

MASIZARA Antoinella Ethénette

**ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE DES COMPRIMES A BASE
DE PARACETAMOL DOSES A 500 MG VENDUS A ANTANANARIVO**

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT PHARMACIE

ANNEE : 2015

N° 051

**ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE DES COMPRIMES A BASE
DE PARACETAMOL DOSES A 500 MG VENDUS A ANTANANARIVO**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 2015
à Antananarivo

Par

Mademoiselle MASIZARA Antoinella Ethénette
Née le 11 Août 1991 à Antsiranana I

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE (Diplôme d'Etat)

Directeur de thèse: Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

Juges : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry
Professeur RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA Nantenaina Soa

Rapporteur : Docteur RAMANITRAHASIMBOLA David

IV. CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRESIDENT

Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Latiana

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A- PRESIDENT

Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

B-1- PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Hématologie Biologique Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat
- Immunologie Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry
- Parasitologie Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy-Soa

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Cardio-vasculaire Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès
- Chirurgie Générale Pr. RAKOTO RATSIMBA Hery Nirina
- Chirurgie Pédiatrique Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Latiana
- Chirurgie Thoracique Pr. RAKOTOVAO Hanitrafa Jean Louis
- Chirurgie Viscérale Pr. SAMISON Luc Hervé
- Orthopédie Traumatologie Pr. RAKOTOARIJAONA Armand Herinirina
- Urologie Andrologie Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude
- Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval
- Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie Pr. RABEARIVONY Nirina
- Dermatologie et Vénérologie Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa
- Endocrinologie et Métabolisme Pr. RAMAHANDRIDONA Georges
- Hépatogastro-Entérologie Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitra
- Maladies Infectieuses Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu
- Néphrologie Pr. RAJAONARIVELO Paul
- Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa
- Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck
- Pr. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba Alain
- Pr. RAHARIVELO Adeline
- Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense
- Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotova
- Pédiatrie Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline
- Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré
- Pr. ROBINSON Annick Lalaina

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette
- Education pour la Santé Pr. ANDRIAMANALINA Nirina Razafindrakoto
- Santé Communautaire Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné
- Santé Familiale Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin
- Statistiques et Epidémiologie Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa
- Radiodiagnostic et Imagerie Médicale Pr. AHMAD Ahmad

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Neurochirurgie Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
- Pr. RABARIJONA Mamiarisoa
- Ophtalmologie Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO Violette
- Pr. BERNARDIN Prisca
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale Pr. RAZAFINDRABE John Alberto bam

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Pharmacologie Pr. RAFATRO Herintsoa

B-2- PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE**DEPARTEMENT CHIRURGIE**

- Chirurgie Pédiatrique Pr. HUNALD Francis Allen
- Urologie Andrologie Pr. RAKOTOTIANA Auberlin Felantsoa

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie Pr. RAKOTOARIMANANA Solofonirina
- Dermatologie Vénérologie Pr. RAMAROZATOVO Lafa Soavina
- Maladies Infectieuses Pr. ANDRIANASOLO Radonirina Lazasoa
- Médecine Interne Pr. VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle
- Néphrologie Pr. RANDRIAMANANTSOA Lova Narindra
- Réanimation Médicale Pr. RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique Pr. RANDRIAMBELOMANANA Joseph Anderson

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Physiologie Pr. RAKOTOAMBININA Andriamahery
Benjamin

B-3- MAITRES DE CONFERENCES

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie

Dr. RAJAONATAHINA Davidra Hendrison

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Endocrinologie et Métabolisme

Dr. RAKOTOMALALA Andrinirina Dave Patrick

- Neurologie

Dr. ZODALY Noël

- Pneumo-phtisiologie

Dr. RAKOTOMIZAO Jocelyn Robert

Dr. RAKOTOSON Joëlson Lovaniaina

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique

Dr. RASOLONJATOVO Jean de la Croix

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Thoracique

Dr. RAKOTOARISOA Andriamihaja Jean Claude

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique

Dr. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

Dr. RATSIMBASOA Claude Arsène

Dr. RAKOTONIRINA El-C Julio

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Sciences Ecologiques, Vétérinaires

Agronomiques et Bioingenieries

Dr. RAHARISON Fidiniaina Sahondra

- Evolution - Ecologie - Paléontologie -

Dr. RASAMOELINA Andriamanivo

Ressources Génétiques -

Harentsoaniaina

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Pharmacologie Générale

Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David

- Pharmacognosie

Dr. RAOELISON Emmanuel Guy

- Biochimie Toxicologie

Dr. RAJEMIARIMOELISOA Clara Fredeline

- Chimie Organique et Analytique

Dr. RAKOTONDRAMANANA

Andriamahavola Dina Louisino

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Biophysique

Dr. RASATA Ravelo Andriamparany

B-4- ASSISTANTS

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Virologie

Dr. KOKO

- Technologie

Mme. RAHARIMALALA Edwige Marie Julie

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Procédés de Production, Contrôle et

Qualité des Produits de Santé

Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA

Hanitra Myriam

C- ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

C-1- PROFESSEURS EMERITES

| | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur | Pr. RAKOTO - RATSIMAMANGA S. U |
| Pr. ANDRIANARISOA Ange Christophe Félix | Pr. RAKOTOZAFY Georges |
| Pr. AUBRY Pierre | Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe |
| Pr. RABARIOELINA Lala | Pr. RAMONJA Jean Marie |
| Pr. RABENANTOANDRO Casimir | Pr. RANDRIAMAMPANDRY |
| Pr. RABETALIANA Désiré | Pr. RANDRIANASOLO Jean Baptiste Olivier |
| Pr. RADESA François de Sales | Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery Honoré Blaise |
| Pr. RAJAONA Hyacinthe | Pr. RATSIVALAKA Razafy |
| Pr. RAKOTOMANGA Robert | Pr. RAZANAMPARANY Marcel |
| Pr. RAKOTOMANGA Samuel | Pr. ZAFY Albert |

C-2- CHARGE D'ENSEIGNEMENT

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Générale

Pr. RAVELOSON Jean Roger

DEPARTEMENT TETE ET COU

- ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

Pr. RAKOTO Fanomezantsoa Andriamparany

VI. SERVICES ADMINISTRATIFS

CHEFS DE SERVICE

AFFAIRES GENERALES

Mr. RANDRIANARISOA Rija Hanitra

COMPTABILITE

Mr. RATSIMBAZAFIARISON Nivoson Espérant

PERSONNEL

Mme. RAKOTOARIVELO Liva Harinivo Vonimbola

SCOLARITE

Mme. SOLOFOAONA R. Sahondranirina

TROISIEME CYCLE LONG

Mme. RANIRISOA Voahangy

VII. IN MEMORIAM

Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson
Pr. RAJAONERA Frédéric
Pr. ANDRIAMASOMANANA Veloson
Pr. RAKOTOSON Lucette
Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette
Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa
Pr. RAKOTOBE Alfred
Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide
Dr. RAKOTONANAHARY
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin
Pr. RAMANANIRINA Clarisse
Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder
Pr. RANIVOALISON Denys
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana
Pr. RAVELOJAONA Hubert
Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme
Pr. RAKOTONIAINA Patrice
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond
Dr. RABEDASY Henri
Pr. MAHAZOASY Ernest
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard
Pr. RAZAFINTSALAMA Charles

Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme
Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre
Pr. MANAMBELONA Justin
Pr. RAZAKASOA Armand Emile
Pr. RAMIALIHARISOA Angeline
Pr. RAKOTOBE Pascal
Pr. RANAIVOZANANY Andrianady
Pr. RANDRIANARIVO
Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa
Pr. RAHAROLAIY Dhels
Pr. ANDRIANJATOVO Jean José
Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand
Pr. RANDRIAMBOLOLONA RASOAZANANY Aimée
Pr. RATOVO Fortunat
Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé
Dr. RAZAKAMANIRAKA Joseph
Pr. ANDRIANJATOVO Joseph
Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie
Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné
Pr. KAPISY Jules Flaubert
Pr. ANDRIAMBAO Damasy Seth
Pr. FIDISON Augustin

I.- CHEF DE DEPARTEMENT

Dr. RAOELISON Emmanuel Guy

II.- ENSEIGNANTS

II.1.- NATIONAUX

Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry
Pr. RAKOTOZANDRINDRAINNY Raphaël

Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Pr. RAMAHANDRIDONA Georges
Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO Henriette

Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA Nantenaina Soa

Pr. RANDRIANTSOA Adolphe

Pr. RAZAFIMAHEFA RAMILISON Dorothée

Pr. RAKOTOARIMANGA Jeannot

Pr. RATSIMIALA RAMONTA Isabelle

Pr. RAVELOMANANTSOA Solofonirina

Pr. RAVELONANDRO Pierre

Pr. JEANNODA Victor

Pr. RAKOTOZANDRINDRAINNY Raphaël
Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy Soa

Pr. ANDRIANASOLO Roger

Pr. RAKOTO Alson Aimée Olivat

MATIERES ENSEIGNEES

Immunologie fondamentale et clinique
Pharmacologie des médicaments
antiparasitaires, fongiques
Médicaments antibactériens et antiviraux

Microbiologie Générale

Dermatologie

Enseignement coordonné Diabète

Santé Publique

Biologie cellulaire
Histo-Embryologie
Génétique
Enseignement coordonné Inflammation
Anti-Inflammatoire

Pharmacologie Générale et Moléculaire
Pharmacologie appliquée à la Thérapeutique

Chimie Physique (Atomistique –Chimie
Organique)

Chimie Physique (Thermodynamique
chimique)

Botanique

Physique atomique

Chimie inorganique

Biologie et Génétique Moléculaire
Toxicologie générale

Parasitologie et Mycologie

Nutrition

Hématologie Biologique
Immunologie, Hématologie Fondamentale
Immunologie Clinique

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès Pr. SAMISON Luc Hervé | Anatomie |
| Pr. SAMISON Luc Hervé Pr. RANDRIANARIVELOJOSIA Milijaona | Communication Scientifique |
| Pr. RASOLOFO Voahangy | Biologie et génétique moléculaire |
| Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitra Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Franck Willy | Séméiologie Médicale |
| Pr. RABEARIVONY Nirina Pr. ANDRIANTSEHENO Marcellin | Enseignement coordonné Douleurs |
| Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu | Hygiène hospitalière et générale |
| Pr. ROBINSON Annick | Médication familiale |
| Pr. RAFATRO Herintsoa | Pharmacie vétérinaire |
| Pr. SAMISON Luc Hervé Pr. RAVELOSON Nasolotsiry | Anglais Urgences et Secourisme |
| Dr. RANDRIAMANANTENASOA Tiana Nathalie Mme RAKOTO Doll Dr. RAJEMARIMOELISOA Clara | Biochimie |
| Dr. RANDRIAMANANTENASOA Tiana Nathalie Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David | Enseignement coordonné Diabète |
| Dr. ANDRIANTSOA Jean Rubis | Biophysique |
| Pr. VOLOLONTIANA Marie Daniëlle | Médication familiale |
| Dr. RANDRIAMANANTENASOA Tiana Nathalie | Enseignement Coordonné Inflammation Anti-Inflammatoire |
| Dr. RAJEMARIMOELISOA Clara | Organisation du Monde Vivant Culture Générale Toxicologie Clinique et Bromatologie Biochimie Structurale (lipides- glucides) et Métabolique |
| Dr. RAZAFIMAHEFA André | Physique générale |
| Dr. RANDRIATIANA Richard | Initiation à la Pharmacie et aux Médicaments Culture générale Législation |
| Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David | Enseignement coordonné Diabète |
| Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David Dr. RANDRIASAMIMANANA Jean René | Pharmacologie appliquée à la Thérapeutique |
| Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David | Pharmacocinétique |
| Dr. RAOELISON Guy | Pharmacognosie et Phytochimie Assurance Qualité des Médicaments Thérapeutiques Alternatives |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. RAMAMONJISOA Armand | Mathématiques |
| Dr. RAKOTONDRAMANANA Dina | Gestion Chimie Analytique |
| Dr. RAJEMIARIMOELISOA Clara | Toxicologie clinique et Bromatologie |
| Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA Hanitra | Initiation à la Pharmacie et au Médicament Thérapeutiques Alternatives Assurance Qualité |
| Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA Hanitra Dr. RASETARINERA Ony | Pharmacie Clinique et Appliquée |
| Dr. ANDRIANJARA Charles | Pharmacochimie (drug design) |
| Dr. RAKOTONIRINA Hortense | Médecine traditionnelle |
| Dr. RANDRIANIRINARISON Jean Claude | Communication interpersonnelle |
| Mme RAKOTOMANGA Patricia | Pharmacie galénique |
| Dr. RALAMBONIRINA Sylvia | Pharmacochimie moléculaire |
| Dr. RASOLONJATOVO Tsiorintsoa Dr. RAJAONERA Tovonirina | Physiologie |

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

JE DEDIE CETTE THESE

- **A mon Créateur Dieu tout Puissant, à mon Seigneur Jésus Christ**

Tout au long de mes études, tu m'as toujours accompagné. Ta grâce et ton Amour m'ont permis de me relever à chaque fois que je suis tombé.

Merci Seigneur. Que toute ma vie te glorifie !

« Eternel ! Fais-moi connaître tes voies, enseigne-moi tes sentiers » Psaume 25: 4

« Conduit-moi dans ta vérité, et instruis-moi; car tu es le Dieu de mon salut, tu es toujours mon espérance » Psaume 25 : 5

« Que l'innocence et la droiture me protègent, quand je mets en toi mon espérance ! » Psaume 25 : 21

- **A mes parents : Monsieur ANTOINE Manana
et Madame BE Antoinette**

Pour tant d'années de sacrifice durant lesquelles vous avez toujours été là pour m'apporter vos soutiens tout au long de mes études. Merci pour votre Amour et que Dieu vous bénisse !

- **A mon frère et à ma sœur :**

Votre foi en moi et votre soutien infaillible m'ont toujours poussé à avancer malgré les difficultés. Merci pour vos prières tout au long de mes études et surtout merci pour tout votre Amour.

- **A toute ma famille :**

Que l'amour et la solidarité règnent au sein de notre famille. Merci pour votre encouragement.

- **A tous mes amis de la Promotion FANALA:**

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite. A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, je vous adresse mes sincères remerciements.

- **A NOTRE MAITRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Pharmacologie à la Faculté des Sciences. Université d'Antananarivo.

« Malgré vos lourdes responsabilités, et en dépit de vos obligations, vous nous avez fait l'honneur de présider cette soutenance. Veuillez recevoir le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance, avec nos sincères remerciements ».

• **A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES DE THESE**

Monsieur le Docteur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Immunologie à la
Faculté de Médecine d'Antananarivo

Ancien Ministre de la Santé et du Planning Familial

Monsieur le Docteur RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA Nantenaina Soa

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Anatomie
Pathologique et Histologie, Embryologie, Biologie Cellulaire et Génétique à la Faculté
de Médecine d'Antananarivo

Chef de Département Laboratoire au C.H.U.- H.J.R.A.

*« Vous nous avez fait le très grand honneur de juger cette thèse, veuillez trouver
ici l'expression de nos respects et de nos sincères remerciements ».*

A NOTRE MAITRE, RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur RAMANITRAHASIMBOLA David

Docteur en Pharmacologie Générale

Maître de Conférences à la Faculté de Médecine d'Antananarivo

*« Malgré vos multiples obligations, vous nous avez consacré votre précieux temps pour
diriger ce travail avec patience et bonne volonté, avec beaucoup de compréhension et
de clairvoyance. Pour l'excellent accueil que vous nous avez réservé et pour les
conseils que vous nous avez prodigués; veuillez trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude »*

- **A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO**

Monsieur le Professeur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

« Veuillez trouver ici l'expression de notre considération et notre profond respect ».

- **A NOTRE MAITRE ET CHEF DE DEPARTEMENT PHARMACIE**
Monsieur le Docteur RAOELISON Emmanuel Guy

« Veuillez recevoir l'expression de nos vifs remerciements et de notre profond respect ».

- **A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO – Département PHARMACIE.**

« Pour toutes les connaissances que vous nous avez prodiguées durant notre cursus, veuillez recevoir ici tous nos respects et l'expression de notre gratitude ».

- **A TOUT LE PERSONNEL ADMINISTRATIF ET TECHNIQUE DE LA FACULTE DE MEDECINE**

« Nos vifs remerciements ».

- **A TOUT LE PERSONNEL DE LA DIRECTION DE L'AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR**

Merci à vous tous, pour votre soutien précieux et amitié, et particulièrement à l'équipe du laboratoire de contrôle de qualité des médicaments.

« Trouvez ici l'expression de ma grande reconnaissance et mes très vifs remerciements ».

SOMMAIRE

| | PAGES |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : RAPPELS | 4 |
| I LE MEDICAMENT | 4 |
| 1. Définitions | 4 |
| 2. Médicament générique | 4 |
| 3. Médicaments contrefaits, falsifiés et de qualité inférieure | 5 |
| 4. Qualité du médicament..... | 6 |
| 4.1 Définition de la qualité..... | 6 |
| 4.2 Cas des médicaments | 6 |
| 4.3 Qualité des matières premières..... | 7 |
| 5. Biodisponibilité..... | 9 |
| 5.1 Biodisponibilité absolue..... | 9 |
| 5.2 Biodisponibilité relative..... | 9 |
| 5.3 Facteurs influençant la biodisponibilité..... | 10 |
| 6. Bioéquivalence..... | 10 |
| 7. Stabilité | 11 |
| 8. Sous-traitance | 11 |
| II ASSURANCE QUALITE, CONTROLE QUALITE ET CIRCUIT DES MEDICAMENTS | 12 |
| 1. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF) | 12 |
| 2. Contrôle de la qualité..... | 13 |
| 3. Contrôle de la qualité des médicaments..... | 13 |
| 3.1 Caractéristiques des médicaments | 13 |
| 3.2 Différents paramètres à contrôler pour les médicaments | 14 |
| 3.2.1 Contrôle des paramètres non mesurables | 15 |
| 3.2.2 Contrôle des paramètres mesurables..... | 15 |
| 4. Circuit des médicaments à Madagascar..... | 16 |
| 4.1 Organisation | 16 |
| 4.2 Agence du Médicament de Madagascar..... | 16 |
| 4.3 Direction de la Pharmacie, du Laboratoire et de la Médecine Traditionnelle (DPLMT) | 16 |
| 4.4 Secteur pharmaceutique public | 17 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.5 Secteur pharmaceutique privé | 19 |
| 4.6 Marché illicite | 19 |
| 4.7 Médicaments de la rue ou médicaments trottoirs | 19 |
| III PARACETAMOL..... | 20 |
| 1. Médicaments à base de paracétamol ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à Madagascar..... | 20 |
| 2. Propriétés physico-chimiques du paracétamol..... | 22 |
| 3. Historique | 23 |
| 4. Propriétés pharmacologiques du paracétamol..... | 24 |
| 4.1 Mécanisme d'action | 24 |
| 4.2 Pharmacocinétique du paracétamol..... | 26 |
| 5. Indications..... | 29 |
| 6. Contre-indications..... | 29 |
| DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS | 30 |
| I ECHANTILLONAGE..... | 30 |
| 1. Critères et choix des échantillons..... | 30 |
| 2. Caractéristiques des échantillons sélectionnés | 31 |
| II MATERIELS ET METHODES..... | 32 |
| 1. Contrôle des qualités pharmaceutiques | 32 |
| 1.1 Contrôle des paramètres non mesurables..... | 32 |
| 1.1.1 Examen visuel..... | 32 |
| 1.1.1.1 Conditionnement et emballage | 32 |
| 1.1.1.2 Cas des comprimés | 33 |
| 1.1.2 Examen organoleptique | 34 |
| 1.2 Contrôle des paramètres mesurables | 34 |
| 1.2.1 Dimension des comprimés | 34 |
| 1.2.2 Contrôle d'uniformité de masse | 35 |
| 1.2.3 Détermination du temps de désagrégation et essais de dissolution | 36 |
| 1.2.4 Test de dureté des comprimés | 40 |
| 1.2.5 Test de friabilité des comprimés | 41 |
| 2. Contrôle chimique | 42 |
| 2.1 Identification du paracétamol | 42 |
| 2.2 Dosage du paracétamol | 44 |

| | | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. | Expression des résultats | 47 |
| 4. | Analyse statistique | 47 |
| III. | RESULTATS | 48 |
| 1. | Contrôles pharmacotechniques | 48 |
| 1.1 | Paramètres non mesurables..... | 48 |
| 1.1.1 | Inspection visuelle des conditionnements primaire et secondaire puis emballages | 48 |
| 1.1.2 | Inspection visuelle des comprimés..... | 49 |
| 1.1.3 | Contrôle organoleptique..... | 49 |
| 1.2 | Paramètres mesurables | 51 |
| 1.2.1 | Dimension des comprimés..... | 51 |
| 1.2.2 | Contrôle d'uniformité de masse | 51 |
| 1.2.3 | Test de friabilité | 52 |
| 1.2.4 | Détermination de la résistance à la rupture des comprimés ou test de dureté..... | 54 |
| 1.2.5 | Temps de désagrégation des comprimés lors du test de dissolution..... | 56 |
| 1.2.6 | Détermination du taux de dissolution | 57 |
| 2. | Résultats des contrôles chimiques | 59 |
| 2.1 | Identification du paracétamol | 59 |
| 2.2 | Dosage du principe actif..... | 61 |
| | TROISIEME PARTIE : DISCUSSIONS | 63 |
| I. | DISCUSSIONS | 63 |
| 1. | Paramètres non mesurables..... | 64 |
| 2. | Paramètres mesurables | 65 |
| 2.1 | Dimension et masse des comprimés | 65 |
| 2.2 | Friabilité des comprimés..... | 66 |
| 2.3 | Résistance à la rupture des comprimés ou test de dureté, test de désagrégation et de dissolution de principe actif | 67 |
| 2.4 | Identification du principe actif..... | 68 |
| 2.5 | Dosage du principe actif..... | 69 |
| | CONCLUSION | 78 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | |

LISTE DES TABLEAUX

| | PAGES |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tableau I : Paramètres déterminant la qualité des matières premières et leurs incidences thérapeutiques possibles | 8 |
| Tableau II : Caractéristiques des comprimés à base de Paracétamol dosés 500 mg ayant une AMM et enregistrés à l'AGMED | 21 |
| Tableau III : Caractéristiques des comprimés sélectionnés pour cette étude | 31 |
| Tableau IV : Résultats de l'inspection visuelle des sept médicaments à base de Paracétamol contrôlés..... | 48 |
| Tableau V : Variations et uniformité de masse pour chaque lot étudié (n=20) | 51 |
| Tableau VI : Perte massique des échantillons étudiés au cours du test de friabilité | 54 |
| Tableau VII : Dureté des comprimés à base de Paracétamol étudiés (n=10) | 55 |
| Tableau VIII : Taux de dissolution <i>in vitro</i> des comprimés de Paracétamol étudiés (n=3)..... | 57 |
| Tableau IX : Teneur en principe actif de sept échantillons de comprimés à base de Paracétamol contrôlés dosée par la méthode de spectrophotométrie UV-Visible (n=3) | 61 |

LISTE DES FIGURES

| | PAGES |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Figure 1 : Circuit de distribution des médicaments de SALAMA..... | 18 |
| Figure 2 : Structure chimique de Paracétamol | 22 |
| Figure 3 : Photos du pied à coulisse lors de la prise du diamètre (A) et de l'épaisseur (B) d'un comprimé (cliché de l'auteur) | 34 |
| Figure 4 : Photos montrant la balance de précision KERN 770 (A) et les accessoires utilisés (B) lors de la pesée des comprimés (cliché de l'auteur)..... | 35 |
| Figure 5 : Photos de l'incubateur de marque ERWEKA DT 770 (A) et du spectrophotomètre de marque Thermo Spectronic (B) (cliché de l'auteur)..... | 37 |
| Figure 6 : Photos montrant le duromètre (A) et son fonctionnement (B) (cliché de l'auteur)..... | 40 |
| Figure 7 : Photos du friabilimètre (ERWEKA, TA 120) vue de face (A) et vue de profile (B) (cliché de l'auteur) | 41 |
| Figure 8 : Photo du spectrophotomètre IR et l'ordinateur de pilotage (cliché de l'auteur)..... | 43 |
| Figure 9 : Photo du compresseur ICL (cliché de l'auteur)..... | 43 |
| Figure 10 : Conditionnements primaires des échantillons (A : Farmad, B : Meheico, C : Sanofi Aventis France, D : Hebei Jiheng, E : NCPC, F : Deska, G : Winthrop Pharma) | 50 |
| Figure 11 : Etats des échantillons à la fin du test de friabilité (A : L119/14, B : L120/14, C : L121/14, D : L122/14, E : L123/14 et F : L124/14)..... | 53 |
| Figure 12 : Etats des comprimés de l'échantillon L118/14 à la fin du test de friabilité | 53 |
| Figure 13 : Dureté des comprimés des sept échantillons à base de Paracétamol étudiés | 55 |
| Figure 14 : Taux de dissolution du principe actif des comprimés à base de Paracétamol dosés 500 mg étudiés..... | 58 |

| | | |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 15 | : Comparaison des spectres IR des comprimés à base de Paracétamol étudiés | 60 |
| Figure 16 | : Teneur relative en principe actif des comprimés à base de Paracétamol dosés 500 mg étudiés | 62 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| AGMED | : Agence du Médicament de Madagascar |
| ASC | : Air Sous la Courbe |
| AUC | : Air Under Courbe |
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| AINS | : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens |
| ASBL | : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens |
| BA | : Biodisponibilité Absolue |
| BP | : British Pharmacopoeia |
| BPF | : Bonne Pratique de Fabrication |
| CHU | : Centre Hospitalier Universitaire |
| CHRR | : Centre Hospitalier Régional de Référence |
| CHD | : Centre Hospitalier de District |
| CSB | : Centre de Santé de Base |
| COX | : Cyclo-oxygénase |
| CYP | : Cytochrome P450 |
| Cp | : Comprimé |
| C_{max} | : Concentration maximale |
| DCI | : Dénomination Commune Internationale |
| DPLMT | : Direction de la Pharmacie, du Laboratoire et de la Médecine Traditionnelle |
| °C | : Degré Celsius |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| g | : gramme |
| ICH | : International Conference on Harmonisation |
| ICL | : International Cristal Laboratories |
| ID | : Intradermique |
| IR | : Infrarouge |
| IV | : Intraveineuse |
| Kg | : Kilogrammes |
| LMNE | : Liste Nationale des Médicaments Essentiels |
| L | : Litre |
| MFR | : Médicament à Faible Rotation |

| | |
|------------------------|------------------------------------------|
| mg | : milligramme |
| ml | : millilitre |
| mm | : millimètre |
| mmol | : millimôle |
| mn | : minute |
| m/v | : masse par volume |
| NF | : National Formulary |
| NAPAP | : N-acétyl-para aminophénol |
| NaOH | : Hydroxyde de Sodium |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| PPN | : Politique Pharmaceutique Nationale |
| PhaGDis | : Pharmacie de Gros de District |
| PhaGCom | : Pharmacie de Gestion Communautaire |
| PAP | : Para-aminophénol |
| PGG₂ | : Prostaglandine de type G ₂ |
| PGHS | : Prostaglandine H ₂ Synthase |
| POX | : Peroxydase |
| NAPQI | : N-acétyl para-benzoquinone-imine |
| RS | : Référence Standard |
| USP | : United States Pharmacopoeia |
| UV | : Ultraviolet |
| v/v | : volume par volume |
| WHO | : World Health Organization |
| µl | : microlitre |
| > | : Supérieur |
| < | : Inférieur |
| ± | : Plus ou moins |
| % | : Pourcentage |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

De nos jours, de nombreux médicaments à base de paracétamol ont été développés et commercialisés dans beaucoup de pays. Le paracétamol est l'un des médicaments les plus vendus dans le monde. On retrouve en 3 premières positions de la liste de dix médicaments les plus prescrits en quantité en France en 2005 trois antalgiques à base de paracétamol : le Doliprane[®] avec 73,3 millions d'unités prescrites, l'Effergal[®] avec 42,5 millions et le Dafalgan[®] avec 35,5 millions. En 2012, le paracétamol détenait encore le premier rang de vente aussi bien en quantité qu'en termes de valeur après analyse de vente des médicaments. On note également une très forte progression de prescription pour le Doliprane[®] (+15 %) et Dafalgan[®] (+11 %). En 2006, les antalgiques à base de paracétamol, seul ou associé, représentent 4 des 10 produits les plus prescrits [1].

