

MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un peuple - un but - une foi

UNIVERSITE DU MALI

Faculté de Médecine, Pharmacie
Et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2004-2005

N°...

**Les Déterminants Scientifiques et
Economiques de la Production de
diphosphate de chloroquine à l'Usine
Maliennne de Produits Pharmaceutiques
(U.M.P.P)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 7 Avril 2005 à 12 heures

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie

Et d'Odonto-Stomatologie

Par Mme RAMATOU BOUBACAR

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

JURY

***Président* : Pr BOUBACAR S. Cissé**

***Membres* : Dr Alou Keita
Dr Souleymane Guindo**

***Directeur de thèse* : Pr Ousmane Doumbia**

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	LES OBJECTIFS	4
	I- Objectif général	4
	II- Objectifs spécifiques	4
III.	GENERALITES	5
	A. Définitions	5
	B. Présentation de l'UMPP	5
	1. Historique	5
	2. Objectifs	5
	3. Lieu d'implantation	6
	4. Administration	6
	C. Etude pharmacologique de la chloroquine	8
	1. Historique	8
	2. Structure	9
	3. Mécanisme d'action	9
	4. Action pharmacodynamique	10
	5. Indications	10
	6. Posologies et mode d'administration	11
	7. Contre-indications et Précautions d'emploi	13
	8. Interactions	13
	9. Grossesse et Allaitement	14
	10. Effets indésirables	14
	11. Surdosage	15
	12. Pharmacocinétique	16
	D. Assurance qualité	17
IV.	METHODOLOGIE	19
	1. Matériel et méthode :	19
	2. Cadre d'étude	19
	3. Période d'étude	19
	4. Critères d'inclusion et de non inclusion	20

5. Echantillonnage	20
6. Organisation du travail	20
V. RESULTATS	21
1. Description des Procédures	21
1.1. Organisation de l'acquisition	21
1.2. Production	24
1.3. Contrôle de qualité	39
2. Evaluation des activités d'approvisionnement, de production et de contrôle de qualité	47
2.1. Approvisionnement	47
2.2. La Production	51
2.3. Le Contrôle de qualité	56
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	58
1. Approvisionnement	58
2. Contrôle de qualité	61
1. Production	62
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	66
VIII. BIBLIOGRAPHIE	69
IX. FICHE TECHNIQUE	
ANNEXES	

INTRODUCTION

Pour atteindre l'objectif de la santé pour tous à un horizon aussi proche que possible, il est nécessaire que des orientations et des stratégies claires et précises soient définies par une politique nationale qui intègre les réalités socioculturelles et économiques du pays.

La prévention et le traitement des maladies nécessitent certes :

- la disponibilité d'infrastructures sanitaires et d'équipements adéquats ;
- du personnel qualifié et en nombre suffisant ;
- une amélioration des conditions d'hygiène et d'assainissement du milieu ;
- un approvisionnement correct et régulier en eau potable ;
- et un état nutritionnel conséquent.

Mais ils ne peuvent être assurés sans la disponibilité permanente et continue de médicaments, car même si la valeur des soins ne repose pas uniquement sur le médicament, celui-ci joue un rôle important dans la protection, le maintien et la restauration de la santé.

C'est pourquoi le concept de médicament essentiel a été lancé. On parle de ce concept, car il est une recherche continue qui prend en compte les changements dans les priorités des actions de santé publique, les conditions épidémiologiques et l'évolution des connaissances pharmaceutiques et pharmacologiques.

L'OMS définit le médicament essentiel comme étant « des médicaments sûrs, fiables et qui (i) répondent aux besoins sanitaires réels et courants ; (ii) ont une valeur thérapeutique significative ; (iii) sont d'une qualité satisfaisante ; (iiii) sont d'un niveau acceptable pour leur prix.

Ils doivent être accessibles au double plan financier et géographique.

Le gouvernement de la république du Mali conscient de l'ampleur des problèmes

de santé ainsi que du manque d'équité dans la répartition des ressources sanitaires et estimant que la santé est un droit fondamental de l'homme et un objectif social universel, a adopté en 1990 une politique sectorielle de santé et de population basée sur l'approche des soins de santé primaires et sur le principe de l'initiative de Bamako.

Cette politique est mise en œuvre par le ministère de la santé publique qui s'appuie sur la déclaration d'Alma Ata (1978) prônant la promotion et l'extension des soins de santé primaires.

Il convient également de rappeler que la promotion de la production locale de qualité et économiquement rentable est une des orientations principales de la politique pharmaceutique nationale du Mali et elle vise comme objectif l'accès des populations aux médicaments essentiels.

Cette politique fait de la disponibilité du médicament essentiel, un élément incontournable dans l'offre et la qualité des soins ; d'où la création d'une unité de production de produits pharmaceutiques (UMPP) (10).

Pour atteindre cet objectif, l'UMPP déploie des efforts considérables pour produire des produits essentiels disponibles à tout moment dans le cadre du système de santé fonctionnel, en quantité suffisante, sous forme appropriée, avec une qualité assurée, accompagnés d'une information adéquate et à un prix accessible pour les individus et les communautés les plus démunis (9).

Le paludisme est l'un des grands fléaux des zones tropicales ; il sévit dans le monde entier et particulièrement en Afrique où il constitue un véritable problème de santé publique. Le Mali étant un pays d'endémie palustre, les statistiques (5) montrent que les fièvres présumées palustres occupent la première place parmi les motifs de consultation. Selon les rapports de l'OMS, de l'UNICEF et l'OUA, le paludisme est reconnu comme étant la première cause de morbidité dans la population générale et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. Ainsi, la lutte antipaludique est considérée comme la priorité des priorités en Afrique et

principalement dans les pays membres de ces organisations.

Le PNLN établit sur base des critères de l'OMS que le Mali se trouve dans une phase d'alerte¹.

En considérant l'ensemble des travaux réalisés par la FMPOS /MRTC, le taux de chloroquinorésistance se situe dans l'intervalle de 0 – 25%. Cependant les schémas de ces études ne visent pas pour objectif la généralisation à la population maliennne.

Toutefois ces données montrent que la chloroquine reste encore efficace dans certaines régions.

Compte tenu de la prévalence élevée du paludisme, de son taux de létalité élevé, de la prescription et de l'utilisation courante de la chloroquine dans le traitement du paludisme, il nous est apparu nécessaire d'analyser le contexte de la production de ce médicament par l'UMPP.

Par ailleurs la chloroquine intervient pour plus de 50% dans le chiffre d'affaires de l'entreprise. Sa production est une activité relativement permanente et se fait en quantité plus importante que les autres produits de la gamme.

¹ En fonction de la proportion d'échecs thérapeutiques à la chloroquine on parle de différentes périodes dont la période d'alerte. Elle correspond à un taux d'échec thérapeutique compris entre 6 et 15%.

II. LES OBJECTIFS

I- Objectif général

- ❖ Analyser les procédures d'acquisition, de contrôle de qualité et de production de la chloroquine.

II- Objectifs spécifiques

- ❖ Décrire et évaluer les procédures d'acquisition des matières premières entrant dans la fabrication de la chloroquine;
- ❖ Décrire les méthodes de contrôle de qualité des matières premières et des produits finis, utilisées pour la préparation de la chloroquine.
- ❖ Contrôler la qualité des matières premières et des produits finis de chloroquine;
- ❖ Répertorier les méthodes de contrôle administratif appliquées à l'usine ;
- ❖ Décrire les opérations pharmaceutiques dans la production de la chloroquine ;

III.GENERALITES

A. Définitions

Commande :

Une commande est un approvisionnement qui en tant que fonction a pour objet de procurer en quantités suffisantes, dans les qualités requises, dans les meilleurs délais et au moindre coût final, les matières premières, les matériaux, les fournitures, les outillages et équipements dont l'usine a besoin pour son fonctionnement.

Sirop :

Le sirop est une préparation aqueuse, obtenue par dissolution d'une forte proportion de sucre additionnée ou non de principes actifs ou par un mélange de sirop simple avec un principe médicamenteux.

B. Présentation de l'UMPP

1. Historique

L'UMPP est une société d'état, créée en 1983. Elle est le fruit de la Coopération Sino-malienne. En tant qu'entreprise, c'est une cellule économique et sociale mettant en œuvre des idées, des hommes, des biens et des capitaux.

Elle constitue un des maillons essentiels de la politique pharmaceutique nationale du Ministère de la santé.

2. Objectifs

Erigée en Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial (EPIC) (10), elle a pour but la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques pour la satisfaction prioritaire des besoins nationaux en se

conformant aux normes de la législation pharmaceutique en vigueur.

C'est un outil de production performant participant activement à l'épanouissement de la santé des populations maliennes et africaines.

L'UMPP vise entre autres ambitions :

- L'autosuffisance en médicaments essentiels ;
- L'indépendance progressive du Mali vis à vis des laboratoires pharmaceutiques étrangers ;
- L'accès aux soins de santé primaires à des coûts compétitifs ;
- La formation des cadres maliens à la technologie pharmaceutique.

3. Lieu d'implantation

L'UMPP est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle, sur la route de SOTUBA. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés.

4. Administration

L'organisation de l'usine est structurée comme suit :

- *La Direction Générale* : elle est assurée par un PDG assisté du DGA
- *Le Secrétariat* : Il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.
- *La division comptabilité* : Elle assure toutes les opérations financières de l'usine.
- *La Division Administration et Personnel* : Elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humaines au niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie

socioprofessionnelle des travailleurs et de l'infirmier. Elle délivre des titres de congé et enfin assure la permanence des rapports avec l'extérieur.

- *la Division Appro-Commerciale* constituée d'un :
 - Service d'approvisionnement : elle a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières en fonction des besoins exprimés par les autres divisions.
 - Service commercial : chargé de mettre les produits à la disposition de la clientèle.
- *La Division Production* : Elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, organise le travail technique, élabore les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes :
 - la chaîne des sirops-pommades
 - la chaîne des comprimés
 - la chaîne des antibiotiques
 - la chaîne des injectables
- *Le Département de la Maintenance* : Elle assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres biens immeubles.
- *la Division Contrôle* s'occupe du contrôle des produits :
 - en amont par le contrôle de qualité des matières premières (principes actifs et adjuvants) ;
 - en aval celui des produits semi-finis et des produits finis.
- *La Division Gestion des Stocks* : Elle assure une meilleure gestion du stock, un suivi évolutif des produits (depuis l'acheminement au magasin jusqu'à la sortie de l'usine).

Organigramme de l'usine (voir annexe)

Tableau 1 : Répartition des agents selon les divisions et selon le sexe

Sexe	Division Administration /Personnel	Division comptabilité	Division appro- commerciale	Division production	Division contrôle	Division Gestion Stocks	Département maintenance	Total
Masculin	28	9	7	83	11	9	19	166
Féminin	2	1	1	14	1	0	0	19
Total	30	10	8	97	12	9	19	185

C. Etude pharmacologique de la chloroquine

1. Historique

La chloroquine est le chef de file des amino- 4 - quinoléines étudiées dans le cadre du vaste programme de coopération sur la recherche antipaludéenne aux Etats- unis pendant la deuxième guerre mondiale.

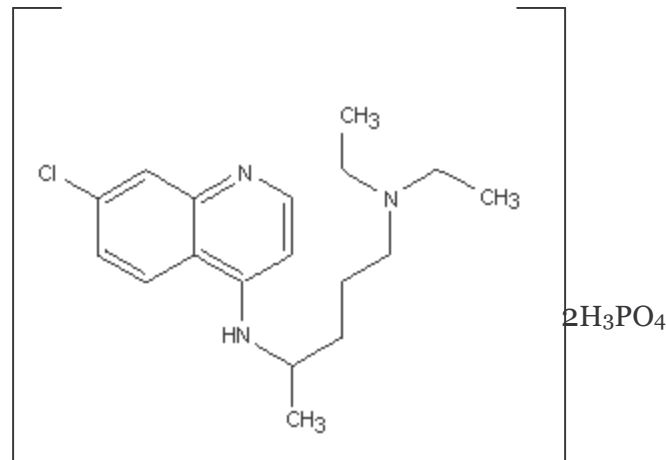
Dès 1943, des milliers de ces molécules ont été synthétisées et leur activité antiplasmodiale testée.

Enfin de compte, la chloroquine s'est révélée être la plus prometteuse, et des essais sur le terrain ont été autorisés.

Lorsque les hostilités ont cessé, on s'est rendu compte que ce composé avait été synthétisé et étudié sous le nom de Resochin* par les Allemands dès 1934.

(14)

2. Structure



Diphosphate de Chloro 7(diéthylamino - 4 méthyl -
butylamino)- 4 quinoline;



3. Mécanisme d'action

Les schizonticides sanguins, en partie parce qu'ils sont de bases faibles, se concentrent fortement dans les vacuoles digestives des parasites sensibles dont ils augmentent le pH, entraînant des modifications histologiques.

