



MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple-un but-une foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005-2006

**Problématique du changement de
conditionnement (pilulier/blister)
des produits pharmaceutiques ;
Cas du métronidazole et du chloramphénicol au
niveau de l'UMPP.**

Présentée et soutenue publiquement le 28/08/2006

Devant la faculté de Médecine, de Pharmacie

Et d'Odonto-Stomatologie

Par

MAMADOU SAMAKE

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

JURY

Président : Pr. Ousmane DOUMBIA

Membres : Pr. Flabou BOUGOUDOGO

Dr Saïbou MAIGA

Directeur de thèse : Pr Alou Amadou KEITA



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2005 – 2006

Doyen : **Anatole TOUNKARA** –PROFESSEUR

1er ASSESSEUR : **Drissa DIALLO** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2ème ASSESSEUR **Sékou SIDIBE**:- MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** – CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Mr Alou BA | Ophthalmologie |
| Mr Bocar SALL | Orthopédie Traumatologie -Secourisme |
| Mr Souleymane SANGARE | Pneumo – phtisiologie |
| Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie Générale |
| Mr Balla COULIBALY | Pédiatrie |
| Mr Mamadou DEMBELE | Chirurgie Générale |
| Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed TOURE | Pédiatrie |
| Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine interne |
| Mr Aly GUINDO | Gastro - Entérologie |

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D E R & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALISTES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|---------------------------|---|
| Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R. |
| Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| Mr Amadou DOLO | Gynéco Obstétrique |
| Mr Alhousseini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie- Réanimation |



2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|--------------------------------|----------------------|
| Mr Abdoulaye DIALLO | Ophtalmologie |
| Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP | Chirurgie Générale |
| Mr Gangaly DIALLO | Chirurgie Viscérale |
| Mr Mamadou TRAORE | Gynéco – Obstétrique |

3. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|------------------------|--------------------------|
| Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| Mr Sékou SIDIBE | Orthopédie Traumatologie |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie – Réanimation |
| Mr Tiéman COULIBALY | Orthopédie Traumatologie |
| Mme TRAORE J. THOMAS | Ophtalmologie |
| Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |

4. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Mme DIALLO Fatimata S DIABATE | Gynéco – Obstétrique |
| Mr Sadio YENA | Chirurgie Générale et Thoracique |
| Mr Issa DIARRA | Gynéco – Obstétrique |
| Mr Youssouf COULIBALY | Anesthésie – Réanimation |
| Mr Samba Karim TIMBO | ORL |
| Mme TOGOLA Fanta KONIPO | ORL |
| Mr Zimogo Zié SANOGO | Chirurgie Générale |

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

| | |
|------------------------|-------------------------------|
| Mme Diéneba DOUMBIA | Anesthésie/ Réanimation |
| Mr Nouhoum ONGOIBA | Anatomie & Chirurgie Générale |
| Mr Zanafon OUATTARA | Urologie |
| Mr Adama SANGARE | Orthopédie – Traumatologie |
| Mr Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| Mr Doulaye SACKO | Ophtalmologie |
| Mr Ibrahim ALWATA | Orthopédie – Traumatologie |
| Mr Lamine TRAORE | Ophtalmologie |
| Mr Mady MAKALOU | Orthopédie – Traumatologie |
| Mr Aly TEMBELY | Urologie |
| Mr Niani MOUNKORO | Gynécologie – Obstétrique |
| Mr Tiemoko D COULIBALY | Odontologie |
| Mr Souleymane TOGORA | Odontologie |
| Mr Mohamed KEITA | ORL |



D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------------|--|
| Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale & Minérale |
| Mr Siné BAYO | Anatomie–Pathologie - Histoembryologie |
| Mr Amadou DIALLO | Biologie |
| Mr Moussa HARAMA | Chimie Organique |
| Mr Ogobara DOUMBO | Parasitologie – Mycologie |
| Mr Yénimégué Albert DEMBELE | Chimie Organique |
| Mr Anatole TOUNKARA | Immunologie |
| Mr Bakary M CISSE | Biochimie |
| Mr Abdourahamane S MAIGA | Parasitologie |
| Mr Adama DIARRA | Physiologie |
| Mr Massa SANOGO | Chimie Analytique |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Mr Amadou TOURE | Histoembryologie |
| Mr Flabou BOUGOUDOGO | Bactériologie – Virologie |
| Mr Amagana DOLO | Parasitologie |

3. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Mr Mamadou KONE | Physiologie |
| Mr Mahamadou CISSE | Biologie |
| Mr Sékou F. M. TRAORE | Entomologie médicale |
| Mr Abdoulaye DABO | Malacologie, Biologie Animale |
| Mr Ibrahim I. MAIGA | Bactériologie – Virologie |

4. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|---------------------------|---------------------------|
| Mr Abdourahamane TOUNKARA | Biochimie |
| Mr Moussa Issa DIARRA | Biophysique |
| Mr Kaourou DOUCOURE | Biologie |
| Mr Bouréma KOURIBA | Immunologie |
| Mr Souleymane DIALLO | Bactériologie – Virologie |
| Mr Cheik Bougadari TRAORE | Anatomie – Pathologie |
| Mr Lassana DOUMBIA | Chimie Organique |
| Mr Mounirou BABY | Hématologie |
| Mr Mahamadou A. THERA | Parasitologie |



5. ASSISTANTS

| | |
|-----------------------|----------------------------------|
| Mr Mangara M BAGAYOGO | Entomologie Moléculaire Médicale |
| Mr Guimogo DOLO | Entomologie Moléculaire Médicale |
| Mr Abdoulaye TOURE | Entomologie Moléculaire Médicale |
| Mr Djibril SANGARE | Entomologie Moléculaire Médicale |
| Mr Mouctar DIALLO | Biologie Parasitologie |
| Mr Boubacar TRAORE | Immunologie |
| Mr Bokary Y SACKO | Biochimie |

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| Mr Mamadou K TOURE | Cardiologie |
| Mr Mahamane MAIGA | Néphrologie |
| Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie, Chef de D.E.R |
| Mr Moussa TRAORE | Neurologie |
| Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| Mr Mamadou M KEITA | Pédiatrie |
| Mr Hamar A TRAORE | Médecine Interne |
| Mr Dapa Aly DIALLO | Hématologie |
| Mr Moussa Y MAIGA | Gastro – entérologie – Hépatologie |
| Mr Somita KEITA | Dermato – Leprologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| Mr Bah KEITA | Pneumo – Phtisiologie |
| Mr Boubacar DIALLO | Cardiologie |
| Mr Abdel Kader TRAORE | Médecine Interne |
| Mr Siaka SIDIBE | Radiologie |
| Mr Mamadou DEMBELE | Médecine Interne |

3. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------|----------------------|
| Mr Mamady KANE | Radiologie |
| Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| Mr Bou DIAKITE | Psychiatrie |
| Mr Bougouzié SANOGO | Gastro – entérologie |



4. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------------|-----------------------|
| Mme Tatiana KEITA | Pédiatrie |
| Mme TRAORE Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| Mr Adama D. KEITA | Radiologie |
| Mme SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie |
| Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| Mr Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses |

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mr Kassoum SANOGO | Cardiologie |
| Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| Mr Mahamadou B CISSE | Pédiatrie |
| Mr Arouna TOGORA | Psychiatrie |
| Mme DIARRA Assétou SOUCKO | Médecine Interne |
| Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| Mr Mahamadou TOURE | Radiologie |
| Mr Idrissa A. CISSE | Dermatologie |
| Mr Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| Mr Anselme KONATE | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Moussa T. DIARRA | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Souleymane DIALLO | Pneumologie |
| Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |
| Mr Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses |
| Mr Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |

D.E.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

| | |
|--------------------------|--|
| Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
| Mr Gaoussou KANOUTE | Chimie analytique, Chef de D.E.R. |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|--------------------|--------------------|
| Mr Ousmane DOUMBIA | Pharmacie Chimique |
| Mr Drissa DIALLO | Matières Médicales |

3. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------|---------------|
| Mr Boukassoum HAIDARA | Législation |
| Mr Elimane MARIKO | Pharmacologie |
| Mr Alou KEITA | Galénique |



4. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|---------------------|-------------------|
| Mr Benoît KOUMARE | Chimie Analytique |
| Mr Ababacar I MAIGA | Toxicologie |
| Mr Yaya KANE | Galénique |
| Mme Rokia SANOGO | Pharmacognosie |

5. ASSISTANTS

| | |
|------------------|---------------------------|
| Mr Saïbou MAIGA | Législation |
| Mr Ousmane KOITA | Parasitologie Moléculaire |

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS

| | |
|---------------------|---------------------------------------|
| Mr Sidi Yaya SIMAGA | Santé Publique, Chef de D.E.R. |
| Mr Sanoussi KONATE | Santé Publique |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|-------------------|----------------|
| Mr Moussa A MAIGA | Santé Publique |
|-------------------|----------------|

3. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|---------------------|----------------|
| Mr Bocar G TOURE | Santé Publique |
| Mr Adama DIAWARA | Santé Publique |
| Mr Hamadoun SANGHO | Santé Publique |
| Mr Massambou SACKO | Santé Publique |
| Mr Alassane A DICKO | Santé Publique |

4. ASSISTANTS

| | |
|-------------------|------------------------|
| Mr Samba DIOP | Anthropologie Médicale |
| Mr Seydou DOUMBIA | Epidémiologie |
| Mr Oumar THIERO | Biostatistique |

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

| | |
|-------------------|---------------|
| Mr N'Golo DIARRA | Botanique |
| Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| Mr Salikou SANOGO | Physique |
| Mr Boubacar KANTE | Galénique |



| | |
|----------------------------|-------------------|
| Mr Souleymane GUINDO | Gestion |
| Mme DEMBELE Sira DIARRA | Mathématiques |
| Mr Modibo DIARRA | Nutrition |
| Mme MAIGA Fatoumata SOKONA | Hygiène du Milieu |
| Mr Mahamadou TRAORE | Génétique |
| Mr Yaya COULIBALY | Législation |
| Mr Lassine SIDIBE | Chimie Organique |

ENSEIGNANTS EN MISSION

| | |
|----------------------|------------------------|
| Pr. Doudou BA | Bromatologie |
| Pr. Babacar FAYE | Pharmacodynamie |
| Pr. Eric PICHARD | Pathologie Infectieuse |
| Pr. Mounirou CISS | Hydrologie |
| Pr. Amadou Papa DIOP | Biochimie |



DEDICACES

Je dédie ce travail

Au tout puissant ALLAH

Au prophète Mohamed (PSL)

A mon père, Mr Noumousa Samaké : tu es le socle de ma réussite, tu as su m'inculquer les règles de bonne conduite, le respect des autres, la sagesse qui m'a permis de frayer un chemin dans la vie. Je ne saurais te remercier assez. Que Dieu te donne longue vie et bonne santé.

A ma mère, Sirafing Samaké : je suis beaucoup fier d'être ton fils. Je te remercie de m'avoir promulgué ton pardon et ta tendresse. Que Dieu t'accorde longue vie et bonne santé.

A tous les membres de ma famille : que Dieu nous accorde sa protection et que nous restions unis pour toujours.



REMERCIEMENTS

Au corps professoral de la FMPOS, pour les efforts consentis en notre formation.

Au personnel de l'UMPP, pour votre disponibilité et votre contribution à la réalisation de ce travail. Je vous exprime ma reconnaissance pour votre confiance et votre soutien.

A tous les pharmaciens d'officines, pour votre disponibilité et impressionnant accueil.

A Docteur Ibrahima Kané, pour votre indéfectible soutien.

A Docteur Clotilde Ky, pour votre contribution à notre formation.

A mes ami (es), dont je me réserve de citer leur nom par crainte d'en oublier, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde amitié.



HOMMAGES

**A notre Maître et Président de jury Professeur Ousmane Doumbia
Maître de conférence agrégé de chimie thérapeutique à la FMPOS.**

Inspecteur en chef adjoint de l'inspection de la santé

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir comme président et juge de ce travail. Cher maître votre rigueur pour le travail bien fait et vos profondes qualités humaines et professionnelles font de vous un homme respectable.

Veillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge Professeur Flabou Bougoudogo

Maître de conférence agrégé en bactériologie et virologie à la FMPOS

Directeur Général de l'Institut Nationale de Recherche en Santé Publique

Nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité dans une détente dont vous seul gardez le secret.

Cher maître votre simplicité nous a beaucoup impressionné.

Veillez accepter l'expression de notre profonde admiration.

A notre maître et juge Docteur Saïbou Maïga

Pharmacien de l'officine du point G

Assistant en législation à la FMPOS

Nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité.

Votre rigueur pour le travail bien fait et votre pragmatisme font de vous un maître respecté.

Recevez à travers ces lignes notre profonde admiration.



A notre maître et directeur de thèse Professeur Alou Amadou Keita

Docteur en pharmacie industrielle

Maître de conférence de pharmacie galénique à la FMPOS

Directeur Général par intérim de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

Votre amour pour le travail bien fait ; Votre désir de valoriser la profession, nous ont guidé vers vous, pour solliciter votre encadrement.

Nous ne saurions oublier l'intérêt que vous avez apporté à notre formation.

Votre simplicité, votre constante disponibilité nous ont beaucoup impressionnés.

Trouvez ici cher maître, notre entière gratitude et soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.



