

Ministère de l'Enseignement Supérieure
et de la Recherche scientifique

Université de Bamako



Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie



Année Universitaire 2010/2011

République du Mali

Un Peuple – **Un But** – **Une Foi**



Thèse N°...../2011

THESE

CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DANS SEPT (07) REGIONS ADMINISTRATIVES DU MALI ET LE DISTRICT DE BAMAKO : OPERATIONNALISATION DES KITS MINILABS

Présentée et soutenue publiquement le 07/07/2011

Devant

la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par

Monsieur Ousmane Issa SIDIBE

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

JURY

Président :

Pr Gaoussou KANOUTE

Membres:

Dr Moussa SANOGO

Dr Djibril Tamba KONATE

Directeur de thèse :

Pr Benoît Yaranga KOUMARE

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA-PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : BOUBACAR TRAORE-MAITRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR : IBRAHIM I. MAIGA-MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : IDRISSE AHMADOU CISSE-MAITRE ASSISTANT

AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL-CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédi Traumatologie-Secourisme
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obsétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obsétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	O.R.L.
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L.
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie-Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie /Réanimation
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obsétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obsétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Samba Karim TIMBO	O.R.L.
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obsétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie -Réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	O.R.L.

Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA
 Mr Birama TOGOLA
 Mr Bréhima COULIBALY
 Mr Adama Konaba KOITA
 Mr Adégné TOGO
 Mr Lassana KANTE
 Mr Mamby KEITA
 Mr Hamady TRAORE
 Mme KEITA Fatoumata SYLLA
 Mr Drissa KANIKOMO
 Mme Kadidia SINGARE
 Mr Nouhoum DIANI
 Mr Aladji Seïdou DEMBELE
 Mr Ibrahima TEGUETE
 Mr Youssouf TRAORE
 Mr Lamime Mamadou DIAKITE
 Mrme Fadima Koréïssy TALL
 Mr Mohamed KEITA
 Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE
 Mr Yacaria
 Mr Seydou
 Mr Tioukany THERA
 Mr Oumar DIALLO
 Mr Boubacar BA
 Mme Assiatou SIMAGA
 Mr Seydou BAKAYOKO
 Mr Sidi Mohamed COULIBALY
 Mr Adama GUINDO
 Mme Fatima KONANDJI
 Mr Hamidou Baba SACKO
 Mr Siaka SOUMAORO
 Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE
 Mr Drissa TRAORE
 Mr Bakary Tientigui DEMBELE
 Mr Koniba KEITA
 Mr Sidiki KEITA
 Mr Soumaïla KEITA
 Mr Alhassane TRAORE

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Pédiatrique
 Odonto-Stomatologie
 Ophtalmologie
 Neuro Chirurgie
 O.R.L
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Gynécologie/Obsétrique
 Gynécologie/Obsétrique
 Urologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 COULIBALY Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Thoracique et CardioVasculaire
 Gynécologie
 Neurochirurgie
 Odontostomatologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Amadou DIALLO
 Mr Moussa HARAMA
 Mr Ogobara DOUMBO
 Mr Yénimégué Albert DEMBELE
 Mr Anatole TOUNKARA
 Mr Bakary M. CISSE
 Mr Abdourahamane S. MAIGA
 Mr Adama DIARRA
 Mr Mamadou KONE
 Mr Sékou F.M. TRAORE
 Mr Ibrahim I. MAIGA

Biologie
 Chimie Organique
 Parasitologie-Mycologie
 Chimie Organique
 Immunologie
 Biochimie
 Parasitologie
 Physiologie
 Physiologie
 Entomologie Médicale
 Bactériologie-Virologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Mahamadou A A
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Mouctar DIALLO
Mr Djibril SANGARE
Mr Boubacar TRAORE
Mr Mounirou BABY
Mr Guimogo DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Lassana DOUMBIA
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Cheik Bougadari TRAORE
Mr Souleymane DIALLO
Mr Bouréma KOURIBA

Histoembryologie
Bactériologie-Virologie
Parasitologie **Chef de D.E.R.**
Biologie
Malacologie, Biologie Animale
Bactériologie-Virologie
Parasitologie-Mycologie
Biophysique
Biologie Parasitologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Parasitologie-Mycologie
Hématologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie
Chimie Organique
Entomologie Moléculaire Médicale
Anatomie-Pathologie
Bactériologie-Virologie
Immunologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou DIAKITE
Mr Bakarou KAMATE
Mr Bakary MAIGA
Mr Bokary Y. SACKO

Immunologie-Génétiq
Anatomie-Pathologie
Immunologie
Biochimie

4. ASSISTANTS

Mr Mamadou BA
Mr Moussa FANE
Mr Blaise DACKOUCO
Mr Aldiouma GUINDO
Mr Boubacar Ali TOURE
Mr Issa KONATE
Mr Moussa KONE
Mr Hama Abdoulaye DIALLO
Mr Seydina Aboubacar Samba DIAKITE
Mr Mamoudou MAIGA
Mr Samba Adama SANGARE
Mr Oumar GUINDO
Mr Seydou Sassou COULIBALY
Mr Harouna BAMB
Mr Sidi Boula SISSOKO
Mr Bréhima DIAKITE
Mr Yaya KASSOUCO
Mme Safiatou NIARE
Mr Abdoulaye KONE
Mr Bamodi SIMAGA
Mr Klétigui Casmir DEMBELE
Mr Yaya GOITA

Biologie, Parasitologie Entomologie
Parasitologie Entomologie
Chimie Analytique
Hématologie
Hématologie
Chimie Organique
Chimie Organique
Immunologie
Immunologie
Bactériologie
Bactériologie
Biochimie
Biochimie
Anatomie Pathologie
Hysto-Embryologie
Génétiq
Génétiq
Parasitologie
Parasitologie
Physiologie
Biochimie Clinique
Biochimie Clinique

D.E.R DE MEDECINE ET SPECIALISTES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie, Chef de D.E.R.

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Mahamadou GUINDO	Radiologie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Ptisiologie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ilo Bella DIALLO	Cardiologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie

Mr Abdoul Aziz DIAKITE
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO
Mr Salia COULIBALY
Mr Ichaka MENTA
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Japhet Pobanou THERA

Pédiatrie
Pneumologie
Radiologie
Cardiologie
Cardiologie
Médecine Légale/Ophtalmologie

4. ASSISTANTS

Mr Drissa TRAORE

Anatomie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie Analytique
Pharmacie Chimique
Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO
Mr Alou KEITA
Mr Benoît Yaranga KOUMARE
Mr Ababakar I. MAIGA
Mme Rokia SANOGO
Mr Saïbou MAIGA

Matières Médicales
Galénique
Chimie Analytique
Toxicologie
Pharmacognosie
Législation

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE
Mr Ousmane KOITA
Mr Yaya COULIBALY
Mr Abdoulaye DJIMDE
Mr Sékou BAH
Mr Loséni BENGALY

Galénique
Parasitologie Moléculaire
Législation
Microbiologie-Immunologie
Pharmacologie
Pharmacie Hospitalière

4. ASSISTANTS

Mr Aboubacar Alassane Oumar
Mr Sanou Khô COULIBALY
Mr Tidiane DIALLO
Mr Bourama TRAORE
Mr Issa COULIBALY
Mr Mahamadou TANDIA
Mr Madani MARIKO
Mr Mody CISSE
Mr Ousmane DEMBELE
Mr Hamma Boubacar MAIGA
Mr Bacary Moussa CISSE
Mr Adama DENOUE
Mr Mahamane HAIDARA
Mr Hamadoun Abba TOURE
Mr Balla Fatoma COULIBALY

Pharmacologie Clinique
Toxicologie
Toxicologie
Législation
Gestion
Chimie Analytique
Chimie Analytique
Chimie Thérapeutique
Chimie Thérapeutique
Galénique
Galénique
Pharmacognosie
Pharmacognosie
Bromatologie
Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou Soukalo TRAORE	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Jean TESTA	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Akory Ag IKNANE	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médecine
Mme Fanta SANGHO	Santé Communautaire

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Zoureïbou MAIGA	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléyman GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr. Lamine GAYE	Physiologie
Pr. Pascal BONNABRY	Pharmacie Hospitalière

DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce présent travail à mes chers parents qui m'ont quitté.

A la mémoire de ma mère Feue Mankoura KONE,

Du peu de temps que nous avons passé ensemble ta chaleur maternelle, ton affection, ton instinct de mère me manque aujourd'hui.

Tu n'as pu être témoin de ce moment inoubliable de ma vie.

Ce travail est le fruit des années de sacrifices et de privations.

Ce sera pour toi un jour particulier, car l'arbre que tu as planté depuis tant d'années va enfin porter ces fruits. Sache maman que je t'aime.

Que ton âme repose en paix. Amina !

Amour profond.

A la mémoire de mon père Feu Issa SIDIBE,

Je te remercie papa pour l'aide que tu n'as cessé de m'apporter et pour les valeurs de courage et de persévérance que tu nous as inculqué.

Ce travail représente pour moi le fruit de ta générosité. Que ton âme repose en paix .Amina !

Amour profond !

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit d'une collaboration exemplaire et d'une volonté scientifique manifeste et commune, donc nécessite plus que des remerciements à l'endroit de tous ceux qui ont directement ou indirectement contribué à sa réalisation.

Mes vifs remerciements a :

DIEU le tout puissant,

Le Clément, le Miséricordieux et son prophète Mohamed (PSL) de m'avoir accorder la santé et les capacités nécessaires pour mener à bien ce travail.

Gloire à DIEU le plus haut des cieux.

USAID/USP,

Cette étude à reçu l'appui financier de l'USAID (valeur des kits et le coût des mesures d'accompagnement sont estimés à près de 5 millions de francs CFA par région dont 4/5 du budget pris en charge par l'USAID dans le cadre d'un contrat d'assistance signé entre la pharmacopée américaine et le Laboratoire National de la Santé soit une valeur de 40 millions de francs CFA)

Mon tonton Oumar SIDIBE,

Très cher tonton, je ne cesserai jamais de te remercier pour ta sagesse, ton honnêteté et ta grande générosité. Tu as été plus qu'un oncle pour moi, merci pour tous les sacrifices consentis à mon encadrement, et pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Que Dieu te prête longue vie pour qu'on puisse cheminer ensemble le chemin de la réussite. Que le seigneur t'apporte santé, bonheur et longévité.

Mes Oncles,

Yacouba SIDIBE, Broulaye SIDIBE, Karim Fofana, Tiéman OUATARA.

Que ce travail vous comble de joie et de fierté.

Mes Tantes,

**Kinsa SIDIBE, Kadia SIDIBE, Assetou SIDIBE, Sali SIDIBE, Alamako SIDIBE
Mamou SIDIBE et Molobale DIALLO.**

Que ce travail soit une source intarissable de nos liens fraternels et familiaux.

Sincère affection

Mes frères et sœurs,

Abdoulaye SIDIBE, Bintou SIDIBE, et Youssouf SIDIBE.

Je sais la fierté que vous affichez à mon égard, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels.

Mes cousins et cousines :

**Mohamed SIDIBE, Seydou SIDIBE, Moussa SIDIBE, Solomane SIDIBE, Issa
SIDIBE, Bréhima SIDIBE, Raphan SIDIBE, Mandé SIDIBE, Brourama DIAWARA,
Blamady DIAWARA, Niamey DIAWARA, Diakaria SIDIBE, Fatoumata SIDIBE
Namita SIDIBE et Yacouba DIAKITE.**

Que ce travail soit pour nous un moteur de consolidation du lien de sang qui nous unit. Que le courage et l'abnégation soient votre arme de bataille dans cette vie.

Mes camarades de la promotion Pr Massa SANOGO à la FMPOS

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.

**Mes amis particulièrement : Mahamane DICKO, Tiémoko DIAKITE, Vincent
SANOGO, Zié Drissa OUARTARA, Alpha DICKO, Yaya KOUYATE, Mohamed
KONTA, Bassidi BERTHE, Madou DIARRA, Ousmane Yeli CISSOKO et Mady
CAMARA.**

Ces phrases ne peuvent pas exprimer avec profondeur ce qui nous lie mais en ce jour solennel permettez-moi de vous remercier pour votre sincère attachement et puisse notre amitié rester toujours fidèle.

Dr Boubacar RICHARD et sa famille,

Pour toute la formation que j'ai reçue dans votre pharmacie, ceci n'a pas de prix. Merci pour vos encouragements, votre volonté à apprendre aux autres et vos engagements à l'égard des étudiants en Pharmacie et des jeunes pharmaciens. Tu es pour moi un grand frère. Tu n'as ménagé aucun effort pour m'encourager et m'aider. Ce travail est le tien, vois en cela l'humble expression de ma reconnaissance.

Dr Karim TEMBELY et sa famille,

Les conseils et les encouragements que j'ai reçus de vous m'ont toujours redynamisé au cours de ce travail, recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Nouhoum DIJGUIBA et sa famille,

Vos conseils, vos encouragements, votre soutien tant moral que matériel ne m'ont jamais fait défaut. Ce modeste travail est le vôtre.

Tout le personnel du Laboratoire National de la Santé, particulièrement le service contrôle de qualité des médicaments.

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

Tout le personnel de l'officine Fatoumata SIDIBE,

Vos conseils et vos suggestions ont été d'un apport considérable pour la réalisation de ce travail.

Mes compatriotes de l'ARWES,

Un merci cordial du plus profond de moi-même.

Aux Enseignants de la FMPOS,

Vous avez contribué à notre formation en nous dispensant des enseignements de haut niveau, nous vous en serons toujours reconnaissants.

Merci pour ceux qui ont de près où de loin contribuer à la réalisation de ce travail.

**HOMMAGE AUX
MEMBRES DU
JURY**

A notre Maître et Président du Jury :

- **Professeur Gaoussou KANOUE**

Professeur titulaire de Chimie Analytique à la FMPOS,

Directeur de l'Institut Supérieur de Formation et de Recherche Appliquée,

Ancien Directeur du Cabinet du ministre de la Santé,

Ancien Maître de conférences à l'Université de Paris XI,

Ancien Directeur Général de l'hôpital du Point G,

Ancien Directeur Général du Laboratoire National de la Santé,

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé,

Chevalier des palmes académiques de l'ordre international du CAMES.

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un maître respectable et admiré.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge :

- **Dr Moussa SANOGO**

**Pharmacien, Spécialiste en Santé publique et Gestion des services de santé,
Doctorant PhD et Associé de recherche à la faculté de Médecine de
l'Université de Montréal au Canada,
Consultant Expert Cedeao (Gestion des Services de Santé et Politiques
pharmaceutiques),
Ancien chef du département Administration et du personnel (LNS).**

Cher maître,

Nous sommes rassurés de vous compter parmi les membres de ce jury. Nous avons été marqués par vos immenses qualités tant intellectuelles que sociales, votre abord facile et votre souci pour le travail bien fait.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.

A notre Maître et Juge :

- **Dr Djibril Tamba KONATE**

Pharmacien-Toxicologue,

**Responsable de service contrôle qualité des médicaments au Laboratoire
Nationale de la Santé (LNS).**

Cher maître,

Votre sagesse, votre qualité humaine, votre rigueur scientifique, vos qualités de bon enseignant font de vous un maître respecté et admiré.

Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable dans la réalisation de ce document.

Nous vous assurons de notre respect et de notre profonde gratitude.

A notre maître et directeur de thèse :

- **Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

Maitre de conférences de chimie analytique à la FMPOS,

Directeur Général du Laboratoire National de la Santé,

Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle des médicaments,

**Expert en Pharmacie galénique/ Analyse des médicaments vétérinaires au prés
de l'UEMOA.**

Cher maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous pour nous proposer ce travail. Nous avons vite apprécié vos qualités scientifiques et humaines. Ces qualités associées à votre simplicité et votre générosité font de vous un directeur exemplaire.

Vous avez cultivé en nous l'esprit d'équipe, le dévouement, l'endurance et la persévérance; des qualités qui nous aideront dans les combats futurs. Nous sommes très honorés d'être parmi vos élèves.

Soyez rassuré cher maître de notre profond attachement et de notre entière confiance.

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	5
II.	Généralités	9
1.	Le paludisme	9
1.1.	Définition	9
1.2.	La prise en charge du paludisme au MALI.....	9
1.2.1.	Le traitement du paludisme simple par PNLP.....	9
1.2.2.	Le traitement du paludisme grave et compliqué par PNLP	9
2.	Les médicaments antipaludiques.....	10
2.1.	Considérations générales.....	10
2.1.1.	Définition générale des médicaments	10
2.1.2.	Catégories des médicaments	10
2.1.3.	Médicaments génériques	10
2.1.4.	Médicaments essentiel	11
2.1.5.	Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure.....	11
2.1.5.1.	Définition.....	11
2.1.5.2.	La contrefaçon et le marché des médicaments	11
2.1.6.	Les Médicaments Pré –qualifiés	12
2.1.7.	La Péremption et la Dégradation des Médicaments.....	13
2.1.7.1.	Péremption des Médicaments	13
2.1.7.2.	Dégradation des Médicaments	13
2.1.8.	Stabilité et durée de vie des Médicaments.....	14
2.2.	Considérations générales des antipaludiques.....	14
2.2.1.	Définition des antipaludiques.....	14
2.2.2.	Historique des antipaludiques	14
2.2.3.	Classification des antipaludiques.....	15
2.2.3.1.	Schizonticides tissulaires.....	15
2.2.3.2.	Schizonticides sanguins.....	15
2.2.3.3.	Gamétocides.....	15
2.2.3.4.	Les sporontocides.....	15
2.3.	Les différents antipaludiques	15
2.3.1.	La Quinine et ses dérivés.....	15
2.3.2.	Les dérivés 4-aminoquinoléines.....	16
2.3.3.	Les dérivés 8-aminoquinoléines.....	17
2.3.4.	L'artémisinine et ses dérivés :	17
2.3.5.	Autres antipaludiques	19
2.3.5.1.	Les aminoalcools	19
2.3.5.2.	Les antifoliques	20
2.3.5.3.	Les antifoliniques	20
3.	Généralités sur le contrôle de qualité des médicaments.....	21
3.1.	Contrôle de qualité et Assurance qualité	21
3.2.	Caractéristiques des médicaments.....	22
4.	Méthodes générales d'analyse des médicaments.....	23
4.1.	Contrôle de l'étiquette	23
4.2.	Contrôle des comprimés.....	24
4.2.1.	Caractères organoleptiques.....	24
4.2.2.	Test d'uniformité de poids	25

4.2.3.	Test de délitement	25
4.3.	Analyses qualitative et quantitative.....	26
5.	Chromatographie sur couche mince (CCM)	26
5.1.	Définition	26
5.2.	Principe	27
5.3.	Choix du système	27
5.4.	Choix de la phase stationnaire	27
5.5.	Choix de la phase mobile	28
5.6.	Rapport frontal et avantages de la CCM	28
III.	Méthodologie	30
1.	Cadre de l'étude	30
2.	Durée et type d'étude	32
3.	Echantillonnage.....	32
4.	Matériel utilisé.....	33
4.1.	Les petits matériels:	33
4.2.	Réactifs :	34
4.3.	Appareillage.....	34
5.	Méthodes utilisées	35
6.	Traitement, Analyse et Interprétation des données	36
IV.	Résultats	38
1.	Echantillonnage.....	38
2.	Inspection physique et visuelle	41
3.	Test de désagrégation	41
4.	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	41
V.	Commentaires et Discussion.....	48
VI.	Conclusion et Perspectives	52
VII.	Recommandations.....	54
VIII.	Références bibliographiques	56

ANNEXES (la liste des figures et tableaux ; études des cas ; fiche de collecte des échantillons ; fiche signalétique et résumé ; serment Galien)

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CCM** : Chromatographie sur Couche Mince
- CPG** : Chromatographie en Phase Gazeuse
- CSCOM** : Centre de Santé Communautaire
- CSRéf** : Centre de Santé de Référence
- CTA** : Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- DPM** : Direction de la Pharmacie et du Médicament
- DRC** : Dépôt Répartiteur du Cercle
- EPST** : Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique
- G6PD**: Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase
- GPHF**: Global Pharma Health Fund
- HPLC** : Chromatographie en Phase Liquide à haute Performance
- LNS** : Laboratoire National de la Santé
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PNLP** : Programme National de Lutte contre le Paludisme
- PPM** : Pharmacie Populaire du Mali
- RF** : Facteur de Rétention
- SE** : solution essai
- SP** : Sulfadoxine/ Pyriméthamine
- ST** : Solution Témoin
- UV** : Ultra-violet

INTRODUCTION

I. Introduction

L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques a donné la définition suivante de la qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé: « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit» [16].