La digestion de l'hémoglobine de l'hôte dans les vacuoles digestives du plasmodium libère une hémine (ferriprotoporphyrine IX), un résidu toxique aux propriétés membranolytiques.

L'hémine est transformée en pigment palustre insoluble et inoffensif (hémозione). L'hème polymérase du plasmodium qui catalyse cette réaction, est inhibée par la chloroquine permettant l'accumulation de cette dernière jusqu'à des niveaux toxiques (Slater et Cerami, 1992).

Un autre mécanisme propose que la chloroquine agisse aussi au niveau des acides nucléiques des hématozoaires, inhibant l'ADN polymérase. Elle empêche ainsi la réplication de l'ADN.

La sensibilité des plasmodies intra érythrocytaires aux alcaloïdes antimalariques est corrélée à la capacité de ces organismes de concentrer ces médicaments de façon sélective.

4. Action pharmacodynamique

La chloroquine est un antipaludique de synthèse à action schizonticide rapide sur les formes érythrocytaires des plasmodia et pour laquelle la résistance s'acquiert lentement sur les hématozoaires.

Elle agit rapidement sur les trophozoites sanguins réduisant la parasitémie en 3 jours en moyenne, en tout cas avant le sixième jour s'il n'y a pas de résistance. Elle a une faible action sur les gamétocytes (*P vivax*, *P malaria*), inactive sur les sporozoites et les schizontes tissulaires.

La chloroquine est un schizonticide très maniable en prophylaxie et en traitement curatif, mais se heurtant à des phénomènes de résistances géographiquement limités. A des posologies relativement fortes et prolongées, elle a une activité dans les maladies du collagène. (12)

5. Indications

La Chloroquine est utilisée en :

- Parasitologie : pour le traitement curatif et préventif du paludisme, il est nécessaire lors de la prescription d'antipaludiques de prendre en compte les recommandations des autorités nationales sanitaires et internationales

concernant l'évolution des chimiorésistances ;

- Rhumatologie : pour le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde ;

- Dermatologie :

❖ contre le lupus érythémateux (discoïde ou sub-aigu)

❖ et pour la prévention des lucites. (11)

6. Posologies et mode d'administration

L'administration se fait par voie orale. Pour éviter les nausées et les vomissements, il est conseillé d'administrer la chloroquine après les repas.

Afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil qui peuvent être liés au traitement, il est préférable d'absorber le produit après le repas du matin ou de midi

Traitement du Paludisme

Tableau 2 : *Traitement curatif du paludisme.*

	1 ^{er} Jour	2 ^{ème} Jour	3 ^{ème} Jour
Poids 10-60 Kg	10 mg / Kg en prise unique, 6 heures plus tard 5 mg / Kg	10 mg / Kg	5 mg / Kg
Poids ≥ 60 Kg	600 mg en prise unique, 6 heures plus tard 300 mg	600 mg	300 mg

Traitement préventif

La prophylaxie doit commencer le jour de l'arrivée dans le pays endémique, poursuivie pendant toute la durée du risque d'impaludation et quatre semaines qui suivent le retour dans la zone indemne.

La dose hebdomadaire usuelle, pour un sujet non immun est de 10 mg /Kg. Ainsi pour l'adulte, on peut prescrire : 600 mg un jour par semaine ou 100 mg six jour sur sept.

Pour les femmes enceintes 3 comprimés de 100 mg en prise unique par semaine et poursuivre un mois après l'accouchement.

Autres indications

- **Traitement du lupus érythémateux** : 1-2 comprimés/jour jusqu'à disparition des lésions ; cette posologie peut être augmentée à 4 comprimés/jour en cas de non réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement après obtention de la rémission à 100mg/j.

- **Traitement des lucites** : 2-3 comprimés à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 jours soit 200 à 300 mg/j.

- Traitement de la polyarthrite :

. 2 à 3 comprimés/jour en traitement d'attaque, et en doses fractionnées.

. 1 à 2 comprimés/jour en traitement d'entretien.

Ces indications sont réservées à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

7. Contre-indications et Précautions d'emploi

- Contre – indications

Le traitement à la chloroquine est déconseillé en cas :

- D'hypersensibilité à la chloroquine, à ses dérivées ou à l'un des constituants de ce médicament.
- Rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique).
- Chez un sujet atteint de maladie cœliaque, en raison de la présence d'amidon (gluten) comme excipient.

- Précautions d'emploi

La chloroquine doit être employée avec prudence ou prohibée en présence de maladies hépatiques graves, désordres gastro-intestinaux, neurologiques ou rénaux. Elle est l'un des anti-malariques qui peut provoquer des hémolyses chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Pour les patients recevant un traitement à fortes doses et à long terme, un contrôle ophtalmologique et neurologique est recommandé tous les 3 à 6 mois.

Elle ne doit pas être prescrite aux patients atteints de porphyrie cutanée tardive ou de psoriasis entraînant des réactions graves.

8. Interactions

Certaines associations nécessitent des précautions d'emploi comme les topiques gastro-intestinaux (les sels de carbonates, de citrates, de gluconates, de sulfates ; les oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium ou de magnésium) entraînent une diminution de l'absorption digestive. Il faut les prendre à distance de la chloroquine (plus de 2 heures si possible).

9. Grossesse et Allaitement

- Grossesse

En clinique, un recul important des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'a pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la chloroquine, par conséquent elle peut être prescrite pendant la grossesse.

- Allaitement

La chloroquine est excrétée dans le lait maternel (2,2 à 4,2% de la dose administrée).

L'allaitement est possible en cas de traitement prophylactique et curatif du paludisme.

10. Effets indésirables

Troubles digestifs

* fréquemment : possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausée, vomissement (cédant généralement lors de la poursuite du traitement).

Atteintes du système nerveux

* fréquemment : céphalées et étourdissement

* très rarement : convulsions

Atteintes de la peau et des annexes

* fréquemment : réaction allergique (urticaire, œdème de quinck)

Atteintes visuelles

* fréquemment : trouble de l'accommodation, vision floue

Atteintes neuromusculaires

* rarement aux doses élevées : neuromyopathie ou myopathie

11. Surdosage

Dose dangereuse

- Chez l'adulte : à partir de 2 g en une prise (20 comprimés)
- Chez l'enfant : à partir de 25 mg /kg en une prise

Les symptômes surviennent une demi-heure après l'absorption et consistent à des malaises, céphalées, troubles visuels, vomissements, étourdissements.

Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypertension, collapsus cardiovasculaires, signes ECG. La mort survient en 4 à 12 heures par arrêt respiratoire ou cardiaque.

Conduite à tenir

Avant le transfert en milieu spécialisé (service de réanimation) le schéma suivant doit être adapté :

- perfusion IV de mannitol et de sérum bicarbonaté
- si la dose supposée, ingérée est massive (2 – 4 g)

* le Diazépam : 0,5 mg/kg en IV lente (10min), il déplace la chloroquine de ces récepteurs

* Adrénaline : 0,2 mg IV lente (à défaut et si la fréquence cardiaque est inférieure à 80 battements /min ou Atropine : 0,5 mg à 1 mg. IV).

L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguino-transfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage.

Les accidents à la chloroquine relèvent donc de posologies non utilisée en paludologie.

12. Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption est rapide et intense dans le tractus digestif, les concentrations maximales sont obtenues entre la deuxième et la sixième heure suivant l'administration.

La prise de nourriture facilite l'absorption de la chloroquine et augmente sa biodisponibilité.

Distribution

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Elle se fixe dans les tissus riches en mélanine (peau, rétine) et dans les érythrocytes, sa concentration augmente dans les globules rouges parasités. Elle se lie modérément (50%) aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le métabolite principal est la déséthylchloroquine (à action antipaludique) et atteint la concentration maximale d'environ 30% de celle de la molécule mère.

La demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours.

Excrétion

L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, dont environ 70% sous forme inchangée, 25% sous forme de déséthylchloroquine et 5 % sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente.

D. Assurance qualité

Dans le souci de fabriquer un bon produit, il est important de mettre l'accent sur la qualité qui peut être définie comme l'aptitude d'un produit à satisfaire le besoin de l'utilisateur.

Pour obtenir durablement cette qualité, il est nécessaire de mettre en place un système d'assurance - qualité définie dans la norme ISO 9402² comme étant « *l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité* ». (13)

Le guide B.P.F définit l'assurance de la qualité comme étant « *un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité du produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés* ».

L'assurance - qualité doit garantir qu'aux différents étapes:

- ❖ les procédures et les responsabilités sont bien définies ;
- ❖ les différents contrôles sont décrits et effectués régulièrement ;
- ❖ le respect des normes est effectif ;
- ❖ les moyens nécessaires sont mis en œuvre et conformes ;
- ❖ enfin un système d'information avec une documentation adéquate est fonctionnel.

En conclusion, c'est l'ensemble des règles de bon sens qui visent à apporter, par

² ISO (International Standard Organisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation.

une plus grande rigueur, une meilleure qualité. (15)

On trouve que les bonnes pratiques de fabrication constituent un des éléments de l'assurance qualité.

Un tel système, bien élaboré et bien conduit par un responsable qualifié respectant les exigences réglementaires tout en restant ouvert, est un formidable outil de la maîtrise de la qualité et du progrès.

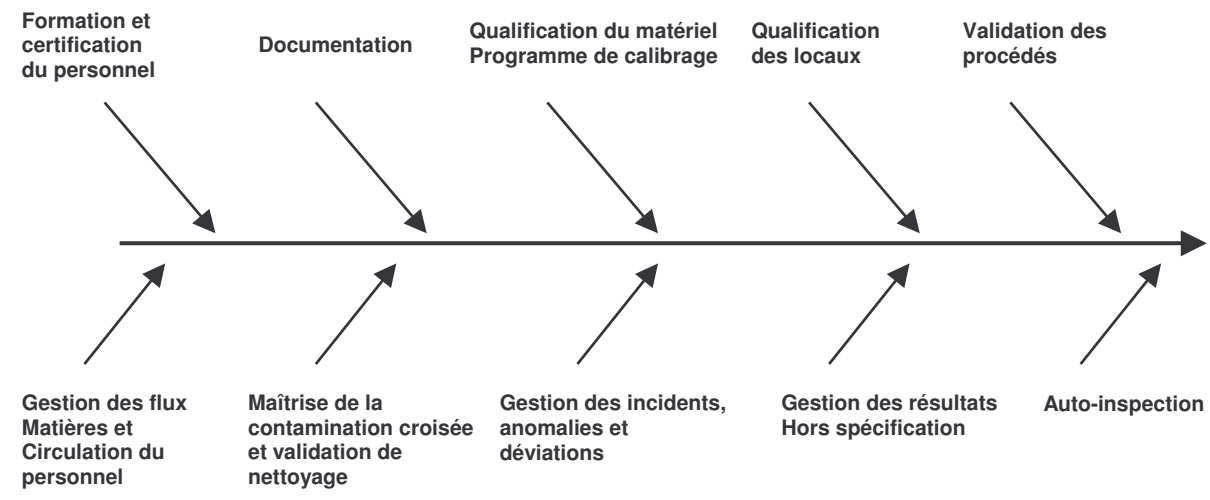


Schéma 1 : Pratique de l'assurance de la qualité sur les exigences fondamentales des B.P.F (dix composantes principales)

IV. METHODOLOGIE

1. Matériel et méthode :

Il s'agissait d'une étude d'observation de type descriptif et prospectif. Elle a consisté à observer et analyser les pratiques utilisées dans les activités d'approvisionnement, de production, du contrôle de la chloroquine.

Nous avons examiné différents supports pour la collecte des données et effectué des entretiens avec les responsables des unités visées par l'étude. Le logiciel Epi-info a servi pour l'analyse statistique de données. Le Logiciel Word et Excel ont été utilisés pour la saisie des textes, tableaux et graphiques.

Pour les analyses effectuées dans le cadre du contrôle de qualité des produits pharmaceutiques, nous avons utilisé comme documents de références la Pharmacopée Chinoise Standardisée 1990 (PCS), la Pharmacopée Britannique 1988 (BP) et la Pharmacopée Internationale 1981.

2. Cadre d'étude

Ce travail a été réalisé à l'Usine Maliennne des Produits Pharmaceutiques (UMPP). L'étude a porté sur la production 2004 de Diphosphate de chloroquine présenté sous les formes comprimés et sirop. Le travail s'est déroulé au niveau des chaînes (comprimés et sirops), le laboratoire de contrôle et les deux divisions (approvisionnement et gestion des stocks).

