pour tous.

A toi ma Chère **Mahadi MAKALOU**

Le chemin de la consécration est toujours parsemé d'embuche

Et du chemin, nous en avons fait, des obstacles nous en avons rencontrés

Dans l'entraide et la persévérance, nous avons triomphé les obstacles.

Puisse le soleil de la gloire Divine briller sur nous.

A Dr KONE Kadiatou Mamady promotrice de la pharmacie ALFIRDAOUSS et tout son personnel

Vos conseils et vos suggestions ont été d'un apport considérable pour la réalisation de ce travail. Vous avez, tous et chacun, contribué grandement à ma formation. Recevez ici toute ma gratitude

A vous mes amis Mr DIAKITE Mamoutou, Dr DIALLO Aboubacar

Tous les mots ne seront pas assez pour exprimer ma gratitude merci pour tous.

Mes camarades de la promotion Feu Pr KOUMARE MAMADOU

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

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Ababacar MAIGA

- Professeur titulaire de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie,
- Ancien vice Doyen de la Faculté de Pharmacie ;
- Ancien Directeur adjoint de la Direction de la pharmacie et du médicament;
- Directeur général adjoint de l'Institut National de Santé Publique.

Cher Maître ;

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Nous avons été profondément touchés par la qualité de votre enseignement. Votre pédagogie, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre simplicité font de vous un maître respecté et admiré de tous. Veuillez recevoir ici cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance

A notre Maître et Membre du jury

Dr Ousmane DEMBELE

- Pharmacien ;
- Maître-assistant de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie ;
- Chef de service de contrôle qualité des médicaments au LNS.

Cher Maître,

C'est une grande joie pour nous de vous avoir parmi les membres de ce jury. Votre disponibilité, votre abord facile, vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté. Permettez-nous cher maître de continuer à bénéficier votre enseignement.

À notre Maître et Membre du jury :

Docteur Souleymane DAMA

- Docteur en Pharmacie ; PHD en Parasitologie-Mycologie ;
- Maître de conférences en Parasitologie-Mycologie à la faculté de pharmacie ;
- Enseignant-Chercheur au MRTC.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir dans ce jury, nous admirons vos qualités scientifiques, humaines ainsi que la courtoisie et la sympathie qui témoignent de votre grande disponibilité.

Veillez recevoir ici, cher maitre l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître, et co-directeur de thèse

Docteur Mody CISSE

- Docteur en Pharmacie, PhD en chimie thérapeutique ;
- Maître-assistant en chimie thérapeutique ;
- Membre de la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) section Mali ;
- Chargé de l'encadrement et stages au LNS,
- Responsable de la scolarité et des inscriptions à la FAPH.

Cher Maître,

Vous nous avez toujours manifesté une grande sympathie. En plus de votre éloquence et de votre haute culture scientifique, la rigueur et l'abnégation dans le travail, sont des vertus qui caractérisent votre réussite et votre maintien au plus haut niveau, faisant de vous un maître exemplaire. C'est une fierté pour nous de compter parmi vos élèves. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Benoit Yaranga KOUMARE

- Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique / Bromatologie à l'USTTB;
- Chef de DER des sciences du médicament à la faculté de pharmacie de Bamako (FAPH) ;
- Directeur Général du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;
- Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;
- Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM);
- Expert-Qualité du comité Régional du médicament Vétérinaire au sein de l'UEMOA ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- Vice-Président du forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'Union Africaine ;
- Médaillé, Chevalier du Mérite de la santé au Mali.

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver les mots pour vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous accordez à notre bonne formation, mais aussi la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

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

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ABZ	: Albendazole
CAMED	: Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels et de Distribution
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Performance
DCI	: Dénomination Commune Internationale
LNS	: Laboratoire National de la Santé
MNZ	: Métronidazole
Mg	: Milligramme
mL	: Millilitres
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
NaOH	: Soude ou Hydroxyde de sodium
NFS	: Numération Formule Sanguine
Nm	: Nanomètre
PA	: Principe actif

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : des 5-nitro-imidazolés les plus habituels	19
Tableau II : Temps maximal de désagrégation	26
Tableau III : Matériels utilisés au cours de notre étude	34
Tableau IV : Uniformités de masse pour les comprimés	36
Tableau V : Répartition des lots d'échantillons selon le pays d'origine	43
Tableau VI : Répartition des lots d'échantillons selon la provenance au niveau national	43
Tableau VII : Répartition des différents lots d'échantillons selon la forme galénique	44
Tableau VIII : Répartition des lots d'échantillons selon la présentation commerciale	44
Tableau IX : Répartition des résultats de l'examen visuel en fonction des molécules.....	45
Tableau X : Répartition de l'uniformité de masse en fonctions des lots selon les formes de comprimés de Métronidazole	46
Tableau XI : Répartition de l'uniformité de masse en fonctions des lots pour les formes comprimées d'Albendazole.....	47
Tableau XII : Répartition du volume moyen des différents lots de suspensions buvables de Métronidazole.....	48
Tableau XIII : Répartition du volume moyen des différents lots de Métronidazole injectables	49
Tableau XIV : Résultats de la détermination du pH des formes suspensions et injectables de Métronidazole.....	50
Tableau XV : Répartition du temps de désagrégation en fonction des lots de Métronidazole.....	51
Tableau XVI : Répartition des lots d'Albendazole en fonction de l'identification et du dosage au spectrophotomètre UV	52

Tableau XVII : Répartition des lots de Métronidazole en fonction du test coloré	53
Tableau XVIII : Répartition des lots de Métronidazole en fonction de l'identification au Spectrophotomètre UV	54
Tableau XIX : Répartition des lots de Metronidazole en fonction du dosage du PA	55
Tableau XX : Tableau récapitulatif de la répartition des différent lots d'Albendazole et de Métronidazole selon la conformité par spectrophotométrie UV	57

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de l'Amibe	10
Figure 2 : Structure générale chimique des Benzimidazolés	12
Figure 3 : Structure chimique du Flubendazole	13
Figure 4 : Structure chimique : (a) du Mebendazole et (b) Thiabendazole	14
Figure 5 : Structure chimique de l'Albendazole	15
Figure 6 : Synthèse Chimique de l'Albendazole.....	16
Figure 7 : Structure générale chimique des Nitro-IMIDAZOLES	18
Figure 8 : Structure chimique : (a) du Secnidazole et (b) Tinidazole	19
Figure 9 : Structure chimique du Métronidazole	20
Figure 11: Schéma du Principe de fonctionnement du spectrophotomètre UV- visible mono faisceau	28
Figure 12 : Organigramme général du Laboratoire National de la Santé	33
Figure 13 : Appareil à désagrégateur LNS (Maiga, 2023).....	38
Figure 14 : le pH-mètre au Laboratoire National de la Santé (Maiga,2023)	39
Figure 15 : Spectre d'identification et de dosage du Métronidazole.....	57
Figure 16: Spectre d'identification et de dosage de l'Albendazole.....	58

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS.....	6
Objectif général :	6
Objectifs spécifiques :	6
I. GENERALITES	8
A. Généralités sur les parasitoses :	8
B. Monographie des différentes classes thérapeutiques	12
C. Rappel de certaines notions sur le médicament	22
D. Méthodes de contrôle de qualité.....	23
II. METHODOLOGIE	31
2.1. Lieu d'Etude.....	31
2.2. Type et Période d'étude	34
2.3. Matériels utilisés	34
2.4. Echantillonnage.....	35
2.5. Méthodes d'analyses	35
2.6. Méthodes physiques	35
2.7. Identification et dosage des PA par méthodes analytiques.....	39
2.8. Cas du Métronidazole injectable 500mg /100 mL.....	41
2.9. Outils de collecte des données	41
2.10. Traitement de données	41
III. RESULTATS DES TRAVAUX	43
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	60
CONCLUSION ET RECOMMANDATION	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les parasitoses intestinales sont des maladies causées par divers agents infectieux dont la taille varie du micromètre à plusieurs mètres. Elles constituent un problème majeur de sante publique en milieu tropical où les conditions climatiques, l'absence ou l'insuffisance de mesures d'hygiène et d'assainissement ainsi que la pauvreté favorisent leur expansion [1].

Ces parasitoses intestinales sont dues à des vers intestinaux encore appelés Helminthes et des parasites unicellulaires dénommés protozoaires. Les parasitoses digestives, engendrés par des protozoaires ou des helminthes siègent préférentiellement dans l'intestin. Cette localisation, stratégique au sein de l'hôte, apporte au parasite un substrat nutritionnel régulier et assure la pérennité de son cycle de transmission [1].

Pour la prise en charge des maladies parasitaires la famille des nitro-imidazolés et des benzimidazolés (métronidazole, albendazole) sont souvent utilisés.

De ce fait l'albendazole et le métronidazole font partie de la classe des antihelminthiques couramment utilisés dans le traitement des parasitoses.

Plus de 200 millions de personnes sont touchées dans le monde par les parasitoses et en milieu tropical ces infections représentent près de 40% de l'ensemble des maladies tropicales autres que le paludisme.

Le métronidazole (MNZ) est un dérivé du 5-nitroimidazole ayant une activité contre les bactéries anaérobies et les protozoaires. Le métronidazole est utilisé dans le traitement des infections à protozoaires sensibles, le traitement et la prophylaxie des infections bactériennes anaérobies et des infections bactériennes spécifiques [1].

Le métronidazole est un anti protozoaire et chimiquement il est 2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol.

Quant à l'albendazole (ABZ), il fait partie de la famille des benzimidazolés, qui sont des antihelminthiques polyvalents particulièrement actifs contre les nématodes du tube digestif. Ces médicaments sont actifs sur les adultes et sur les larves des nématodes. Ils sont ovicides des ascaris et des trichocéphales [1], pour leur prise en charge il faut que ces médicaments soient de qualité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) définit la qualité d'un médicament comme étant l'ensemble des facteurs qui contribuent à sa sécurité et son efficacité, depuis sa conception jusqu'à sa commercialisation [2]. En Asie, 200.000 à 300.000 personnes meurent chaque année en Chine à cause des médicaments de mauvaise qualité et une proportion de 30-50% des médicaments vendus en pharmacie seraient de mauvaise qualité [3]. Une étude menée en 2007 à Yaoundé et à Niamey sur la qualité des médicaments a révélé dans ces villes des taux de non-conformité respectifs de 50% et de 58% [4].

En Guinée, en 2005 sur 33 échantillons d'albendazole analysés, 15 échantillons étaient non-conformes [6].

Des normes de qualité (pharmacopées) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques (CLHP, CCM, Spectrophotométrie UV...) à mettre en œuvre pour le contrôler [5]. La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné

En conséquence, il est nécessaire de mettre en place des mesures préventives et correctives pour assurer la disponibilité des médicaments de bonne qualité et sans risque. Dans l'optique de contribuer à la construction d'une base de données sur la qualité des médicaments au Mali, la qualité des médicaments antihelminthiques a particulièrement attiré notre attention. Ainsi, nous avons décidé de réaliser une étude analytique qualitative et quantitative dans l'objectif d'évaluer la qualité des

médicaments de la famille des BENZIMIDAZOLES cas de l'Albendazole et de la famille des NITRO-IMIDAZOLES cas du Métronidazole au Laboratoire Nationale de la Santé (LNS).

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général :

Identifier et doser le métronidazole et l'albendazole par des méthodes analytiques au Laboratoire National de la Santé du Mali

Objectifs spécifiques :

1. Identifier la provenance et les pays fabricant de Métronidazole et d'Albendazole;
2. Déterminer les caractéristiques organoleptiques du Métronidazole et de l'Albendazole ;
3. Evaluer la qualité de l'examen visuel de lots de Métronidazole et d'Albendazole ;
4. Déterminer la teneur en principes actifs par Spectrophotométrie UV visible des lots de Métronidazole et d'Albendazole;

GENERALITES

I. GENERALITES

A. Généralités sur les parasitoses :

1.1. Définitions

- **Parasite et parasitisme**

Le **parasite** est ainsi défini comme un être vivant animal ou champignon (règne des Fungi) qui, pendant une partie ou la totalité de son existence, vit aux dépens d'autres êtres organisés (hôtes). Contrairement aux parasites adaptés, les **prédateurs** tuent leur proie pour s'en nourrir [7].