Or, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées [3]. Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler [28, 1].

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.

Nombreux pays en développement ne disposent pas d'industries pharmaceutiques bien établies et dépendent principalement des importations d'autres pays. Bien souvent, ces pays ne sont pas dotés de bons systèmes d'assurance qualité et risquent dès lors, d'être approvisionnés avec des produits de mauvaise qualité, ce qui accroît les menaces pour la santé des citoyens. En conséquence, il est nécessaire de mettre au point, d'urgence, des méthodes accessibles et sûres pour faire en sorte que, les produits fabriqués localement que ceux importés correspondent aux normes prescrites et soient sans risque pour le consommateur.

Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité.

Selon l'OMS, le paludisme affecte environ 250 millions de personnes par an et en tue un million, essentiellement des enfants africains de moins de cinq ans [20].

L'Afrique est le continent le plus touché avec 85% des 250 millions des cas annuels de paludisme enregistrés dans le monde [20].

Au Mali, le paludisme est responsable de 13% de mortalité et de 15,6% de morbidité[23]. Il est responsable de 37, 5% des motifs de consultation dans les services de santé [23]. Il représente la première cause de décès des enfants de moins de 5 ans et la première cause d'anémie chez les femmes enceintes [20].

Les pertes économiques dues au paludisme pour l'Afrique ont été estimées à US \$ 12 milliards pour la seule année 2000. Ce qui fait de cette maladie un véritable fléau qui freine le développement du continent [20].

Le Mali a aussi souscrit à la déclaration dite d'Abuja (25 avril 2000) et aux Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD), qui réaffirment l'engagement de la communauté internationale à agir ensemble pour réduire la mortalité et la morbidité dues au paludisme pour la réduction de la pauvreté [20].

Mais c'est surtout devant le constat de la multiplication des foyers de résistance à la chloroquine que le traitement connaîtra des changements importants. La chloroquine laissera place aux dérivés d'Artémisinine combinées à d'autres molécules efficaces, Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) [20].

Concernant le traitement antipaludique efficace, il suggère des antipaludiques de bonne qualité. Cependant, notre travail aura pour but d'effectuer le contrôle de qualité des médicaments antipaludiques sur le terrain.

Ces études porteront sur : la qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du Mali (**Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao et Tombouctou**) et le district de Bamako.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui s'intitule, **Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du Mali et le district de Bamako : Opérationnalisation des kits Minilabs** dont les objectifs sont les suivants :

Objectif général

- ✓ Contrôler la qualité des médicaments antipaludiques.

Objectifs spécifiques

- ✓ Déterminer le taux de non conformité des médicaments antipaludiques.
- ✓ Déterminer les paramètres impliqués dans la non conformité.
- ✓ Déterminer le taux de non conformité par source de détention.

GENERALITES

II. Généralités

1. Le paludisme

1.1. Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante. Il est dû à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'une des espèces plasmodiales inféodées à l'homme. Ces parasites sont transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anopheles* [6].

1.2. La prise en charge du paludisme au MALI

Il est essentiellement basé sur la chimie, avec la chimioprophylaxie et chimiothérapie qui utilisent les médicaments antipaludiques seuls ou en association. Mais leur choix est fonction de la tolérance et de la pharmacorésistance [8].

1.2.1. Le traitement du paludisme simple par PNLP

La combinaison Artésunate + Amodiaquine (AS + AQ) et la combinaison Artéméther + Lumefantrine (AT + LU) sont retenues pour le traitement du paludisme simple, sur la base des résultats de recherches effectuées par le MRTC/DEAP sur les monothérapies et les combinaisons thérapeutiques [20].

Les CTA sont utilisées par le personnel de santé à tous les niveaux pour traiter les cas de paludisme simple

1.2.2. Le traitement du paludisme grave et compliqué par PNLP

La quinine sera utilisée pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. Ces cas seront pris en charge après confirmation par le personnel de santé [20].

Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave et doit être traité avec la quinine. L'artéméther injectable peut être utilisé en cas d'intolérance à la quinine [4].

2. Les médicaments antipaludiques

2.1. Considérations générales

2.1.1. Définition générale des médicaments

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension on le considère comme 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 une fonction organique [18].

2.1.2. Catégories des médicaments

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

- Médicament magistral

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale [18].

- Médicament officinal

Il s'agit d'une préparation dont la composition et le mode de préparation sont inscrits dans la pharmacopée ou dans un formulaire national [18].

- Médicament de spécialité

C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis au marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines [18].

2.1.3. Médicaments génériques

C'est une copie d'un médicament original, utilisé dans la plupart des pays pendant une durée suffisante pour que les brevets de propriété industrielle de sa molécule soient tombés dans le domaine public. Bref c'est une copie légale. Ils sont souvent fabriqués par des petites structures, avec des frais généraux réduits et une absence de dépenses de recherche et de promotion, c'est pourquoi ils ont un prix réduit dans lequel le coût des matières premières devient le facteur prédominant [21].

2.1.4. Médicaments essentiel

«Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme thérapeutique appropriée» [34].

2.1.5. Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure

2.1.5.1. Définition

Les médicaments de qualité inférieure sont des produits dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient. La qualité inférieure peut être le résultat d'une négligence, d'une erreur humaine, de ressources humaines et financières insuffisantes ou d'une contrefaçon [25].

Selon l'OMS, un médicament contrefait est : « un produit étiqueté frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou son origine. La contrefaçon peut concerner aussi bien des produits de marque que des produits génériques. Ces produits peuvent contenir des principes actifs authentiques mais avec un emballage imité, d'autres principes actifs, aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante » [27].

Le problème des médicaments contrefaits s'inscrit dans le cadre plus large des produits pharmaceutiques de qualité inférieure. La différence tient à ce qu'ils soient étiquetés frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source.

Dans les pays plus riches, la contrefaçon concerne le plus souvent des médicaments coûteux tels que les hormones, les corticoïdes et les antihistaminiques. Dans les pays en développement, les médicaments qui font le plus souvent l'objet de contrefaçons sont ceux qu'on utilise contre des affections potentiellement mortelles comme le paludisme, la tuberculose et le VIH/SIDA [25].

2.1.5.2. La contrefaçon et le marché des médicaments

Les contrefaçons représentent 10% du marché mondial des médicaments et les recettes mondiales de la vente des médicaments contrefaits et de qualité inférieure

atteignent plus de US \$32 milliards par an. La Food and Drug Administration (FDA), autorité sanitaire américaine, estime que 25% des médicaments consommés dans les pays les plus pauvres sont des faux et ont une réduction de prix de 45%. Ces pays pauvres sont ceux de l'Afrique, Asie et Amérique du sud. [25]

2.1.6. Les Médicaments Pré –qualifiés

Le programme de pré- qualification des Nations Unies est un plan d'action visant à élargir l'accès aux médicaments des personnes atteintes par le VIH/SIDA, la Tuberculose ou le Paludisme et d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments dans toute la chaîne de fabrication et de distribution [32].

C'est l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui gère et organise ce projet pour le compte des Nations Unies. Elle lui sert donc de support technique et scientifique en garantissant les normes et standards internationaux qu'on utilise pour l'évaluation, l'inspection et le contrôle [32].

Ainsi un Médicament Pré- qualifié est celui dont le fabricant et lui-même font partie de façon permanente du programme de pré- qualification de l'OMS.

Les objectifs de la pré-qualification [32]:

- Proposer une liste de produits et de fabricants, pré-qualifiés dont la qualité et l'efficacité ont été évaluées, inspectées et contrôlées selon des standards internationaux.
- Apporter l'assurance que des normes de qualité internationales ont été appliquées à toutes les étapes de la pré-qualification.
- Accélérer l'accès à des médicaments de qualité.
- Assurer le suivi permanent des produits et des fabricants et leur requalification périodique ainsi que la mise à jour des informations et la prise en compte des variations.

- Développer les possibilités locales de production ainsi que les capacités des autorités nationales de réglementation, à assurer l'évaluation, l'inspection et le contrôle selon des normes de qualité reconnues internationalement.

2.1.7. La Péremption et la Dégradation des Médicaments

2.1.7.1. Péremption des Médicaments

Définition : La Péremption est un état de destruction partielle ou totale de l'activité d'un médicament un certain temps après sa préparation [29].

- **Délai ou Date de Péremption :** C'est un temps ou une période au cours de laquelle un médicament est supposé perdre une quantité raisonnable et permise de son activité [29]. Cette date n'indique pas nécessairement que le médicament n'est plus stable après cette période, mais que le médicament est encore utilisable à la date indiquée. Elle doit toujours et obligatoirement figurée à l'emballage extérieur des spécialités pharmaceutiques, et généralement on la formule en termes de mois et d'années [30].

- **Détermination de la Date de Péremption :** Elle s'effectue à partir des études de dégradation accélérée et des études de stabilité en temps réel [30]. La dégradation ou vieillissement accéléré consisté à remplacer le facteur temps par la température en se basant sur la règle empirique qui stipule que, la vitesse de réaction double à chaque élévation de température de 10°C [29].

- **Médicament périmé :** est celui qui est supposé avoir perdu plus que la quantité raisonnable et permise de son activité [29]. En règle générale, c'est un médicament dont le titre initial en principe actif a diminué de 10%. Ce chiffre étant défini par consensus international, peut être réduit à 5%, et parfois moins, lorsque les produits de dégradation sont très toxiques (cas des tétracyclines) ou lorsque la marge thérapeutique est étroite (cas des anticancéreux, théophylline, digoxine,...) [30].

2.1.7.2. Dégradation des Médicaments

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients ; elle est fonction des caractéristiques physicochimiques de ces constituants et des conditions de conservation [30].

Les principaux processus de dégradation sont l'hydrolyse, l'oxydation et la photo dégradation. Par conséquent, les facteurs responsables de la dégradation des médicaments sont l'oxygène, l'eau, la lumière et la température (une augmentation de la température entraîne en particulier une élévation de la vitesse de l'hydrolyse et une accélération des phénomènes d'oxydation) [30].

La dégradation d'un médicament peut conduire à une réduction de l'efficacité thérapeutique, et parfois à une formation des produits à l'origine d'effets indésirables ou toxiques [30].

2.1.8. Stabilité et durée de vie des Médicaments

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité [33].

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et exposition à la lumière) et intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement [34].

2.2. Considérations générales des antipaludiques

2.2.1. Définition des antipaludiques

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infection de l'organisme par quatre espèces d'hématozoaires du genre Plasmodium. La quinine et l'artémisinine sont les seuls antipaludiques naturels alors que les autres sont d'origine synthétique [24].

2.2.2. Historique des antipaludiques

Déjà depuis l'antiquité les chinois utilisaient l'Artémisia annua (armoise ou Quinghausu) comme antipyrétique mais l'artémisinine ne fut isolé qu'en 1971. La chloroquine fut synthétisée après la 2ème guerre mondiale. C'est en 1630 que Don Francisco Lopez apprend des indiens du Pérou les vertus de l'écorce du quinquina (Cinchona rubra), mais c'est en 1820 que Pelletier et Caventou en isolèrent l'alcaloïde actif (la quinine) [8].

2.2.3. Classification des antipaludiques

2.2.3.1. Schizonticides tissulaires

Ce sont des médicaments qui tuent les plasmodiums au stade de la schizogonie exo-érythrocytaire dans les hépatocytes chez l'homme. Le proguanil, la pyriméthamine, la primaquine, la tétracycline en sont des exemples [10].

2.2.3.2. Schizonticides sanguins

Ils combattent le paludisme clinique en tuant les plasmodiums au stade de schizonte érythrocytaire. C'est le cas de la quinine, la chloroquine, la méfloquine, l'artésunate, la sulfadoxine-pyriméthamine, l'halofantrine [10].

2.2.3.3. Gamétocides

Ils tuent les gamètes mâles et femelles (gamétocytes) des plasmodiums. Exemples : tous les 8-aminoquinoléines y compris la primaquine. La Primaquine est aussi active contre les formes latentes de *P. vivax* et *P. ovale* (Hypnozoïtes), elle est donc hypnozoïticide [10].

2.2.3.4. Les sporontocides

Ils tuent les spores les plasmodiums au stade de la sporogonie [10].

2.3. Les différents antipaludiques

2.3.1. La Quinine et ses dérivés

La Quinine est un alcaloïde extrait du quinquina et est considérée comme un antipaludique majeur. Dans l'accès pernicieux la Quinine reste irremplaçable. Seule, elle a une activité suffisamment rapide et constante pour lutter contre le paludisme suraigu [8].

En ce qui concerne sa structure chimique, la quinine a un noyau isoquinoléique, c'est un stéréo-isomère de la quinidine qui est active sur le cœur [8].

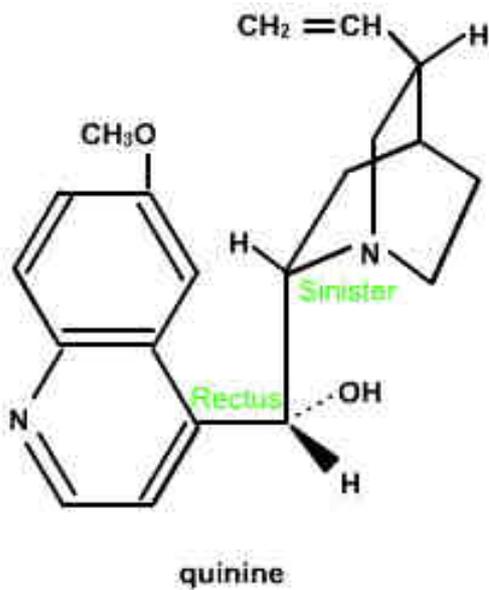


Figure 1: Structure chimique de la quinine [5].

Le mécanisme d'action de la quinine s'explique par son accumulation dans les lysosomes (vacuoles digestives acides) des schizontes sanguins où l'hémoglobine est digérée, inhibant par la suite l'enzyme qui assure la polymérisation d'hémozoïne (produit de dégradation de l'hémoglobine) qui est toxique pour le parasite [10].

Les principaux effets indésirables de la quinine sont l'hypoglycémie, l'anémie et les bourdonnements d'oreilles [10].

2.3.2. Les dérivés 4-aminoquinoléines

Les 4-aminoquinoléines sont des dérivés de synthèse parmi lesquels on trouve la chloroquine et l'**amodiaquine**. Ils ont l'avantage d'avoir une action rapide.

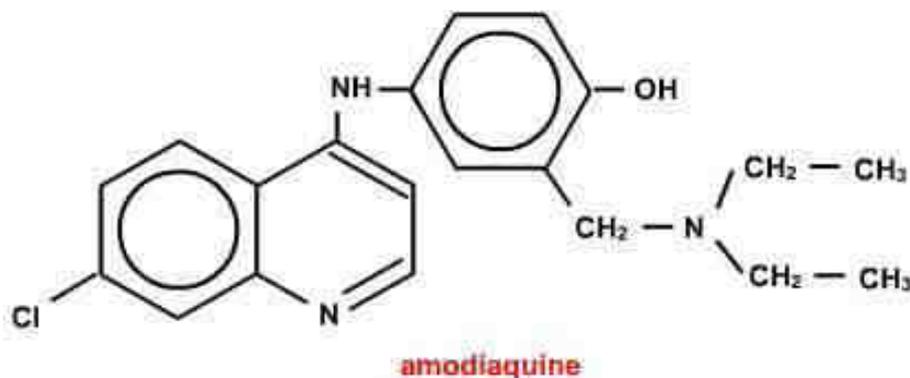


Figure 2 : Structure chimique d'amodiaquine [5].

Leur mécanisme d'action est presque similaire à celui de la quinine.

Leurs effets indésirables sont modérés avec peu de risque même chez la femme enceinte. L'amodiaquine cause l'agranulocytose parfois mortelle [10].

2.3.3. Les dérivés 8-aminoquinoléines

Ce groupe est essentiellement composé de la primaquine et la pamaquine. Il est de nos jours abandonné à cause de la toxicité aiguë à laquelle il conduit.

La primaquine est particulièrement active sur les formes sous croissance des plasmodiums (gamétocytes et Hypnozoïtes). Ses effets indésirables sont sanguins, notamment l'hémolyse intravasculaire aiguë chez les personnes atteintes de déficience en G6PD [10].

2.3.4. L'artémisinine et ses dérivés :

L'artémisinine est un sesquiterpène lactone peroxyde isolé de *Artémisia annua*. Ses dérivés les plus courants sont l'Artéether, l'Artéflène, l'Artémether, l'Artésunate, et la Dihydroartémisinine.

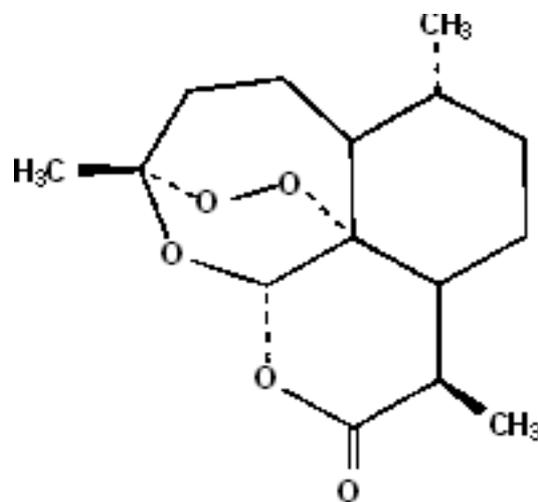


Figure 3: structure chimique de l'artémisinine [31].