ACRONYMES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CP : Comprimé

DCI : Dénomination commune Internationale

DG : Directeur Général

DGA : Directeur Général Adjoint

EPIC : Etablissement Publique à Caractère Industriel et Commercial

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et Odonto-Stomatologie

g: gramme

HCL : Acide chlorhydrique

Kg : Kilogramme

M : Molarité

ME : Médicament Essentiel

mg : Milligramme

ml : Millilitre

MP : Matière première

N : Normalité

Na : Sodium

NaCl : Chlorure de Sodium

% : Pourcentage

OMP : Office Malien de Pharmacie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PCS : Pharmacopée Chinoise Standard



PDG : Président Directeur Général

PPm : Partie Par mille

PPN : Politique Pharmaceutique Nationale

PVC : Polychlorure de Vinyl

qs : quantité suffisante

ug : microgramme

UMPP : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

UV : Ultra-Violet



SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCTION..... | 1 |
| 1. JUSTIFICATION..... | 1 |
| 2. OBJECTIF GENERAL..... | 3 |
| 3. OBJECTIFS SPECIFIQUES..... | 3 |
| II. GENERALITES..... | 4 |
| A. INDUSTRIE DU MEDICAMENT..... | 4 |
| 1. Niveaux technologiques de la fabrication des médicaments..... | 4 |
| 1.1. Production des matières premières..... | 4 |
| 1.2. Purification et mélange d'ingrédients actifs..... | 4 |
| 1.3. Formulation..... | 4 |
| 1.4. Conditionnement..... | 5 |
| 2. Industrie pharmaceutique malienne..... | 5 |
| B. PRESENTATION DE L'UMPP..... | 6 |
| 1. Historique..... | 6 |
| 2. Mission..... | 8 |
| 3. Description..... | 9 |
| 4. Organisation..... | 9 |
| 5. Personnel..... | 11 |
| 6. Gamme des produits..... | 13 |
| C. DEFINITION DES TERMES | 13 |
| 1. Médicament..... | 13 |
| 2. Médicament essentiel..... | 14 |
| 3. Principe actif..... | 14 |
| 4. Excipient..... | 14 |
| 5. Pilulier..... | 15 |
| 6. Blister..... | 16 |
| D. GENERALITES SUR LE CONDITIONNEMENT..... | 16 |
| 1. Définition..... | 16 |



| | |
|--|-----------|
| 1.1. Conditionnement primaire..... | 17 |
| 1.1. Conditionnement secondaire ou emballage..... | 17 |
| 2. Rôle du conditionnement..... | 17 |
| 3. Différents types de matériaux de conditionnement..... | 18 |
| 3.1. Le verre..... | 18 |
| 3.2. Les matières plastiques..... | 18 |
| 3.3. Les élastomères ou caoutchoucs..... | 18 |
| 3.4. Les métaux..... | 19 |
| 4. Qualités et propriétés essentielles d'un matériau de conditionnement..... | 19 |
| 5. Essais des matériaux de conditionnement..... | 20 |
| E. APERCU SUR LE METRONIDAZOLE ET LE | |
| CHLORAMPHENICOL..... | 20 |
| 1. Le metronidazole..... | 20 |
| 1.1. Origine..... | 20 |
| 1.2. Propriétés pharmacologiques..... | 21 |
| 1.3. Pharmacocinétique..... | 21 |
| 1.4. Indications thérapeutiques..... | 21 |
| 1.5. Contre-indications..... | 22 |
| 1.6. Effets indésirables..... | 22 |
| 1.7. Inter-actions médicamenteuses..... | 22 |
| 1.8. Posologie et mode d'administration..... | 23 |
| 2. Le chloramphénicol..... | 23 |
| 2.1. Origine..... | 23 |
| 2.2. Propriétés pharmacologiques..... | 23 |
| 2.3. Pharmacocinétique..... | 23 |
| 2.4. Indications thérapeutiques..... | 24 |
| 2.5. Contre-indications..... | 24 |
| 2.6. Effets indésirables..... | 24 |
| 2.7. Posologie et mode d'administration..... | 24 |



| | |
|--|-----------|
| F. NOTION DE BONNE PRATIQUE DE FABRICATION..... | 25 |
| III. METHODOLOGIE..... | 26 |
| 1. Type d'étude..... | 26 |
| 2. Cadre d'étude..... | 26 |
| 3. Période d'étude..... | 27 |
| 4. Saisie et analyse des données..... | 27 |
| IV. RESULTATS..... | 28 |
| A. Paramètres d'étude..... | 28 |
| 1. Préparation..... | 28 |
| 2. Conditionnement..... | 35 |
| 3. Contrôle de qualité..... | 39 |
| 4. Commercialisation..... | 49 |
| B. Evaluation des paramètres..... | 51 |
| 1. Préparation..... | 51 |
| 2. Conditionnement..... | 53 |
| 3. Contrôle de qualité..... | 61 |
| 4. Commercialisation..... | 65 |
| V. COMMENTAIRE ET DISCUSSION..... | 67 |
| 1. Préparation..... | 67 |
| 2. Conditionnement..... | 67 |
| 3. Essai de stabilité..... | 68 |
| 4. Commercialisation..... | 69 |
| VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS..... | 71 |
| VII. BIBLIOGRAPHIE..... | 73 |
| VIII. ANNEXES | |
| IX. FICHE TECHNIQUE | |



I. INTRODUCTION

1. JUSTIFICATION

La pharmacie galénique est la science et l'art de préparer, de conserver et de présenter les médicaments doués d'une efficacité maximum, dosés avec la plus grande précision et présentés sous la forme aussi acceptable que possible pour le malade (2). C'est une science parce que faisant appel à plusieurs disciplines scientifiques telles que la botanique, la physique, la chimie, la zoologie, l'anatomie, la bactériologie etc.....

C'est aussi un art du moment où elle exige des procédés particuliers pour la préparation des médicaments, des techniques définies, un choix judicieux des matières premières, un contrôle rigoureux de leur pureté et de leur activité.

Ainsi la pharmacie est un domaine très large mais son domaine pratique en industrie pharmaceutique notamment à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP), porte principalement sur la préparation des médicaments essentiels en DCI qui exige une connaissance parfaite dans le domaine pharmaceutique d'où son exécution par les pharmaciens ou des préparateurs en pharmacie.

Le Mali à l'instar de beaucoup de pays d'Afrique a opté pour les médicaments essentiels (ME) pouvant être vendus à des prix abordables. De ce fait, la Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) qui est partie intégrante de la politique nationale de la santé, donne une place de choix à l'approvisionnement en ces médicaments.

Son objectif général est de rendre accessible, géographiquement, physiquement et financièrement, à la population des médicaments essentiels de qualité.

Pour atteindre cet objectif la PPN autorise :



- La distribution et la vente des ME en conditionnement hospitalier confiées aux secteurs publics et communautaires ;
- La distribution et la vente des ME sous blister confiées aux secteurs privés (8).

Il convient également de noter que la promotion de la production locale des médicaments de qualité et économiquement rentable est une des orientations principales de la PPN du Mali.

Dans ce contexte, il est important de noter le rôle joué par l'UMPP, la première industrie pharmaceutique du pays qui déploie des efforts considérables pour produire des médicaments essentiels à moindre coût. En outre, l'industrie du médicament et l'UMPP en particulier utilise plusieurs types de matériaux, tels que le verre, les matières plastiques, les élastomères et les métaux pour le conditionnement de ses médicaments. Ces matériaux peuvent être utilisés seul ou en association ; comme exemples :

- **le film PVC** : matière plastique à base de polychlorure de vinyle
- **le pilulier UMPP** : association de verre et de caoutchouc pour le bouchon
- **le blister** : association d'aluminium et de polychlorure de vinyle.

Le verre a été le premier matériau de conditionnement en pharmacie, à l'heure actuelle, il est entrain d'être surplânté par les matières plastiques, les élastomères et les métaux (5)

Cependant, le choix et la qualité du conditionnement sont essentiels pour le rendement et l'efficacité en général du produit.

Si la drogue est présentée dans un emballage inadéquat, tous les efforts déployés dans la recherche initiale, la mise au point du produit et la surveillance de la fabrication auront été vains. Les défauts d'emballage et



d'étiquetage des produits pharmaceutiques peuvent constituer l'une des causes du retrait de ces produits du marché (6).

Par ailleurs, un bon choix de conditionnement des médicaments peut contribuer énormément à l'amélioration de la couverture et à l'accessibilité financière du médicament.

Notre travail a pour but :

De contribuer à la mise en œuvre d'un nouveau conditionnement, de moindre coût, au niveau de l'UMPP, de deux produits pharmaceutiques ; le métronidazole et le chloramphénicol comprimés.

2. OBJECTIF GENERAL :

Evaluer les paramètres de passage du conditionnement pilulier en blister dans la production du métronidazole et du chloramphénicol.

3. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Identifier les différents éléments qui entrent dans la production du métronidazole et du chloramphénicol conditionnés en pilulier et sous blister.
- Comparer les deux types de conditionnement (préparation, coût et qualité).
- Décrire le processus de l'acquisition de l'Autorisation de Mise sur le Marché du nouveau type de conditionnement.
- Déterminer la position du métronidazole, du chloramphénicol UMPP et de leur emballage au niveau des officines.



II. GENERALITES

A. INDUSTRIE DU MEDICAMENT

Dans le passé, tout pharmacien était galéniste. Si à l'officine ou à l'hôpital le pharmacien continue à faire œuvre de galéniste lorsqu'il exécute une préparation magistrale ou officinale, c'est à l'industrie que se trouvent les véritables spécialistes de cette discipline.

De nombreuses industries ont eu recours, jusqu'à nos jours à des pratiques issues de la tradition artisanale, le produit était fabriqué selon les règles de l'art. C'était le *fac secundum artem* (2).

Mais depuis longtemps les médicaments sont préparés à l'avance par l'industrie pharmaceutique, ceci grâce aux progrès scientifiques et techniques.

1. Niveaux technologiques de fabrication des médicaments

On peut distinguer quatre niveaux technologiques différents dans la fabrication du médicament (12)

1.1. La production des matières premières

Les matières premières peuvent être obtenues à travers la synthèse chimique, la fermentation, la transformation de substances naturelles ou par d'autres procédés.

Cette production est étroitement liée à l'industrie chimique et implique un certain développement de celle-ci.

1.2. La purification et le mélange d'ingrédients actifs

On obtient à ce niveau des matières premières spécifiques de l'industrie pharmaceutique. Ces matières seront directement utilisées par d'autres usines de fabrication de médicaments.

1.3. La formulation

C'est la préparation des ingrédients actifs et excipients pour l'obtention des produits finis. Elle se divise en deux parties essentielles :



***La formulation proprement dite** qui définit les normes standards pour chaque matière première utilisée selon une pharmacopée donnée et les normes de fabrication établies à l'intérieur de l'usine.

***La partie mécanique**, elle concerne les procédés technologiques et les matériels utilisés au cours de la fabrication de la forme médicamenteuse.

1.4. Le conditionnement

C'est l'emballage des différents produits à partir de la production en vrac. A ce niveau on attribue à chaque forme pharmaceutique un conditionnement adéquat.

2. L'industrie pharmaceutique malienne

Les débuts de la pharmacie industrielle malienne remontent en 1982 avec la création de l'UMPP qui, à ce jour reste la plus grande unité industrielle du Mali.

L'essentiel de la réglementation malienne en ce qui concerne la fabrication des médicaments se trouve dans l'arrêté ministériel N°91-4320/ MSP-AS-PF du 3 octobre 1991, fixant les modalités d'organisation et de fonctionnement des établissements de fabrication de produits pharmaceutiques. (8)

Il ressort clairement de ce texte que :

- l'autorisation d'ouverture des établissements de fabrication doit être délivrée par décision du Ministre de l'industrie après avis du Ministre chargé de la santé ;
- Tout postulant à l'exercice privé de pharmacie, spécialité fabrication doit être un pharmacien ; dans le cas des sociétés anonymes le PDG ou le DG ou un membre du directoire doit être pharmacien, enfin dans le cas des sociétés à responsabilité limitée le gérant doit être pharmacien ;
- Toute personne physique ou morale désireuse d'exploiter un établissement de fabrication doit fournir entre autres :



- une étude de faisabilité avec mention particulière pour le système de contrôle de qualité
 - un engagement à respecter les règles de BPF
- tout établissement de fabrication doit faire appel à des pharmaciens pour superviser les actes pharmaceutiques ci-après :
- préparation des formes médicamenteuses
 - contrôle de qualité des matières premières, produits semi-finis et produits finis
 - approvisionnement en matières premières et matériaux d'emballage.

B. PRESENTATION DE L'UMPP

1. HISTORIQUE

La construction d'une usine de produits pharmaceutiques fait suite aux correspondances échangées le 27 juin 1971 entre le gouvernement de la république populaire de Chine et le gouvernement de la république du Mali et conformément aux procès verbaux des entretiens du 7 avril 1973, 13 mars 1979, 18 janvier et 31 décembre 1982. Les travaux de construction de l'usine ont démarré en octobre 1980 et ont pris fin en avril 1983. L'élaboration du projet, son organisation et son exécution ont été assurées par la partie chinoise pour un coût de 2 500 000 000 F CFA (deux milliards cinq cents millions de francs CFA) dont 190 000 000 (cent quatre vingt dix millions de F CFA) de participation malienne. (3 ; 4)

L'usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ainsi créée était placée au sein de l'office Malien de Pharmacie (OMP) en tant que division production de cet établissement public à caractère administratif et un accord d'assistance technique est signé le 29 juin 1983.



Après quinze mois exploitation, un protocole d'accord relatif à la cogestion sino-malienne de l'usine est signé le 14 octobre 1984 en lieu et place de l'accord d'assistance.

Ce protocole conférait à l'UMPP une autonomie de gestion au sein de l'OMP. Les principaux postes de responsabilité sont confiés aux experts chinois avec pour mission de rendre l'entreprise économiquement rentable et d'assurer une formation du personnel malien en vue d'une relève progressive. Outre les avantages fiscaux, le gouvernement malien a pris des mesures spéciales en faveur de l'unité : exonération de tous les impôts et taxes et institution du monopole pour les produits fabriqués.

Ce protocole d'une durée de deux ans a été reconduit (en 1986 et 1988) avec les mêmes dispositions sauf celles relatives à la tutelle de l'OMP.

L'érection effective de l'UMPP en société d'Etat n'est intervenue qu'en 1989 (loi N°89-11/AN-RM du 9 février 1989) et le décret N°89-299/P-RM du 30 septembre 1989 fixe ses statuts. L'usine est dotée d'un capital social de 2 551 129 437 F CFA entièrement souscrit par l'Etat.

Quant au protocole de cogestion, il a fait l'objet d'un renouvellement pour une quatrième phase (02 février 1990) dans un contexte de libéralisation du marché pharmaceutique, entraînant du coup le levée du monopole sur les produits fabriqués par l'UMPP.

Au vu des résultats obtenus, le protocole d'accord de cogestion a été reconduit pour deux autres phases successives (1992 à 1996) avec comme objectif la consolidation des résultats acquis, la modernisation des équipements et une implication de l'usine dans la PPN par une meilleure adéquation de sa gamme de production à la liste des ME.



Par la suite, le gouvernement a adopté le projet de loi autorisant l'ouverture du capital de la société en sa session du 30 septembre 1998 (cette loi a été votée par l'Assemblée Nationale en sa session du 29 janvier 1999) (4).

De ce fait, depuis décembre 2002, avec le départ des experts chinois, les relèves sont prises par les nationaux. C'est cela qui explique une direction intérimaire au sein de l'usine.