Les parasites sont métaboliquement dépendants de leur hôte, d'où l'obligation de cette association pour le parasite : le parasitisme [8].

1.2. Différents types d'hôtes

Le parasite colonise de façon transitoire ou définitive plusieurs types d'hôtes ;

- **l'hôte définitif** qui héberge les formes sexuées, [9].
- **l'hôte intermédiaire** dans lequel les formes larvaires ou asexuées se transforment en forme infectante pour l'hôte définitif. Il existe deux types d'hôtes intermédiaires :
 - **l'hôte intermédiaire actif** le parasite s'y multiplie ou y mature (mouche, moustique, etc.) ;
 - **l'hôte intermédiaire passif** : soit, peu mobile, il assure la diffusion de la forme infectante (mollusques pour les bilharzioses), soit il est ingéré (cyclops, poissons) [9].
- Les cycles parasitaires chez un seul hôte sont dits **monoxènes** (trichine), et **hétéroxènes** s'ils comportent plusieurs hôtes (douve) [9].

1.3. Relation hôte-parasite et pathogénicité

Le conflit plus ou moins pathogène entre le parasite et son hôte peut, cliniquement et biologiquement, s'étendre du portage asymptomatique à la maladie aiguë ou chronique.

La relation entre le parasite et son hôte dépend de facteurs propres aux parasites et de ceux résultant des défenses de l'hôte [10].

L'hôte parasité va réagir par des mécanismes de défense aspécifique (réactions inflammatoires, allergiques, etc.) et des réponses spécifiques (réactions immunes humorales et cellulaires dirigées contre une forme parasitaire ou le parasite dans son ensemble).

1.4. Cycles parasitaires

Le parasite suit dans un même ordre les étapes d'un cycle qui se développe dans un environnement géophysique et humain (socioculturel) adéquat. Cette chaîne épidémiologique est formée de maillons dont la connaissance oriente l'action thérapeutique individuelle ou collective [9].

- Des **cycles directs** : cycles **courts**, où le parasite est immédiatement infestant (amibes) ou auto-infestant (anguillules et oxyure) ; ou **longs**, où une maturation est nécessaire dans le milieu extérieur sous certaines conditions d'humidité et de chaleur et de composition des sols (ascaris, anguillules, ankylostomes) ;
- Des **cycles indirects** : le parasite passe par un ou plusieurs hôtes intermédiaires ou vecteurs (transformateurs obligatoires de l'agent pathogène en une forme infectante), moustiques (paludisme, filariose lymphatique), poissons (bothriocéphale), mollusques (douves et schistosomes), bœuf, porc (ténia), etc. [7].
- Le cycle parasitaire se présente comme la montre figure 1

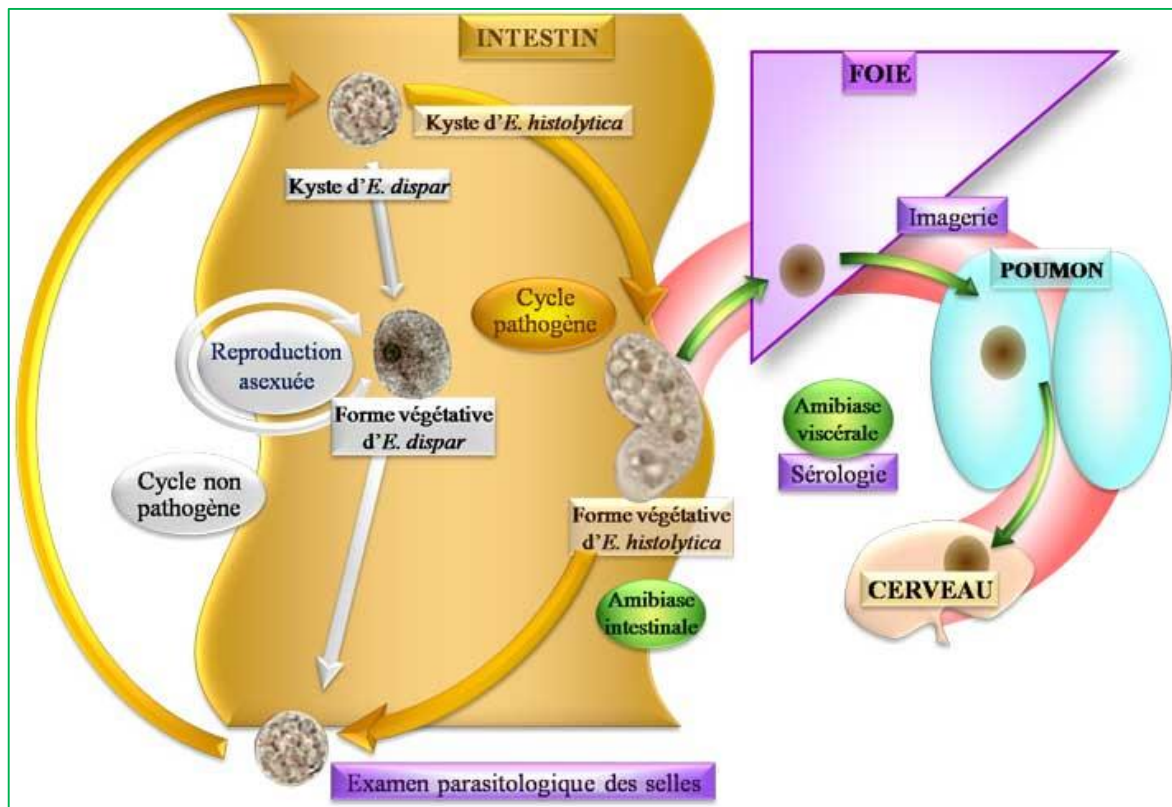


Figure 1 : Cycle de l'Amibe [11]

1.5. Classification des parasites

On classe les parasites en quatre grands groupes

- **Protozoaires** (êtres unicellulaires doués de mouvement) : selon les cas, ils se déplacent grâce à des plasmopodes ou pseudopodes (rhizopodes) des flagelles, une membrane ondulante ou des cils. Ils se présentent sous forme asexuée ou à potentiel sexué, mobile et capable de se diviser, ou enkystée, intra ou extracellulaire ;
- **helminthes ou vers** : ce sont aussi des métazoaires (êtres pluricellulaires possédant des tissus différenciés), ils passent par des formes adultes (des deux sexes), larvaires, embryonnaires ou ovulaires ;
- **arthropodes** (insectes, arachnides et crustacés), mollusques, pararthropodes (procephales) ou annélides : ce sont des métazoaires pouvant se présenter sous forme adulte (imago ; mâle et femelle), œuf et larve (nymphe) ;

- **micromycètes** (du règne des Fungi) : ce sont des champignons microscopiques identifiées sous forme de spores, isolées ou regroupées, ou de filaments libres ou tissulaires [7].

1.6. Réservoir de parasites

L'homme malade ou porteur sain de parasites peut assurer ce rôle, le malade devenant alors un risque pour la communauté. Parfois, le milieu extérieur, de nombreux animaux et végétaux peuvent jouer ce rôle de réservoir et assurer la survie et la transformation du parasite[7].

1.7. Modes d'infestation

Les formes infestantes libres dans la nature peuvent être contaminants par voie orale (douvés), transcutanée (bilharzies), aérienne (œuf d'oxyure), sexuelle (Trichomonas).

D'autres formes infestantes peuvent être transmises soit par un hôte intermédiaire passif par voie orale (cyclops et filaire de Médine, poissons et douvés, viande de porc, trichine), soit par un hôte intermédiaire actif par piqures (filarioses, leishmanioses, à l'exception du paludisme, dont le vecteur actif, le moustique est l'hôte définitif), par des déjections du vecteur (punaises et maladie de Chagas).

La mère peut transmettre des parasites à son enfant par voie transplacentaire (toxoplasmose)

La transmission par transfusion sanguine est possible

La greffe d'un organe parasité est une modalité rare mais possible de contamination (toxoplasmose, paludisme, etc.). [7].

B. Monographie des différentes classes thérapeutiques

Ces classes thérapeutiques sont composées des benzimidazolés et des nitroimidazolés

1.1. Benzimidazolés :

a. Définition :

Les benzimidazolés sont des antihelminthiques polyvalents particulièrement actifs contre les nématodes du tube digestif. Ces médicaments sont actifs sur les adultes et sur les larves des nématodes. Ils sont ovocides des ascaris et des trichocéphales.

b. Structure chimique :

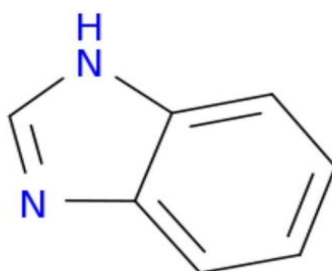


Figure 2 : Structure générale chimique des Benzimidazolés

Exemple : albendazole, flubendazole, triclabendazole, mebendazole et thiabendazole

c. Mécanisme d'action des Benzimidazolés :

Les benzimidazolés provoquent d'importantes modifications biochimiques chez les nématodes sensibles avec en particulier l'inhibition de la fumarate réductase mitochondriale, la réduction du transport du glucose et une atteinte de la phosphorylation oxydative.

L'action principale réside dans l'inhibition de l'assemblage des microtubules en se fixant à la β -tubuline. L'immobilisation et la mort des parasites intestinaux sensibles surviennent lentement. Lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de

l'oxyurose, le patient traité doit se soumettre à des règles d'hygiène rigoureuses et son entourage doit également être traité.

Même si les benzimidazolés ne semblent pas exposer la femme enceinte à un risque important, la connaissance des propriétés embryologiques et tératogènes contre-indiquent leur utilisation au cours de la grossesse. Leur prescription est déconseillée pendant l'allaitement.

La résistance aux benzimidazolés consécutive à une mutation de la β -tubuline ou à un efflux actif du médicament, est apparue en médecine vétérinaire depuis plusieurs années. Elle incite à ne pas négliger la possibilité de son émergence chez l'homme, laquelle pourrait rapidement s'avérer problématique [1].

d. Différents médicaments de la classe des Benzimidazolés :

On distingue plusieurs dérivés benzimidazolés ou sels :

1.2. Flubendazole

a. Structure

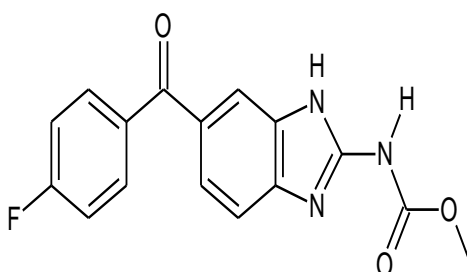


Figure 3 : Structure chimique du Flubendazole

b. Indication :

Le flubendazole est efficace sur l'ankylostomiase et de la trichocéphalose. Il est également efficace contre l'anguillulose. Le flubendazole est indiqué dans le traitement de l'oxyurose, de l'ascaridiase, des comprimés de flubendazole sont pris, pendant les repas, avec de l'eau ou sont croqués [1].

1.3. Mebendazole et Triclabendazole

a. Structure

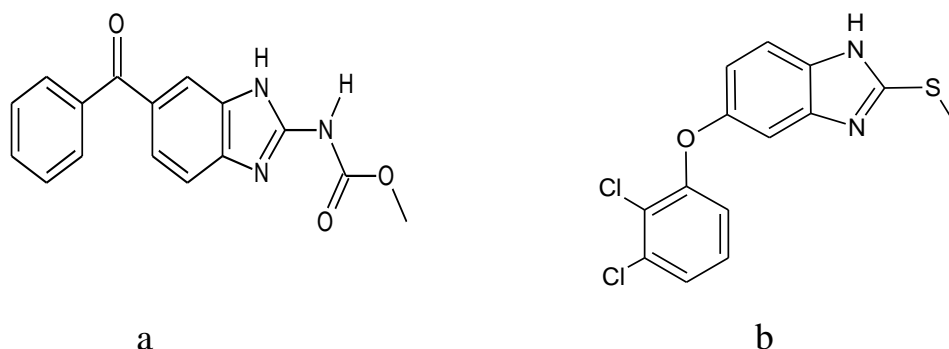


Figure 4 : Structure chimique : (a) du Mebendazole et (b) Triclabendazole

b. Indication :

Le mebendazole est très efficace contre l'ascaridiose, la trichocéphalose et l'oxyurose. Son large spectre d'action l'indique particulièrement lors des nématodes digestifs multiples. Son efficacité dans l'ankylostomiase est modérée et inférieure à celle de l'albendazole.