L'Artémisinine et ses dérivés ont une activité rapide mais brève, ils agissent sur les souches de *P. falciparum* multirésistantes et chloroquino-résistantes, même en cas d'accès pernicieux. Leur activité antipaludique repose sur leur structure peroxyde

(trioxane) et les effets indésirables sont peu nombreux et relativement sans danger [10].

L'artémisinine n'est pas une nouvelle découverte car les Chinois l'ont déjà utilisée depuis au moins deux millénaires. Issue d'une plante chinoise, cette substance a largement prouvé son efficacité en Asie. Des études menées sur 2 millions de cas traités dans de nombreux pays impaludés, démontrent à la fois l'efficacité de l'artémisinine et sa facilité d'administration : le médicament est disponible sous forme injectable ou par voie orale en une seule dose quotidienne. Il élimine plus rapidement les parasites présents dans le sang. Ce qui représente un atout majeur en phase épidémique car la substance "casse" la transmission épidémique. Pour augmenter son effet mais aussi retarder l'apparition des résistances, elle est administrée en association avec une autre molécule à savoir la SP ou sulfadoxine/pyriméthamine, amodiaquine ou méfloquine. C'est cette association que l'on appelle ACT, les combinaisons thérapeutiques. La faible parasitémie restante grâce à l'effet de l'artémisinine est éliminée par le deuxième antipaludéen d'action plus prolongée. La guérison rapide est assurée à plus de 97% des cas. La notion de rapidité présente toute son importance dans les accès de paludisme chez l'enfant.

L'artésunate (Arsumax®) est un dérivé hémisuccinate hydrosoluble de l'artémisinine.

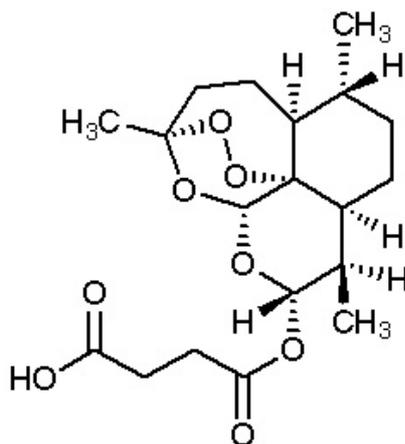


Figure 4 : structure chimique de l'Artésunate [31].

Son association à la méfloquine reste très active contre toutes les souches de *Plasmodium falciparum*, même les plus résistantes [17]. Son activité prooxydante a été démontrée par Arreesrisom et coll. [2].

L'artémether (Paluther®) est un dérivé liposoluble de l'artémisinine [19].

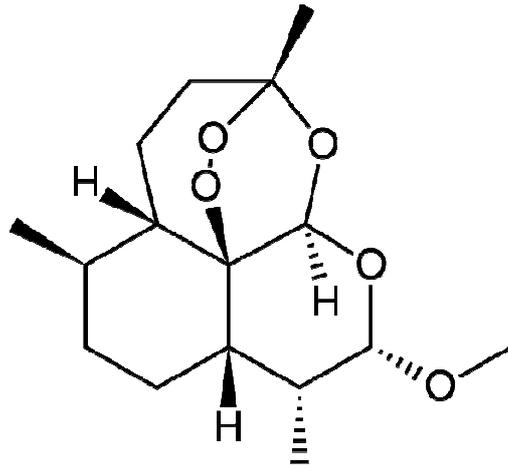


Figure 5 : structure chimique de l'artéméther [31].

De nos jours, l'utilisation de ce dérivé en association est fréquente [12]. En effet, il est plus efficace que la quinine, même dans le traitement du paludisme grave [13]. Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum* multirésistant [13].

2.3.5. Autres antipaludiques

2.3.5.1. Les aminoalcools

Les amino-alcools (méfloquine, halofantrine, luméfántrine). Ces molécules interfèrent avec la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive en inhibant la formation de l'hémozoïne [9].

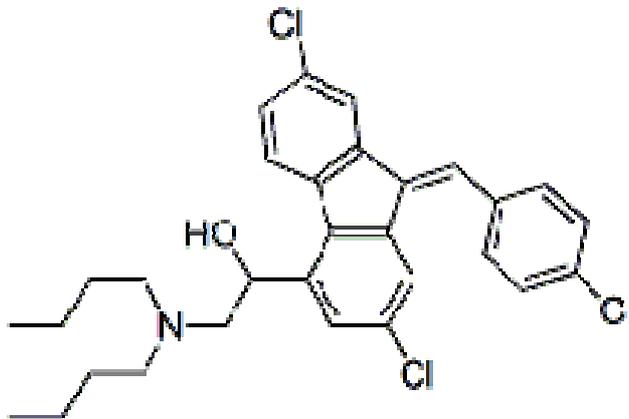


Figure 6 : structure chimique de luméfántrine [31].

Leur mécanisme d'action est similaire à celui de la quinine [10]. Les effets indésirables sont la psychose aiguë, l'encéphalopathie transitoire avec des convulsions [10].

2.3.5.2. Les antifoliques

Les sulfamides (sulfadoxine et sulfaméthoxazole) et les sulfones (Dapsone) ne sont pas indiqués en monothérapie à cause de leur action lente et à la chimiorésistance face à certaines souches de *P. falciparum*. En association avec la pyriméthamine, les sulfamides ont une activité schizonticide et offrent l'avantage d'un traitement à dose unique [8].

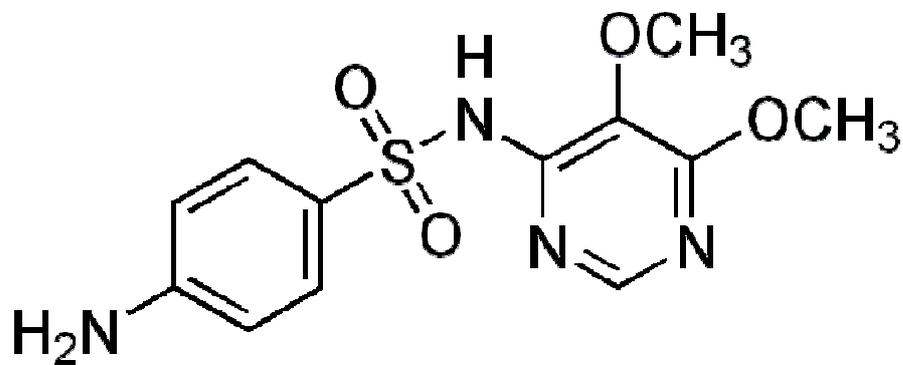


Figure 7 : Structure chimique de sulfadoxine [28].

En ce qui concerne leur mode d'action, les sulfones et les sulfamidés ont un mécanisme identique qui consiste à inhiber la transformation de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance en bloquant l'activité de la dihydrofolate synthétase [8].

Le syndrome de Stevens-Johnson est un de leurs Effets indésirables redoutables [10].

2.3.5.3. Les antifoliques

Les diguanides (proguanil) et les diamino pyrimidines (pyriméthamine et triméthoprim) ont une activité schizonticide. Ils empêchent le passage du dihydrofolate en tétrahydrofolate en inhibant la dihydrofolate réductase [8].

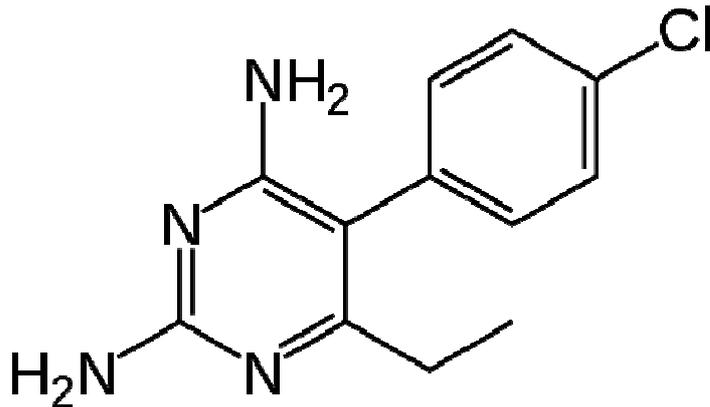


Figure 8 : Structure chimique de pyriméthamine [28].

3. Généralités sur le contrôle de qualité des médicaments

3.1. Contrôle de qualité et Assurance qualité

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales [7].

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparés le contrôle des autres départements [7].

La gamme des activités de contrôle de qualité s'est étendue bien au-delà des contrôles ponctuels lors du déroulement des fabrications. Ces activités incluent le « contrôle en cours de fabrication » en vue d'atteindre une qualité de produit la plus haute possible. L'automatisation complète des procédés, depuis l'exclusion des erreurs dans la fabrication jusqu'à la vérification que le produit fini répond bien aux normes requises, tout cela est recouvert par le terme « Assurance qualité » [7].

3.2. Caractéristiques des médicaments

En se référant aux pharmacopées, il se dégage que les caractéristiques les plus importantes pour établir la qualité d'un médicament sont : l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité et la péremption [7].

En ce qui concerne l'identité des constituants du médicament, le principe actif, l'excipient et l'adjuvant déclarés doivent être présents dans le produit. De même la forme pharmaceutique doit correspondre à ce qui est annoncé sur l'emballage [7].

Quant à la pureté, en dehors des principes actifs, les excipients et les adjuvants, les médicaments ne doivent pas contenir de substances potentiellement toxiques. Ces dernières peuvent provenir du processus d'obtention du principe actif ou excipients, de mauvaises conditions de conservation pouvant donner naissance aux produits de dégradation inactifs ou nocifs [7].

L'activité du médicament est due au principe actif qu'il contient. Le principe actif du médicament doit avoir une action thérapeutique confirmée à celle déclarée sur l'étiquette du produit. Lorsque le médicament contient plusieurs principes actifs, cette information doit être mentionnée sur l'emballage [7].

La qualité d'un médicament peut être aussi évaluée par l'uniformité de sa forme pharmaceutique. En effet la couleur, la taille, le poids et la forme du médicament ne doivent pas varier dans un même lot ou d'un lot à l'autre.

La biodisponibilité est représentée par la mesure de la fraction d'une dose administrée d'un médicament qui atteint effectivement la circulation générale et la vitesse avec laquelle le médicament parvient dans la circulation générale. C'est paramètre extrêmement important qui permet de comparer deux médicaments contenant le même principe actif en prenant un d'entre eux comme référence [7].

La date de péremption est une caractéristique importante et légale qui doit figurer de façon explicite sur tout médicament. C'est une date au-delà de laquelle le fabricant ne garantit plus l'efficacité et l'innocuité du médicament et décline toute responsabilité en cas d'effets non attendus, indésirables ou dangereux survenus lors de l'utilisation du produit [7].

4. Méthodes générales d'analyse des médicaments

4.1. Contrôle de l'étiquette

L'étiquette est un élément important quant à l'assurance et au contrôle de qualité des médicaments. Elle constitue la carte d'identité pour chaque médicament, permettant ainsi :

-L'identification du médicament par son nom, sa forme galénique, son numéro de lot, le nom et l'adresse du fabricant, le pays d'origine, les dates de fabrication et d'expiration, le numéro d'enregistrement dans le pays d'origine (Autorisation de Mise au Marché).

-La connaissance, pour le médicament des conditions de sa conservation, et de sa manutention, des instructions ainsi que d'autres informations pour son meilleur usage [7].

L'étiquette comporte les éléments fondamentaux ci-après :

1. le nom du médicament,
2. la composition, la forme galénique, la quantité du produit dans le récipient,
3. le numéro du lot de fabrication,
4. les dates de fabrication et d'expiration (explicitement ou sous forme de code)
5. les conditions de conservation et de manutention du médicament si cela s'avère nécessaire,
6. les instructions et précautions pour le meilleur usage du médicament,
7. l'adresse complète du fabricant en indiquant surtout le lieu et le pays d'origine,
8. l'AMM dans le pays d'origine [7].

D'une manière générale, les éléments de l'étiquette peuvent être imprimés sur un papier pour être collés sur le récipient ou placés à l'intérieur de l'emballage sous forme de notice ou encore directement sur le récipient [7].

Par ailleurs, les informations de l'étiquette sont aussi reprises sur l'emballage et même sur les emballages unitaires. Si ces derniers sont trop petits pour porter une étiquette complète, on doit y signaler au moins le nom du produit, la teneur en principe actif, le numéro du lot de fabrication, les dates de fabrication et d'expiration ainsi que le nom du fabricant [7].

Normalement, ces différentes spécifications pour un médicament donné ne changent pas sans une raison valable et sans avis du fabricant. Par conséquent, tout changement observé lors de l'examen de ces éléments peut aider à découvrir certaines anomalies qui peuvent jouer un rôle important quant à la décision à prendre sur la qualité du médicament. Toutefois, il y a lieu de s'informer directement par l'intermédiaire de l'organisme importateur [7].

4.2. Contrôle des comprimés

Plusieurs tests sont à réaliser pour le contrôle de qualité des comprimés. Il s'agit des caractères organoleptiques, des essais d'uniformité de masse, de pureté, de friabilité, de délitement ou de désagrégation, de dissolution et de dosage [7].

4.2.1. Caractères organoleptiques

Le contrôle des caractères organoleptiques des comprimés permet de réunir à titre indicatif des données concernant leur identification et leur différenciation [7].

Il est aussi important de connaître les changements que peuvent subir les caractères organoleptiques, les quels changements peuvent constituer :

-De falsification, de contrefaçon ou de malfaçon (une mauvaise préparation). La forme, la taille, les marques distinctes d'un lot de comprimés provenant d'un fabricant habituel ne peuvent être modifiées sans avis préalable de ce dernier. La présence de comprimés qui s'effritent au toucher ou cassés et réduits en poudre, une surface rugueuse au lieu d'être brillante et lisse, le manque d'homogénéité de la couleur en surface et dans la masse du comprimé cassé... peuvent susciter des doutes sur la qualité des comprimés concernés.

-D'altération : les comprimés sont le plus souvent, exposés aux influences d'un certain nombre de facteurs nuisibles aux principes actifs (l'air, la lumière, l'humidité,

etc....) et dont les effets peuvent s'observer par un examen à l'aide des organes de sens. On peut également observer la prolifération des moisissures [7].

4.2.2. Test d'uniformité de poids

Le test d'uniformité de poids concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les capsules, les suppositoires et les ovules. Il permet de déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot [7].

Certains comprimés peuvent quelques fois présenter un poids moyen ou individuel de loin inférieur à celui des principes actifs annoncés par le fabricant indiquant ainsi le manque d'homogénéité de la population des comprimés concernés. L'inverse est également vrai, bien que rare. En effet des anomalies au niveau de l'uniformité de poids peuvent être tellement évidentes qu'on est obligé d'arrêter la poursuite des opérations de contrôle de qualité [7].

Le test d'uniformité de poids de comprimés s'effectue en prélevant 20 comprimés d'un même lot et les pesant individuellement un à un à l'aide d'une balance de précision convenable [7].

Le calcul du poids moyen des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de poids positive et négative du comprimé le plus lourd et le moins lourd par rapport au poids moyen [7].

Les normes préconisent que le poids individuel de deux ou plus de 20 unités peut s'écarter du poids moyen d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué, mais le poids d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de double de ce pourcentage.

4.2.3. Test de délitement

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle, ne comportant pas d'agrégats palpables et non imprégnée par des fragments d'enrobage [7].

4.3. Analyses qualitative et quantitative

L'analyse qualitative est réalisée généralement après extraction du ou des principes actifs dans le comprimé à l'aide des solvants appropriés. Les réactifs d'identification sont indiqués pour chaque type de principe actif. Pour arriver à réaliser cette analyse, on recourt souvent aux méthodes chimiques et aux techniques de chromatographie [7].

Toutefois, les fabricants, les formulaires et pharmacopées s'arrangent pour mettre au point des méthodes et techniques très simples, applicables à tout moment tant pour l'identification des principes actifs que pour la recherche des impuretés [7].

Pour ce qui est de l'analyse quantitative, les procédés de dosage sont indiqués pour chaque monographie en fonction de la nature des principes actifs. Diverses méthodes ont été mises au point pour arriver à réaliser cela, dont on peut citer certaines : la volumétrie, la complexométrie, la spectrophotométrie UV-visible, les techniques chromatographiques et bien d'autres.

Pour ce qui est des antipaludiques, nous avons retenu la méthode ci-après :

- ✓ la chromatographie sur couche mince : Opérationnalisation des kits minilabs

5. Chromatographie sur couche mince (CCM)

5.1. Définition

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) selon Ergon STAHL, est une méthode de séparation physico-chimique. La couche mince (phase stationnaire), constituée d'une substance finement pulvérisée, est appliquée ou fixée sur une plaque de verre, de métal ou sur une feuille appropriée. La solution du mélange inconnue est déposée à la ligne de départ sous forme d'un point. La plaque ou la feuille est introduite dans une cuve étanche contenant l'éluant approprié (phase mobile) [9].

La phase mobile ou éluant est un moyen de transport, qui est constituée d'un ou plusieurs solvants. Elle monte par capillarité dans la phase stationnaire, c'est-à-dire la couche poreuse [30].

5.2. Principe

La séparation des constituants du mélange s'effectue grâce à l'ascension par la phase stationnaire (développement). Ensuite, les substances incolores seront rendues visibles (détection) [9].

5.3. Choix du système

En chromatographie, au moins trois éléments interviennent dans le choix du système chromatographique. Il s'agit de la phase stationnaire, la phase mobile et le mélange de substances à séparer [9].

Le choix de la méthode chromatographique sur couche mince (adsorption, partage et échange d'ions) est déterminé par la nature de la phase stationnaire utilisée. La phase mobile est choisie en fonction de l'activité de la phase stationnaire et de l'affinité de celle-ci vis-à-vis des substances à séparer [9].

Cette affinité résulte des caractéristiques structurales les plus importantes, en particulier des différences de structure des substances à étudier. L'influence des dimensions de la molécule est plus faible dans la méthode par adsorption que dans celle de partage où les différences de solubilité, dépendant de la grandeur de la molécule se manifestent très nettement [9].

5.4. Choix de la phase stationnaire

Le gel de silice est la phase stationnaire la plus importante et la plus utilisée. Il en existe de différentes sortes suivant qu'il contient ou non un agent liant ou un indicateur de fluorescence [9].