3. Période d'étude

Notre travail s'est déroulé de Janvier 2004 à janvier 2005. Elle a porté notamment sur les activités suivantes :

- janvier 2004 : prise de contact et immersion dans l'environnement de l'usine,
- février 2004 : recherche bibliographique et rédaction du protocole,

- mars à novembre 2004 : observation et participation aux pratiques d'approvisionnement, de production, du contrôle de la chloroquine, entretiens avec les personnes ressources.
- décembre 2004 et janvier 2005 : saisie et analyse des données, finalisation de la rédaction de la thèse.

4. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Dans les différentes chaînes de production, l'ensemble des activités a été systématiquement inclus dans notre étude. Toutefois les contrôles de qualité effectués sur les produits intermédiaires (les adjuvants et les granules) n'ont pas été pris en compte dans le cadre du travail.

5. Echantillonnage

L'échantillonnage a porté sur 17 lots de matières premières, 28 lots des comprimés produits dont 17 lots de Film et 11 lots de PVC et 34 lots de sirops. Ce qui correspond à un échantillonnage incluant globalement 85 échantillons.

6. Organisation du travail

Après une prise de contact effectuée pendant le mois de janvier, nous avons suivi l'exécution du programme prévisionnel de la production de chloroquine. Nous nous sommes ensuite intéressés aux paramètres de sa réalisation, ce qui a orienté notre travail sur trois aspects :

- Analyse du processus d'approvisionnement
- La technique de production
- Et les essais analytiques de qualité (matières premières et produits finis).

V. RESULTATS

1. Description des Procédures

1.1. Organisation de l'acquisition

a. Composition du service d'approvisionnement et rôle des différents membres

Chef de service :

S'occupe de l'exécution des commandes extérieures et coordonne les différentes activités d'approvisionnement (matières premières, emballages, adjuvants, matériel de bureau) et matières consommables.

Agent de transit :

En collaboration avec la société de transit s'occupe de toutes les opérations relatives aux processus de commandes (levée d'intention, assurance des produits) et de dédouanement.

Agent d'achat :

Réalise des achats locaux de l'usine.

b. Etablissement des commandes et Passation des marchés

Détermination des quantités à acheter

En premier lieu, le service commercial procède à un recensement des besoins (évaluation des besoins du marché en chloroquine) de ses différents clients habituels ou éventuels par un principe d'approche, ceci lui permettant d'élaborer un programme prévisionnel de vente pour 6 mois ou un an.

Par la suite, une réunion de direction avec toutes les divisions se tient dans le but de dégager la quantité de matières premières nécessaires à la production, qui seront ensuite réparties sur 6 mois ou sur l'année.

Consultation des fournisseurs et soumissions

Le service d'approvisionnement procède à une consultation restreinte de ses fournisseurs habituels ou de nouveaux fournisseurs susceptibles de lui donner satisfaction aux meilleures conditions.

Les soumissionnaires envoient leur cotation sous pli fermé ou proforma.

Les fournisseurs sont constitués de LDI Anvers Belgique, Lehmann Voss & Co Hambourg, Gravis S.A Trélazé France, Colbert Versailles, Polypharma Hambourg, Ranil Pharma Inde, Solitaire Inde, Complant Chine, Pharma Chemicals Allemagne.

Dépouillement des soumissions et sélection des fournisseurs

Une commission, chargée du dépouillement des plis contenant les offres relatives à la commande, procède à un examen des différentes propositions sur base de critères portant sur :

- * l'article à commander : désignation, spécification, quantité, prix unitaire, montant, origine.

- * la livraison : mode, délais, conditions.

- * le mode de paiement.

Elle a pour but de choisir un fournisseur répondant le mieux aux critères fixés.

La passation du marché est facilitée par la documentation que possède l'usine sur chacun de ses fournisseurs actuels ou éventuels.

Après le choix du fournisseur, le service d'approvisionnement confirme la commande à travers le bon de commande qui porte un numéro séquentiel d'enregistrement de l'usine.

Les commandes sont clairement spécifiées et incluent les données et détails relatifs aux articles demandés.

Exécution des commandes et réception

Une copie du bon de commande est envoyée au fournisseur retenu, qui par conséquent prendra toutes les dispositions nécessaires pour l'exécution.

Par la suite toutes les commandes sont assurées dans une agence d'assurance pour l'obtention d'une copie de police assurance qui, associée au proforma permettent l'établissement de l'intention d'importation (ou licence d'importation).

Ensuite une copie notifiée est envoyée au fournisseur.

A partir de ce moment, le fournisseur remet les colis au transporteur désigné et envoie par le canal de la banque les documents ci-après : le connaissement (par transport maritime) ou la lettre de transport aérien (LTA), la facture du fournisseur, la liste de colisage ou note de poids.

Ces documents sont par la suite récupérés par le service de comptabilité de l'usine puis remis à la société de transit avec un ordre de transit établi le service d'approvisionnement de l'usine et une copie de la licence pour les formalités de dédouanement.

Le transport se fait soit par voie aérienne (option la plus rapide, mais aussi plus chère) soit par voie maritime (délais de livraison et formalités très longs, grande capacité de transport et très économique).

Après la livraison, le transitaire établit un bon de livraison notifiant la désignation de l'article et la quantité stockée au magasin. Ce document portera la signature du transitaire et celle du magasinier.

Lorsque la commande est supérieure à 500.000 Fcfa, la commission de réception est convoquée (constituée d'un représentant de chaque division) dans le but de réceptionner la commande. Sa tâche est de vérifier que les produits livrés sont conformes au bon de commande (inspection des contenants, des mentions sur l'emballage, quantité).

Une fois conforme, la dite commission établit un procès verbal de réception et le chef de Division gestion des stocks procède à la réalisation d'un bordereau de réception comportant le numéro du bon de commande, le numéro de la facture, le code du produit, le nom du fournisseur, la désignation du produit, l'unité, le prix unitaire, la quantité commandée, la quantité réelle reçue, le montant et les remarques.

Le bordereau comporte la signature de l'élaborateur, celles du magasinier et du chef de division gestion des stocks.

Ce document est multiplié en cinq exemplaires destinés à la division appro - commerciale, la division gestion des stocks, le magasinier et les deux dernières copies à la division comptabilité.

L'équipe du laboratoire procède au prélèvement d'échantillons pour le contrôle de qualité. Les commandes sont mises en quarantaine jusqu'à l'obtention de ces résultats d'analyses.

1.2. Production

La division production est chargée de la production de tous les médicaments. Elle est installée dans un bâtiment à quatre niveaux abritant quatre chaînes où sont réparties les matériels de production, permettant de réaliser cinq formes pharmaceutiques. Nous avons :

Au rez de chaussée se trouve la chaîne de sirops – pommades. La chaîne des comprimés, la chaîne des antibiotiques et la chaîne des solutés injectables sont respectivement au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} étage. La chaîne des antibiotiques est fermée depuis 1998.

La division production est dirigée par un pharmacien et chacune des deux chaînes concernant notre étude est gérée par un pharmacien.

Liste des produits de la gamme UMPP (voir annexe).

a) Production des comprimés de chloroquine

A l'usine, elle est la plus importante chaîne tant sur la variété de sa gamme que sur le plan de la rentabilité. Souvent de formes différentes (arrondies ou allongés), les comprimés sont des préparations de consistance solide.

En outre ils constituent la forme galénique la plus utilisée pour plusieurs raisons à savoir :

- dosage précis : la différence de dosage du principe actif ainsi que le poids entre comprimés est très infime ;
- grande stabilité : le principe actif est plus stable sous cette forme ;
- administration facile ;
- coût de fabrication faible : la fabrication des comprimés à grande échelle peut se faire à un prix de revient relativement bas.

La chaîne des comprimés fabrique actuellement 13 produits en DCI (dénomination commune internationale).

Notre étude a porté uniquement sur la production de diphosphate de chloroquine.

Tableau 3 : Formulation des comprimés de chloroquine

Produit	Constituants	Rôles
Diphosphate de chloroquine 100mg	-Diphosphate de chloroquine	Principe actif
	- Amidon (empois 10%)	Agglomérant - mouillant
	- Sucre (sirop 70%)	Liant
	- Amidon	Désintégrant insoluble
	- Talc	Lubrifiant
	- Stéarate de magnésium	Lubrifiant

Les rôles des différents constituants sont les suivants :

- Le liant ou agrégant permet d'assurer la cohésion des grains, de favoriser le mélange principe actif – excipients pour une granulation éventuelle.
- Le désintégrant ou désagrégant facilite la désagrégation des comprimés et la dissolution au niveau de l'estomac.
- Les lubrifiants facilitent les opérations mécaniques de la compression et permettent d'avoir non seulement une action de régulation de l'écoulement, mais aussi une action anti-friction et anti-adhérent (ne se colle pas sur les poinçons).
- Le mouillant ou diluant augmente la masse des comprimés, dilue le principe actif afin de ne pas provoquer une irritation locale lors de l'ingestion du médicament et permet l'écoulement des granules au niveau de la compression.

Avant toute production le chef de la division production, compte tenu du programme prévisionnel, établit une programmation (les normes requises pour les matières premières et emballages) à partir d'un tableau de référence pour 10000 comprimés. (26)

Tableau 4: Normes standard utilisées pour la production de 10000 comprimés de chloroquine à l'UMPP.

Code UMPP	Désignation des matières premières	Quantité en kg
A-15	Diphosphate de chloroquine	1,72000
B- 09	Amidon	0,11550
B- 10	Poudre de talc	0,02550
B- 14	Stéarate de magnésium	0,02750
B- 42	Sucre	0,05250

Sur présentation de l'ordre de fabrication, les matières premières ainsi que les articles de conditionnement sont enlevés au magasin.

Phase de fabrication des comprimés

Avant les opérations de la fabrication proprement dites, certaines matières subissent des traitements préliminaires.

C'est ainsi que dans la production de diphosphate de chloroquine ; l'amidon, le talc, et le stéarate de magnésium utilisés doivent être passés respectivement aux tamis 120, 100 et 40 mailles.

La procédure de la fabrication comprend plusieurs étapes :

- **La pesée des matières premières** : Les opérations se réfèrent strictement à la prescription donnée. La pesée se fait à l'aide d'une balance électronique de sensibilité 0,1kg.
- **La préparation de l'empois et du sirop** : Les excipients en solution comme l'empois d'amidon 10% et le sirop de sucre 70% sont obtenus par fonte à la vapeur d'eau après la pesée des poudres sèches.
- **Le mélange** : Il consiste à additionner à la phase sèche (PA), la phase humide (empois et sirop) pendant 20 min. L'appareil de mélange est un mélangeur 200, modèle B₂- 007, référence 2 x 8
- **La granulation** : C'est une opération classique de densification des poudres, permettant d'obtenir des granules ensuite des comprimés. Cette opération autorise une meilleure manipulation de la poudre (écoulement, compression), en ce sens qu'elle a pour objectifs : (8)

- *L'homogénéisation des mélanges*

Le degré d'homogénéité dépend :

- * de la taille des particules élémentaires, de leur forme ;
- * des proportions des éléments constitutifs du mélange ;
- * de la densité relative de chaque type de constituants ;

- * de l'importance de l'échantillonnage servant à la vérification ;
- * par ailleurs la granulation bien conçue est une opération qui devrait normalement homogénéiser un mélange de poudre qui au départ est considéré comme hétérogène.

But : maintenir l'homogénéité du mélange à comprimer pendant toute la durée de la compression, ce qui contribuera à un dosage uniforme à l'unité de prise.

- La stabilité des mélanges

- * la granulation stabilise le mélange par agglomération des particules hétérogènes ;
- * elle réduit le problème des poussières ainsi que les risques de contamination croisée entre plusieurs produits.

But : assurer la reproductibilité des caractéristiques du granulé une fois le mode granulation retenu.

- L'amélioration de la rhéologie des poudres

L'étude de la rhéologie des poudres poursuit un objectif prioritaire : assurer un bon écoulement du mélange dans la chambre de compression, afin d'obtenir une fourchette de poids acceptable pour les comprimés.

- La compressibilité

La granulation améliore la compressibilité qui, correspond à l'aptitude pour une poudre à diminuer de volume sous l'effet d'une pression, aptitude liée aux caractéristiques de réarrangement et de porosité.

But : permettre une compression plus aisée par une première densification du mélange.

- L'activité thérapeutique

Un autre aspect de la granulation est :

- * d'assurer une répartition homogène du principe actif dans la masse du granulé ;
- * de maintenir le taux de libération du principe actif ;

* d'obtenir ainsi une activité thérapeutique parfaitement reproductible.

Au sens pharmaceutique du terme, la granulation correspond à une augmentation de la taille des particules par agglomération. Elle est obtenue soit par voie sèche ou soit par voie humide. (25)

* La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni le séchage par chaleur ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage.