Depuis plus de dix ans, les génériques sont entrés dans les systèmes de santé mondiaux. 80% des médicaments génériques utilisés actuellement proviennent de la Chine, de l'Inde et du Brésil. Sur les 20 % restants, 30 à 40 % proviennent de la France et les restes sont produits par d'autres pays de l'Europe.

Les conditions de fabrication des médicaments ont considérablement évolué ces vingt dernières années, ouvrant la porte à de nouvelles problématiques génératrices de risques pour la santé de la population. Pour la France et l'Europe par exemple, d'une fabrication quasi locale, l'ouverture presque planétaire présente deux risques pour la santé publique : d'une part, la sécurité de la fourniture des principes actifs ne peut plus être assurée et, d'autre part, la qualité de produits peut être potentiellement affectée et plus difficile à assurer. La Chine concentre 40 à 50 % de la production des principes actifs génériques du marché européen [2]. Le cas de Madagascar est beaucoup plus délicat avec la disparition quasi-totale de la production locale.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont faux ou encore de qualité inférieure [3]. Jusqu'à 30% des médicaments vendus sur le marché africain sont contrefaits. Certains pays africains sont particulièrement touchés par ce fléau comme le Nigeria ou le Niger. En Côte d'Ivoire par exemple, sur 293 échantillons d'antibiotiques, antiparasitaires, antalgiques-antipyrétiques collectés, 49 ont été jugés contrefaits et parmi eux, ceux à base de paracétamol et associations représentaient 60% [4].

À Madagascar, une étude menée par l'OMS en 1995, a montré que 21,40% des 107 échantillons de médicaments analysés étaient non conformes et de mauvaise qualité. Dans cette analyse de l'OMS réalisée à Cameroun, Tchad et Madagascar, 8 des 60 médicaments à base de paracétamol ont été de mauvaise qualité [5]. À notre connaissance, c'est la dernière étude de contrôle qualité post-marketing effectué à Madagascar sur les médicaments à base de paracétamol.

La non-conformité ou des défauts pharmacotechniques de fabrication peuvent conduire à une mauvaise bioéquivalence, à l'inefficacité ou même à une intoxication. Un sirop antitussif contenant du paracétamol préparé avec du diéthylène glycol, un produit chimique toxique utilisé comme antigel, a tué 89 patients à Haïti en 1995 et 30 nourrissons en Inde en 1998 [3].

De nombreux médicaments à base de paracétamol ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont commercialisés à Madagascar. La majorité de ces médicaments sont des génériques issus des firmes pharmaceutiques étrangères notamment chinoises, indiennes et rarement françaises.

À Madagascar, les études de bioéquivalence et les contrôles de qualité post-marketing des médicaments sur le marché sont encore insuffisants faute de moyens.

Les questions se posent alors, compte tenu de la diversité de l'origine des médicaments génériques à base de paracétamol que l'on trouve sur le marché à Antananarivo, leur qualité est-elle identique à celle des échantillons contrôlés lors de l'octroi de leur AMM? Puis, est-ce que leur qualité est-elle semblable les unes des autres ?

Les objectifs de cette étude sont de :

- comparer les qualités pharmacotechniques et chimiques des médicaments à base de paracétamol couramment utilisés à Antananarivo,
- détecter d'éventuelles différences au niveau de leur qualité
- prévoir des actions correctives aux problèmes détectés afin de promouvoir la sécurité et la qualité des produits offerts pour la santé de la population.

Ainsi, nous avons sélectionné les échantillons à étudier en fonction du lieu de vente des médicaments (formations sanitaires publiques, en officines et marché illicite), de la fréquence d'utilisation et du laboratoire fabriquant.

Au cours de l'étude, des objectifs spécifiques ont été fixés comme la mise au point de certaines méthodes d'analyses et la comparaison des différents points à considérer.

La présente étude comporte trois grandes parties.

- La première partie traitera les rappels et les généralités portant sur le médicament, l'assurance qualité et le paracétamol.
- La deuxième partie est réservée à la partie expérimentale proprement dite détaillant les méthodologies utilisées et les résultats obtenus.
- La troisième partie s'articulera sur les discussions suivies de la conclusion.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I. LE MEDICAMENT

1. Définitions

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [6].

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation).

Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont à avaler ou à croquer, d'autres sont à dissoudre ou à désagréger dans l'eau avant l'administration. Il y a aussi ceux qui doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

2. Médicament générique

On entend par médicament générique, toutes copies d'un médicament original dit aussi médicament « leader », dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute de brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection.

La base de cette définition est construite sur celle du médicament « essentiellement similaire » (art R.5-155-1 code de la santé publique). Un médicament est essentiellement similaire à un autre s'il a :

- ✓ la même composition qualitative et quantitative en principe actif,
- ✓ la même forme pharmaceutique (les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme analogues),
- ✓ une bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

On rencontre alors différentes dénominations du générique. On qualifie de « faux génériques » les médicaments vendus sous nom de marque ou appellation fantaisiste et de « Vrais génériques » ceux vendus sous leur dénomination scientifique usuelle ou DCI ou principe actif assorti du nom du fabricant.

Le médicament générique est donc tout médicament préparé à l'avance, commercialisé sous une dénomination commune internationale, dont le ou les principes

actifs ne sont plus ou ne sont pas protégés par un brevet. Sa composition et sa forme galénique sont identiques à celles de la spécialité innovante, sa concentration en principes actifs est identique à celle de la spécialité innovante et sa marge thérapeutique est aussi large que celle de la spécialité. Sa bioéquivalence avec un produit de référence a été démontrée. Tout générique caractérisé par une dénomination spéciale est appelé « générique de marque » [7].

Quand le brevet d'un médicament expire, le principe actif peut légalement être fabriqué par n'importe quelle usine chimique (médicaments multi-sources selon les termes employés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)). A la notion de médicament générique, l'OMS préfère celle de médicament multi-sources. Ce sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique.

Les médicaments multi-sources thérapeutiquement équivalents sont interchangeables. Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des mêmes principes actifs sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie. Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats des études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques et cliniques) montrent qu'après administration de la même dose, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, sont essentiellement les mêmes [8].

3. Les médicaments contrefaits, falsifiés et de qualité inférieure

Selon la définition de l'OMS, les médicaments contrefaits sont des médicaments délibérément et frauduleusement munis d'une étiquette n'indiquant pas leur identité et/ou leur source véritable. Des médicaments d'origines et des médicaments génériques peuvent être contrefaits. Les produits contrefaits peuvent être fabriqués avec les bons ingrédients médicinaux ou de mauvais ingrédients, sans ingrédients actifs ou des ingrédients actifs insuffisants, ou dans un faux emballage. Selon l'OMS, la contrefaçon représente jusqu'à 7% des ventes mondiales des médicaments.

Pour l'OMS, les faux médicaments sont des produits médicaux de qualité inférieure, faux ou faussement étiquetés, falsifiés ou contrefaits.

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 [3].

Ces médicaments contrefaits ou faux ou de qualité inférieure présentent un risque grave pour la santé publique. Ils peuvent provoquer des effets indésirables imprévus, des interactions dangereuses avec d'autres médicaments, des réactions allergiques ou aggraver des troubles physiologiques. Ce sont les marchés parallèles qui véhiculent ces médicaments.

4. Qualité du médicament

4.1 Définition de la qualité

La qualité se définit par l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites [9].

4.2 Cas des médicaments

Un médicament n'est pas un simple mélange d'ingrédients chimiques. C'est un équilibre très complexe avec de très nombreuses possibilités d'interaction. Il nécessite l'utilisation d'un système d'assurance qualité d'un bout à l'autre de la chaîne pharmaceutique depuis son développement, sa fabrication, son contrôle, sa distribution, jusqu'à son usage rationnel. Selon l'International Conference on Harmonization (ICH), les critères de qualité, sécurité et efficacité expriment la qualité au sens large des médicaments. Ces trois critères doivent être démontrés et vérifiés. Les recommandations de l'ICH spécifient les conditions de température et d'humidité de ces essais [10].

Pour un médicament, la qualité dépend principalement des matières premières, de la fabrication, du conditionnement (étude de stabilité) et de la validation des procédures analytiques. La sécurité ou l'innocuité est déterminée par les études de carcinogénèse, de toxicocinétique et pharmacocinétique, de toxicologie et de tératogénèse. L'efficacité est démontrée par les essais cliniques. Ces trois critères doivent dans le cas de médicaments multi-sources être repris différemment. En effet, la molécule qui le constitue est ancienne et donc son activité thérapeutique est bien maîtrisée. Ce qui le dispense d'étude clinique. La notion d'efficacité doit donc être démontrée le cas échéant par des études de bioéquivalence.

Ces trois notions de qualité, sécurité et efficacité sont résumées dans les concepts de qualité des matières premières, études de stabilité et de bioéquivalence pour les médicaments génériques [11].

4.3 Qualité des matières premières

Pour une matière première identifiée avec un profil d'impureté et de produits de dégradation connus, la notion de sécurité est disponible au niveau bibliographique. Enfin, des études de stabilité doivent faire l'objet d'une attention particulière.

On distingue deux catégories de matières premières :

- ✓ les principes actifs et excipients,
- ✓ les matières premières accessoires (articles de conditionnement, intermédiaires de fabrication).

Des paramètres importants pouvant avoir d'incidences thérapeutiques (Tableau I) sont à prendre en compte dans la qualité des matières premières pour s'assurer de la qualité du produit fini.

- Le principe actif est le « cœur du médicament » et de sa qualité dépendent l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit fini.
- Les excipients, souvent majoritaires dans le produit fini et d'une très grande diversité, doivent présenter une qualité irréprochable. Toute modification de l'excipient peut entraîner une variation de biodisponibilité et être responsable des phénomènes toxiques ou allergiques.
- Outre les principes actifs et les excipients, le conditionnement est un élément à ne pas négliger et qui doit faire l'objet d'une démarche qualité [12].

Tableau I: Paramètres déterminant la qualité des matières premières et leurs incidences thérapeutiques possibles

| <i>Caractéristique de la matière première</i> | <i>Incidence</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Caractéristiques physiques :</i> | |
| Polymorphisme et pseudo-polymorphisme | Biodisponibilité, toxicité |
| Taille des particules | Biodisponibilité |
| Morphologie du cristal | Vitesse de dissolution |
| <i>Impuretés apparaissant pendant et après la synthèse:</i> | |
| Substances apparentées | Toxicité |
| Solvants résiduels | Toxicité |
| Métaux lourds | Toxicité ou inactivation |
| Produits de dégradation | Toxicité |
| <i>Qualité pharmaceutique mesurée par :</i> | |
| Distribution granulométrique | Stabilité ou biodisponibilité |
| Aptitude au tassement | Stabilité ou biodisponibilité |
| Indice de coulabilité | Stabilité ou biodisponibilité |
| Paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques à la matière première | Stabilité |

Source : Thevenin M. Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières. STP Pharma. 1988 Mars; 4: 341-5.

5. Biodisponibilité

On entend par biodisponibilité "la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action » [13].

5.1 Biodisponibilité absolue

La biodisponibilité absolue correspond à la quantité et la vitesse qui caractérise le passage du médicament dans la circulation générale. Le but de cette mesure est d'évaluer la fraction absorbée et l'effet de premier passage.

En mesurant l'absorption du médicament selon des méthodes de dosages spécifiques, on obtient un graphique de la concentration du médicament en fonction du temps (la concentration diminue en fonction du temps) et en comparant l'aire sous la courbe d'un médicament absorbé par une voie (ID, orale, rectale, ect.) à l'aire sous la courbe correspondant à la voie IV (biodisponibilité maximale), on obtient la biodisponibilité absolue soit $B.A. = AUC (\text{Voie étudiée}) / AUC (IV)$ (aire sous la courbe / aire sous la courbe IV).

L'ingrédient actif de la plupart des médicaments pris par voie orale est libéré dans les voies gastro-intestinales et atteint son lieu d'action par la grande circulation.

La concentration sanguine de l'ingrédient actif et/ou de ses métabolites actifs est donc un marqueur de la concentration au lieu d'action et une mesure valide de la biodisponibilité.

La biodisponibilité est évaluée au moyen de deux grands paramètres pharmacocinétiques :

- l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sanguine en fonction du temps
- la concentration sanguine maximale (C_{max}) [13].

5.2 Biodisponibilité relative

La biodisponibilité relative évalue la quantité et la vitesse qui caractérise le passage du médicament dans la circulation générale lorsque plusieurs formes sont comparées à une forme de référence ou pour la comparaison de plusieurs modes d'administration (per os versus voie rectale par exemple) autre qu'I.V. (biodisponibilité totale : 100 %), ce qui reviendrait à la biodisponibilité absolue [13].

5.3 Facteurs influençant la biodisponibilité

- La forme galénique
- La voie d'administration : si voie orale (per os) :
 - modification de l'absorption intestinale,
 - modification de l'effet de premier passage hépatique (inhibiteur enzymatique, inducteur enzymatique),
 - prise à jeun ou non
 - rythme circadien
 - interactions médicamenteuses ou avec un aliment (jus de pamplemousse,...)
 - activité des transporteurs d'efflux (glycoprotéine P)
 - fonction hépatique altéré (âge, pathologie)

6. Bioéquivalence

On entend par bioéquivalence " l'équivalence des biodisponibilités ".

Quand deux médicaments sont bioéquivalents, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les deux pour ce qui est de la biodisponibilité.

Bien qu'on parle surtout de bioéquivalence dans le contexte des médicaments génériques, il ne faut pas oublier que des médicaments de marque déposée font aussi l'objet d'études de bioéquivalence dans certaines situations, dont les suivantes :

- dans le cas des nouveaux médicaments, pour comparer les préparations utilisées au cours des premiers et derniers essais cliniques ou les préparations utilisées au cours des essais cliniques et le produit commercialisé
- quand la préparation d'un médicament de marque déposée est modifiée après son approbation (par exemple modification d'un de ses excipients qui sont des ingrédients inactifs ou plus).

Les études de bioéquivalence sont des marqueurs de substitution des données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques des médicaments.

Pour l'OMS, un médicament multi-source (générique) doit être interchangeable, donc thérapeutiquement équivalent à un médicament de référence [08].

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour prouver l'équivalence thérapeutique entre deux médicaments :

- ✓ Etudes de biodisponibilité comparatives (bioéquivalence) chez l'homme consistant à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible (plasma, sang, urine)
- ✓ Etudes pharmacodynamiques comparatives chez l'homme
- ✓ Essais cliniques comparatifs
- ✓ Epreuves de dissolution in vitro.

7. Stabilité

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

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.

Pour les produits finis, il existe deux types d'études de stabilité:

- les études de dégradation accélérée, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes.
- les études de stabilité en temps réel, études expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans les conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné [13].

8. Sous-traitance

La sous-traitance est une pratique courante dans le domaine pharmaceutique. C'est une opération par laquelle une entreprise dite « donneur d'ordre » confie à une autre, le sous-traitant ou façonnier, le soin d'exécuter pour elle et selon un cahier des charges préétabli, soit une partie, soit la totalité des activités de production et des services dont elle conserve toutefois la responsabilité vis-à-vis des tiers.

La sous-traitance fait l'objet du chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Celui-ci stipule qu'un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant afin de fixer clairement les obligations de chaque partie notamment le respect des principes et des lignes directrices des BPF par le sous-traitant. Le contrat doit préciser la façon selon laquelle le pharmacien responsable libérant chaque lot de produit destiné à la vente exerce sa pleine responsabilité [14].

II ASSURANCE QUALITE, CONTROLE QUALITE ET CIRCUIT DES MEDICAMENTS

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. C'est un concept qui représente l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer en permanence que toutes les substances actives, tous les médicaments soient de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés et que des systèmes qualité sont en place et maintenus dans le temps. Elle comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments [15].

1. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF)

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les principes de BPF. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- Documentation
- Production
- Contrôle qualité

- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspections

La mise en œuvre des BPF nécessitent un personnel qualifié et formé de façon appropriée, des locaux convenables et suffisamment spacieux, du matériel et des services adéquats, des produits, récipients et étiquettes corrects, des procédures et instructions approuvées et un stockage et des moyens de transport appropriés [15].

2. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication. Il concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou la distribution sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux examens de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions concernant la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement [15].

3. Contrôle de la qualité des médicaments

Pour les médicaments, le contrôle qualité est un ensemble des différents tests effectués en laboratoire sur les échantillons des médicaments fournis par l'exploitant commercial pour pouvoir comparer les indicateurs choisis avec ceux des références de qualité reconnues (Pharmacopée Européenne, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, International Pharmacopoeia). Il s'agit de rechercher tout ce qui rend le médicament non conforme à sa monographie consignée dans les pharmacopées de référence et qui le rendrait impropre à la consommation. La conformité aux normes préétablies par une pharmacopée ou une législation officielle ou agréée est obligatoire [16].

3.1 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 [17].

- Les constituants du médicament, le principe actif, l'excipient et l'adjuvant déclarés doivent être présents dans le produit tel qu'ils sont décrits dans la monographie. De même, la forme pharmaceutique doit correspondre à ce qui est annoncée sur l'emballage.
- Quant à la pureté, en dehors des principes actifs, les excipients et les adjuvants, les médicaments ne doivent pas contenir des substances potentiellement toxiques. Ces dernières peuvent provenir du processus d'obtention du principe actif, des excipients ou de mauvaises conditions de conservation pouvant donner naissance aux produits de dégradation inactifs ou nocifs.
- L'activité du médicament est due au principe actif qu'il contient. Le principe actif du médicament doit avoir une action thérapeutique conforme à celle déclarée sur l'étiquette du produit. Lorsque le médicament contient plusieurs principes actifs, cette information doit être mentionnée sur l'emballage.
- 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 un paramètre extrêmement important qui permet de comparer deux médicaments contenant le même principe actif en prenant l'un d'entre eux comme référence.
- 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 garanti 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.

Les contrôles pharmacologique, microbiologique et toxicologique complètent ces tests afin d'évaluer l'efficacité, la stérilité et la toxicité d'un médicament.

3.2 Les différents paramètres à contrôler pour les médicaments

Les opérations de contrôle de la qualité de médicaments peuvent être réparties à deux niveaux [03]:

- l'examen organoleptique consistant à la vérification des paramètres non mesurables à l'aide des organes de sens sans recourir aux appareils de mesure plus ou moins complexes.
- le contrôle des paramètres mesurables fait recours aux réactifs et/ou aux appareils de mesure.

Ces deux tests avec les tests microbiologiques constituent le contrôle pharmacotechnique qui occupe une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments et assure l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

3.2.1 Contrôle des paramètres non mesurables

L'étiquette fournit plusieurs informations utiles telles que la dénomination du produit, la nature du contenu, les conditions de conservation. Elle renseigne sur les dates de fabrication et de péremption, le nom et l'adresse du fabricant ou de l'exploitant, les caractères d'imprimerie utilisés pour leur codification. Elle permet ainsi d'avoir une idée sur l'authenticité, l'origine et l'identité du produit [18].

Dans le contrôle des paramètres non mesurables, on utilise le sens d'observation qui permettra de déceler à première vue un certain nombre d'anomalies au niveau de l'étiquette et des caractères organoleptiques. Cela suppose une meilleure connaissance du médicament à analyser et de certaines de ses propriétés physiques particulières.

L'examen visuel joue ici un rôle très important. Le recours aux organes des sens permet de déterminer les caractères organoleptiques et l'état physique des médicaments (la taille, la forme et les gravures distinctives pour les comprimés marqués). L'état physique concerne particulièrement l'étude de l'intégrité physique du médicament, la recherche des marques extérieures de manipulation, d'abrasion ou tout autre signe assimilable à un défaut de qualité.

3.2.2 Contrôle des paramètres mesurables

Il consiste à la vérification de certaines normes de conformité qui échappent à l'examen de sens. Puisque ces normes peuvent légèrement varier d'une pharmacopée de référence à une autre, il y a une impérieuse nécessité d'indiquer la pharmacopée à laquelle le fabricant a fait recours.

La monographie des pharmacopées britanniques et européennes décrit les essais qualitatifs et quantitatifs, à savoir la dureté, la friabilité, la recherche des impuretés, les essais d'uniformité de masse, le délitement, la dissolution, le dosage et d'identification du principe actif [19].

Les quatre dernières opérations étant très exigées pour les comprimés administrés par voie orale.

4. Circuit des médicaments à Madagascar

4.1 Organisation

L'administration pharmaceutique est assurée au niveau central par l'Agence du Médicament de Madagascar (AGMED) et la Direction de la Pharmacie, du Laboratoire et de la Médecine Traditionnelle (DPLMT). Ce sont des directions appartenant au ministère de la santé qui gèrent la législation des médicaments, des réactifs et des consommables médicaux des laboratoires à Madagascar. Jusqu'à ce jour, elles n'ont pas de structures régionales.

4.2 Agence du Médicament de Madagascar (AGMED)

Pour être commercialisables à Madagascar, les médicaments doivent faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'autorité compétente qui est l'AGMED. C'est un établissement public à caractère administratif, créé en 1998. Elle est chargée d'assurer la qualité des médicaments fournis à la population avant et après la délivrance d'AMM, la promotion du bon usage des médicaments ainsi que le développement de la recherche pharmaceutique. Elle dispose de quatre services techniques chargés respectivement de l'enregistrement des médicaments, de l'inspection des établissements pharmaceutiques, du contrôle de qualité des médicaments et de la pharmacovigilance [20].

4.3 Direction de la Pharmacie, du Laboratoire et de la Médecine Traditionnelle (DPLMT)

Elle conserve la responsabilité de définir et de mettre en œuvre la Politique Pharmaceutique Nationale (PPN). En outre, elle doit assurer le contrôle de la démographie pharmaceutique mais aussi la gestion des médicaments classés dans la liste des stupéfiants et le suivi de l'approvisionnement en médicaments, consommables médicaux et réactifs de laboratoires des formations sanitaires publiques.

L'AGMED et la DPLMT ont ainsi des missions complémentaires. Une fois autorisés par ces deux structures compétentes, les médicaments connaissent deux circuits différents, le secteur public et le secteur privé [21].

4.4 Secteur pharmaceutique publique

L'approvisionnement en médicaments, réactifs et consommables médicaux des services sanitaires publiques est assuré par la centrale d'achats des médicaments essentiels et de matériel médical de Madagascar ou SALAMA. Elle a été créée en 1996 par le gouvernement Malagasy, en collaboration avec des partenaires et organisations internationaux telle l'Union Européenne, la Banque Mondiale, la Coopération Française, l'OMS et l'UNICEF.

SALAMA a un statut semi-privé. Elle est dotée d'une autonomie de gestion administrative et financière. Elle a pour mission d'assurer la disponibilité permanente en médicaments essentiels génériques, en matériel médical et en consommables médicaux de qualité, à prix abordable, aux formations sanitaires publiques et organismes privés à but non lucratif à Madagascar.

La Centrale d'Achats SALAMA s'approvisionne en médicaments sous DCI par appels d'offres internationales et en assure la distribution jusqu'au niveau des structures sanitaires publiques à savoir les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), les Centres Hospitaliers Régionaux de Référence (CHRR), les Centres Hospitaliers de District (CHD), ainsi que les Centres de Santé de Base (CSB). Ces médicaments sont des génériques et appartiennent à la Liste Nationale des Médicaments Essentiels (LNME) établie par le Ministère de la Santé.

Peuvent être élus clients de SALAMA :

- les formations sanitaires publiques ou leurs structures de gestion, conformément à la politique nationale de santé, à la convention entre le gouvernement Malagasy et SALAMA et aux protocoles d'exécution de cette convention,
- les structures de soins et de distributions privées à but non lucratif, respectant un certain nombre de critères
- les structures ayant passé un protocole avec le ministère de la santé et les partenaires au développement sanitaire [22].

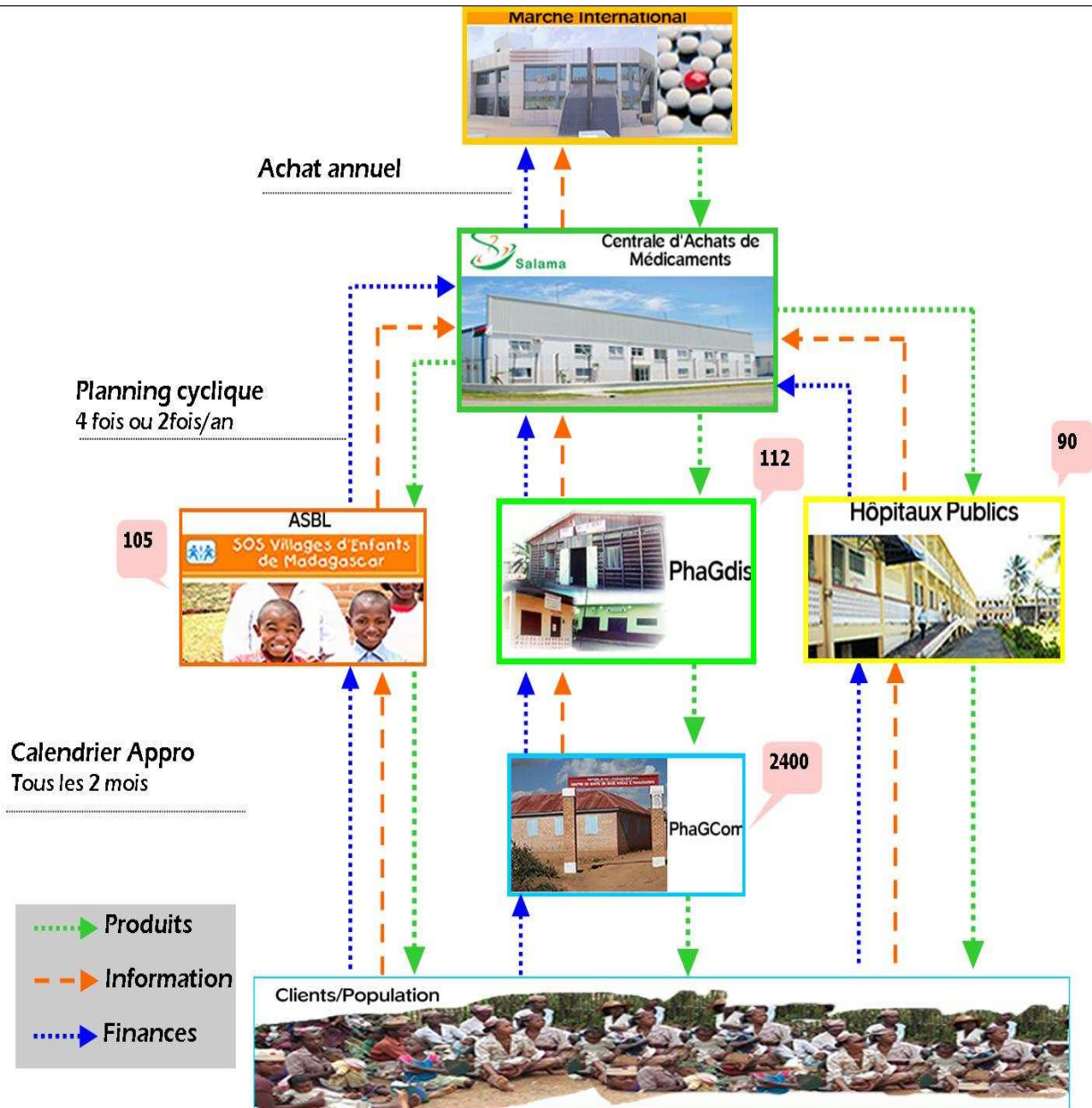


Figure 1 : Circuit de distribution des médicaments de SALAMA

4.5 Secteur pharmaceutique privé

Pour couvrir les besoins, les grossistes pharmaceutiques s'occupent de l'importation et de la répartition des produits pharmaceutiques au niveau des officines et des dépôts de médicaments. Les grossistes importateurs-répartiteurs des produits pharmaceutiques s'approvisionnent ainsi auprès des laboratoires nationaux et étrangers. Ils honorent les commandes des officines et des dépôts de médicaments qui en assurent la distribution dans toutes les régions de l'île. Des spécialités pharmaceutiques ainsi que les médicaments génériques y sont donc distribués en même temps.