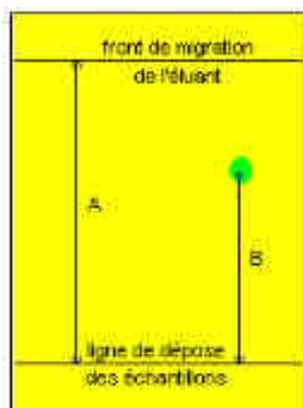
Chimiquement, le gel de silice est constitué d'anhydride polysilicique sous forme de grains durs et poreux. Il est particulièrement adapté à la chromatographie des substances polaires par suite de la possibilité pour ces dernières de former des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles attachés au squelette silicé [9].

5.5. Choix de la phase mobile

Le choix de la phase mobile (qui est un solvant ou un mélange de solvants) dépend avant tout de la polarité des constituants de l'échantillon et de phase stationnaire. Ces deux phases doivent avoir des polarités opposées [9].

5.6. Rapport frontal et avantages de la CCM

Le rapport frontal (Rf) exprime le rapport entre la distance parcourue la substance et la distance parcourue par le front de la phase mobile. Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de départ correspondant au centre de dépôt initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spot(s) et au front du solvant. Il faut noter que chaque substance possède un Rf dans un système chromatographique donné [9].



$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance (B)}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant (A)}}$$

La CCM présente les avantages ci-après :

- la rapidité d'exécution (1 à 2 heures),
- la simplicité d'exécution,
- un coût modeste,
- la sensibilité de l'ordre des microgrammes (ug).

METHODOLOGIE

III. Méthodologie

1. Cadre de l'étude

Notre étude a lieu au Laboratoire National de la Santé(LNS) du Mali. Le LNS est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST), sis au quartier populaire de Darsalam en face du Camp I de la Gendarmerie Nationale. Il est composé de deux bâtiments couvrant une superficie bâtie de 1500 mètres carrés. Conformément à l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 SEP 2000 portant création du LNS-EPST, le LNS a pour mission de :

«contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

A 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 toutes unités de production, d'importation, de distribution ou de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans un but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou 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 technique ;

Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application ».

En plus de la verrerie classique et les équipements techniques le LNS possède :

- 03 chaines HPLC (Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance)

- 02 chaines CPG (Chromatographie en Phase Gazeuse)

- 03 Spectrophotomètres UV Visible
- 12 Etuves
- 03 autoclaves
- 02 Fours électriques
- 02 Microscopes électriques
- 01 Compteur de colonie
- 01 Dissolu test
- 01 ECB (électrophorèse capillaire)
- 02 Minilab GPHF

Le LNS compte au total 79 Agents (effectif actuel) dont :

- ☐02 Professeurs Agrégés /Maîtres de Conférence en Chimie Analytique Appliquée (Pharmaciens)
- ☐03 Pharmaciens Généralistes
- ☐01 Pharmacien Toxicologue
- ☐04 Internes
- ☐01 Vétérinaire (Ingénieur d'élevage)
- ☐13 Ingénieurs Sanitaires (Microbiologie)
- ☐01 Ingénieur Sanitaire recrutée en qualité d'Agent Biomédical(Microbiologie)
- ☐05 Techniciens Supérieurs de Santé/Industrie et des Mines (Biologie Médicale/Hygiène et Assainissement)
- ☐15 Techniciens de Santé/ Industrie et des Mines (Chimiste)
- ☐01 Inspecteur des Finances
- ☐02 Contrôleurs des Services Economiques (Comptabilité)
- ☐04 Contrôleurs du Trésor (Comptabilité)
- ☐02 Contrôleurs des finances (Comptabilité)
- ☐01 Comptable (Comptabilité)

- 04 Secrétaires d'Administration (Secrétariat)
- 02 Attachés de Direction (secrétariat)
- 07 Agents de Saisie
- 01 Technicien de Maintenance (Electro mécanique)
- 02 Electriciens (Electricité)
- 01 Aide Electricien (Electricité)
- 06 Chauffeurs
- 01 Planton

2. Durée et type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale destructive réalisée au LNS à Bamako(Mali) de Mars 2010 à Mars 2011 soit sur une période de 12 mois.

3. Echantillonnage

Notre étude a porté sur 810 échantillons.

Les échantillons étaient composés de :

- La quinine comprimé et solution injectable, en DCI et générique de marque.
- l'amodiaquine comprimé, en DCI et en générique de marque.
- combinaison artéméther / luméfantrine en DCI et en générique de marque.
- combinaison artésunate/ sulfadoxine-pyriméthamine comprimé, en DCI et générique de marque.
- combinaison sulfadoxine-pyriméthamine comprimé et solution injectable, en DCI et générique de marque.
- l'artéméther injectable en DCI et générique de marque.

Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le district de Bamako, dans la région de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Tombouctou, Gao et suivant la chaîne de distribution à savoir :

- la PPM,
- les grossistes distributeurs de médicaments ;
- les officines de pharmacie ;

- les centres de santé ;
- et les dépôts de vente pharmaceutiques.

Tous les échantillons prélevés ont été étiquetés et codifiés. Ce code comportait : la date de prélèvement, le lieu de prélèvement, la quantité prélevée, le nom du produit, la forme galénique, le numéro de lot, le dosage en principe actif, la date de fabrication, la date de péremption, le laboratoire de fabrication, le pays d'origine du produit, le secteur du site (public ou privé) et les conditions de stockage.

Le recueil des échantillons a été effectué dans chaque site sentinelle entre le 18 juin 2010 et 07 décembre 2010 dans le secteur officiel de distribution des médicaments (privé et public).

L'échantillonnage a été aléatoire en fonction du stock de médicament disponible en veillant à avoir au minimum 30 unités par échantillon.

4. Matériel utilisé

4.1. Les petits matériels:

- Pilon
- Feuille d'aluminium
- Entonnoir
- Bande adhésive
- Stylo feutre
- Crayon
- Fioles de verre de 10 ml
- Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml)
- Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml)
- Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F254, taille 5 x 10 cm
- Tubes capillaires de verre de 2 µl de capacité
- Cuve chromatographique (récipient de 500 ml)
- Plaque chauffante
- Papier filtre

- Paire de ciseaux
- Lampe UV de 254 nm
- Lampe UV de 366 nm
- Paire de pincettes
- Cuve d'immersion (bêcher de 200 ml)
- Cuve de révélation à l'iode

4.2. Réactifs :

- Méthanol
- Toluène
- Acétone
- Acide sulfurique
- Acétate d'éthyle
- Acide chlorhydrique
- Acide acétique glacial
- Ammoniaque concentré
- Iode

4.3. Appareillage

- Lampe à rayonnement UV pour analyse [27]

Utilisez comme source de rayonnement UV, une lampe de quartz à vapeur de mercure. Un filtre approprié permet d'éliminer les radiations visibles du spectre émises par cette lampe.

Lorsqu'il est précisé dans la pharmacopée que l'examen est fait en lumière UV à 254 nm ou à 365 nm, utilisez un dispositif composé d'une lampe à vapeur de mercure et d'un filtre dont le spectre de rayonnement présente une bande d'intensité maximale au voisinage de 254 nm ou de 365 nm.

La lampe doit pouvoir révéler avec certitude une tache témoin de salicylate de Na de 5 nm environ de diamètre placé normalement à la source sur un support de gel de silice GR.

5. Méthodes utilisées

➤ Opérationnalisation des kits Minilabs®

Les analyses ont été réalisées grâce au matériel présent dans le kit Minilab® (mini-laboratoire) mis au point par les fonds allemands de santé pharma qui est une fondation à but non-lucratif. Ce mini laboratoire, fabriqué par la firme allemande Technologie Transfert Marburg (TTM) implantée à Cölbe (Allemagne), permet de faire les tests d'inspection physique et visuelle, de désagrégation et de chromatographie sur couche mince pour l'analyse, validés par la pharmacopée américaine de la qualité des drogues . Toutes les analyses conduites dans le cadre de ce travail ont été réalisées conformément aux recommandations du fabricant du Minilab® [14].

Le Minilab® est équipé de flacons de verre de laboratoire de 25 à 100 ml, de pipettes de 1 à 25mL, de plaques de CCM de 5 x 10 cm, de micro capillaires de verre de 2 µL, d'une chambre de développement, de substances de référence, de plaque chauffante pour les révélations, de lampes UV (254 nm) ainsi que d'autres petits matériels. Il est en outre accompagné des réactifs nécessaires aux analyses.

Le kit Minilab® nous a permis de réaliser :

• Test de désagrégation des échantillons

Le test est réalisé sur les formes solides, comprimés et gélules. La forme solide est placée dans un flacon de 150 ml contenant 100 ± 2 mL d'eau à 37°C. Le flacon est agité de temps en temps pendant 30 mn. Le comprimé ou la gélule a réussi le test s'il se désagrège complètement au bout de 30 mn au maximum. Il ne doit alors rester dans le flacon aucun résidu ou, si des résidus s'y trouvent, il ne doit s'agir que de fragments de couverture ou d'une masse molle sans noyau palpable.

• Chromatographie sur couche mince des échantillons

L'identification et l'évaluation semi quantitative des échantillons ont été réalisées par chromatographie sur couche mince (CCM) selon les recommandations du fabricant [14].

Le dosage semi quantitatif a consisté à comparer les intensités des taches de l'échantillon et des témoins à 80 et 100% de principe actif. Etaient considérés

comme non conformes, les produits pour lesquels la chromatographie sur couche mince révélait l'absence du principe actif annoncé ou une quantité en principe (s) actif (s) supérieure à la limite de 100% de la teneur nominale (surdosage) ou inférieure à la limite de 80% (sous dosage). La présence de tache(s) autre(s) que celle(s) correspondant au(x) principe(s) actif(s) était considérée comme un critère de qualité douteuse.

En plus de la désagrégation des échantillons et la CCM, les échantillons ont reçus : **Inspection physique et visuelle.**

Elle a pour but d'apprécier l'échantillon dans sa totalité c'est à dire l'authenticité de son emballage, son étiquette, la forme, la couleur et la taille des comprimés ou gélules. Elle permet aussi de relever des informations sur le fabricant et d'assurer une traçabilité de l'échantillon [14].

6. Traitement, Analyse et Interprétation des données

Les données ont été saisies avec les logiciels Word et Excel 2007 et traitées manuellement.

RESULTATS

IV. Résultats

1. Echantillonnage

L'étude a porté sur 810 échantillons, chacun représentant un lot de médicament qui ont été analysés. Les tableaux ci-dessous donnent leur répartition.

Tableau I : Répartition des échantillons par secteur de prélèvement

	Secteur public	Secteur privé	Total	%
Quinine	240	81	321	39.63
Amodiaquine	97	39	136	16.80
Artéméther	33	72	105	12.96
Artésunate	27	24	51	6.29
Luméfantrine	19	60	79	9.75
Sulfadoxine/pyriméthamine	83	35	118	14.57
			810	100

Sur 810 échantillons analysés, le secteur public représente la plus grande partie de l'échantillonnage soit 499 échantillons contre 311 du secteur privé.

Tableau II : Répartition des échantillons suivant le pays fabricant

Pays fabricant	Nombre échantillons	Pourcentage %
Inde	367	45,30
France	113	13,95
Chine	109	13,46
Allemagne	85	10,50
Angleterre	77	9,51
Sénégal	23	2,84
Norvège	18	2,22
Autriche	9	1,11
Canada	6	0,74
Malte	3	0,37
Total	810	100,00

Les échantillons sont d'origines multiples et les plus grandes quantités provenaient de l'Inde suivie de la France, de la Chine et de l'Allemagne.

Tableau III: Répartition des échantillons suivant le lieu de collecte

Provenance	Nombre	Pourcentage
Kayes	90	11,11
Koulikoro	90	11,11
Sikasso	90	11,11
Ségou	90	11,11
Mopti	90	11,11
Tombouctou	90	11,11
Gao	90	11,11
Bamako district	180	22,23
Total	810	100,00

Nous avons collecté 90 échantillons dans chaque région et 180 échantillons dans le district de Bamako.

Ceci nous a donné un total de 810 échantillons.

2. Inspection physique et visuelle

Sur 810 échantillons l'inspection visuelle a relevé 29 cas de non conformité soit 3,5% des échantillons.

97% des échantillons non conformes provenaient du secteur public et 3% du secteur privé.

Ces non conformités portaient sur les irrégularités suivantes :

- ✓ l'absence de l'adresse du fabricant et/ou du numéro de lot,
- ✓ l'absence de la date de péremption et/ou de fabrication,
- ✓ la présence des dommages physiques (brisures, fissures),
- ✓ la présence des particules étrangères, anomalies attribuées à une étanchéité défectueuse des emballages).

Elles témoignent le non respect des bonnes pratiques de fabrication.

3. Test de désagrégation

Tous les échantillons concernés ont été conforme selon le test de désagrégation, soit un temps de désagrégation inférieur à 30 minutes.

4. Chromatographie sur couche mince (CCM)

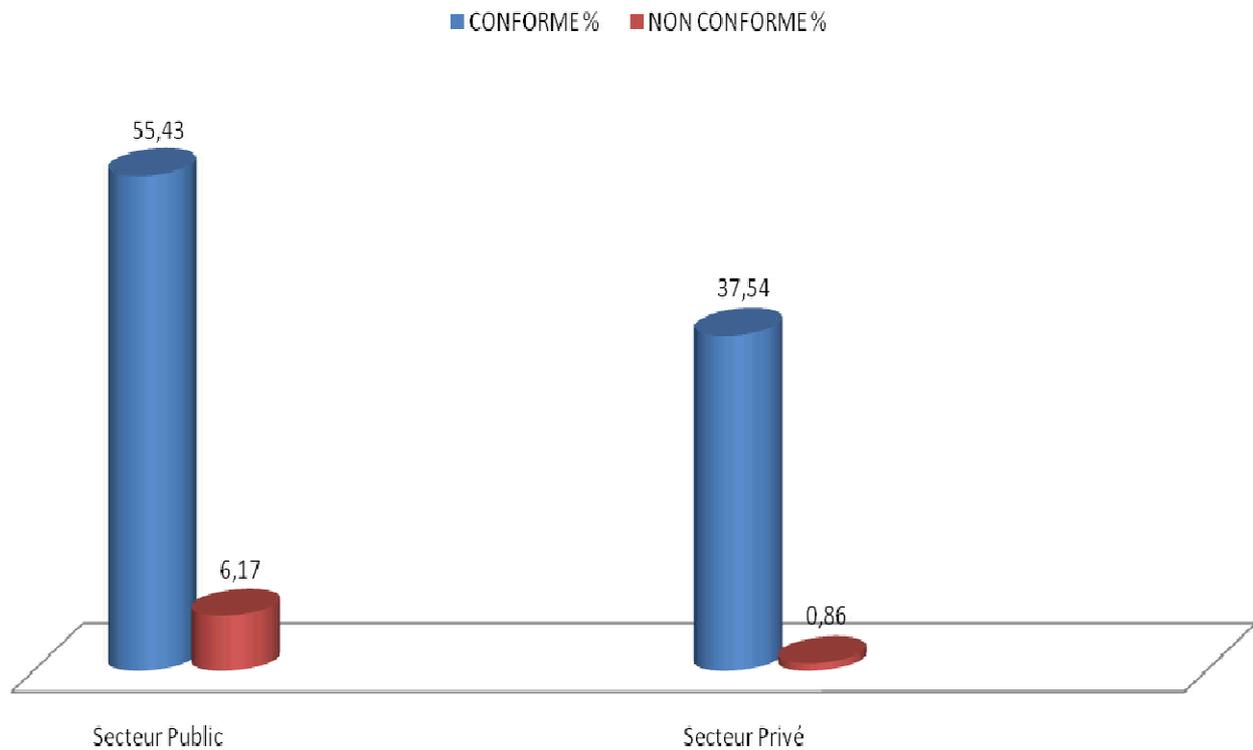
La CCM a décelé **57** cas de non conformité soit **7,04%**.

Ces échantillons non conformes étaient constitués uniquement de Quinine sulfate et parmi ceci **50** échantillons non conformes soit **87,7%** provenaient du secteur public et **7** échantillons non conformes soit **12,3%** provenaient du secteur privé.

Les résultats ainsi obtenus sont matérialisés par les figures suivantes.

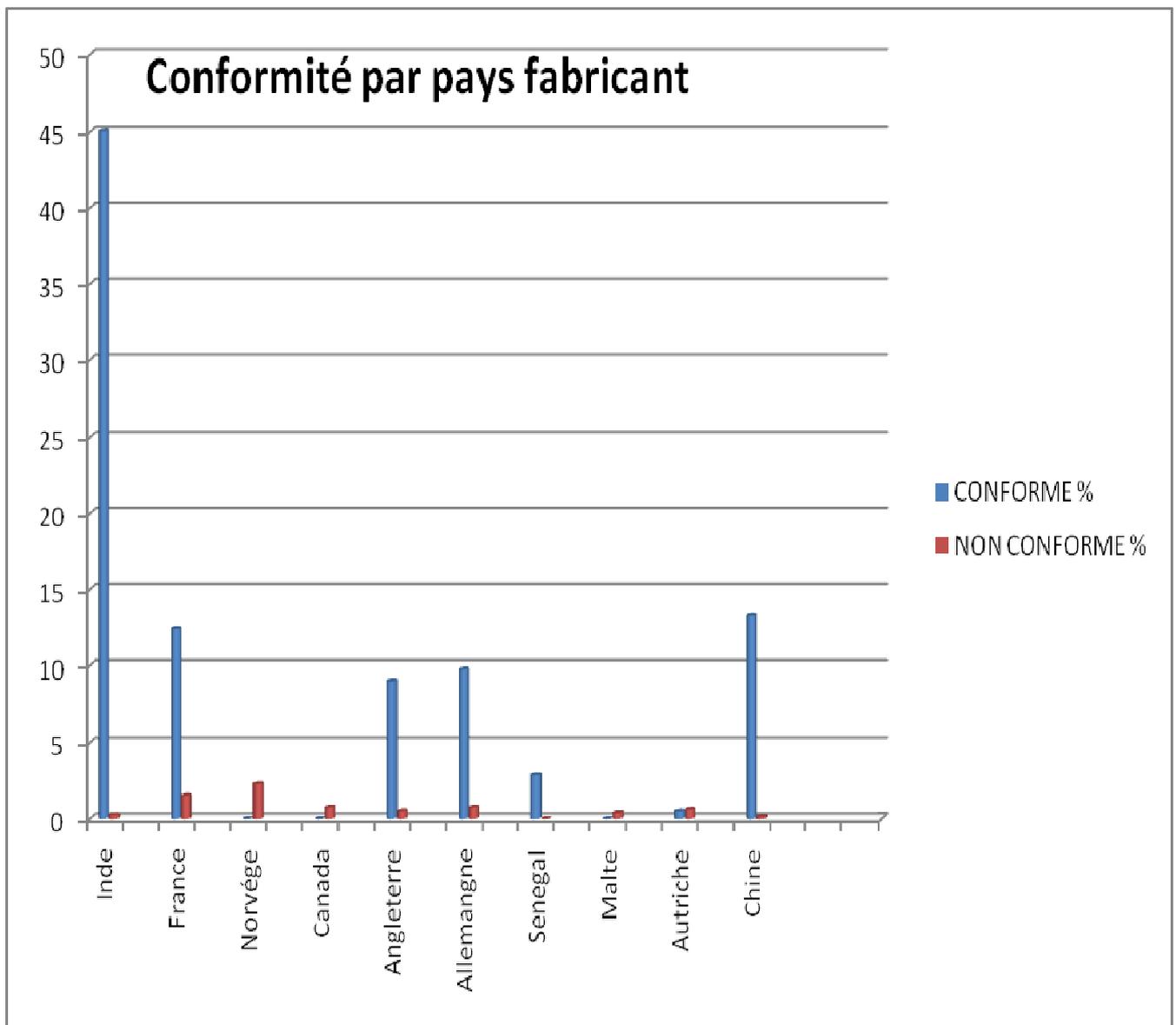
On a déterminé la conformité selon le secteur de prélèvement, le pays fabricant et par région de prélèvement.