Quant au triclabendazole qui se distingue des autres benzimidazolés par sa structure chimique particulière, ainsi il n'a pas d'action sur les nématodes. En revanche, il constitue le traitement de choix de la fasciolose à *Fasciola hepatica*. Il s'utilise à la dose unique de 10 mg/kg avec une bonne tolérance dans les distomatoses hépatiques [1].

1.4. Albendazole

a. Définition

L'albendazole (ALB) est le chef de file des Benzimidazoles méthyl carbamate, découvert en 1972. Dans les laboratoires de santé animale Smithkline, il est largement utilisé en médecine vétérinaire et humaine comme un agent antiparasitaire à large spectre actif contre les nématodes (vers ronds) du tube digestif, aussi bien à l'état adulte que larvaire [11].

b. Structure

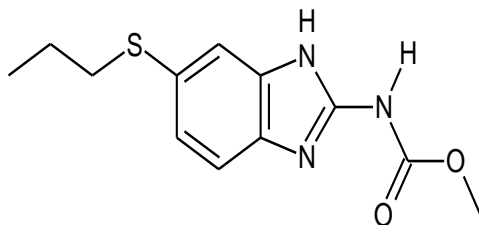


Figure 5 : Structure chimique de l'Albendazole [12]

Nom chimique : 5-propylthio-1-H-benzimidazol-2-ylcarbamate de Méthyle

Formule brute : C₁₂H₁₅N₃O₂S

Classe chimique : BENZIMIDAZOLE CARBAMATE [6].

c. Propriétés physicochimiques :

Les propriétés physico-chimiques de l'Albendazole peuvent avoir un effet critique sur la solubilité et la biodisponibilité de cette molécule. Selon la pharmacopée européenne, l'albendazole est une poudre blanche à faiblement jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide formique anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'alcool.

L'étude des propriétés physicochimiques de l'albendazole *in vitro* (solubilité, pK, dissolution) a montré que la solubilité de l'albendazole était la plus élevée dans le diméthylsulfoxyde, le chloroforme et l'acide acétique et il se comporte comme une molécule amphotère avec des valeurs pK de $10,26 \pm 0,17\%$ (22). Le point de fusion de la molécule se situe entre 208° et 210°C. En solution dans le méthanol, le spectre U.V. présente un optima à 295 nm.

d. Synthèse

Décrit le procédé par lequel la 2-nitroaniline(2) est thiocyanée pour obtenir la 2-nitro-4-thiocyanoaniline (3), puis alkylée par le bromure de n-propyle en présence de n-propanol et de chlorure de méthyl tributyl ammonium ou de tétrabutyl du bromure d'ammonium comme catalyseur de transfert de phase et un cyanure de métal alcalin pour générer la 4-propylthio-2-nitroaniline(4). La 4-propylthio-2-nitroaniline(4) est réduite par l'hydrogène sulfuré de sodium en présence d'eau pour obtenir la 4-propylthio-0-phenylènediamine (5). Cette diamine est ensuite mise à réagir avec du sel de sodium de méthyl-N-cyanocarbamate pour obtenir l'ALB (1)

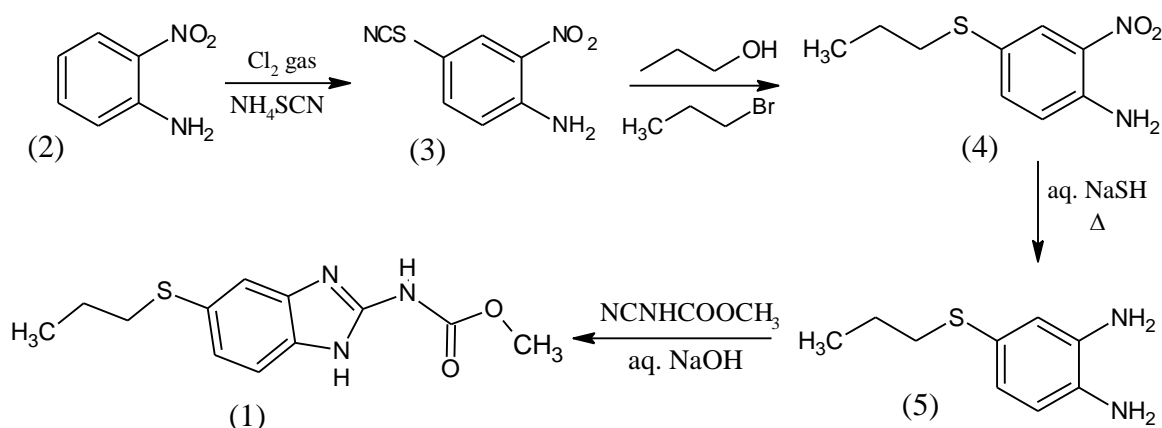


Figure 6 : Synthèse Chimique de l'Albendazole

e. Mécanisme d'action :

Dérivé de la famille des benzimidazolés, très actif sur les oxyures, les ascaris, les ankylostomes, les trichocéphales, un peu moins sur les anguillules, également actif sur les trichines, la plupart des larves de nématodes et les larves de quelques cestodes, agissant en inhibant chez le parasite, la polymérisation de la tubuline nécessaire à l'édification du cytosquelette et bloque son métabolisme énergétique [13].

a. Propriétés pharmacologiques :

• **Pharmacocinétique :**

L'albendazole est faiblement absorbé après administration orale. La résorption est améliorée par l'ingestion d'aliments riches en lipides. La métabolisation est intestinale et hépatique (cytochrome P450) et conduit à la formation d'un métabolite actif (sulfoxyde-albendazole). Le pic plasmatique du sulfoxyde-albendazole est atteint au bout de 2 heures. Il a une demi-vie d'environ 8 heures et s'élimine principalement par voie biliaire [12].

• **Indications :**

L'albendazole est indiqué dans le traitement de l'oxyurose, l'ascaridiose, l'ankylostomiase, la trichocéphalose, l'anguillulose, les taeniasis et la trichinellose et certaines filiaires.

Son intérêt thérapeutique a également été démontré dans le traitement de la filariémie à Loa Loa (pas seulement) où il pourrait constituer une alternative à l'ivermectine, ainsi que dans le traitement de larve migrant cutanée et viscérale. L'ingestion des comprimés d'albendazole au cours d'un repas améliore la tolérance digestive [12].

• **Contre-indications :**

- Grossesse (térogène chez l'animal)
- Hypersensibilité connue à l'Albendazole

• **Précautions d'emploi :**

- Ingérer au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive et l'absorption.
- Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En cas de traitement prolongé : surveillance de la NFS et des transaminases (tous les 15 jours pendant 1 mois puis chaque mois pendant 2 mois, puis tous les 3 mois).

– Parasitoses intestinales : faire une seconde cure après 3 semaines si le contrôle parasitologique est positif, notamment en cas d'infestation poly parasitaire

• **Interactions médicamenteuses :**

Associations à prendre en compte (augmentation du taux plasmatique de l'Albendazole) : cimétidine, dexaméthasone, Praziquantel [6].

1.4.1. Classes des Nitro-imidazolés

On peut les classer selon le nombre de double liaisons réduites, on passe respectivement de l'imidazole, à l'imidazoline et à l'imidazolidine

a. Définition :

Ils sont très utiles pour le traitement des protozooses intestinales. Le groupe nitro en position 5 sur l'anneau d'imidazole est l'isomère positionnel le plus courant. [12].

b. Structure

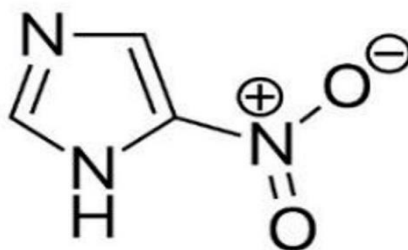


Figure 7 : Structure générale chimique des Nitro-imidazolés[12].

c. Propriétés pharmacologiques :

Ces médicaments comportent un groupement nitré en position 5 sur un cycle imidazole. Ces produits possèdent une activité bactéricide contre les bactéries anaérobies. L'activité antiparasitaire est liée au groupement nitré, probablement par la formation chimique très réactive lors de la réduction du groupement nitré en hydroxylamine. Des résistances sont susceptibles d'être observées, toute fois

de telles souches répondent cependant à une augmentation des doses et/ou des durées de traitement

d. Les différents médicaments de la classe des 5-Nitro-imidazoles

Elles sont réparties en fonction des substituants qui sont sur le noyau de base.

1.4.2. Secnidazole Tinidazole et Ornidazole

a. Structure

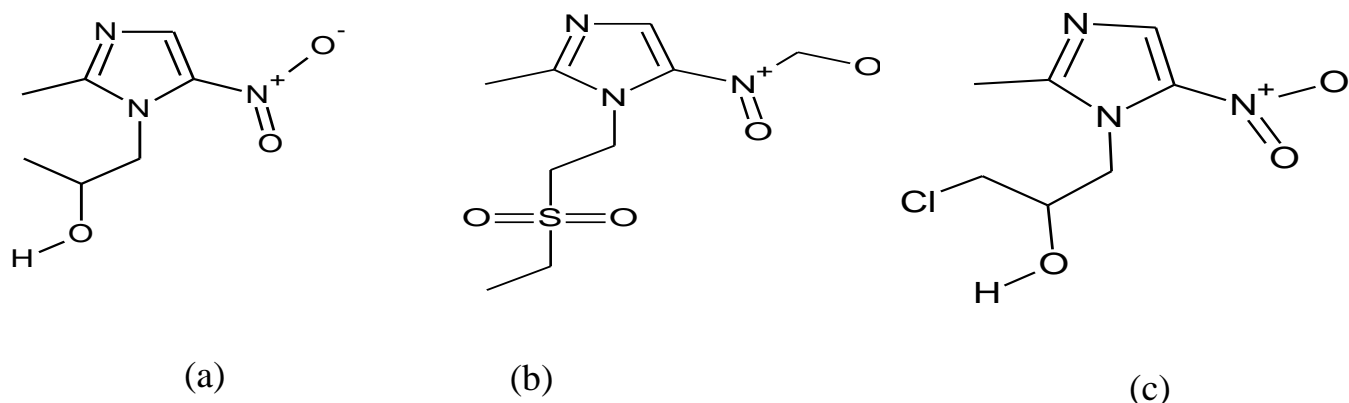


Figure 8 : Structure chimique : (a) du Secnidazole (b) Tinidazole et (c) Ornidazole [12].

b. Indication

Les indications des 5-nitro-imidazolés les plus habituels figurent dans le Tableau III. En cas d'abcès amibien hépatique, la voie veineuse peut être employée.

Tableau I : des 5-nitro-imidazolés les plus habituels

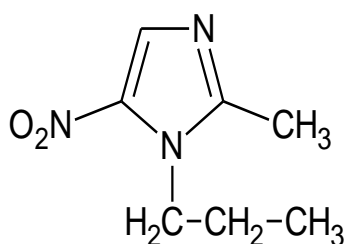
Produit	Indication
Métronidazole	Amibiase tissulaire, Balantidiose, Giardiase,
Ornidazole	Amibiase tissulaire, Giardiase, Trichomonose,
Tinidazole	Amibiase intestinale, Amibiase intestinale, Giardiase, Trichomonose

1.4.3. Métronidazole

a. Définition

Le métronidazole est un antiparasitaire et un antibiotique de la famille des des nitro-5- imidazolés, il fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS, et, est souvent prescrit pour le traitement de plusieurs types d'infections, bactériennes et parasitaires. Il est bien toléré par la majorité des patients, à l'exception de certaines catégories de malades, pour lesquelles un suivi thérapeutique est préconisé [14]. C'est un médicament largement utilisé en raison de sa tolérance, de sa biodisponibilité orale élevée et de sa capacité à bien pénétrer dans les tissus, y compris dans le système nerveux central [14].

b. Structure



2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol

Figure 9 : Structure chimique du Métronidazole

Nom chimique : méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol

Formule brute : C₆H₉N₃O₃

Classe chimique : 5-nitro –imidazoles

❖ Indications :

- **Protozooses:**

Infections à Trichomonas chez l'homme et chez la femme.