La dispensation est assurée par les officines et les dépôts de médicaments. Les officines sont tenues par des pharmaciens. En grande partie, elles sont situées dans la capitale et les grandes villes des provinces. Pour compenser la carence en officines, des dépôts de médicaments sont autorisés à s'installer en périphérie là où il n'y a pas d'officines.

Le secteur privé est complémentaire des secteurs publics et assure la disponibilité et la distribution des médicaments ayant obtenu une AMM à Madagascar [23].

4.6 Marché illicite

Outre les pharmaciens et les dépositaires des médicaments agréés, il existe d'autres personnes qui, non munies d'une autorisation réglementaire, se livrent à la vente des médicaments sur les places du marché, dans des épiceries ou en marchands ambulants. On ignore encore les fournisseurs de ces vendeurs illicites. Les prix qu'ils appliquent sont cependant beaucoup moins chers par rapport à ceux des officines et dépôts de médicaments.

À cause de la pauvreté et du faible pouvoir d'achat de la population, ces points de vente illicites attirent l'attention de cette dernière. Comme la qualité des médicaments vendus par ces marchands non autorisés n'a fait l'objet d'aucun contrôle, cette pratique met en danger la vie de la population et constitue encore un sérieux problème de santé publique dans les pays pauvres.

4.7 Médicaments de la rue ou médicaments trottoirs

On les appelle ainsi car ils sont vendus illicitement par des marchands ambulants dans les rues et les marchés au mépris des règles de l'art et en violation de la législation régissant le monopole pharmaceutique.

Ces vendeurs s'adonnent à la dispensation des médicaments, mais n'ont pas ni la qualité ni la compétence pour le faire. Ces médicaments sont exposés à des conditions de conservation inappropriées (soleil, humidité, température, poussière, contamination microbienne,...) qui peuvent dégrader leurs qualités thérapeutiques.

III. PARACETAMOL

1. Les médicaments à base de paracétamol ayant une AMM à Madagascar

Jusqu'à ce jour, les médicaments comprimés à base de paracétamol dosés à 500 mg ayant une AMM à Madagascar et enregistrés à l'AGMED sont au nombre de 15. Ils sont tous des génériques. Leurs caractéristiques sont présentées sur le tableau II [24].

Outre ces médicaments, on peut aussi trouver sur le marché des médicaments à base de paracétamol mais enregistrés comme médicaments à faible rotation (MFR) et qui ne figurent pas officiellement sur la liste du Tableau II. Ces médicaments sont surtout destinés pour les étrangers.

Tableau II: Caractéristiques des comprimés à base de Paracétamol dosés 500 mg ayant une AMM et enregistrés à l'AGMED

| Nom commercial | Laboratoire Fabrikant | Présentation |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| PARACETAMOL 500 CP BEIJING YOU CARE | BEIJING YOU CARE PHARMACEUTICAL Co. Ltd | 100 Blisters de 10 comprimés |
| EFFERALGAN 500 CP BMS | BRISTOL-MYERS SQUIBB | Boîte de 16 comprimés |
| PARACETAMOL 500MG CP CIRON DRUGS | CIRON DRUGS ET PHARMACEUTICAL Pvt Ltd | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL 500 CP DESKA PHARMA | DESKA PHARMA | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés, 100 blisters de 10 comprimés |
| THMOL 500mg | HEBEI JIHENG GROUP PHARMACEUTICAL Co.Ltd | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL MEHEICO CP | DIPHAR PLUS | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| SAN GRIPPAL AD CP HARBIN | HARBIN PHARM GROUP PHARMACEUTICAL Co.Ltd | Boîte de 24 comprimés |
| PARACETAMOL 500MG CP NABROS | NABROS PHARMA Pvt Ltd | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL 500 CP NCPC | NORTH CHINA PHARMACEUTICAL Co. Ltd | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| PARAKANT 500 CP KANT | S.KANT HEALTHCARE Ltd | Boîte de 10 blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL® 500MG WINTROP PHARMA | SANOFI AVENTIS Sénégal | Boîte de 2 blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL 500 CP SANOFI AVENTIS AFC | SANOFI AVENTIS Sénégal | Boîte de 100 blisters de 10 comprimés |
| DOLIPRANE 500 CP SANOFI AVENTIS France | SANOFI AVENTIS Sénégal | Boîte de 2 blisters de 8 comprimés |
| SAVIMOL 500 MG CP SAVVY CARE | SAVVY CARE & COSMETICS PVT Ltd | Boîte de 1blisters de 10 comprimés |
| PARACETAMOL Ubigen 500 CP UBITHERA | UBITHERA | Boîte de 100 blisters de 10 comprimés |

2 .Propriétés physico-chimiques du paracétamol

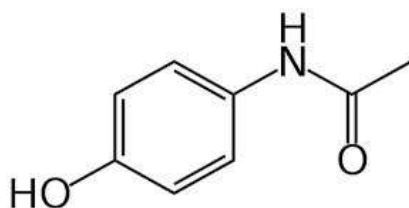


Figure 2 : Structure chimique de Paracétamol

C'est une molécule de synthèse, obtenue pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop par réduction du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acide. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène (NAPAP), acétamido-phénol, hydroxy-4-acétamilide, para-hydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-para aminophénol. La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'O.M.S est PARACETAMOL® pour rappeler sa forme chimique para-acétyl-amino-phénol, mais au National Formulary (U.S.A), figure l'appellation ACETAMINOPHEN® (N-acétyl-para aminophénol). Sa formule brute est $C_8H_9NO_2$ avec une masse molaire de 151,2 g/mol et sa structure chimique développée est présentée sur la figure 2 [25].

Le paracétamol se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore et de saveur amère. C'est un acide faible par sa fonction phénol qui lui confère un pKa de 9,5 à 25°C. Son point de fusion se trouve entre 168 à 172°C [26].

Il absorbe dans l'Ultra-violet (UV) avec un maximum d'absorption à 240 nm (dans l'éthanol).

Il est facilement soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau et très peu soluble dans les solvants organiques comme l'éther et le dichlorométhane. Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable à l'état sec (sauf en milieu très alcalin) pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage (15 à 25°C et à l'abri de la lumière) [26-28].

D'après les travaux publiés par Fairbrother [29], le paracétamol, placé en milieu humide ou en solution aqueuse, est susceptible de subir une hydrolyse pour former un produit de dégradation primaire, le *para-aminophénol* (PAP), lui-même susceptible de donner un produit de dégradation secondaire, les *quinone-imines*. La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. C'est pour cela que la conservation du paracétamol se fait à l'abri de l'air afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant.

Indépendamment de l'hydrolyse, le paracétamol subit un autre type de décomposition par formation de quinone-imines susceptibles de se polymériser en donnant naissance à des polymères azotés [30]. Ces polymères et notamment ceux de N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI) ont été décrits en outre comme étant les métabolites toxiques du Paracétamol, notamment cytotoxique et hémolytique. La décomposition de ce métabolite en milieu aqueux est encore plus complexe et donne naissance à la para-benzoquinone et à l'hydroquinone [31].

Le paracétamol appartient au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques. La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie). Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate. La présence de deux groupements activants rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para directeurs. Toutes les positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile [25].

3. Historique

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétisa une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été conçu dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque et qui devenait rare et chère.

En 1893, un médecin Allemand, J. Von Mering, découvre les propriétés antipyrétiques et analgésiques de l'acétylaminophénol et le reconnaît déjà comme médicament. Néanmoins, ce n'est qu'en 1930, que la molécule fut commercialisée sous le nom de paracétamol, puis abandonné par crainte de toxicité rénale. Toutefois, ce n'est que vers 1950 que le Paracétamol connaît un essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent, elles, abandonnées pour leur action méthémoglobinisante [32].

En 1953, les laboratoires Sterling-Winthrop Co sont les premiers à commercialiser le paracétamol sous l'appellation Panadol[®] sur le marché britannique [33]. Le suffixe « dol » à la fin du nom du médicament provient du latin *dolor*, qui signifie douleur. Le Panadol[®] a intégré la Pharmacopée britannique en 1963 [34].

En 1955, l'AMM sur le marché américain a été accordée aux laboratoires MacNeil par la Food and Drug Administration (FDA).

La commercialisation sur le marché Français a commencé en 1967 [33].

Actuellement, il y a une cinquantaine de spécialités à base de paracétamol commercialisé à l'échelle mondiale. Le paracétamol est devenu une médication grand public, qui, contrairement à certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique, n'entraîne pas de lésions de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec la fonction plaquettaire et la coagulation [25].

4. Propriétés pharmacologiques du paracétamol

4.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du paracétamol reste un sujet controversé et au stade des hypothèses. Cependant, des récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central [35-37].

- Inhibition de la voie cyclo-oxygénase (COX)

La famille des enzymes COX est responsables du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandine de type G₂ (PGG₂), molécule instable qui est, à son tour, convertie en de nombreux autres composés inflammatoires qui sont impliqués dans les processus de la douleur et de la fièvre.

Certains auteurs pensent que le paracétamol possède une activité inhibitrice des COX hypothalamiques [38]. Des études récentes ont suggéré que le paracétamol inhiberait, au même titre que les pyrazolés, une isoforme particulière des COX appelée COX-3 par réduction de la forme oxydée, réduisant ainsi le niveau de la PGE₂ dans le système nerveux central. La COX-3 serait une variante de la COX-1 présente au niveau central. Ainsi, le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur la COX-1 et la COX-2, les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) comme l'aspirine. Il faut aussi noter que l'expression de la COX-3 chez l'homme demeurerait incertaine [39-41].

Roberts et Marrow, quant à eux, pensent que le paracétamol bloque COX-1 et COX-2, comme l'aspirine, mais seulement dans un environnement inflammatoire particulier où la concentration des peroxydes n'est pas élevée. En effet, une augmentation de la concentration des peroxydes augmenterait l'oxydation du Paracétamol, ce qui inhiberait son action [42].

Selon une étude publiée en 2006, le paracétamol agirait effectivement en inhibant au niveau central la production des prostaglandines, mais par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif cyclo-oxygénase, cible de la majorité des AINS et un site peroxydase (POX), sur lequel agirait le paracétamol [43].

Il est à noter que le paracétamol n'inhibe pas la synthèse de la prostaglandine dans les tissus et ne présente pas les effets secondaires rencontrés avec les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens quand il est utilisé aux doses habituelles.

- Activation de la voie descendante sérotoninergique

D'autres auteurs parlent de propriétés activatrices des voies descendantes sérotoninergiques. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelque temps pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Ce dernier potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur [44].

- Voie des cannabinoïdes endogènes

D'autres travaux parlent d'une action du paracétamol sur les récepteurs cannabinoïdes du type CB-1. Le paracétamol module aussi le système des cannabinoïdes endogènes. Le paracétamol est métabolisé en N-aminophénol qui sera combiné avec l'acide arachidonique au niveau cérébral grâce à l'action de fatty acide amine hydrolase (FAAH) pour donner l'arachidonoylphenolamine (AM404). L'AM404 inhibe l'absorption des cannabinoïdes endogènes (Anandamide, 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)) par les neurones, augmentant ainsi leur concentration et l'activation du récepteur CB-1. Il a été démontré qu'après le blocage des récepteurs cannabinoïdes, le paracétamol perd son effet analgésique, ce qui suggère que son action analgésique est médiée par le système des cannabinoïdes endogènes. L'AM404 produit également une analgésie par la voie de la sérotonine (5-HT) en stimulant directement le récepteur TRPV-1, en stimulant la voie inhibitrice centrale efférente et en provoquant la libération spinale de 5-HT [45].

En outre, l'AM404 inhibe les canaux sodiques, tout comme la lidocaïne et la procaine [46]. Ainsi, certains auteurs pensent que l'action du paracétamol se rapproche des mécanismes d'action de ces composés.

- **Autres effets du Paracétamol**

Le Paracétamol possède par ailleurs des propriétés antioxydantes qui pourraient être à l'origine d'une réduction de l'oxydation des LDL (lipoprotéines de basse densité), d'une diminution du risque cardio-vasculaire et d'un effet préventif sur la cataracte. Les conditions de l'exploitation clinique de ces propriétés restent toutefois à établir [47].

Une activité cardio-protectrice a été également mise en évidence dans des modèles d'ischémie ré-perfusion myocardique [48].

4.2 Pharmacocinétique du paracétamol

De nombreux travaux concernant la pharmacocinétique du paracétamol ont été publiés depuis une cinquantaine d'années. Nous avons fait une synthèse des données les plus pertinentes [25].

- **L'absorption**

Administré par voie orale, le paracétamol est rapidement et presque totalement résorbé au niveau de l'intestin grêle par transport passif. Le pic plasmatique est obtenu en 15 mn à 2 h selon les formulations. La forme soluble (solution, comprimés effervescents) est absorbée plus rapidement que la forme solide.

Il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué et sa biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80%. Un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption. A ce propos, il a été démontré que la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption. L'âge ne semble pas influencer sur sa vitesse d'absorption.

- **La distribution tissulaire et plasmatique**

Le paracétamol se répartit relativement uniformément dans les tissus, excepté dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité et au niveau du foie et des reins. Son volume apparent de distribution chez l'homme est de 0,9 l/kg.

Il traverse la barrière placentaire grâce à sa faible masse moléculaire et passe dans le lait. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2% de la quantité

ingérée, c'est pour cela que le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement. Il est aussi retrouvé dans la salive. Ce qui a pour intérêt de permettre une étude de la biodisponibilité plus facile, moins contraignante et sans traumatisme, en évitant les ponctions veineuses répétées.

Le paracétamol se lie peu aux protéines plasmatiques (< à 15 %). Selon Gozzard et coll., sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques chez l'homme. Toutefois, ce pourcentage s'élève à 15-20% lors d'un surdosage.

Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont proches des concentrations plasmatiques.

- **La biotransformation**

Le paracétamol est activement métabolisé au niveau du foie sous l'influence du système enzymatique microsomial. Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme du paracétamol sont :

- la glucurino-conjugaison qui représente de 50 à 66% du métabolisme du paracétamol.
 - la sulfo-conjugaison qui représente 20-40% du métabolisme du paracétamol.
- C'est la voie prédominante chez le nouveau-né et le jeune enfant.

Ces deux voies conduisent à des métabolites inactifs, non toxiques qui sont éliminés par voie urinaire en 24 h. Les métabolites ainsi formés possèdent une demi-vie plasmatique de 4 à 5 h et de 8 à 10 h respectivement.

Une autre forme mineure (< 5%), catalysée par le cytochrome P450, conduit à la formation d'un métabolite instable réactif, le N-acétyl paraquinone imine, qui est hautement toxique et rapidement détoxifié par le glutathion transférase et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques. En cas de surdosage massif, cette réaction devient importante et induite à une déplétion en glutathion à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centro-lobulaire hépatique. La toxicité hépatique impliquerait également une production de peroxy-nitrites à l'origine d'un stress nitrosant. Le risque d'hépatotoxicité est considérable si une simple dose excède 150 mg/kg par voie orale. L'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie orale ou de préférence par voie IV est efficace. La production de NAPQI est due principalement à l'isoenzyme du cytochrome P450: le CYP2D6. Le taux de

production de NAPQI dépend fortement du polymorphisme génétique du gène CYP2D6. Ainsi, les individus peuvent être classés comme rapides, ultra-rapides et pauvres métaboliseurs en fonction de leur niveau d'expression du gène CYP2D6.

Utilisé aux doses thérapeutiques, le paracétamol est un antalgique sûr. Même les nouveaux-nés sont capables de le métaboliser.

Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques peuvent également interférer au métabolisme du paracétamol. Le phénomène de compétition notamment aux conjugaisons pourrait aussi avoir une influence notable. Il s'agit entre autres de la compétition avec l'oxazépam pour la glucurino-conjugaison et avec l'acide ascorbique à forte dose pour la sulfo-conjugaison [49].

- **L'élimination**

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire. Près de 90% de la dose ingérée est éliminée par les reins en 24 h, principalement sous forme glucurino-conjuguée et sulfo-conjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 h.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est augmentée tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée.

Corroborant les études effectuées sur les animaux, Moris et coll. définissent le mécanisme d'élimination du paracétamol comme une filtration glomérulaire avec une importante réabsorption tubulaire passive. La clairance moyenne des conjugués diminue avec l'augmentation de leur concentration plasmatique. Dans l'ordre, elle est de 166 et 130 ml/min pour les sulfo-conjugués et glucurino-conjugués. D'après Prescott, c'est une élimination rapide totalement indépendante du pH et de la vitesse du flux urinaire [50,51].

En cas d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Cummings et coll. définissent la vitesse d'élimination du paracétamol comme une réaction de premier ordre dont les constantes sont plus faibles que celles de ses métabolites. Cette vitesse atteint un maximum 3 h après l'administration du paracétamol ; mais pour le glucurino-conjugué, ce maximum survient jusqu'à 6 h après. Ensuite la courbe devient linéaire [52,53].

5. Indications

En thérapeutique, le paracétamol est utilisé principalement pour ses deux propriétés, antalgique et antipyrétique, comparable à celles de l'aspirine. Mais, contrairement à ce dernier le Paracétamol est dénué d'activité anti-inflammatoire. Ainsi, les hyperthermies et les douleurs sont les deux principales indications de ce produit.

Le paracétamol est utilisé principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS. Le paracétamol est très efficace dans les douleurs postopératoires, dentaires, d'origines gynécologiques, de céphalées y compris pendant la grossesse [54,55].

Il peut être utilisé en association avec d'autres antalgiques de palier 2 (codéine, dextropropoxyphène ou tramadol) pour les douleurs modérées à intenses. Et utilisé aussi en association avec un analgésique opioïdique fort de palier 3 pour les douleurs intenses. Le paracétamol est utilisé en traitement symptomatique de la fièvre et constitue l'antipyrétique de première intention.

6. Contre-indications

Les contre-indications absolues sont [56] :

- l'hypersensibilité au paracétamol, c'est rare
- l'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol
- la porphyrie

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10ml/mn, qui entraîne une accumulation de conjugués de paracétamol au niveau du Rein, les prises de paracétamol nécessitent alors un espacement d'au moins 8 heures [57].

DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS

I. ECHANTILLONAGE

La méthode d'échantillonnage doit être adaptée aux types de contrôle à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner [58].

1. Critères et choix des échantillons

Il s'agit d'une étude prospective. La sélection des échantillons pour cette étude a été basée sur la liste des médicaments ayant obtenu une AMM délivrée par l'AGMED. En général, le choix des échantillons repose sur leur disponibilité, la fréquence d'utilisation que ce soit en automédication ou sur prescription médicale dans les points de vente autorisés et illicites existant à Antananarivo et sur le laboratoire fabricant.

Ainsi, des prélèvements de médicaments comprimés à base de paracétamol dosés à 500 mg les plus couramment utilisés ont été effectués dans une pharmacie hospitalière, dans les pharmacies d'officine ainsi que sur le marché illicite des médicaments basés à Antananarivo.

L'échantillonnage a été réalisé au mois de février 2014. Il s'agit de 07 médicaments à base de paracétamol dosés à 500 mg dont 5 sont issus de fabricants différents et 02 sont issus d'un même fabricant qui pratique une sous-traitance pour deux laboratoires différents. Pour chaque fabricant, nous avons sélectionné 300 unités de comprimés du même lot pris au pur hasard sans critère particulier.

L'objectif de la sélection de la sous-traitance est de savoir si un fabricant qui sous-traite pour deux autres laboratoires différents fournit des médicaments de la même qualité.

Les échantillons sélectionnés sont tous non périmés au moment de l'étude sauf ceux de Kely Vao® qui ont été étudiés à titre comparatif. FARMAD a cessé la fabrication de Kely Vao® depuis quelques années.

2. Caractéristiques des échantillons sélectionnés

Les caractéristiques des comprimés sélectionnés pour cette étude sont résumées sur Tableau III .

Tableau III : Caractéristiques des comprimés sélectionnés pour cette étude

| Nom commercial | Fabriquant | Lot | Date de péremption | Lieu de prélèvement |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|---------------------------|----------------------------|
| Doliprane 500 mg Cp | Sanofi Aventis France | 6423 | 08/2016 | Pharmacie d'officine |
| Paracétamol 500 mg Cp Wintrop Pharma | Sanofi Aventis Sénégal | 4917 | 02/2015 | Pharmacie d'officine |
| Paracétamol 500 mg Cp Deska | Hebei Jiheng Group Pharmaceutical Co. Ltd | 130346 | 03/2016 | Pharmacie d'officine |
| Paracétamol 500 mg Cp NCPC | NCPC ou North China Pharmaceutical Co. | 130813 | 08/2017 | Pharmacie hospitalière |
| Thmol 500 mg Cp | Hebei Jiheng Group Pharmaceutical Co. Ltd | 130801 | 07/2016 | Marché illicite |
| Paracétamol 500 mg Cp Meheico | Xinxiang Forgood Pharmaceutical Co. Ltd | 131015 | 10/2016 | Marché illicite |
| Kely Vao 500 mg | FARMAD | 101054 | 09/2013 | Pharmacie d'officine |

Pour la réalisation de l'étude de qualité pour ces médicaments et compte tenu de la confidentialité des résultats obtenus, les échantillons ont été codifiés de L118/14 à L124/14.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Contrôle des qualités pharmacotechniques

Ces contrôles ont été effectués selon la méthode décrite par la Pharmacopée Européenne. Ils ont été réalisés au sein du Laboratoire de Contrôle Qualité de l'AGMED.

1.1 Contrôle des paramètres non mesurables

1.1.1. Examen visuel

1.1.1.1 Conditionnement et emballage

Principe

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication [59]. L'examen intéresse l'inspection visuelle des conditionnements primaires et secondaires des échantillons pour détecter les défauts éventuels.

Matériel

Une analyse macroscopique visuelle utilisant les organes de vue a été réalisée pour identifier les éventuels endommagements au niveau de la boîte et l'emballage.

Méthode

Les conditionnements primaire et secondaire ont été examinés pour voir s'ils ne présentent pas des défauts ni des endommagements. Chaque échantillon a été examiné et les indications suivantes ont été vérifiées sur l'étiquette :

- le nom du médicament
- le nom du ou des principes actifs et la DCI
- la quantité du ou des principe(s) actif(s) présent(s)
- la quantité du ou des principes actifs présents dans une unité de prise et le nombre d'unités dans un récipient pour les préparations présentées en unités de prise
- le numéro de lot attribué par le fabricant
- la date de péremption et la date de fabrication
- éventuellement les conditions particulières de conservation ou précaution à prendre lors de la manipulation.
- le mode d'utilisation, avertissement et précautions d'emploi le cas échéant

- Le nom et l'adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché

Les mentions légales importantes comme la DCI, la posologie et la date de péremption doivent également être vérifiées et elles ne doivent pas être effaçables à l'alcool.

Les normes d'acceptation pour l'examen visuel sont :

- emballage non défectueux
- étiquetage complet et non endommagé
- médicament sans défauts physiques

1.1.1.2 Cas des comprimés

Un endommagement physique des comprimés peut se manifester par les signes suivants:

- présence de quantités excessives de poudre et/ou de fragments provenant des comprimés érodés, écrasés ou brisés
- présence des fissures, décolletage ou laminage de la surface ou de l'enrobage
- gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés
- présence des cristaux sur les parois du récipient ou sur les comprimés

Vingt unités de comprimés ont été examinées visuellement unité par unité pour détecter des défauts éventuels et pour vérifier individuellement les caractéristiques de chaque comprimé, ainsi que leur uniformité de couleur et de forme.

Les normes d'acceptation pour l'examen visuel des comprimés sont :

- aucun des comprimés de la boîte ne doit pas être endommagé
- leur surface doit être lisse
- leur couleur doit être uniforme

1.1.2 Examen organoleptique

Principe

Il consiste à déterminer les caractéristiques organoleptiques des comprimés comme l'odeur, le goût et la forme [60].

Matériel

Les tests utilisent les organes de sens pour déterminer le goût, l'odorat et la forme des comprimés.

Méthode

Pour chaque échantillon, 20 comprimés ont été pris au hasard et ont été examinés unité par unité. La couleur, la forme, l'odeur et le goût ont été déterminés à l'œil nu, au toucher, par l'odorat et par la langue.

1.2 Contrôle des paramètres mesurables

1.2.1 Dimension des comprimés

Principe

Ce test permet de vérifier l'uniformité de forme de chaque échantillon [60].

Matériel

L'épaisseur et le diamètre de chaque échantillon ont été mesurés à l'aide d'un pied à coulisse (figure 3).

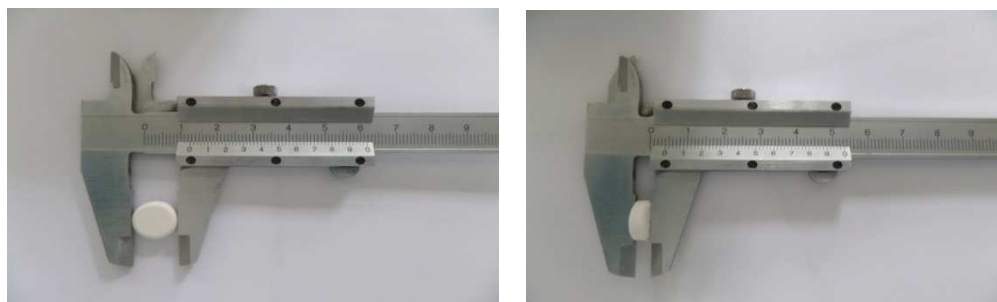


Figure 3 : Photos du pied à coulisse lors de la prise du diamètre (A) et de l'épaisseur (B) d'un comprimé (cliché de l'auteur)

Méthode

Vingt comprimés de chaque lot ont été pris au hasard et le diamètre et l'épaisseur ont été mesurés individuellement.

1.2.2 Contrôle d'uniformité de masse

Principe

Il permet de déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique du même lot (variation intra-lot) et entre les différents lots (variation inter-lot) [61].

Matériels

Une balance de précision de marque KERN 770 (figure 4) a été utilisée pour peser les comprimés. Elle est systématiquement calibrée et étalonnée avant chaque utilisation.



Figure 4 : Photos montrant la balance de précision KERN 770 (A) et les accessoires utilisés (B) lors de la pesée des comprimés (cliché de l'auteur)

Méthode

L'appareil est mis en marche et une période de préchauffage est nécessaire avant toute utilisation. Une période pendant laquelle l'appareil effectue une auto-calibration.

Ensuite, l'appareil a été étalonné en utilisant des étalons de référence de 100g, 1g, 100 mg et 10 mg. La mesure de la balance a été ajustée exactement avec la masse de chaque étalon.

Vingt comprimés de chaque lot ont été pris au hasard et mis dans le sabot de pesée puis montés ensemble sur le plateau de pesée de la balance. Après la soustraction de la tare, la masse de l'ensemble a été notée. Les comprimés ont été ensuite enlevés un à un à l'aide d'une pince brucelle.

La masse du comprimé enlevé a été déterminée en soustrayant la masse totale de « n comprimés » par la masse totale de « n – 1 comprimés ».

La masse moyenne des 20 comprimés et l'intervalle de confiance pour chaque lot étudié ont été calculés.

1.2.3 Détermination du temps de désagrégation et essais de dissolution

Principe

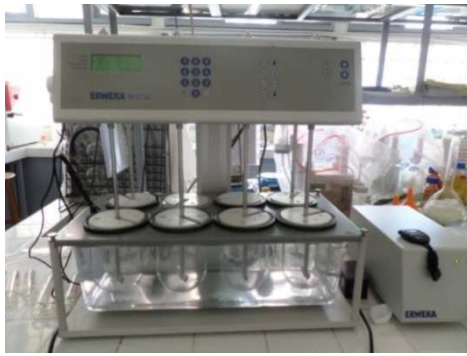
Il s'agit d'une étude *in vitro* de la dissolution des comprimés. L'essai de dissolution consiste à déterminer la quantité de principe actif libéré et dissout au bout d'un temps bien défini [62].