Conformité par secteur de prélèvement

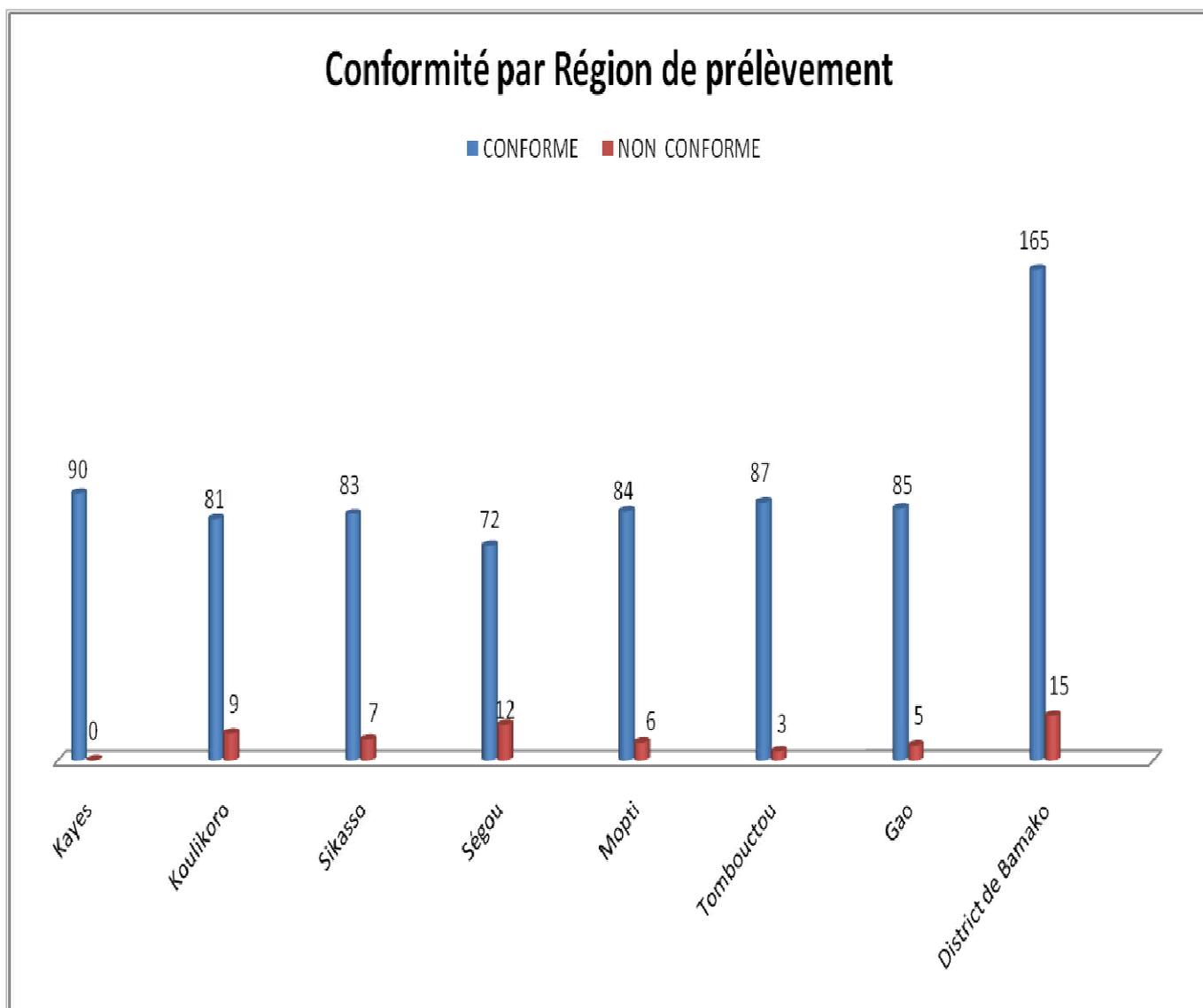


Cette figure nous montre l'écart de conformité entre les deux secteurs d'étude.

Les 6,17 % des échantillons non conforme provenaient du secteur public contre 0,86% du secteur privé.



Tous les échantillons présentant comme l'adresse du fabricant (Norvège, Malte et Canada) étaient non conformes.



La région de Kayes n'a présenté aucun cas de non conformité.

Cela semblait s'expliquer au fait que certains lots jugé non conforme ont été retiré avant notre échantillonnage à Kayes. Ce retrait a été demandé par le Laboratoire National de la Santé (LNS) suite à l'analyse de certains lots de leur mission nationale.

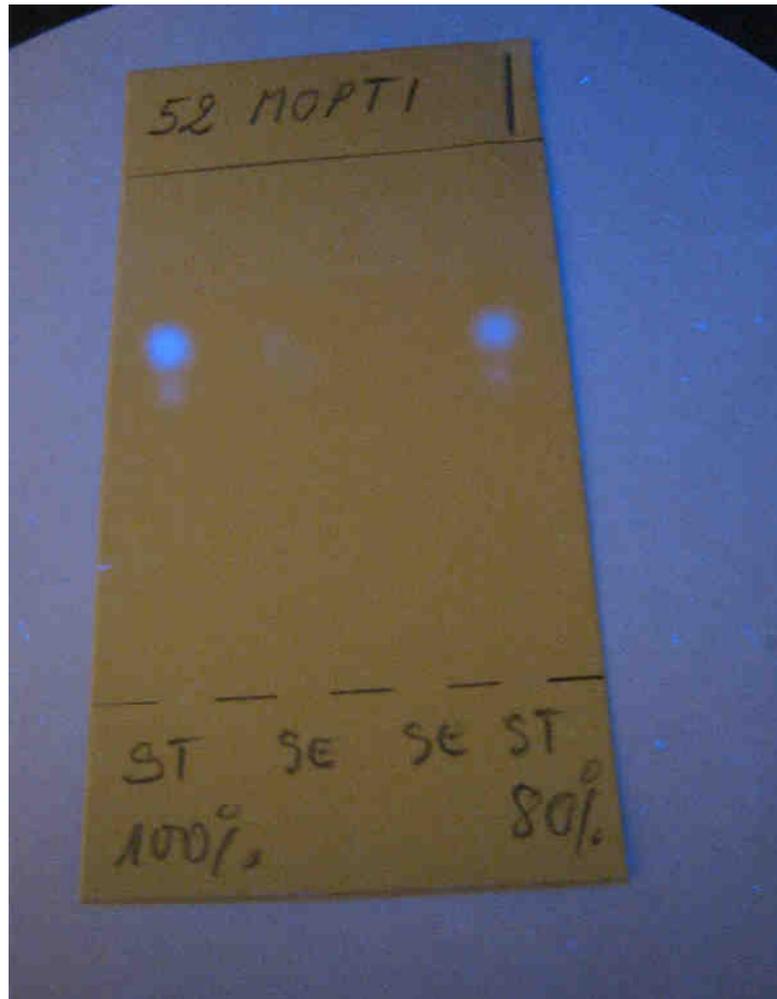
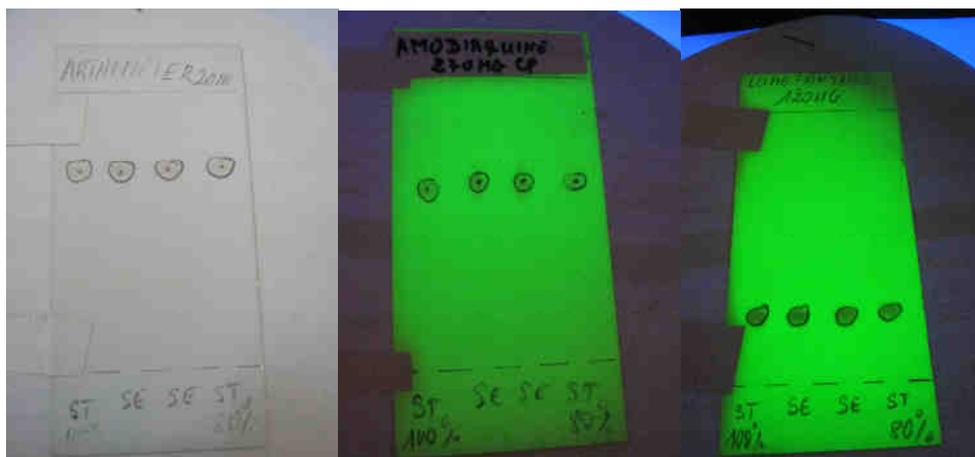


Figure 9 : Plaque CCM de quinine non conforme

En effet nous notons l'absence totale de spot à 366 nm et 254 nm d'un échantillon de quinine prélevé à Mopti.



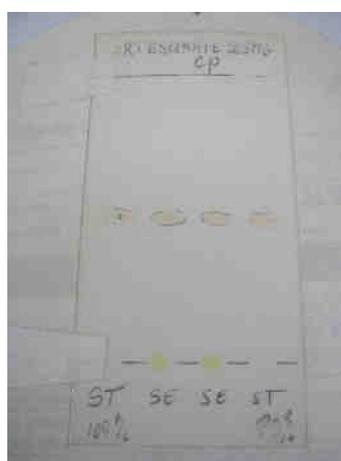
Artéméther

Amodiaquine

Luméfantrine



SP



Artésunate



Quinine

Figure 10 : quelques plaques CCM conforme

Mise en évidence de facteurs de rétention (Rf) d'échantillons d'artéméther, d'amodiaquine, de luméfantrine, de sulfadoxine/pyriméthamine, d'artésunate et de quinine sulfate conformes au Rf du standard.

COMMENTAIRES

&

DISCUSSION

V. Commentaires et Discussion

Besoin d'utilisation du GPHF-Minilab® :

En raison du danger largement répandu de contrefaçon de médicaments, le contrôle de qualité dans le système de distribution des pays en voie de développement a acquis de nouvelles dimensions aujourd'hui. Si le respect de bonnes conditions de fabrication pharmaceutique, la distribution et la pratique commerciale ne peuvent être assurées, un plus grand nombre d'échantillons doit être testé afin de maintenir une assurance de qualité appropriée de médicaments.

Dans le même temps, les analyses de pharmacopée sont devenues toujours plus coûteuses et seuls certains centres de standard élevé dans certains pays sont en mesure de les réaliser. Le développement et l'utilisation de tests simples devraient faciliter dorénavant l'établissement d'un équilibre entre d'un côté, le besoin d'augmenter la pratique de tests de médicaments et d'un autre, le maintien de coûts peu élevés.

Le Global Pharma Health Fund (GPHF), une organisation caritative créée et gérée par Merck, Darmstadt Allemagne, a commencé à développer et fournir un mini laboratoire portable, adapté aux tropiques et simple d'utilisation. Ce mini laboratoire peut vérifier l'identité et le contenu des médicaments et donc détecter les médicaments contrefaits par l'emploi de techniques analytiques de coût peu élevé.

Le GPHF-Minilab® pourrait combler les lacunes concernant les procédures de tests de qualité de médicaments dans les pays où les moyens pour un contrôle de qualité effectif ne sont pas encore entièrement mis en place là où les tests complets sont coûteux, difficiles d'accès et demandent beaucoup de temps.

Le GPHF-Minilab® permettra aux structures sanitaires responsables de l'achat, du stockage et de la distribution de médicaments de se protéger de la menace du commerce dangereux de médicaments contrefaits. Les minilabs n'ont pas le pouvoir d'arrêter les trafiquants. Cependant, ils contribuent à engager des enquêtes complémentaires et préservent de façon immédiate les patients contre les traitements avec des médicaments contrefaits. Et finalement, le fait que le délit puisse être découvert même dans les régions rurales éloignées peut avoir un effet dissuasif pour les personnes raisonnables impliquées dans le délit et de cette façon, mettre fin à la prolifération de médicaments contrefaits.

Les mauvais médicaments et les médicaments contrefaits, constituent une réelle menace pour la santé de nos populations et les économies de nos pays.

Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité. D'où l'importance du projet minilab à Bamako.

Cette étude a consisté au contrôle de la qualité de quelques molécules antipaludiques utilisées au Mali. A cet effet, 810 échantillons constitués des molécules d'amodiaquine, d'arthéméther, de quinine, d'artésunate, de luméfantrine et sulfadoxine-pyriméthamine. Ces échantillons ont été collectés au niveau des deux secteurs de distribution et de vente de médicaments: privé et public.

De nombreuses non conformités ont été décelées par le simple test d'inspection visuelle. Outre les problèmes liés à la présence de dommages physiques (brisures, saletés, fissures, particules étrangères), l'absence de la date de péremption ne permettant pas d'estimer la durée de vie des médicaments et donc de juger de leur stabilité.

C'est dans cette optique que l'OMS recommande aux fabricants de faire figurer sur l'étiquette de produits les informations relatives à leur période d'utilisation notamment la date limite d'utilisation et la date de fabrication [22].

Le temps de désagrégation est un paramètre fondamental de la biodisponibilité du médicament. Un comprimé ou une gélule bien dosé(e) mais présentant un temps de désagrégation trop long ne présentera pas la biodisponibilité attendue.

Les résultats des tests d'identification et de dosage des principes actifs, réalisés par chromatographie sur couche mince, témoignent l'existence des médicaments placebo, sous dosés ou présentant des impuretés dans tous les secteurs de vente du médicament au Mali. Ces malfaçons, parfois intentionnelles, notamment dans les secteurs officiels, peuvent s'expliquer par l'absence de contrôle de la qualité au moment de l'enregistrement du médicament ou alors un manque de suivi de cette qualité.

Durant notre étude la quinine a été la seule molécule retenue non conforme. Cette non conformité s'expliquait par plusieurs facteurs dont la mauvaise qualité des

matières premières, du principe actif, de l'excipient, les mauvaises conditions de conservation et l'absence du principe actif.

Nos études ont montré que les médicaments qui proviennent de la Norvège par la compagnie weiders farmasoytiske, représentent un réel problème de santé publique du fait de leur mauvaise qualité.

D'une part, en raison de la présence d'impuretés potentiellement toxiques, d'autre part en raison du risque majeur en terme d'écologie parasitaire avec l'émergence de résistance, contraignant les cliniciens à recourir aux médicaments de deuxième voire de troisième ligne presque toujours beaucoup plus chers et parfois plus toxiques.

Le mini-laboratoire présente un avantage certain en raison de sa simplicité d'utilisation. En effet, les méthodes d'analyse sont de mise en œuvre facile et sont à la portée d'un technicien de laboratoire.

Par ailleurs ce sont des méthodes fiables et rapides qui se prêtent au contrôle de routine dans les pays en voie de développement où les structures de contrôle sont la plupart du temps mal équipées et l'expertise technique déficitaire.

Les résultats obtenus dans cette étude sont similaires sur le plan d'échantillonnage à ceux d'une étude de Carine gerald réalisée au LNS, dans laquelle, la quinine représente pratiquement la moitié de l'échantillonnage soit 44% des échantillons d'antipaludiques [5].

Carine [5] retrouve qu'un seul échantillon de Quinine sulfate sur 24 n'a pas répondu à l'essai d'identification de la Quinine soit 4,16%.

Ce résultat n'est pas identique à notre étude dans la quelle, 57 cas de non conformité sur 321 échantillons testés soit 17,75%.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

VI. Conclusion et Perspectives

La prolifération de la contre bande, la non observance des bonnes pratiques de fabrication, les conditions de conservation inadéquates, la vente illicite et les nombreuses sources frauduleuses d'approvisionnement des médicaments posent, avec acuité, la problématique de la qualité des médicaments disponibles sur le marché des pays en voie de développement.

Notre travail avait comme objectif d'évaluer la qualité des antipaludiques utilisés au Mali au moyen du mini-laboratoire GPHF, outil facile d'utilisation et peu onéreux.

810 échantillons ont été analysés avec **7,04%** de non conformité.

Suite à cette étude ; les résultats montrent qu'en plus de la contrefaçon, le non respect des normes de fabrication par les firmes possédant déjà des AMM constitue une menace pour la qualité des médicaments et par conséquent un grand danger pour la santé humaine.

Les résultats obtenus sont intéressants et témoignent la nécessité de surveiller régulièrement la qualité de ce type de médicament très sensible. Cette étude devrait également être étendue à d'autres médicaments, en particulier les antibiotiques.

Enfin le contrôle de qualité de tous les lots d'antipaludiques depuis leur entrée sur le territoire.

L'élaboration des méthodes spécifiques d'analyse des antipaludiques.

Le recyclage régulier des techniciens de laboratoire.

Tout ceci contribuera forcément à une amélioration de la qualité des médicaments donc à une diminution des problèmes de santé publique.

RECOMMANDATIONS

VII. Recommandations

Au terme de ce travail nous reformulons les recommandations suivantes :

1- AU NIVEAU DU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE (LNS)

- Augmenter la fréquence des prélèvements au niveau de toute la chaîne de distribution des médicaments afin de suivre les produits destinés à guérir nos malades.

2- A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT (DPM)

- Veiller au respect du circuit d'approvisionnement en médicaments des DRC, des CSRéf et des CSCOM.

- Tout mettre en œuvre à travers la commission nationale de pharmacovigilance pour une surveillance continue du marché malien.