Amibiase hépatique ou intestinale.

Giardiase.

- **Infections Bactériennes:**

Le métronidazole est indiqué pour le traitement des infections anaérobies abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles, et les espèces appartenant aux groupes Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus et Leptostreptococcus.

❖ Différentes Forme galénique :

Le métronidazole se présente sous plusieurs formes galéniques dont les plus courantes sont :

- **Formes orales** : comprimé, sirops, suspension buvable
- **Forme parentérale** : solution injectable
- **Forme dermique** : pommade
- **Forme vaginale** : ovule

C. Rappel de certaines notions sur le médicament

1.1. Définition

1.1.1. Médicaments

D'après le code de la santé publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » .

1.1.2. Médicament essentiel

Ce sont des médicaments dont l'efficacité thérapeutique est prouvée par des essais cliniques, pharmacologiques et toxicologiques leur assurant des garanties de sécurité suffisantes pour satisfaire les besoins fondamentaux en matière de prévention et de traitement des maladies les plus répandues. L'OMS définit le médicament essentiel comme un médicament sûr, fiable et qui :

- Répond au besoin sanitaire réel et courant ;
- À une efficacité thérapeutique significative ;
- Est d'une qualité satisfaisante et d'un niveau acceptable pour son prix.

1.1.3. Dénomination Commune Internationale (DCI)

La DCI d'un médicament correspond au nom de la substance active qui la compose : c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différentes. Contrairement au nom de marque du médicament, la DCI peut délivrer des informations-clés permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique [14].

D. Méthodes de contrôle de qualité

1.1. Le lieu de fabrication :

Doit être adapté aux activités de fabrication. Il doit être conçu de sorte à éviter toute influence extérieure (contaminations diverses) sur les produits en cours de fabrication ; il doit être gardé stérile et subir un entretien régulier et adéquat.

1.2. Le matériel utilisé

Doit également répondre à certaines exigences : être stérile bien entretenu et adapté aux activités qui nécessitent son emploi. Il doit subir un entretien régulier qui assure son bon fonctionnement

1.3. Les méthodes de fabrication

Doivent quant à elles être validées par des experts du domaine avant leur application. Elles doivent répondre à des normes spécifiques afin de réduire au maximum les erreurs de fabrication.

1.4. Le personnel doit être qualifié, apte à exécuter les travaux.

1.5. Contrôle de qualité pharmaceutique [5]

C'est l'étude de la conformité d'un médicament par rapport aux normes internationales préétablies appelées monographies (pharmacopées internationales, européenne, britannique, etc.) suivi d'un jugement accepté ou refusé (conforme ou non conforme). Il permet de suivre dans le temps, la stabilité de la qualité d'un produit pharmaceutique. Ce contrôle doit être régulier et strict. Il existe des tests définis qui sont effectués selon la formulation galénique du médicament.

1.6. Caractéristiques Organoleptiques [16]

Il consiste à vérifier les caractères organoleptiques des comprimés ou gélules à savoir :

- la forme;
- la couleur;
- l'odeur;
- la taille des comprimés et gélules;
- la présence ou non de trait de sécabilité
- la date de fabrication
- la date de péremption.

1.7. Tests physicochimiques

✓ Test physique :

- **Le Poids moyen et Volume moyen**

Il permet de déterminer les variations de poids et volume entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un même lot

Pour les formes galéniques solides, vingt (20) comprimés sont prélevés au hasard puis pesés un à un à l'aide d'une balance. On calcule donc la masse moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation (CV)

$$\text{Masse moyenne} = \frac{\sum \text{masse des 20 unités}}{\text{nombre d'unités}}$$

$$\text{CV} = \frac{\text{Ecart-type}}{\text{Masse moyenne}}$$

- Pour les préparations liquides, on détermine le volume moyen

Il consiste à vider un récipient aussi complètement que possible et à déterminer le volume de son contenu. Dans le cas des émulsions et des suspensions, agitez le récipient avant la détermination. Le résultat obtenu ne doit pas être inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette. [7]

- **La désagrégation**

Il consiste à faire désagréger les comprimés et gélules dans du liquide de dilution approprié, maintenue à une température proche de celle du corps humain (37°C plus ou moins 0,5 °C). L'intérêt de ce test est d'étudier *in vitro* le comportement des produits pharmaceutiques une fois arrivés dans l'estomac humain. Cet essai ne concerne pas les comprimés à croquer et les formes vétérinaires.

Tableau II : Temps maximal de désagrégation .

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

- **Détermination du pH**

Le pH est défini comme la valeur donnée par un capteur et un système de mesure potentiométrique approprié et correctement calibré. Il permet de déterminer l'acidité ou l'alcalinité d'une solution à l'aide d'un pH-mètre.

La détermination du pH se fait à une température de $25 \pm 2^\circ\text{C}$

Mode opératoire :

- Verser environ 50ml de la solution tampon, pH 4,0 dans un bêcher.
- Insérer l'électrode dans la solution tampon.
- Tourner l'interrupteur du pH-mètre à la position auto et notez la lecture.
- Ajuster l'interrupteur pour lire pH 4,0.
- Répéter cette procédure avec la solution pH 10,0.
- Mesurer environ 50ml d'échantillon dans un bêcher et immergez l'électrode dans la solution.
- Mesurer le pH de la solution en allumant le pH-mètre et notez la lecture.
- Après les mesures, rincez l'électrode avec de l'eau distillée

- ✓ **Tests chimiques**

Les tests chimiques permettent d'identifier et de déterminer la teneur en principe actif par dosage, soit par test colorimétrique ou soit par spectrophotométrie UV visible

- **Test colorimétriques :**

Les tests colorimétriques font appel à des réactions engendrées par une fonction chimique ou un ensemble de fonctions. Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de la substance à analyser, une quantité déterminée de réactif approprié et il se produit instantanément au bout d'un certain temps, une coloration.[13].

- **Spectrophotométrie UV-Visible [17]**

- **Définition :**

La spectrophotométrie est une méthode spectrale dans l'UV visible dont le principe est basé sur la proportionnalité entre la concentration en molécule adsorbante d'une solution et sa densité optique DO selon la loi de Beer Lambert

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

A = absorbance ou la densité optique de la solution pour une longueur d'onde

ϵ = coefficient d'extinction moléculaire (en mol⁻¹/L/cm⁻¹.)

L = longueur du trajet optique (en cm)

C = concentration (en mol/L).

- **Principe**

Lorsqu'une lumière d'intensité ***I*₀** est absorbée par le(s) composé(s). L'intensité ***I*** de la lumière transmise est donc inférieure à ***I*₀**.

On définit l'absorbance de la solution comme suit : **$A = \log_{10}(I_0/I)$**

On parle aussi de transmittance définie par : **$T = I/I_0$** c'est dire que **$A = -\log T$**

Au cours du dosage spectrophotométrique UV visible, on utilise des substances de référence. Les échantillons et les références sont préparés dans les mêmes conditions. Les densités optiques sont mesurées contre le blanc solvant.

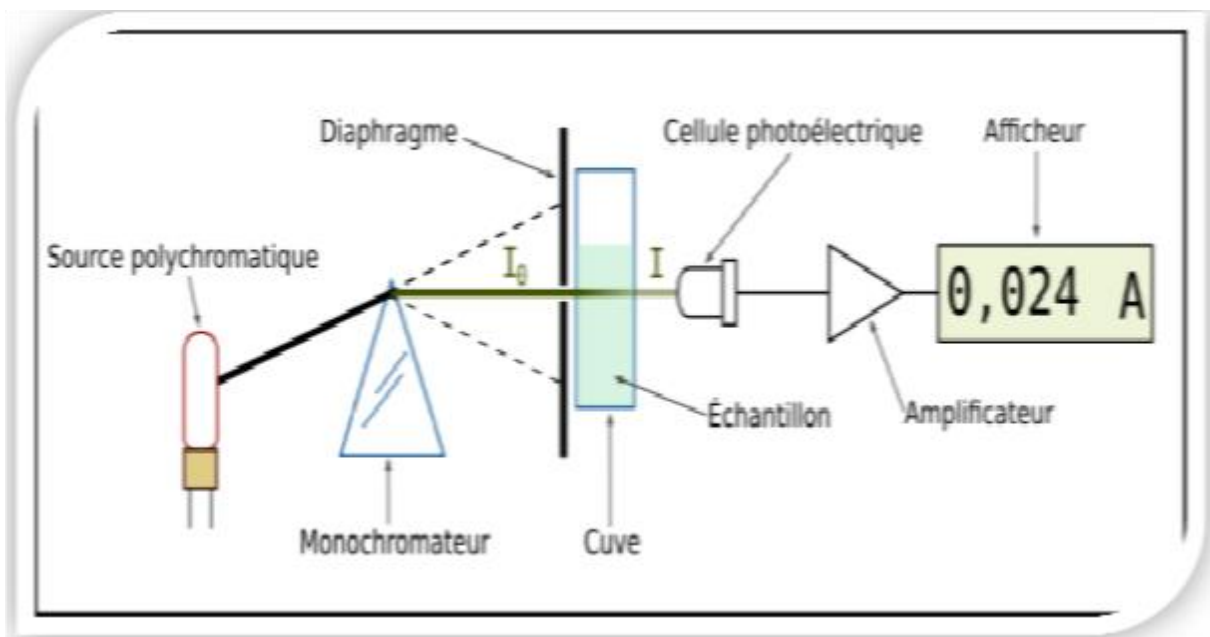


Figure 11: Schéma du Principe de fonctionnement du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau

– **Différentes parties de l'appareil :**

Le spectrophotomètre UV-visible est constitué des éléments suivants :

– **Source de lumière monochromatique :**

Visible : Lampe à incandescence à Tungstène et iode

UV : Lampe à arc à Deutérium ou à Xenon, ou mercure

– **Monochromateur (Sélecteur de longueur d'onde)**

Le monochromateur, est un système qui permet d'extraire de la lumière émise par la source, un domaine étroit de son spectre d'émission et de sélectionner les longueurs d'onde du spectre. Il est constitué d'une fente d'entrée, d'un système de dispersion et d'une fente de sortie.

– **Cuve (cellule de mesure)**

La cellule d'analyse se présente sous forme de parallélépipède à base carrée de 1 cm de trajet optique ayant deux faces opposées polies.

- Visible : Verre
- UV : Quartz

– **Détecteur (Système de mesure de l'intensité lumineuse)**

Le signal lumineux est convertit en signal électrique à l'aide d'un détecteur photo électrique. On utilise soit un tube photomultiplicateur, soit un semi-conducteur (détecteur à transfert de charge ou photodiode au silicium)

– **Un dispositif d'affichage et de traitement du signal**

METHODOLOGIE

II. METHODOLOGIE

2.1. Lieu d'Etude

Notre étude s'est déroulée au Service de contrôle de qualité des médicaments du Laboratoire National de la Santé du Mali (LNS)

- **Présentation du Laboratoire National de la santé**

- ✓ **Situation géographique et création**

Le LNS a été créé en juin 1990 par l'ordonnance N°90-34/P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché, l'analyse de la situation du LNS a permis de déceler les difficultés causées par ce statut notamment à savoir :

- L'absence d'autonomie de gestion qui prive le LNS d'une certaine indépendance de gestion;
- L'absence de personnalité morale qui limite largement les prises d'initiatives et les capacités d'échanges avec les institutions ayant la même vocation ;
- Les difficultés de l'Etat à utiliser pleinement le plateau technique du LNS dans le cadre de la formation universitaire et de la recherche scientifique.

Dans le souci de pallier à ces difficultés et contraintes, le Gouvernement a décidé de l'ériger en Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

Ainsi l'ordonnance N° 00-040/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret N° 586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement.