Les comprimés de chaque échantillon de médicament à tester ont été mis dans le milieu de dissolution et agités en permanence. Des aliquotes du milieu ont été prélevés après 45 minutes de l'opération. Le principe actif libéré et dissout a été dosé par la méthode de spectrophotométrie UV-Visible. La concentration en principe actif de chaque aliquote a été déterminée à partir de la courbe-étalon construite avec des solutions à concentration connue.

Le référentiel stipule que lors de la réalisation du test de dissolution, si les comprimés se sont désagrégés en moins de 15 mn, la réalisation d'un test de désagrégation proprement dit ne s'avère pas nécessaire. La désagrégation et le temps de cette désagrégation des comprimés ont été observés minutieusement pour chaque échantillon pendant les essais de dissolution.

Matériels

- Un incubateur muni d'un agitateur électrique thermostaté de marque ERWEKA DT 770 (figure 5A) a été utilisé pour effectuer l'essai de dissolution. Il est composé d'un élément agitateur à palette qui est constitué d'une pale et d'une tige en métal. La pale est insérée à la tige de façon à ce que leurs axes coïncident et que la surface inférieure de la pale soit au même niveau que l'extrémité de la tige. Une distance de 25 mm est maintenue pendant l'essai entre le bord inférieur de la pale et le fond du récipient. Le récipient est immergé dans un bain-marie thermostaté maintenu à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pendant l'analyse.
- Un appareil spectrophotomètre UV-Visible de marque THERMO SPECTRONIC, modèle HELIOS ALPHA (figure 5B) a été utilisé pour la détermination de la quantité du principe actif libéré et dissout.



A



B

Figure 5 : Photos de l'incubateur de marque ERWEKA DT 770 (A) et du spectrophotomètre de marque THERMO SPECTRONIC (B) (cliché de l'auteur)

- Les comprimés, avant leur introduction dans l'appareil de dissolution, ont été pesés à l'aide de la balance de précision de marque KERN 770.
- Les réactifs utilisés pour la préparation de la solution de dissolution ont été pesés à l'aide d'une balance de précision de marque « Collège ». Il s'agit d'une solution tampon phosphatée de pH 8. Elle a été filtrée (filtre Millipore de 0,45 µm de porosité) et dégazée à l'aide d'une pression à vide avant son utilisation.
- Le pH de la solution de dissolution a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre de marque HANNA (HI 147-00).
- Des seringues à ouverture luer-lock ont été utilisées pour les prélèvements des aliquotes à doser.
- La température du bain a été suivie pendant tout l'essai avec un thermomètre électronique.
- La chronologie de l'essai a été suivie avec un chronomètre digital (Fisher scientific).

Méthode

- Solution de dissolution

C'est une solution tampon phosphatée de pH 8. Elle a été préparée extemporanément avant chaque essai. La quantité des constituants et le volume de la solution nécessaires pour l'essai ont été calculés selon la recommandation de British Pharmacopoeia (BP). En se référant à cette recommandation, pour 200 ml de la solution de dissolution, 50 ml de potassium dihydrogénophosphate (KH_2PO_4 , Réactif Prolabo lot 0402281) 0,2 M a été mélangé avec 3,72 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH, Réactif Prolabo Lot N076) 0,2 M et le mélange obtenu est ramené à 200 ml avec de l'eau distillée.

Pour un essai de dissolution, 3 échantillons peuvent être analysés à la fois. Et pour chaque échantillon, on a besoin de 6 comprimés. Sachant qu'il faut 900 ml de solution pour chaque comprimé, la solution de la dissolution pour chaque essai est de 16,2 L. Afin de faciliter le calcul et pour prévenir toute perte de solution pendant la manipulation, une marge a été prise et la solution à préparer pour le milieu de dissolution a été fixée à 17 L. Elle a été préchauffée à 42°C et dégazée sous pression à vide avant son utilisation.

- Neuf cents ml de la solution de dissolution a été pesé sur une balance et introduit dans chacune des 6 cuves de l'appareil. La pesée a été réalisée pour garantir l'uniformité des volumes du milieu de dissolution introduit dans chaque cuve.
- Ensuite, le milieu de dissolution a été équilibré à 37°C. Un thermomètre a été utilisé pour vérifier la température de la solution de dissolution pendant toute l'opération.
- Une fois que la température de la solution soit stable, les 6 comprimés à examiner ont été placés dans le récipient en évitant la formation des bulles d'air sur la surface de l'échantillon. Le couvercle du récipient a été gardé fermé pendant toute la durée de l'essai. Puis la vitesse de rotation de la pale a été fixée à 50 tours / mn selon la recommandation de la monographie du produit. La température à l'intérieur du récipient contenant la solution tampon a été mesurée au début du test et la température du milieu du bain a été vérifiée à intervalles de temps réguliers (au début du test, au milieu et à la fin du test).
- Après 45 minutes de dissolution, 20 ml de la solution de dissolution a été prélevés à l'aide d'une seringue à ouverture luer-lock dans la zone à mi-distance

de la surface du milieu et du haut de la pale en rotation et à au moins à 1 cm de la paroi du récipient.

- L'échantillon obtenu a été filtré à l'aide d'un papier-filtre moyen de 0,45 μm de porosité.
- Un ml du filtrat a été prélevé et transvasé dans une fiole jaugée. Son volume a été ramené à 100 ml avec de la solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1 M.
- Avant la lecture de l'absorbance de l'échantillon à doser, un calibrage du spectrophotomètre UV Visible a été effectué pour vérifier la fiabilité de l'appareil. Elle consiste à la mesure de l'absorbance de l'appareil vide pour avoir le spectre AIR contre AIR, de l'absorbance de la cuve vide pour avoir le spectre CUVE contre CUVE et de l'absorbance de la solution témoin pour avoir le spectre SOLVANT contre SOLVANT.
- L'absorbance (E) de la solution obtenue a été ensuite mesurée à une longueur d'onde de 257 nm. La solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) de concentration 0,1 M a été utilisée comme blanc de la lecture.

Calcul du taux de dilution nécessaire

Préparation des solutions essais

La monographie prescrit de prélever 20 ml du milieu, de filtrer et de dissoudre le filtrat avec NaOH 0,1 M donnant une concentration finale de 0,00075% m/v de paracétamol.

1.2.4 Test de dureté des comprimés

Principe

Cet essai permet d'estimer la force de compression d'un comprimé en déterminant, dans des conditions définies, sa résistance à la rupture mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement [63].

Matériels

- Un duromètre de marque: MIN HUA / de modèle YD-2 a été utilisé lors du test (figure 6). L'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 Newton près.
- Un tamis a été utilisé pour placer les comprimés après le test de friabilité et au niveau de lequel les comprimés sont dépoussiérés à l'aide d'une pince.



A



B

Figure 6 : Photos montrant le duromètre (A) et son fonctionnement (B)
(cliché de l'auteur)

Méthode

Pour chaque échantillon, 10 comprimés ont été pris au hasard et testés individuellement. Le comprimé à tester a été placé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure. Les comprimés ont été orientés de la même façon par rapport à la direction d'application de la force en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés à l'aide d'une pince avant chaque détermination.

1.2.5 Test de friabilité des comprimés

Principe

Cet essai est applicable à la plupart des comprimés obtenus par compression. La mesure de la friabilité des comprimés non enrobés complète d'autres mesures de résistance mécaniques, par exemple celle de la résistance à la rupture [63].

Matériels

- Un friabilimètre de marque ERWEKA, modèle TA 120 (figure 7) a été utilisé pour effectuer ce test. L'appareil est constitué d'un tambour d'un diamètre inférieur de 283-291 mm et d'une profondeur de 36-40 mm, en polymère synthétique transparent à surface intérieure polie et produisant le moins possible d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible. À chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure par une pale curviligne de rayon inférieur de 75,5-85,5 mm. Le diamètre extérieur de l'anneau central est de 25 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tours/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.



A



B

Figure 7 : Photos du friabilimètre (ERWEKA, TA 120) : vue de face (A) et vue de profile (B) (cliché de l'auteur)

Méthode

Dans le cas des comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, un nombre de comprimés entiers correspondants d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g est nécessaire. Dans les cas de nos échantillons, ce nombre était de onze comprimés. Les comprimés ont été soigneusement dépoussiérés avant l'essai. Puis, ils ont été pesés et placés dans le tambour.

La vitesse de l'appareil a été réglée à 25 rotations par minute puis l'appareil a été programmé à effectuer 100 rotations pour chaque test de friabilité.

Après ce cycle complet de 100 rotations, les comprimés ont été sortis du tambour et placés dans un tamis en acier au niveau duquel ils ont été soigneusement dépoussiérés. Les débris et les poussières libres qui sont encore collés sur la surface des comprimés ont été éliminés à l'aide d'un pinceau. Puis, les comprimés ont été repesés.

La perte de masse des comprimés après le test de friabilité exprimée en pourcentage est donnée par la formule suivante :

$$P(\%) = [(M_0 - M_1) / M_0] \times 100$$

Tels que

P : perte de masse des N comprimés après le test

M₀ (g) : masse des N comprimés avant le test

M₁ (g) : masse des N comprimés après le test

2. Contrôle chimique

2.1 Identification du paracétamol

Le test d'identification du paracétamol a été effectué selon la recommandation de British Pharmacopoeia (BP).

Principe

La méthode de spectroscopie à infrarouge (IR) a été utilisée pour l'identification du paracétamol dans chaque médicament échantillon étudié. Elle consiste à la détection des spectres de vibration-rotations des groupements fonctionnels. L'identification du paracétamol est basée sur la comparaison du spectre IR de chaque échantillon avec celui du paracétamol de référence (RS 258) entre 2000 cm⁻¹ et 400 cm⁻¹ [64].



Figure 8 : Photo du spectrophotomètre IR et l'ordinateur de pilotage
(cliché de l'auteur)

Matériels

- Un spectrophotomètre IR de modèle IR AFFINITY muni d'un transformateur de Fourier de marque SHIMADZU et piloté par un logiciel spécifique a été utilisé (Figure 8).
- Un compresseur de marque ICL (International Cristal Laboratories) (figure 9) a été utilisé pour compresser les poudres des échantillons à analyser.

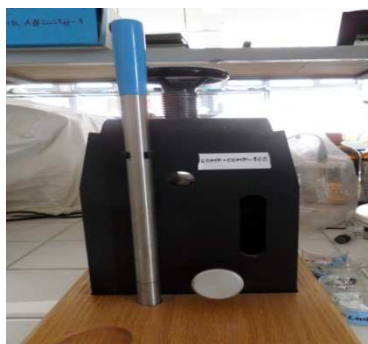


Figure 9 : Photo du compresseur ICL (cliché de l'auteur)

- Une balance de précision de marque Discovery OHAOS a été utilisée pour chaque pesée.
- Une étuve de marque FRANCE ETUVE a été utilisée pour le séchage des échantillons.
- Un dessiccateur en verre a été utilisé pour protéger les échantillons séchés contre l'humidité.
- Un mortier et un pilon en porcelaine ont été utilisés pour le broyage les comprimés et les poudres cristallisées.

Méthode

- Pour chaque lot de médicament étudié, 20 unités de comprimés ont été pesées individuellement et la masse moyenne de ces comprimés a été déterminée. Ces 20 unités de comprimés ont été prises et placées dans un mortier en porcelaine et les comprimés ont été broyés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

- Une quantité de poudre équivalente à la masse moyenne des comprimés a été pesée. Elle devrait contenir théoriquement 0,5 g de paracétamol. La poudre obtenue a été mélangée avec 20 ml de solution d'acétone puis agitée et filtrée avec un papier-filtre de 0,45 μm de porosité. Le filtrat a été laissé sécher à l'air libre pendant 12 h de temps pour obtenir une poudre cristallisée.

- La poudre cristallisée a été séchée dans une étuve (FRANCE ETUVE) à 150°C pendant 30 mn.

- Trois mg de chaque poudre cristallisée ont été pesés et mélangés avec 0,3 g de bromure de potassium KBr. Le mélange a été broyé en poudre fine à l'aide d'un mortier et un pilon en porcelaine. La poudre fine obtenue a été compressée en petite pastille dans le compresseur.

- La pastille a été introduite dans la chambre de lecture du spectrophotomètre IR déjà mis en marche. Après quelques minutes, l'ordinateur affiche le spectre IR prêt à être imprimé.

- Le spectre de chaque échantillon a été ensuite comparé avec le spectre de référence de paracétamol (RS 258) selon la recommandation de B.P. La comparaison est surtout focalisée sur l'allure du spectre et la longueur d'onde d'apparition des différents pics. En pratique, les différences ont été détectées en superposant les deux spectres.

2.2 Dosage du paracétamol

Le dosage du paracétamol a été effectué selon la recommandation de BP 2011. Ainsi, la méthode de spectrophotométrie UV visible a été utilisée.

Principe

La molécule du paracétamol présente un groupement aromatique dans sa structure chimique et absorbe de ce fait les rayonnements ultraviolets. L'absorption est fonction de la concentration en paracétamol de la solution à doser. Elle est calculée en projetant

l'absorbance mesurée de la solution à doser sur la courbe-étalon construite avec des solutions de paracétamol de concentration connue [64].

Matériels

- Un spectrophotomètre UV visible (Thermo Spectronic, modèle Helios Alpha) a été utilisé pour la mesure de l'absorbance.
- Un Agitateur magnétique (Cimarec) a été utilisé pour l'agitation des différentes solutions préparées.
- Un mortier et un pilon de laboratoire en porcelaine ont été utilisés pour le broyage.
- Une balance de précision de marque KERN 770 a été utilisée pour les pesées des poudres à doser.

Méthode

- Pour la préparation de la solution « réactif », 4 g de NaOH (Prolabo) ont été pesés, introduit dans une fiole contenant 1000 ml d'eau distillée et agité sur un agitateur magnétique jusqu'à ce que le NaOH soit totalement dissous. On obtient alors une solution de NaOH de concentration 0,1 M.
- Pour chaque lot de médicament à doser, 20 unités de comprimés ont été pesées individuellement. La masse moyenne des comprimés a été déterminée.
- Ces 20 unités de comprimés ont été broyées à l'aide d'un mortier et d'un pilon en porcelaine jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.
- Cent cinquante mg de cette poudre contenant théoriquement 0,15 g de paracétamol ont été pesés.

C'est la prise d'essai (PE). Elle a été calculée selon la formule suivante :

$$PE = PM \times (Q1 / T)$$

Tels que

PM : poids Moyen des comprimés

Q1 : quantité du principe actif contenue dans PE (150mg)

T : dose théorique du paracétamol par comprimé (500 mg)

PE (mg): prise d'essai contenant 150 mg de Paracétamol

Elle a été introduite dans une fiole jaugée de 200 ml. Puis, 50 ml de soude 0,1 M et 100 ml d'eau distillée ont été ajoutés. La solution a été agitée à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 15 mn. Son volume a été ramené à 200 ml avec de l'eau distillée et l'ensemble a été agité. La solution a été filtrée avec un papier-filtre de 0,45 µm de porosité. C'est la solution A ou filtrat.

-Dix ml de la solution A a été prélevée et introduite dans une fiole jaugée de 100 ml. Son volume a été par la suite ramené à 100 ml avec de l'eau distillée puis agitée pour obtenir la solution B.

-Dix ml de la solution B a été prélevée et mis dans une fiole jaugée de 100ml. 10 ml de soude 0,1 M a été ajoutée puis le volume a été ramené à 100 ml avec de l'eau distillée. La solution a été bien mélangée pour obtenir la solution C.

-Dix ml de la solution C a été introduite dans une cuve en quartz qu'on a introduit ensuite dans la chambre de lecture du spectrophotomètre UV visible. L'absorbance E de la solution C a été mesurée à une longueur d'onde de 257 nm. 10 ml de la solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1 M a été utilisé comme blanc de la lecture.

- Le dosage du principe actif présent dans chaque comprimé peut être exprimé soit en quantité (Q_1), soit en pourcentage (X) selon les formules suivantes :

$$Q_1 \text{ (mg)} = C \times V \times (A_e / A_s) \times (PM / PE_i)$$

$$X \text{ (\%)} = Q \times (100/T)$$

Tels que :

La dilution de l'essai C est de 1/22 et le volume de dilution V est de 22 ml

A_e : absorbance des solutions finales de l'essai

A_s : absorbance spécifique

PE_i (mg) : prise d'essai réellement pesée

PM (mg): poids moyen des comprimés

3. Expression des résultats

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm écart type des n tests; n étant le nombre des tests réalisés.

4. Analyse statistique

Pour la comparaison de deux moyennes, la méthode d'analyse de variance par le test « t de Student » a été utilisée. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme différence statistiquement significative [65].

III RESULTATS

1. Contrôles pharmacotechniques

1.1 Les paramètres non mesurables

1.1.1 Inspection visuelle des conditionnements et emballages

Aucune anomalie macroscopique n'a été révélée sur tous les emballages et tous les comprimés n'ont présenté aucun défaut physique (Tableau IV). Toutes les inscriptions nécessaires y sont bien visibles et non effaçables à l'alcool.

Tableau IV: Résultats de l'inspection visuelle des 7 médicaments à base de paracétamol
Contrôlés

| Echantillons (/14) | L118 | L119 | L120 | L121 | L122 | L123 | L124 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Paramètres | | | | | | | |
| Etat de l'emballage : | | | | | | | |
| Bon | + | + | + | + | + | + | + |
| Défectueux | - | - | - | - | - | - | - |
| Endommagé | - | - | - | - | - | - | - |
| Etiquette et inscription : | | | | | | | |
| Complète | + | + | + | + | + | + | + |
| Incomplète | - | - | - | - | - | - | - |
| Non appliquées | - | - | - | - | - | - | - |
| Défaut physique : | | | | | | | |
| Présent | - | - | - | - | - | - | - |
| Absent | + | + | + | + | + | + | + |

+ : oui

- : non

Les caractéristiques de l'inspection visuelle du mode de conditionnement primaire de tous les échantillons sont montrées sur les figures 10. Ils sont tous conditionnés dans un blister en plastique PVC transparent et couvert sur la face inférieure par une feuille d'aluminium sur laquelle est imprimé le nom commercial, le dosage en paracétamol, le laboratoire fabricant, le numéro de lot et la date de péremption. Ces mentions ne sont pas aussi effaçables à l'alcool.

1.1.2 Inspection visuelle des comprimés

Les échantillons étudiés sont tous des comprimés nus, de couleur blanche, chanfreiné. Ils présentent une forme ronde sauf les comprimés Kely Vao® qui sont oblongs. La barre de sécabilité est bien visible sur leur face supérieure et sur leur face inférieure est inscrite leur marque caractéristique.

Pour Kely Vao® et Doliprane® 500 cp de Sanofi Aventis France, les deux faces sont biconvexes alors qu'elles sont plates pour les autres comprimés étudiés

Pour chaque médicament échantillon inspecté, sur les Vingt unités de comprimés issus de chaque échantillon qui ont été examinées visuellement unité par unité, la surface de chaque comprimé est lisse et leur couleur et leur forme sont uniformes.

Aucun endommagement ni défaut physique n'ont été détectés sur les comprimés examinés.

1.1.3 Contrôle organoleptique

Les échantillons étudiés sont tous des comprimés sans odeur particulière et de goût neutre au début et légèrement amers après. Ils présentent une forme ronde sauf les comprimés Kely Vao® qui sont oblongs (Figure 10).

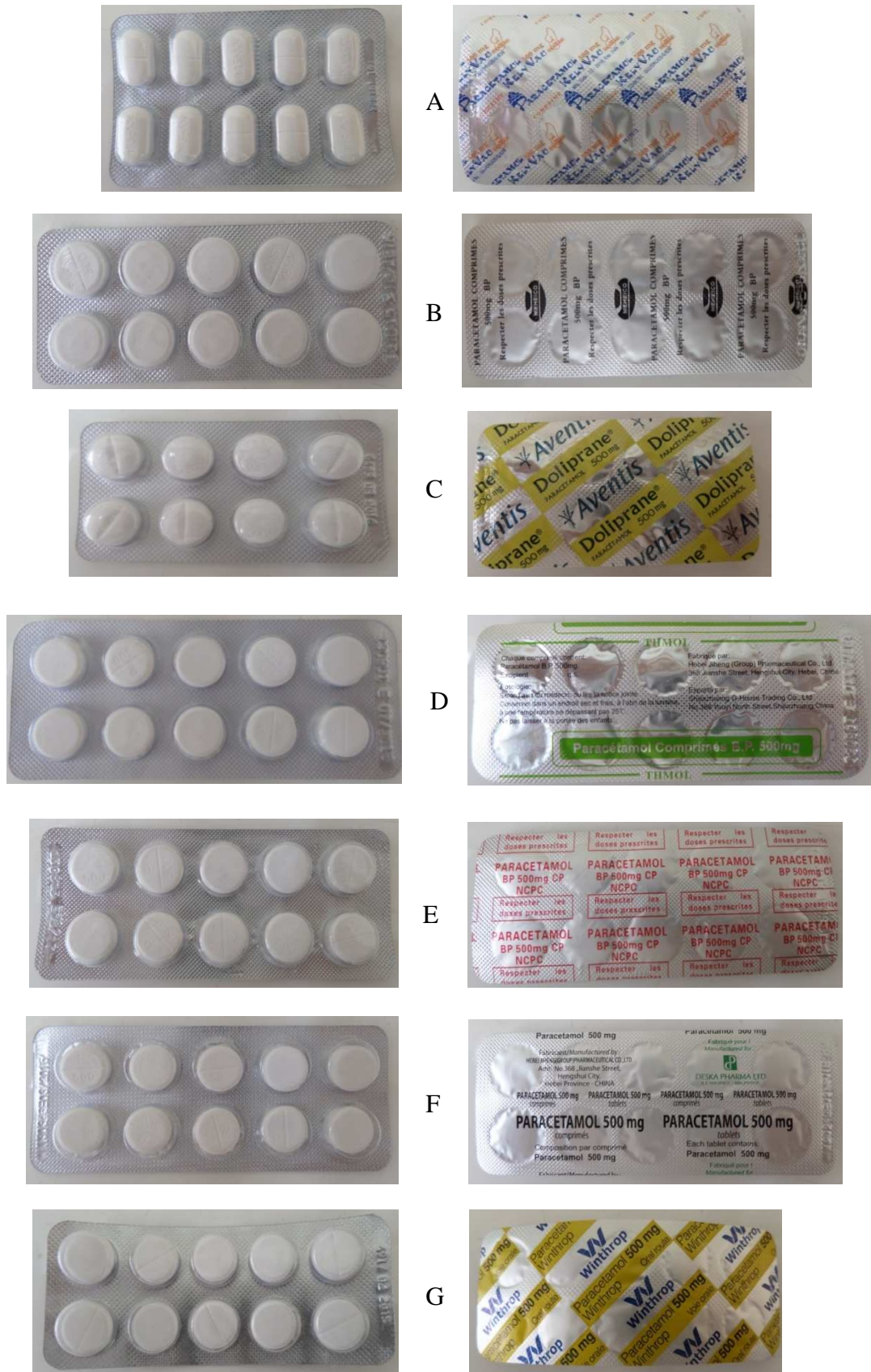


Figure 10 : Conditionnements primaires des échantillons (A : Farmad, B : Meheico, C : Sanofi Aventis France, D : Hebei Jiheng, E : NCPC, F : Deska, G : Winthrop Pharma)
(cliché de l'auteur)

1.2 Les paramètres mesurables

1.2.1 Dimension des comprimés

Les comprimés de la plupart des médicaments échantillons présentent une forme ronde avec un diamètre moyen de $12,07 \pm 0,50$ mm ([11-12,5 mm]) sauf les comprimés Kely Vao® qui sont oblongs avec une longueur moyenne de 16,6mm et d'une largeur moyenne de 8,1mm.

Pour Kely Vao® et Doliprane® 500 cp de Sanofi Aventis France, les comprimés ont une épaisseur moyenne de 6,3mm et de 5,4mm respectivement alors que les autres comprimés étudiés ont une épaisseur moyenne de $4,48 \pm 0,15$ mm.

1.2.2 Contrôle d'uniformité de masse

Pour les 20 comprimés pesés au sein de chaque lot, la moyenne de leurs masses ainsi que l'écart standard à la moyenne sont présentés sur le Tableau V. En adoptant un écart limite de 5%, les valeurs extrêmes sont incluses dans les limites acceptables supérieures et inférieures. Compte tenu des écarts types au niveau de chaque lot, la variation intra-lot est faible et acceptable.

Tableau V: Variations et uniformité de masse pour chaque lot étudié (n=20)

| Echantillons | Masse moyenne (mg) | Valeurs extrêmes | Nombre d'échantillons en dehors de la limite 5% |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| L118/14 | $602,6 \pm 5,8$ | [572,5 ; 632,8] | 0 |
| L119/14 | $590,9 \pm 12,4$ | [561,4 ; 620,4] | 0 |
| L120/14 | $597,6 \pm 9,8$ | [567,7 ; 627,5] | 0 |
| L121/ 14 | $592,9 \pm 6,3$ | [563,3 ; 622,6] | 0 |
| L122/14 | $576,4 \pm 12$ | [547,5 ; 605,2] | 0 |
| L123/14 | $577,0 \pm 8,8$ | [548,1 ; 605,8] | 0 |
| L124/14 | $604,0 \pm 7,9$ | [573,8 ; 634,2] | 0 |
| Moyennes | $591,63 \pm 10$ | [562,04 ; 621,21] | 0 |

1.2.3 Test de friabilité

Pour les six échantillons codés L119/14 à L124/14, l'état des comprimés sortis du tambour à la fin du test de friabilité n'est pas affecté de manière significative. Quelques fissures ont été observées sur le bord de la surface de certains comprimés, mais elles sont négligeables (Figure 11). Par contre, des fissures importantes ont été observées sur quelques comprimés de l'échantillon L118/14 (Figure 11). Dans des cas de non-conformité comme celui de cet échantillon, les tests doivent être répétés au moins trois fois. Et les deux autres tests ont confirmé l'existence des fissures importantes sur quelques comprimés (Figure 12).

La perte en masse pour tous les échantillons étudiés est inférieure à 1% (Tableau VI). Même pour les trois tests effectués sur l'échantillon codé L118/14, cette perte est en moyenne de $0,56 \pm 0,08\%$ c'est-à-dire inférieure à 1%.