2. MISSIONS

L'UMPP est une société d'Etat, régie par l'ordonnance N°91-014/P-CTSP du 18 mai 1991 et les décrets N°91-132/P-CTSP et 91-133/P-CTSP du 21 juin 1991, ainsi que par un protocole de collaboration Sino-Malien.

Sa mission, définie par la loi N°-89-11 du 9 février 1989, est la suivante :

« concourir à la politique nationale de santé au Mali par une activité de fabrication et de vente de médicaments et de produits pharmaceutiques destinés à la satisfaction des besoins de santé prioritaires ». (4,3)

Ainsi les activités de l'UMPP se résument à trois composantes distinctes :

- approvisionnement en matières premières ;
- transformation ;
- vente.

Ces composantes lui confèrent le statut d'un Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial (EPIC).

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

L'UMPP vise entre autres ambitions (11)

- la disponibilité financière et géographique des médicaments essentiels ;



- l'indépendance progressive du Mali vis à vis des laboratoires pharmaceutiques étrangers ;
- l'accès aux soins de santé primaire à des coûts compétitifs ;
- la formation des cadres Maliens à la technologie.

3. DESCRIPTION

L'UMPP est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle, sur la route de SOTUBA. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètre carrés. Elle est composée de plusieurs bâtiments correspondant chacun à une fonction spécifique :

- administration (2 niveaux)
- production (4 niveaux)
- contrôle (2 niveaux)
- animalerie (1 niveau)
- magasins (1 niveau)
- maintenance (1 niveau)

4. ORGANISATION

L'usine est structurée comme suit :

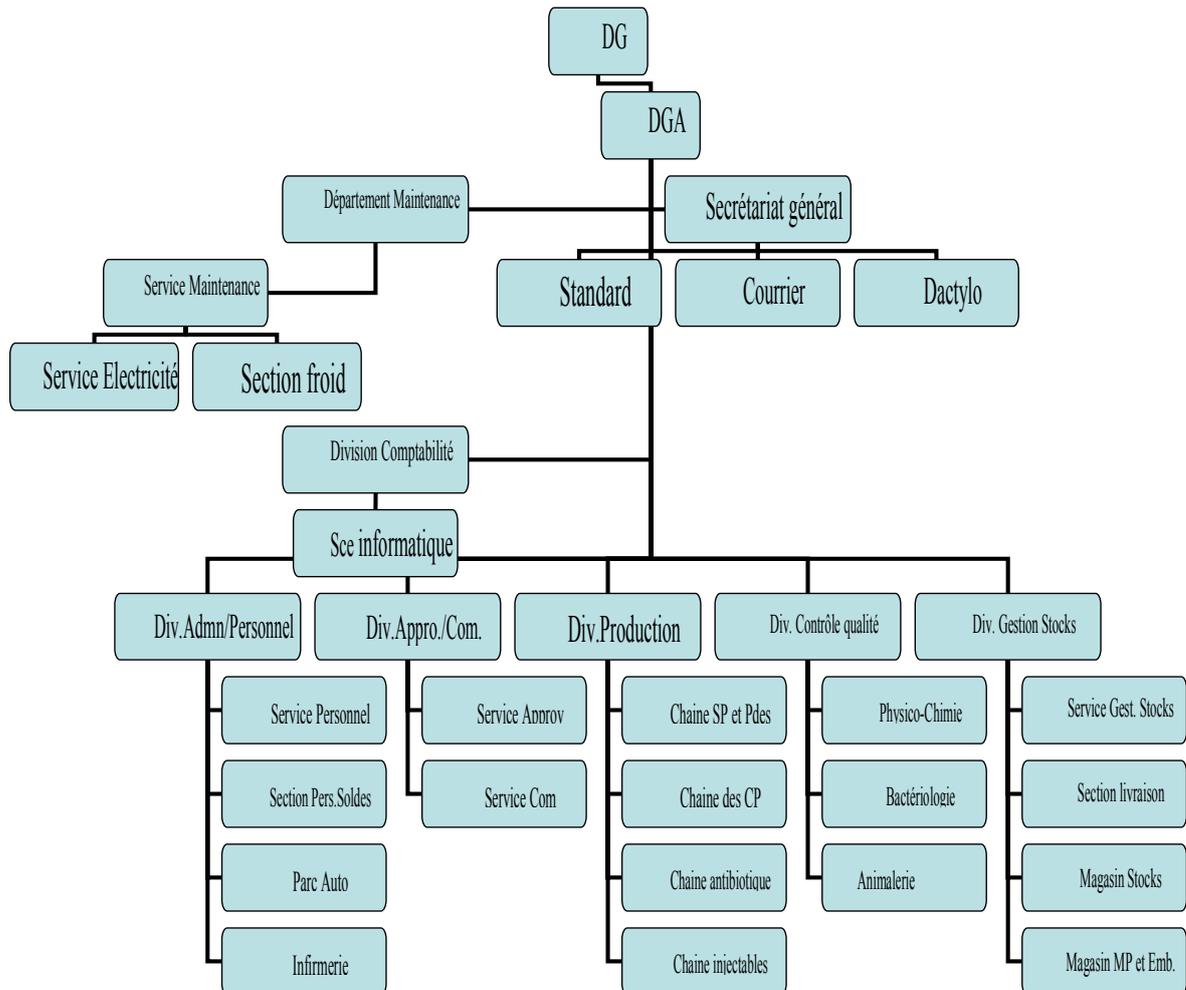
- **La direction générale** : elle est assurée par un DG assisté d'un DGA
- **Le secrétariat** : il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.
- **La division comptabilité** : elle assure toutes les opérations financières de l'usine.
- **La division administration et personnel** : elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humaines au niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie



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

- **La division approvisionnement et Commerciale** : constituée d'un ;
 - service d'approvisionnement : elle a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières, en consommables, fournitures de bureau en fonction des besoins exprimés par les autres divisions.
 - Service commercial : il est chargé de mettre les produits à la disposition des clients.
- **La division production** : elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, d'organiser le travail technique, d'élaborer les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes ;
 - La chaîne des sirops et pommades
 - La chaîne des comprimés
 - La chaîne des injectables
- **Le département de la maintenance** : elle assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres biens immeubles.
- **La division contrôle** : elle s'occupe du contrôle des produits ;
 - En amont par le contrôle de qualité des matières premières (PA et adjuvants)
 - En aval celui des produits semi-finis et des produits finis.
- **La division gestion des stocks** : elle assure une meilleure gestion du stock, un suivi évolutif des produits (depuis l'acheminement au magasin jusqu'à la sortie de l'usine).

❖ **Figure 1 : Organigramme de l'usine**



5. LE PERSONNEL

L'UMPP emploie un effectif total de 184 travailleurs maliens dont 19 femmes et 165 hommes. Plusieurs niveaux de qualification se trouvent dans ce personnel (**tableau 1**).



TABLEAU 1: Répartition des agents selon les divisions et leur qualification

| Qualifications | Postes (*) | | | | | | | DP | | | Total effectif |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|------------|----------------|
| | D A P | D A C | D C | D M | D C Q | D G S | C C | C I | C S P | | |
| Inspecteur service économique | 1 | | | | | | | | | 1 | |
| Pharmaciens | 2 | 1 | | | | 2 | 1 | | 1 | 7 | |
| Ingénieurs | | | 1 | 2 | 2 | | | | | 5 | |
| Economiste | | | 1 | | | | | | | 1 | |
| Techniciens supérieurs comptabilité | | | 2 | | | | | | | 2 | |
| Techniciens supérieurs de gestion | 1 | | 1 | | | | | | | 2 | |
| Secrétaires de direction | 1 | | | | | | | | | 1 | |
| Technicien supérieur de direction | 1 | | | | | | | | | 1 | |
| Juriste | | 1 | | | | | | | | 1 | |
| Biochimiste | | | | | 1 | | | | | 1 | |
| Chimiste | | | | | 1 | | | | | 1 | |
| Techniciens et assimilés | 1 | 2 | 1 | | | 1 | | | | 5 | |
| Techniciens de santé | 1 | | | | 1 | | 2 | 6 | 2 | 12 | |
| Techniciens industries et mines | | | | 2 | 3 | | | | | 5 | |
| Agents techniques de santé | 1 | | | | | | | 3 | | 4 | |
| Agents techniques industries mines | | | | 9 | | | | | | 9 | |
| Transitaire | | 1 | | | | | | | | 1 | |
| Standardiste | 1 | | | | | | | | | 1 | |
| Comptable informaticien | | | 1 | | | | | | | 1 | |
| Aides comptables | 1 | 1 | 1 | | | 1 | | | 1 | 5 | |
| Adjoint administratif | 1 | | | | | | | | | 1 | |
| Interprètes et autres | 1 | 1 | 1 | | | | | | | 3 | |
| Technicien supérieur d'élevage | | | | | 1 | | | | | 1 | |
| Technicien d'élevage | | | | | 1 | | | | | 1 | |
| Agent technique d'élevage | | | | | 1 | | | | | 1 | |
| Ouvriers | | 1 | 1 | 6 | | 2 | 36 | 20 | 20 | 86 | |
| Chauffeurs | 4 | | | | | 1 | | | | 5 | |
| Gardiens | 3 | | | | | | | | | 3 | |
| Manœuvres | 14 | | | | | 1 | | 1 | 1 | 17 | |
| Total | 34 | 8 | 10 | 19 | 11 | 8 | 39 | 30 | 25 | 184 | |

DAP = Division Administration et Personnel

DAC = Division Appro-Commerciale

DC = Division Comptabilité

DM = Département Maintenance

DCQ = Division Contrôle Qualité

CSP = Chaîne des Sirop-pommades



CC = Chaîne des Comprimés

CI = Chaîne des Injectables

DGS = Division Gestion des Stocks

DP = Division Production

6. Gamme de production

De 34 médicaments en 2000, l'UMPP assure actuellement la production de 19 médicaments, sous quatre formes pharmaceutiques produites par les trois chaînes de production ;

- **Chaîne des comprimés** : Aspirine 500 mg comprimé (film et pvc), chloroquine 100mg comprimé (film et pvc), Aspirine Phénacétine Caféine comprimé (APC), Oxytetracycline 250000 UI comprimés, Cimetidine 200 mg comprimé, Sulfamethoxypyridazine 500 mg comprimé (sultirène), Sulfaguanidine 500 mg comprimé , Chloramphénicol 250 mg comprimé, Métronidazole 250 mg comprimé.
- **Chaîne des sirops et pommades** : Chloroquine sirop 100 ml, Carbetux sirop 100mg, Prométhazine sirop 100 mg, Auréomycine 3% et 1% pommade.
- **Chaîne des injectables** : Vitamine C 500 mg injectable, Eau pour préparation injectable, Camphosulphonate de sodium injectable, Sérum glucosé et salé pour perfusion.
- **La chaîne des antibiotiques** a arrêté sa production.

C. DEFINITIONS DES TERMES :

1. Médicament :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et 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.

2. médicaments essentiels :

Selon l'OMS ce sont les « médicaments qui répondent à des besoins médicaux réels : qui ont une valeur thérapeutique significative ; sont d'un niveau acceptable de sécurité et de qualité satisfaisante pour leur prix ».

Ces médicaments peuvent être sous forme DCI ou de spécialité (11)

3. principe actif :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques(2).

4. Excipient :

C'est une substance inactive par elle-même qui contribue à la mise en forme du médicament, facilite son administration et peut concourir à la manifestation de son activité.

Il assure parfois la stabilité et la bonne conservation du principe actif. Il doit avoir les qualités suivantes (2)

- Une inertie vis à vis du principe actif
- Une inertie vis à vis des matériaux de conditionnement
- Une inerte vis à vis de l'organisme.

5. Pilulier :

C'est un flacon utilisé pour le conditionnement en vrac des comprimés.

Le pilulier UMPP est un flacon en verre d'environ 25 ml, fermé par une capsule déshydratante en caoutchouc.

Photo1



Piluliers de métronidazole et de chloramphénicol UMPP

6. Blister :

C'est une association de métal et de matière plastique utilisé pour le conditionnement primaire des comprimés.

Le blister utilisé à l'UMPP est une association d'aluminium et de polychlorure de vinyle.

Photo 2



Blister de métronidazole et de chloramphénicol UMPP

D. GENERALITES SUR LES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

1. Définition :

Le conditionnement est une opération qui permet d'assurer la protection et la conservation du principe médicamenteux jusqu'à son utilisation. Il comporte également l'étiquetage qui permet d'identifier et d'avoir d'amples informations sur le produit.

Le conditionnement comprend en réalité deux parties :



1.1. Conditionnement primaire ;

Il correspond à l'enveloppe du produit vendu. Il est en contact direct avec le médicament. Le conditionnement primaire doit être conçu en vue de favoriser la décision d'achat du consommateur.

1.2. Conditionnement secondaire ou emballage ;

L'emballage est le contenant des produits transportés du lieu de fabrication au lieu de vente. Il doit être conçu en vue de faciliter la conservation, la manutention et le stockage des médicaments.

Alors que le consommateur est sensible au conditionnement primaire, le distributeur attache une grande importance à l'emballage d'autant plus que l'emballage se transforme souvent sur le point de vente en présentoir et devient un support d'identification du produit.

Exemple ; Boite de 600 comprimés de cimetidine 200mg UMPP.

2. Rôle du conditionnement ;

Pendant longtemps le conditionnement a eu un rôle simplement technique ; protection, conservation, distribution. Aujourd'hui il a de plus en plus une fonction de marketing. Il est aussi conçu pour faciliter l'utilisation du produit ;

- C'est un support d'information pour le consommateur
- C'est un moyen de communication et de promotion
- C'est un instrument privilégié de positionnement.

Le conditionnement précise l'origine, la composition, la date limite de consommation, le mode d'emploi, le numéro de lot de fabrication. Le design, la couleur, le graphisme aident à positionner le produit.



3. Les différents types de matériaux de conditionnement (5)

3.1. Le verre

Il n'y a pas si longtemps le verre pouvait être considéré comme le premier matériel de conditionnement en pharmacie. A l'heure actuelle il est entrain d'être surplacé par les matières plastiques et les élastomères.

Le verre a pour avantages sa dureté, sa transparence, sa stabilité, et sa relative inertie chimique. Son nettoyage est facile à exécuter et sa propreté facile à contrôler.

Cependant, le verre a l'inconvénient d'être fragile, dense, encombrant et coûteux.

3.2. Les matières plastiques

Les plastiques sont des polymères de nature organique. Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voir incassables, les risques de pertes de leur contenu sont faibles. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire diffusion à travers le monde.