✓ **Mission**

Le LNS-EPST, a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, des boissons, des aliments ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinés à des fins thérapeutiques, diététiques, ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales. À ce titre, il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit ; médicament, aliment, ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire ;
- Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution, de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans le but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou à la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal;
- Participer à la formation universitaire et post universitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technologique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et de veiller à leur application.

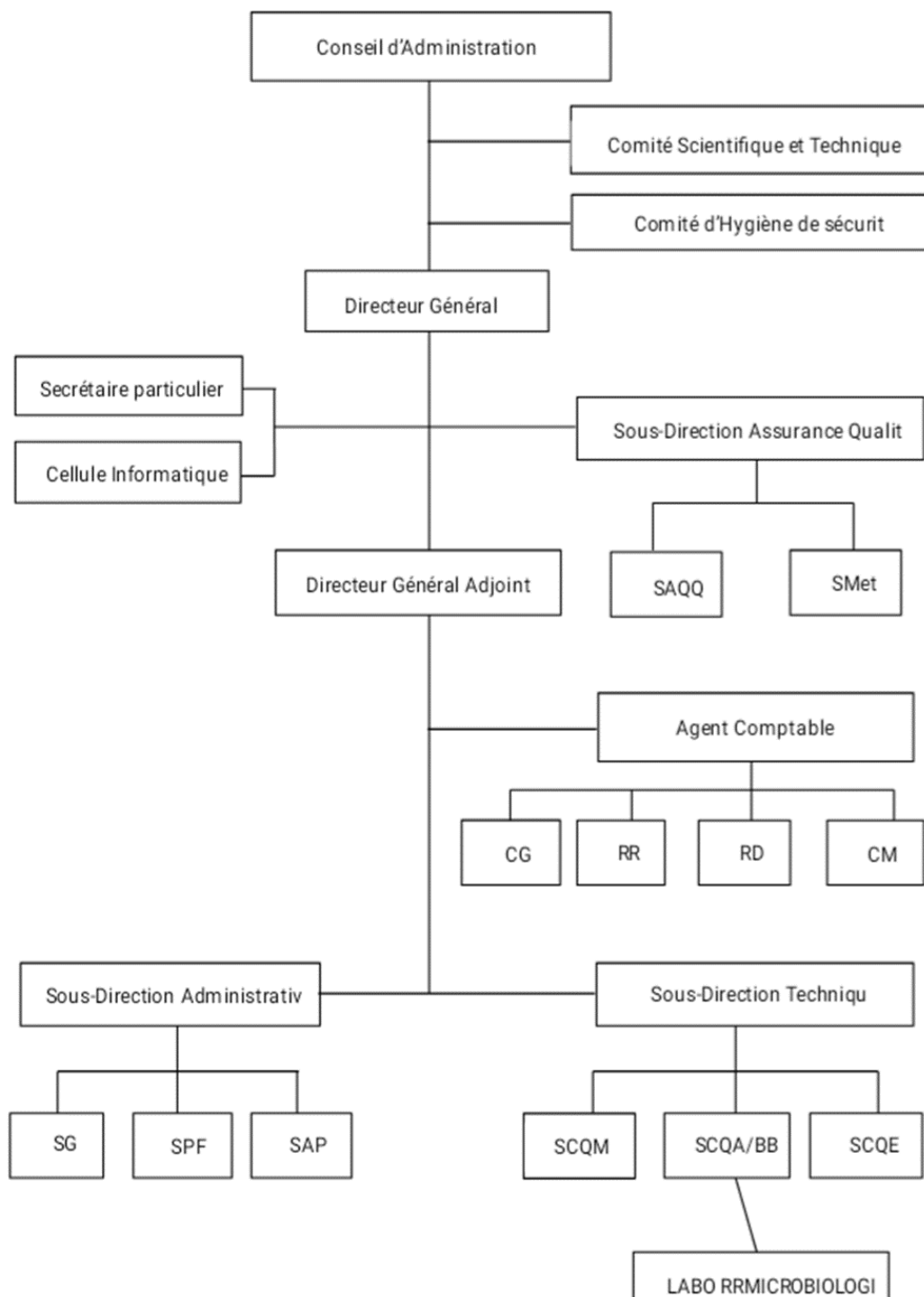


Figure 12 : Organigramme général du Laboratoire National de la Santé

2.2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude analytique de type rétrospective des différents lots d'échantillons d'Albendazole et de Métronidazole reçus du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2022 au LNS pour contrôle de qualité.

2.3. Matériels utilisés

Tableau III : Matériels utilisés au cours de notre étude

Instruments d'analyses	Réactifs	Appareillage
Mortier et pilon ; Béchers ; Fiole jaugée (10ml, 20ml, 50ml 100ml, 500ml, 1000ml) Pipettes graduées et jaugées (1ml ,2ml ,5ml, 20ml, 25ml); Poires ou pro-pipette; Erlenmeyer ; Cylindres graduées ; Papiers filtres ; Entonnoir ; Pissette ; Spatule et pince ;	Soude (NaOH 0.01N); KOH Méthanolique; Acide chloridrique (HCl 0.1N)	Balance électronique RADWAG pH mètre INOLAB Spectrophotomètre UV-Visible Agilent 8453 Hotte Désintégrateur ERWEKA DISSOLUTEST ERWEKA DT-700 Lampe à rayonnement UV Etuve Bain-Marie a ultrason BRANSON 5510

2.4. Echantillonnage

Les lots d'Albendazole et de Métronidazole provenaient de la Pharmacie Populaire du Mali (PPM), du secteur privé. Nous avons recensé 45 lots d'échantillons repartis comme suite 36 lots de Métronidazole et 9 lots d'albendazole. Ils ont tous été enregistrés et codifiés avant analyse. Les 36 lots de métronidazole étaient constitués de 18 lots de métronidazole comprimés, 13 lots de suspensions et 5 lots de métronidazoles injectables.

2.5. Méthodes d'analyses

Les méthodes utilisées sont celles décrites dans :

Les pharmacopées : Américaine ; Britanique ; Européenne et internationale
Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, volume 2 ,3eme éditions (Monographie interne)

Des travaux effectués au Mali et dans d'autres pays.

2.6. Méthodes physiques

2.6.1. Inspection visuelle

Tous les lots d'échantillons doivent répondre aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrications.

✓ Mode opératoire

Nous avons vérifié pour chaque lot de médicaments, les informations suivantes selon la Pharmacopée Européenne

- Nom du médicament ;
- Nom du principe actif ;
- Le numéro de lot attribué par le fabriquant;
- La couleur et l'odeur des comprimés ou de la suspension ;
- Le type d'emballage;
- Le nombre de comprimés par blister;
- La date de fabrication et de péremption;

- Le type de comprimé.

2.6.2. Uniformité de masse et contenu

Nous avons déterminé le poids moyen et le volume moyen des différents échantillons

Cas comprimés : Les comprimés non enrobés et les comprimés pelliculés qui contiennent au moins 5% de principe actif doivent répondre aux normes de la pharmacopée.

Mode opératoire: pesez 20 comprimés ensemble ou individuellement et calculez la masse moyenne ; l'écart-type et le coefficient de variation

Masse moyenne= $\sum \text{masse des 20 unités} / \text{nombre d'unités}$ (en g)

Ecart-type

Coefficient de variation CV= **Ecart-type/ Masse moyenne**

L'écart entre la masse de chaque comprimé pesé isolement et la masse moyenne ne doit pas dépasser les limites indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Uniformités de masse pour les comprimés

Masse moyenne des comprimés	Ecart
Moins de 80mg	±10
80 à 250mg	±7.5
Plus de 250mg	±5

Cas des formes galéniques liquides : C'est un essai qui concerne les suspensions, les injectables et les sirops afin de déterminer le volume moyen(Vm)

- **Mode opératoire :**

Prendre une éprouvette graduée et transférer le contenu d'au moins deux flacons puis lire le volume correspondant sur le cylindre. Faire la moyenne qui ne doit pas dépasser ±5% du volume indiqué sur l'étiquette [5].

Volume moyen= \sum *volume de 2 unités/ nombre d'unités* en (mL)

Volume moyen du contenu \geq volume moyen indiqué

2.6.3. Test de désagrégation ou de délitement [18]

La désagrégation de tous les échantillons de notre étude a été réalisée avec l'appareil de désagrégation (ERWEKA).

Mode opératoire :

- Allumer l'appareil de test de désagrégation et laisser reposer pendant 45 minutes. Procéder au chauffage du bain-marie à une température de $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$. Verser 700 mL d'eau du robinet dans chaque béccher de 1000 mL constituant le milieu de désagrégation.
- Après quelque minutes, vérifier que la température dans le béccher est égale à $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$. Par la suite introduire la forme galénique comprimé du Métronidazole dans chacun des 6 tubes à panier. Programmer l'appareil afin de procéder à la désagrégation proprement dite. A la fin de l'opération relever le temps qui affichait sur l'écran de l'appareil. Le temps normal selon la Pharmacopée Européenne. Le résultat est reparti dans le **Tableau III** ci-dessus.



Figure 13 : Appareil de désagrégation LNS (Maiga, 2023)

2.6.4. Détermination du pH

Le pH a été déterminé grâce à un pH-mètre de marque INOLAB sur les formes galéniques liquides.

- **Mode opératoire :**

Débuter par l'étalonnage du pH-mètre qui consiste à :

Enlever les électrodes de l'eau distillée et les essuyer avec du coton ou papier filtre. Étalonner l'appareil avec des étalons. Après avoir utilisé au moins deux solutions qui couvrent la gamme de mesures envisagées et entre chaque solution étalon, les électrodes sont rincées avec de l'eau distillée et essuyées.

Par la suite déterminer le pH en retirant les électrodes de l'eau distillée et les essuyer avec précaution ;

Immerger les électrodes dans nos échantillons et relever le resultat qui s'affiche sur l'écran de l'appareil.



Figure 14 : le pH-mètre au Laboratoire National de la Santé (Maiga,2023)

2.7. Identification et dosage des PA par méthodes analytiques

Les méthodes suivantes ont été utilisées pour doser et identifier les PA

2.7.1. Test coloré :

❖ Cas des lots de Métronidazole

La présence du Métronidazole a engendré une coloration **ROSE** en présence du *KOH méthanolique*

Mettre 1ml de l'échantillon dans un bêcher puis ajouter trois gouttes de *KOH methanolique*

Agiter pendant quelques minutes, le mélange donne une coloration **ROSE**

2.7.2. Spectrophotométrie UV-Visible

❖ Cas des lots d'Albendazole comprimé: [17]

Préparation de la solution d'essai : Peser et pulvériser 20 comprimés d'albendazole 400mg

Ensuite faire une prise d'essai de 200mg d'albendazole introduire dans 200ml de NaOH concentrée a 0.01N puis agiter ;

Prélever 1ml de cette solution dans 100ml de NaOH concentrée à 0.01N. La solution finale a une concentration $C=0.01N$

L'absorbance est de **0.446** et le spectre montre un maximum d'absorption à **309 nm \pm 2** même chose que le CLARCK'S Volume II la longueur est comprise entre **200-360 nm**

❖ Cas d'albendazole suspension

Préparation de la solution d'essai : Bien agiter le flacon contenant la suspension d'Albendazole 200 mg ou 400 mg

Faire une prise d'essai de 200 mg d'albendazole introduire dans une fiole jaugée de 200 mL contenant du NaOH à 0,01N puis agiter. Prélever 1mL de la solution mère et introduire dans une fiole jaugée de 100 mL, compléter avec du NaOH à 0.01N jusqu'au trait de jauge. Procéder à la lecture au Spectrophotomètre UV visible (Agilent 8453) à une longueur d'onde de 309 nm \pm 2. Le spectre doit apparaître à une absorbance **de 0,446** confirmant la présence du principe actif selon le CLARCK'S Volume II la longueur est comprise entre **200-360 nm**

❖ Cas du Métronidazole comprimé

Préparation de la solution d'essai : Peser et réduire en poudre 20 comprimés de Métronidazole 250 mg et 500 mg, puis faire une prise d'essai de 100 mg de Métronidazole selon le dosage en question. Introduit dans une fiole jaugée de 100 mL contenant 100 mL de NaOH à 0,01N puis agiter pendant 2 minutes.