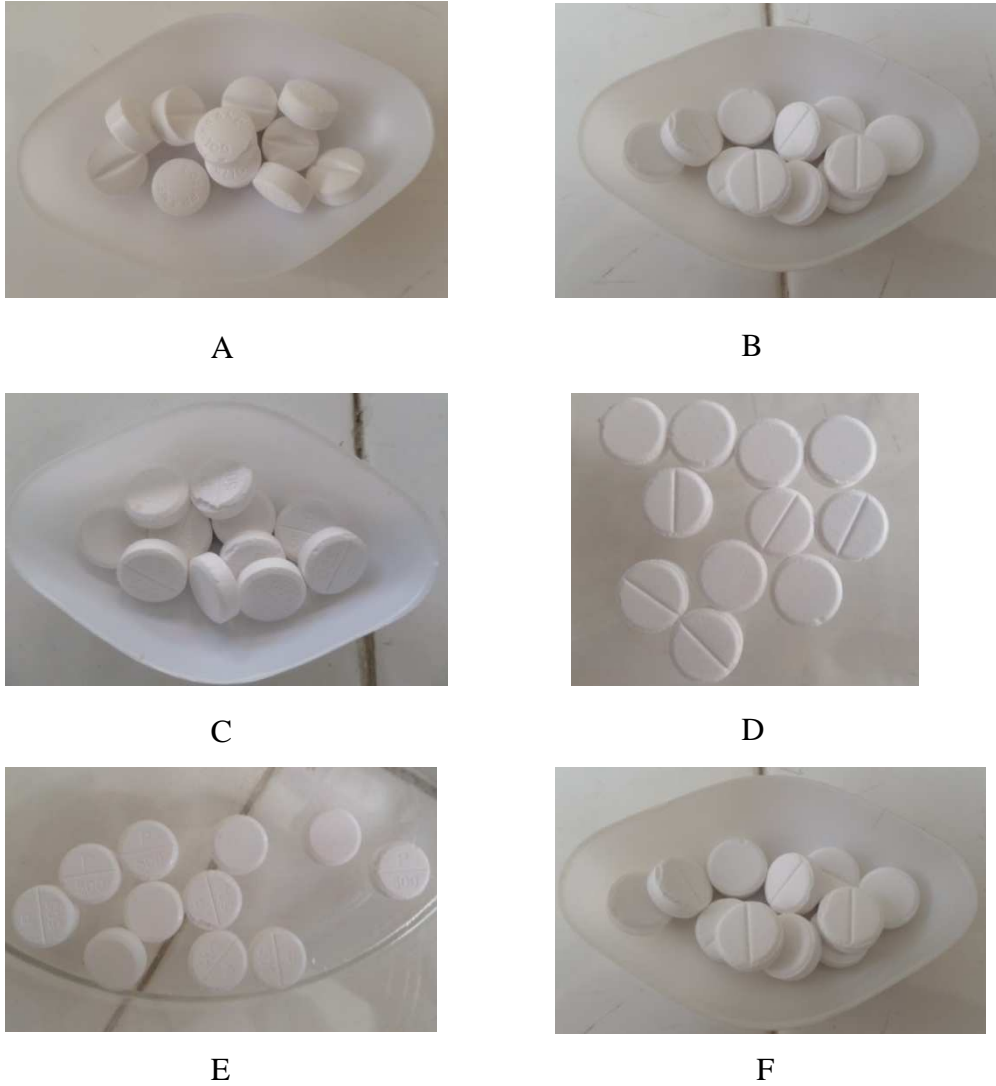


Figure 11 : Etats des échantillons à la fin du test de friabilité (A : L119/14, B : L120/14, C : L121/14, D : L122/14, E : L123/14 et F : L124/14)

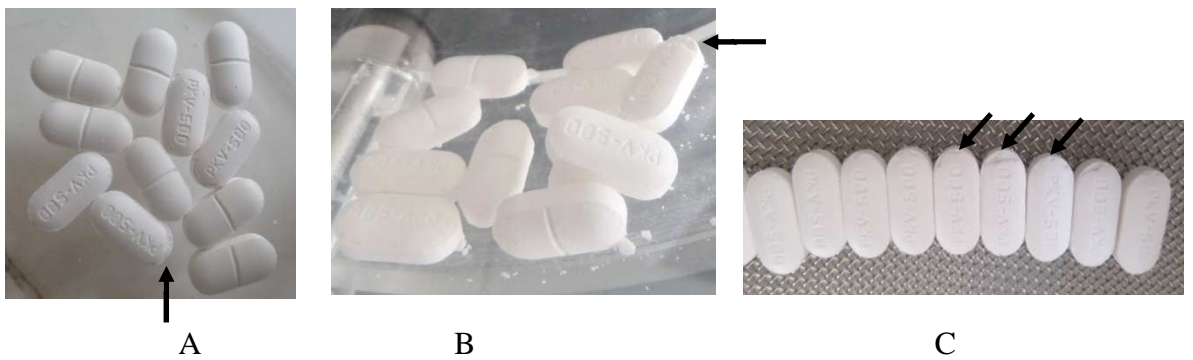


Figure 12 : Etats des comprimés de l'échantillon L118/14 à la fin du test de friabilité (A: 1^{er} test, B: 2^e test, C: 3^e test); (Les flèches indiquent les fissures)

Tableau VI : Perte massique des échantillons étudiés au cours du test de friabilité

| Echantillon | M_0 (g) | M_1 (g) | Perte massique (%) |
|-----------------|------------------|------------------|--------------------|
| L118/14 | 6,58±0,02 | 6,55±0,03 | 0,56±0,08 |
| L119/14 | 6,49 | 6,47 | 0,25 |
| L120/14 | 6,60 | 6,57 | 0,36 |
| L121/14 | 6,47 | 6,45 | 0,33 |
| L122/14 | 6,42 | 6,39 | 0,45 |
| L123/14 | 6,31 | 6,30 | 0,15 |
| L124/14 | 6,62 | 6,59 | 0,50 |
| Moyennes | 6,50±0,10 | 6,47±0,10 | 0,37±0,13 |

Tels que

M_0 : masse des onze comprimés au début du test de friabilité

M_1 : masse des onze comprimés à la fin du test de friabilité et après dépoussiérage

1.2.4 Détermination de la résistance à la rupture des comprimés ou test de dureté

Sur les 7 échantillons étudiés, c'est L118/14 qui présente la dureté moyenne la plus importante (Tableau VII et figure 13). Il faut une force moyenne de $257,1 \pm 47$ N pour provoquer la rupture complète des comprimés de cet échantillon. La moyenne est de $108,2 \pm 17$ N pour les autres échantillons. L'échantillon L118/14 est deux fois plus dure que les autres et même plus.

Trois échantillons, à savoir L120/14, L122/14 et L124/14, présentent une dureté inférieure à 100 N, tandis que la force nécessaire pour provoquer la rupture complète des échantillons L119/14, L121/14 et L123/14 se situe autour de 120 N (Tableau VII et figure 13).

En termes de variation intra-lot pour la dureté, c'est l'échantillon L118/14 qui présente la fluctuation la plus importante. La valeur maximale est presque deux fois la valeur minimale. Les échantillons L122/14, L124/14 et L120/14 sont les plus homogènes.

Tableau VII : Dureté des comprimés à base de Paracétamol étudiés (n=10)

| Echantillon | Forces mesurées (Newton) | | |
|------------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| | Moyenne | Minimum | Maximum |
| L118/14 | 257,1±47 | 170,2 | 322,4 |
| L119/14 | 128,3±27 | 85,6 | 159,6 |
| L120/14 | 97,8±11 | 75,8 | 123,0 |
| L121/14 | 116,1±25 | 100,2 | 172,6 |
| L122/14 | 88,1±14 | 62 | 100,2 |
| L123/14 | 129,1±21 | 100,2 | 160,4 |
| L124/14 | 89,7±8 | 73,4 | 100,2 |
| Moyennes | 129,5±54 | 95,3±33 | 162,6±70 |
| Moyennes* | 108,2±17 | 82,9±14 | 136,0±29 |

*: moyennes ne tenant pas compte les valeurs de L118/14

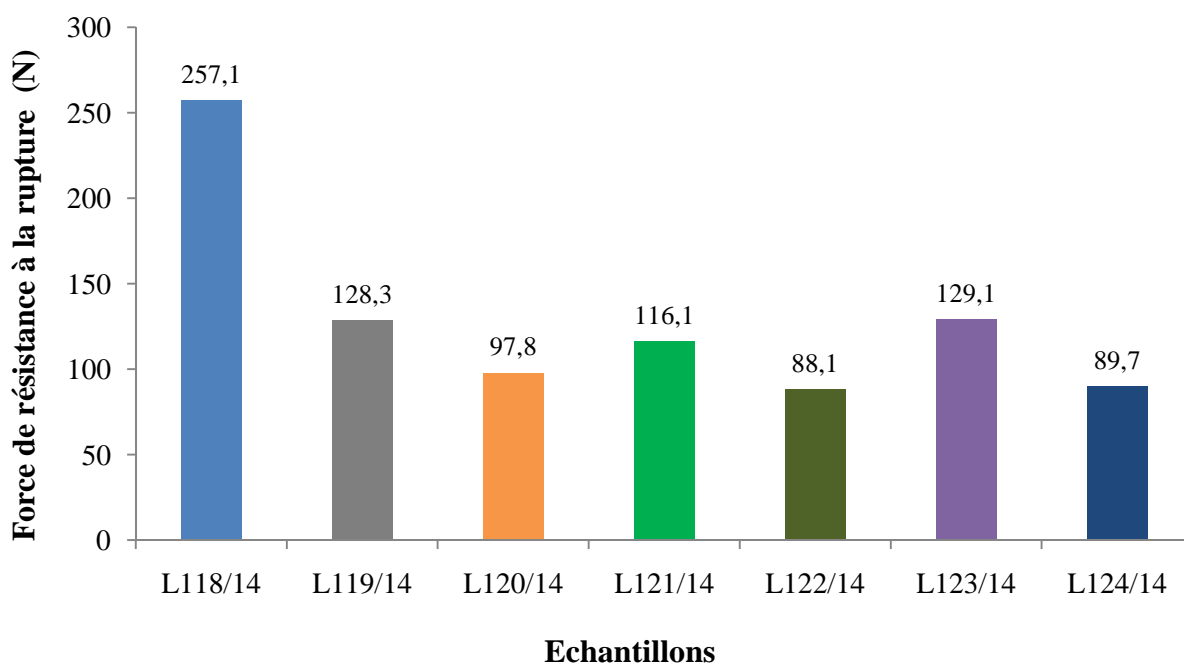


Figure 13 : Dureté des échantillons des comprimés à base de Paracétamol étudiés

1.2.5 Temps de désagrégation des comprimés lors du test de dissolution

Pour L118/14, L120/14 et L122/14, les 6 comprimés testés se désagrègent complètement en moins de 2 minutes.

Pour L124/14, ce temps de désagrégation est inférieur à 4 min.

Pour L119/14, les 6 comprimés testés présentent une variation intra-lot. Un des six comprimés se désagrège complètement dès 2 min 25 s tandis que le temps de désintégration pour les autres comprimés varie de 4 min 15 s à 5 min 47 s avec une moyenne de $4\text{min}48\text{s} \pm 36\text{s}$.

Pour L121/14, le temps moyen de désagrégation des 6 comprimés est de 2 min 7 s ± 25 s avec un minimum de 1 min 37 s et un maximum de 2 min 54 s. Ces temps peuvent être considérés comme uniformes.

Pour L123/14, le temps de désagrégation des 6 comprimés est compris entre 2 min 13 s et 3 min 46 s. Ce qui représente une moyenne de $2\text{min}38\text{s} \pm 32\text{s}$. La fluctuation sur le temps de désagrégation pour cet échantillon est acceptable.

1.2.6 Détermination du taux de dissolution

Au cours du test de dissolution des comprimés *in vitro*, tous les échantillons étudiés présentent un pourcentage de principe actif dissous élevé. Il varie de 97% à 104% (Tableau VIII) alors que la norme exigée par BP est de 70%. En moins de 5 min, les comprimés sont complètement désintégrés et libèrent le principe actif sous forme de particules. Après 45 min d'agitation, le taux de dissolution est presque complet pour tous les échantillons. Les variations intra-lots sont d'ailleurs très faible allant de 0,64% à 3,59% (Tableau VIII). Seuls L120/14 et L122/14 n'ont pas pu atteindre 100% de dissolution. Pour eux, la dissolution est respectivement 98% et 97% (Figure 14).

Tableau VIII: Taux de dissolution *in vitro* des comprimés de Paracétamol étudiés (n=3)

| Produit | Teneur relative en PA dissout (%) | CV (%) |
|-----------------|------------------------------------------|----------------|
| L118/14 | 100±2,04 | 2,05 |
| L119/14 | 100±1,47 | 1,47 |
| L120/14 | 98 ±1,00 | 1,02 |
| L121/14 | 104±0,66 | 0,64 |
| L122/14 | 97±0,94 | 3,59 |
| L123/14 | 100±1,48 | 1,49 |
| L124/14 | 100±0,94 | 0,94 |
| Moyennes | 99,85±2,03 | 1,6±0,9 |

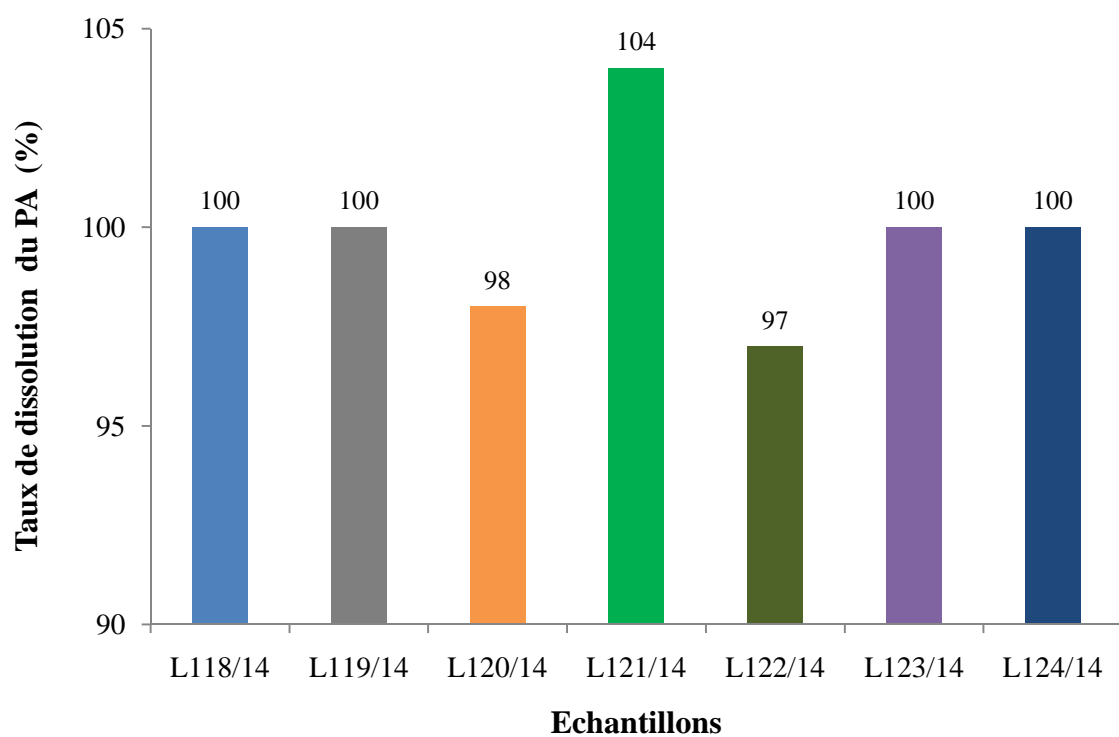


Figure 14 : Taux de dissolution du principe actif des comprimés à base de Paracétamol dosés 500 mg étudiés

2. Résultats des contrôles chimiques

2.1 Identification du paracétamol

L'identification du paracétamol comme principe actif de ces 7 médicaments échantillons se fait par comparaison du spectre IR obtenu entre 2000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} de chaque échantillon avec celui de BP qui est le spectre référence de paracétamol (RS 258) (figure 15). Les 25 pics présentant un pourcentage de transmission supérieur à 90% sur le spectre de référence sont tous présents dans les différents échantillons étudiés avec pratiquement aux mêmes nombres d'ondes (Annexe 03).

- □ = 1650 à 1350 cm^{-1} : 6 pics
- □ = 1350 à 1200 cm^{-1} : 4 pics
- □ = 1200 à 900 cm^{-1} : 4 pics
- □ = 900 à 750 cm^{-1} : 4 pics
- □ = 750 à 600 cm^{-1} : 4 pics
- □ = 600 à 400 cm^{-1} : 3 pics

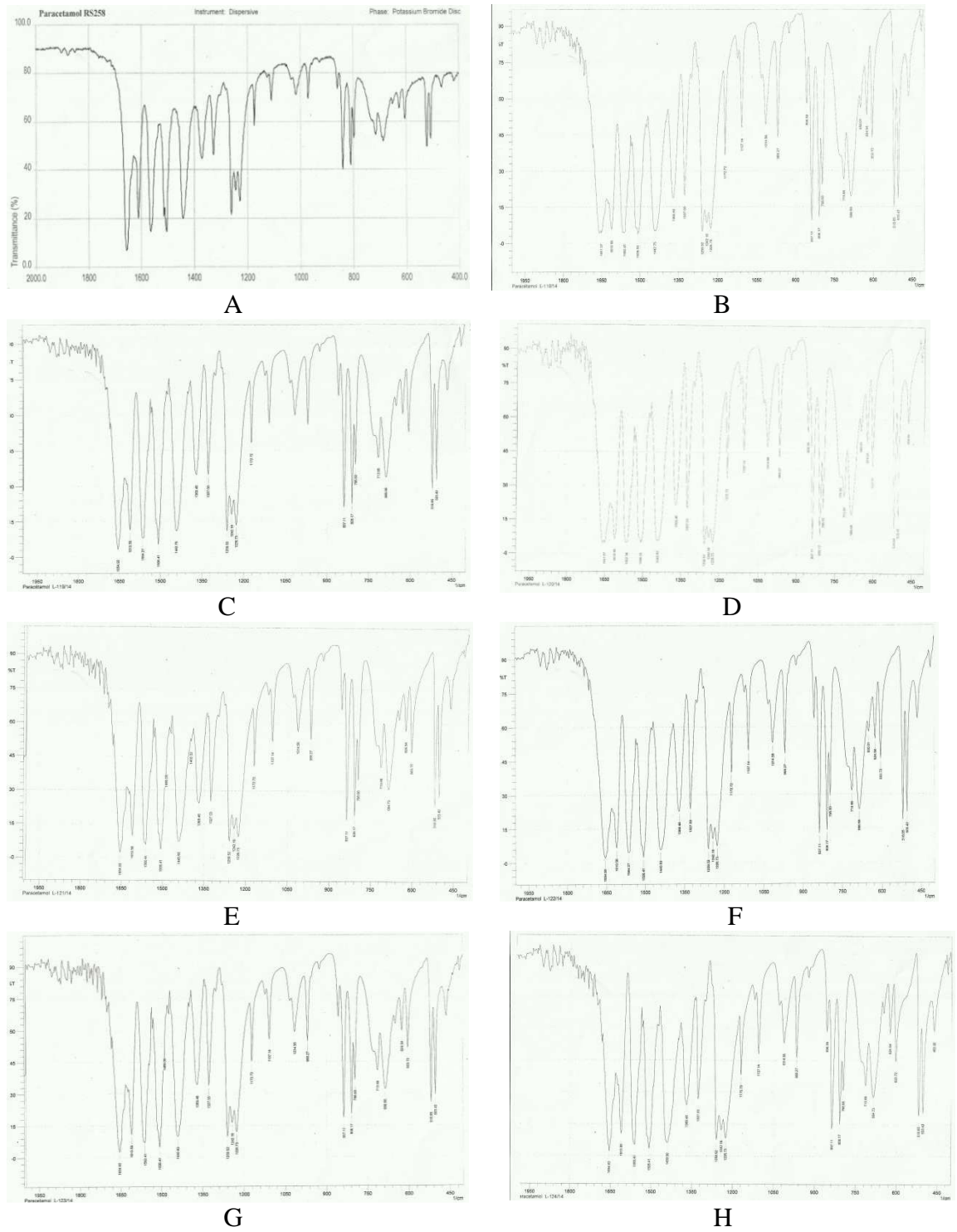


Figure 15 : Comparaison des spectres IR des comprimés à base de Paracétamol étudiés
 (A : référence, B : L 118/14, C : L 119/14, D : L 120/14, E : L 121/14,
 F : L 122/14, G : L 123/14 et H : L 124/14)

2.2 Dosage du principe actif

La teneur relative en principe actif ainsi que la quantité de paracétamol dosée pour chaque échantillon étudié sont présentées sur le Tableau IX. Pour tous les échantillons évalués, la déviation au dosage annoncé est inférieure à 5% (Figure 16). Les deux comprimés codés L121/14 et L122/14 présentent une teneur légèrement supérieure à 500 mg tandis que celle des autres est inférieure à 500 mg (Tableau IX).

Tableau IX : Teneur en principe actif de sept échantillons de comprimés à base de Paracétamol contrôlés dosée par la méthode de spectrophotométrie UV-Visible (n=3)

| Produit | Quantité de PA/comprimé (mg) | Teneur relative en PA (%) | CV (%) |
|-----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| L118/14 | 485,20±0,48 | 97,00±0,10 | 0,10 |
| L119/14 | 488,40±1,07 | 97,70±0,21 | 0,22 |
| L120/14 | 475,40±0,15 | 95,10±0,03 | 0,03 |
| L121/14 | 504,80±5,84 | 101,00±1,17 | 1,16 |
| L122/14 | 506,30±4,77 | 101,30±0,95 | 0,94 |
| L123/14 | 482,70±5,59 | 96,50±1,12 | 1,16 |
| L124/14 | 493,50±3,44 | 98,70±0,69 | 0,70 |
| Moyennes | 490,90±10,58 | 98,18±2,13 | 0,61±0,45 |

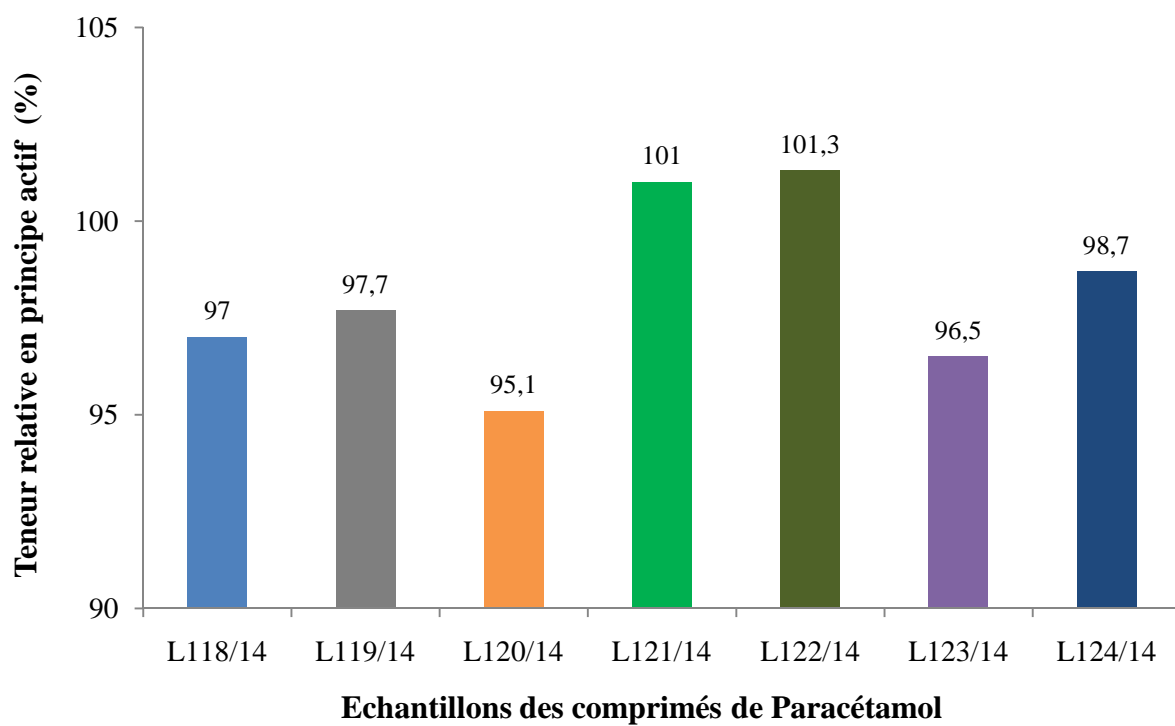


Figure 16 : Teneur relative en principe actif des comprimés à base de Paracétamol dosés à 500 mg étudiés

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I DISCUSSION

Le contrôle de qualité d'un médicament est l'ensemble des différents tests effectués en laboratoire sur les échantillons de ce médicament fournis par l'exploitant commercial pour pouvoir comparer les indicateurs choisis avec ceux des références de qualité reconnues. À Madagascar, l'Agence du Médicament (AGMED) est la seule Autorité Ministérielle qui octroie ou non l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments sur le territoire malgache. Elle est responsable du contrôle de la qualité des différents médicaments vendus et utilisés à Madagascar avant et après la mise sur le marché. En effet, afin de s'assurer à tout moment la qualité des médicaments qui circulent sur le marché pharmaceutique, elle procède très souvent à des inspections post-marketing des médicaments. Lors de ces inspections, à part les contrôles administratifs et techniques, elle dispose tout droit de refaire le contrôle de qualité scientifique des échantillons pris au hasard et vendus sur les officines publiques ou privées ou les dépôts des médicaments : c'est le contrôle de qualité post-marketing. Les tests indiqués par le laboratoire fabricant lors de la demande d'AMM peuvent être utilisés mais l'AGMED est libre sur le choix des méthodes utilisées selon la disponibilité des référentiels et des matières premières.

Dans notre étude, vu que l'objectif principal était de comparer la qualité des différents médicaments à base de paracétamol couramment utilisés à Antananarivo, une même méthode a été utilisée pour tous les échantillons étudiés pour ne pas introduire d'autres facteurs pouvant influencer la comparaison.

C'est la méthode recommandée par la Pharmacopée Britannique que nous avons utilisée pour les contrôles chimiques et celle de la Pharmacopée Européenne pour les tests pharmacotechniques. Des études identiques ont été réalisées sur 4 médicaments à base de paracétamol vendus dans des Officines en Côte d'Ivoire pour établir le profil de leur qualité en utilisant la même méthode [66]. En plus de tous les paramètres étudiés pendant notre étude, ils ont contrôlé également les informations notées sur la notice.

Faute des moyens, ce genre de contrôle est rare à Madagascar. À notre connaissance, le dernier rapport sur le contrôle post-marketing effectué chez nous sur les médicaments à base de paracétamol remonte en 1995, et a fait état de 8 préparations non conformes sur 60 évaluées non conformes. Les causes de la non-conformité observées lors de cette étude concernaient surtout le dosage du principe actif des

préparations liquides fabriquées localement dont 5 sous-dosées et 1 surdosée, la non homogénéité de masse et un cas avec des signes de dégradation [5].

1. Les paramètres non mesurables

L'inspection visuelle réalisée sur les 07 médicaments échantillons étudiés ne révèle aucune anomalie macroscopique ni sur l'emballage ni sur les comprimés. La norme émise par la Pharmacopée Européenne sur l'emballage des médicaments exige l'absence des défauts et la netteté des inscriptions sur l'étiquette. Ces inscriptions doivent être complètes comprenant obligatoirement la dénomination commerciale, le dosage et le nom du principe actif, la date de fabrication et celle de péremption, le numéro du lot, des informations sur le laboratoire fabricant et le mode de conservation [60]. Ces inscriptions sont très nettes, bien lisibles et non effaçables à l'alcool aussi bien sur les conditionnements primaires que sur les emballages des 7 médicaments étudiés. Ces caractéristiques des inscriptions permettraient d'éviter la mauvaise exploitation des falsificateurs de médicaments. De ce point de vue, on peut conclure que les 7 échantillons étudiés respectent les normes internationales.

Dans l'étude ivoirienne, ils ont exigé la présence de la mention « tenir hors de la portée des enfants » sur l'emballage. Aucune anomalie n'a été notée sur le conditionnement I de tous les lots étudiés. Par contre, seul le Panadol® est conforme aux exigences réglementaires applicables en Côte d'Ivoire au niveau de la qualité des conditionnements II [66]. Pour le Paracétamol Creat® par exemple, ils ont même noté l'existence de deux emballages différents sur les lots étudiés.

Pour notre étude, la qualité de la notice n'a pas été étudiée. En effet, pour certains médicaments, la notice est rédigée en langue ou dialecte local qui n'est pas la langue officielle à Madagascar et par conséquent incompréhensible par la majorité de la population Malagasy. Pour certains médicaments fabriqués par des firmes pharmaceutiques chinoises par exemple, la notice est uniquement rédigée en chinois. Pourtant, les informations notées sur la notice sont d'une importance capitale pour éviter tout mauvais usage des médicaments. Une simple analyse minutieuse de l'étiquetage et du contenu de la notice d'un médicament peut être utilisée pour la détection d'une contrefaçon. L'application de cette méthode dans notre pays pour la détection d'une contrefaçon est une proposition qui mérite une réflexion.

Plusieurs non-conformités ont été relevées lors de l'analyse de la notice en Côte d'Ivoire, notamment l'absence de la composition en excipients, la conduite à tenir en

cas de surdosage, le mode d'emploi, l'invitation à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable non mentionné dans la notice [66].