Des progrès techniques constants obtenus dans la réalisation des résines ainsi que dans la fabrication des récipients et des machines de conditionnement ont conduit à la baisse continue des coûts des plastiques.

Cependant le choix d'un nouveau plastique n'est pas facile, il faut réaliser de nombreux tests d'innocuité et de stabilité. Et leur recyclage pose de graves problèmes écologiques sur tous les continents.

3.3. Les élastomères ou caoutchoucs

On les divise en ;



- Caoutchoucs naturels
- Caoutchoucs synthétiques
- Caoutchoucs de silicone

Les caoutchoucs servent surtout à la fabrication de bouchons, de joints de fermeture, de tétines pour biberon, de préservatifs, de sonde.

3.4. Les métaux

Les métaux les plus utilisés sont l'aluminium, l'étain, l'acier inoxydable.

L'aluminium est le métal le plus employé dans le conditionnement. En effet il est léger, malléable, et possède une résistance chimique suffisante. Il se forme à la surface de ce métal une couche d'alumine par voie d'oxydation, qui présente l'avantage d'être protectrice. De plus l'aluminium a l'avantage de donner des sels incolores et inoffensifs. On peut donc maintenir à son contact la plupart des denrées alimentaires et les médicaments. Aussi pour plus de résistance on peut procéder au revêtement de l'aluminium par les peintures et vernis dans le cas des produits non agressifs. On peut aussi l'utiliser en association appelée complexe ; **cas du blister (aluminium et matière plastique).**

4. Qualités et propriétés essentielles d'un matériau de conditionnement

D'une manière générale, les propriétés essentielles demandées à un matériau de conditionnement sont les suivantes (2) ;

- Posséder une résistance physique suffisante
- Etre imperméable aux constituants du médicament
- Isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière)
- Etre inerte vis-à-vis du contenu ; les échanges entre contenant et contenu doivent être aussi faible que possible
- Etre d'une innocuité absolue.



5. Essais des matériaux de conditionnements

Le matériel d'emballage doit faire l'objet d'examens ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel, avant d'être utilisé pour le conditionnement d'une drogue. Ces examens et analyses permettent de s'assurer que du matériel de qualité acceptable est utilisé pour le conditionnement des drogues (5).

On peut citer ;

- Essais d'identification
- Essais de résistance mécanique (allongement, déchirement)
- Essais de transparence
- Essais de perméabilité
- Essais d'innocuité
- Essais de conservation (stabilité, vieillissement)

Ce passage en revue des matières utilisables pour le conditionnement en pharmacie, donne une idée des problèmes posés pour le choix d'un conditionnement.

L'examen des propriétés physiques et chimiques, l'examen du coût de chacune d'elles permet d'apprécier leurs avantages et leurs inconvénients et de déterminer les limites de leur domaine d'application.

E. APERCU SUR LE MERONIDAZOLE ET LE CHLORAMPHENICOL

1. Le métronidazole

1.1. Origine ;

C'est un dérivé synthétique de la série des imidazolés connu initialement comme antiparasitaire actif sur les amibes et les trichomonases. Cependant ce produit à une excellente activité sur la plupart des bactéries anaérobies. (10)

1.2. Propriétés pharmacologiques ;

Le métronidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro5-imidazolés. Son spectre antibactérien naturel concerne exclusivement les germes anaérobies :

- Espèces sensibles (CMI inférieure ou égal à 4 mg (ml) : *Bacteriodes*, *Fusobacterium*, *Megasphaeva*, *Clostridium*.
- Espèces inconstamment sensibles : *Peptococcus*, *Peptostreptococcus verilonella*.
- Espèces habituellement résistantes : *Propionibacterium*, *Actinomyces*.

L'activité antiparasitaire concerne *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* (13).

1.3. Pharmacocinétique ;

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80% au moins en une heure. La biodisponibilité par voie orale est de 100%. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture. La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.

L'excrétion est surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés, représentent 35 à 64% de la dose administrée (13).

1.4. Indication thérapeutiques ;

- Infections dues aux germes sensibles : amibiases, trichomonases urogénitales, vaginites non spécifiques, lambiase.
- Infections à germes anaérobies sensibles en particulier : les syndromes infectieux post-opératoires de la chirurgie digestive et gynécologique, les



syndromes infectieux post-avortement, abcès du foie (diarrhée et douleurs abdominales).

1.5. Contre indications ;

Hypersensibilité aux imidazolés.

Pour les indications majeures (amibiase anaérobies il n'y a pas de contre-indication).

Pour les indications mineures (*Trichomonas*, *Giardias*, ne pas prescrire le métronidazole à une femme en début de grossesse ou en période d'allaitement).

1.6. Effets indésirables ;

Peuvent être observés : des troubles digestives bénins (nausées, vomissement, diarrhée gastralgies), exceptionnellement des troubles neurologiques.

1.7. Inter-actions médicamenteuses ;

Associations déconseillées :

- disulfirame : L'association du disulfirame peut entraîner des bouffées délirantes ou un état confusionnel.
- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux
- Vécuronium (curarisant non dépolarisant) ; le métronidazole potentialise l'action du vécuronium.

Association à prendre en compte



- 5 fluoro-uracile : le métronidazole augmente la toxicité du 5 fluoro-uracile par diminution de la clairance.

1.8. Posologie et mode d'emploi ;

Amibiases anaérobies

- Adulte : 2 comprimés de 250 mg 3 fois par jour pendant 5 jours ;
- Enfant : 40 mg/kg/jour en trois prises pendant 5 jours.

Trichomonas, Giardias

- Adulte : 1 comprimé de 250 mg matin et soir pendant 5 jours
- Enfant : 20mg/kg/jour en deux prises pendant 5 jours.

2. Le chloramphénicol

2.1. Origine ;

Originellement isolé du *Streptomyces venezuelae* en 1947, le chloramphénicol connu sous le nom de Typhomycine est maintenant obtenu par synthèse ainsi que son dérivé thiamphénicol. (10)

2.2. Propriétés pharmacologiques ;

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre, agissant sur les infections à bacilles gram négatif (infections des voies intestinales et urinaires) et les germes gram positif, ainsi qu'à la rickettsiose (Typhus exanthématique, etc.) et d'autres infections de virus (trachome).

2.3. Pharmacocinétique ;

Le chloramphénicol est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La concentration sanguine maximale de 10 milligrammes par millilitre est atteinte en deux heures après ingestion de 1 g de dose. La diffusion tissulaire et humorale est bonne. Il pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et la



concentration y atteint 30 à 50 % de la dose existante dans l'organisme. La diffusion s'effectue à travers le placenta et dans le lait maternel. La liaison aux protéines plasmatiques est de 60 %. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire et seule 5 à 1 % sous forme inchangée (13)

2.4. Indications thérapeutiques ;

Typhus, paratyphus, infection à salmonelle, infections des voies intestinales et urinaires, coqueluche, infections des voies biliaires, septicémie, trachome. En raison de son osmose facile dans le liquide céphalorachidien, il est efficace pour la méningite suppurée.

2.5. Contres indications ;

Allergie connue aux phénicolés ou à un autre composant

Antécédents d'insuffisance médullaire et rénale.

2.6. Effets indésirables et précautions d'emploi ;

Le chloramphénicol peut provoquer la granulopénie, la thrombopénie, ou une anémie aplasique par l'inhibition de la fonction de la moelle osseuse. Donc il faut surveiller la formule sanguine au cours du traitement.

2.7. Posologie et mode d'emploi ;

S'administre par voie orale.

Indications usuelles ;

- Adulte : 1,5 à 3g/jour (6 à 12 CP)

- Enfant : 30 à 100 mg/kg/jour



F. NOTION DE BONNE PRATIQUE DE FABRICATION

Les bonnes pratiques de fabrication font partie d'un concept plus large, à savoir l'assurance qualité qui représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Pour obtenir durablement cette qualité, il est nécessaire, pour tout responsable d'établissement de fabrication, de s'assurer que tous les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF présentées en partie comme suit (2) :

- tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience,
- les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées,
- tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - a- un personnel qualifié et formé de façon appropriée
 - b- des locaux convenables et suffisamment spacieux
 - c- du matériel et des services adéquats
 - d- des produits, récipients et étiquettes corrects
 - e- des procédures et instruction approuvées
 - f- un stockage et des moyens de transport appropriés,
- des dossiers de fabrication sont établis en vue de retracer l'histoire complète d'un lot.

En outre, pour tout secteur d'activité, la concurrence est telle que le respect des BPF est devenu un élément essentiel de la survie de l'entreprise.



III. METHODOLOGIE

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude de type comparatif et descriptif concernant le conditionnement pilulier et blister utilisés par l'UMPP pour le métronidazole et le chloramphénicol.

Elle a consisté à l'observation de la préparation et du conditionnement du métronidazole et du chloramphénicol, à l'analyse des différents supports du prix des matières premières de la préparation et du conditionnement. Cela a nécessité des entretiens avec les responsables des unités visées.

Un examen de la résistance des deux conditionnements aux agressions extérieures a été effectué en collaboration avec le laboratoire de l'UMPP. Nous avons utilisé comme document de référence la pharmacopée chinoise standardisée pour les différentes analyses.

Nous avons voulu connaître la situation du métronidazole et du chloramphénicol, de leurs emballages auprès des officines. De ce fait une enquête a été menée conformément à une fiche d'enquête préalablement établie.

2. CADRE D'ETUDE ET ECHANTILLONNAGE

L'étude a porté sur la production en générale du métronidazole et du chloramphénicol à l'UMPP.

Le travail s'est déroulé au niveau de la division production, le service commercial, la comptabilité, et le laboratoire d'analyse.

Un lot de métronidazole et de chloramphénicol a servi pour la réalisation de ce travail.



Nous avons utilisé pour les différentes analyses 10 blisters et 4 piluliers de métronidazole et de chloramphénicol.

Une enquête d'opinion et d'information a été réalisée auprès des officines conformément à une fiche d'enquête préalablement établie.

Sur les 182 officines que compte le district de Bamako ; près de la moitié (90) prise au hasard a été concernée.

3. PERIODE D'ETUDE

Notre travail s'est déroulé de septembre 2005 à juin 2006. Elle a porté notamment sur l'élaboration du protocole d'étude, la recherche bibliographique, l'observation et la participation aux activités de préparation , de conditionnement du métronidazole et du chloramphénicol, les entretiens avec les personnes ressources, l'enquête en officine, enfin la saisie et l'analyse des données.

4. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

Les logiciels Word et Excel ont été utilisés pour la saisie des textes, tableaux et graphiques.



IV. RESULTATS

A. PARAMETRES D'ETUDE

1. LA PREPARATION

La préparation est l'activité principale de la division production chargée de la production de tous les médicaments de l'usine. C'est une activité menée actuellement au niveau de trois chaînes. Elle ne peut être exécutée qu'après les résultats de contrôle de qualité des matières premières fournis par la division de contrôle.

Notre étude a concerné la chaîne des comprimés, elle est la plus importante chaîne tant sur la variété de sa gamme que sur sa rentabilité. Cette chaîne fabrique actuellement neuf produits.

L'étude a portée principalement sur la préparation du métronidazole et le chloramphénicol.

1.1. Préparation des comprimés de métronidazole

Formulation des comprimés de métronidazole

| Produit | Constituants | Rôles |
|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Métronidazole 250mg | -Metronidazole | Principe actif |
| | -Empois 18%(amidon-sucré) | Agglomérant-mouillant |
| | -Sucre (sirop 70%) | Liant |
| | -Dextrine | Agglomérant |
| | -Carboxyméthyl d'amidon de sodium | Désintégrant |
| | -Stéarate de magnésium | Lubrifiant |



Avant toute préparation le chef de la division production établit une programmation (Les normes requises pour les matières premières et emballages à partir d'un tableau de référence pour 10000 comprimés).

Normes standard utilisées pour la préparation des comprimés de métronidazole UMPP.

| <u>Désignation des matières premières</u> | <u>Quantité en kg</u> |
|---|-----------------------|
| Métronidazole | 250mg |
| Amidon | qs |
| Dextrine | qs |
| Stéarate de magnésium | qs |
| Carboxyméthyl d'amidon de NA | qs |
| Sucre | qs |

Etapas de préparation des comprimés de métronidazole

Avant toute opération de préparation, le chef de service vérifie la teneur en eau du PA et le résultat du dosage pour réajuster la quantité adéquate de matières première pour chaque lot de fabrication.

La préparation comporte les phase suivantes :

- **Le broyage et tamisage**
- **La pesée des matières premières**
- **Le mélange**
- **La granulation par voie humide**
- **Séchage**
- **Calibrage et mélange final**
- **Compression**



→ **broyage et tamisage**

Pour la préparation du métronidazole et du chloramphénicol, l'amidon, le talc et le stéarate de magnésium utilisés doivent être passés respectivement aux tamis 120, 100 et 40 mailles.

→ **Pesée des matières premières**

La pesée se fait à l'aide d'une balance électronique de sensibilité 0,1kg.

→ **mélange**

Il consiste à additionner le PA et les excipients. L'empois d'amidon et le sirop de sucre sont préalablement préparés. L'appareil de mélange est un mélangeur 200, modèle B₂-007, référence 2 x 8.

→ **La granulation par voie humide**

C'est une opération de densification des poudres, permettant d'obtenir des granules facilement manipulables.

La granulation a pour but :

- l'homogénéisation du mélange
- la stabilité des mélanges
- l'amélioration de la rhéologie des poudres
- la compressibilité (11)

→ **séchage des granules**

On utilise un séchoir modèle B₂-011, type à vapeur et à différentes températures. La norme standard de séchage est 60°C sous ventilation pendant 4 heures.

→ **Calibrage et mélange final**

Les granules après séchage sont mélangés aux désintégrants et lubrifiants avant leur passage à travers un tamis en plomb de 10 mailles. Ensuite, on procède à un mélange des granules pour obtenir une phase homogène.



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

En se référant à ce résultat, le chef de la chaîne peut par conséquent engager la compression.

→ **Compression**

La compression est une opération pendant laquelle le poids et le temps de désagrégation des comprimés sont les principaux paramètres de suivie du processus.

De ce fait l'agent préparateur procède à une vérification régulière de ces deux aspects du comprimé.