Procéder à une seconde dilution en prélevant 1 mL de la solution mère et introduire dans une fiole de 100mL puis compléter avec du NaOH à 0,01N jusqu'au trait de jauge

La lecture a été effectuée au spectrophotomètre UV visible (Agilent 8453) à une longueur de **319nm \pm 2** cette longueur **est** comprise entre **200-400 nm** .Le spectre doit apparaître a une absorbance de 0,520 selon le CLARCK'S Volume II.

❖ Cas du Métronidazole suspension

Préparation de la solution d'essai : Bien agiter le flacon contenant la suspension de Métronidazole 125mg/5 mL ou 250mg /5 mL

Ensuite faire une prise d'essai de 100mg (4 mL) de Métronidazole dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter avec de l'acide chloridrique (HCL) à 0,01N jusqu'au trait de jauge

Prélever 1mL de cette solution mère après dilution et transvaser dans une fiole de 100 mL et compléter avec de l'acide chloridrique (HCL) à 0,01N. Procéder à la lecture au Spectrophotomètre UV visible (Agilent 8453) à une longueur d'onde à **277 nm±2** compris entre **200-360nm** selon la monographie interne (CLARCK'S Volume II).Le spectre doit apparaitre à une absorbance est de **0,377** confirmant la présence du principe actif

2.8. Cas du Métronidazole injectable 500mg /100 mL

Faire une prise d'essai de 100mg de Métronidazole dans une fiole de 100 mL contenant de la soude (NaOH) à 0,01N ; agiter pendant 2minutes. Prélever 1mL de la solution mère dans une fiole de 100 mL, compléter avec le NaOH à 0,01N. La lecture a été effectuée au Spectrophotométrie UV visible (Agilent 8453) à une longueur d'onde de 319nm ± 2 est comprise entre **200-400 nm**. Le spectre doit apparaitre à une absorbance de **0,520** confirmant la présence du principe actif selon le CLARCK'S Volume II

2.9. Outils de collecte des données

Les données ont été recueillies dans des cahiers d'enregistrement de la réception du laboratoire d'analyse, de la saisie des résultats et les copies des résultats archivées.

2.10. Traitement de données

Les données ont été traitées et saisies par le logiciel Excel 2013 et le logiciel Word 2013 a été utilisé pour le traitement de texte.

RESULTATS

III. RESULTATS DES TRAVAUX

La méthodologie choisie a permis d'obtenir des résultats répartis entre plusieurs tableaux :

Notre étude a concerné 45 lots d'échantillons répartis comme suit :

- 36 lots de Métronidazole, soit 80 % ;
- 9 lots d'Albendazole, soit 20 % ;

Etude des lots d'échantillons en fonction de leurs origines, la provenance, de la forme galénique et la présentation commerciale

Tableau V : Répartition des lots d'échantillons selon le pays d'origine

Désignation	Chine		Inde		Ghana		France	
	Lot	%	Lot	%	Lot	%	Lot	%
Métronidazole	2	4,44	14	31,11	12	26,67	8	17,78
Albendazole	0	0	9	20	0	0	0	0
Total	2	4,44	23	51,11	12	26,67	8	17,78

La plupart de nos échantillons provenait de l'Inde avec : 23 sur 45 soit **51,11%**

Tableau VI : Répartition des lots d'échantillons selon la provenance au niveau national

Désignation	PPM		CAMED		SVPPsarl		Officines	
	Lot	%	Lot	%	Lot	%	Lot	%
Métronidazole	21	46,67	2	4,44	1	2,22	12	26,67
Albendazole	0	0	0	0	0	0	9	20
Total	21	46,67	2	4,44	1	2,22	21	46,67

La pharmacie populaire du Mali (PPM) et les officines étaient fortement représentées avec chacun **46.67%**

Tableau VII : Répartition des différents lots d'échantillons selon la forme galénique

Désignation	Comprimés		Suspensions		Injectables	
	Lot	%	Lot	%	Lot	%
Métronidazole	18	40	13	28,89	5	11,11
Albendazole	8	17,78	1	2,22	0	0
Total	26	57,78	14	31,11	5	11,11

La forme comprimée était la forme galénique la plus représentée avec **57,78%**

Tableau VIII : Répartition des lots d'échantillons selon la présentation commerciale

Présentation commerciale	Lot	Pourcentage
DCI	30	66,67
Générique de marque	15	33,33
Total	45	100

Les médicaments en DCI étaient les plus représentés avec **66,67%**.

3.1. Examen visuel :

Les résultats issus de l'examen visuel sont repartis dans le tableau suivant :

Tableau IX : Répartition des résultats de l'examen visuel en fonction des molécules

Désignation	Nom du médicament	Nom du PA	Date de fabrication et péremptions	Fabricant	Conditionnement Primaire	Aspect intégrité physique
Métronidazole	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Albendazole						

A l'issu de l'examen visuel tous les lots de Métronidazole et d'Albendazole étaient conforme selon la Pharmacopée Européenne 2008.

3.2. Uniformité de masse et de contenu

A la suite des pesées, nous avons déterminé les coefficients de variation .

Tableau X : Répartition de l'uniformité de masse en fonctions des N° d'analyse selon les formes de comprimés de Métronidazole

N° Analyse	CV (%)	Spécifications	Résultats
KM-1	0,8	≤5%	
KM-2	0,7	≤5%	
KM-3	0,5	≤5%	
KM-4	0,4	≤5%	
KM-5	0,6	≤5%	
KM-6	0,6	≤5%	
KM-7	0,7	≤5%	CONFORME
KM-8	1	≤5%	
KM-9	0,8	≤5%	
KM-10	0,5	≤5%	
KM-11	1,5	≤5%	
KM-12	0,5	≤5%	
KM-13	9,9	≤5%	NON CONFORME
KM-14	2,207	≤5%	
KM-15	1,1	≤5%	
KM-16	1,26445056	≤5%	CONFORME
KM-17	1,31915418	≤5%	
KM-18	1,54898844	≤5%	

Parmi les lots analysés, l'échantillon KM-13 était non conforme en uniformité de masse

Tableau XI : Répartition de l'uniformité de masse en fonctions des lots pour les formes comprimées d'Albendazole

N° Analyse	CV (%)	Spécifications	Résultats
KM-38	2,5	≤5%	
KM-39	0,4	≤5%	
KM-40	0,6	≤5%	
KM-41	0,7	≤5%	
KM-42	0,3	≤5%	
KM-43	0,4	≤5%	
KM-44	0,4	≤5%	CONFORME
KM-45	0,5	≤5%	

Les lots d'Albendazole analysés, avaient une uniformité de masse conforme,

Tableau XII : Répartition du volume moyen des différents lots de suspensions buvables de Métronidazole

N° d'analyse	VM (mL)	Spécifications	Résultats
KM-24	100,6	≥100mL	
KM-25	101	≥100mL	
KM-26	100,1	≥100mL	
KM-27	100,1	≥100mL	
KM-28	100	≥100mL	
KM-29	100	≥100mL	
KM-30	105	≥100mL	CONFORME
KM-31	100,2	≥100mL	
KM-32	100,2	≥100mL	
KM-33	101	≥100mL	
KM-34	100,2	≥100mL	
KM-35	100,3	≥100mL	
KM-36	101	≥100mL	

La totalité des suspensions de Métronidazole étaient conformes au test d'uniformités de contenue, pareil pour la seule suspension d'Albendazole

Tableau XIII : Répartition du volume moyen des différents lots de Métronidazole injectables

N° d'analyse	VM (mL)	Spécifications	Résultats
KM-19	100	≥100 mL	
KM-20	109	≥100 mL	
KM-21	100,3	≥100 mL	CONFORME
KM-22	100	≥100 mL	
KM-23	100,1	≥100 mL	

Les formes injectables de Métronidazole étaient conformes au test d'uniformités de contenu.

3.3. Détermination du pH

Le pH a été déterminé sur les 18 échantillons des différents lots : 5 lots injectables et 13 suspensions orales de Métronidazole et les résultats sont repartis dans le tableau suivant :

Tableau XIV : Résultats de la détermination du pH des formes suspensions et injectables de Métronidazole

N° d'analyse	pH	Spécifications	Résultats
KM-19	5,4	5.0-6.0	
KM-20	5,5	5.0-6.0	
KM-24	5	5.0-6.0	
KM-25	5	5.0-6.0	
KM-26	5,1	5.0-6.0	
KM-27	5,6	5.0-6.0	
KM-28	5,5	5.0-6.0	
KM-29	5,7	5.0-6.0	
KM-30	5,7	5.0-6.0	CONFORME
KM-31	5,1	5.0-6.0	
KM-32	5,5	5.0-6.0	
KM-21	5,5	5.0-6.0	
KM-33	5	5.0-6.0	
KM-34	5,4	5.0-6.0	
KM-35	5,4	5.0-6.0	
KM-36	5,5	5.0-6.0	
KM-22	5,4	5.0-6.0	
KM-23	5,5	5.0-6.0	

Tous les lots des différentes formes liquides de Métronidazole étaient conformes au test de détermination du pH selon les normes de la Pharmacopée Internationale 2022.

3.4. Détermination du temps de désagrégation

Le test de désagrégation a été réalisé sur 18 lots de Métronidazole sous forme comprimés .Les résultats sont dans le tableau suivant :

Tableau XV : Répartition du temps de désagrégation en fonction des lots de Métronidazole

N° d'Analyse	Temps de désagrégation	Spécifications	Résultats
KM-1	24'25"	≤1h	CONFORME
KM-2	9'43"	≤1h	
KM-3	23'54"	≤1h	
KM-4	8'1"	≤1h	
KM-5	30"	≤1h	
KM-6	30"	≤1h	
KM-7	30"	≤1h	
KM-8	30"	≤1h	
KM-9	30"	≤1h	
KM-10	30"	≤1h	
KM-11	2'29"	≤1h	
KM-12	6'40"	≤1h	
KM-13	37'41"	≤1h	
KM-14	09'40"	≤1h	
KM-15	02'04"	≤1h	
KM-16	03'20"	≤1h	
KM-17	02'45"	≤1h	
KM-18	12'01"	≤1h	

' : minute : " seconde

Tous les lots étaient conformes au test de désagrégation selon l'USP 43 NF 38.

3.5. Identification et dosage des PA

Les différents PA sont identifiés et dosés par test coloré et par spectroscopie UV-Visible et les résultats obtenus sont répartis dans le tableau suivant :

3.6. Identification et Dosage de l'Albendazole

Les lots d'Abendazole ont été identifiés et dosés au Spectrophotomètre UV-visible.

Tableau XVI : Répartition des lots d'Albendazole en fonction de l'identification et du dosage au spectrophotomètre UV

N° d'Analyse	Dosage sur l'emballage (mg)	Dosage obtenu (mg)	Teneur en PA (%)	Identification (Longueur d'onde :nm)	Intervalle (%)	Appréciations
KM-37	200	191.4	95,7	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-38	400	418.4	104,6	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-39	400	361.6	90,5	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-40	400	367.2	91,8	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	CONFORME
KM-41	400	429.6	107,4	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-42	400	385.6	96,4	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-43	400	433.6	108,4	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-44	400	403.2	100,8	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	
KM-45	400	383.6	95,9	$\lambda = 309 \pm 2$	90-110	

L'identification et le dosage de l'Albendazole ont montré 100% de conformité selon la Monographie interne du LNS dans l'intervalle est situé entre 90-110%,

3.7. Identification et Dosage du Métronidazole

Les lots de Métronidazole ont été identifiés par test coloré et dosés au spectrophotomètre UV.