Pour les caractères organoleptiques, ils sont spécifiques pour chaque laboratoire fabricant et ce dernier est libre de présenter la forme et le goût des comprimés qui lui conviennent à condition de respecter certaines normes et critères de Bonne Pratique de Fabrication. Au cours de cette étude, les spécifications observées pour les 7 médicaments échantillons étudiés correspondent exactement aux spécifications mentionnées par les fabricants dans le dossier de demande d'AMM c'est-à-dire comprimés nus, de couleur blanche avec une barre de sécabilité sur une face, sans odeur particulière et de goût légèrement amer. L'absence de particules macroscopiques dans leur conditionnement primaire, l'absence de brisure et de fissure sur les comprimés indiquent qu'aucun phénomène d'érosion ou d'écrasement n'a été produit. On peut alors conclure que les critères de conformité d'un comprimé sont suffisamment respectés et que le procédé de fabrication suit les règles de la bonne pratique de fabrication. Pour les échantillons L121/14 et L123/14 qui sont fabriqués par un même laboratoire avec deux laboratoires exploitants différents, le principe de la sous-traitance est bien respecté car ils présentent les mêmes caractéristiques organoleptiques.

2. Paramètres mesurables

2.1 Dimension et masse des comprimés

La variation observée au niveau des dimensions des comprimés (diamètre et épaisseur) issus du même médicament échantillon est faible et non significative ($p > 0,05$): ce qui indique une uniformité des dimensions des comprimés du même lot (intra-lot). Les spécifications des dimensions des comprimés mentionnées dans le dossier de demande d'AMM de chaque laboratoire sont conformes et convenables à celles observées.

Ces deux paramètres sont déterminants pour les comprimés. Et cette uniformité des dimensions des comprimés intra-lot est confirmée par celle de masse. Selon les normes établies par la Pharmacopée Européenne, pour les comprimés pesant 250 mg ou plus, l'écart maximal accepté est de $2 \times 5 \%$ de masse c'est-à-dire $\text{Moyenne} \pm 10\%$ [61]. La variation observée au niveau de chaque lot est largement inférieure à 5% de la moyenne de leurs masses: ce qui nous permet d'affirmer l'uniformité de masse des comprimés au niveau de chaque lot. La variation observée est pharmacotechniquement acceptable. Notons qu'une des causes de non-conformité des échantillons étudiés en

1995 est la non uniformité de masse [5] et que 3 des 4 médicaments étudiés en Côte d'Ivoire ont présenté une irrégularité au niveau de l'uniformité de masse [66].

Les échantillons étudiés présentent deux formes différentes, oblongue pour Kely Vao® et ronde pour les autres. Pour les échantillons de forme ronde, la variation de leurs dimensions n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$) et la moyenne des masses varie de $576,4 \pm 12,02$ mg (L122/14) à $604,0 \pm 7,91$ mg (L124/14) avec une moyenne de $591,63 \pm 10$ mg (Tableau V, Annexe 1). En appliquant la norme par la Pharmacopée Européenne qui exige une variation inférieure ou égale à 10% de la masse, c'est une variation intra-fabriquant acceptable. Mais une variation inter-fabriquant a été constatée.

2.2 Friabilité des comprimés

Ce paramètre est l'un des paramètres d'évaluation de l'état de compression des comprimés. Deux critères doivent être pris en compte lors de la réalisation de ce test. À la fin du test, les comprimés ne doivent pas présenter des fissures considérables à leur surface et que la perte en masse ne doit pas excéder 1% de la masse initiale du comprimé.

Pour les six échantillons codés L119/14 à L124/14, les fissures observées à la surface des certains comprimés à la sortie du tambour ont été non significatives et négligeables (Figure 11). La perte en masse pour ces échantillons est d'ailleurs inférieure à 1% (Tableau VI): ce qui nous permet d'affirmer la conformité de fabrication de ces comprimés.

Par contre, d'importantes fissures ont été observées sur quelques comprimés de l'échantillon L118/14 (Figure 11). Dans des pareilles circonstances, 3 tests de confirmation doivent être effectués, mais les mêmes observations ont été constatées (Figure 12). La friabilité de ces comprimés peut être attribuable à la péremption de cet échantillon. Quant à la perte de masse des comprimés de cet échantillon L118/14 pendant le test de friabilité, elle est en moyenne de $0,56 \pm 0,08\%$ (Tableau VI) qui est inférieure à la perte acceptée selon la norme de pharmacopée Européenne. On peut alors conclure que les fissures observées à la surface des comprimés ne sont pas profondes et n'entraînent pas de décollement important des morceaux, réduisant ainsi la perte en masse.

2.3 Résistance à la rupture des comprimés ou test de dureté, de désagrégation et de dissolution de principe actif

Ces 3 paramètres sont interdépendants. La dureté du comprimé conditionne le temps de désagrégation et celui-ci détermine la dissolution du principe actif.

Selon la Pharmacopée Européenne, le test de résistance est destiné à mesurer la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement [63]. La force de compression d'un comprimé et la qualité de matières premières utilisées lors de la fabrication conditionnent sa désagrégation et pourraient influencer la dissolution du principe actif. En effet, plus le comprimé est dur, plus il met beaucoup plus de temps à se désagréger. Le référentiel ne détermine aucune norme d'acceptation pour la dureté, mais elle ne doit pas être trop importante et ne devrait pas avoir un impact considérable sur la dissolution des comprimés.

Lors du test de dissolution et de désagrégation des comprimés, aucun noyau palpable n'a été observé et en moins de 5 min, les comprimés sont complètement désintégrés et libèrent le principe actif sous forme des particules qui tournoient dans tout le milieu de dissolution.

Sur les 7 échantillons étudiés, c'est l'échantillon L118/14 qui présente la dureté moyenne la plus importante. Sa dureté est plus du double de la moyenne des duretés des autres échantillons. En plus, cet échantillon présente une fluctuation intra-lot importante en termes de dureté, car la valeur maximale est presque deux fois plus de la valeur minimale (Tableau VII). Cette non uniformité de la dureté des comprimés pourrait être due à une variation des conditions de fabrication, mais le temps de désagrégation des comprimés de cet échantillon est le plus court (moins de 2 mn). Ceci indique que la mauvaise technique de fabrication caractérisée par une dureté trop importante et une fluctuation intra-lot serait récompensée par des matières premières de très bonne qualité permettant la désintégration rapide des comprimés et une très bonne dissolution du principe actif.

Les échantillons L120/14, L122/14 et L124/14 présentent une dureté inférieure à 100 N (Tableau VII), valeur tout à fait normale et acceptable pour un comprimé dosé à 500 mg. La dureté faible des deux premiers échantillons est à l'origine de la rapidité du temps de désintégration (moins de 2 mn). Cependant, les taux de dissolution du principe actif de ces échantillons sont les plus faibles (97% pour L120/14 et 98% pour L122/14) et la différence par rapport à la moyenne des échantillons étudiés n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$). Ces taux sont d'ailleurs largement supérieurs à

la norme exigée. Selon la norme décrite dans la Pharmacopée Britannique, le taux de dissolution doit être supérieur à 70% au bout de 45 minutes [62].

Pour les 3 derniers échantillons L119/14, L121/14 et L123/14, la force de compression nécessaire pour provoquer la rupture complète des échantillons se situe autour de 120 N (Tableau VII). Pour les deux derniers échantillons, comme ils sont fabriqués par un même laboratoire sous-traitant, le principe de sous-traitance obligeant les laboratoires exploitants d'utiliser la même technique de fabrication explique et justifie ce résultat. Malgré la dureté légèrement supérieure à celle des 3 précédents échantillons, ces deux échantillons (L121/14 et L123/14) présentent un temps de désintégration rapide (moins de 3 mn) tout à fait comparables à celles des comprimés de paracétamol dosés à 500 mg avec une dureté inférieure à 100 N et un taux de dissolution 100%. Un taux de dissolution dépassant 100% a été même observé avec l'échantillon L121/14 qui est lié à un over-dosage du principe actif, mais ce dépassement est dans les limites acceptables selon la Pharmacopée Européenne car il est moins de 5%, ce qui indique une bonne qualité des matières premières utilisées. Par contre, seul l'échantillon L119/14 a présenté un temps de désagrégation supérieur à 4 mn (mais toujours inférieur à 5 min) et une fluctuation a été constatée au niveau des comprimés intra-lot. La Pharmacopée Européenne exige l'absence d'un résidu sans noyau palpable pour une désagrégation complète d'un comprimé [62]. Certes, ces constats indiquent que les comprimés de ce lot sont de mauvaise qualité par rapport aux autres, mais ils sont compensés par un très bon taux de dissolution du principe actif. Un bon profil de dissolution garantit une bonne biodisponibilité.

Pour ces deux paramètres pharmacotechniques importants à savoir, temps de désintégration et taux de dissolution, on peut conclure que la variation intra-lot pour les 7 médicaments échantillons étudiés est acceptable et se trouve dans les normes exigées.

2.4 Identification du principe actif

Selon la monographie de la Pharmacopée Britannique, l'identification du paracétamol dans chacun des médicaments échantillons est basée sur la comparaison de spectre IR obtenu pour chaque échantillon avec celui de la référence du paracétamol (RS 258) entre 2000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} . Le spectre IR de chaque échantillon est tout à fait superposable avec celui de la référence avec le même nombre des pics apparaissant au même nombre d'ondes et pratiquement de même intensité (Figure 15, Annexe 05).

Ces résultats nous permettent d'affirmer que le principe actif contenu dans ces 7 médicaments échantillons étudiés est le paracétamol.

2.5 Dosage du principe actif

Pour le test de dosage, la norme selon la Pharmacopée Britannique tolère une variation maximale de 5 % par rapport au dosage déclaré c'est-à-dire une teneur en paracétamol comprise entre 95 à 105 %. Tous les médicaments échantillons étudiés présentent une teneur en paracétamol comprise dans cet intervalle. Ils répondent bien à cette exigence. La variation intra-lot est d'ailleurs très faible (Tableau IX, Annexe 6) justifiant une certaine rigueur des laboratoires au niveau du respect de la qualité chimique de ces médicaments. C'est surtout la qualité chimique qui est à l'origine des causes de la non-conformité des médicaments à base de paracétamol en particulier [5,64] et des médicaments en général. Une variation intra-fabrique a été constatée. C'est l'échantillon L120/14 qui est le moins dosé avec une teneur en Paracétamol de $95,1 \pm 0,03\%$ soit $475,40 \pm 0,15$ mg et l'échantillon L121/14 qui est le plus dosé avec une teneur en Paracétamol de $101,0 \pm 1,17\%$ soit $504,8 \pm 5,84$ mg par comprimé. Comparé avec l'échantillon L123/14 avec une teneur en principe actif de $482,70 \pm 5,59$ mg, la différence entre ces deux lots de médicaments (L121/14 et L123/14) fabriqués par un même laboratoire sous-traitant est légèrement significative ($p < 0,05$). De ce point de vu, on peut parler d'un non-respect du principe de la sous-traitance.

FAIBLESSES DE L'ETUDE, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Une évaluation des profils pharmacologiques et pharmacocinétiques des médicaments échantillons étudiés seraient une étude complémentaire à la nôtre pour pouvoir comparer la qualité de ces médicaments.

Une réalisation d'un test sur les impuretés s'avère intéressante sur les comprimés puisque lors de l'étude réalisée sur un médicament, 6 mois après sa péremption, un seul critère de non-conformité a été détecté qui est la présence des fissures sur la surface des comprimés sans qu'il y ait une perte importante en masse. Ce critère est en fait minime et insuffisant pour s'assurer la qualité de ces comprimés. Des informations sur la stabilité des composantes chimiques (principe actif et ingrédients) des comprimés et sur la présence éventuelle des impuretés sont méconnues.

Les études sur les impuretés sont indispensables lors des études de contrôle qualité, car si les produits de dégradation ont de structure plus au moins similaire au principe actif, il sera difficile de discerner ces impuretés de la molécule pure. Et ces produits de dégradation pourraient présenter un danger pour la santé de la population. Il se pourrait alors que lors du contrôle post-marketing des médicaments et devant un médicament falsifié au niveau de la date de péremption, ce médicament soit encore passible du test de contrôle qualité effectué. L'étude de la stabilité des composantes chimiques et des impuretés doit figurer parmi les séries de tests que l'on doit obligatoirement réaliser lors du contrôle de qualité des médicaments.

Lors de la réalisation de la présente étude, tous les dossiers sur la demande de mise sur marché de tous les échantillons n'ont pas pu être trouvés au niveau des archives, car la plupart des médicaments échantillons ont été déjà sur le marché depuis plusieurs années et ont été déjà plusieurs fois sujets à des demandes de renouvellement. Or l'AGMED ne conserve que les archives des documents des 05 dernières années. Cependant, lors du renouvellement de demande d'AMM pour ces médicaments, les pièces à fournir sont différentes de celles qui sont exigées à la première demande d'AMM. En effet, les informations comme les excipients utilisés ne figurent plus sur les documents de renouvellement. Par la suite, aucune comparaison sur les excipients utilisés lors de la fabrication des médicaments échantillons n'a pu être réalisée.

Afin de s'assurer à tout moment la qualité d'un médicament, les recommandations suivantes s'imposent :

Aux patients

- d'acheter des médicaments dispensés uniquement au niveau des établissements compétents (dans les officines, au niveau des pharmacies des formations sanitaires publiques ou privées, au niveau des dépôts de médicaments agréés,...) ;
- de se fournir autant que possible chez le pharmacien qui le suit et qui connaît ses habitudes ;
- de prévenir et signaler le médecin ou le pharmacien en cas des doutes sur la qualité d'un médicament après examen visuel de la boîte et des comprimés ;
- de mettre au courant soit le médecin traitant, soit le pharmacien, soit directement l'AGMED en cas d'incidents survenus suite à une prise de médicament.

Aux médecins

- de se tenir informer des éventuelles notifications sur l'utilisation des médicaments ;
- de mettre à jour leurs connaissances sur les informations concernant les médicaments utilisés ;
- de prescrire et d'utiliser les médicaments de bonne qualité que ce soit les médicaments de spécialité ou les génériques ;
- D'initier, en particulier lors du renouvellement de l'ordonnance, un dialogue adapté et prospectif permettant de favoriser une information spécifique, de limiter les erreurs et d'optimiser la prise du médicament. Cet instant particulier est à privilégier surtout chez les sujets âgés et les personnes ayant des difficultés de lectures des instructions écrites.

Aux pharmaciens

- d'effectuer l'approvisionnement en médicaments uniquement chez les grossistes importateurs – répartiteurs agréés ;
- d'exiger de leur fournisseur des produits qui ont fait l'objet de contrôles qualité rigoureux ;

- de bien respecter la chaîne de l'assurance qualité des médicaments en priorisant le suivi des Bonnes Pratiques de Stockage ;
- d'être à l'écoute des patients sur tous problèmes survenus liés aux médicaments ;
- de procéder, en cas d'effet indésirable (intolérance ou problème d'efficacité du médicament) signalé par le patient, à l'analyse de la relation éventuelle entre les faits rapportés et la prise du médicament et de déclarer au centre de pharmacovigilance tous les effets indésirables qu'ils auraient été emmenés de constater (médicaments génériques ou princeps) ;
- de fournir au cours de l'entretien pharmaceutique les explications indispensables, précises et adaptées à chaque patient et à chaque situation, lors de la dispensation ;
- d'apporter des explications adaptées au patient, notamment en remplissant les zones prévues à cet effet sur le conditionnement pour rappeler la posologie et de mentionner sur l'ordonnance le nom du médicament effectivement délivré en cas de substitution ou de changement de médicament.
- de fidéliser leurs sources d'approvisionnement, en particulier pour les traitements chroniques chez les sujets âgés.

Aux grossistes importateurs et répartiteurs

- d'effectuer une pré-qualification des firmes pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques avant toute commande ;
- d'effectuer des contrôles de qualité sur le produit avant leur mise en circulation ;
- de bien respecter la chaîne pharmaceutique de l'assurance qualité, en respectant les conditions de conservation des médicaments et les principes de la Bonne Pratique de Stockage ;
- de bien suivre les principes de Bonne Pratique de Distribution des médicaments ;
- de considérer et d'y mettre beaucoup d'attention sur les réclamations des clients concernant la qualité des médicaments ;
- de se mettre au courant des éventuelles recommandations émanant de l'AGMED concernant les médicaments ;
- d'effectuer dans l'immédiat le retrait des lots des médicaments qui ont fait l'objet de non-conformité ;
- de conserver la traçabilité de tous les médicaments mis sur le marché ;

- de bien sécuriser les locaux de stockage pour éviter des vols pouvant alimenter les circuits informels de médicaments.

Aux Laboratoires fabricants :

- d'utiliser des principes actifs et des excipients de bonne qualité ;
- de respecter les règles de Bonne Pratique de Fabrication lors de la procédure de production d'un médicament ;
- d'indiquer très lisiblement le nom de la DCI du ou des principes actifs sur le conditionnement extérieur ;
- d'effectuer le contrôle de qualité des médicaments dans le respect des recommandations décrites par des référentiels validés (British Pharmacopoeia, Pharmacopée Internationale, Pharmacopée Européenne, Indian Pharmacopoeia, USP) ;
- de renforcer le système de contrôle qualité et de traçabilité de chaque lot de médicament avant et après sa libération.

À l'AGMED

❖ Au niveau du service enregistrement

- de vérifier minutieusement les informations fournies par le fabricant dans le dossier de demande d'AMM. Le fabricant doit présenter les preuves de l'innocuité et de la qualité de ses produits non seulement dans le dossier d'enregistrement mais aussi en fournissant des échantillons à envoyer aux laboratoires de contrôle qualité. Et lors de la demande de renouvellement d'AMM des médicaments, il ne faut pas se fier seulement au contenu du dossier antérieur du fabricant mais de réaliser des nouvelles études de contrôle qualité sur ces médicaments.
- d'être toujours vigilant lors de l'enregistrement et de l'octroi ou du renouvellement de l'AMM et de ne pas se baser uniquement sur la crédibilité antérieure de certains fabricants puisque lors de la présente étude, un laboratoire de haute réputation au niveau de la qualité de sa production révèle qu'après le test de contrôle qualité, les résultats obtenus sur le dosage des médicaments issus de cette firme sont critiques et presque non-conformes. En d'autres termes, compte tenu de la valeur minimale du seuil de conformité pour le test de dosage

des comprimés qui est de 95 % ; pour cette firme pharmaceutique, le dosage moyen des comprimés est de 95,1 %, une valeur qui, apparemment, se trouve trop près du seuil minimal de la conformité. En effet, le médicament que l'on estime être de meilleure qualité, car ce dernier est fabriqué par une firme de prestige internationale montre qu'après contrôle, sa qualité est la plus basse comparé à celle des autres.

❖ **Au niveau du service de contrôle qualité**

- d'assurer un bon approvisionnement en réactifs et en produits de référence pour pouvoir effectuer et développer de nouvelles méthodes fiables et moins coûteuses.
- de renforcer les infrastructures du laboratoire par des nouveaux matériels et équipements en qualité et quantité suffisantes. Mais aussi de former les personnels sur l'utilisation des nouveaux appareils.

L'expertise de ce service est nécessaire à tous les niveaux (enregistrement des nouveaux médicaments, renouvellement d'AMM, inspections post-marketing et alerte de pharmacovigilance) pour s'assurer de la bonne qualité des médicaments circulant à Madagascar.

❖ **Au niveau du service Inspection**

✓ **Au niveau de l'importation :**

La présence d'un Pharmacien Inspecteur au niveau des services douaniers permettra un contrôle visuel direct sur les médicaments (son état physique, de l'étiquetage, du contrôle organoleptique réalisable, ainsi que la conformité avec la liste des médicaments commandés). Il permettra d'intercepter l'entrée illicite des médicaments sur le territoire malgache.

✓ **Au niveau de l'inspection des établissements pharmaceutiques :**

Les inspecteurs devraient exercer les fonctions suivantes:

- inspecter les entreprises pharmaceutiques d'importation, de distribution et d'exportation de médicament.
- inspecter les pharmacies d'officine, les pharmacies hospitalières ainsi que les dépôts de médicaments

- contrôler la bonne pratique de distribution ainsi que l'application des lois et règlements en vigueur à Madagascar

✓ **Au niveau de l'inspection de l'exercice de la profession pharmaceutique**

Pour lutter contre le marché illicite des médicaments, il faudrait s'assurer que tous les pharmaciens respectent l'éthique de la profession.

Avec la sortie de chaque année de nouveaux pharmaciens sur le monde professionnel, l'inspection de l'exercice légal de la profession devrait être renforcée. En dépit de nombreux rôles et missions que doivent jouer les pharmaciens inspecteurs afin de promouvoir la qualité des médicaments utilisés à Madagascar et le maintien du monopole pharmaceutique, leur effectif est jusqu'à ce jour insuffisant, car il n'en existe que deux pharmaciens inspecteurs en exercice. L'État doit donc augmenter leur nombre pour garantir la qualité au niveau de l'inspection et de la lutte contre l'exercice illégal de la fonction pharmaceutique.

❖ **Au niveau du service pharmacovigilance :**

Le système de pharmacovigilance tient une place importante dans l'assurance qualité. Il est donc nécessaire de renforcer les capacités du service pharmacovigilance afin de prendre des mesures possibles en cas d'incidents provoqués par les médicaments. Il faut constituer un circuit d'alerte permettant de prendre des décisions comme le retrait de lots non conformes sur le marché. À cet effet, il est indispensable d'exiger la traçabilité des lots.

Une mise en place de laboratoires de référence régionaux ou des mini-laboratoires au niveau local à l'aide d'un Kit Minilab facilitera la recherche des médicaments dégradés circulant dans toute l'île et permettra de mieux détecter les médicaments de mauvaise qualité dans les régions et aussi de pouvoir réaliser des contrôles au niveau régional.

- ❖ L'AGMED devrait aussi effectuer des contrôles post-marketing inopinés des médicaments sans attendre les incidents.
- ❖ L'AGMED devrait renforcer le système de garantie de qualité.

La lutte contre les médicaments contrefaits exige l'engagement de toutes les parties impliquées dans les soins et la fourniture de médicaments. Elle nécessite la

mobilisation de tous intervenants dans le domaine de la santé, les organismes de réglementation et les forces de l'ordre [67].

Comme la DPLMT et la DAMM ont des missions complémentaires, elles doivent établir une collaboration étroite pour l'évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments entrants dans le pays jusqu'au niveau périphérique.

Au Ministère de la santé

- Un cadre législatif et réglementaire adéquat du secteur pharmaceutique devrait être créé. En effet, les textes législatifs qui régissent la profession des Pharmaciens, selon l'ordonnance n°62-072 du 29 septembre 1962 portant codification des textes législatifs concernant la Santé Publique et selon le décret n°62-046 du 24 janvier 1962 relatif à l'exercice et à l'organisation de la profession de médecin, de chirurgien-dentiste, de sage-femme et de pharmacien à Madagascar sont obsolètes et ne correspondent plus aux réalités actuelles, donc, une révision de la législation actuelle devait être effectuée.

Par exemple, à propos de l'exercice illégal de la fonction pharmaceutique comme la vente illicite de médicaments, un article bien précis doit relater ce cas.

- de doter l'AGMED des moyens logistiques, humains et financiers adéquats afin que ce dernier puisse renforcer ses capacités et jouer pleinement son rôle d'autorité nationale assurant le contrôle de qualité des médicaments avant et après l'octroi d'AMM
- de veiller à ce que tous les produits mis en circulation sur le marché ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par l'AGMED et par la suite reçoivent une AMM.

Aux pouvoirs publics

- de développer des actions d'information positive auprès des professionnels de santé, des patients et du grand public ;
- de prévoir des actions d'informations auprès des prescripteurs pour leur rappeler les règles de prescription en matière de médicaments génériques (prescription en DCI) ;
- de promouvoir la diffusion du répertoire des groupes génériques et de ses mises à jour par les canaux de diffusion à leur disposition (dictionnaires de spécialités)

- de faire également figurer, dans le répertoire des groupes génériques, les excipients à effets notoires contenus dans les médicaments princeps.

Aux Autorités compétentes

Malgré la lutte engagée au plan mondial contre la contrefaçon, de nombreux facteurs contribuent encore à créer un environnement dans lequel la fabrication et le commerce de produits médicaux contrefaits prospèrent. Ceux-ci comprennent entre autres la réticence du gouvernement à reconnaître l'existence ou la gravité du problème, la faiblesse des mécanismes administratifs et de coordination, l'inefficacité des contrôles sur l'importation et la distribution des médicaments, la mauvaise collaboration entre les autorités et les institutions impliquées dans la régulation. En effet, une amélioration dans ce sens contribuerait beaucoup à l'assurance de la qualité des médicaments qui existe sur le marché à Madagascar.

CONCLUSION

Le peuple malgache a le droit d'avoir sur le marché des médicaments de qualité identiques et de bonne qualité. Il est cependant injuste que pour une même molécule donnée, d'autres aient droit aux médicaments de meilleure qualité par rapport aux autres. Le paracétamol figure parmi les médicaments les plus utilisés dans la vie courante non seulement sur prescription médicale mais aussi en automédication. Plusieurs médicaments à base de paracétamol sont disponibles sur le marché. Ainsi, connaître et comparer la qualité de ces médicaments est indispensable afin de garantir la sécurité de leur utilisation par le peuple Malagasy.

La présente étude a été réalisée dans l'optique de contrôler et de comparer la qualité des différents médicaments à base de paracétamol dosés à 500 mg les plus couramment utilisés au mois de février 2014 à Antananarivo.

Notre étude a été effectuée sur sept médicaments échantillons dont un périmé de 6 mois. Ceci a été pris juste à titre indicatif et comparatif sur le contrôle qualité.

Les qualités pharmaceutiques des médicaments génériques étudiés sont conformes aux descriptions des laboratoires fabricants et ceux du test de dissolution et du temps de désagrégation sont satisfaisants. Les médicaments étudiés présentent du paracétamol comme principe actif dans un dosage acceptable. Aucun point de non-conformité n'a été détecté sur les échantillons analysés. Ces médicaments génériques à base de paracétamol dosés à 500 mg sont tous conformes mais des variations intra-échantillons et des différences inter-échantillons ont été constatées. Des études sur les impuretés n'ont pas pu être réalisées faute de matériels et des moyens que dispose l'AGMED. Et des études sur la notice n'ont pas été effectuées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pouzaud C. Le désespoir de ses parents. Le Moniteur des pharmacies. 2006. Juin; 2634 (3): 2-6.
2. Boukris S. Médicaments générique «Copies non-conformes». Journal Express France [En ligne]. 2013 Avril [Consulté le 16/03/ 2014];1(1): [24 pages]. Consultable à l'URL: http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-copies-non-conformes_1237007.html
3. OMS. Médicaments de qualité inférieure et contrefaits. Aide-mémoire n° 275. 2003. Disponible à http://www.Who.int/mediacentre/facseheets/fs_275/fr/ (accès le 16 Mars 2014).
4. Legris C. La détection des médicaments contrefaits par investigation de leur authenticité - Etude pilote sur le marché pharmaceutique illicite de Côte d'Ivoire [Thèse]. Contrôle Qualité: Henri Poincaré-Nancy I; 2005. 165 p.
5. OMS. La qualité des médicaments sur le marché africain, étude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad. WHO/DAP/95.3. 1995. Disponible à <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2212f/s2212f.pdf>. (accès le 16 Mars 2014).
6. OMS. Médicaments faux/ faussement étiquetés/ falsifiés/ contrefaits. Aide mémoire n° 275. 2012. Disponible à http://www.Who.int/mediacentre/facseheets/fs_275/fr/. (accès le 18 mars 2014).
7. Sommacal I. Le marché des génériques en France et étude de droit et pharmacie. Industrie santé ACIP. 1991 Mars; 159: 13-21.
8. OMS. 34ème rapport du comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Genève: Comité experts OMS; 2010.

9. The United States Pharmacopeia XXII, the National Formulary XVII. 3ème édition. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 1990. Quality; p.1337.
10. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice in International Conference of Harmonization of Technical Requirements for the Registration of pharmaceuticals for Human Use. Genève: International Conference on Harmonisation; 1996.
11. Andriollo O. Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource. STP Pharma Pratiques. 1997; 7: 412-29.
12. Thevenin M. Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières. STP Pharma. 1988 Mars; 4: 341-5.
13. Cloez S. Démarche qualité utilisés pour l'approvisionnement en médicaments essentiels génériques application aux achats locaux en Bosnie-Herzégovine [Thèse]. Assurance qualité: Angers; 1999. 123 p.
14. Viala G. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique. Situation en France en 1993. Paris. Masson; 1993.
15. République française, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N° 2011//8 bis Fascicule spécial du 15 mars 2011.
16. Joël K. Assurance Qualité des Médicaments. MSH/RPM Plus Brésil [en ligne]. 2006 Juillet [Consultée le 06/04/ 2014] ; 1(1) : [42 pages]. Consultable à l'URL:<http://www.remed.org/Dakarqualite1>
17. Glorry P. Contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'Artésunate en coblister douze mois après la péremption [Thèse]. Contrôle Qualité: Kinshasa; 2008. 120 p.