3- A L'INSPECTION DE LA SANTE

- Veiller au bon respect des conditions de stockage des produits pharmaceutiques par les pharmacies, les DRC, les CSRéf et les CSCOM.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. Références bibliographiques

1. **AFSSAPS.** Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-4.
2. **Arreesrisom, P., A. M. Dondorp, S. Looareesuwan, and R. Udomsangpetch. 2007.** Suppressive effects of the anti-oxidant N-acetylcysteine on the anti-malarial activity of artesunate. *Parasitol Int* 56:26.
3. **Barbereau S.** La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion. *Med Trop* 2006 ; 66 : 529-32.
4. **BOURE P.,** Ng.Van, Ph.Taugoudeau et ANH, LE PALUDISME Ed. SmithKline Beecham SB 1993 p.2
5. **Carine Géralde MBADINGA. Mlle,** contrôle de la quinine et de l'amadiaquine au Mali, 2004.
6. **CHAKA M.** Test d'efficacité de la k-othrine et du ficam en pulvérisation intra domiciliaire dans la lutte contre le vecteur du paludisme 2011.
7. **Copyright médical c 1994, 1995, 1996, 1997** de pratique d'Encyclopédie la Chromatographie sur couche mince-Edusoft de étude de Company Inc.
8. **CURTIS, SUTTER, WALKER et HOFFMAN,** Editions De Boeck, 2001, PHARMACOLOGIE INTEGREE De Boeck 2001.
9. **Encyclopédie médical pratique** copyright c 1994, 1995, 1996, 1997 The Learning Company Inc. TLC-Edusoft.
10. **GENTILLINI M.,** MEDECINE TROPICALE 5^{ème} édition Médecine-Sciences Flammarion 1993.
11. **Guernet.M, Mahuzier.M, Hamon.M ;** Abrégés de chimie analytique/Masson tome2, tome3, 2003.
12. **Hoffman, S.L. 1996.** Artéméther dans le paludisme grave. Trop de décès toujours. La revue de médecine de Ne Angleterre. 335:124 - 126. <http://www.lozere.org/perso/malaria/lesantipaluPNEP.htm>
13. **Huda, S., T. Shahab, S. Ali, K. Afzal, et H. Khan. 2003.** Test clinique comparatif d'artéméther et de quinine chez les enfants avec paludisme grave.

- 14. Jahnke RWO, Mustapha H, Nigge OJ.** Un guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres agents actifs. Volume II : Test de chromatographie sur couche mince, German Pharma Health Fund e.v. (GPHF), Francfort, Allemagne, 2008.
- 15. Jahnke RWO, Nigge OJ, Dwornik K.** Un guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres remèdes : troisième complément au volume II : Chromatographie sur couche mince, Extension aux antirétroviraux. German Pharma Health Fund e.v. (GPHF), Francfort, Allemagne, 2003.
- 16. Juran JM.** Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense 1983 ; 517 p.
- 17. Luxemburger, C., F. O. Ter Kuile, F. Nosten, G. Dolan, J. H. Bradol, L. Phaipun, T. Chongsuphajaisiddhi, and N. J. White.** 1994. Single day mefloquine – artesunate combination in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 88:213 217
- 18. MACE Gordon,** guide d'élaboration d'un projet de recherche 2^{ème} édition Paris Bruxelles De Boeck université 1997 p.79-89
- 19. Meunier de Benoit-Vical, de F., d'A. Robert, et de B. 2000.** Potentialisation in vitro et in vivo des drogues antipaludiques d'artémisinine et d'endoperoxyde synthétique.
- 20. Ministère de la santé,** politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali 2010.
- 21. MULUMBA MADISHALA,** 2004, UNIKIN, ELEMENTS DE PROTOZOOLOGIE, Editions BIOMETRIX, Notes de cours
- 22. OMS.** Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, recueil de directives et autres documents. Volume 1, OMS, Genève, 1998, 268 p.
- 23. OMS.** La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain. Etude analytique dans 3 pays : Cameroun, Madagascar et Tchad. OMS/DAP, 1975, 76p.
- 24. Organisation Mondiale de la Santé,** Genève, 2004, PALUDISME EN AFRIQUE 2003.
- 25. PIERRE Bernard et Geneviève,** 1999, Editions De Boeck, DICTIONNAIRE MEDICAL POUR LES REGIONS TROPICALES.
- 26. Qu'est ce que le paludisme ?**

- 27. TAMBA VEMBA**, 2004, UNIKIN, LEGISLATION ET DEONTOLOGIE PHARMACEUTIQUES, Notes de cours.
- 28. USP**: the United States Pharmacopeia, twenty-seventh Edition; 2009
- 29.** www.chmp.org 2011
- 30.** www.glaxosmithkline.fr/gsk/gsk_France/quali_assu 2011
- 31.** www.google.fr 2011
- 32.** www.mmv.org/IMG/doc/Trafiquants_d.doc 2010
- 33.** www.ordre.pharmacien.fr/gsk_France/quali_assu 2011
- 34.** www.pasteur.mg/sppalub.html 2010

ANNEXES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure chimique de la quinine	16
Figure 2 : Structure chimique d'amodiaquine	17
Figure 3 : Structure chimique d'artémisinine	18
Figure 4 : Structure chimique d'artésunate	19
Figure 5 : Structure chimique d'artéméther	19
Figure 6 : Structure chimique de luméfantine	20
Figure 7 : Structure chimique de sulfadoxine	21
Figure 8 : Structure chimique de pyriméthamine	21
Figure 9 : Plaque CCM de quinine non conforme	46
Figure 10 : Quelques plaques CCM conforme	47
Tableau I : Répartition des échantillons par secteur de prélèvement	39
Tableau II : Répartition des échantillons suivant le pays fabricant	40
Tableau III : Répartition des échantillons suivant le lieu de collecte	41

Fiche de collecte d'échantillons

Date (jour/mois/année)	
Nom du site Sentinelle	
Nom de la personne chargée de la collecte	
Signature la personne chargée de la collecte	

INFORMATIONS RELATIVES AUX ECHANTILLONS	
Code d'échantillon ¹	
Adresse complète du site de collecte (Nom du site, adresse (rue), coordonnées de contact, le cas échéant)	
Secteur du site de collecte (public, privé ou informel)	
Description du site assurant la distribution (pharmacie, clinique, établissement hospitalier, entrepôt, etc.)	
Dénomination commerciale du médicament	
DCI ²	
Présentation pharmaceutique (comprimé, capsule, produit injectable, etc.)	
Dosage (mg)	
Nom du fabricant	
Numéro de lot du fabricant	
Date de fabrication (le cas échéant)	
Date de péremption	
Numéro de licence ou d'immatriculation	
Adresse du fabricant	
Nombre d'unités collectées ³	
Description du conditionnement : <ul style="list-style-type: none"> • Type de conditionnement (plaquette/carte, flacon, autres – à préciser) • Nombre d'unités/conditionnement • Présence de notice/dépliant 	
Cochez une seule case :	<input type="checkbox"/> Prélevé du conditionnement initial <input type="checkbox"/> prélevé à partir du récipient en vrac
Instructions concernant le stockage d'échantillons (par exemple, conserver le médicament à l'abri de la lumière et à une température de 25° C).	
Conditions de stockage sur le site de collecte ⁴	

¹ Adapter en fonction des besoins du programme ou du pays. Suggestions (A/B/C/D/E) : A : Nom du pays ; B : INN/API ; C : Site de collecte ; D : Date de collecte ; E : numéro séquentiel.

² La dénomination commune internationale (DCI) est le nom non exclusif international d'un produit médicamenteux, également désigné par ailleurs principe actif.

³ S'il est inférieur au nombre requis par le protocole, veuillez expliquer.

⁴ Décrivez les conditions générales de stockage sur le site d'échantillonnage (par exemple des médicaments exposés aux rayons du soleil ou à l'air, absence de contrôle de la température et/ou de l'humidité, eau visible dans la salle de stockage, médicaments empilés de manière inadéquate, etc.)

* Comme indiqué dans le cadre du protocole du projet, le formulaire de collecte d'échantillons doit être joint à l'échantillon. Des exemplaires supplémentaires doivent être conservés.

Formulaire d'analyse des tests de base pour le personnel du site sentinelle

Code échantillon	
Date de l'analyse (jour/mois/année)	
Site sentinelle	
Nom de l'analyste	
Signature de l'analyste	

TEST 1 : INSPECTION VISUELLE ET PHYSIQUE

Inspection visuelle :

Veillez confirmer que l'ensemble des informations enregistrées dans le formulaire de collecte d'échantillons (Annexe 2) correspondent à celles figurant sur le conditionnement et l'étiquetage du médicament. En cas d'erreurs et/ou d'omissions, apportez vos corrections sur le formulaire de collecte d'échantillons.⁴ Des corrections et/ou ajouts ont-ils été apportés au Formulaire de collecte d'échantillons (Annexe 2) :

Oui Non

Autres commentaires (description d'hologramme, toute impression sur la pellicule de protection en aluminium, etc.)

Inspection physique :

Forme (circulaire, ovale, côtés plats, autre)

Uniformité de la forme

Uniformité de la couleur

Absence de dommages physiques (craquelures, cassures, érosion, abrasion, collant/gluant)

Autres observations (absence de contaminants hétérogènes, marques de salissures, étanchéité adéquate – pour la capsule)

TEST 2 : DESINTEGRATION⁵

Durée de la désintégration observée (minutes)

Le médicament a-t-il satisfait au test de désintégration ?

1. _____
2. _____
3. _____

Oui Non

TEST 3 : CCM

⁴ Si des corrections et/ou ajouts ont été apportés au Formulaire de collecte d'échantillons (Annexe 2), veuillez parapher et dater toutes les informations ajoutées.

⁵ Les tests de désintégration sont d'une durée de 30 minutes ; pour les tests sur les sites sentinelle, effectuer uniquement 3 comprimés/capsules. Si une unité ou plus ne se désintègre pas, classez l'échantillon comme ayant échoué aux tests de base et envoyez des tests de confirmation. Pour les tests de confirmation, reportez-vous au protocole de test.

<p>L'échantillon présentait-il un spot?</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Référence Rf : _____</p> <p>Échantillon Rf : _____</p> <p>Différence échantillon pourcentage Rf % ⁶</p> <p>_____</p>	<p>Intensité du spot sur l'échantillon par rapport à la référence :</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 80 %</p> <p><input type="checkbox"/> Entre 80 et 100 %</p> <p><input type="checkbox"/> Plus de 100 %</p> <p>_____</p> <p>Y avait-il des contaminants/impuretés ?</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Observations :</p>
RESULTATS FINAUX	
<p><input type="checkbox"/> L'échantillon était conforme aux tests de base</p> <p><input type="checkbox"/> L'échantillon n'était pas conforme aux tests de base (Motif _____)</p> <p><input type="checkbox"/> L'échantillon est considéré comme douteux (Motif : _____)</p> <p>Combien d'unités restait-il après les tests de base : _____</p>	
<p>RAPPORT VERIFIE PAR ⁷:</p> <p>Date : _____</p> <p>Nom : _____</p> <p>Signature : _____</p>	

¹ Si des corrections et/ou ajouts ont été apportés au Formulaire de collecte d'échantillons (Annexe 2), veuillez parapher et dater toutes les informations ajoutées.

² Les tests de désintégration sont d'une durée de 30 minutes ; pour les tests sur les sites sentinelle, effectuer uniquement 3 comprimés/capsules. Si une unité ou plus ne se désintègre pas, classez l'échantillon comme ayant échoué aux tests de base et envoyez des tests de confirmation. Pour les tests de confirmation, reportez-vous au protocole de test.

⁶ Pourcentage de différence du Rf = $[(| \text{Rf (référence)} - \text{Rf (échantillon)} |) / \text{Rf (référence)}] \times 100$.

Dans cette formule $| \text{Rf (référence)} - \text{Rf (échantillon)} |$ représente la valeur absolue de la différence entre le Rf de la référence et celui de l'échantillon.

Ex : Dans le cadre d'une CCM, on obtient les valeurs suivantes : Rf (référence) = 0,55, Rf (échantillon) = 0,57 ;

Pourcentage de différence du Rf = $((| 0,55 - 0,57 |) / 0,55) \times 100 = (0,02/0,55) \times 100 = 3,6 \%$

⁷ Le cas échéant.

ETUDE DES CAS.

- ❖ AMODIAQUINE
- ❖ ARTEMETHER
- ❖ ARTESUNATE
- ❖ LUMEFANTRINE
- ❖ QUININE
- ❖ SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE

❖ AMODIAQUINE (de base et chlorhydrate) [14]

1. PRINCIPE

L'amodiaquine à la base est extraite des comprimés et gélules à l'aide du méthanol et déterminée par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin. Le méthanol peut être remplacé par une solution d'acide chlorhydrique à 3,6 %.

. L'amodiaquine chlorhydrate est extraite à l'aide d'eau.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 200 mg de chlorhydrate d'amodiaquine. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre au moyen un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au dessus d'un flacon de 100 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 40 ml d'eau en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 5 mg de chlorhydrate d'amodiaquine ou environ 3,8 mg d'amodiaquine à la base par ml. Etiqueter en tant que "**solution Témoin du Stock d'Amodiaquine**".

3. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100 %(LIMITE SUPERIEURE).

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,625 mg de chlorhydrate d'amodiaquine ou environ 0,48 mg d'amodiaquine à la base par ml et être étiquetée en tant que "**solution Témoin d'usage d'Amodiaquine 100 %**".

Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un produit pharmaceutique de bonne qualité contenant 100% d'amodiaquine.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,5 mg de chlorhydrate d'amodiaquine ou environ 0,38 mg d'amodiaquine à la base par ml et être étiquetée en tant que "solution Témoin d'Usage d'Amodiaquine 80 %".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un produit de moindre qualité contenant juste 80 % de la quantité d'amodiaquine comme indiquée sur l'étiquette du médicament. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'AMODIAQUINE DE BASE A 153 MG PAR L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié, prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper le comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement.

Introduire tout le produit obtenu dans un flacon de laboratoire de 100 ml. Le contenu obtenu à partir d'une gélule doit être introduit directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et étiqueter en tant que "solution Essai d'usage d'Amodiaquine".

La concentration escomptée de chlorhydrate d'amodiaquine dans cette solution essai d'usage est de 0,625 mg et celle d'amodiaquine à la base de 0,48 mg par ml environ; chacune d'elle doit correspondre à la concentration de sa contrepartie de la solution

témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires de 2µl.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentration de substance active dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant est due à un mauvais dépôt.

Le remplissage des tubes capillaires peut demander un certain temps en particulier lorsque l'on travaille sur des solutions essais aqueuses. Comme les traces d'eau causent des étirements de taches, sécher complètement tous les solvants d'extraction avant le développement de la feuille chromatographique en utilisant une plaque chauffante.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

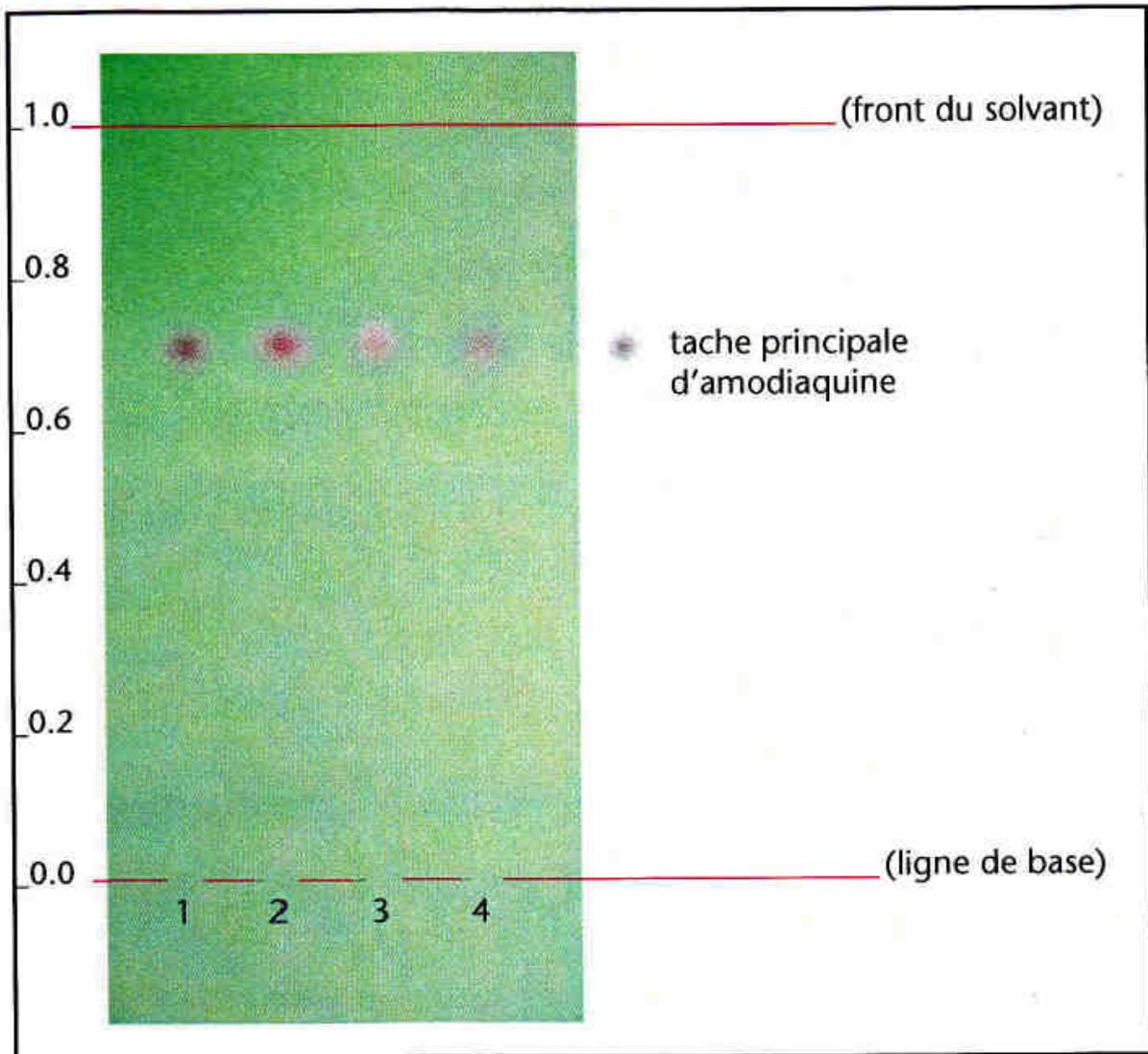
Introduire à l'aide d'une pipette graduée 20 ml du méthanol, 5 ml d'acétate d'éthyle et 0,5 ml d'ammonium hydroxyde concentrée dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Lorsque la position du front du solvant arrive à 1 cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

9. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la chromatoplaque par irradiation de la lumière UV à ondes courtes de 254 nm. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification.

10. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence d'amodiaquine dans la solution essai est signalée par une tache bleu violet à une distance de parcours d'environ 0,72.



Chromatoplaque d'amodiaquine observée sous une lampe UV de 254nm

Développement n°1 : solution témoin représentant 100% d'amodiaquine

Développement n°2 : solution d'essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement n°3 : solution d'essai représentant un médicament de basse qualité

Développement n°4 : solution témoin représentant 80% d'amodiaquine

11. INTERPRETATIONS

La tache d'amodiaquine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure.