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

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



1.2. Préparation des comprimés de chloramphénicol

Formulation des comprimés de chloramphénicol

| Produit | Constituants | Rôles |
|-----------------|------------------------------|-----------------------|
| | <u>Noyau</u> | |
| Chloramphénicol | -Chloramphénicol | Principe actif |
| 250 mg | -Amidon | Agglomérant |
| | -Sucre | Liant |
| | -Empois 20%(amidon-dextrine) | Agglomérant-mouillant |
| | -Amidon | Désintégrant |
| | -Stéarate de magnésium | Lubrifiant |
| | <u>Enrobants</u> | |
| | -Sucre | |
| | -Talc | |
| | -Gomme | |
| | -Jaune de citron | |
| | -Indigo | |
| | -Cire blanc | |

Normes standard utilisées pour la production des comprimés de chloramphénicol UMPP.

| <u>Désignation des matières premières</u> | <u>Quantités</u> |
|---|------------------|
| Chloramphénicol | 250 mg |
| Amidon | qs |
| Talc | qs |
| Gomme Arabique | qs |
| Dextrine | qs |



| | |
|-----------------|----|
| Cire blanche | qs |
| Stéarate de Mg | qs |
| Indigo | qs |
| Jaune de citron | qs |
| Sucre | qs |

Etapas de préparation des comprimés de chloramphénicol

Comme tous les comprimés le chloramphénicol est préparé selon les mêmes étapes que le métronidazole, à la différence que le comprimé de chloramphénicol subit un enrobage après la compression.

Enrobage du chloramphénicol à l'UMPP

A l'UMPP, le chloramphénicol subit l'enrobage à base de poudre.

But : La matière chloramphénicol est d'une saveur désagréable, d'où la nécessité de rendre son administration plus agréable par l'enrobage.

Matériels : Sont utilisés pour la réalisation de l'enrobage;

- **Deux turbines** à capacité différente (25 et 50 kg), tournant à grande vitesse avec à l'intérieur une quantité connue de comprimés.
- **Un aspirateur** destiné à consommer la poussière dégagée.
- **Un thermostat** produisant à la fois du vent chaud et froid

Technique : Le processus de l'enrobage selon le procédé de charge est réalisé selon les étapes suivantes :

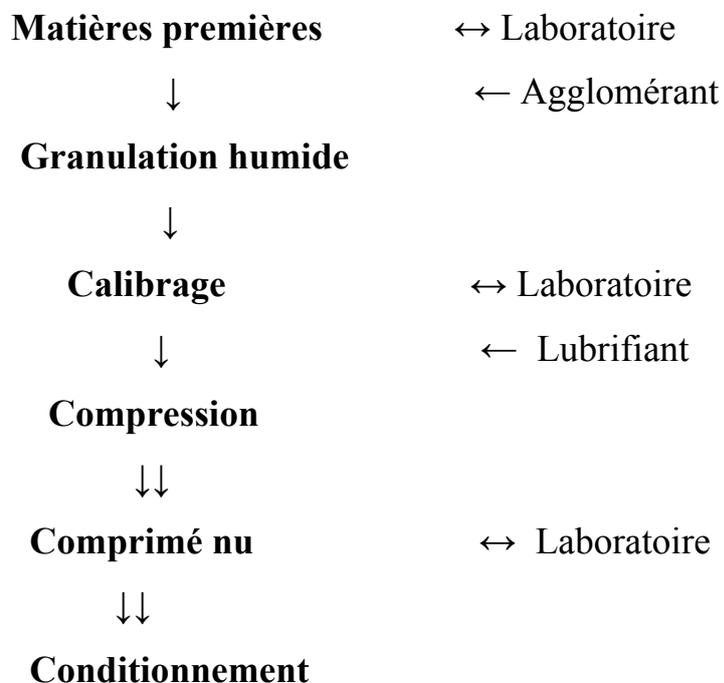
- **Gommage :** On utilise le sirop de sucre à 70% additionné à une solution de gomme arabique à 70% et de la poudre de talc. On introduit dans les turbines à moitié pleines de noyaux (comprimés nus), une quantité déterminée de la solution puis on poudre uniformément avec plusieurs couches de talc. Le vent chaud est utilisé pour faciliter le séchage.



- **Grossissage** : On applique des couches successives de sirop de sucre 70% et après cristallisation par le vent chaud, on saupoudre uniquement avec du talc. On peut y appliquer jusqu'à 16 couches de sirop.
- **Lissage** : On introduit uniquement le sirop de sucre, jusqu'à obtention du poids désiré, dans les turbines et on veille à ce que la cristallisation du sucre soit lente, d'où l'utilisation du vent froid.
- **Coloration** : On applique plusieurs couches de jaune de citron et l'indigo selon l'appréciation du préparateur.
- **Le cirage** : On utilise une quantité appropriée de cire blanche en fonction du nombre de comprimés.

Les comprimés sont ensuite étalés pour séchage à l'aire libre dans des tamis.

Schéma de production des comprimés





2. LE CONDITIONNEMENT

Les activités de conditionnement au niveau de la chaîne des comprimés sont réalisées à deux niveaux ;

- **le blister** : c'est une salle contenant deux blistéreuses, elle est située à l'intérieur du bâtiment de production. Un effectif de quatre (4) agents est chargé de la mise en œuvre des comprimés sous blister.

- **l'emballage** : l'emballage est une grande salle isolée du bâtiment de production. Il s'occupe, en plus du remplissage des piluliers, de toutes les activités de conditionnement secondaire. Au total 15 agents s'occupent de cette section.

Il faut noter que la chaîne des comprimés emploie au total trente huit (38) agents dont un pharmacien qui est le chef de la division.

2.1. Le conditionnement primaire

C'est l'enveloppe qui se trouve en contact direct avec le médicament.

a. Le Pilulier

Le pilulier est une présentation utilisée par les premiers galénistes. Aujourd'hui il tend à disparaître surtout avec la prolifération des technologies nouvelles.

Le pilulier UMPP est un flacon en verre d'environ 25 ml. Il est utilisé, depuis l'ouverture de l'usine, pour le conditionnement de plusieurs de ses produits, notamment le chloramphénicol, le métronidazole, l'oxytétracycline.

Photo3



Piluliers de métronidazole et de chloramphénicol UMPP

Éléments constitutifs de l'emballage au pilulier

- Pilulier
- Capsule pilulier
- Étiquette pilulier
- Boîte de CP
- Carton de CP
- Certificat de qualité
- Étiquette carton
- Scotch grand format
- Ficelle
- Colle

Remplissage

Avant le remplissage des piluliers, des opérations sont d'abord effectuées, notamment l'impression et le collage des étiquettes bouteilles.

Le remplissage se fait à l'aide d'un compteur électrique qui s'ajuste au nombre de comprimé par pilulier. Et on procède ensuite à la fermeture des piluliers par les capsules déshydratantes. Ainsi on réalise, pour le métronidazole des flacons de 40 comprimés et de 32 comprimés pour le chloramphénicol. Chaque flacon porte une étiquette sur laquelle sont notées les spécifications du produit.

b. Le blister (PVC)

Le blister est une association de matière plastique et d'aluminium. Aujourd'hui, c'est l'emballage le plus utilisé pour les comprimés, cela s'explique par plusieurs raisons, notamment le coût et la manutention.

L'UMPP conçoit des plaquettes de 12 comprimés pour le métronidazole et le chloramphénicol. Sur chaque plaquette, sont imprimées la spécification du produit et la date de péremption des comprimés.

Photo 4



Blister de métronidazole et de chloramphénicol UMPP

Éléments constitutifs de l'emballage à blister

- Feuille/Aluminium
- Film PVC
- Boite CP
- Carton CP
- Certificat de qualité
- Étiquette carton PVC
- Scotch grand format
- Ficelle
- Colle



2.2. Le conditionnement secondaire ou emballage

L'emballage est le contenant des produits transportés du lieu de fabrication au lieu de vente. C'est le conditionnement auquel le distributeur attache une plus grande importance.

a. Mise en carton des piluliers

Les flacons contenant un nombre défini de comprimés selon le produit, sont introduites à raison de 25 par boîte, chaque boîte contient une notice et porte à sa face antérieure une étiquette sur lesquelles sont notées les spécifications du produit. Les boîtes sont ensuite placées à raison de 18 par carton, et chaque carton contient un certificat de qualité portant toutes les spécifications du produit ; et une étiquette collée sur sa face extérieure.

Ainsi on a pour le métronidazole des boîtes de 1000 en carton de 18000 comprimés, et des boîtes de 800 en carton de 14400 comprimés pour le chloramphénicol.

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

b. Mise en carton des blisters

Les comprimés de métronidazole et de chloramphénicol en blister de 12 sont présentés dans des boîtes de 600 CP c'est à dire 50 plaquettes. Une notice est introduite dans chaque boîte sur lesquelles est collée une étiquette portant les spécifications du produit.

Ces comprimés sont livrés aux différents grossistes en carton contenant 18 boîtes, c'est à dire 10800 comprimés, une notice et un certificat de qualité.

3. CONTROLE DE QUALITE

La division contrôle de qualité est chargée du contrôle de qualité de tous les produits (Matières premières, adjuvants, produits finis).

Elle travaille selon les normes de la pharmacopée chinoise standard (PCS), la pharmacopée britannique et de la pharmacopée internationale.



Le laboratoire réalise les essais physico-chimiques, les essais bactériologiques, et les essais pharmacodynamiques. Il dispose d'une salle d'échantillonnage où se conserve un échantillon de chaque lot de médicament fabriqué à l'usine.

3.1. Contrôle de la qualité des principes actifs

a. le métronidazole

Après le prélèvement d'une quantité adéquate du principe actif, une série de test est réalisée sur la matière.

- **Caractères organoleptiques**

Le métronidazole est une poudre cristalline, d'odeur légèrement fétide, de saveur amère et légèrement salée.

Il est peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'eau et le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther.

- **Identification**

Dissoudre 0.1 g de la prise d'essai dans 4 ml de solution d'acide sulfurique (0.5 mol/l), ajouter 10 ml de solution de trinitrophénol, il y a formation de précipité.

- **Perte à la dessiccation**

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

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

On détermine la perte à la dessiccation par la différence entre le poids de l'échantillon avant et après l'opération.

La perte de poids ne doit pas être supérieure à 0.5%.



- **Cendre sulfurique**

Introduire 1g de prise d'essai dans un creuset préalablement incinéré au poids constant. Incinérer d'abord à feu doux jusqu'à carbonisation complète et laisser refroidir.

Humecter avec 1ml d'acide sulfurique et carboniser doucement jusqu'à disparition de la vapeur d'acide sulfurique et incinérer à 500-600°C jusqu'à cendre.

Laisser refroidir et peser.

Le taux de cendre sulfurique ne doit pas être supérieur à 0,1%.

- **Dosage métaux lourds**

Sur le résidu de cendre sulfurique obtenu, ajouter 0,5ml d'acide nitrique, chauffer jusqu'à disparition de la vapeur d'oxyde d'azote, puis placer au four pendant 4h à une température de 500-600°C jusqu'à cendre. Faire refroidir, ensuite ajouter 2ml d'acide chlorhydrique.

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

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

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

Ajouter respectivement dans chacun des tubes 10ml de sulfure d'hydrogène, agiter et laisser reposer à l'abri de la lumière pendant 10minutes.

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

La coloration de la solution d'essai ne doit pas être plus intense que celle de la solution témoin. Le taux de métaux lourds ne doit pas être supérieur à 10ppm



- **Dosage**

Dissoudre une prise d'essai de 0,13g de métronidazole dans 10 ml d'acide acétique concentré. Ajouter deux gouttes de solution indicatrice de naphтолbenzène et titrer par la solution 0,1N d'acide perchlorique jusqu'au virage au vert. Vérifier le résultat du titrage avec un témoin.

1ml de solution d'acide perchlorique correspond à 17,12mg de métronidazole.

Le pourcentage se détermine comme suite :

$$D = \frac{(V-V_0) \times F \times 17,12 \times 100}{P_e \times 1000 \times (1-p_d)}$$

D: dosage

F : concentration de l'acide perchlorique

Pe : poids prise d'essai

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

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

17,12 : norme de metronidazole

Pd : perte à la dessiccation

b. Le chloramphénicol

Une quantité adéquate de principe actif est prélevée pour les différentes analyses suivantes :

- **Caractères organoleptiques**

Le chloramphénicol est une poudre cristalline aiguille blanc ou faiblement jaunâtre, de saveur amère.

Il est facilement soluble dans l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'acétone, le propylèneglycol et peu soluble dans l'eau.

- **Pouvoir rotatoire**

But : distinguer et examiner la pureté du produit



Mode opératoire : prendre une quantité appropriée de chloramphénicol exactement pesée, ajouter de l'alcool anhydre pour avoir une solution dont 1ml contient 50mg.

Laver quelque fois le tube polarimétrique avec la solution d'essai, verser lentement dans le tube une quantité appropriée de solution (ne pas laisser se dégager de bulbes).

La lecture donne le pouvoir rotatoire de la solution d'essai.

Déterminer trois fois, prendre la moyenne et calculer le pouvoir rotatoire spécifique selon la formule suivante :

$$[\alpha]_D^t = \frac{100 \cdot a}{L \cdot C \cdot (1 - \rho_d)}$$

[a] = pouvoir rotatoire spécifique

D = Raie D de la lumière de sodium

L = 2 = longueur en dm du tube polarimètre

t = 20° = température

a = pouvoir rotatoire défini

C = substance en gramme par 100ml de solution

Le pouvoir rotatoire du chloramphénicol est de +18,5° à +21,5°.

On peut contrôler le polarimètre avec le sucre de canne à sucre comme substance de référence.

NB : effectuer un essai à blanc avec le solvant avant et après la détermination, pour constater la variation ou non du point zéro.

La solution ne doit pas donner un trouble ni contenir des particules en suspension.

▪ Identification

Dissoudre 10mg de chloramphénicol dans 1ml d'alcool dilué. Ajouter 3ml de solution de chlorure de calcium et 50mg de poudre de zinc.



Chauffer pendant 10 min au bain-marie. Décanter le liquide surnageant, ajouter 0,1g d'acétate de sodium anhydre et 2 gouttes de chlorure de benzoyle, agiter immédiatement et fortement pendant 1min.

Ajouter 0,5ml de chlorure ferrique et une quantité appropriée d'acide chlorhydrique dilué pour que le liquide surnageant soit limpide et qu'il donne une coloration rouge violet.

Faire un autre essai sans poudre de zinc, aucune coloration ne se présente.

▪ **Perte à la dessiccation**

Le mode opératoire est identique à celui réalisé sur le métronidazole. La perte à la dessiccation ne doit pas être supérieure à 0,5%.