18. Rakotoson T. Étude et contrôle de qualité des médicaments essentiels dans la province de Fianarantsoa [Thèse]. Contrôle Qualité: Antananarivo; 2007. 93 p.
19. Kouonang K. Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivé de l'artémisinine (Artémether, Artésunate, Dihydroartremisinine) [Thèse]. Contrôle Qualité: Mali; 2005. 110 p.
20. République de Madagascar, Ministère de la santé public. Agence du médicament de Madagascar. Rôles et missions de l'Agence du médicament de Madagascar. 30 Novembre 2010. Consultable à l'URL : http://www.agmed.mg/index_fichiers/Role_missions.htm (Consultée 10 Avril 2014).
21. Ministère de la Santé du Planning Familial. Politique Pharmaceutique Nationale à Madagascar (DPLMT). Antananarivo: ReMeD; 2005.
22. Présentation. Historique et missions de Salama [En ligne]. [Consulté le 10/04/2014]. Consultable à l'URL : <http://www.salama.mg/>
23. Agence du Médicament de Madagascar. Politique pharmaceutique à Madagascar. Antananarivo : ReMeD ; 2002.
24. Agence du Médicament de Madagascar. Liste des Médicaments enregistrés à Madagascar par Titulaires d'AMM. Antananarivo ; 2014.
25. Driad Y. Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique [Thèse]. Contrôle Qualité: Nancy 1; 2009. 111 p.
26. Pharmacopée Française. 10ème édition. Paris: LAVOISIER S.A.S; 1998. Monographie: Paracétamol; p 158.
27. Pharmacopée Européenne. 5ème édition. **Strasbourg**: Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2004. Monographie: Paracétamol; **2: 279 -96.**

28. Lechat P, Lagier G et Boiteau J. Le paracétamol. *Thérapie*. 1978; 33: 551-85.
29. Fairbrother J. Acetaminophen. *Analytical Profiles of Drug Substances*. 1974; 3: 109-1.
30. Fogg Q and Summan A. Stabilisation by éthylènediaminetétraacetic acid of amid and other groups in drug compound. *J Clin Pharm Ther*. 1992; 17: 107-9.
31. Dahlin D and Nelson S. Synthesis, decomposition kinetics, and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine, a proposed toxic metabolite of acetaminophen. *J Med Chem*. 1982; 25: 885-6.
32. Gazzard B, Ford-Hutchinson A, Smith M and William S. The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. *J Pharm Pharmacol*. 1973; 25: 964-7.
33. Walter S. Drug discovery. A history. 1995; 10: 439.
34. Milton S, Lydecker M and Philip L. Bad medicine: the prescription drug industry in theThird World. *Alibris for Libraries*. 1992; 51: 89-90.
35. Bonnefont J, Courade J, Allaoui A and Eschalier A. Mécanismes de l'action antinociceptive du paracétamol. *Drugs*. 2003; 63(2): 1-4.
36. Brodie B and Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948; 94 (1): 29–38.
37. Flinn F and Brodie B. The effect on the pain threshold of N -acetyl p -aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J Pharmacol Exp Ther*.1948; 94 (1): 76-7.
38. Schwab J, Schluesener H, Meyermann R and Serhan C. COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids. *Lancet*. 2003; 69: 339-43.

39. Flower R and Vane J. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972; 240: 410-1.
40. Kis B, Snipes J and Busija D. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315(1): 1-7.
41. Warner T and Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *J Faseb*. 2004; 18: 780-804.
42. Roberts LJ and Marrow JD. Analgesic-antipyretic and Anti inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2001; 10: 687-731.
43. Aronoff DM, Oates JA and Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79(1): 9-19.
44. Tjolsen A, Lund A and Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent of spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol*. 1991; 193: 193-201.
45. Harvison PJ, Egan RW, Gale PH and Nelson SD. Acetaminophen as a cosubstrate and inhibitor of prostaglandin H synthase. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 197: 739-47.
46. Ohki S, Ogino N, Yamamoto S and Hayaishi O. Prostaglandin hydroperoxidase, an integral part of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem*. 1979; 254 (3): 829-36.
47. Prescott LF. Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs*. 2003; 63(2): 51-6.
48. Merrill GF. Acetaminophen and low flow myocardial ischemia: efficacy and antioxidant mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282: 1341-9.

49. Informations thérapeutiques Upsa. New-York City: Bristol-Myers Squibb Company; 2005. Le paracétamol; p.12.
50. Prescott LF. Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs*. 2003; 63(2): 51-6.
51. Moris ME and Levy G. Renal clearance and serum protein binding of acetaminophen and its major conjugates in humans. *J Pharm Sci*. 1984; 73(8): 1038-41.
52. Ellis F. Paracetamol: a curriculum resource. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2002; 35(1): 125-9.
53. Cummings AJ, King ML and Martin BK. A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br J Pharm Chem*. 1967; 29: 150-7.
54. Schück S and Allain H. La douleur: moyens et stratégies thérapeutiques. *Rev Prat*. 1997; 47: 555-69.
55. Skelbred P, Album B and Lokken P. Acetylsalicylic acid vs paracetamol: effects on post-operative cours. *Europ J Clin Pharmacol*. 1977; 12: 257-64.
56. Raybaud H. Fièvre de l'enfant et du nourrisson. *Dictionnaire Français du Médicament* [En ligne]. 2005 Janvier (Consulté le 15 Mai 2014). Consultable à l'URL: www.esculape.com.
57. Schneider F, Hasselmann M and Kummerlen C. Le paracétamol: produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire. *Rev Prat*. 1989; 54: 9-13.
58. OMS. Comité d'expert des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Série de rapports techniques. Genève : OMS. 1984.

59. International Pharmacopoeia. 4th edition. Genève. World Health Organization; 2006. Visual inspection; 2: p. 963-4.
60. Pharmacopée Européenne. 6ème édition. Strasbourg: Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé; 2008. Monographies des formes pharmaceutiques; 1: p.769 – 812.
61. Pharmacopée européenne. 6^{ème} e édition. Strasbourg: Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé; 2008. Monographie: Paracétamol et Méthodes pharmacotechnie; 2: p. 279 -96.
62. British Pharmacopoeia. London. The British Pharmacopoeia Commission; 2011. Dissolution test for tablets and Capsules; Appendix XII.B1:18.
63. Pharmacopée Européenne. 8^{ème} édition. Strasbourg: Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé ; 2014. Méthodes pharmacotechnie: Test de dureté et de Friabilité. Consultable à l'URL [https://www.edqm.eu /fr/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html](https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html) (consulté 12 Juin 2014).
64. British Pharmacopoeia. London. The British Pharmacopoeia Commission; 2011. Identification and dosage test for tablets and Capsules; Appendix XII.B1:18.
65. Schwartz D. Méthode statistique à l'usage des médecins et des biologistes. Médecine-Sciences Flammarion. 1969; 3: 41-56.
66. Akahi KSPV, Amin NC, Gbassi KG, Bony FN, Aké M, Malan KA. Apport du profil qualité de spécialités pharmaceutiques de paracétamol dans la détection des contrefaçons.J SC Phar Biol I. 2011; 12(1): 23-34.
67. Victoria E. Améliorer la Santé en Afrique. Résumé analytique de la publication de la Banque Mondiale pour une meilleure santé en Afrique. Bureau Afrique. SD/HRD/HHRAA. 1994.

ANNEXES

Annexe 1 : Résultats des tests d'uniformité de masse des comprimés issus des 07 médicaments à base de Paracétamol (n=20)

| N° des échantillons N° des comprimés | L118/14 | L119/14 | L120/14 | L121/14 | L122/14 | L123/14 | L124/14 |
|-----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 601,6 | 584,0 | 615,3 | 582,2 | 568,5 | 582,9 | 592,9 |
| 2 | 603,6 | 566,0 | 609,3 | 601,6 | 609,7 | 579,1 | 606,3 |
| 3 | 601,8 | 583,2 | 599,6 | 595,2 | 563,9 | 572,5 | 592,1 |
| 4 | 610,8 | 604,8 | 598,5 | 599,3 | 567,4 | 561,4 | 607,5 |
| 5 | 609,5 | 578,4 | 590,5 | 589,9 | 569,3 | 560,5 | 593,9 |
| 6 | 598,1 | 598,8 | 597,7 | 592,4 | 605,8 | 583,3 | 602,9 |
| 7 | 589,6 | 561,4 | 581,7 | 583,1 | 576,2 | 585,6 | 603,7 |
| 8 | 594,7 | 603,3 | 600,6 | 598,8 | 579,7 | 572,4 | 602,7 |
| 9 | 609 | 587,4 | 595,9 | 588,9 | 574,5 | 580,6 | 589,2 |
| 10 | 596,1 | 598,7 | 588,1 | 592,0 | 568,0 | 578,5 | 612,2 |
| 11 | 604,4 | 601,3 | 597,6 | 591,0 | 575,4 | 576,6 | 599,8 |
| 12 | 604,5 | 586,8 | 601,6 | 597,0 | 583,8 | 579,9 | 600,1 |
| 13 | 597,8 | 594,2 | 598,6 | 586,8 | 581,2 | 571,6 | 623,1 |
| 14 | 603 | 591,5 | 611,4 | 596,4 | 574,5 | 588,0 | 609,3 |
| 15 | 599,5 | 594,7 | 594,1 | 600,2 | 570,1 | 585,0 | 610,5 |
| 16 | 606,4 | 592,0 | 586,7 | 593,0 | 570,8 | 571,4 | 604,7 |
| 17 | 607,6 | 599,3 | 575,4 | 604,0 | 565,0 | 583,2 | 607,2 |
| 18 | 609,6 | 583,8 | 604,7 | 590,1 | 569,0 | 566,4 | 608,0 |
| 19 | 608,2 | 608,8 | 606,2 | 582,6 | 576,7 | 592,8 | 608,4 |
| 20 | 596,7 | 599,5 | 598,7 | 593,9 | 577,7 | 568,0 | 605,4 |
| Masse moyenne (mg) | 602,625 | 590,9 | 597,6 | 592,9 | 576,4 | 577,0 | 604,3 |
| Ecart-type | 5,83373808 | 12,3609945 | 9,77988806 | 6,30226359 | 12,0270485 | 8,76784046 | 7,91297901 |

Annexe 2 : Résultats du Perte massique des comprimés de l'échantillon L118/14
au cours du test de friabilité (lors des 03 essais consécutifs)

| Nombre d'essai | Masse initiale | Masse après le test | Perte en masse |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------|
| | M₀ | M₁ | P |
| Essai 1 | 6,5722 | 6,5292 | 0,65 |
| Essai 2 | 6,5646 | 6,5270 | 0,57 |
| Essai 3 | 6,6163 | 6,5864 | 0,45 |
| Moyenne | | | 0,56 |

P (%) : perte de masse des N comprimés après le test de friabilité

M₀ (g) : masse des N comprimés avant le test de friabilité

M₁ (g) : masse des N comprimés après le test de friabilité

N : nombre de comprimés pour l'essai

**Annexe 3 : Résultats du test de dureté des comprimés issus de 07 médicaments échantillons à base de Paracétamol
(n=10)**

| N° des comprimés | Forces mesurées (Newton) | | | | | | |
|------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | L118/14 | L119/14 | L120/14 | L121/14 | L122/14 | L123/14 | L124/14 |
| 1 | 193,2 | 133,8 | 100,2 | 100,2 | 100,2 | 128,2 | 73,4 |
| 2 | 170,2 | 159,6 | 91,6 | 100,2 | 68,0 | 160,4 | 80,2 |
| 3 | 241,4 | 100,2 | 99,8 | 100,2 | 100,2 | 100,2 | 80,0 |
| 4 | 322,4 | 85,6 | 100,2 | 141,2 | 100,2 | 148,8 | 98,4 |
| 5 | 243,4 | 100,2 | 100,0 | 172,6 | 89,4 | 100,2 | 91,8 |
| 6 | 317,0 | 145,8 | 100,2 | 100,2 | 76,6 | 100,2 | 98,0 |
| 7 | 297,0 | 153,8 | 97,2 | 145,8 | 99,8 | 131,4 | 89,0 |
| 8 | 278,4 | 100,2 | 90,4 | 100,2 | 62,0 | 137,4 | 92,8 |
| 9 | 265,8 | 148,6 | 123,0 | 100,2 | 100,2 | 133,4 | 100,2 |
| 10 | 242,4 | 155,4 | 75,8 | 100,2 | 84,4 | 151,2 | 93,0 |
| Moyenne | 257,1 | 128,3 | 97,8 | 116,1 | 88,1 | 129,1 | 89,7 |
| Minimum | 170,2 | 85,6 | 75,8 | 100,2 | 62 | 100,2 | 73,4 |
| Maximum | 322,4 | 159,6 | 123,0 | 172,6 | 100,2 | 160,4 | 100,2 |

Annexe 4 : Résultats du test dissolution des comprimés issus de 07 médicaments
à base de Paracétamol
(n=06)

| N° des comprimés | L118/14 | | L119/14 | |
|-------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
| | Abs (essai) | % dissous | Abs (essai) | % dissous |
| 1 | 0,395 | 99 | 0,410 | 103 |
| 2 | 0,394 | 99 | 0,396 | 100 |
| 3 | 0,405 | 102 | 0,394 | 99 |
| 4 | 0,405 | 102 | 0,399 | 101 |
| 5 | 0,388 | 98 | 0,398 | 100 |
| 6 | 0,386 | 97 | 0,395 | 99 |
| Moyenne | | 100 | | 100 |
| Ecart-type | | 2,04 | | 1,47 |
| CV en % | | 2,05 | | 1,47 |

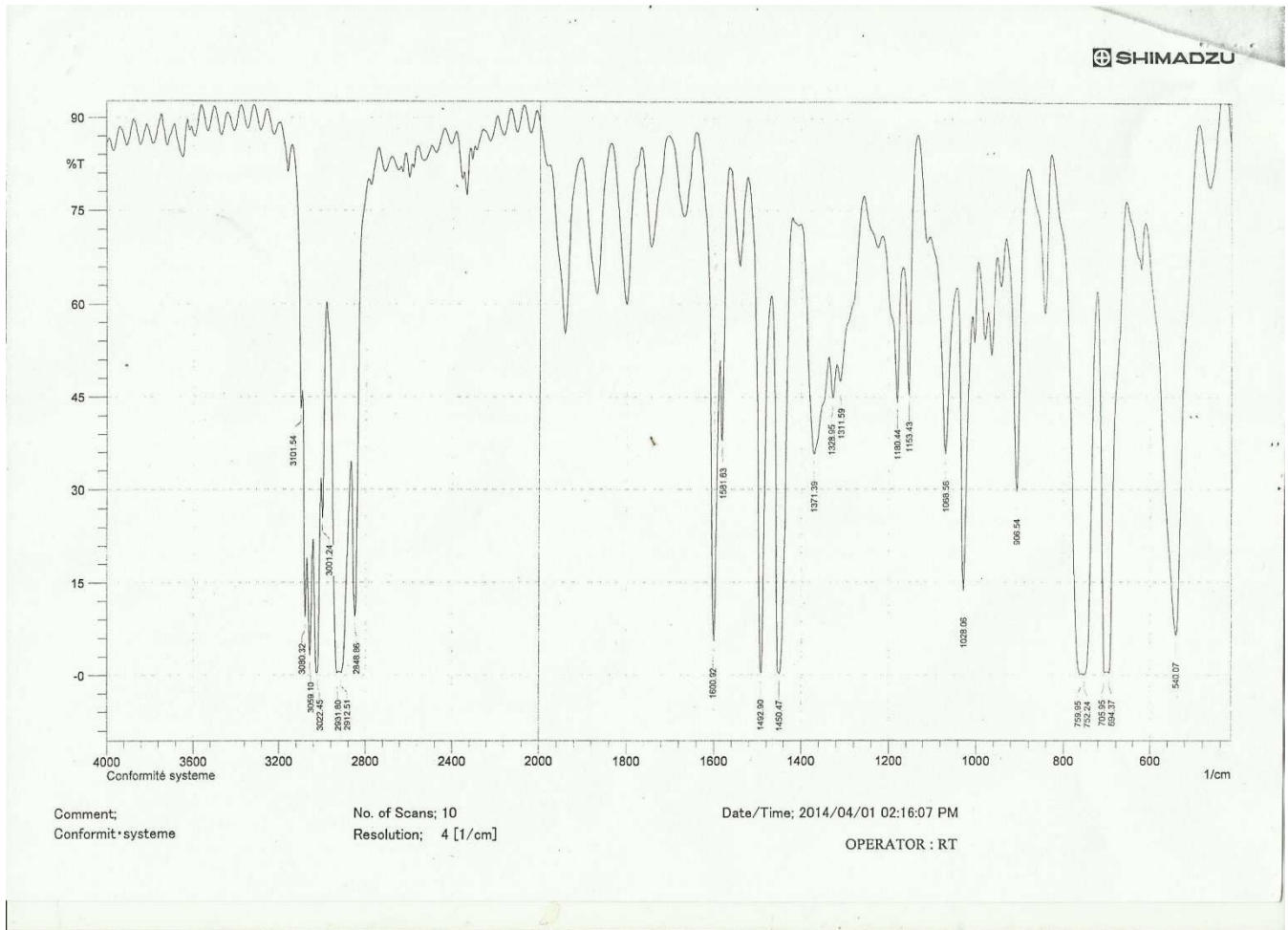
| N° des comprimés | L120/14 | | L121/14 | |
|-------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
| | Abs (essai) | % dissous | Abs (essai) | % dissous |
| 1 | 0,387 | 97 | 0,413 | 104 |
| 2 | 0,390 | 98 | 0,413 | 104 |
| 3 | 0,386 | 97 | 0,414 | 104 |
| 4 | 0,391 | 98 | 0,407 | 103 |
| 5 | 0,395 | 99 | 0,410 | 103 |
| 6 | 0,384 | 97 | 0,410 | 103 |
| Moyenne | | 98 | | 104 |
| Ecart-type | | 1,00 | | 0,66 |
| CV en % | | 1,02 | | 0,64 |

| N° des comprimés | L122/14 | | L123/14 | |
|-------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
| | Abs (essai) | % dissous | Abs (essai) | % dissous |
| 1 | 0,396 | 100 | 0,394 | 99 |
| 2 | 0,402 | 101 | 0,391 | 98 |
| 3 | 0,367 | 92 | 0,390 | 98 |
| 4 | 0,371 | 93 | 0,405 | 102 |
| 5 | 0,381 | 96 | 0,401 | 101 |
| 6 | 0,388 | 98 | 0,398 | 100 |
| Moyenne | | 97 | | 100 |
| Ecart-type | | 3,47 | | 1,48 |
| CV en % | | 3,59 | | 1,49 |

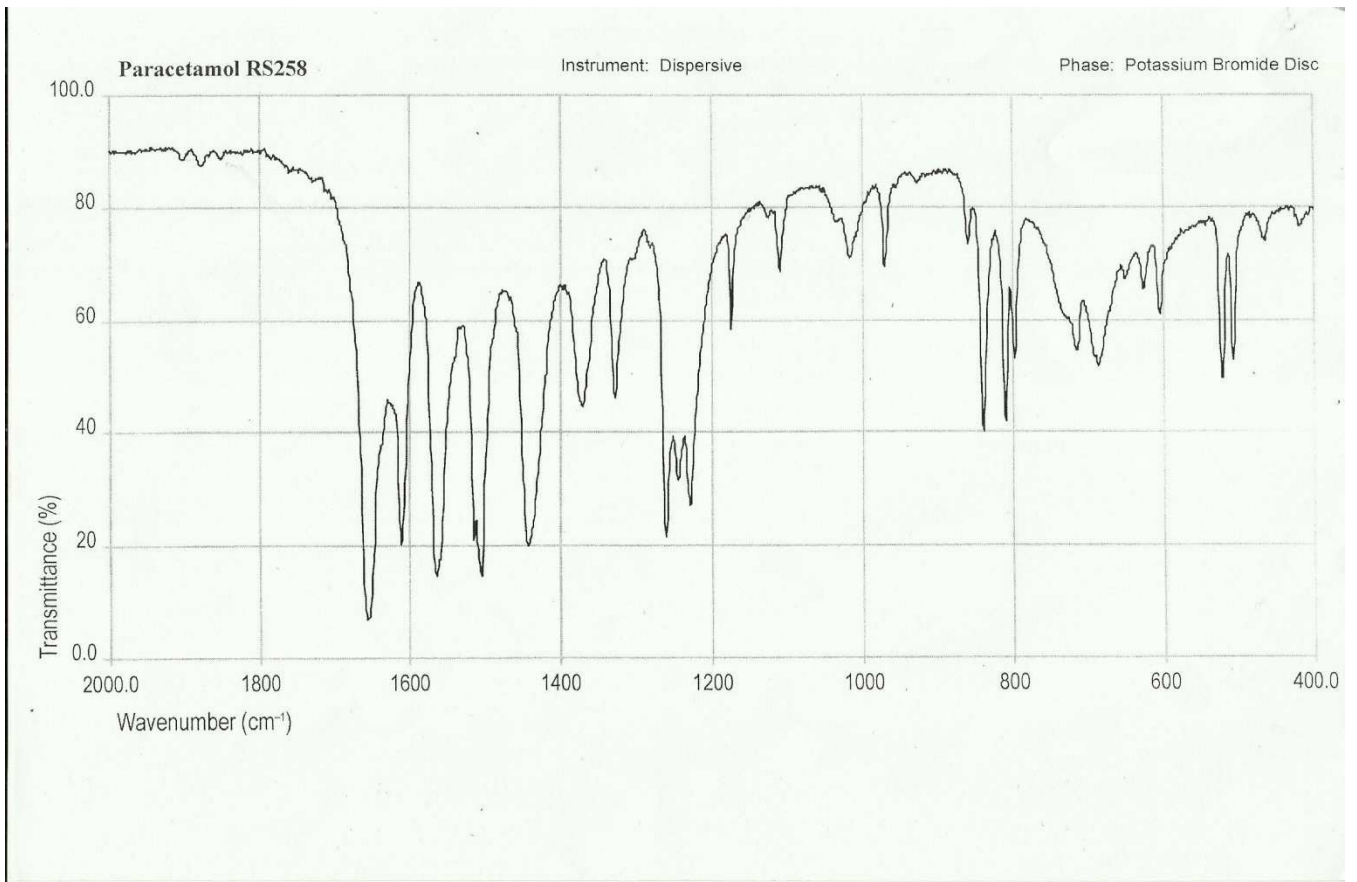
| L124/14 | | |
|-------------------|-------------|-------------|
| N° des comprimés | Abs (essai) | % dissous |
| 1 | 0,395 | 99 |
| 2 | 0,396 | 100 |
| 3 | 0,393 | 99 |
| 4 | 0,402 | 101 |
| 5 | 0,402 | 101 |
| 6 | 0,397 | 100 |
| Moyenne | | 100 |
| Ecart-type | | 0,94 |
| CV en % | | 0,94 |

Annexe 5 : Types de spectre Infra rouge obtenus au cours du test d'identification du Paracétamol

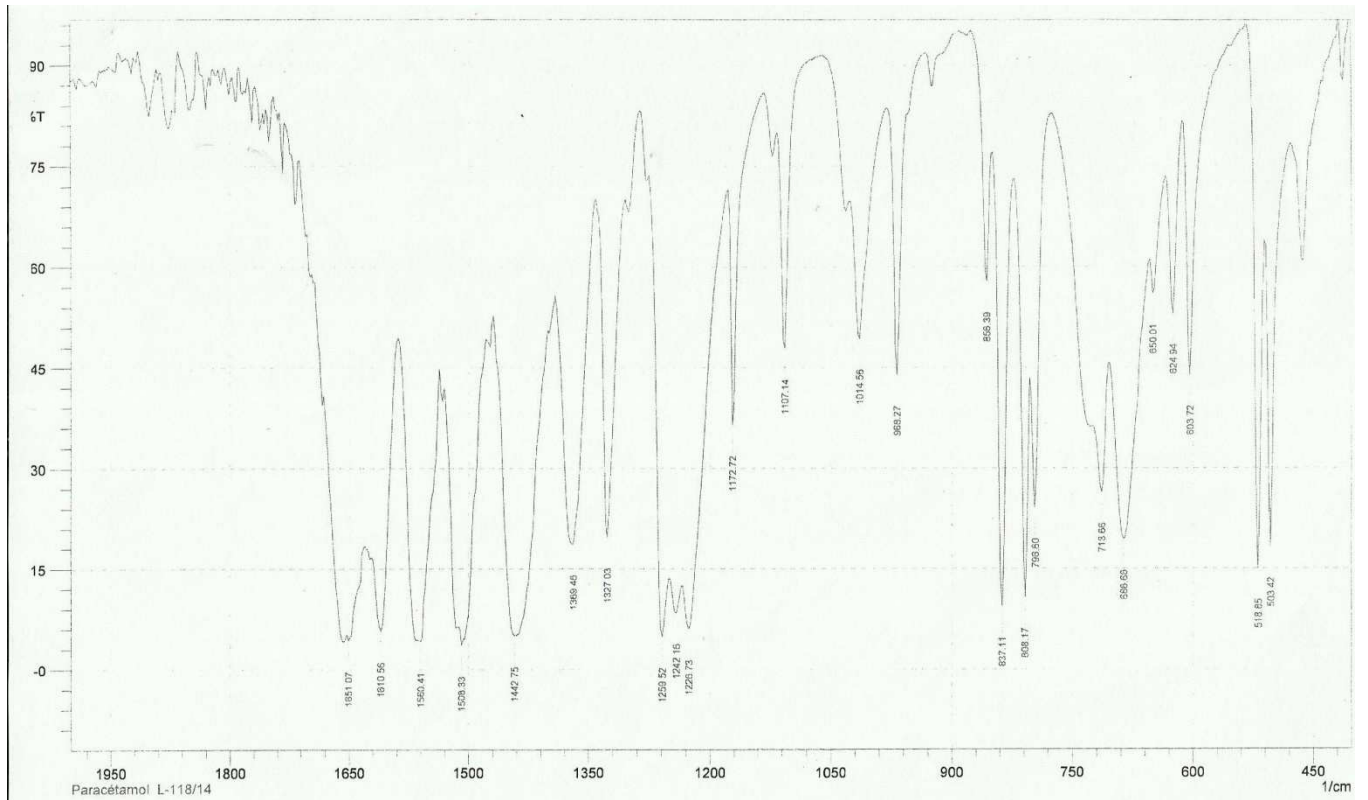
Pour le test de la conformité du système