Tableau XVII : Répartition des lots de Métronidazole en fonction du test coloré

N° d'Analyse	Test coloré	Résultats
KM-13	Coloration Rose	
KM-14	Coloration Rose	
KM-15	Coloration Rose	
KM-16	Coloration Rose	
KM-17	Coloration Rose	
KM-18	Coloration Rose	
KM-19	Coloration Rose	
KM-20	Coloration Rose	
KM-21	Coloration Rose	
KM-22	Coloration Rose	
KM-23	Coloration Rose	CONFORME
KM-24	Coloration Rose	
KM-25	Coloration Rose	
KM-26	Coloration Rose	
KM-27	Coloration Rose	
KM-28	Coloration Rose	
KM-29	Coloration Rose	
KM-30	Coloration Rose	
KM-31	Coloration Rose	
KM-32	Coloration Rose	
KM-33	Coloration Rose	

KM-34	Coloration Rose
KM-35	Coloration Rose
KM-36	Coloration Rose

24 lots de Métronidazole étaient soumis au test coloré et tous étaient conformes selon la Monographie interne du LNS

Tableau XVIII : Répartition des lots de Métronidazole en fonction de l'identification au Spectrophotomètre UV

N° d'Analyse	Identification (Longueur d'onde nm)	Résultats
KM-1		
KM-2		
KM-3		
KM-4		
KM-5		
KM-6	$\lambda \text{ max} = 319 \pm 2 \text{ nm}$	CONFORME
KM-7		
KM-8		
KM-9		
KM-10		
KM-11		
KM-12		

Les 12 échantillons identifiés par spectrophotométrie UV-Visible étaient conformes selon la Monographie interne du LNS

Tableau XIX : Répartition des lots de Métronidazole en fonction du dosage du PA

N° d'Analyse	Dosage sur l'emballage (mg)	Dosage obtenu (mg)	Teneur en PA (%)	Intervalle (%)
KM-1	500	516	103,2	95.0-105
KM-2	500	524	104,8	95.0-105
KM-3	500	529	105,8	95.0-105
KM-4	500	518	103,6	95.0-105
KM-5	500	523	104,6	95.0-105
KM-6	500	518	103,6	95.0-105
KM-7	500	513	102,6	95.0-105
KM-8	500	523	104,6	95.0-105
KM-9	500	520	104	95.0-105
KM-10	500	531	106,2	95.0-105
KM-11	500	481	96,2	95.0-105
KM-12	500	516	103,3	95.0-105
KM-13	500	523	104,7	95.0-105
KM-14	500	511	102,29	95.0-105
KM-15	500	483	96,7	95.0-105
KM-16	250	253	101,4	95.0-105
KM-17	250	258	103,5	95.0-105
KM-18	500	514	102,88	95.0-105
KM-19	2%	2.3%	101,6	95.0-105
KM-20	2%	2.10%	105	95.0-105

KM-21	500	486	97,2	95.0-105
KM-22	500	502	100,4	95.0-105
KM-23	500	502	100.4	95.0-105
KM-24	125	122.6	98,1	95.0-105
KM-25	125	120	96,3	95.0-105
KM-26	125	121	96,9	95.0-105
KM-27	125	124	99,5	95.0-105
KM-28	125	122.6	98,1	95.0-105
KM-29	125	126	101,3	95.0-105
KM-30	125	124	99,3	95.0-105
KM-31	125	127	102	95.0-105
KM-32	125	124.6	99,7	95.0-105
KM-33	125	125.5	100,4	95.0-105
KM-34	125	124	99,4	95.0-105
KM-35	125	125.5	100,4	95.0-105
KM-36	125	129	103,2	95.0-105

Seul l'échantillon KM-10 présentait une non-conformité au dosage par spectrophotométrie UV selon la Monographie interne du LNS.

Tableau XX : Tableau récapitulatif de la répartition des différents lots d'Albendazole et de Métronidazole selon la conformité par spectrophotométrie UV

Dosage	Conforme		Non-conforme	
	Lot	%	Lot	%
Métronidazole	35	77,78	1	2.22
Albendazole	9	20	0	0
Total	44	97,78	1	2,22

Ce tableau récapitulatif a montré que seulement 2,22% des lots de Métronidazole analysés étaient non conformes. Tous les lots d'Albendazole étaient conformes

3.8. Différents spectres de quelques lots d'Albendazole et de Métronidazole

La méthode spectrophotométrie UV-visible a permis d'obtenir quelques spectres de certains lots de médicaments, voir spectre ci-dessous :

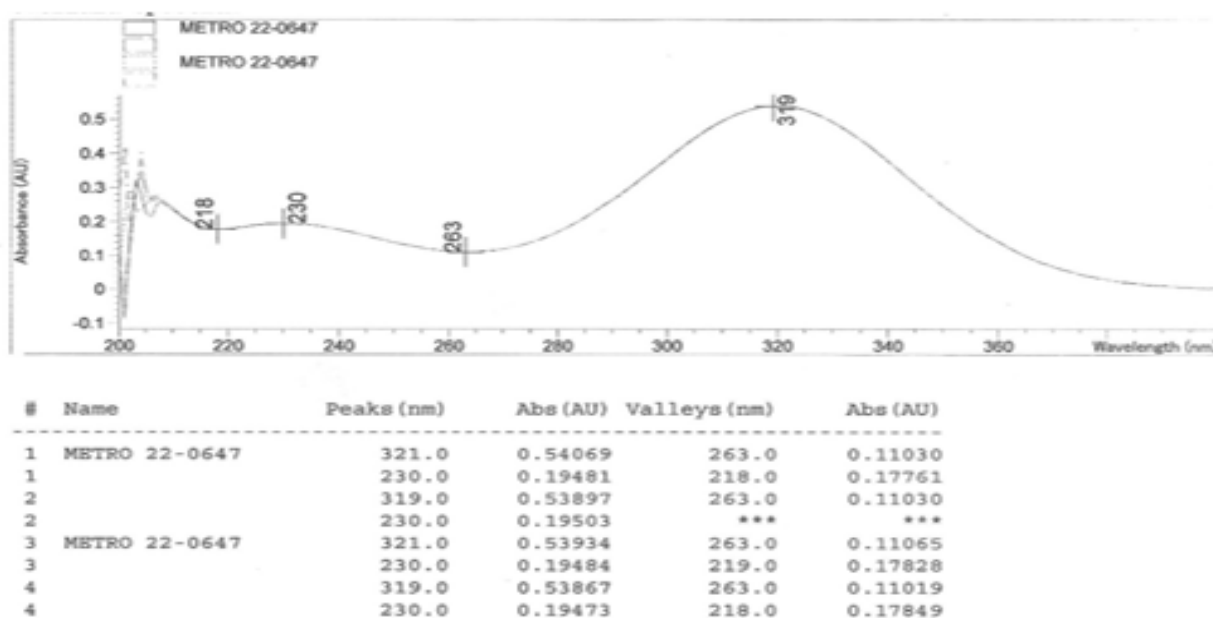


Figure 15 : Spectre d'identification et de dosage du Métronidazole

Le Métronidazole absorbe à une longueur d'onde maximale de $319\text{nm} \pm 2$ et présente une absorbance $A = 0,520$. D'après le Clark's Volume II compris entre 200-400 nm

Le pic d'absorption permet l'identification du composé et l'absorbance nous permet de déterminer le dosage. La préparation a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption sort toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance

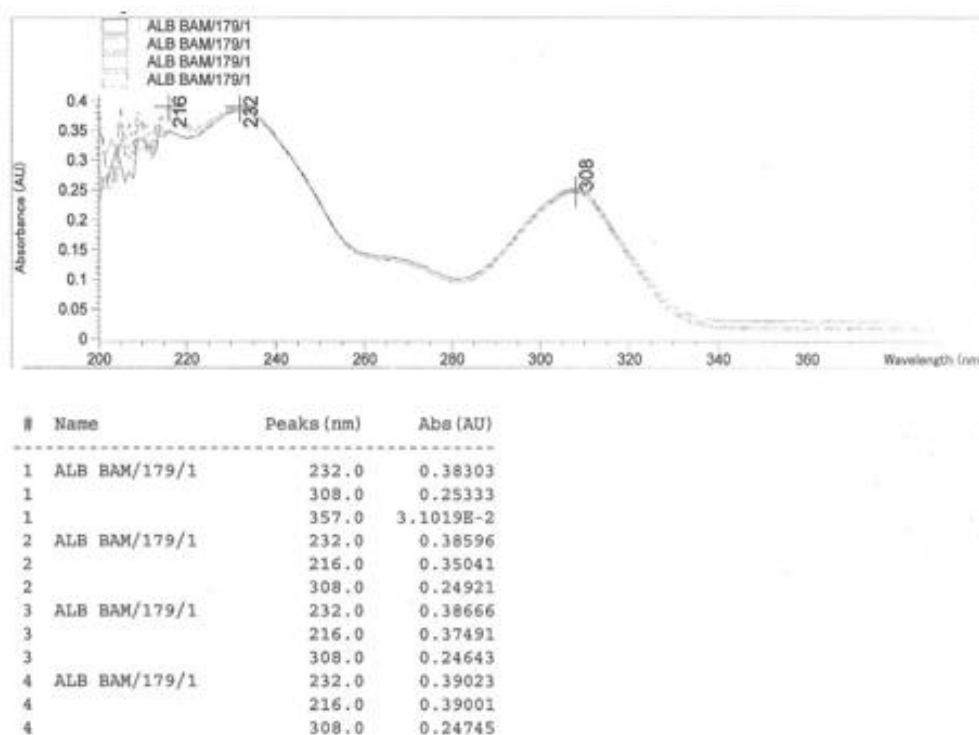


Figure 16: Spectre d'identification et de dosage de l'Albendazole

L'Albendazole absorbe à une longueur d'onde maximale de $309\text{ nm} \pm 2$ et présente une absorbance $A = 0.446$. D'après le Clark's Volume II doit être compris entre 200-360 nm

Le pic d'absorption permet l'identification du composé et l'absorbance nous permet de déterminer le dosage. La préparation a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption sort toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude a porté sur l'identification et le dosage du Métronidazole et de l'Albendazole réceptionnés et analysés au LNS. Ces molécules ont été analysées selon les méthodes décrites dans les pharmacopées (internationales, européennes, britanniques et américaines) et Monographie interne du LNS. Nous avons travaillé sur 45 lots de médicaments répartis comme suit : 36 lots de métronidazole et 9 lots d'Albendazole. Les paramètres d'analyses étaient l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation, la détermination du pH, le test coloré et la spectroscopie UV-Visible.

4.1. Méthodes physiques

4.1.1. Lieu de Provenance

Notre résultat obtenu, a montré que **46,67%** de nos lots provenaient de la pharmacie populaire du Mali (PPM) et les officines privées. Notre résultat est différent de celui obtenu par OUMAROU en 2003 au Mali, qui a rapporté que **67,8%** de son échantillon provenait du secteur privés et **32,2%** du secteur public [13].

La plupart de nos échantillons était fabriqué en Inde avec : 23 sur 45 soit **51,11%**, Notre résultat était proche à celui de KOUASSI en 2020 au Mali qui rapportait que la majorité des médicaments analysés au LNS sont fabriqués en l'Inde **55,32%** [17]. Contrairement à l'étude de ZAMBLE en 2008 en GUINEE avait trouvé un taux inférieure (44,93%) à notre étude [6] et provenait de l'Asie, cette différence pourrait s'expliquer par le prélèvement dans le circuit formel et informel

Notre étude a montré que la forme galénique comprimé était la plus représentée avec **57,78%** suivit de la suspension avec **31,11%**. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par OUMAROU en 2003 au Mali (**75,2%**) [13] et de KOUASSI en 2020 au Mali (**50,39%**) [17].

L'examen visuel de tous les lots analysés était conforme selon la Pharmacopée utilisée. Cela témoigne le respect des bonnes pratiques de fabrication.

4.1.2. Uniformité de masse et de contenu.

L'analyse de l'uniformité de masse a montré qu'un lot de Métronidazole forme comprimé était non conforme sur 18 lots soit 3,85%.

Par contre tous les lots Albendazole forme comprimé étaient 100% conformes. Ils répondaient aux exigences de la Pharmacopée Britannique.

Le volume moyen des formes suspensions et injectables était conformes et respectaient les bonnes pratiques de fabrication édictées par la pharmacopée.