▪ **Cendre sulfurique**

La recherche se fait selon le procédé utilisé précédemment pour le métronidazole. Le taux de cendre sulfurique ne doit pas être supérieur à 0,1%.

▪ **Dosage des métaux lourds**

La recherche des métaux lourds est réalisée sur le résidu de cendre sulfurique, selon la même technique utilisée précédemment pour le métronidazole.

Le taux de métaux ne doit pas être supérieur à 10ppm.

▪ **Dosage**

Prélever exactement 10mg de chloramphénicol, introduire dans un fiole jaugée de 100ml, ajouter 1ml d'alcool éthylique, agiter jusqu'à dissolution, compléter à volume avec de l'eau distillée.

Remuer, filtrer, après avoir versé le premier filtrat, prélever une quantité appropriée du filtrat et diluer avec de l'eau pour avoir une solution dont 1ml contient 20ug.

Examiner le degré d'absorption à la longueur d'onde de 278 nm selon le spectrophotomètre UV- visible. Déterminer le dosage selon la formule suivante :



A X 100

$$D = \frac{Pe \times 1/50 \times 10/100 \times 298 \times (1 - pd)}{A}$$

D : dosage

A : absorbance de l'échantillon

Pe : prise d'essai

1/50 : facteur de dilution

298 : coefficient d'absorption

Pd : teneur en eau

3.2. Contrôle de qualité des comprimés

▪ Caractères organoleptiques

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

▪ Ecart limites du poids

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

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

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

NB : PM = poids moyen

D = dosage obtenu

▪ Essai d'uniformité de masse

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



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

▪ **Temps de désagrégation**

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

Placer 6 comprimés dans un cylindre en verre suspendu verticalement dont le fond est muni d'un tamis, en dessous se trouve un bûcher contenant de l'eau tiède à une température de $37^{\circ} \pm 2$. Ce cylindre est entraîné par une potence effectuant un mouvement régulier de bas en haut selon la fréquence de 30-32 fois par minute.

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

Le temps de désagrégation des comprimés nus doit être inférieur à 15 minutes et de une heure pour les comprimés enrobés.

▪ **Dosage du métronidazole**

Prendre 10 comprimés, bien triturer dans un mortier, peser précisément une quantité contenant 50mg de métronidazole. Placer dans une fiole de 100 ml, ajouter 80ml de solution d'acide chlorhydrique 0,1M, agiter pour bien dissoudre. Compléter à volume avec le même solvant, bien mélanger, filtrer avec un papier filtre sec, abandonner le premier filtrat.

Mesurer exactement 5ml de filtrat, placer dans une fiole jaugée de 200ml, compléter à volume avec le HCL 0,1M, bien mélanger et examiner le degré d'absorption à la longueur d'onde de 277nm.



On détermine le dosage selon la formule suivante :

$$D = \frac{(A) \times P_m \times 1/100 \times 100}{P_e \times 5/200 \times 377 \times 0,250 \times 1/100}$$

D: dosage

(A): absorbance de l'échantillon

P_m: poids moyen d'un comprimé

P_e : poids de la prise d'essai

377 : coefficient d'absorption

0,250 ; norme comprimé

5/200 ; facteur de dilution

▪ Dosage du chloramphénicol

Ce dosage est réalisé avant l'enrobage.

Prendre 10 comprimés, peser exactement et triturer. Prélever une quantité appropriée correspondant à 40mg de chloramphénicol. Introduire dans une fiole jaugée de 200ml, ajouter 4ml d'alcool éthylique, agiter jusqu'à dissolution.

Utiliser de l'eau pour compléter à volume, remuer et filtrer. Après avoir jeté le premier filtrat, prélever une quantité appropriée du filtrat et diluer avec de l'eau pour avoir une solution (10ml) dont 1ml contient 20ug.

Examiner le degré d'absorption à la longueur d'onde de 278 selon le spectrophotomètre.

Déterminer le dosage selon la formule suivante :

$$D = \frac{(A) \times P_m \times 1/100 \times 100}{P_e \times 10/200 \times 298 \times 0,250 \times 1/100}$$

D: dosage

A: absorbance de l'échantillon

P_m: poids moyen d'un comprimé

P_e : poids de la prise d'essai



298 : coefficient d'absorption

0,250 : norme du comprimé

10/200 : facteur de dilution

3.3. Essai de stabilité

Les échantillons de métronidazole et de chloramphénicol prélevés sur le lot conforme sont présentés dans les deux emballages (BLISTER – PILULIER) et soumis à l'étude de stabilité.

Cette étude est basée sur des « Essais de vieillissement accéléré » qui doivent permettre d'évaluer la « souffrance » du médicament selon l'expression d'ALBRAND en le mettant à des conditions de conservation agressives. (1) Pour réaliser cette étude, les échantillons présentés dans leur emballage sont d'abord placés dans un humidificateur et ensuite introduits dans une étuve maintenue à 50°C.

Cycle

Température: 50°C

Humidité : saturation

Durée : 30 jours.

L'humidité à saturation est réalisée par une solution de NaCl 400g/l

Nombre d'analyses : 3[0 jour(J0), 15 jours(J15), 30 jours(J30)]

A ces différents dates (J0, J15, J30,) un examen minutieux des caractères organoleptiques permet d'apprécier les modifications physiques au niveau de la forme pharmaceutique ou de l'emballage, des dosages du principe actif, enfin des tests de désagrégation rendent compte de l'état de perméabilité des différents emballages.

Dans toutes nos analyses nous avons utilisé comme référence la PCS. (La Pharmacopée Chinoise Standardisée).



4. Commercialisation

4.1. Enquête auprès des officines

Notre travail a consisté à organiser une enquête d'opinion et d'information auprès des officines de pharmacie. Ce secteur, le plus proche et en relation directe avec le consommateur, est un acteur incontournable de la santé publique.

L'enquête a concerné 90 officines des six communes du district de Bamako et de l'arrondissement de Kalabancoro choisies au hasard.

Un questionnaire en rapport avec le changement de conditionnement des comprimés de métronidazole et de chloramphénicol, adapté aux activités de l'officine, est élaboré.

Les données collectées ont été traitées et exploitées pour mieux appréhender les conséquences de ce changement de conditionnement à l'officine.

L'approche utilisée au cours de cette enquête a été basée sur les informations et les discussions avec les pharmaciens d'officine, concernant la commercialisation des produits de la gamme UMPP, en particulier les comprimés de métronidazole et le chloramphénicol.

4.2. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'essence du dossier de demande modification d'AMM des médicaments se trouve dans l'arrêté interministériel N°05-2203/MS-MEP-SG du 20 sep. 2005, fixant les modalités de demande des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Le dossier comporte:

- ❖ Une demande écrite adressée au Ministre chargé de la santé mentionnant la dénomination, la forme, la présentation du produit ;
- ❖ La copie d'AMM à modifier ;



- ❖ Une notification indiquant clairement la nature, les spécifications et les motifs des modifications intervenues dans les éléments fournis à la constitution du dossier initial de demande d'AMM ;
- ❖ L'AMM rectificative en vigueur dans le pays d'origine ou en son absence, toute autorisation équivalente dont le libellé est conforme au système OMS de certification dument authentifié par l'autorité compétente ;
- ❖ Cinq (5) modèles vente du produit pour les conditionnements publics ou trois (3) modèles vente pour les conditionnements hospitaliers, accompagnés du bulletin d'analyse du lot de fabrication dument signé par le responsable de libération des lots correspondant aux échantillons fournis ;
- ❖ Le récépissé de paiement des droits d'enregistrements correspondants.

L'article 13 de l'arrêté nous fait dire que les modifications portées sur les comprimés de métronidazole et de chloramphénicol sont mineures.

L'article dit : Sont considérés comme modifications mineures, les modifications relatives aux aspects suivants du produit commercialisé :

- Le graphisme, ou logo du fabricant et/ou de l'exploitant du produit considéré ;
- La forme géométrique du conditionnement primaire, à l'exclusion de tout changement concernant les caractéristiques internes ou externes du contenant Lorsque'il s'agit d'une forme médicamenteuse liquide ou pâteuse.



B. Evaluation des paramètres

1. Préparation

a. Répartition de la production de métronidazole et du chloramphénicol selon la période.

Tableau 2 : Prévision et réalisation de la production du métronidazole comprimés de 2001 à 2005 à l'UMPP.

| Période | Quantité prévisionnelle | Quantité Réalisée |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 2001 | 997000 | 0 |
| 2002 | 183000 | 0 |
| 2003 | 530000 | 1.434000 |
| 2004 | 758600 | 0 |
| 2005 | 675000 | 0 |
| Total | 3.143600 | 1.434000 |
| Taux de réalisation en % | | 45,62 |

En quatre années l'usine n'a réalisé que 45,62% de sa prévision de métronidazole

Tableau 3 : prévision et réalisation de la production de chloramphénicol comprimé de 2001 à 2005 à l'UMPP.

| Période | Quantité prévisionnelle | Quantité Réalisée |
|--------------|-------------------------|-------------------|
| 2001 | 997000 | 379200 |
| 2002 | 1.368000 | 1.493600 |
| 2003 | 848000 | 1.004000 |
| 2004 | 1.030000 | 998400 |
| 2005 | 1.820000 | 1.749600 |
| Total | 6.063000 | 5.624800 |

92,77% de la prévision du chloramphénicol en quatre années ont été produite.



b. Mouvement du stock des comprimés de métronidazole et de chloramphénicol

Tableau 4 : production et vente en quantité de métronidazole comprimés de 2001 à 2005 à l'UMPP.

| Période | Quantité réalisée | Quantité Vendue |
|----------------|--------------------------|------------------------|
| 2001 | 0 | 977940 |
| 2002 | 0 | 783200 |
| 2003 | 1.434000 | 534840 |
| 2004 | 0 | 406760 |
| 2005 | 0 | 491920 |
| Total | 1.434000 | 3.194660 |

On constate ici une vente lente et répartie pendant ces quatre années.

Tableau 5 : production et vente en quantité de chloramphénicol comprimé de 2001 à 2005 à l'UMPP.

| Période | Quantité réalisée | Quantité Vendue |
|----------------|--------------------------|------------------------|
| 2001 | 379200 | 997772 |
| 2002 | 1.493600 | 1.368064 |
| 2003 | 1.004000 | 848608 |
| 2004 | 998400 | 1.450728 |
| 2005 | 1.749600 | 1.776608 |
| Total | 5.624800 | 6.441780 |

On constate une vente rapide au rythme supérieur à la production pendant ces quatre années



2. Conditionnement

a. Coût de production des comprimés de métronidazole et de chloramphénicol en fonction du type d'emballage.

Tableau 6 : Composition en quantité et en valeur du métronidazole en pilulier

| | DESIGNATION | 10000CP | UNITE | MONTANT EN CFA |
|----|---------------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| A | Métronidazole | qs | kg | 16636,20 |
| | Amidon | qs | kg | 637,72 |
| | Dextrine | qs | kg | 93,83 |
| | Stéarate de Mg | qs | kg | 169,25 |
| | Amidon cellulosique | qs | kg | 86,52 |
| | Sucre | qs | kg | 144,72 |
| B1 | Etiquette pilulier | qs | etq/pil | 2805 |
| | Pilulier cp | qs | pil | 14234,10 |
| | Capsule pilulier | qs | cap/pil | 8568 |
| B2 | Notice métronidazole | qs | Not/bte | 82,50 |
| | Etiquette B/metro | qs | Etq/bte | 120,20 |
| | Carton cp | qs | cart | 765,88 |
| | Boite cp | qs | bte | 2555,84 |
| | Certificat de qualité | qs | cert | 7,48 |
| | Etiquette carton | qs | etq/cart | 18,33 |
| | Scotch | qs | M | 93,60 |
| | Ficelle | qs | M | 36,87 |
| | Colle | qs | kg | 19,79 |
| | TOTAL | | | 47075,83 |

A : MP Constants

B1 : Emballages variables

B2 : Emballages constat

Tableau 7 : composition en quantité et en valeur du métronidazole sous blister

| | DESIGNATION | 10000CP | UNITE | MONTANT EN CFA |
|----|----------------------------|----------------|--------------|---------------------------|
| A | Métronidazole | qs | kg | 16636,2 |
| | Amidon | qs | kg | 637,72 |
| | Dextrine | qs | kg | 93,83 |
| | Stéarate de Mg | qs | kg | 169,25 |
| | Amidon cellulosique | qs | kg | 86,52 |
| | Sucre | qs | kg | 144,72 |
| B1 | Feuille d'aluminium | qs | kg | 7305,59 |
| | Film PVC | qs | kg | 2579,80 |
| B2 | Notice metronidazole | qs | not/bte | 136,17 |
| | Etiquette boite | qs | etq/bte | 198,39 |
| | Carton cp | qs | cart | 1099,25 |
| | Boite cp | qs | bte | 4218,38 |
| | Certificat de qualité | qs | cert/cart | 8,35 |
| | Etiquette carton | qs | etq/cart | 20,93 |
| | Scotch | qs | M | 156,24 |
| | Ficelle | qs | M | 41,98 |
| | Colle | qs | kg | 19,79 |
| | TOTAL | | | 33553,11 |

TABLEAU 8 : Composition en quantité et en valeur du chloramphénicol en pilulier

| | DESIGNATION | 10000CP | UNITE | MONTANT EN CFA |
|-----------|---------------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| A | Chloramphénicol | qs | kg | 45300,75 |
| | Amidon | qs | kg | 241,33 |
| | Poudre de talc | qs | kg | 378,2 |
| | Gomme arabique | qs | kg | 92,41 |
| | Dextrine | qs | kg | 69,69 |
| | Cire blanche | qs | kg | 41,03 |
| | Stéarate de Mg | qs | kg | 100,37 |
| | Indigo | qs | kg | 0,04 |
| | Jaune de citron | qs | kg | 6,48 |
| | Sucre | qs | kg | 403,20 |
| B1 | Etiquette pilulier | qs | etq/pil | 2672,6 |
| | Pilulier cp | qs | pil | 17974,04 |
| | Capsules pilulier | qs | Caps/pil | 10819,20 |
| B2 | Notice | qs | not/bte | 78,44 |
| | Etiquette boite | qs | etq/bte | 124,68 |
| | Carton cp | qs | cart | 957,79 |
| | Boite cp | qs | bte | 3196,04 |
| | Certificat de qualité | qs | cert/cart | 9,25 |
| | Etiquette carton | qs | etq/cart | 22,96 |
| | Scotch | qs | M | 117 |
| | Ficelle | qs | M | 44,21 |
| | Colle | qs | kg | 29,69 |
| | TOTAL | | | 82679,40 |