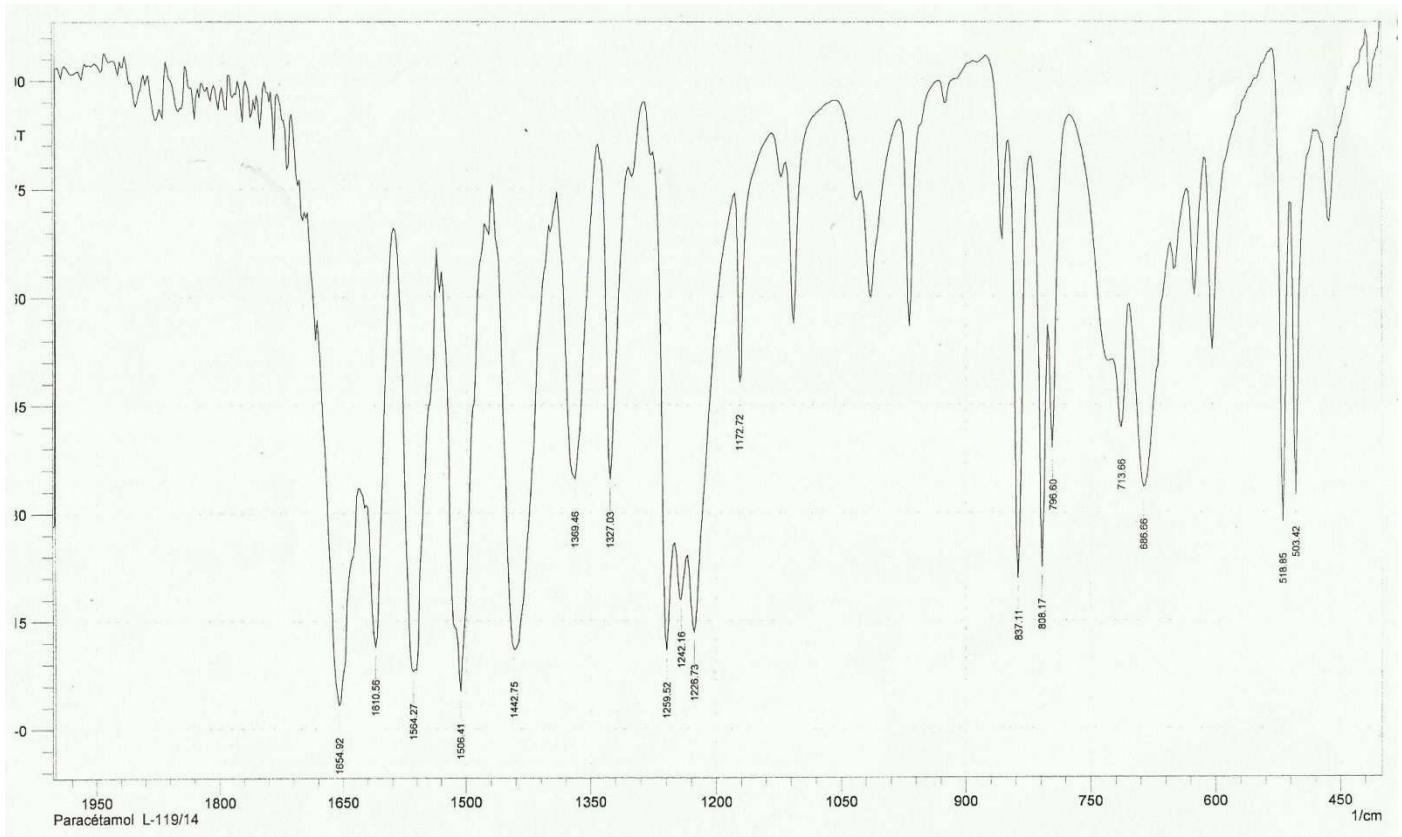
Spectre référence de Paracétamol (RS 258)



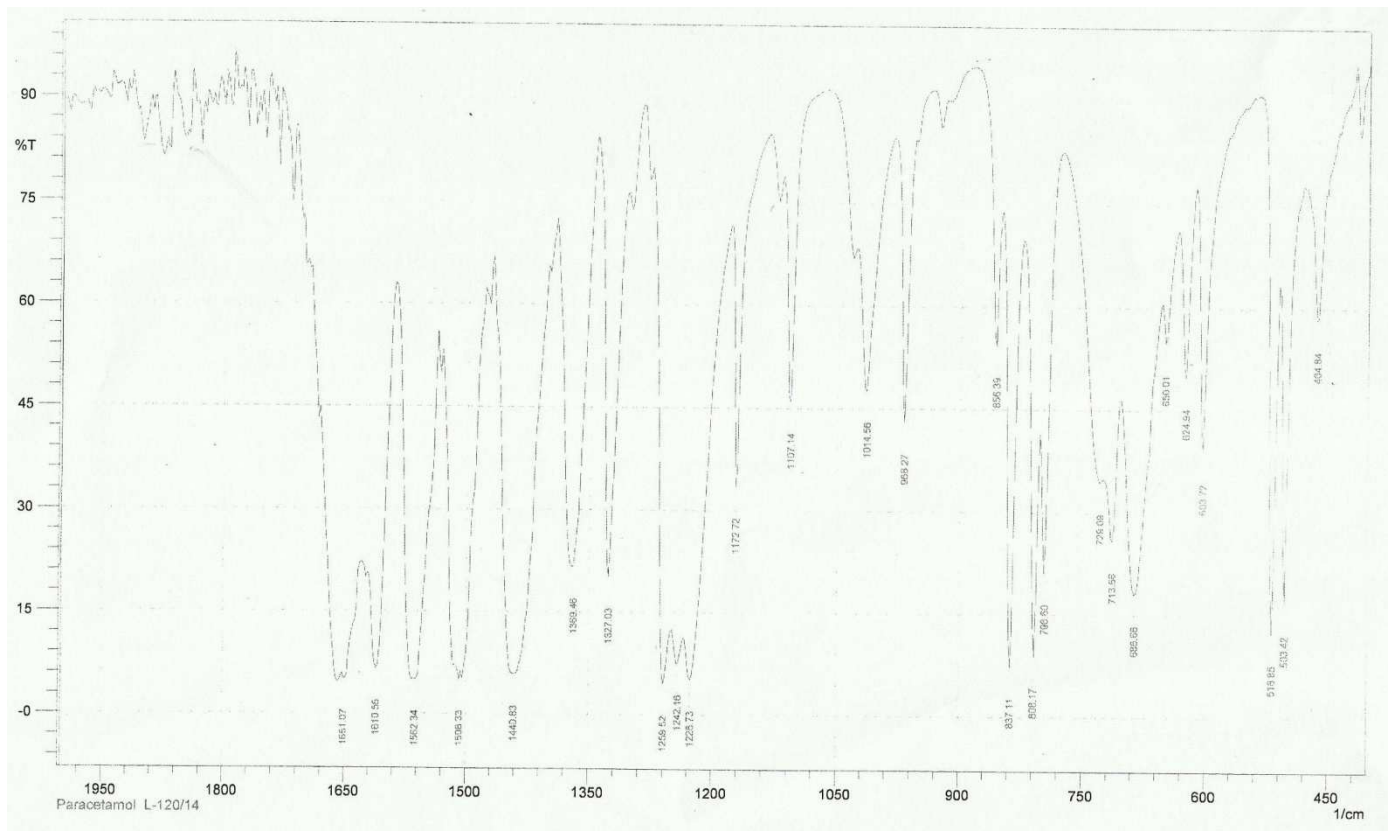
Pour l'échantillon L118/14



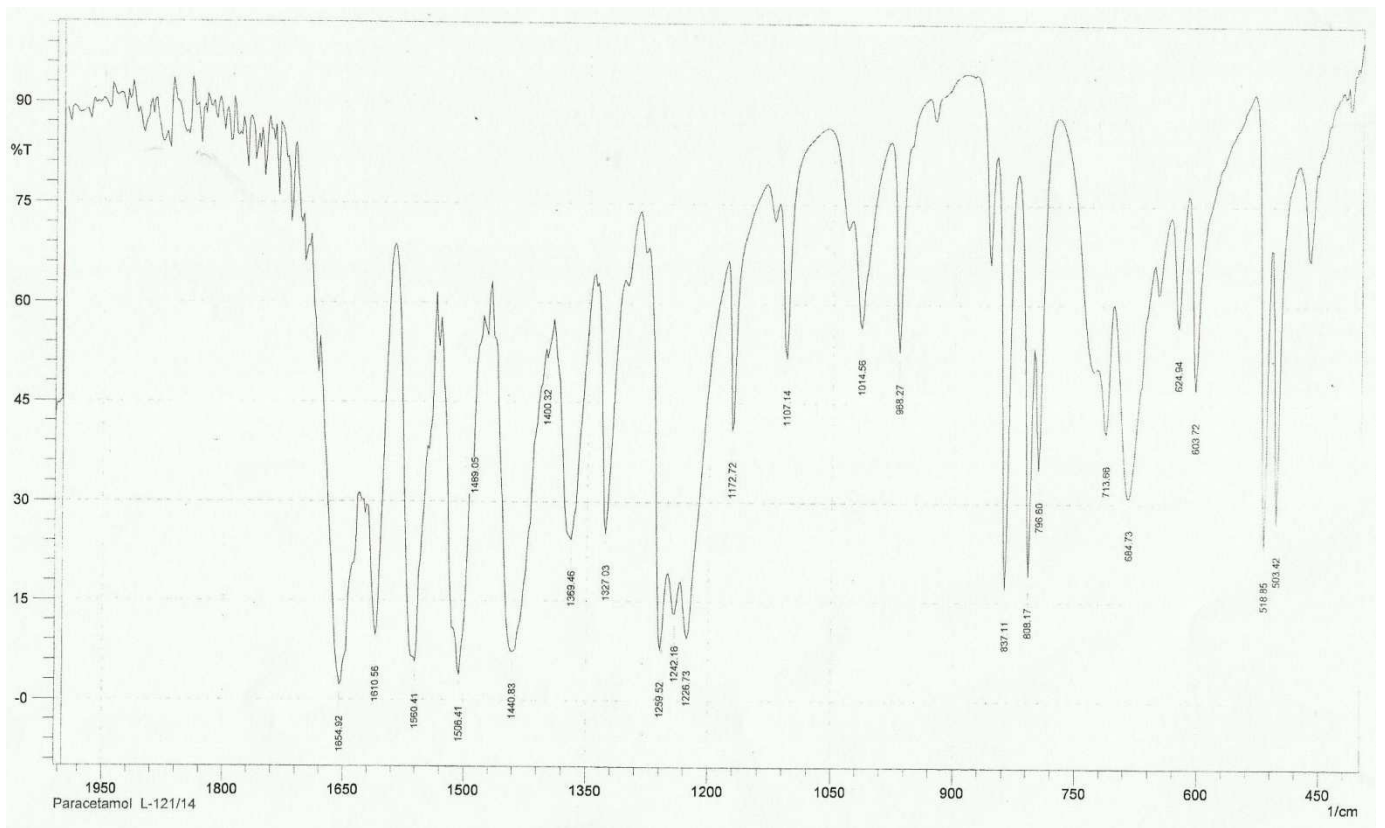
Pour l'échantillon L119/14



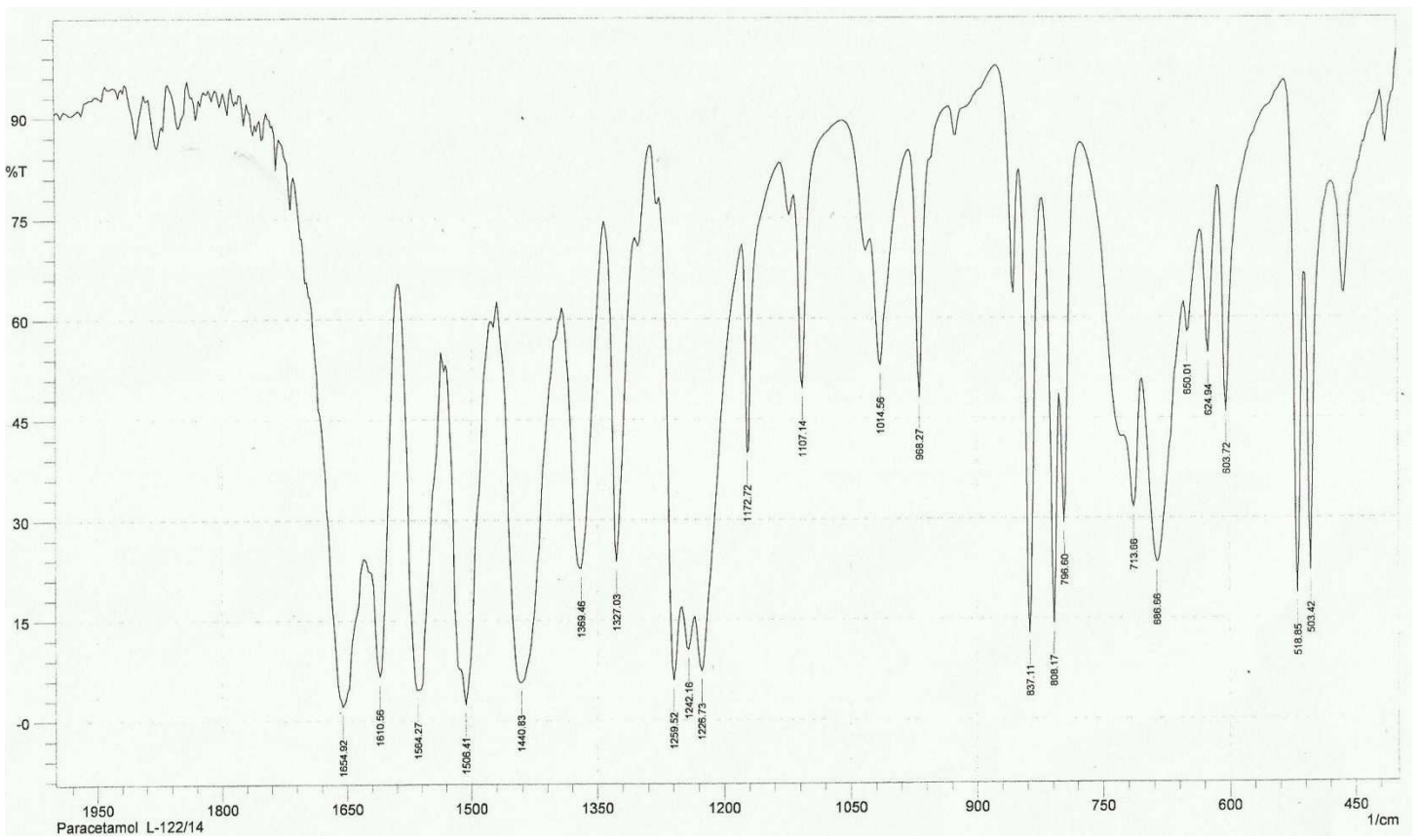
Pour l'échantillon L120/14



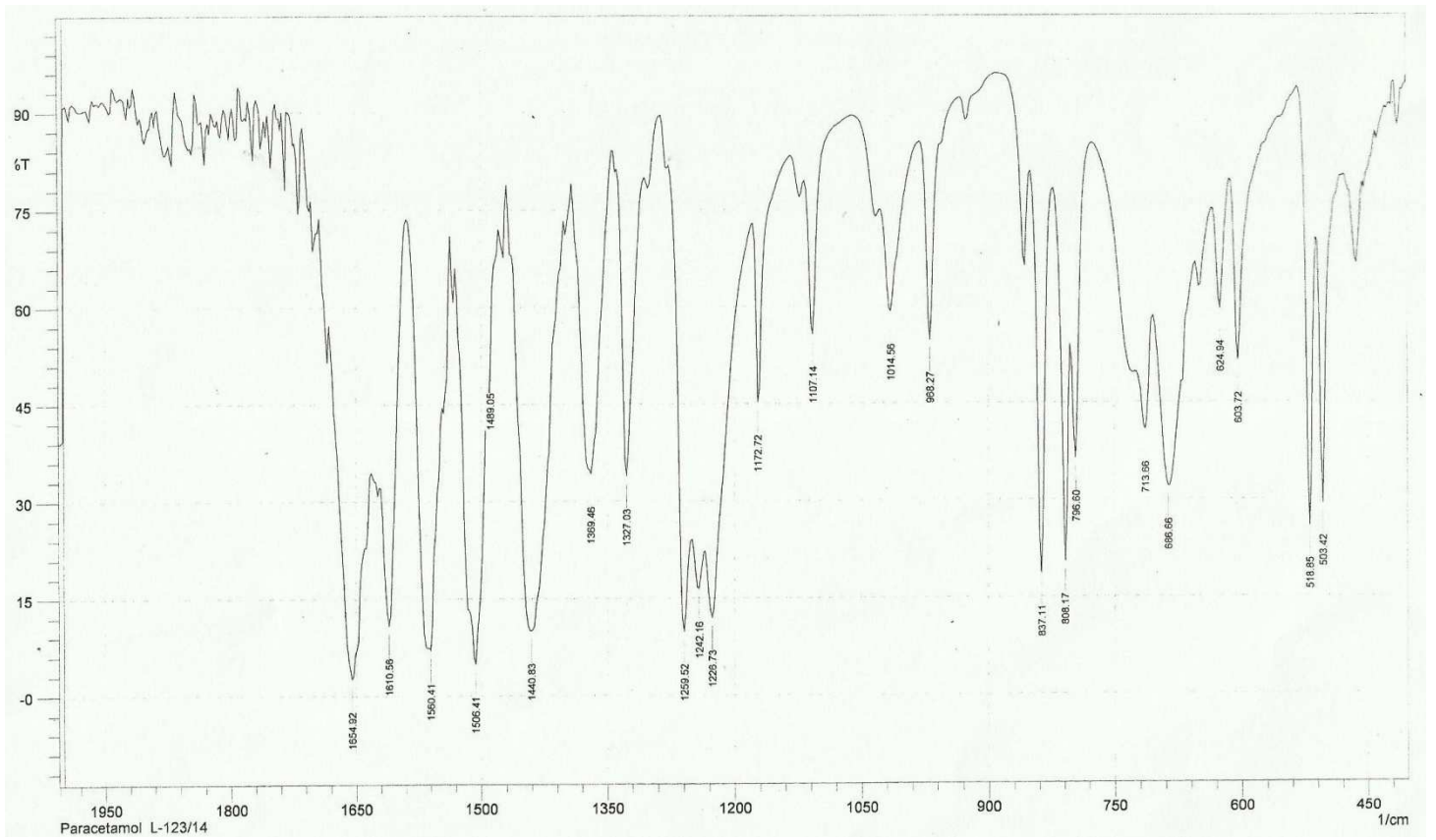
Pour l'échantillon L121/14



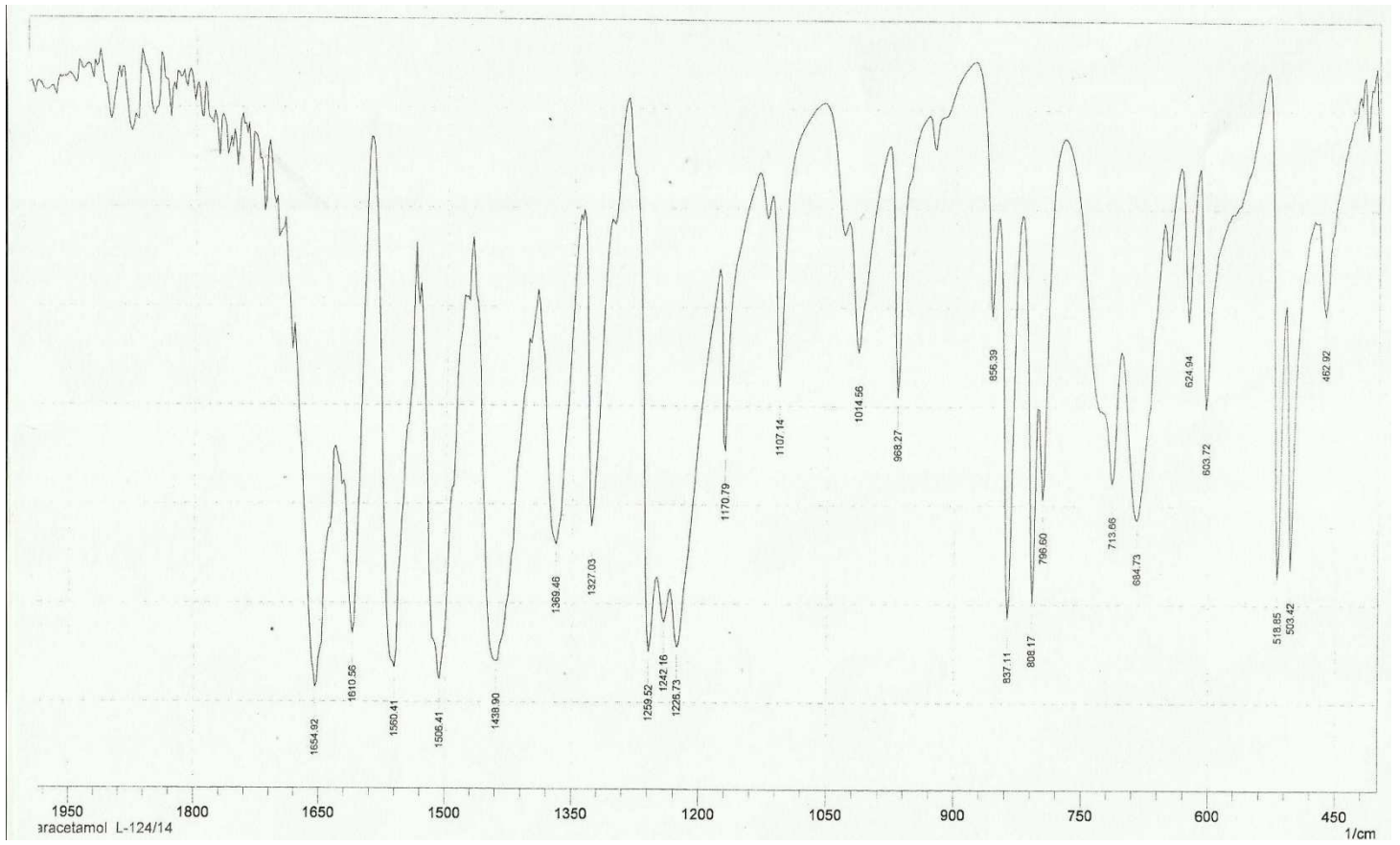
Pour l'échantillon L122/14



Pour l'échantillon L123/14



Pour l'échantillon L124/14



Annexe 6 : Résultats du test de dosage des comprimés issus des 07 médicaments à base de Paracétamol (n=10)

| L118/14 | | | | L119/14 | | | | L120/14 | | | | L121/14 | | | |
|-------------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|
| PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) | PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) | PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) | PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) |
| 180,8 | 0,520 | 484,8 | 97,0 | 177,4 | 0,523 | 487,3 | 97,5 | 179,4 | 0,510 | 475,2 | 95,0 | 177,9 | 0,545 | 508,1 | 101,6 |
| 180,7 | 0,520 | 485,1 | 97,0 | 177,3 | 0,524 | 488,5 | 97,7 | 179,3 | 0,510 | 475,5 | 95,1 | 177,8 | 0,534 | 498,1 | 99,6 |
| 180,8 | 0,521 | 485,7 | 97,1 | 177,3 | 0,525 | 489,4 | 97,9 | 179,3 | 0,510 | 475,5 | 95,1 | 177,8 | 0,545 | 508,4 | 101,7 |
| Moyenne | | 485,2 | 97,0 | | | 488,4 | 97,7 | | | 475,4 | 95,1 | | | 504,8 | 101,0 |
| Ecart-type | | 0,48 | 0,10 | | | 1,07 | 0,21 | | | 0,15 | 0,03 | | | 5,84 | 1,17 |
| CV | | 0,10 | 0,10 | | | 0,22 | 0,22 | | | 0,03 | 0,03 | | | 1,16 | 1,16 |

| L122/14 | | | | L123/14 | | | | L124/14 | | | |
|-------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) | PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) | PE _i | A _E | Q (mg) | X (%) |
| 172,9 | 0,539 | 502,6 | 100,5 | 173,2 | 0,518 | 482,7 | 96,5 | 181,2 | 0,525 | 489,5 | 97,9 |
| 172,9 | 0,541 | 504,5 | 100,9 | 173,2 | 0,512 | 477,1 | 95,4 | 181,2 | 0,531 | 495,1 | 99 |
| 173,0 | 0,549 | 511,7 | 102,3 | 173,2 | 0,524 | 488,3 | 97,7 | 181,3 | 0,532 | 495,8 | 99,2 |
| Moyenne | | 506,3 | 101,3 | | | 482,7 | 96,5 | | | 493,5 | 98,7 |
| Ecart-type | | 4,77 | 0,95 | | | 5,59 | 1,12 | | | 3,44 | 0,69 |
| CV | | 0,94 | 0,94 | | | 1,16 | 1,16 | | | 0,70 | 0,70 |

PE_i (mg) : prise d'essai réellement pesée

A_E : absorbance des solutions finales de l'essai

Q (mg) : quantité de paracétamol en mg

X (%) : pourcentage de paracétamol dans un comprimé

CV : coefficient de variation

Serment de GALIEN

« Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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. »

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : **Professeur RANDRIANTSOA Adolphe**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : **Professeur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana**

First name and name: MASIZARA Antoinella Ethénette

Title of thesis: « COMPARATIVE STUDIES OF THE QUALITY OF TABLETS
BASED ON PARACETAMOL PROPORTION AT 500 MG SOLD
IN ANTANANARIVO »

Heading: CONTROL OF QUALITY

Number of pages : 78

Number of lists : 09

Number of figures : 16

Number of appendixes : 06

Number of bibliography : 67

ABSTRACT

Introduction: The different tablets based on paracetamol measured out of 500mg from some different manufactures that we can find at the market place in Antananarivo are not necessarily in the same quality. In fact, during the utilization of those drugs, we observe a difference in the field of their therapeutic effectiveness. Our study aims to evaluate, to compare their pharmacothechnical and chemical quality and to detect the possible anomalies by using the suitable methods.

Methods: The comparative studies of the tablet's quality of 07 medicines in basis of paracetamol proportioned on 500 mg sold in Antananarivo have been carried out in 2014 at the agency of medicines in Madagascar.

Results: There is no noteworthy difference has been observed in level of some non measurable characteristic of those different tablets. During the control of measurable parameters the inter-manufactures variations on the uniformity of the large number of drugs which is acceptable. On the contrary, for the tablets L118/14 which are 6 months before peremptory date, the test of friability reveals many important cracks and have intra-lot variation of the hardness of tablets of L118/14 has been observed too.

For L 119/14, an intra-lot variation of disaggregation has been observed. The test of dissolution, of identification and dose of different tablets are satisfactory.

Conclusion: Among the 07 studied medicines, only the sample L 118/14 is not in accordance with. Despite the conformity of the 06 others samples, a difference in the quality is signaled.

Keywords: Chemical, comparison, paracetamol, pharmacotechnical, quality

Director of thesis : Professor RANDRIANTSOA Adolphe

Reporter of thesis: Doctor RAMANITRAHASIMBOLA David

Address of author: University Campus of Ankatso I, door n°133, ANTANANARIVO

Nom et prénoms : MASIZARA Antoinella Ethénette

Titre de la thèse : « ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE DES COMPRIMES
A BASE DE PARACETAMOL DOSES A 500 MG VENDUS A
ANTANANARIVO »

Rubrique : CONTROLE QUALITE

Nombre de pages : 78

Nombre de tableaux : 09

Nombre de figures : 16

Nombres d'annexes : 06

Nombre de références bibliographiques : 67

RESUME

Introduction : Les différents comprimés à base de paracétamol dosés à 500 mg issus des différents fabricants que l'on peut trouver sur le marché d'Antananarivo n'ont pas forcément la même qualité. En effet, lors de leur utilisation, on constate une différence de leur efficacité thérapeutique. Notre étude vise à évaluer et à comparer leurs qualités pharmacotechniques et chimiques et à détecter les éventuelles anomalies par des méthodes appropriées.

Méthodes : Une étude comparative de la qualité des comprimés de 07 médicaments à base de paracétamol dosés à 500 mg vendus à Antananarivo a été effectuée en 2014 à l'Agence du Médicament de Madagascar.

Résultats : Aucune différence notable n'a été observée au niveau des caractéristiques non mesurables de ces différents comprimés. Lors du contrôle des paramètres mesurables, les variations inter-fabricants sur l'uniformité de masse sont acceptables. Par contre, pour les comprimés L118/14 qui sont à 6 mois de péremption, le test de friabilité révèle d'importantes fissures et une variation intra-lot sur la dureté de ces comprimés a aussi été constatée. Pour L119/14, une variation intra-lot du temps de désagrégation des comprimés a été observée. Les tests de dissolution, d'identification et du dosage des différents comprimés sont satisfaisants.

Conclusion : Parmi les 07 médicaments étudiés, seul l'échantillon L118/14 qui est à 6 mois de péremption est non conforme. Malgré la conformité des 06 autres échantillons, une différence sur leur qualité a été constatée.

Mots clés : Chimique, comparaison, paracétamol, pharmacotechnie, qualité

Directeur de thèse : Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

Rapporteur de thèse : Docteur RAMANITRAHASIMBOLA David

Adresse de l'auteur : Cité Universitaire Ankatso I, P. n°133 ANTANANARIVO