4.1.3. Détermination du temps de désagrégation

Seuls les comprimés de métronidazole ont été soumis au test de désagrégation, selon le protocole décrit dans la pharmacopée européenne. Tous les lots étaient conformes. Nos résultats étaient différents à ceux de Kanhonou en 2011 au Bénin, qui rapportait **3.70%** de non conformités des échantillons analysés. [10]. Nnanga et al. en,2016 au Cameroun [19] ont rapporté que tous les échantillons issus du circuit formel étaient conformes à la désagrégation par contre 33,3% soit 5 lots étaient non conformes prélevés de circuit informel.

4.1.4. La détermination du pH

Notre étude a montré que les 18 échantillons de Métronidazoles de différentes formes galéniques liquides conformes aux normes édictées par Pharmacopée International 2022.

4.2. Méthodes chimiques

Les tests d'identification de tous les lots d'Albendazole et de Métronidazole ont révélé la présence du principe actif, soit un taux de conformité de 100%. Nos résultats sont identiques à ceux de Kanhonou M [20] en 2011 au Bénin, qui rapportait 100% de conformité au test d'identification du principe actifs.

Les principes actifs (PA) de seulement 24 échantillons de Métronidazole ont été identifiés par test colorés et les résultats ont donné **100%** de conformités. Nos résultats sont superposables à ceux de ZAMBLE O en 2008 qui aussi avait **100%** de conformités de ses échantillons de mebendazole par test colorés[20].

L'Albendazole a été identifié et dosé par spectrophotométrie UV visible et **100%** de nos échantillons étaient conformes. Nos résultats sont similaire à ceux de ZAMBLE O [6] en 2008 en GUINEE qui rapporta 100% conformité de l'identifier par CCM. Les 36 échantillons de métronidazole dosés par spectrophotométrie UV visible étaient conformes à 77,78% (seul l'échantillon de numéro de **lot 227** était non conforme), nos résultats sont similaire à de ceux de Kanhonou M [20] au Benin en 2011, qui rapportait un taux de conformités de **98,2%**.

Dans notre étude les dosages ont donné **97,78%** de conformités, nos résultats sont supérieurs à ceux de ZAMBLE O [6] 2008 qui apporte **23,53%** de conformités. Cette différence peut s'expliquer par les méthodes utilisées.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

- **Conclusion**

La circulation de médicaments de mauvaise qualité représente une menace permanente pour la santé publique. Dans le but d'assurer un suivi de la qualité des médicaments en particulier les plus couramment utilisés à travers des contrôles réguliers, nous avons entrepris sur le dosage et identification du Métronidazole et de l'Albendazole par méthodes chimiques.

Notre étude a concerné les lots d'échantillons qui ont été réceptionnés et analysés au LNS du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2022.

Dans notre étude la plupart de nos échantillons provenait de la pharmacie populaire du Mali et des officines de Pharmacie. La forme comprimée était la forme galénique la plus représentée.

A l'examen visuel tous les échantillons répondaient aux normes. Un cas de non-conformité pour l'uniformité de masse a été décelé. Les autres paramètres comme l'uniformité de conteneur, le pH le temps de désagrégation n'ont présenté aucun cas de non-conformité.

Par rapport au test d'identification, tous les échantillons analysés ont révélé la présence du principe actif.

Le dosage par spectroscopie UV-Visible a révélé un cas de surdosage sur les lots analysés.

- **Recommandations**

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Au LNS

- Assurer la formation continue des agents dans la maîtrise des appareils et des techniques de contrôle de qualité des Médicaments
- Veuillez à la rupture de réactifs et de standard,

A la PPM et au secteur privé :

- Respecter les conditions de conservation et de stockage des médicaments au niveau des grossistes ;

Aux hôpitaux et officines :

- S'assurer du circuit d'approvisionnement et de distribution des produits pharmaceutiques dispenser dans leurs établissements;

REFERENCES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alpha Seydou Yaro, Fadima Camara, Moussa Sacko. Prévalences des Parasites Intestinaux Humains Chez les Patients du Service de Parasitologie de l'INRSP Bamako de 2010 à 2015. July 2019 Ed. 2010 2015;15(21):377.
2. Organisation mondiale de la santé (OMS). Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale génées, 1989 : 104p.
3. Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The Global Threat of Counterfeit Drugs: Why Industry and Governments Must Communicate the Dangers. PLoS Med. 2005; 2(4):100.
4. Pouillot R, Bilong C, Boisier P, Ciss M, Moumouni A, Amani I et al. Le circuit informel des médicaments à Yaoundé et à Niamey : étude de la population des vendeurs et de la qualité des médicaments distribués. Santé publique. 2007; 101 2) :113 – 118.
5. Konaté A. Contribution au contrôle de qualité des médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 201. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2013, N°02 : 94p.
6. Orphée Z. Contrôle analytique des médicaments a base l'albendazole et de mebendazole vendus en République de Guinée – cas de la ville de Conakry. UGANC. [Thèse de méd.], Canakry 2008 : 54p.
7. Dominique Chabasse, M. Danis, Claude Guiguen, D. Richard-Lenoble, F. Chartier-Botterel, et al.. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier-Masson, 2010 :408p.
8. Jung H, Medina L, García L, Fuentes I, Moreno-Esparza R. Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite albendazole sulphoxide. J Pharm Pharmacol. janv 1998;50(1):43-8. 23.
9. Romeis J, Bartsch D, Bigler F, Candolfi MP, Gielkens MMC, Hartley SE, et al. Assessment of risk of insect-resistant transgenic crops to nontarget arthropods. Nat Biotechnol. févr 2008;26(2):203-8. 13.
10. Tembely A. Contrôle qualité des médicaments produits au Mali. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2021, N°11 : 96p.
11. Ohouya G. Prévalence des parasitoses intestinales chez les enfants de 0 à 5 dans la communauté d'anonkoi 3. UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT BOIGNY.[Thèse de pharmacie], 2015 N°1735 : 149p.

12. Konaté O. Analyse de la prescription et de la dispensation des antiparasitaires intestinaux dans six officines du District de Bamako. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2020, N°58 : 126p.
13. Garba O. Contrôle de qualité de certains antiparasitaires : Métronidazole, Mebendazole, Albendazole , Niclosamide et Praziquantel. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2003, N°42 : 92p.
14. Nourhane GSZ. (Prévalence de parasitoses intestinales dans la région de Mila (2018/2020) corrélation avec les paramètres météorologiques. Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila. [Mémoire de pharmacie], Alger 2020 : 105p.
15. Kirkiacharian Serge. Chimie Thérapeutique.[Livre], Paris : Ellipses , 1996 : 576p.
16. Pradeau D. Analyse pratique du médicament. Editions médicales internationales, [Livre], 1068 p.
17. Kouassi GS. Etude rétrospective du contrôle qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé de 2012 à 2019. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2021, N°03 : 92p.
18. Dédé E. Evaluation de la qualité physico-chimique de certains antihypertenseurs vendus au mali: le captopril, le furosemide ou la methyldopa. USTTB, [Thèse de pharmacie], Bamako 2023, N°03 : 102p.
19. Nga EN, Manga LO, Loe GE, Aba'a MD, Assiga KN, Olinga MF, et al. Evaluation Qualitative des Comprimés d'Albendazole, de Mebendazole et de Praziquantel Commercialisés dans la Ville de Yaoundé. Health Sci Dis [Internet]. 14 août 2016 [cité 28 sept 2023];17(3). Disponible sur: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/705>
20. KONHOUNO M. Contrôle de deux antiparasitaires intestinaux génériques couramment utilisés au Benin Métronidazole et Mebendazole. Université d'Abomey- Calavi au Bénin , 2011 : 72p.

ANNEXES

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : MAIGA

Prénom : Koudeidia Amar

Date de naissance : 17 Septembre 1995

Email : koudeidiaamarm@gmail.com

Tel : (00223) 72831305

Titre de thèse : Identification et Dosage du Métronidazole et de l'Albendazole par méthodes physico-chimique

Année universitaire : 2022-2023

Pays d'origine : MALI

Ville et année de soutenance : Bamako, 2023

Lieu de soutenance : Faculté de Pharmacie (FAPH) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie de l'USTTB

Secteur d'intérêt : Sciences pharmaceutiques, Analyse instrumentale.

Résumé :

Les parasitoses intestinales sont dues à des vers intestinaux encore appelés Helminthes et des parasites unicellulaires dénommés protozoaires. Pour la prise en charge de ces maladies parasitaires, la famille des Nitro-imidazolés et des Benzimidazoles (métronidazole, albendazole) sont souvent utilisées. C'est ainsi que nous avons réalisé une étude analytique qualitative et quantitative dans l'objectif d'identifier et de doser le Métronidazole et l'Albendazole par méthodes physico-analytique au Laboratoire National de Santé (LNS).

Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude analytique de type retro-prospectif des différents lots d'échantillons d'Albendazole et de Métronidazole reçus du 1er Janvier 2019 au 31 Décembre 2022 au LNS. Nous avons recensé 45 lots d'échantillons repartis

comme suite 36 lots de Métronidazoles et 9 lots d'albendazoles. Ils ont tous été enregistrés et codifiés avant analyse. Les méthodes d'analyses utilisées étaient d'ordre physique et chimique : l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation, la détermination du pH, le test coloré et la spectroscopie UV-Visible.

Résultats :

L'étude a concerné 45 échantillons, la majeure partie de nos échantillons provenaient de la PPM et des officines privées avec 46,67%, et 51,11% étaient d'origine indienne. L'uniformité de masse a présenté 3,85% de non-conformité. Aucun cas de non-conformité n'a été décelé lors des méthodes physiques. L'identification par test coloré et par spectrophotométrie UV a donné 100% de conformité pour les échantillons analysés et le dosage a donné 97,78% de conformité avec un lot de Métronidazole non conforme.

Mots clés : Albendazole, Métronidazole, contrôle qualité, spectrophotométrie UV, Laboratoire Nationale de la Santé

DATA SHEET

Name: **MAIGA**

First Name: **Koudeidia Amar**

Date of birth: **September 17, 1995**

Email: **koudeidiaamarm@gmail.com**

Phone: **(00223) 72831305**

Thesis title: **Identification and Determination of Metronidazole and Albendazole by physico-chemical methods**

Academic year: **2022-2023**

Country of origin: **MALI**

City and year of defense: **Bamako, 2023**

Place of defense: **Faculty of Pharmacy (FAPH) of the University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako**

Place of deposit: **Library of the Faculty of Pharmacy of the USTTB**

Sector of interest: **Pharmaceutical sciences, Instrumental analysis.**

Background:

Intestinal parasites are caused by intestinal worms also called helminths and unicellular parasites called protozoa. For the treatment of these parasitic diseases, the family of Nitro-imidazoles and Benzimidazoles (metronidazole, albendazole) are often used. Thus, we carried out a qualitative and quantitative analytical study with aims to identify and dose Metronidazole and Albendazole by physico-analytical methods at the National Laboratory of Analysis (LNS).

Methodology:

This was a retro-prospective analytical study of the different batches of Albendazole and Metronidazole samples received from 1 January 2019 to 31 December 2022 at the LNS. We identified 45 batches of samples distributed as follows: 36 batches of metronidazoles and 9 batches of albendazoles. They were all recorded and codified before analysis. The analytical methods used were

physical and chemical: visual examination, mass and content uniformity, disintegration test, pH determination, color test and UV-Visible spectroscopy.

Results:

The study involved 45 samples, the majority of our samples came from PPM and private pharmacies with 46.67%, and 51.11% were of Indian origin. Mass uniformity resulted in 3.85% non-compliance. No instances of non-compliance were identified during the physical methods. . Identification by color test and UV spectrophotometry gave 100% of compliance for the analyzed samples and the assay to give 97.78% of compliance with a non-compliant batch of Metronidazole.

Keywords: Albendazole, Metronidazole, quality control, UV spectrophotometry, National Health Laboratory

RAPPORT D'ANALYSE

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

Adresse et visa du Client : Visa du Directeur Général

Résultats

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

**IDENTIFICATION ET DOSAGE DU METRONIDAZOLE ET DE L'ALBENDAZOLE PAR METHODES PHYSICO CHIMIQUE AU
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE (LNS)**

○	-		-
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Identifications :</u> ○ ○ ○ 	-	.	-
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dosage :</u> ○ ○ ○ ○ 	-		-

REMARQUE :

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

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

Je le jure