TABLEAU 9 : Composition en quantité et en valeur du chloramphénicol sous blister

| | DESIGNATION | 10000CP | UNITE | MONTANT EN CFA |
|-----------|----------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| A | Chloramphénicol | qs | kg | 45300,75 |
| | Amidon | qs | kg | 241,33 |
| | Poudre de talc | qs | kg | 378,2 |
| | Gomme arabique | qs | kg | 92,41 |
| | Dextrine | qs | kg | 69,69 |
| | Cire blanche | qs | kg | 41,03 |
| | Stéarate de Mg | qs | kg | 100,37 |
| | Indigo | qs | kg | 0,04 |
| | Jaune de citron | qs | kg | 6,48 |
| | Sucre | qs | kg | 403,20 |
| B1 | Feuille d'aluminium | qs | kg | 6385,83 |
| | Film PVC | qs | kg | 2579,81 |
| B2 | Notice | qs | not/bte | 103,53 |
| | Etiquette boite | qs | etq/bte | 164,56 |
| | Carton cp | qs | cart | 1162,33 |
| | Boite cp | qs | bte | 4218,38 |
| | Certificat de qualité | qs | cert/cart | 8,35 |
| | Etiquette carton | qs | etq/cart | 27,55 |
| | Scotch | qs | M | 156,24 |
| | Ficelle | qs | M | 41,98 |
| | Colle | qs | kg | 19,79 |
| | TOTAL | | | 61501,85 |

b. Part de l'emballage sur le coût de production des comprimés

TABLEAU 10 : part du conditionnement pilulier pour 10000 comprimés de métronidazole

| MP et adjuvants | Valeur en CFA | Emballage | Valeur en CFA |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Métronidazole | 16636,20 | Etiquette boite | 120,20 |
| Amidon | 637,72 | Notice metronidazole | 82,50 |
| Dextrine | 93,83 | Etiquette pilulier | 2805 |
| Stéarate de Mg | 169,25 | Pilulier | 1423,10 |
| Amidon cellulosique | 86,52 | Capsule | 8568 |
| Sucre | 144,72 | Carton | 765,88 |
| | | Boite cp | 2555,84 |
| | | Certificat de qté | 7,48 |
| | | Etiquette carton | 18,33 |
| | | Scotch | 93,60 |
| | | Ficelle | 36,87 |
| | | Colle | 19,79 |
| TOTAL | 17768,24 | | 29307,59 |
| % dans la production | 37,74 | | 62,26 |

L'emballage représente **62,26%** de la production de métronidazole en conditionnement pilulier.

Graphique 1: proportion du pilulier dans la production du métronidazole

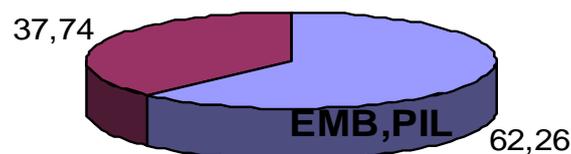


TABLEAU 11 : Part du conditionnement blister pour 10000 comprimés de métronidazole

| MP et adjuvants | Valeur en CFA | Emballage | Valeur en CFA |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Métronidazole | 16636,2 | Feuille d'aluminium | 7305,59 |
| Amidon | 637,72 | Notice metronidazole | 136,17 |
| Dextrine | 93,83 | Etiquette boite | 198,39 |
| Stéarate de Mg | 169,25 | Film PVC | 2579,8 |
| Amidon cellulosique | 86,52 | Carton cp | 1099,25 |
| Sucre | 144,72 | Boite cp | 4218,38 |
| | | Certificat de qté | 8,35 |
| | | Etiquette carton | 20,93 |
| | | Scotch | 156,24 |
| | | Ficelle | 41,98 |
| | | Colle | 19,79 |
| TOTAL | 17768,24 | | 15784,87 |
| % dans la production | 52,96 | | 47,04 |

L'emballage représente **47,04%** de la production de métronidazole en conditionnement blister.

Graphique 2: proportion du blister dans la production du métronidazole

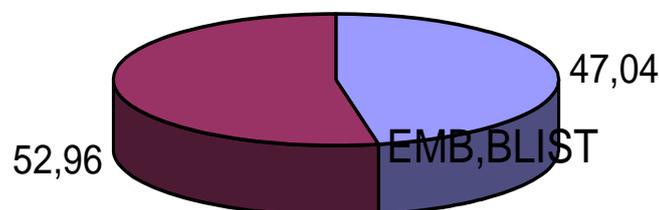


Tableau 12: part du conditionnement pilulier dans la production du chloramphénicol

| MP et adjuvants | Valeur en CFA | Emballage | Valeur en CFA |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Chloramphénicol | 45300,78 | Etiquette pilulier | 2672,60 |
| Amidon | 241,33 | Notice | 78,44 |
| Poudre de talc | 378,2 | Etiquette boîte | 124,68 |
| Gomme arabique | 92,41 | Pilulier cp | 17974,04 |
| Dextrine | 69,69 | Capsules pilulier | 10819,2 |
| Cire blanche | 41,03 | Carton cp | 957,79 |
| Stéarate de Mg | 100,37 | Boite cp | 3196,04 |
| Indigo | 0,04 | Certificat de qté | 9,25 |
| Jaune de citron | 6,48 | Etiquette carton | 22,96 |
| Sucre | 403,2 | Scotch | 117 |
| | | Ficelle | 44,21 |
| | | Colle | 29,69 |
| Montant | 46633,53 | | 36045,90 |
| % dans la production | 56,40% | | 43,60 |

L'emballage représente **43,60%** de la production du chloramphénicol en conditionnement pilulier

Graphique 3 : proportion du pilulier dans la production du chloramphénicol

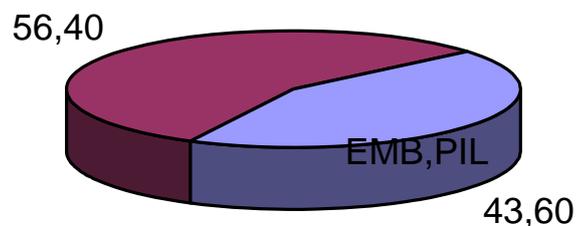
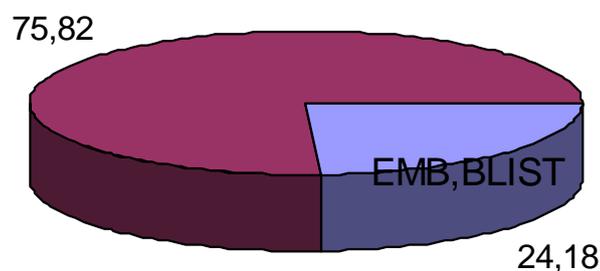


Tableau 13: part du conditionnement Blister dans la production du chloramphénicol

| MP et adjuvants | Valeur en CFA | Emballage | Valeur en CFA |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Chloramphénicol | 45300,78 | Feuille d'aluminium | 6385,83 |
| Amidon | 241,33 | Notice | 103,53 |
| Poudre de talc | 378,20 | Etiquette boîte | 164,56 |
| Gomme arabique | 92,41 | Film PVC | 2579,81 |
| Dextrine | 69,69 | Carton | 1162,33 |
| Cire blanche | 41,03 | Boîte cp | 4218,38 |
| Stéarate de Mg | 100,37 | Certificat de qté | 8,35 |
| Indigo | 0,04 | Etiquette carton | 27,55 |
| Jaune de citron | 6,48 | Scotch | 156,24 |
| Sucre | 403,20 | Ficelle | 41,98 |
| | | Colle | 19,79 |
| Montant | 46633,53 | | 14868,35 |
| % dans la production | 75,82 | | 24,18 |

L'emballage représente **24,18%** de la production du chloramphénicol en conditionnement blister.

Graphique 4: proportion du blister dans la production du chloramphénicol





3. Contrôle de qualité

3.1. Résultats des contrôles de qualité du lot de matière premières et produits finis des comprimés de métronidazole ayant servi pour l'essai.

Matière première

| | |
|----------------------------|-----------------|
| Caractères organoleptiques | conforme |
| Résidus calcinés | 0,04% conforme |
| Pertes à la dessiccation | 0,23% conforme |
| Métaux lourds | conforme |
| Dosage en principe actif | 99,69% conforme |

Produit fini comprimé

| | |
|----------------------------------|------------------|
| Caractères organoleptiques | conforme |
| Poids moyen d'un comprimé | 0,3671g conforme |
| Temps de désagrégation en minute | 14,15 conforme |
| Dosage en principe actif | 97,90 conforme |

3.2. Résultats des contrôles de qualité des matières premières et produits finis des comprimés de chloramphénicol du lot utilisé pour l'essai.

Matière première

| | |
|------------------------------|-------------------|
| Caractères organoleptiques | conformes |
| Résidus calcinés | 0,02% conforme |
| Perte à la dessiccation | 0,03% conforme |
| Métaux lourds | conforme |
| Pouvoir rotatoire spécifique | + 19,10° conforme |

Produit fini comprimé

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| Caractères organoleptiques | conformes |
| Poids moyen d'une dragée | 0,435g conforme |
| Temps de désagrégation en minute | 19,38 conforme |
| Dosage en principe actif | 96,99% conforme |



3.3. Essai de stabilité

Le métronidazole CP à 0 jour dans l'étuve

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|----------------|-----------|
| Aspect | comprimé blanc | conforme |
| Poids moyen | 0,375 g | 0,367 g |
| Temps de désagrégation | 15mn | 11mn 39s |
| Dosage spectro UV | 93 à 107% | 97,90% |

Le chloramphénicol dragée à 0 jour dans l'étuve

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|-------------------|-----------|
| Aspect | dragée vert clair | conforme |
| Poids moyen | 0,440 g | 0,424 g |
| Temps de désagrégation | <1 heure | 19mn 38s |
| Dosage par spectro U.V | 90 à 110% | ----- |

Le dosage du chloramphénicol ne sera pas effectué.

Le métronidazole à 15 jours dans l'étuve

Conditionnement pilulier

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|----------------|---------------|
| Aspect | comprimé blanc | conforme |
| Poids moyen | 0,375 g | 0,332 g |
| Temps de désagrégation | 15 mn | 10mn 37s |
| Dosage par spectro U.V | 93 à 107% | 90,40% |

Conditionnement blister

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|----------------|-----------------|
| Aspect | comprimé blanc | conforme |
| Poids moyen | 0,375 g | 0,340 g |
| Temps de désagrégation | 15 mn | 24mn 09s |
| Dosage par spectro U.V | 93 à 107% | 89,01% |

On constate une augmentation du temps de désagrégation pour le blister et la diminution du dosage dans les deux cas.



Chloramphénicol à 15 jours dans l'étuve

| Conditionnement pilulier | | |
|--------------------------|-------------------|-----------|
| Paramètres | Normes | Résultats |
| Aspect | dragée vert clair | conforme |
| Poids moyen | 0,440 g | 0,413 g |
| Temps de désagrégation | < 1 heure | 19mn 05s |
| Dosage par spectro U.V | 90 à 110% | ----- |

| Conditionnement blister | | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|
| Paramètres | Normes | Résultats |
| Aspect | dragée vert clair | conforme |
| Poids moyen | 0,440 g | 0,436 g |
| Temps de désagrégation | < 1 heure | 28mn 35s |
| Dosage par spectro U.V | 90 à 110% | ----- |

Augmentation légère du temps de désagrégation pour le blister

Métronidazole à 30 jours dans l'étuve

| Conditionnement pilulier | | |
|--------------------------|----------------|---------------|
| Paramètres | Normes | Résultats |
| Aspect | comprimé blanc | conforme |
| Poids moyen | 0,375 g | 0,336 g |
| Temps de désagrégation | 15 mn | 11 mn 20s |
| Dosage par spectro U.V | 93 à 107% | 88,95% |

| Conditionnement blister | | |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Paramètres | Normes | Résultats |
| Aspect | comprimé blanc | conforme |
| Poids moyen | 0,375 g | 0,345 g |
| Temps de désagrégation | 15 mn | 40mn 05s |
| Dosage par spectro U.V | 93 à 107% | 88,92% |

Augmentation importante du temps de désagrégation pour le blister et diminution du dosage dans les deux cas.



Chloramphénicol à 30 jours dans l'étuve

Conditionnement pilulier

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|-------------------|-----------------|
| Aspect | dragée vert clair | conforme |
| Poids moyen | 0,440 g | 0,431 g |
| Temps de désagrégation | < 1 heure | 26mn 56s |
| Dosage par spectro U.V | 90 à 110% | ----- |

Conditionnement blister

| Paramètres | Normes | Résultats |
|------------------------|-------------------|------------------|
| Aspect | dragée vert clair | conforme |
| Poids moyen | 0,440 g | 0,435g |
| Temps de désagrégation | < 1 heure | 35 mn 55s |
| Dosage par spectro U.V | 90 à 110% | ----- |

Augmentation plus importante du temps de désagrégation pour le blister qu'en pilulier.

3. Commercialisation

Résultats des enquêtes auprès des officines

Tableau 14 : Répartition des officines selon le rythme des commandes du métronidazole UMPP en conditionnement pilulier.

| Rythme des commandes | Nombre d'officine | Pourcentage % |
|----------------------|-------------------|------------------|
| Jamais | 08 | 8,9% |
| Souvent | 41 | 45,5% |
| Régulièrement | 41 | 45,5% |
| Total officine | 90 | 100% |

Les commandes sont moins fréquentes et 8,9% des officines n'ont jamais commandé de métronidazole UMPP.

TABLEAU 15 : Répartition des officines selon le rythme des commandes du chloramphénicol UMPP en conditionnement pilulier.

| Rythme des commandes | Nombre d'officine | Pourcentage % |
|----------------------|-------------------|------------------|
| Jamais | 00 | 0% |
| Souvent | 28 | 31,10% |
| régulièrement | 62 | 68,90% |
| Total officine | 90 | 100% |

Les commandes sont fréquentes à 68,90% des officines enquêtées.

TABLEAU 16 : répartition des officines selon les positions sur le changement de conditionnement des comprimés de métronidazole et de chloramphénicol UMPP.

| Position | Nombre d'officine | Pourcentage % |
|-------------------|-------------------|------------------|
| Non au changement | 19 | 21,10% |
| Oui au changement | 58 | 64,45% |
| Avis partagés | 13 | 14,45% |
| Total officine | 90 | 100% |

Le changement de conditionnement est souhaité à 64,45% des officines enquêtées.