* La voie humide consiste à créer des liaisons entre les particules solides par agglomération à l'aide d'un liquide de mouillage, celle est suivie d'un séchage. C'est le procédé le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

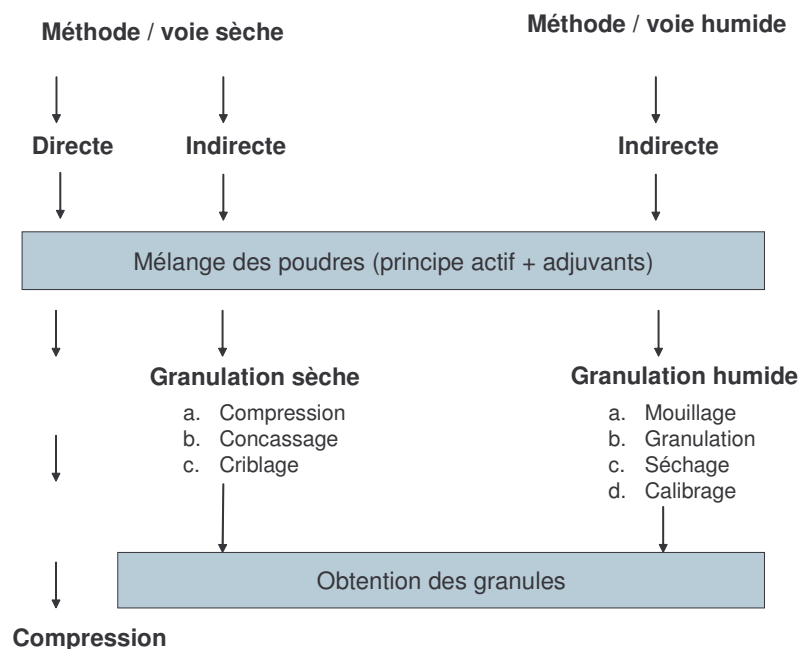


Schéma 2 : Fabrication des comprimés (phase de la granulation selon les différentes voies par POURCELOT) (21)

- la granulation humide

Après le mélange, la masse pâteuse homogène obtenue est introduite dans une granuleuse oscillante exerçant sur elle une pression mécanique l'obligeant à passer à travers un tamis en nylon 14 mailles.

- le séchage des granules

Les granules obtenus sont répartis sur des plateaux. Ces derniers sont ensuite classés dans des chariots, puis engagés dans des séchoirs à vapeur à des températures variables.

Pendant cette étape, la pression de la vapeur joue un rôle important dans la durée du séchage, la norme standard est de 60°C sous ventilation pendant 4 heures, au bout desquels l'opérateur procédera à une vérification des granules (humidité).

Appareil utilisé : séchoir modèle B₂-O11, type :

- le calibrage ou tamisage

Le calibrage est nécessaire pour obtenir des granules de taille presque identique. Les granules après séchage sont mélangés aux désintégrants et lubrifiants avant de passer à l'opération proprement dite. Généralement on utilise un tamis en plomb de 10 mailles.

Après le calibrage, l'on procédera à un mélange pour obtenir une phase homogène ; qui passera à travers des aimants dont l'objectif est de retenir d'éventuels débris métalliques.

Les granules obtenus finalement sont conservés dans des fûts, pesés, comparés au poids engagé puis transférés dans la salle de transmission.

Après la granulation, le laboratoire de contrôle de qualité procède à un prélèvement d'échantillon pour déterminer la teneur en produit actif, ceci dans le but de dégager le poids moyen d'un comprimé.

En se référant à ce résultat, le chef de chaîne peut par conséquent autoriser la compression en réajustant (si nécessaire) le poids du comprimé.

- ***La compression***

Avant la compression, l'on dégage le poids d'un comprimé en se référant aux normes de la pharmacopée chinoise standard, et en tenant compte aussi du résultat du dosage.

Le mélange précédent est ensuite introduit dans la trémie d'alimentation d'une comprimeuse.

Pendant cette opération, l'agent procède à une vérification régulière du poids d'un échantillon constitué de 20 comprimés, et le résultat obtenu doit rester dans les limites (20 comprimés \pm 1/4 de comprimé) sinon il procédera au réajustement de sa machine.

Les résultats sont notés sur une fiche de contrôle de poids, permettant de suivre le bon fonctionnement de la machine et de réduire au minimum le nombre de comprimés défectueux.

Il est aussi nécessaire de prendre en compte le temps de désagrégation (qui doit être inférieur à 15 min pour les comprimés nus). Au cas contraire, il fait une vérification des causes qui peuvent entraîner sa non conformité avant de poursuivre l'opération.

Les comprimés à la sortie de la comprimeuse sont débarrassés de la poussière d'excipient par passage sur la plaque perforé. Ceux présentant des défaillances dans l'aspect extérieur sont triés et recalibrés puis ajoutés aux granules.

Un échantillon de chaque lot est prélevé par le laboratoire pour un contrôle de qualité.

- ***Le conditionnement***

Il existe deux types :

- le conditionnement primaire (ou emballage thermique) qui comprend deux sortes de présentations : * la présentation PVC (polychlorure de vinyle) en blisters d'aluminium.

- * la présentation film ou PPK (polypropylène) thermosoudable.
- le conditionnement secondaire (la mise en paquet et carton).

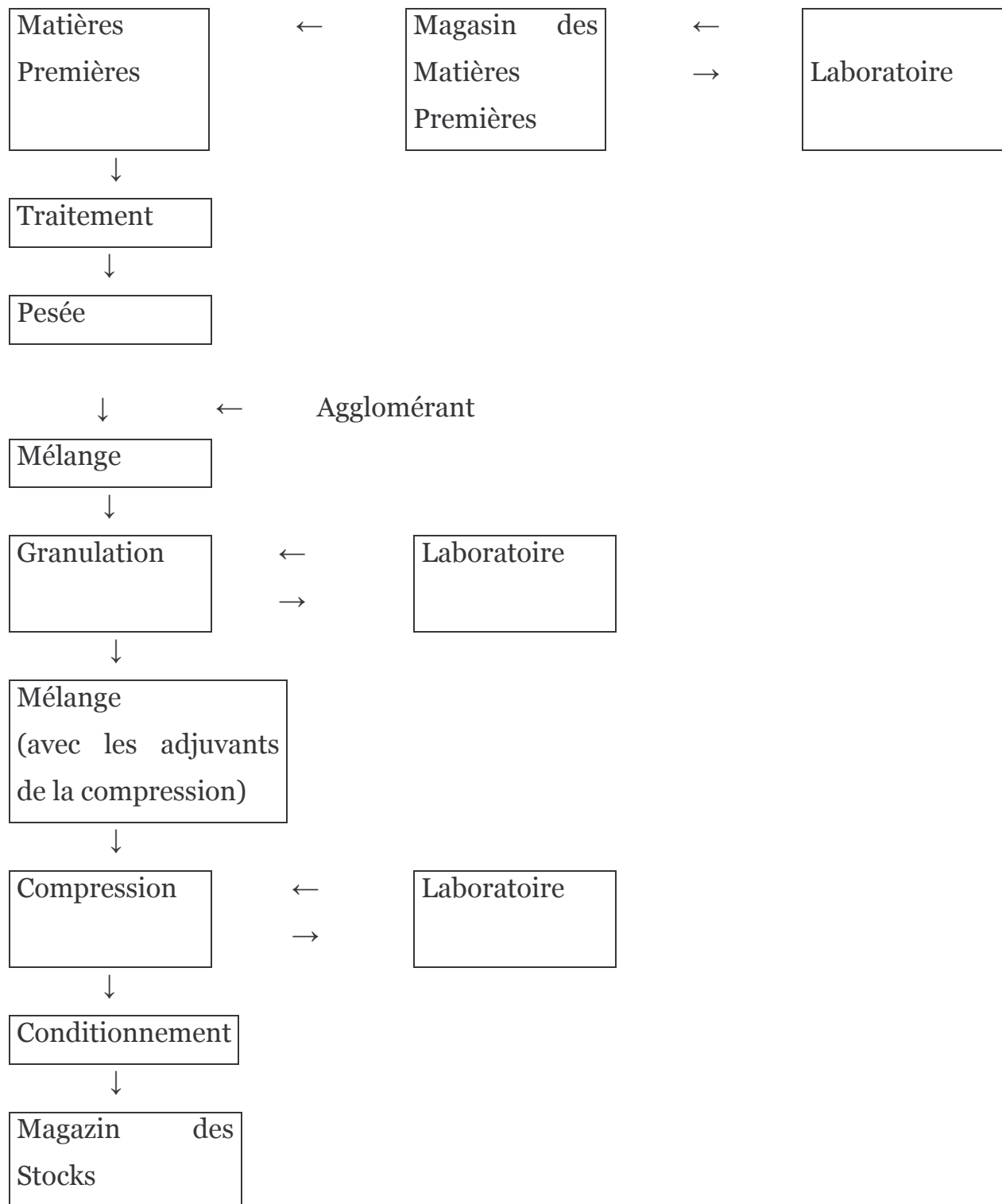


Schéma 3.: *Processus de fabrication des comprimés*

b) Production des sirops de chloroquine

La forme sirop présente l'intérêt d'être facile à avaler, masquant des substances à goût désagréable et la grande quantité de sucre permet d'assurer une bonne conservation.

La chaîne de production des sirops sert également pour la production des pommades ophtalmiques et dermiques. Il s'agit de la pommade dermique auréomycine 3% tube de 10g et la pommade ophtalmique auréomycine à 1% tube de 5g. D'autres sirops y sont également produits, notamment le sirop de phosphate de chloroquine, le sirop de chlorhydrate de prométhazine, le sirop de citrate de carbetapentane et le sirop de citrate de pipérazine.

L'objet de notre étude concerne uniquement la production du sirop de diphosphate de chloroquine.

Toutes les matières premières sont au préalable analysées au laboratoire et déclarées conformes.

Avec les résultats des analyses du principe actif, l'opérateur procède à la détermination de la quantité (kg) de diphosphate de chloroquine.

$$Q = \frac{Vl \times 0,81}{D - Pd}$$

Vl : volume du lot

D : dosage

Pd : perte à la dessiccation

A partir de ce résultat, on détermine également la quantité ou le volume des différents adjuvants par correspondance.

Tableau 5 : Formulation pour la production des sirops de diphosphate de chloroquine et rôles des différents constituants.

Désignation des matières premières	Pourcentage (%)	Rôle
Diphosphate de chloroquine	0,81	Principe actif
Benzoate de sodium	0,2	Conservateur
Essence de citron	0,008	Aromatisant
Jaune de citron	2,7	Colorant
Sucre	70	Edulcorant
Alcool éthylique	0,5	Diluant – conservateur
Eau distillée q.s.p 15000l		

▪ Préparation du sirop

L'opérateur met une quantité suffisante d'eau distillée (300 l) dans la cuve N°1 à doubles parois et ajoute la quantité de sucre correspondante, il ouvre le robinet d'admission de la vapeur d'eau pour porter à ébullition le mélange.

L'opérateur procède au réajustement du volume jusqu' à 700 l par addition d'eau distillée bouillante.

Le sirop ainsi préparé est filtré, puis est recueilli dans la cuve N°2. Il subit une deuxième filtration et est ensuite transféré dans la cuve de préparation située en hauteur (N°3).

NB : le filtre utilisé est fait de papier buvard rendu en pâte dans de l'eau distillée,

ensuite déversé, tassé à la main, puis enveloppé dans quatre couches de compresse. L'épaisseur du filtre ainsi conçu ne doit pas dépasser 2 cm, et doit être conforme à la PCS. Sa stérilisation se fait à la vapeur d'eau pendant au moins 30 min.

Après usage, la pâte ainsi que les couches de compresses sont soigneusement lavées à l'eau du robinet et peuvent être utilisées une prochaine fois.

▪ **Préparation du sirop médicamenteux**

Une fois dans la cuve N°3, le sirop subit un refroidissement pendant 2 heures jusqu'à l'obtention d'une température comprise entre 50 - 60°C.

Doucement et respectivement l'opérateur introduit le benzoate de sodium, le diphosphate de chloroquine (tous dissous dans l'eau distillée bouillante), de l'essence de citron mélangée à l'alcool éthylique et enfin du jaune de citron en solution dans l'eau distillée.

Tous les récipients utilisés sont rincés à l'eau distillée, puis ajoutés au contenu de la cuve.

L'opérateur procède une fois de plus au réajustement de la quantité jusqu'à atteindre le volume d'un lot (1500 l). L'agitateur est mis en marche pour bien homogénéiser pendant 30 – 45 min, puis il laisse refroidir.

Un échantillon est ensuite prélevé pour l'analyse au laboratoire.

Le sirop ainsi préparé passera la nuit dans la cuve jusqu'à l'obtention du résultat du laboratoire.

▪ **Lavage et Séchage des flacons**

Défaire l'emballage des flacons, ranger les dans des paniers tout en prenant le soin de trier ceux ayant une défaillance de qualité.