1. PRINCIPE

L'artéméther est extrait des comprimés et gélules avec de l'acétone et déterminé par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin. S'il est associé à la luméfántrine, les deux composants peuvent être extraits et analysés simultanément.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 50 mg d'artéméther. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre au moyen d'un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 40 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 25 ml d'acétone en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

La solution obtenue doit contenir 2 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que "solution Témoin du Stock d'Artéméther".

3. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100 % (LIMITE SUPERIEURE)

La solution témoin du stock d'artéméther ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elle constitue déjà la concentration finale d'usage de 2 mg de substance active par ml.

Pour une meilleure manipulation seulement, une petite quantité du liquide peut être transférée dans une fiole de 10 ml.

Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% d'artéméther.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 4 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 1 ml d'acétone. Fermer et agiter la fiole. Cette solution doit contenir 1,6 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que "**solution Témoin d'usage d'Artéméther 80 %**".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un produit de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité d'artéméther comme indiqué sur l'étiquette du médicament. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICAMENT DECLARANT UNE TENEUR EN :

- **ARTEMETHER A 20MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié, prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 10 ml d'acétone en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

- **ARTEMETHER A 50 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 25 ml d'acétone en utilisant une pipette graduée et un flacon de 40 ml en tant que récipient de solution essai du stock.

Toutes les solutions produites doivent contenir finalement 2 mg de substance active par ml et être étiquetées en tant que "**solution Essai du stock d'Artéméther**".

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Les solutions essai du stock d'artéméther ne nécessitent pas de dilution supplémentaire.

Elles représentent déjà la concentration d'usage finale de 2 mg de substance active par ml. Si elles sont préparées à partir des produits de haute qualité, les concentrations d'artéméther doivent correspondre à la solution témoin d'usage supérieure produit ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2µl de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires de 2µl.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentrations de substance active dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant, est due à un mauvais dépôt.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 4 ml d'acétate d'éthyle, 2 ml d'acide acétique anhydre et 18 ml de toluène dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique.

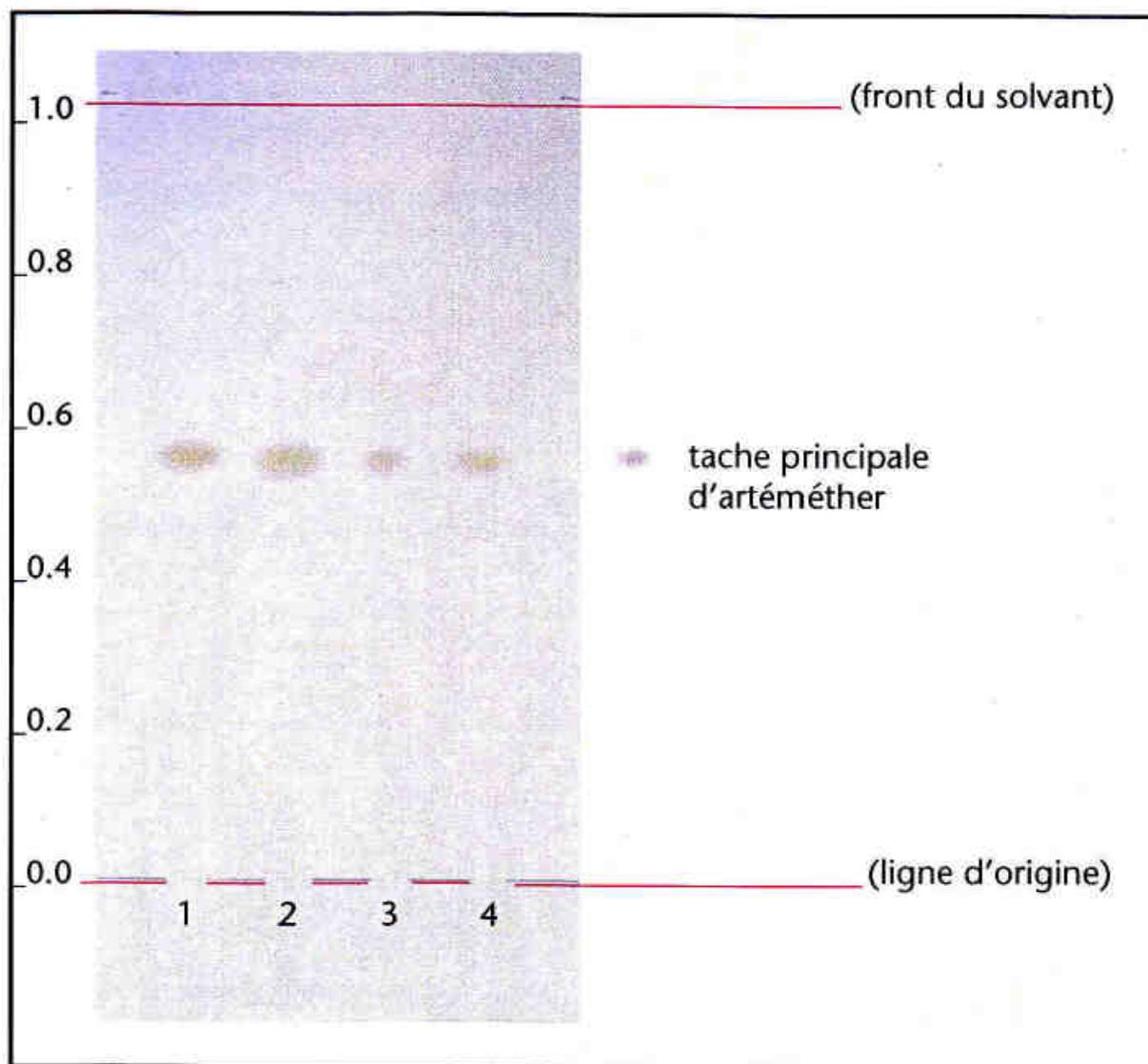
Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaquette CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Lorsque la position du front du solvant arrive à 1 cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

9. REVELATION DES TACHES

Pour la révélation d'artéméther, exposer la plaque développée à l'acide sulfurique comme agent colorant. Mélanger à cet effet 10 ml d'acide sulfurique concentré à 190 ml de méthanol dans un bécher plastique. Ceci permet d'immerger alors la chromatoplaque dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer instantanément la chromatoplaque de la solution colorante et sécher le dos de la plaque avec du papier tissu. Continuer à sécher la chromatoplaque sur une plaque chaude et observer l'apparition progressive des taches d'artéméther. Cette méthode de révélation est utilisée à des fins d'identification et de quantification. Cette méthode de révélation rendra impossible l'observation d'autres taches, telles la luméfantine, à la lumière UV de 254 nm.

10.OBSERVATION A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION

Une tache grise à une distance de parcours d'environ 0,56 indique la présence d'artéméther dans la solution essai. D'autres taches ne doivent pas apparaître même si l'artéméther est combiné à la luméfantine.



Chromatoplaque d'artéméther observée à la lumière du jour après exposition à l'acide sulfurique et à chaleur

Développement n°1 : solution témoin représentant 100% d'artéméther

Développement n°2 : solution d'essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement n°3 : solution d'essai représentant un médicament de basse qualité

Développement n°4 : solution témoin représentant 80% d'artéméther

11. OBSERVATIONS A LA LUMERE UV DE 254 NM

L'artéméther reste invisible et aucune autre tache ne sera révélée, à moins que le médicament à tester ne se présente sous forme de combinaison à dose fixe contenant aussi de la luméfantine. En cas de présence de luméfantine, les taches correspondantes apparaissent à une distance de parcours d'environ 0,16.

12. INTERPRETATIONS

La tache d'artéméther du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure.

❖ CAS D'ARTESUNATE [14]

1. PRINCIPE

L'artésunate est extrait des comprimés et gélules avec du méthanol et déterminé par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 50 mg d'artésunate. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre au moyen d'un pilon.

Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 25 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 10 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

La solution obtenue doit contenir 5 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que "**solution Témoin du Stock d'Artésunate**".

3. Préparation de la solution témoin d'usage 100% (limite supérieure)

La solution témoin du stock d'artésunate ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elle constitue déjà la concentration finale d'usage de 5 mg de substance active par ml.

Pour une meilleure manipulation seulement, une petite quantité du liquide peut être transférée dans une fiole de 10 ml.

La solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% d'artésunate.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION D'USAGE 80% (limite inférieure)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 4 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 1 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. Cette solution doit contenir 4 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que "**Solution Témoin D'usage d'Artésunate 80%**".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un produit de basse qualité contenant seulement 80% d'artésunate comme l'indique l'étiquette du médicament. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MÉDICAMENT DECLARANT UNE TENEUR

- **EN ARTESUNATE A 50 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié, prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 10 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

- **EN ARTESUNATE A 100 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 20 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 25 ml en tant que récipient de solution essai du stock. Continuer à travailler comme indiqué ci-dessus.

- **EN ARTESUNATE A 200 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 100 ml en tant que récipient d'échantillon. Continuer à travailler comme indiqué ci-dessus. Toutes les solutions produites doivent contenir finalement 5 mg de substance active par ml et être étiquetées en tant que "**solution Essai du Stock d'Artésunate**".

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Les solutions essai du stock d'artésunate ne nécessitent pas de dilution supplémentaire. Elles représentent déjà la concentration d'usage finale de 5 mg de substance active par ml. Si elles sont préparées à partir des produits de haute qualité, les concentrations d'artésunate doivent correspondre à la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2µl de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires de 2µl.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentrations de substance active dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant est due à un mauvais dépôt.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 18 ml d'acétate d'éthyle, 4 ml d'acétone et 0,1 ml d'acide acétique anhydre dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique.

Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaquette CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Lorsque la position du front du solvant arrive à 1cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

9. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et exposer la plaque développée à l'acide sulfurique comme agent colorant. Mélanger à cet effet 10 ml d'acide sulfurique

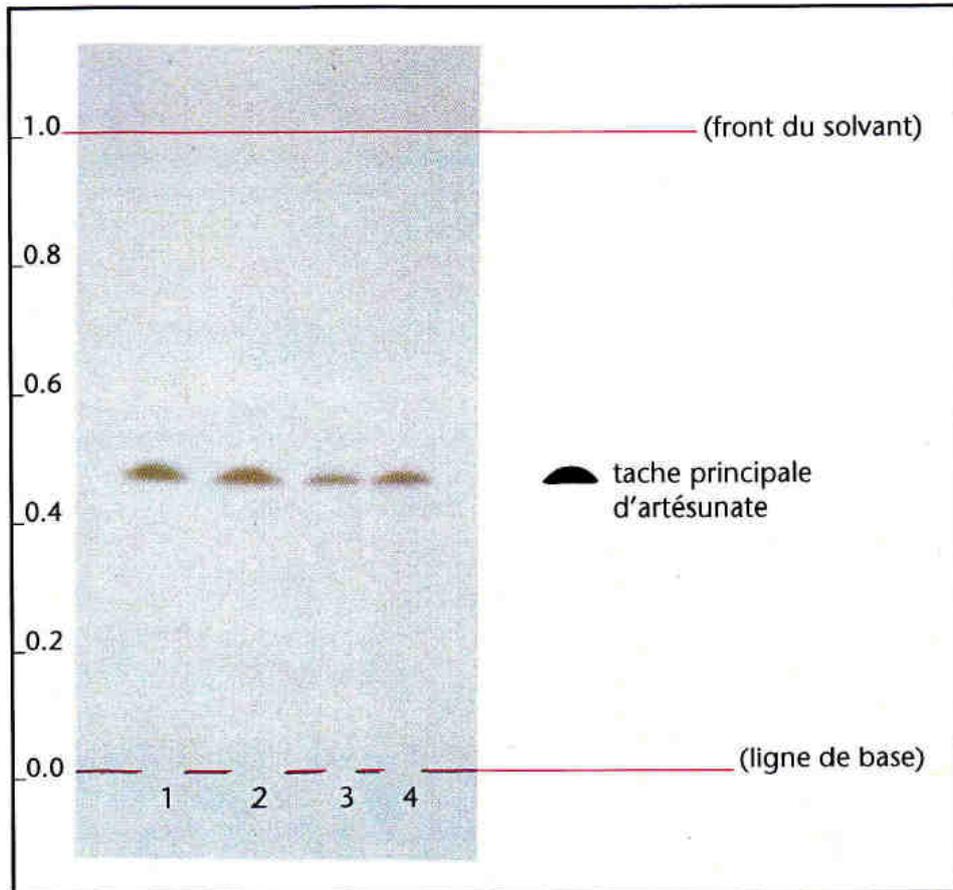
concentré à 190 ml de méthanol dans un bécher plastique. Ceci permet d'immerger alors la chromatoplaque dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes.

Retirer instantanément la chromatoplaque de la solution colorante et sécher le dos de la plaque avec du papier tissu. Continuer à sécher la chromatoplaque sur une plaque chaude et observer l'apparition progressive des taches d'artésunate.

Cette méthode de révélation est utilisée à des fins d'identification et de quantification.

10. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION

La présence d'artésunate dans la solution essai est signalée par une tache gris-brun à une distance de parcours d'environ 0,45. D'autres taches ne doivent pas être visibles.



Chromatoplaque d'artesunate observée à la lumière du jour après exposition à l'acide sulfurique et à chaleur

Développement n°1 : solution témoin représentant 100% d'artesunate

Développement n°2 : solution d'essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement n°3 : solution d'essai représentant un médicament de basse qualité

Développement n°4 : solution témoin représentant 80% d'artesunate

11.INTERPRETATIONS

La tache d'artesunate du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure.

1. PRINCIPE

La luméfántrine est extraite des comprimés et gélules avec de l'acétone et déterminée par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 120 mg de luméfántrine combinée à 20 mg d'artéméther. Comme à l'habitude, envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre au moyen d'un pilon. Verser le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 100 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 50 ml d'acétone en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 2,4 mg de luméfántrine par ml et être étiquetée en tant que "solution Témoin du Stock de Luméfántrine".

3. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml d'acétone. Fermer et agiter la fiole.

La solution obtenue doit contenir 0,8 mg de luméfántrine par ml et être étiquetée en tant que "solution Témoin d'Usage de Luméfántrine 100% "

Cette solution témoin d'usage supérieure de luméfántrine représente un médicament de bonne qualité contenant 100% de luméfántrine.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 4 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 11 ml d'acétone. Fermer et agiter la fiole.

Cette solution doit contenir 0,64 mg de luméfántrine par ml et être étiquetée en tant que "solution Témoin d'Usage de Luméfántrine 800%".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité de luméfántrine telle que l'indique l'étiquette du produit.

Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICAMENT DECLARANT UNE TENEUR EN LUMÉFANTRINE A 120MG L'UNITÉ

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule en dernier lieu.

Pour l'extraction, ajouter 50 ml d'acétone en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

La solution obtenue doit contenir 2,4 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que "Solution Essai du stock de Luméfántrine".

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à la pipette graduée 1 ml de solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml d'acétone.

Fermer, agiter la fiole et étiqueter en tant que "solution Essai d'Usage de Luméfántrine".

La concentration escomptée de luméfántrine dans la solution essai d'usage est de 8,0 mg par ml et doit correspondre à la concentration de luméfántrine de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2µl de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires de 2µl.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentrations de substance active dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant est due à un mauvais dépôt.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à la pipette graduée 18 ml de toluène, 4 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml d'acide acétique anhydre dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique.

Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaquette CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Lorsque la position du front du solvant arrive à 1cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

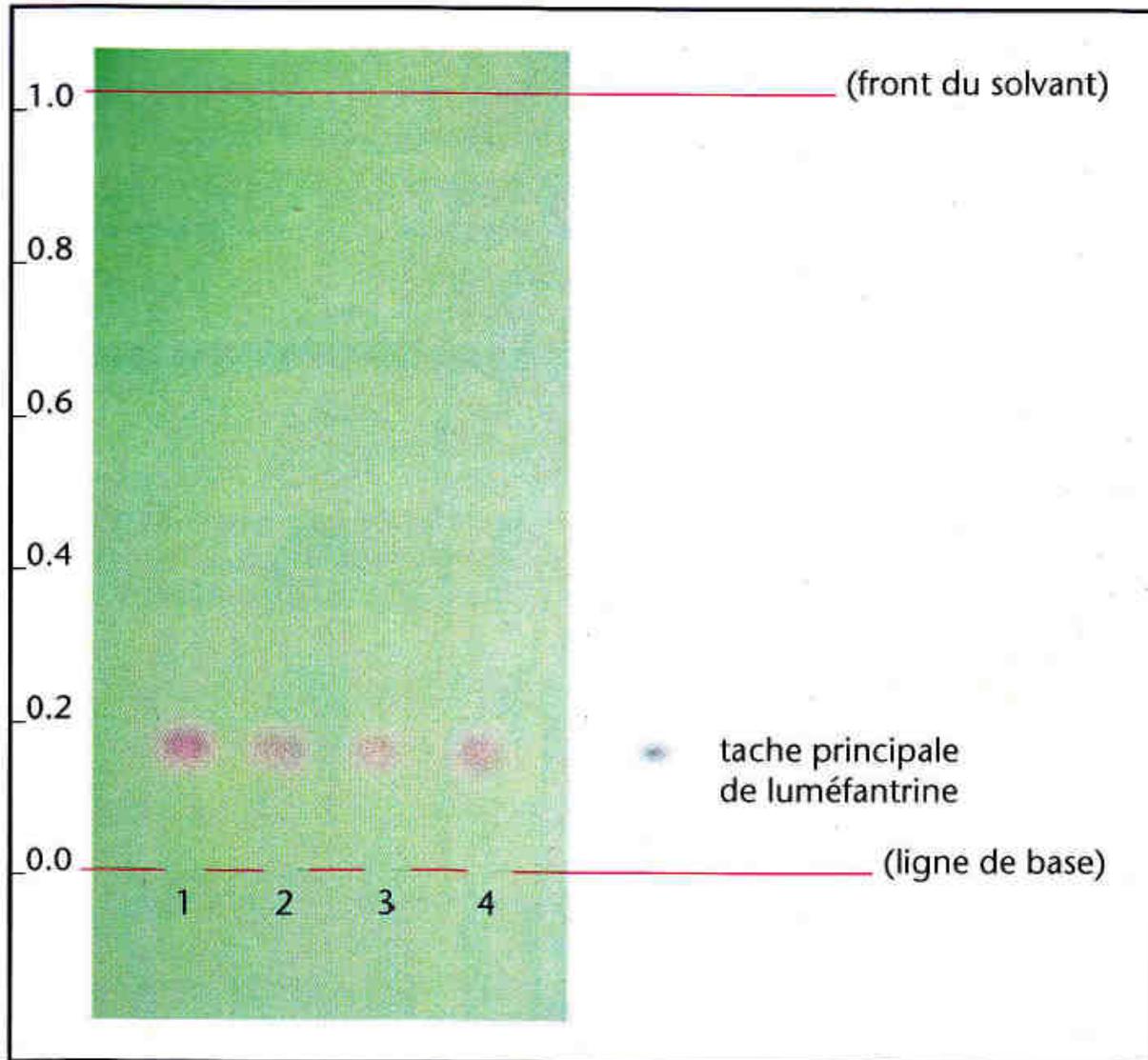
9. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaque par irradiation à la lumière uv de 254 nm. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification.