TABLEAU 17 : Répartition des officines selon le choix de conditionnement secondaire des comprimés de métronidazole et de chloramphénicol UMPP

| Emballage | Nombre D'officines | Pourcentage % |
|----------------|--------------------|------------------|
| Boite/2400 CP | 19 | 21,10% |
| Boite/600 CP | 56 | 62,20% |
| Autres | 15 | 16,70% |
| Total officine | 90 | 100% |

Le conditionnement en boite de 600cp est souhaité à 62,20% des officines enquêtées.

IV. COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS

1. PREPARATION

La préparation est un ensemble d'opération aboutissant à un produit fini prêt pour le conditionnement. Cette activité tant importante ne peut être exécutée qu'après la connaissance parfaite de l'état du stock des matières premières entrant dans la préparation du produit en question.

Durant notre période de travail, l'usine a réalisé un seul lot de métronidazole de 590000 Comprimés et deux (2) lots de chloramphénicol de 1.021200 comprimés.

De 2001 à 2005, il était prévu 3.143600 comprimés de métronidazole et 6.063000 comprimés de chloramphénicol mais malheureusement, l'usine n'a réalisé que 1.434000 comprimés pour le métronidazole et 5.624800 comprimés pour le chloramphénicol. Ce qui équivaut respectivement à 45,62% et 92,77% de réalisation. Ceci est du soit ;

- à la mévente des produits (vente irrégulière) notamment le cas du métronidazole
- à la rupture des matières premières et emballages.

En ce qui concerne le changement de conditionnement, aucune modification n'a été observée dans le processus technique de préparation du métronidazole et du chloramphénicol.

2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est la clôture de toute activité de production d'un médicament.

Pour sa réalisation, dix neuf (19) personnes représentant 51,35% du personnel de la chaîne des comprimés de l'UMPP, sont mobilisées. Cet effectif peut être beaucoup réduit avec l'utilisation du blister en lieu place du pilulier.

L'analyse du coût des matières premières, nous montre que l'emballage occupe une part très importante dans la production du médicament.

Pour la production du métronidazole, le conditionnement en pilulier représente 62,26% et 47,04% pour le blister (tableau 10, 11 ; graphique 1,2), d'où une réduction de 15,22%.

Pour la production du chloramphénicol, le conditionnement pilulier représente 43,60% et 24,18% pour le blister (tableau 12,13 ; graphique 3,4), d'où une réduction de 19,42%.

Notons que cela n'implique pas le frais de transport qui est un élément très important dans la structure des prix du médicament.

3. ESSAI DE STABILITE

Les échantillons ont été prélevés sur des lots de métronidazole et de chloramphénicol qui sont conformes aux normes standard de la pharmacopée chinoise.

Notre étude consistait à comparer la résistance du pilulier et du blister.

L'absence d'une unité de recherche, le manque d'équipements adéquats et de documentation limitent toute action de recherche. De ce fait nous n'avons pas pu doser le chloramphénicol par mesure d'éviter les faux résultats pouvant être engendrés par l'absorption UV des produits d'enrobage.

Les échantillons introduits dans un humidificateur placé à l'étuve pendant un mois à 50°C donnent les résultats suivants :

❖ A 15 jours on a ;

▪ Temps de désagrégation

Métronidazole pilulier : conforme

Métronidazole blister : non conforme

Chloramphénicol pilulier : conforme

Chloramphénicol blister : conforme

- Dosage spectrométrique uv-visible

Métronidazole pilulier et blister non conforme. On a respectivement 90,40% et 89,01%.

❖ A 30 jours on a ;

- Temps de désagrégation

Métronidazole pilulier : conforme

Métronidazole blister : non conforme

Chloramphénicol pilulier : conforme

Chloramphénicol blister : conforme

- Dosage

Métronidazole pilulier et blister non conforme. On a respectivement 88,95% et 88,92%.

- Aspect a été conforme pour tous les différents cas.

Vu ces résultats, nous pouvons dire qu'aucune des deux présentations n'a résisté à notre condition agressive de conservation.

Néanmoins, le détail des valeurs obtenues tels que ceux du temps de désagrégation, montre plus de résistance du pilulier par rapport au blister.

L'augmentation du temps de désagrégation observé avec le blister traduit la présence d'éléments nouveaux dans la configuration des comprimés.

➤ Nous précisons que ce travail n'est pas une étude de stabilité proprement dite, il nous a servi uniquement de faire une comparaison des deux présentations.

4. COMMERCIALISATION

Nous savons, qu'à travers les différents grossistes, les officines sont les plus importants clients de l'UMPP.

Pour l'ensemble des officines visitées, nous avons constaté la rareté de commande du métronidazole UMPP, néanmoins le chloramphénicol se



positionne mieux. Cet état de fait est disproportionnel à nos entretiens avec les officinaux qui montre une plus forte demande et de prescription du métronidazole par rapport au chloramphénicol.

Cela peut s'expliquer par le fait que le chloramphénicol UMPP est beaucoup utilisé en automédication.

Sur les 90 officines enquêtées, 64,45% ont souhaité l'utilisation du blister, 21,10% pour le maintien des piluliers.

Chacune de ces parties a développé des raisons :

- ❖ Pour ceux en faveur du blister, nous avons noté ;
 - la réduction du prix
 - l'obtention des achats par plaquette conformément à la prescription des médecins
 - la réduction du coût de la commande avec les grossistes
 - la diminution du risque de péremption, et de perte par cassure des piluliers.

- ❖ Pour ceux en faveur du pilulier, nous avons noté ;
 - La volonté de garder la spécificité pilulier UMPP
 - La crainte d'une méconnaissance du produit
 - Le non respect de la durée de traitement par les malades.



V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous pouvons dire que le conditionnement occupe une part très importante dans la production du médicament. A ce titre, une bonne maîtrise de ce niveau technologique de la fabrication du médicament peut conduire à une baisse importante du prix du médicament, conformément à la volonté politique du gouvernement.

Le passage du pilulier en blister à l'UMPP a apporté une réduction de 15,22% pour le métronidazole et 19,42% pour le chloramphénicol.

Sur le plan technique il y a une réduction considérable du temps de travail et de l'effectif employé pour le conditionnement.

Nous avons constaté que sur les 90 officines enquêtées 64,45% ont souhaité l'utilisation du blister.

En effet, les résultats de notre étude montrent que cette nouvelle présentation est moins résistante par rapport au pilulier utilisé à l'UMPP.

Nous pouvons dire, que l'UMPP étant la seule entreprise du pays, doit être encouragée et soutenue par l'état dans ses efforts de satisfaire les besoins nationaux en médicament essentiels, malgré les difficultés qui s'aggravent de jours en jours.

Nous formulons les recommandations suivantes :

1-) à l'UMPP

- ❖ Envisager la création d'une unité de recherche et de formation continue
- ❖ Instaurer un système d'examen ou d'analyse de confirmation complète de la qualité du matériel de conditionnement.
- ❖ Elargir la gamme de produits fabriqués par l'usine pour mieux répondre aux besoins nationaux en médicaments essentiels
- ❖ Intensifier la collaboration avec d'autres unités internationales



- ❖ Mener un marketing plus motivant à l'endroit des prescripteurs et des pharmaciens (officines et grossistes).
- ❖ Elargir le conditionnement blister à d'autres produits, afin d'amoindrir leur coût et de répondre mieux à la PPN.

2-) aux autorités

- ❖ Veiller à l'application des procédures et engagements pour la bonne marche de la privatisation
- ❖ Veiller à la sauvegarde, à la protection et au bon fonctionnement de la seule industrie pharmaceutique du pays.
- ❖ Apporter un appui à l'UMPP lui permettant d'élargir son volume de production et de vente.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Abdoullahi C.** Etude de la stabilité des comprimés dragéifiés d'oxytétracycline de l'UMPP. Thèse de pharmacie, Bamako 2002.
2. **A. Le hir.** Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8^{ème} édition 2001, Paris Masson P 395.
3. **Anonyme.** Etude de factibilité de l'UMPP, janvier 1983.
4. **Dramane Mamadou T.** Place de l'UMPP dans la couverture pharmaceutique du Mali. Thèse de pharmacie, Bamako 2001.
5. **Docteur Boubacar K .** Cours de Galénique, Pharmacie 3^{ème} année, Bamako 2002
6. **Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments (DGPSA).** Lignes directrices sur les Bonnes Pratiques de Fabrication. Canada 2002.
7. **Ministère de la santé.** Arrêté interministériel N°05-2203/MS-MEP-SG du 20 sep 2005, Déterminant les modalités de demande de l'AMM des médicaments à usage humain et vétérinaire.
8. **Ministère de la santé.** Politique Pharmaceutique Nationale, édition 2000.
9. **Pharmacopée Chinoise** 1990. Méthode d'analyse.



10. Professeur Flabou B. Cours de Bactériologie, Pharmacie 4^{ème} année, Bamako 2003

11. Ramatou B. Les déterminants scientifiques et économiques de la production de diphosphate de chloroquine à l'UMPP. Thèse de pharmacie, Bamako 2005.

12. Tewa Tagne P. Problématique de l'assurance qualité des usines pharmaceutiques cas de l'UMPP. Thèse de pharmacie, Bamako 1999.

13. UMPP. Norme de consommation de matières premières et adjuvants, fiche de composition du produit fini, novembre 2000.



FICHE TECHNIQUE

NOM : SAMAKE

PRENOM : MAMADOU

TITRE : Problématique du changement de conditionnement (pilulier/blister) de produits pharmaceutiques ; Cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP.

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMPOS

SECTEUR D'INTERET : Pharmacie, Industrie Pharmaceutique, Galénique, Santé Publique.

RESUME : Notre étude a consisté à la comparaison des présentations de métronidazole et du chloramphénicol en conditionnement pilulier et blister. L'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP) dans la perspective de se conformer et de répondre à la demande du gouvernement par le décret N° 06 086 /P-RM DU 28 FEV 2006 fixant les prix des DCI au secteur privé, a été motivé à réduire le coût de production du métronidazole et du chloramphénicol par la modification de leur emballage.

Ainsi, on a assisté à l'utilisation du blister en lieu et place du pilulier pour le conditionnement du métronidazole et du chloramphénicol.

Ce travail a pour objet d'observer l'état du changement du coût de production, les différentes modifications intervenues et le comportement des officinaux face au nouveau conditionnement.



Comme méthode, nous avons travaillé dans les unités de mise en œuvre des activités de production, de contrôle de qualité et de commercialisation de l'UMPP.

Une enquête a été effectuée au près de 90 officines du district de Bamako et de l'arrondissement de kalabancoro.

Au cours de l'étude, aucune modification n'a été observée dans la préparation du métronidazole et du chloramphénicol.

Pour le passage du conditionnement pilulier en blister, nous avons obtenu une réduction de 15,22% dans la production du métronidazole et 19,42% dans celle du chloramphénicol.

La comparaison de la qualité des deux (2) présentations ne révèle pas d'écart majeur, mais nous avons remarqué une meilleure résistance du pilulier par rapport au blister selon notre condition agressive de conservation réalisée au laboratoire de contrôle de qualité.

Sur les 90 officines enquêtées, 64,45% ont montré leur préférence au blister.

L'analyse du processus de changement de conditionnement montre une réelle réduction du coût du métronidazole et du chloramphénicol favorable à l'UMPP et à la population comme le veut la politique pharmaceutique national.

MOTS CLES : Industrie pharmaceutiques, Médicaments Essentiels, Préparation, Conditionnement, Commercialisation, Pilulier, Blister, Production.



ANNEXES



FICHE D'ENQUETE

NOM de l'officine

Commune :.....

QUESTIONS :

1- Aviez-vous eu à commander le metronidazole comprimé UMPP flacon de 40 CP

- non.....

- souvent.....

-toujours.....

2- Pourquoi ?.....

.....

3 - Aviez-vous eu à commander le chloramphénicol comprimé UMPP flacon de 32 CP

-non...

-souvent.....

-toujours.....

4- Pourquoi ?.....

.....

5-Que pensez vous d'un changement de conditionnement (**passage du pilulier en blister**)

.....

6-Quel est votre choix en matière de conditionnement secondaire ?

Conditionnement de 600 CP/boite

Conditionnement de 2400 CP/boite

7- Aviez-vous une autre proposition de conditionnement secondaire ?

.....

8- Quelles suggestions faites-vous à l'égard des produits UMPP ?

.....

Je vous remercie de bien vouloir recevoir l'étudiant.



Nom des officines enquêtées classées par commune

Commune I

Espoir Banconi Marché
Dina
Tana
Mamita
Soukhoulé
Amani
Croix Rouge
Nogoya
Niama Cissé

Commune III

Mohamed V
Le Mandé
ADVI
La Nation
Cathédrale
Mamadou Konaté
Kofan
Boulevard de l'indépendance
Carrefour Tomkorobougou
Souvenir
Babemba

Commune IV

Baladji Dembélé
Fleuve

Commune II

Pharmacie du Salut
Medine santé Bamako
Cheick Zayed
Di-Drugstore
Bassam
Concorde
Kanou
Nouvelle
Konga
Nouveau marché de Medine
Dourfane
Nelson Mandela
Hotel Amitié
Ami Diadie
Bien être
Zone industrielle
Hirondelles
Keneya

Boubacar sidibé
M'pewo



Etoile

Sebenicoro Marché

Commune V

Santé Positive

Fagnime

Baba Diarra

Le Faguibine

Kala Santé

Amina

Touchoumbé

Palais de la Culture

2^e Pont

Gan fourd

Deux Mosquées

Dunia

Allahou Akbar

Kidin Tanou

Benkadi Kalaban

Le Guide

Carrefour Magnambougou

La paix

Torokorobougou

Daoudabougou Marché

Fatoumata Aya

Kamoga

Almamy Thera

Fata

Le Ouagadou

Commune VI

Dian Sidibé

Fraternité

Dionkamady Sissoko

Diarra Konda

Faladie

Bienvenue

Le bourgou

Multipharma

Gahame Bani

Halles de Bamako

Officine de la cote

Pharmacie du jardin

Mieux vivre

Amon

Felix Houphouet Boigny

Ky Michel

Zanga Coulibaly

Samou Diakité



Kalabancoro

Plateau-Kalabancoro

Soufiana Amadou

Saint Joseph



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

JE LE JURE