Les flacons ainsi rangés, sont rincés à l'aide d'une machine automatique de lavage (utilisant de l'eau tiède), puis séchés et stérilisés dans le séchoir à une

température d'environ 100°C pendant 3 - 4 heures. Les capsules sont aussi stérilisées par rayon ultra violet durant 15 min.

▪ **Remplissage ou le conditionnement primaire**

Après l'obtention des résultats et leur conformité par rapport aux normes, le sirop est transféré de la cuve de préparation dans une cuve intermédiaire (elle aussi en position haute) reliée à la trémie d'alimentation en sirop, elle-même reliée à la remplisseuse.

Tous les appareils ayant un contact direct avec le sirop sont d'abord rincés à l'eau distillée, puis à l'alcool éthylique à 70 %, et enfin au sirop.

Pendant le remplissage, l'opérateur vérifie la quantité répartie par flacons qui doit être de 100 ± 3 ml, sinon il réajuste la remplisseuse.

Sur les flacons contenant le sirop sont placés manuellement des capsules, puis fermés par la sertisseuse avant de passer à l'étiquetage.

▪ **Conditionnement**

Chaque flacon porte une étiquette sur laquelle sont notés les spécifications du produit, il en de même pour les étuis dans lesquels sont introduits manuellement les flacons de sirop.

Ces étuis sont placés à raison de 120 par carton, et chaque carton contient un certificat de qualité ; et une notice portant toutes les spécifications du produit collé sur sa face extérieur.

Les cartons sont enfin ficelés puis acheminés au magasin des produits finis.

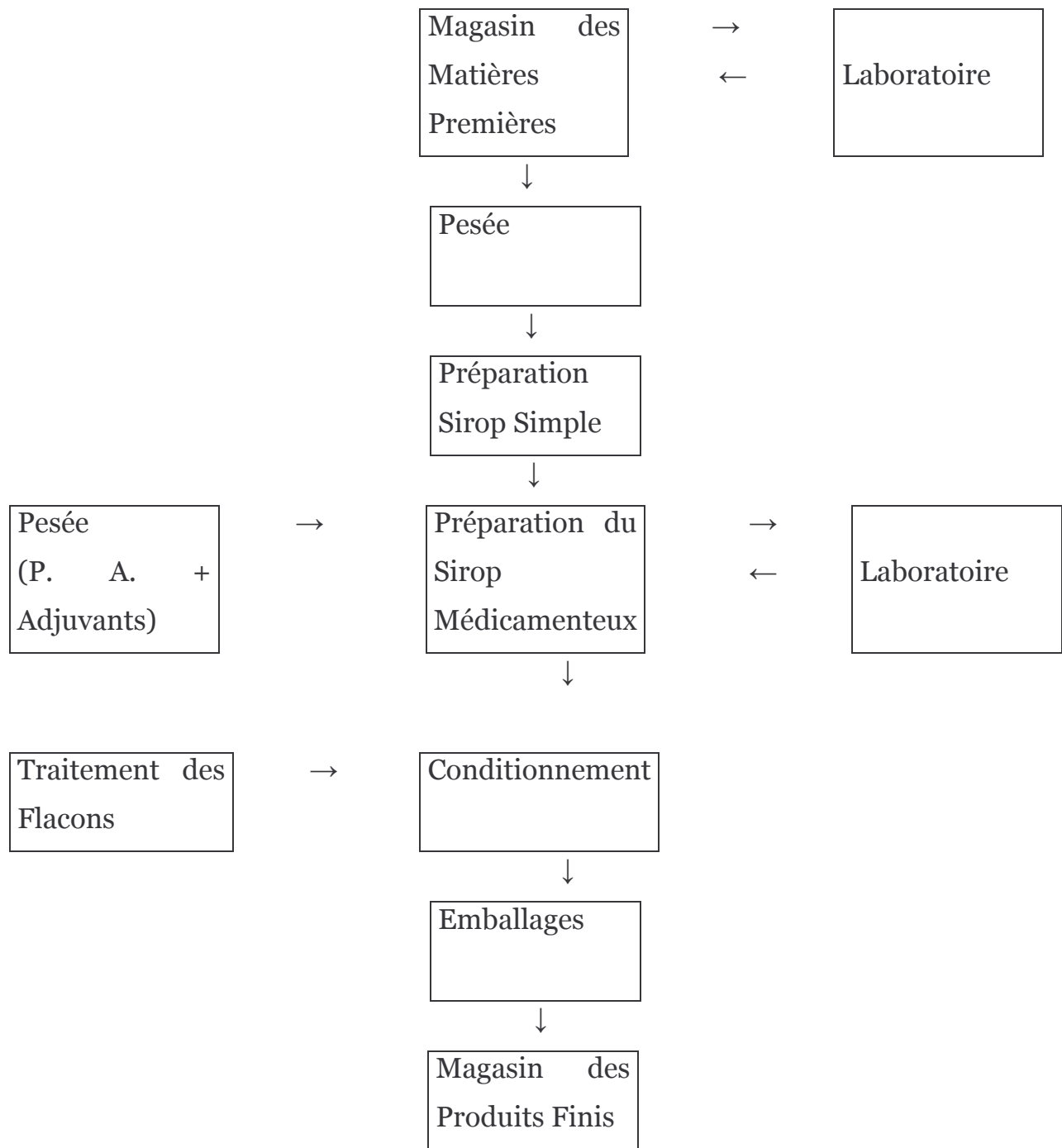


Schéma 4 : *Processus de fabrication sirops.*

1.3. Contrôle de qualité

a) Division contrôle

La division contrôle de qualité des produits pharmaceutiques demeure l'organe vital de l'usine, chargée du contrôle de qualité de tous les produits (matières premières, adjuvants, produit fini).

Elle fonctionne selon les normes standard de la pharmacopée chinoise, de la pharmacopée britannique et de la pharmacopée internationale.

Ce laboratoire réalise les essais physico-chimiques, les essais bactériologiques et les essais pharmacodynamiques.

Il dispose d'une salle d'échantillonage où se conserve un échantillon de chaque lot de médicament fabriqué à l'usine.

Le rapport d'analyse est rédigé suivant la réalité des faits, en cas de non-conformité aux normes de la pharmacopée chinoise standard (PCS) le produit est immédiatement mis à l'écart.

b) Contrôle de qualité du principe actif : diphosphate de chloroquine

▪ Echantillonnage

Il consiste à un prélèvement d'une certaine quantité du principe actif pour l'analyse.

La technique du prélèvement :

Soit n : le nombre de fûts

X : le nombre de prélèvement

Si $n \leq 3 \Rightarrow$ le prélèvement se fait dans les 3 fûts $x = 3$

Si $3 < n < 300 \Rightarrow x = \sqrt{n} + 1$

Si $n \geq 300 \Rightarrow x = \sqrt{n/2} + 1$

▪ Caractères organoleptiques

Le Diphosphate de chloroquine est une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère.

La solution aqueuse donne la réaction d'acide, la poudre est facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther. (19)

▪ **Identification**

Dissoudre 25 mg de la prise d'essai dans 20 ml d'eau, ajouter 5 ml de la solution de Trinitrophenol. Quelques instants après, il y a formation de précipité jaune.

▪ **Acidité**

Le pH de la solution aqueuse d'essai à 10 / 100 (g / ml d'eau) est déterminée par potentiomètre. Le potentiomètre utilise un acidimètre et une électrode en verre.

L'acidimètre est expertisé régulièrement pour que la précision et la sensibilité satisfassent les exigences. Le contrôle d'appareil se fait par des solutions de référence :

- La solution ortho-phthalate d'acide de potassium pH = 4
- La solution de boraxe pH = 9,1

Le pH de la solution doit être compris entre 3,5 – 4,5.

▪ **Perte à la dessiccation**

Faire un mélange homogène de la prise d'essai (pour les grands cristaux, concasser les en particules de moins de 2 mm).

Prélever exactement 1g dans un creuset en verre de poids connu ou préalablement déterminer. Faire sécher à l'étuve le creuset et son couvercle à cote à une température de 105° C pendant quatre heures (4 h) jusqu'au poids constant.

Au moment de la reprendre, fermer bien le creuset et placer dans un dessiccateur pour le refroidissement jusqu'à la température ambiante, puis peser.

On détermine la perte à la dessiccation par la différence entre le poids de

l'échantillon avant et après dessiccation.

La perte de poids ne doit pas être supérieure à 3%.

▪ **Dosage de l'arsenic**

But : Déterminer le taux d'arsenic dans les matières premières

Principe : Faire réagir l'arsenic contenu dans les cendres avec le zinc, il se produit un dégagement de l'arsenide d'hydrogène qui en contact avec le papier bromure donne une tache colorée.

Mode opératoire : Peser 0,4 g de diphosphate de chloroquine dans un creuset, ajouter 1g d'hydroxyde de calcium, plus quelques gouttes d'eau.

Incinerer d'abord à feu doux jusqu'à carbonisation, puis au four à une température de 500 - 600° C pendant 4 heures jusqu'aux cendres.

Laisser refroidir et dissoudre dans 5 ml d'acide chlorhydrique, additionner 20 ml d'eau.

- *Préparation de l'essai* : introduire la solution d'essai préparée dans une fiole A, ajouter 5 ml de solution d'iodure de potassium et 5 gouttes de solution de chlorure stanneux.

- *Préparation du témoin* : introduire 2 ml d'une solution d'arsenic étalon dans une autre fiole B, ajouter 5 ml de solution d'iodure de potassium et 5 gouttes de chlorure stanneux.

Laisser reposer les deux fioles pendant 10 min à la température ambiante, ajouter dans chacune des fioles 1,5 g de particules de zinc et boucher tout de suite la fiole avec le bouchon B muni de tube C et la plaque E. Vérifier la température de la réaction à 25 -40°C.

Après une heure, retirer le papier de bromure mercurique et comparer.

Interprétation : La coloration donnée par la tache de l'échantillon ne doit pas être plus foncée que celle du témoin. Le taux d'arsenic ne doit pas être supérieur à

5 ppm.

▪ **Dosage des métaux lourds**

But : La mise en évidence des impuretés métalliques

Principe : Faire précipiter les métaux par le sulfure d'hydrogène, puis comparer à un témoin de concentration connue.

Mode opératoire : Placer 1g de di phosphate de chloroquine dans un creuset en quartz.

Humecter la poudre avec 1 ml d'acide sulfurique et carboniser doucement jusqu'à disparition de la vapeur. Ajouter 0,5 ml d'acide nitrique, continuer le chauffage jusqu'à la disparition de la vapeur d'oxyde d'azote, puis placer au four pendant 4 h à une température de 500 -600°C jusqu'aux cendres. Faire refroidir, ensuite ajouter 2 ml d'acide chlorhydrique.

Après séchage au bain-marie, additionner 15 ml d'eau ; puis ajouter goutte à goutte une solution d'ammoniaque jusqu'à l'obtention d'une solution neutre en présence de phenolphthaleine (indicateur), Chauffer à dissolution.

Transvaser dans un tube colorimétrique Nessler (50 ml) et compléter à 25 ml avec de l'eau distillée.

Pour l'étalon : introduire dans un autre tube Nessler 2 ml d'acide acétique dilué, 10 ml de solution plomb étalon et compléter à 25 ml avec de l'eau distillée.

Ajouter respectivement dans chacun des tubes (A et B) 10 ml de sulfure d'hydrogène (H₂S), agiter et laisser reposer à l'abri de la lumière pendant 10 min

Placer les 2 tubes sur le papier blanc et inspecter de haut.

Interprétation : La coloration de la solution d'essai ne doit pas être plus intense que celle de la solution témoin. Le taux des métaux lourds ne doit pas être supérieur à 20ppm.

▪ **Dosage**

But : Déterminer la quantité de chloroquine base.

Principe : Neutraliser le principe actif par une solution d'acide perchlorique.

Technique : Dissoudre une prise d'essai de 0,2 g de phosphate de chloroquine dans 20 ml d'acide acétique cristallisable. Titrer avec la solution 0,1N d'acide perchlorique à l'addition d'une goutte de solution de violet cristallisé jusqu'à la solution donnant une coloration verte. Vérifier le résultat du titrage avec un témoin.

1 ml de solution 0,1N d'acide perchlorique correspond à 25,79 mg de phosphate de chloroquine.

Le pourcentage se détermine comme suit :

$$D = \frac{(V-V_0) \times F \times 25,79 \times 100}{P_e \times 1000 \times (1- P_d)}$$

F : concentration de l'acide perchlorique

P_e : poids pesé

V : volume de l'acide perchlorique utilisé pour l'essai

V₀ : volume de l'acide perchlorique utilisé pour le témoin

25,79 : norme de phosphate de chloroquine

P_d : perte à la dessiccation

c) Contrôle de qualité des comprimés

▪ Caractères organoleptiques

Il se fait par simple examen visuel, il consiste à déterminer l'homogénéité de couleur, conformité de forme et aspect de la surface (lisse).

▪ Ecartes limites du poids

Si le poids du comprimé < 0,3 g, l'écart se calcule par rapport à 7,5

$$\text{Intervalle supérieur : } \frac{PM \times 7,5}{100} + PM$$

$$\text{Intervalle inférieur : } \frac{PM \times 93\%}{D}$$

NB : PM = Poids moyen

D = dosage obtenu

▪ Essai d'uniformité de masse

Faire des séries de pesées de 20 comprimés, afin de déterminer le poids moyen d'un comprimé. Ensuite faire la pesée de quelques comprimés permettant de comparer le poids individuel de chaque comprimé à celui du poids moyen.

Le nombre de comprimé dont le poids dépasse les écarts limites ne doit pas dépasser deux (2) et parmi eux, il ne doit pas y avoir de comprimé dont les écarts limites sont supérieurs aux normes.

▪ Temps de désagrégation

Le temps de désagrégation, d'écoulement, de délitement d'un comprimé est le temps mis par le principe actif pour se disperser complètement dans un liquide artificiel ou organique, dans la majorité des cas le liquide utilisé est l'eau.

Placer 6 comprimés dans un cylindre en verre suspendu verticalement dont le fond est muni d'un tamis, en dessous se trouve un bêcher contenant de l'eau tiède à une température de $37\% \pm 2$.

Ce cylindre est entraîné par une potence effectuant un mouvement régulier de bas en haut selon la fréquence de 30-32 fois par minute.

Détermine le temps exact que mettra la totalité des comprimés pour passer à travers les mailles du tamis à l'aide d'un chronomètre.

Le temps de désagrégation des comprimés nus doit être inférieur à 15 min.

▪ Dosage

Après la pesée, placer les 20 comprimés dans un mortier en porcelaine puis triturer jusqu'à l'obtention d'une poudre très fine. Peser précisément 0,1 g, puis introduire dans une fiole jaugée de 250 ml, ajouter 100 ml d'acide chlorhydrique 0,01N pour dissoudre tout en agitant pendant 30 min, puis compléter au volume et filtrer. Prélever 5 ml du filtrat qu'on introduit dans une fiole jaugée de 100 ml, compléter au volume avec la solution acide ci-dessous indiquée. Déterminer l'absorbance en utilisant le spectrophotomètre uv.visible à une longueur d'onde de 383nm.

Le principe du dosage actif se calcule comme suit :

$$D = \frac{(A) \times P_m \times 1/100 \times 0,62}{e \times 5/250 \times 383 \times 0,1 \times 1/100} \times 100$$

A : absorbance de l'échantillon

P_m : poids moyen du comprimé

P_e : poids de la prise d'essai

383 : coefficient d'absorption

0.1: norme du comprimé

0.62 : norme du comprimé de phosphate de chloroquine

5/250 : facteur de dilution

d) Contrôle de qualité des sirops

▪ Examen des caractères organoleptiques

- Aspect : *liquide limpide, transparent, visqueux*
- Couleur : *coloration jaune or*
- odeur : *aromatique (essence de citron)*
- Saveur : *amère*

▪ Dosage

But : Déterminer le pourcentage de phosphate chloroquine dans le sirop.

Principe : Mesurer l'absorbance à l'aide d'un spectromètre uv- visible.

Mode opératoire : Une fois au laboratoire, faire refroidir le sirop au dessous de 20° C. Prélever précisément à l'aide d'une pipette 5 ml de sirop, placer dans une fiole jaugée de 250 ml, puis y ajouter une petite quantité d'une solution d'acide chlorhydrique N/100 pour diluer, et compléter à volume avec la même solution .Prélever ensuite 5 ml de la solution précédente ensuite placer dans une autre fiole jaugée de 50 ml, utiliser encore la même solution pour diluer et compléter à volume. On obtient alors une solution dont la concentration est de 10 µg / ml,

Mesurer l'absorbance avec le spectromètre à la longueur d'onde de 342 nm en utilisant de l'acide chlorhydrique N/100 comme blanc. Le pourcentage est calculé selon la formule ci-dessous :

$$P (\%) = \frac{(A - A_0) \times 1/100}{0,81 \times 5/250 \times 5/50 \times 1/100 \times 383} \times 100$$

A : absorbance causée par l'échantillon

A : absorbance du blanc

1/100 : normalité de l'acide chlorhydrique utilisé

5/2500 x 5/50 : facteur de dilution

383 : coefficient d'absorption

0.81 : rapport de chloroquine base / phosphate de chloroquine.

Conclusion

Après le calcul de dosage de chaque essai, on détermine le dosage moyen.

Le résultat du dosage est conforme lorsqu'il est compris entre 93 –107 %.

2. Evaluation des activités d'approvisionnement, de production et de contrôle de qualité

2.1 Approvisionnement

Tableau 6 : Présentation des commandes de principe actif de chloroquine à l'UMPP en 2004.

Commandes			NC	NS	NSC	Fournisseur	Moyen de transport	de Origine
Ordre	Qté en kgs	%						
03-11	6000	69,36	9	7	4	LDI Belgique	maritime	Chine
14-03	500	5,78				LDI Belgique	aérien	Inde
04-04	200	2,31	gré à gré			LDI Belgique	aérien	Chine
04-05	1550	17,92	3	3	3	Lehman Allemagne	aérien	Chine
04-07	400	4,63	gré à gré			LIC Pharma RCI	aérien	Chine
Total	8650	100	12	10	7			

NC : nombre de consultations NS : nombre de soumissionnaires

NSC : nombre de soumissionnaires conformes

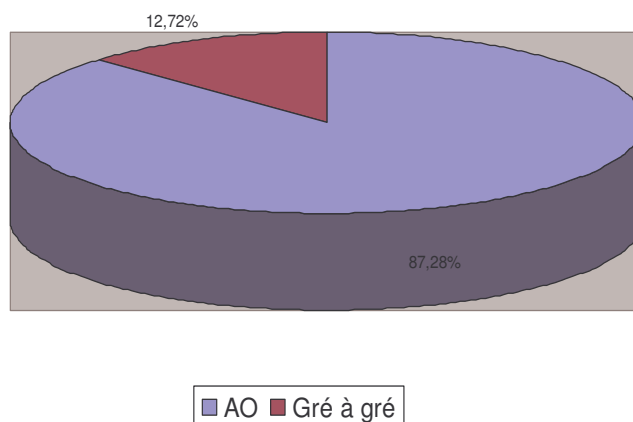
Au regard de ce tableau on réalise que la plus grande commande de l'année 2004 est de 6000 kg et la plupart des commandes ont été faites auprès du fournisseur LDI Belgique, soit 77,45% des commandes totales.

Tableau 7: Délais d'exécution des commandes de principe actif de chloroquine à l'UMPP en 2004.

Commandes 2004	sans la commande immédiate					
	Délai Contractuel de livraison (j)	Délai effectif de Livraison (j)	Délai de livraison/Délai contractuel (%)	Délai Contractuel de livraison (j)	Délai effectif de Livraison (j)	Délai de livraison/Délai contractuel (%)
1	60	206	343,33	60	206	343,33
2	28	59	210,71	28	59	210,71
3	10	21	210,00	10	21	210,00
4	14	31	221,43	14	31	221,43
5	1	8	800,00			
Total	113	325	-	112	317	-
Moyenne	22,6	65	287,61	28	79,25	283,04

Le délai moyen d'exécution des commandes de l'année 2004 est de 65 jours. Sans la commande immédiate ce délai est de 79, 25 jours. Il correspond à 2,8 fois le délai contractuel de livraison.

a. La gestion des acquisitions



Graphique 1 : Procédures d'achat de principe actif de chloroquine en 2004.

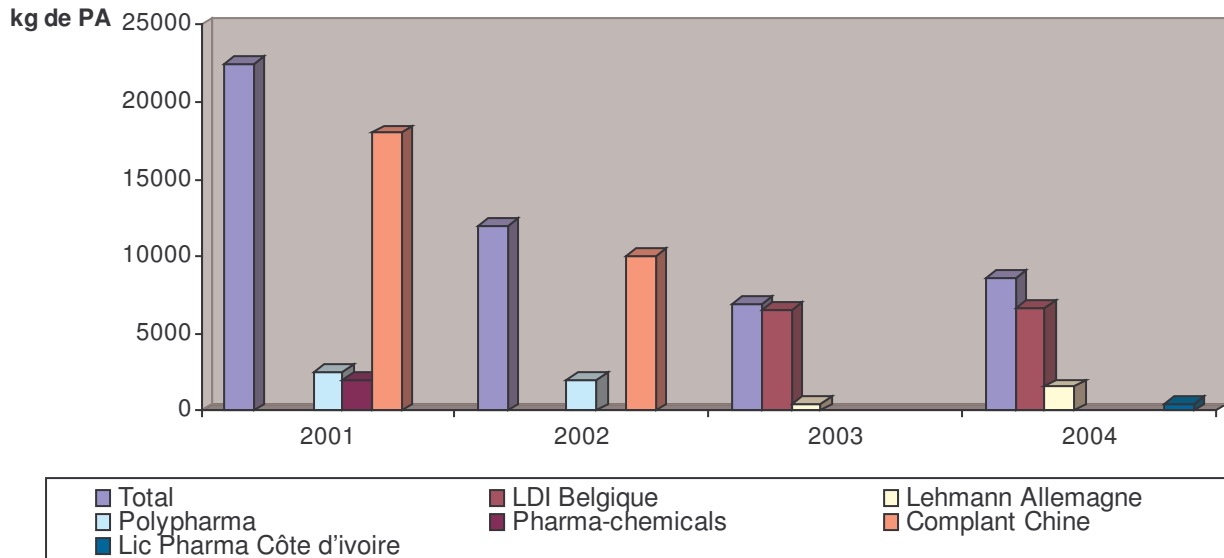
On remarque que la majeure partie des achats se fait par consultation.

b. Origine des fournisseurs de principes actifs de diphosphate de chloroquine de 2001 à 2004

Tableau 8 : Evolution des quantités achetées de 2001 à 2004 selon le fournisseur.

	2001		2002		2003		2004	
	Qté en kg	%	Qté en kg	%	Qté en kg	%	Qté en kg	%
LDI Belgique	0	0,00	0	0,00	6500	94,20	6700	77,46
Lehmann Allemagne	0	0,00	0	0,00	400	5,80	1550	17,92
Polypharma Allemagne	2500	11,11	2000	16,67	0	0,00	0	0,00
Pharma- chemicals	2000	8,89	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Complant Chine	18000	80,00	10000	83,33	0	0,00	0	0,00
Lic Pharma Côte d'ivoire	0	0,00	0	0,00	0	0,00	400	4,62
Total	22500	100	12000	100	6900	100	8650	100

c. comparaison des achats avec les années précédentes



Graphique 2 : Evolution des quantités achetées de 2001 à 2004 selon le fournisseur.

Le graphique montre bien la régression dans les achats de principes actifs dans la période 2001 à 2004.

2.2. La Production

a. Répartition de la production de chloroquine selon la période et les présentations :

Tableau 9: Programmation et réalisation de la production de chloroquine comprimés en film en 2004 à l'UMPP.

Période	Quantité programmée	Quantité réalisée	Taux de réalisation en %	Proportion de la quantité produite
Mars	1300000	1330000	102,31	7,89
Avril	2000000	1954000	97,70	11,59
Mai	6000000	5471000	91,18	32,44
Juin	4000000	4070000	101,75	24,13
Juillet	4000000	4040000	101,00	23,95
Août	0	0	-	-
Septembre	0	0	-	-
Octobre	0	0	-	-
Novembre	0	0	-	-
Total année	17300000	16865000	97,48	100

La quantité produite au mois de mai est la plus importante, suivie de celle du mois de juin.

Tableau 10: Programmation et réalisation de la production de chloroquine comprimés en PVC en 2004 à l'UMPP.

Période	Quantité programmée	Quantité réalisée	Taux de réalisation en %	Proportion de la quantité produite
Mars	1000000	1092000	109,20	9,02
Avril	0	0	-	-
Mai	3000000	3168000	105,60	26,18
Juin	4000000	4504000	112,60	37,22
Juillet	3000000	3336000	111,20	27,57
Août	0	0	-	-
Septembre	0	0	-	-
Octobre	0	0	-	-
Novembre	0	0	-	-
Total année	11000000	12100000	110,00	100

La meilleure réalisation a été faite au mois de juin correspondant à un taux de réalisation de 112,60.

Tableau 11 : Programmation et réalisation de la production de chloroquine sirop en 2004 à l'UMPP.

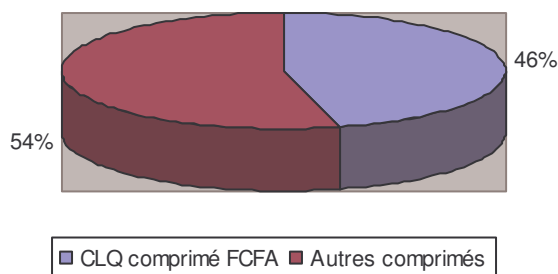
Période	Quantité programmée	Quantité réalisée	Taux de réalisation en %	Proportion de la quantité produite
Mars	0	0	-	
Avril	255000	259736	101,86	42,5
Mai	90000	91686	101,87	15
Juin	0	0	-	
Juillet	0	0	-	
Août	90000	91320	101,42	15
Septembre	0	0	-	
Octobre	0	0	-	
Novembre	120000	122480	102,06	20
Décembre	45000	46120	102,48	7,5
Total année		611342		100,00

La quantité la plus élevée est produite en avril.

b. Part de la chloroquine dans la production de l'usine :

Tableau 12 : Part de la chloroquine comprimé dans la production de l'UMPP en valeur et en quantités.

	Production globale comprimés	Production chloroquine comprimés	Chiffre d'affaires 2004
Nombre d'unités produites	58 696 600	28 965 000	-
Valeur en FCFA	475 470 474	217 267 500	1 044 700 700
% dans le chiffre d'affaires	41,75	20,79	100

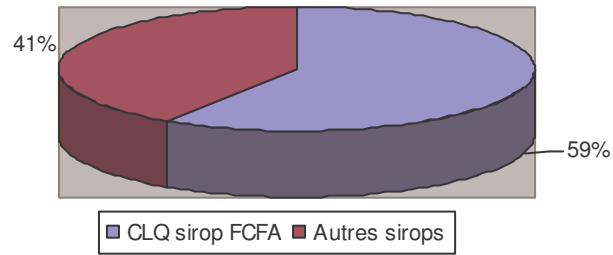


Graphique 3 : Proportion de la chloroquine comprimés dans la valeur de la production globale de comprimés.

Le graphique montre que la chloroquine occupe une part importante dans la valeur de la production globale de comprimés.

Tableau 13 : Part de la chloroquine sirop dans la production de l'UMPP en valeur et en quantités.

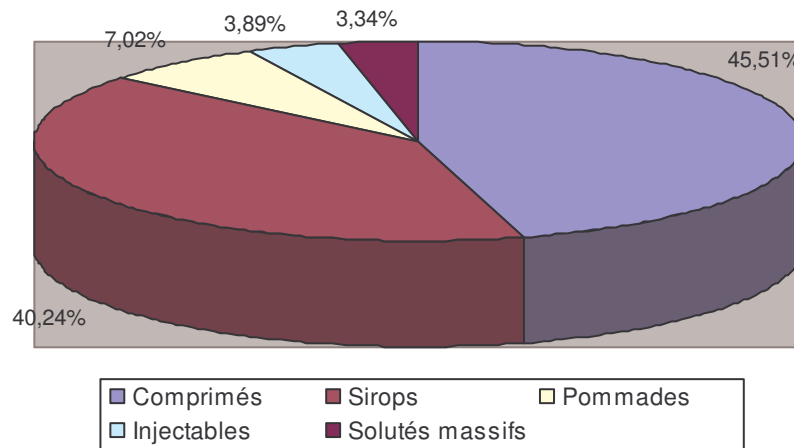
	Production globale sirops	Production chloroquine sirop	Chiffre d'affaire 2004
Nombre d'unités produites flacons	1037792	611 342	-
Valeur en FCFA	404 639 510	232 309 960	1 044 700 700
% dans le chiffre d'affaires	38,73	22,23	100



Graphique 4 : Proportion de la chloroquine sirop dans la valeur de la production globale de sirops.

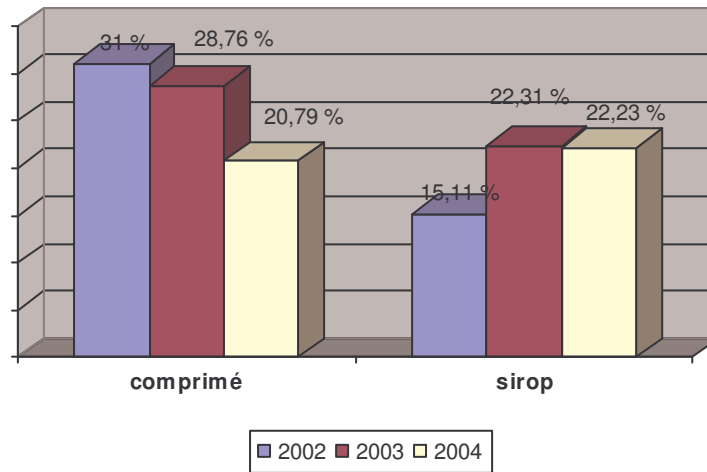
Comme pour la forme comprimé, la chloroquine sirop occupe une part importante dans la production globale des sirops en termes de valeur.

c. Le chiffre d'affaires et sa constitution par type de produits :



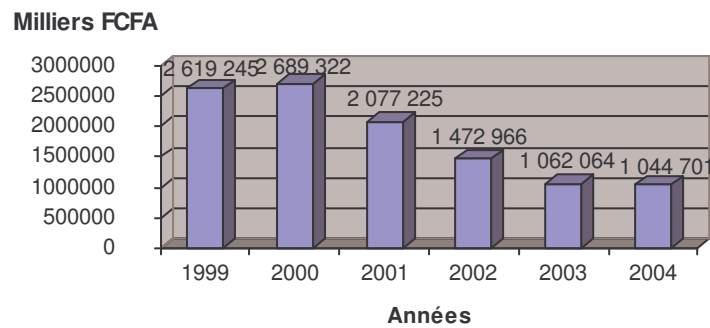
Graphique 5 : La décomposition du chiffre d'affaires entre produits.

d. Production de chloroquine de 2002 à 2004



Graphique 6: Evolution des proportions de chloroquine toutes formes produites en valeur de 2002 à 2004.

e. Evolution du chiffre d'affaires de l'UMPP de 1999 à 2004



Graphique 7: Evolution du chiffre d'affaires de l'UMPP de 1999 à 2004.

3. Contrôle de qualité

a. Prélèvement des échantillons en vue du contrôle de qualité

Tableau 14 : Nombres d'unités à prélever en vue d'un contrôle de qualité

Formes pharmaceutiques	Nombre d'échantillons	Nombre de prélèvements
Matières premières	1	++
Comprimés	2	2
Sirops	1	1

++ : plusieurs

Tableau 15: Résultats des contrôles de qualité des matières premières et produits finis des comprimés et sirops de chloroquine.

	n	Moyenne ± DS ou Moyenne (min, max)	%
Matières premières			
Caractères organoleptiques	17	Résultats conformes	
Acidité (pH)	17	3,87 ± 0,06	
	3,80	3,87 (3,80 ; 3,95)	41,2
	3,90		35,3
	3,95		23,5
Perte à la dessiccation en %	17	1,23 (0,51) 1,23 (0,69 ; 2,56)	
Dosage des MP en % du principe actif	17	99,77 ± 0,44 99,77 (99,16 ; 101,00)	
Dosage des métaux lourds	17	Résultats conformes	
Dosage de l'arsenic	17	Résultats conformes	
Produits finis comprimés			
Caractères organoleptiques	28	Résultats conformes	
Poids moyen des comprimés en g	28	0,186 ± 0,001 0,186 (0,184 ; 0,189)	
Temps de désagrégation en min	28	7,851 ± 0,926	
Dosage des comprimés en % du principe actif	28	97,548 ± 0,761 97,55 (96,60 ; 99,62)	
Produits finis sirops			
Caractères organoleptiques	34	Résultats conformes	
Dosage du sirop en % du principe actif	34	98,393 ± 1,117 98,39 (97,03 ; 101,20)	

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Approvisionnement

L'achat des matières premières et accessoires est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs. Pour cette réalisation l'usine possède un personnel compétant dont le chef de service est un pharmacien.

Pour l'année 2004, l'UMPP a effectué cinq 5 commandes de diphosphate de chloroquine. Parmi ces commandes seules deux sont des commandes express dues au retard accusé à la livraison d'une commande, la 3^{ème} commande est proposée par le fournisseur à titre de dépannage. Ceci nous donne un total de 8650 kg pour la réalisation du programme prévisionnel.

Deux commandes seulement ont fait l'objet de plusieurs consultations (12) parmi lesquelles dix soumissionnaires et sept dossiers conformes à la demande. Les cas de rejet de l'offre sont liés :

- au non-respect des procédures de soumission relatives aux clauses de l'offre (identification du soumissionnaire sur les enveloppes),
- à l'inadéquation entre les quantités proposées et les quantités demandées,
- à une différence observée dans la formulation du produit,
- à un prix non compétitif,

Parmi les dossiers conformes, certains cas requièrent l'obtention de renseignements complémentaires par les fournisseurs. Le choix du fournisseur se fait par méthode d'adjudication c'est à dire une mise en concurrence des

différents fournisseurs, ceci permettant de sélectionner le mieux disant (avis favorable pour toutes les conditions) et le moins disant (portant uniquement sur le prix).

Le recours à des appels d'offre dont le but est de réduire le coût d'achat des principes actifs est conforme à la politique de rationalisation des ressources financières limitées.

Les appels d'offres sont rendus publics et un cahier de charges détaillé est rendu à la disposition des soumissionnaires potentiels. Les offres complètes et validées sont réceptionnées par le service d'approvisionnement qui met les enveloppes à la disposition d'une commission de dépouillement. Le mieux disant a plus de chance d'être finalement retenu.

Toutes les commandes ont été exécutées de façon claire, précise et conforme au processus de commande, ceci dans le souci de satisfaire les besoins de l'usine. En plus à la livraison elles sont accompagnées d'un certificat d'analyse établi par le fournisseur.

Il ressort de l'analyse que sur les cinq entrées de diphosphate de chloroquine, trois ont été exécutées par LDI, correspondant à 77,45 % de la quantité totale contre 17,92 % pour Lehman et 4,63 % pour Lic Pharma.

Pour l'exécution de ces commandes, l'usine rencontre quelque fois des problèmes.

- de financier

La tension de la trésorerie (problèmes de fonds) entraîne :

- Un morcellement des commandes en périodicité ayant pour conséquence la répétition de commande d'un même produit, augmentation du coût financier.
- Acceptation des conditions du fournisseur (prix, délais, mode de paiement) qui aurait pu être autrement favorables.

- dans la réalisation

- Le facteur de la continentalité, constitue le problème primordial d'approvisionnement, entraîne un délai incertain de livraison.
- Pour la levée d'intention (autorisation d'importer des marchandises), dans certains cas l'usine se trouve dans l'obligation de demander au fournisseur de dégager le coût et fret pour permettre son obtention.
- Le contrôle par la COTECNA (pour l'obtention de l'attestation de vérification) des produits dont la valeur excède 3 millions entraîne un retard important pour la mise en FOB des produits.
- La diversité des produits à commander pose les problèmes d'harmonisation des livraisons, ceci amène l'usine à commander par voie aérienne avec comme conséquence les surcoûts engendrés.

L'analyse de l'origine des fournisseurs nous permet de suivre l'évolution des principaux partenaires de l'usine en matière de principes actifs. Le volume des importations diminue sur la période 2001 à 2004. Cette situation rend compte de la situation de l'usine caractérisée par une baisse constante des chiffres d'affaires comme cela ressortait dans le graphique 7.

Nous constatons également que l'essentiel des importations est fait auprès d'un fournisseur. En 2001 et 2002 respectivement 80 et 83,33% des importations de principes actifs sont faites auprès de Complant Chine alors qu'en 2003 et 2004 les proportions sont respectivement de 94,2% et 77,46% au compte de LDI Belgique.

La diversification des sources d'importation reste faible sur toute la période de référence, ce malgré le recours aux procédures d'appels d'offre pour l'approvisionnement en principes actifs.

L'usine applique un système d'achat qui utilise une certaine forme d'appel d'offres restreints avec sélection préalable, seuls les fournisseurs présélectionnés étaient invités à soumettre leur offre. L'usine doit par conséquent faire des efforts considérables pour chercher de nouveaux fournisseurs potentiels afin de maintenir la pression de la concurrence sur les fournisseurs établis qui ont déjà été présélectionnés.

En plus des procédures de sélection en place, il sied que le service d'approvisionnement surveille formellement les délais d'exécution des commandes, des livraisons partielles.

Il n'y a pas pour l'instant de producteurs locaux de principes actifs au Mali, ce qui rend l'usine entièrement tributaire des importations pour cet intrant capital.

2. Contrôle de qualité

Nous savons que l'objectif du contrôle analytique d'un médicament ou de certains de ses constituants est indispensable pour garantir que le médicament en question restera sûr et efficace pendant toute la durée de la validité proposée, c'est-à-dire pendant les phases de stockage ; de distribution et d'utilisation. Ce contrôle doit autant que possible être effectué selon les spécifications élaborées et validées lors de la mise au point du produit (fournies par la pharmacopée).

La différence des fondements d'analyse utilisés par l'UMPP et ceux de ces fournisseurs n'influence point la qualité du produit.

Toutes les matières premières, qu'elles soient principe actif ou adjuvants subissent un contrôle de qualité. L'analyse des adjuvants est d'une importance capitale avant toute fabrication car les contrôles en cours ou en fin de production ne servent qu'à établir la teneur en principe actif.

A l'UMPP, les analyses se font de façon quotidienne. Tous les essais et tests pour le contrôle des matières premières et des produits finis, ont été réalisés de façon

systematique. Les résultats se sont avérés conformes et aucune différence significative n'a été observée entre les programmes de production.

Pendant notre étude nous avons noté l'absence de contrôle sur les articles de conditionnement par manque d'équipements adéquats et une documentation pour la plupart très ancienne.

Nous avons aussi constaté l'absence d'étude de stabilité sur les produits finis, elle a été menée les premières années pour valider les délais de péremption, mais actuellement cette insuffisance est néanmoins compensée par l'analyse semestrielle des produits de l'échantillothèque.

Le laboratoire étant un outil performant doit être en perpétuelle évolution.

La libération des lots est assurée par le laboratoire dont le chef est le responsable de cette libération de lots. Cette attitude est conforme et correspond à l'indépendance du contrôle de qualité par rapport à la production, elle constitue en soi un facteur qui contribue à l'assurance qualité. En effet les produits finis ne sont pas libérés en vue d'une vente ou d'une distribution tant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante par le laboratoire.

L'usine doit évoluer et être capable de démontrer que toutes ses activités sont réalisées selon un processus de progrès continu, cadré sur des objectifs réalistes régulièrement actualisés. A ce titre elle doit viser le respect des normes pour les produits, le service, l'environnement, le laboratoire et envisager chaque fois que cela se justifie une certification.

1. Production

La production de diphosphate de chloroquine de l'année 2004 a été de 28965000 comprimés nus (16865000 comprimés film et 12100000 comprimés PVC) et de 611342 flacons de sirops.

Dans toute sa gamme le diphosphate de chloroquine est le produit occupant la part la plus importante tant en comprimés qu'en sirops. Dans la chaîne des

comprimés 54% de la valeur de la production des comprimés revient à la chloroquine et 59% de la valeur de production des sirops revient aux sirops de diphosphate de chloroquine.

Du point de vue chiffre d'affaires, les comprimés occupent la première place avec 45,51% puis les sirops 40,24%, les pommades 7,02%, les injectables 3,89%, enfin les solutés massifs 3,34%.

La valeur de la production prévue en 2004 était de 1 629 430 000 répartie en deux semestres mais malheureusement la valeur réelle de la production est de 970 786 335 d'où une différence de 658 643 665. Ceci est du à une mévente des produits (vente irrégulière) entraînant la non réalisation de certaines programmations du programme prévisionnel.

L'analyse de la production de diphosphate de chloroquine de 2002, 2003, 2004 montre que le taux de production des comprimés nus diminue d'année en année par contre pour celui des sirops nous constatons une augmentation de la valeur les deux premières années et une légère baisse en 2004.

L'évolution de l'enveloppe financière de l'entreprise connaît une baisse progressive avec un indice de régression de 22 à 29% par an dans la période 2000 à 2003 puis un redressement notoire entre 2003 et 2004 avec toutefois un indice de régression de moins de 2%.

Le volume d'activités régresse régulièrement d'année en année disproportionnellement à l'augmentation de la consommation pharmaceutique constatée au Mali.

Ce programme 2004 a souvent été exécuté avec des difficultés telles que :

- Souvent la rupture de matières premières et d'emballages dues au non respect des délais de livraison.
- L'aspect de la matière première, la chaîne des comprimés a eu des difficultés à la compression car la matière de diphosphate de chloroquine

Provenant de l'Inde avait une granulométrie plus importante que celle de la Chine, elle était aussi collante, conséquence plusieurs comprimés étaient défectueux.

- La vétusté des équipements et aussi la non performance de certains équipements restent des handicaps majeurs pour une augmentation notable de la production et un retard technologique très important.

Nous avons aussi relevé certaines insuffisances tant au niveau de la chaîne des comprimés qu'au niveau de la chaîne des sirops. Elles se résument à :

Au niveau de la chaîne des comprimés :

- ❖ Compte tenu de la faible capacité du mélangeur, le mélange humide se fait en deux entités identiques depuis la pesée des principes actifs et adjuvants. Ces parties sont ensuite lubrifiées ensemble dans une cuve qui constitue l'unique lot.
- ❖ La préparation du sucre (sirop 70%) et de l'empois d'amidon par la vapeur d'eau est faite sous pression non maîtrisable par les opérateurs alors qu'elle doit être faite sous une pression modérée afin d'éviter toute perte.
- ❖ Le temps de séchage des granulés est de 60 ± 2 °C pendant 4 heures, par faute de nanomètre électronique l'agent est obligé de suivre de temps en temps l'opération de séchage pour qu'il n'y ait pas de débordement de la pression.

Ces deux points mettent en évidence le problème thermique auquel l'usine est confrontée.

- ❖ Le calibrage se fait manuellement dans une cuve, ce qui fatigue les agents et pose un problème d'homogénéité du lot. Cet aspect dénote une non conformité aux bonnes pratiques de fabrication.

Au niveau de la chaîne des sirops:

- ❖ Au cours de la préparation du sirop simple, pour faciliter la dissolution du sucre et éviter un dépôt au fond de la marmite, il est alors nécessaire d'utiliser des mélangeurs électriques.
- ❖ Les capsules des flacons de sirop sont stérilisées par des rayons. Ils sont contenus en nombre assez important dans les plateaux, or la stérilisation se fait par contact direct, donc les capsules qui sont au fond des plateaux ne seront pas atteintes ou tout au plus le seront partiellement. Il est donc préférable non seulement de remuer périodiquement les capsules, mais aussi de diminuer considérablement leur nombre dans les plateaux.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au regard de ce travail nous avons décrit le processus de la production de diphosphate de chloroquine et les différents paramètres déterminant la qualité du produit.

L'objectif apporté par cette démarche réside dans l'examen des données montrant les acquis en matières premières, la technique de production et les données provenant des échantillons.

Nous pouvons dire que l'UMPP étant la seule entreprise pharmaceutique du pays fournit d'énormes efforts pour satisfaire les besoins nationaux en Médicaments Essentiels, malgré les difficultés qui s'aggravent de jours en jours.

Dans le cadre du contrôle de qualité, les paramètres qui ont été mesurés étaient d'une part les caractères organoleptiques, l'acidité, la perte à la dessiccation, le dosage des métaux lourds, le dosage de l'arsenic, le dosage du principe actif pour les matières premières et pour les comprimés d'autre part le poids moyen du comprimé, le temps de désagrégation, le dosage du principe actif. Pour les sirops deux paramètres ont été mesurés, notamment les caractères organoleptiques et le dosage du principe actif.

L'analyse des 85 échantillons provenant des matières premières et des produits finis (comprimés et sirops) a donné des résultats satisfaisants, à ce titre l'usine livre des produits de qualité acceptable.

Nous avons constaté que la conception des locaux, la vétusté du matériel de production et l'absence d'un programme de formation continue constituent des facteurs limitant le processus de production

Elle doit être encouragée et soutenue par l'état surtout dans la rénovation des matériels.

L'usine doit envisager de meilleures perspectives de développement dans son activité de production, en adéquation avec l'environnement épidémiologique et l'évolution de la thérapeutique antipaludéenne.

Plus particulièrement en anticipant sur le retrait progressif de la chloroquine et en tenant compte des nouveaux produits antipaludéens du schéma thérapeutique actuel.

Le programme d'ajustement structurel, le projet de modernisation de l'UMPP pour sa mise aux normes internationales de fabrication, et surtout les difficultés financières de cette entreprise ont conduit l'Etat à envisager la cession d'une partie du capital de l'UMPP aux opérateurs privés du secteur pharmaceutique.

Les objectifs visés par le gouvernement dans la création de cette nouvelle société d'économie mixte sont :

- a) Poursuivre et développer les activités de production pharmaceutiques dans les meilleures conditions scientifiques, techniques et économiques par la mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la réduction des coûts de production ;
- b) Développer les offres d'emploi sur le marché ;
- c) Assurer les ressources financières additionnelles pour le Trésor public.

Cette alternative est salubre pour l'usine à condition que les engagements soient respectés.

Nous formulons les recommandations suivantes :

1°) à l'UMPP :

Au niveau de la Production :

- Fournir les chaînes de production en équipements et appareils plus performants et sécurisants.
- Elargir la gamme de produits fabriqués par l'usine pour mieux répondre aux besoins nationaux en médicaments essentiels.

Au niveau de l'approvisionnement :

- Diversifier les sources d'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement par un renforcement des achats par appel d'offres.
- Instaurer un système de préqualification des fournisseurs de matières premières.

Au niveau du contrôle de qualité :

- Renforcer le personnel technique du laboratoire de contrôle de qualité par un pharmacien qualifié dans le domaine, lequel assurera la libération des lots.
- Intensifier sa collaboration avec le laboratoire national de santé.
- Avoir un manuel et une politique de qualité.

2°) Au Ministère de la Santé :

- Renforcer les capacités de production de l'usine et permettre expansion,
- Veiller à la mise en application des objectifs de la privatisation,
- Permettre une collaboration avec des unités de production de pays du Sud plus avancés, dans le but d'échanges scientifiques et d'approvisionnement en matières premières.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Anonyme.** Critères de qualité des produits pharmaceutiques Bamako UMPP P 184.
2. **Anonyme.** Annexe des critères de qualité des produits pharmaceutiques.
3. **Anonyme.** Etude de factibilité de l'UMPP, Bamako 1983.
4. **Anonyme.** Méthode d'analyses Pharmacopée chinoise 1990. (Translation by china national pharmaceutical foreign trade corps).
5. **Annuaire SLIS**
6. **Abdoullahi Chouaibou.** Etude de stabilité des comprimés dragéifiés d'oxytétracycline de l'UMPP. Thèse de Pharmacie, Bamako 2002.
7. **British Pharmacopei** 1980. Volume 1, P 102 – 103.
8. **Barato. G & Ugo. P.** Evaluation d'installation relative à la production des granules : exemple pratique dans l'industrie pharmaceutique. Labo – Pharma 1984.
9. **Décret** N° 09 – 299 / P – RM fixant les statuts de l'UMPP
10. **Loi** 01 N° 89 – 11 / AM – RM portant création de l'Usine Maliennne de Produits Pharmaceutiques.
11. **Dictionnaire Thérapeutique** 2003.
12. **Goodman & Gilman.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments 9^e édition.

13. **Hersan C.** Vade-mecum « assurance qualité » 3^e édition 1995. Paris Lavoisier p 252.
14. **J. P Giroud, G Mathé, G Meyniel.** Pharmacologie clinique " base de la thérapeutique" p 1096 - 1111.
15. **Kiger J L.** La garantie de la qualité dans l'industrie pharmaceutique par le contrôle des matières première. Sci tech Pharma 1975 p 575 - 582.
16. **Manuel** du programme d'assurance de la qualité des travaux de laboratoire de la direction des médicaments " Santé et bien être social " Canada février 1991.
17. **The Merck Index Tenth Edition.** An Encyclopedia of chemicals drugs and biological 1983 p 304 - 305.
18. **Ministère de la santé.** Politique pharmaceutique nationale Edition 2000.
19. **OMS** " Spécification pour le contrôle de qualité des préparations pharmaceutiques 2^{ème} édition de la pharmacopée internationale Genève 1967. p 120 - 121
20. **OMS** "Département Médicament Essentiels et politique pharmaceutique. E mail: gmp@who.ch
21. **Pourcelet Y.** " la granulation des solides " session formation continue ICPI Lyon mars 1988.

22. **Pharmacopée française** x^e édition 1983.
23. **Pharmacopée européenne** 1999.
24. **Tewa Tagne Patrice.** " Problématique de l'assurance qualité dans l'usine pharmaceutique cas de l'UMPP ". Thèse de pharmacie 1999.
25. **Pedro Rolin.** " Solubilité des constituants d'un mélange de poudre et qualité des granules obtenus". Thèse de pharmacie 1992 France.
26. **UMPP** "Norme de consommation de matières premières et adjuvant, fiche de composition du produit fini " novembre 2000.
27. **The United States Pharmacopoeia.** Twentieth revision p 136 - 137.
28. **Remed/OMS.** Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, étude analytique dans 3 pays: Cameroun, Madagascar, Tchad. Programme d'action pour les Médicaments Essentiels who/ DAP / 1995.