Une vérification supplémentaire l'identité et de la teneur en luméfantine peut être réalisée par observation de la plaque à la lumière du jour après coloration à l'iode.

10. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 nm

Une tache bleu foncé à une distance de parcours d'environ 0,16 indique la présence de luméfantine dans la solution essai. D'autres taches ne doivent pas être visibles même si la luméfantine est combinée à l'artéméther.



chromatoplaque de luméfantine observée sous une lampe uv de 254 nm

Développement n°1: solution témoin représentant 100% de luméfantine

Développement n°2: solution essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement n°3: solution essai représentant un médicament de basse qualité

Développement n°4: solution témoin représentant 80% de luméfantine

11. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

Lorsque l'on expose la chromatoplaque à la vapeur d'iode, toutes les taches de luméfantrine déjà observées à 254 nm se colorent maintenant en un brun-orange.

12. INTERPRETATIONS

La tache de luméfantrine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation.

❖ CAS DE QUININE (Y COMPRIS TOUTES LES FORMES SALINES COMMUNES) [14]

1. PRINCIPE

Les liquides injectables de quinine sont dilués et des comprimés ou gélules de quinine sont extraits à l'aide d'une solution de méthanol aqueuse et déterminés par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 300 mg de sulfate de quinine. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre à l'aide d'un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 40 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 3 ml d'eau en utilisant une pipette graduée. Poursuivre l'extraction en ajoutant 27 ml de méthanol, fermer le flacon et agiter pendant 3 minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes encore jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg de sulfate de quinine ou environ 8,3 mg de quinine à la base par ml et être étiquetée en tant que "Solution Témoin du Stock de Quinine".

3. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole.

La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de sulfate de quinine ou environ 1,0 mg de quinine à la base par ml et être étiquetée en tant que "Solution Témoin d'Usage de Quinine 100%".

Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de quinine.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE ITNFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans un fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole.

La solution obtenue doit contenir 1,0 mg de sulfate de quinine ou environ 0,8 mg de quinine à la base par ml et être étiquetée en tant que "**Solution Témoin d'Usage de Quinine 80%**".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de quinine comme l'indique l'étiquette du produit. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK

- **A FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN SULFATE OU CHLORHYDRATE DE QUININE A 200 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, les comprimés sont enveloppés dans une feuille d'aluminium et réduits en fine poudre.

Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir de gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 2 ml d'eau puis 18 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

- **A FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN SULFATE OU CHLORHYDRATE DE QUININE A 250 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 2 ml d'eau puis 23 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 40 ml en tant que récipient de solution essai du stock.

- **A FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN SULFATE OU CHLORHYDRATE DE QUININE A 300 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 3 ml d'eau puis 27 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 40 ml en tant que récipient de solution essai du stock.

- **A FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN SULFATE OU CHLORHYDRATE DE QUININE A 500 MG L'UNITE**

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 5 ml d'eau puis 45 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 100 ml en tant que récipient de solution essai du stock.

- **A FORME LIQUIDE DECLARANT UNE TENEUR EN CHLORHYDRATE DE QUININE A 200 MG L'UNITE**

Diluer 1 ml de liquide injectable avec 18,5 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées appropriées et un flacon de verre de laboratoire de 25 ml.

- **A FORME LIQUIDE DECLARANT UNE TENEUR EN CHLORHYDRATE DE QUININE A 400 MG L'UNITE**

Diluer 1 ml de liquide injectable avec 37 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées appropriées et un flacon de verre de laboratoire de 50 ml.

Toutes les solutions obtenues doivent contenir finalement 10 mg de sulfate de quinine ou 10 mg de chlorhydrate de quinine par ml équivalant toujours à 8,3 mg de quinine à la base environ et être étiquetées en tant que "solution Essai du Stock de quinine".

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que "Solution Essai d'Usage de Quinine".

La concentration escomptée de sulfate ou chlorhydrate de quinine dans les solutions essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit correspondre à la concentration de quinine de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque de CCM et déposer 2 μ l de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires de 2 μ l.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentrations de substance active dans les solutions d'échantillons.

Une différence dans la taille de la tache cependant est due à un mauvais dépôt.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide de la pipette graduée 20 ml de méthanol et 0,5 ml de solution d'ammonium hydroxyde concentrée dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer l'équilibre de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Lorsque la position du front du solvant arrive à 1 cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

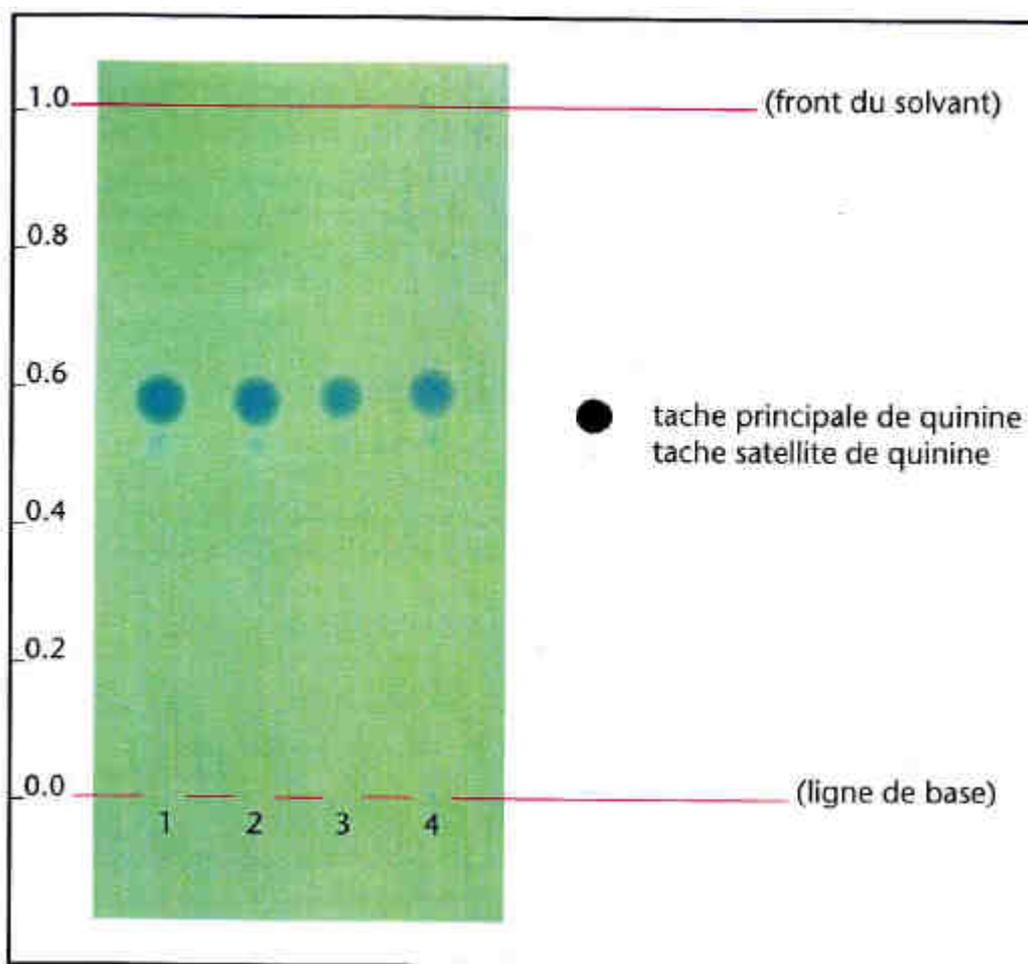
9. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaque par irradiation à la lumière uv de 254 nm. Cette méthode de révélation est utilisée à des fins d'identification et de quantification.

Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en substance active peut être réalisée par observation de la plaque par irradiation à la lumière UV de 366 nm dans une pièce noire et ou à la lumière du jour après coloration à l'iode.

10.OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence de quinine dans la solution essai est signalée par une forte tache bleu-violet située à une distance de parcours d'environ 0,58. Une tache satellite apparaissant juste au-dessous de la tache principale souligne encore la présence de quinine. Des taches fortes supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une dégradation de quinine.



chromatoplaque de quinine observée sous une lampe UV de 254 nm.

Développement n°1: solution témoin représentant 100% de quinine

Développement n°2: solution essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement n°3: solution essai représentant un médicament de basse qualité

Développement n°4: solution témoin représentant 80% de quinine

11. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 366 NM

Quand on expose la chromatoplaque à la lumière uv de 366 nm dans une pièce noire, toutes les taches de quinine déjà observées à 254 nm présentent maintenant une très forte fluorescence. Si les taches ne sont pas fluorescentes, cela signifie que la solution essai ne contient pas de quinine.

12.OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATTON A L'IODE

Quand on expose la chromatoplaque à la vapeur d'iode, toutes les taches de quinine déjà observées à 254 nm et à 366 nm se colorent maintenant en un brun jaunâtre.

13. INTERPRETATIONS

La tache de quinine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure.

❖ CAS DE SULFADOXINE (Y COMPRIS LES FORMULES AVEC LA PYRIMETHAMINE) [14]

1. PRINCIPE

La sulfadoxine et la pyriméthamine sont extraites des comprimés et gélules à l'aide du méthanol et déterminées par la chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin.

2. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine combinée à 25 mg de pyriméthamine. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre à l'aide d'un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 25 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 20 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides.

Laisser la solution reposer pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 25 mg de sulfadoxine et 1,25 mg de pyriméthamine par ml et être étiquetée en tant que "Solution Témoin du stock de SP".

3. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 6,25 mg de sulfadoxine et environ 0,31 mg de pyriméthamine par ml et être étiquetée en tant que "Solution Témoin d'Usage de SP 100%".

Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de sulfadoxine et pyriméthamine.

4. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 4 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 5 mg de sulfadoxine et 0,25 mg de pyriméthamine par ml et être étiquetée en tant que "**Solution Témoin d'Usage de SP 80%**".

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant juste 80% de sulfadoxine et pyriméthamine comme l'indique l'étiquette du produit.

Dans la recherche présente, ce niveau teneur en substance active constitue la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

5. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICAMENT DECLARANT UNE TENEUR EN SULFADOXINE A 500 MG ET PYRIMÉTHAMINE A 25 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché.

Comme à l'habitude, un comprimé est enveloppé dans une feuille d'aluminium et réduits en fine poudre. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans un flacon, ainsi que ajouter les deux enveloppes de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 20 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser-reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 25 mg de sulfadoxine et 1,25 mg de pyriméthamine par ml et être étiquetée en tant que "**Solution Essai du Stock de SP**".

6. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que "**Solution Essai d'Usage de SP**".

La concentration escomptée de sulfadoxine dans la solution essai d'usage est de 6,25 mg et celle de pyriméthamine de 0,31 mg par ml environ; chacune d'elle doit

correspondre à la concentration de sa contrepartie de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

7. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque de CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin, en utilisant les tubes capillaires 2 µl.

Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules ou à différentes concentrations de substance active dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant est due à un mauvais dépôt.

8. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 1,5 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de méthanol dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer l'équilibre de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis.

Lorsque la position du front du solvant arrive à 1 cm environ de l'extrémité supérieure, la plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre ou à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

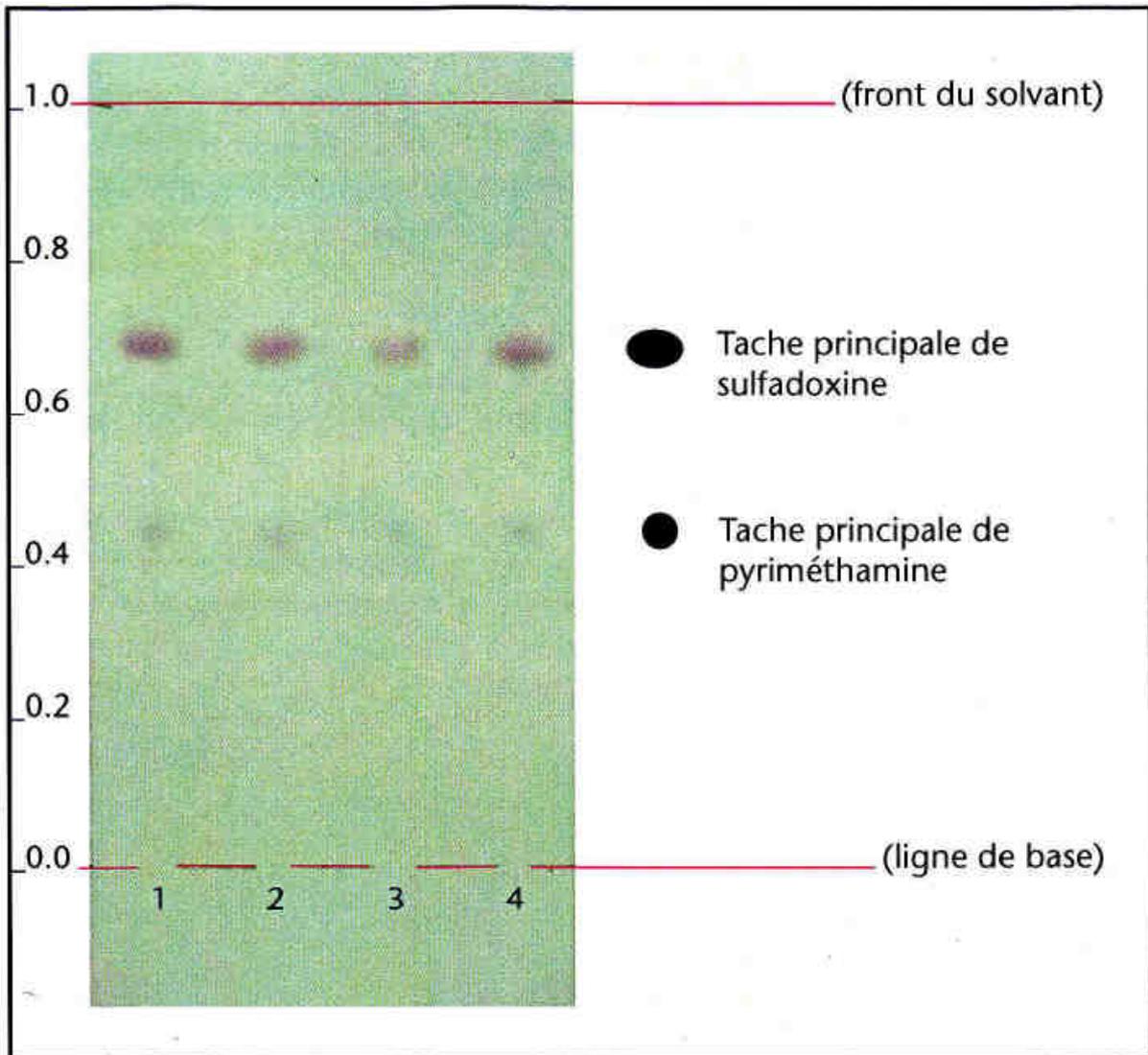
9. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification.

Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en substance active peut être réalisée par observation de la plaque à la lumière du jour après coloration à l'iode.

10. CHROMATOPLAQUE OBSERVEE SOUS UNE LAMPE UV DE 254 NM

La présence de sulfadoxine dans la solution essai est signalée par une forte tache bleu-violet située à une distance de parcours d'environ 0,68, et celle de pyriméthamine, par une seconde tache de plus petite taille à 0,44. Les deux taches doivent être visibles quand le médicament se présente sous forme de combinaison à dosage fixe.



chromatoplaque de SP observée sous une lampe UV de 254 nm.

Développement no 1: solution témoin représentant 100% de SP

Développement no 2: solution essai représentant un médicament de bonne qualité

Développement no 3: solution essai représentant un médicament de basse qualité

Développement no 4: solution témoin représentant 80% de SP

11.OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATTON A L'IODE

Lorsque l'on expose la chromatoplaque à la vapeur d'iode, toutes les taches de sulfadoxine déjà observées à 254 nm se colorent maintenant en un brun jaunâtre.

La pyriméthamine n'apparaît que faiblement ou pas du tout. Continuer à observer la plaque quand l'iode commence à s'évaporer. Les taches reflétant un médicament de basse qualité disparaissent d'abord, suivies progressivement des taches de référence représentant une teneur en substance active acceptable de 80 et 100 pour cent, respectivement.

12.INTERPRETATIONS

Les taches de sulfadoxine et pyriméthamine obtenues dans le chromatogramme avec la solution essai doivent correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue aux taches du chromatogramme obtenues avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **SIDIBE**

Prénom : **Ousmane Issa**

Titre de thèse : *Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions (07) administratives du Mali par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) : Opérationnalisation des kits minlabs.*

Ville et année de soutenance : **Bamako, 2011**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie de l'université de Bamako**

Résumé

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une des missions fondamentales du Laboratoire National de la Santé du Mali : sauvegarder la santé des populations humaine par le contrôle permanent de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés.

Pour ralentir la propagation des médicaments contrefaits et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité. Notre travail a pour objectifs d'évaluer la qualité de quelques molécules antipaludiques utilisées au Mali et de démontrer la pertinence de l'utilisation du mini laboratoire comme outil de contrôle de cette qualité. Le mini-laboratoire du Fonds allemands de Pharma santé fournit l'ensemble du matériel nécessaire à l'étude.

Au total, **810** échantillons d'antipaludiques ont été soumis à de tests comportant l'inspection physique et visuelle des échantillons, le test de désagrégation et la chromatographie sur couche mince pour l'identification et l'appréciation semi quantitative.

Sur les **810** échantillons, **57** étaient non conformes soit **7,04%**.

Sur l'ensemble des non conformités à l'inspection physique et visuelle, **97%** proviennent du secteur public (officiel) et **3%** du secteur privé (officiel).

Il est ainsi important d'assurer un suivi de la qualité des médicaments en particulier des plus sensibles comme les antipaludiques. En cela ce mini-laboratoire peut être d'un grand apport.

Au terme de ce travail, nos résultats ont montré que la non conformité touche principalement les DCI ; le secteur public aussi bien que le secteur privé sont touchés par la non conformité ; l'Europe a détenu le rapport le plus élevé de non conformité.

Mots clés : Antipaludiques, contrôle de qualité, Conformité, LNS/ Mali

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maitres de cette 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 engagement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !