

 **Ministère de l'Enseignement, Supérieur
et de la Recherche Scientifique**



République du Mali


Un Peuple – Un But – Une Foi

Faculté de Pharmacie



Année Universitaire 2011/2012

N°.....

THESE

**CONTRIBUTION A L'ELABORATION DE DOSSIERS
ANALYTIQUE ET PHARMACOCHEMIE DU THAMASUCAM®
UN ANTIPALUDIQUE A BASE D'ARTESUNATE ET D'AMODIAQUINE
EN DOSE FIXE A L'USINE MALIENNE DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES (UMPP).**

Présentée et soutenue publiquement le --/--/2013

devant la Faculté de Pharmacie

Par : *M* Bocari Diamdiodo TRAORE

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

JURY :

Président : Pr. Gaoussou KANOUTE

Membres : Pr. Saïbou MAIGA

Co-directeur Pr. Benoît Yaranga KOUMARE

Directeur de thèse : Pr. Alou Amadou KEITA

DEDICACES

Je dédie cette thèse,

✚ A DIEU LE TOUT PUISSANT

A travers ce travail je te glorifie pour ton Amour, ta Générosité, ta Miséricorde sans faille, ton Soutien dans les moments de tribulations et de solitude. Merci car sans Toi ce travail n'existerait pas.

✚ Au Prophète MOHAMED (PSL)

Ma prière est d'être toujours fidèle à ta parole pour être un modèle.

✚ A mon PERE, DIAMDIODO SAMBA TRAORE

Ce travail te fait honneur et est le fruit d'énormes sacrifices consentis .Tu nous a toujours soutenu même dans les moments de découragements où nous étions sûrs de ne rien valoir. Tes paroles parfois dures mais réconfortantes nous ont toujours donné du courage pour matière à réflexion et surtout du courage pour tout reprendre. Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon amour. Que Dieu le Tout Puissant te donne longue vie.

✚ A ma tendre Mère, KADIDIA SANOGO

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens, combien sont grands les sacrifices consentis par toi? Quels sont leurs prix ? Certainement ils sont hors de ma portée, car je ne pourrai même en toute une vie payer ne serait ce que le millième. Tu es pour moi ici bas l'incarnation de l'amour, du pardon, de la tendresse et du courage.

Mon vœu le plus cher est que tu trouves dans cette thèse l'accomplissement de tous tes rêves, de tes sacrifices et de tes prières.

Que Dieu te bénisse « MAMAN ».

✚ A mes grands parents

Votre souci pour faire de vos descendants des hommes vous obligeait à vous surpasser.

En cet instant ma pensée va vers vous. Que Dieu le tout puissant vous accorde sa miséricorde.

A mes tantes et tontons

Vous avez toujours été à côté de moi pendant les moments difficiles. Merci pour votre soutien.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance pour tout l'amour et l'affection dont vous m'avez entourée par votre présence quand j'ai eu besoin de vous. Trouvez en ce travail ma profonde gratitude.

A mes Frères et sœurs

Vous n'avez en aucun moment failli à votre devoir. Mon affection pour vous est sans limite.

Ce modeste travail est le symbole d'un profond amour fraternel et un encouragement pour ceux qui luttent sur les bancs de l'école.

A mes Cousins et Cousines : Mohamadou BARRY, Sékou BARRY, Boubacar TRAORE, Ami BARRY, Djélika BARRY, Fatoumata BARRY, etc....

Votre aide morale, matérielle et financière ; vos conseils très fraternels ne m'ont jamais fait défaut.

Je tiens ici à vous exprimer ma reconnaissance pour m'avoir entourée d'amour et d'affection, d'avoir toujours été là quand j'avais besoin de vous, de m'avoir toujours soutenu dans mes moments difficiles. Soyons unis pour toujours.

A tous mes proches et parents

Vous avez contribué à la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance

REMERCIEMENTS

✚ A l'état malien :

Chère patrie, tu as fait de moi un homme éclairé. Ce travail est l'aboutissement d'énormes efforts et de sacrifices consentis par toi. Je te mettrai au-dessus de toutes mes préoccupations.

✚ Aux docteurs Djibril DIAKITE

Vous n'avez jamais manqué de me soutenir, votre aide et votre disponibilité m'ont été d'un grand apport, soyez rassurées de ma profonde gratitude.

✚ A tout le personnel de la pharmacie Souleymane DIAKITE

Pour vos gentillesse et vos sollicitudes, recevez à travers ce travail mon profond attachement et toute ma reconnaissance.

✚ Aux Maîtres et Professeurs de la FMPOS

La réussite de ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité, retrouvez ici l'expression de ma gratitude.

✚ A mes amis Yacouba YOUKANABA, Zoumana DOUMBIA, etc....

Les mots me manquent pour vous remercier. Vous avez été présent au moment où il fallait. Plus que des amis vous avez été des frères pour moi et vous m'avez aidé à surmonter les obstacles. Merci pour votre sympathie et votre affection ce travail est le votre. Trouvez ici ma profonde gratitude.

✚ A toute ma promotion

Nous avons passé des temps inoubliables ensemble.

Que Dieu nous réserve de très belles surprises dans notre vie ; Amen.

✚ A toutes les personnes de bonne volonté qui ont contribué à la réalisation de ce travail :

Pour toute l'affection et la tendresse que vous avez manifestée à mon égard, à laquelle j'exprime mes remerciements.

A notre Maître et Président du jury,

Professeur Gaoussou KANOUTE

Professeur en chimie analytique ;

**Directeur général de l'Institut Supérieur de Formation et de
Recherche Appliquée ;**

Chef D.E.R. des sciences pharmaceutiques ;

Ancien directeur de l'hôpital du point G ;

**Ancien conseiller technique chargé des reformes des hôpitaux
au ministère de la santé, de la solidarité et des personnes
âgées ;**

Ancien secrétaire générale au ministère de santé ;

Ancien Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ;

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.

Honorable maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec la quelle vous avez accepté de participer à ce jury de thèse.

Votre simplicité, votre disponibilité, vos qualités humaines et professionnelles font de vous un enseignant exceptionnel.

Veillez accepter cher maître l'expression de notre sincère admiration et de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Professeur Saïbou MAIGA

Maitre de conférence en législation à la FAPH

Membre du comité National d'éthique

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé

Honorable maître,

En acceptant d'apprécier ce modeste travail. Vous contribuez cher maître, à son indispensable amélioration. Votre abord facile, votre sens du travail bien fait et votre disponibilité nous ont très favorablement touchés.

Recevez l'expression de nos respectueux hommages et de notre gratitude.

A notre maître et codirecteur de thèse :

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

Maître de conférences de chimie analytique à la FAPH,

Directeur Général du Laboratoire National de la Santé

Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle des médicaments,

Expert en Pharmacie galénique/ Analyse des médicaments vétérinaires auprès de l'UEMOA.

Honorable maître,

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique.

Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

Que le seigneur vous rende vos bienfaits et qu'il nous permette de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Professeur Alou Amadou KEITA

Maître de conférences en pharmacie galénique à la FAPH

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

Honorable maître,

Vos qualités sont immenses et n'ont d'égal que notre admiration. Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce sujet, et pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail, trouvez ici l'expression de notre gratitude.

Plus qu'un maître, vous êtes pour nous un père.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

% : Pourcentage

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

Cp : Comprimé

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'arthémisine

DCI : Dénomination commune internationale

DL50 : Dose létale 50

D.N.S: Direction Nationale de la Santé

E.P.S.T : Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique

g : Gramme

h : Heure

kg : Kilogramme

LNME : Liste nationale des médicaments essentiels

LNS : Laboratoire National de la Santé

mg : Milligramme

Moy : Moyenne

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

Q : Tolérance

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RS : Substance de Référence

T1 : Teneur en pourcentage de dissolution de l'artésunate

T2 : Teneur en pourcentage de dissolution de l'amodiaquine

T°C : Température

UMPP : Usine Malienne de produits Pharmaceutiques

UV : Ultra Violet

µg : Microgramme

SOMMAIRE

Liste des abréviations et sigles	-----1
INTRODUCTION	-----2
OBJECTIFS	-----4
1. Objectif général :	-----4
2. Objectifs spécifiques :	-----4
I. GENERALITES :	-----5
1.1. Etude monographique des produits :	-----5
1.1.1. L'artésunate :	-----5
a. Propriétés physico-chimiques :	-----5
b. Propriétés Pharmacologiques :	-----5
1.1.2. L'amodiaquine :	-----8
a. Propriétés Physico-chimiques :	-----9
b. Propriétés Pharmacologiques :	-----9
1.2. DL50 de la combinaison « artésunate+amodiaquine »:	-----14
1.2.1. Méthode de DRAGSTEDT et LANG :	-----14
a. Principe :	-----14
b. Manipulation :	-----14
1.2.2. Méthode de KABER et BEHRENS :	-----15
a. Principe :	-----15
b. Manipulation :	-----15
1.2.3. Méthode de WILLCOXON (DUPONT, 1970) :	-----15
a. Principe :	-----15
b. manipulation :	-----15

II. METHODOLOGIE : -----	-----17
2.1. Type d'étude : -----	-17
2.2. Cadre de l'étude : -----	-----17
2.2.1. Présentation de l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques : -----	-----17
2.2.2. Présentation du Laboratoire national de la santé : -----	18
2.3. Echantillonnage : -----	---19
2.3.1. Critères d'inclusion :-----	----19
2.3.2. Critère de non inclusion : -----	--19
2.4. Procédé de fabrication :-----	--19
2.4.1. Locaux : -----	----20
2.4.2. Personnels : -----	----20
2.4.3. Equipements-----	----20
2.4.4. Matières premières : -----	---21
2.4.5. Hygiène : -----	----21
2.5. Essais analytiques : -----	--21
2.5.1. Equipements et réactifs : -----	--22
2.5.1.1. Equipements : -----	22
2.5.1.2. Réactifs : -----	-22
2.5.2. Normes de références : -----	--23
2.5.3. Produits et tests : -----	---23
2.6. Essais de dissolution : -----	--30
2.6.1. Principe : -----	----30
2.6.2. Matériels, équipements et réactifs :-----	-30
2.6.2.1. Matériels : -----	-30
2.6.2.2. Equipements : -----	30

2.6.2.3. Réactifs :	-----
-30	
2.6.2.4. Normes de référence :	-----
30	
III. RESULTATS :	-----
----31	
3.1. Procédé de fabrication :	-----
31	
a. Amodiaquine :	-----
----31	
b. Artésunate :	-----
----31	
c. Mélange artésunate-amodiaquine	-----
-35	
3.2. Contrôle des produits :	-----
36	
3.2.1. Contrôle en cours de fabrication :	-----
36	
a. Artésunate :	-----
----36	
b. Amodiaquine :	-----
----36	
c. Avicel PH102 :	-----
----37	
d. Aérosil :	-----
----37	
e. Amidon de maïs :	-----
----38	
f. Stéarate de Magnésium :	-----
-38	
g. Lactose fin :	-----
----38	
3.2.2. Contrôle du produit fini (Thamasucam [®]) :	-----
39	
a. Poids moyen :	-----
----39	
b. Essais de dissolution :	-----
--40	
b.1. Répartition des résultats de dissolution par comprimé :	-----
40	
b.2. Répartition des résultats de dissolution par échantillon :	-----
--52	
b.3. Interprétation des résultats de dissolution :	-----
53	
c. Dosage :	-----
----54	
3.3. RCP du Thamasucam [®] :	-----
54	
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	-----
----57	

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS-----
----61
1. Conclusion : -----
----61
2. Recommandations : -----
--62
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----
---64
VII. FICHE SIGNALETIQUE :-----
----67
VIII. ANNEXES : -----
----68
IX. SERMENT de GALIEN : -----
----70

INTRODUCTION

Le paludisme, maladie hémolysante à accès fébriles, est l'une des endémies parasitaires la plus répandue dans le monde [1]. C'est un problème de santé publique, tant par sa mortalité que par sa morbidité [2]. Dans les pays d'endémie palustre, la maladie constitue une cause d'absentéisme scolaire et un frein potentiel au développement. La prise en charge de la maladie fait appel à différents médicaments antipaludéens qui possèdent des mécanismes d'actions différentes.

Au Mali, le paludisme a fait l'objet de nombreux travaux épidémiologiques dans la zone soudanienne et sahélienne. L'indice plasmodique varie de 10 % dans certaines régions du Sahel à 80 % au Sud (zone de savane)[3].

C'est à ce dessein que le pays avait privilégié la lutte contre la maladie en mettant l'accent sur des stratégies prioritaires comme la production locale d'antipaludiques. L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) a donc amorcé, dès sa création en 2002, la production à grande échelle de phosphate de chloroquine comprimé dosé à 100 milligrammes reconnu alors comme médicament efficace et pouvant être géographiquement et financièrement accessible pour la population.

Au cours des 20 dernières années, la principale cause de l'aggravation de la morbidité liée au paludisme a été la propagation de la résistance des parasites aux antipaludiques utilisés en monothérapie et spécifiquement la chloroquine [4].

Sur le plan international, la monothérapie devint une mauvaise approche pour le traitement du paludisme. Ainsi, suivant les recommandations de l'OMS mises en œuvre par le Programme National du Lutte contre le Paludisme au Mali (PNLP), des schémas thérapeutiques ont été adoptés dont ceux prenant en compte les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisine pour limiter la propagation des souches résistantes [5].

Dans le souci de rectifier l'élan de l'UMPP, le gouvernement de la République du Mali a initié un transfert de technologie dans le cadre d'une collaboration avec la République de Thaïlande et dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. La technologie a concerné la fabrication locale de la combinaison de principes actifs antipaludiques,

l'association « artésunate+amodiaquine » à dose fixe et en comprimé dénommé Thamasucam®.

Ce travail d'initiation à la recherche a été proposé dans le but de contribuer à l'élaboration des dossiers analytique et pharmacotechnique pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Thamasucam®.

Nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

OBJECTIFS

1- Objectif général :

Contribuer à l'élaboration de dossiers analytique et pharmacotechnique du Thamasucam®, un antipaludique à base d'artésunate et d'amodiaquine en doses fixes, à l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques.

2-Objectifs spécifiques :

- ☒ Décrire les étapes de la préparation du Thamasucam® ;
- ☒ Contrôler la qualité du produit ;
- ☒ Faire l'essai de dissolution du Thamasucam® ;
- ☒ Elaborer le Résumé des Caractéristiques du Produit.

I. GENERALITES

1.1-Etudes monographiques des produits :

1.1.1- L'artésunate :

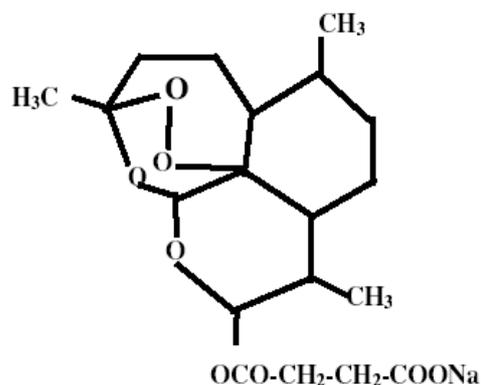


Fig1 : Structure chimique de l'artésunate

Masse moléculaire : 384,4 g

Formule brute : C₁₉H₂₈O₈

Nomenclature chimique de l'artésunate : (3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR) ;Décahydro-3,6,9-Triméthyl-3,12-epoxy-12-H-Pyrano[4,3-j]-1,2benzodioxepin-10-0L, hydrogène-succinate.

Le dérivé naturel provient de l'artémisinine qui est extrait de l'artémisia annua (QUINGHAOSU) est une plante de la famille des Asteraceae utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle chinoise et faisant partie de leur pharmacopée depuis plus de 2000 ans. Il a fallu les travaux des chercheurs chinois pour connaître la molécule mère après isolement en 1971.

En synthèse, c'est un dérivé hémisuccinate de dihydroarthémisinine, elle-même obtenue par réduction de l'artémisinine, un endoperoxyde de sesquiterpène lactone d'une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise connue sous le nom d'armoise annuelle (*Artémisia annua*). Moins toxique, l'artésunate est actif sur le plasmodium falciparum pour lequel il n'y a pas de résistance décrite.

a-Propriétés physico-chimiques :

L'artésunate se présente sous forme de poudre cristalline de type aiguille, blanche sans odeur, légèrement amère, très soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone, peu soluble dans le méthanol et l'alcool, pratiquement insoluble dans l'eau.

b-Propriétés pharmacologiques :

Largement disponible en Asie du sud-est, en Chine, en Thaïlande et commercialisé en Afrique francophone. Il a été mis sur le marché en 1996.

Absorption :

Après administration orale, l'absorption orale est rapide et suivie d'une transformation majeure en dihydroartémisinine (DHA). Il est résorbé par la muqueuse digestive de façon rapide, mais incomplète. La concentration maximale étant atteinte en moins d'une heure.

Biotransformation :

L'artesunate est très rapidement transformé en dihydroartémisinine (DHA).

Élimination :

Il s'élimine rapidement de l'organisme sous forme de dihydroartémisinine. L'excrétion de l'artesunate chez l'homme n'a pas été totalement étudiée. Les données précliniques tentent à indiquer que l'artesunate est presque totalement métabolisé car, seulement moins de 1% de la dose administrée est éliminé par les urines et la bile et retrouvé sous forme inchangée.

Mécanisme d'action :

Il n'est pas encore parfaitement connu. L'artesunate possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour les parasites avec entre autre des modifications de la membrane nucléaire et du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse des protéines (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypo xanthine).

Résistance :

Il n'existe pas de résistance décrite à l'artesunate.

Indications :

L'artesunate est indiqué dans le traitement des accès de paludisme grave à plasmodium falciparum, des accès de paludisme résistant aux autres traitements anti palustre.

Contres indications :

Il est contre indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse.

Effets indésirables :

L'artésunate peut entraîner une baisse du taux de réticulocytes, des leucocytes et aussi une élévation des transaminases au niveau sérique.

Biodisponibilité :

La biodisponibilité relative de l'artésunate est bonne soit environ 82 pour-cent. Après administration orale de 2mg/kg d'artésunate, le temps de demi-vie nécessaire pour diminuer la parasitémie de moitié étant environ de 6 heures et 24 heures pour la baisse sensible de la température.

Cependant, le taux de recrudescence est élevé lorsque le médicament est utilisé en monothérapie. Ce taux est fonction de la dose administrée, de la durée du traitement et de la gravité de la maladie. En effet, des taux de recrudescence beaucoup trop élevés ont été constatés après un traitement de moins de sept jours.

Toxicité :

La toxicité du produit est faible chez l'homme.

- *Chez l'homme :*

Des études prospectives sur plus de 10.000 patients, l'utilisation de l'artésunate chez plusieurs millions de malades, comprenant la pharmacovigilance pour plus de 4600 patients, n'ont pas montré d'effets secondaires graves. Les plus couramment signalés à la suite de l'utilisation de ces médicaments sont des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, des vomissements et parfois des diarrhées.

- *Chez les animaux :*

La toxicité du produit se manifeste chez le rat et la souris après administration répétée de doses supérieures ou égales à 50 et 82,5 mg/kg/jour respectivement, soit 12,5 et 20,6 fois la dose thérapeutique proposée chez l'homme.

Dans les deux espèces, la toxicité se traduit par la réduction de la moelle osseuse : hypoplasie des populations myéloïdes et érythrocytes avec une certaine régénération aux doses plus faibles, comme le montre l'augmentation des réticulocytes qui s'effondrent ensuite aux doses très toxiques ; On note également des lésions hépatiques et rénales (chez le rat), associées à une hypoplasie lymphoïde chez le chien uniquement (diminution des lymphocytes circulants).

Pharmacotoxicologie :

Aux doses très élevées administrées chez le Rat et la Souris, l'artésunate induit une dépression de toutes les grandes fonctions de l'organisme (appareil gastro-intestinal, respiratoire et cardio-vasculaire). Généralement après une administration intraveineuse de doses dépassant 300 mg/kg, soit un équivalent d'environ 75 fois la dose recommandée dans la pratique clinique. Ainsi, la fonction rénale paraît modifiée à des doses relativement plus faibles (à partir de 12 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,024 mg / mn d'artésunate pendant 1 Heure chez le rat.

DL50 de l'Artésunate :

La DL₅₀ de l'Artésunate est la dose minimum d'Artésunate pouvant entraîner la mort de la moitié des animaux à l'épreuve.

Selon les données de SIMEON et CHCHATRE la toxicité aigue de l'Artésunate est faible. Ainsi, sa DL50 chez l'homme est d'environ 1150 mg / kg.

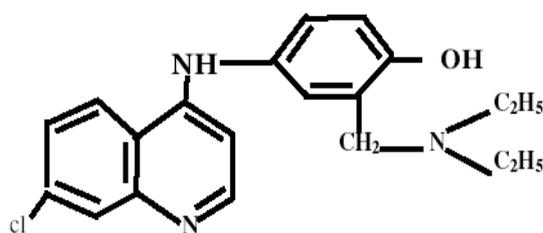
Posologie recommandée pour le traitement curatif :

☼ 1^{er} jour : 4 mg/kg/24h,

☼ 2^{ième} jour au 5^{ième} : 2 mg/kg/24h ; (soit pour un adulte de 50 kg, une dose totale de 600mg.

1.1.2-L'amodiaquine hydrochloride :

dichlorohydrate dihydraté de (diéthylaminométhyl-3, hydroxy-4, aniline-4, Chloro-7, quinoléine.



Amodiaquine

Fig2 : Structure chimique de l'amodiaquine (OMS 1984)

L'amodiaquine est un antipaludique dont la synthèse a été réalisée au cours de la deuxième guerre mondiale, dans les laboratoires de recherche de

PARKE, DAVIS, et COMPANY à DETROIT, MICH (ETAS UNITS d'AMERIQUE).

a-Propriétés physico-chimiques :

L'amodiaquine est une amino-4 quinoléïne, la (diéthylamino-méthyl-3hydroxy-4 anilino)-4 chloro-7quinoléïne ou (α -diéthylamino-o-crésol)-4 chloro-7 quinoléïne qui est préparée à partir de la chloro-7,4 quinoléïne et de l'acétamide-4 de l' α diéthylamino-o-crésol.

L'amodiaquine est une poudre jaune, très pâle, inodore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Le dichlorhydrate d'amodiaquine est facilement soluble dans l'eau et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther. Elle existe sous forme de sel de chlorure et présente une structure et une action antipaludique semblables à celles de la chloroquine. Elle possède des propriétés antipyrétique, anti-inflammatoire et est active sur certaines souches chloroquino-résistantes.

Au cours d'une analyse systématique sur le traitement du paludisme à plasmodium falciparum non compliqué, elle s'est avérée sensiblement plus efficace que la chloroquine sur l'aspect réduction de la parasitémie, permettant ainsi une récupération clinique plus rapide.

b-Propriétés pharmacologiques :

Absorption :

L'amodiaquine est absorbée dans les mêmes proportions que la chloroquine. Après administration orale, l'amodiaquine est rapidement absorbée et transformée en son principal métabolite actif, le déséthylamodiaquine.

Distribution :

Le produit est largement distribué dans l'organisme et la concentration maximale dans les érythrocytes sains est deux fois supérieure à celle obtenue avec la même quantité de chloroquine.

Biotransformation :

L'amodiaquine est rapidement et complètement métabolisée, 2 heures après une prise orale. On ne retrouve dans le sang que des métabolites dont le principal est le mono-diéthylène-amodiaquine qui serait responsable de l'activité schizonticide.

In vivo, une prise unique par voie orale de 0,6 g d'amodiaquine base donne en deux heures, un pic plasmatique de 240 $\mu\text{g} / \text{l}$.

Elimination :

Seul un faible pourcentage d'amodiaquine (environ 2 %) est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action précis est imparfaitement connu mais analogue à celui de la quinine.

Nature des effets :

Elle a une activité schizonticide sur le plasmodium falciparum (dont les souches chloroquino-résistantes), vivax, ovalé, malariae.

Résistance :

L'expérience clinique ne confirme pas une résistance fréquente des plasmodiums à l'amodiaquine.

Indications :

L'amodiaquine est prescrite dans le traitement du paludisme. Elle possède également une activité sur de nombreuses souches.

Toxicité :

La crainte de sa toxicité hématologique et hépatique observée en prophylaxie limite son utilisation dans certaines indications. L'amodiaquine est également utilisée dans l'accès amibien du foie et dans les giardioses intestinales.

- Chez l'homme :

Tableau N°I: Toxicité tissulaire chez l'homme

Tissus et organes	Microgramme de médicament/kg de tissu
Plasma	0,14
Cerveau	31
Cœur	59
Foie	550
Poumon	87
Rate	119
Rein	60

Les concentrations de l'amodiaquine sont plus élevées dans les tissus et les érythrocytes que dans le plasma sanguin où elles peuvent toutefois atteindre

un niveau élevé. Ainsi, on a pu déterminer la présence d'amodiaquine dans les leucocytes, 23 jours après son administration.

L'amodiaquine à l'instar des autres amino-4 quinoléines présente l'avantage de ne pouvoir donner lieu qu'à une coloration insignifiante ou nulle des téguments.

- *Chez les animaux :*

L'amodiaquine est quantitativement transformée dans le corps de l'animal et au cours des 24 heures qui suivent immédiatement l'ingestion ; le Chien par exemple n'excrète par voie urinaire que le 1 pour cent d'une dose orale unique : le produit est lentement éliminé par l'organisme lorsqu'on cesse de l'administrer.

Tableau N°II : concentrations de l'amodiaquine dans le plasma et les érythrocytes du Singe et du Chien en fonction du temps.

Nombre d'heures Après Administration	Concentration en milligramme par litre			
	Chien		Singe	
	Plasma	Erythrocytes	Plasma	Erythrocytes
1	665	860	–	–
2	–	–	620	226
3	215	914	–	–
4	–	–	295	273
5	195	290	–	–
6	–	–	320	580
7	114	282	–	–
24	39	–	41	135
48	–	–	29	13

Intoxication aigue :

L'amodiaquine présente à peu près les mêmes signes d'intoxication aigue chez le rat et la souris à des doses assez voisines.

Chez le chien, des modifications cardiovasculaires et respiratoires ont été étudiées sur cinq animaux qui reçurent une dose de penthiobarbital : l'injection de 8 à 15 mg/kg chez l'animal à raison de 15 mg / kg et par heure, provoque

l'apparition d'un rythme cardiaque bigéminé avec retour intermittent au rythme normal ; l'un des animaux a présenté une fibrillation ventriculaire sans aucun signe d'effet inotrope négatif sur le myocarde.

Chez les Chiens non anesthésiés, des injections intraveineuses de 20 à 30 mg/kg ont permis d'observer parfois des convulsions. La mort survenait habituellement par paralysie de l'appareil respiratoire.

Intoxication chronique :

- ☒ L'administration quotidienne au Chien d'une dose de 40 mg d'amodiaquine par kg et par jour est tolérable.
- ☒ La tolérance chez le Singe peut atteindre 25 à 40 mg d'amodiaquine par kg et par jour sans que l'on constate une perte de poids anormale ou l'apparition de symptômes gastro-intestinaux.
- ☒ Chez le Rat, on observe le même effet en 2-4 semaines en administrant 60 mg/kg/jour ou en 6-12 semaines avec 30 mg/ kg/jour. Il faut par contre un régime comportant 0,2% d'amodiaquine, soit au total 200 à 300mg/kg/jour pour provoquer la mort du Rat en 6 à 42 semaines.

Le tableau pathologique résultant de l'administration répétée de l'amodiaquine chez le Chien et le Singe se caractérise par la lipidose du tissu réticulo-endothéliale du foie et de la rate et par une tuméfaction trouble et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium prismatique. Chez le Rat, on constate une nécrose du foie.

En prenant comme critère de toxicité la perte de poids et la mort, on a constaté que l'amodiaquine est quatre fois plus toxique que la quinine chez la souris et cinq (5) fois plus toxique chez le rat.

De sa synthèse à ce jour, l'amodiaquine n'a fait l'objet que d'un emploi restreint pour combattre les différentes souches de paludisme chez l'homme. Son administration par la voie orale est de règle et semble être très efficace.

Depuis les études de SIMEON et CHCHATRE (1947 ; Indian Med .Gaz. 82, 255), la plus part des auteurs ont admis que 10 mg/kg constituaient la dose minimum nécessaire à l'obtention de résultats satisfaisants. La dose totale administrée varie donc généralement entre 0,4 et 0,6 g pour les adultes[14].

En ce qui concerne le schéma d'administration, on obtient les meilleurs résultats avec des doses uniques qui amènent un arrêt plus précoce des

attaques aiguës et comportent un taux de rechute inférieur et donc le contrôle plus facile de son administration surtout dans les régions rurales.

Durant leurs observations, la plus part des auteurs n'ont constaté aucune réaction durable due à la toxicité de l'amodiaquine.

Les symptômes éventuellement observés ont été de type nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, ténésmes, palpitations, syncopes et sans séquelles dans aucun des cas.

Dans l'expérience de CHAUDHURI et CHAKRAVART (1948 ; Indian J. Malarial. 2, 115), la dose unique de 10 comprimés (0,5 g d'amodiaquine base) a été tolérée. Or pour certains jeunes d'un poids peu élevé, cette dose représente 20 mg / kg, ce qui est égale au double de la dose optimale fixée par SIMEONS et CHCHATRE [14].

Prévision sur la toxicité :

Vers les années 1980, l'amodiaquine était conseillée à titre prophylactique dans les zones endémiques à chloroquino-résistance modérée.

Cependant, plusieurs cas de toxicité grave (hépatites, agranulocytoses) ont été rapportés mais jamais de son emploi ponctuel en dose thérapeutique. Pour cette raison, l'amodiaquine n'est plus conseillée aujourd'hui pour la chimioprophylaxie du paludisme.

De cette étude rapide et schématique, nous pouvons conclure que l'amodiaquine est un médicament suppressif et excellent schizonticide. Le traitement avec une dose unique de 0,5 à 0,6 g paraît être efficace, en particulier pour les populations semi immunes.

Pharmacotoxicologie :

Aucun programme standard de toxicopharmacologie n'a été mené sur l'amodiaquine ; seules certaines études spécifiques ont été reconduites rétrospectivement pour expliquer les effets indésirables observés chez l'homme, notamment après administration du médicament pour la prévention du paludisme.

DL₅₀ de l'amodiaquine :**Tableau N°III :** DL₅₀ de l'amodiaquine chez le Chien, le Rat et la Souris.

Animaux	Voies d'administrations	DL ₅₀ en mg/kg
Souris	Orale	550
Souris	Intra péritonéale	225
Rat	Orale	380
Rat	Intraveineuse	19
Chien	Orale	75-100
Chien	Intraveineuse (rapide)	12
Chien	Intraveineuse (5 mg/Kg/H)	30

1.2-DL₅₀ de la combinaison «artésunate + amodiaquine» :

On peut distinguer plusieurs méthodes de détermination de la DL₅₀ :

1.2.1-Méthode de DRAGSTEDT ET LANG :**a- Principe :**

- ☛ Tout animal ayant survécu à une dose donnée, aurait survécu à toute dose inférieure à celle-ci si elle lui avait été injectée ;
- ☛ Tout animal ayant succombé à une dose déterminé aurait succombé à n'importe laquelle des doses supérieures à celle-ci, si elle lui avait été injectée.

b- Manipulation :

On peut pour chaque dose de la substance, totaliser tous les morts déjà observés aux doses inférieures et tous vivants encore observés aux doses supérieures.

Elles permettent donc de calculer le pourcentage de mortalité à chaque dose sur un plus grand nombre d'animaux ayant reçu cette dose. On trace ensuite la courbe représentative des pourcentages de mortalité en fonction de la dose. Si au voisinage de la DL₅₀, la courbe est une droite, on pourra déterminer ce point d'après l'équation de la courbe en utilisant la formule suivante :

$$DL_{50} = \frac{50(X_2 - X_1) + X_1Y_2 - Y_1X_2}{Y_2 - Y_1}$$

X₂= dose supérieur encadrant la DL₅₀

X1= dose inférieure encadrant la DL50

Y1= pourcentage de mortalité correspondant à X1

Y2= pourcentage de mortalité correspondant à X2

1.2.2- Méthode de KABER et BEHRENS :

a-Principe :

On administre des doses croissantes de la CTA (Artésunate + amodiaquine) à des lots de six souris de masses uniformes 20 ± 2 grammes :

- ☉ La dose administrée est exprimée en mg/kg de masse corporelle ;
- ☉ La différence entre les doses voisines doit être croissante ;
- ☉ Pour chaque lot, on note le pourcentage dans l'heure qui suit ou au bout du temps imparti.

La DL₅₀ est donc obtenue par la formule suivante :

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{S(a . b)}{n}$$

DL100 : plus petite dose tuant tous animaux ;

a : Moyenne de la somme des morts à deux doses consécutives ;

b : Différence entre deux doses consécutives ;

n : Nombre d'animaux utilisés par lot.

b-Manipulation :

- ☉ Choisir chaque animal par pesée à 20 ± 2 grammes ;
- ☉ Administrer un volume correspondant de solution ;
- ☉ Après chaque administration, marquer l'animal suivant le code indiqué ;
- ☉ Suivre le comportement des animaux et noter les symptômes observés ;
- ☉ Relever le nombre de morts au bout du temps imparti.

1.2.3- Méthode de WILCOXON (DUPONT, 1970) :

a- Principe :

Elle consiste à la détermination de la DL₅₀ suite à une administration unique par une voie déterminée des doses croissantes d'une substance à déterminer, la dose qui tue 50 % des animaux en expérience.

b- Manipulation :

Dans un tableau à six (6) colonnes, on note les valeurs suivantes :

- ☉ Première colonne (di) : données expérimentales
- ☉ Deuxième colonne (ri/ni)

- ⊕ Troisième colonne : Pourcentage de réponse ($100p_i$) correspondant à chaque dose
- ⊕ Quatrième colonne : Les pourcentages théoriques ($100p_i$) lus sur la droite tracée, pour chaque dose testée
- ⊕ Cinquième colonne : inscrire la différence entre les pourcentages observés et théoriques
- ⊕ Sixième colonne : Noter la contribution au X_2 qui peut être calculée par la formule :

$$X_2 = \frac{(P_i - p_i)^2}{p_i(1 - p_i)}$$

II. METHODOLOGIE

2.1- Type d'étude :

Le travail est une étude prospective et transversale sur la production et la détermination des spécifications pour le contrôle de qualité du Thamasucam®, un anti paludique à base d'artésunate et d'amodiaquine en doses fixes au Mali.

2.2- Cadre de l'étude :

Depuis la libéralisation du marché pharmaceutique au Mali en 1990, l'UMPP est confrontée à des difficultés multiformes qui compromettent sa capacité de mettre à la disposition des populations des médicaments essentiels de première nécessité et avoir une production qui puisse rehausser le niveau des ressources propres. Le retrait de la chloroquine de la liste nationale des médicaments essentiels (LNME), un médicament anti paludique de choix et qui constituait un chiffre d'affaire non négligeable est venu aggraver la situation. Dans le but de pallier à ces difficultés, la Direction de l'usine a initié un plan de sortie de crise reposant en partie sur un transfert de technologie entre le Mali et la Thaïlande en matière de fabrication de médicaments génériques. C'est ainsi que des essais ont été entrepris entre le 02 et le 15 avril 2007 sur la fabrication du Thamasucam. Cet anti paludique, répondant à la politique pharmaceutique nationale pour la prise en charge du paludisme devrait contribuer à relancer le développement de l'usine et atténuer le déficit financier intervenu.

Pour atteindre cet objectif, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu dans la production et le contrôle en vue d'élaborer les dossiers nécessaires pour la demande d'AMM du nouveau produit.

Notre étude, se situant dans ce cadre, a été réalisée à l'UMPP, entre la chaîne des comprimés et le laboratoire de contrôle de qualité ; les essais de dissolution in vitro ont été effectués au Laboratoire National de la Santé (LNS).

2.2.1- Présentation de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques :

Située sur le côté Est de la ville de Bamako dans la zone industrielle sur la route de Sotuba, l'UMPP s'étend sur une superficie de 2 ha 393, avec une surface bâtie de 9024 m².

Elle a été fondée en 1983 grâce à la coopération sino-malienne et a connu plusieurs statuts juridiques :

- ☒ Division production de la défunte officine Malienne de pharmacie de 1983 à 1984 ;
- ☒ Cogestion sino- malienne à partir d'octobre 1984 accordant une certaine autonomie de gestion ;
- ☒ Adoption de la loi de création et du décret fixant les statuts de l'UMPP en 1989 ;
- ☒ Mise en place du conseil d'administration de l'UMPP en 1993 ;
- ☒ Adoption par le parlement en 1999 de la loi autorisant l'ouverture du capital aux partenaires privés ;
- ☒ Fin de la cogestion et mise en place d'une direction intérimaire en 2003 ;
- ☒ 2006 à 2007, échec des processus de privatisation de l'UMPP.

L'UMPP est une société d'état à caractère industriel et commercial qui produit divers formes pharmaceutiques (sirops, pommades, comprimés dragées) sur trois chaînes de production avec une gamme de produits présentés en dénomination commune internationale (DCI). Quatre chaînes sont à l'arrêt (injectables, antibiotiques, SRO, solutés massifs).

Elle dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité pouvant effectuer une série d'analyse telle :

- ☒ Contrôle physico-chimique ;
- ☒ Contrôle bactériologique ;
- ☒ Test de pyrogène sur des lapins ;
- ☒ Contrôle de toxicité sur toutes matières premières entrant et sur tous les produits finis sortant de l'usine.

L'organisation administrative de l'UMPP est structurée autour d'une Direction Générale à laquelle sont rattachées six (6) divisions et plusieurs services. L'UMPP a pour mission, la fabrication et la vente de produits pharmaceutiques essentiels de qualité accessibles à tous pour la promotion de la santé du peuple Malien et de l'Afrique en général.

2.2.2-Présentation du Laboratoire National de la Santé :

En juin 1990, le Laboratoire National de la Santé (L.N.S) a été créé par Ordonnance N° 90-34/ P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (D.N.S.P).

Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché à la D.N.S.P, l'analyse de la situation du L.N.S a permis de déceler les préjudices causés à son dynamisme.

Afin de remédier à ces difficultés et contraintes, le gouvernement a décidé de l'ériger en Etablissement Public à caractère Scientifique et technologique (E.P.S.T)

Ainsi, l'ordonnance N° 00- 40 / P - RM du 20 septembre 2000 érige le L.N.S en E.P.S.T et le décret N° 586 / P – RM du 23 novembre 2000 en fixe l'organisation et les modalités de fonctionnement.

Le laboratoire national de la santé a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, aliments boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales.

A ce titre, il est chargé de :

- ☒ donner son avis technique pour l'autorisation de l'usage de tout produit, médicament, aliment ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire;
- ☒ participer à la formation universitaire et post-universitaire ;
- ☒ entreprendre des activités de recherches scientifiques et techniques.

2.3- Echantillonnage :

Notre étude porte sur une quantité donnée de matières premières nécessaires pour la fabrication du Thamasucam® et le lot unique de dix mille (10.000) comprimés qui est produit.

2.3.1- Critères d'inclusion :

Etaient ciblés dans notre étude, le lot unique de rang N des 10.000 comprimés de Thamasucam® de même que les matières premières des principes actifs et des excipients ayant servi à leur préparation.

2.3.2- Critères de non inclusion :

Etaient exclus, les comprimés de Thamasucam® de lot inférieur ou supérieur au rang N et leurs matières premières.

2.4- Procédés de fabrication :

Les procédés ont été mis en œuvre et réalisés au niveau de la chaîne des comprimés. Des dispositions nécessaires ont été prises pour l'adaptation et

l'amélioration de l'environnement conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

2.4.1- Locaux :

La situation, la conception, la constitution des bâtiments et des installations ont été revues en fonction de la nature des opérations. La prévision des risques d'erreur, le nettoyage et l'entretien efficace ont été de mise en vue d'éviter les contaminations croisées).

Ils ont été repartis en 4 zones :

- ☒ Production ;
- ☒ Contrôle de qualité du médicament.
- ☒ Stockage ;
- ☒ Repos et restauration. Cette zone est mise en quarantaine.

2.4.2- Personnel :

Ce transfert de technologie a nécessité la formation du personnel et de tout agent dont les activités pouvaient influencer sur la qualité du médicament.

Outre la formation de base sur les techniques de fabrication et le contrôle analytique, la formation continue du personnel était assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée.

2.4.3- Equipements :

Des équipements adaptés ont été exigés.

Pour la fabrication de l'artésunate :

- ☒ Mélangeur électrique des matières sèches ;
- ☒ Tamis en nylon (taille des mailles 60 # ; 40 #) ;
- ☒ Plateau pour Tamisage pour l'étagage des granulés ;
- ☒ Comprimeuse (poinçons 7P-19) ;
- ☒ Blistéreuse (LSB-W-1/QLYJ-001-19) ;
- ☒ Balance électronique.

Pour la fabrication de l'amodiaquine :

- ☒ Mélangeur électrique ;
- ☒ Granuleuse vibratoire électrique de type Y- K- 160 ;
- ☒ Bécher gradué 500 ml ;
- ☒ Cylindre gradué 500 ml ;
- ☒ Agitateur électrique ;
- ☒ Plateau Métallique pour étagage des granulés ;

- ☒ Séchoir électrique ;
- ☒ Tamis en Nylon (taille des mailles 14 #) ;
- ☒ Tamis en plomb (maille : 10 # ; 30 #)
- ☒ Balance Electrique électrique ;
- ☒ Cuve à eau pour préparation ;
- ☒ Comprimeuse à 19 poinçons (7P-19) ;
- ☒ Blistereuse (LSB-W-1/Q LYJ-001-19).

Pour la forme bicouche du produit fini Thamasucam® :

- ☒ Machines de compression (12 poinçons, 12 mm).

2.4.4- Matières premières :

La production en quantité et en qualité du Thamasucam® étant aussi fonction de la disponibilité et de la qualité des matières premières, certaines précautions ont été prises :

- ☒ Elaboration de procédures standardisées pour l'approvisionnement, la réception et l'utilisation ;
- ☒ Contrôle interne de chaque lot par le laboratoire de l'usine qui devrait se prononcer pour son utilisation ou non dans la production.

La matière première de l'artésunate a été rendue disponible en provenance du Vietnam et fabriquée par « currently Abbott Laboratories » de Knoll en Suisse. Celle de l'amodiaquine provenait de l'Inde et fabriquée par « Ipca Laboratories Ltd. ». Les matières premières des excipients ont été fournies par l'équipe thaïlandaise : l'Avicel PH 102, l'Explotab AC –DT (solution), le stéarate de magnésium, le lactose fin, l'amidon de maïs ; L'aérosil provenait d'une firme allemande.

Pour le conditionnement final, une matière PVC standard pour comprimés médicamenteux a servi à la confection des plaquettes thermoformées.

2.4.5- Hygiène :

Les normes rigoureuses d'hygiène et de propriété ont été respectées tout au long du processus de fabrication du médicament et s'appliquaient au personnel, aux locaux, aux matériels et appareils, aux matières premières, aux excipients, aux produits de nettoyage et de désinfection et à tout ce qui pouvait être une source de contamination du produit fini.

2.5- Essais analytiques :

Les méthodes d'analyses sont celles de la Pharmacopée internationale, de la Pharmacopée Américaine, de la Pharmacopée Chinoise et des guides de l'OMS. Certaines spécifications (masse moyenne) se rapportent aux procédures et normes internes du laboratoire de l'UMPP.

2.5.1- Equipements et réactifs :

2.5.1.1- Equipements :

- ☒ Spectrophotomètre UV visible
- ☒ HPLC
- ☒ Balance électrique
- ☒ Distillateur
- ☒ Dissolu test ERWEKA DT 700
- ☒ pH-mètre
- ☒ Bain marie

2.5.1.2- Réactifs :

- ☒ Acétonitrile pour HPLC (CH_3CN)
- ☒ Acide acétique glacial (CH_3COOH)
- ☒ Acide chlorhydrique (HCL)
- ☒ Acide sulfurique (H_2SO_4)
- ☒ Acide perchlorique (HClO_4)
- ☒ Acide nitrique (HNO_3)
- ☒ Ethanol absolu ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)
- ☒ Méthanol pour HPLC (CH_3OH)
- ☒ Potassium dihydrogène phosphate (KH_2PO_4)
- ☒ Acide orthophosphorique (H_3PO_4)
- ☒ Eau pour HPLC (H_2O)
- ☒ Bichromate de potassium ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)
- ☒ Sulfate de cérium ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$)
- ☒ Ferri sulfate d'ammonium ($\text{Fe}(\text{SO}_4)_2(\text{NH}_4)_2$)
- ☒ Hydroxyde de sodium (NaOH)
- ☒ Acide hydrofluoridrique (HF)
- ☒ Anhydride acétique ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$)
- ☒ Molybdate d'amonium ($(\text{NH}_4)_6\text{MO}_7\text{O}_{24}4\text{H}_2\text{O}$)
- ☒ Solution Karl fisher (A et B)
- ☒ Ferro sulfate d'ammonium $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$

- ☼ O-phénanthroline ($C_{12}H_8N_2H_2O$)
- ☼ Thiocyanate d'ammonium (NH_4CNS)
- ☼ O-tolidine ($H_2NC_6H_3(CH_3)C_6H_3(CH_3)NH_2$)
- ☼ Chlorure de baryum ($BaCl_2$)
- ☼ Amonium cérium (IV) sulfate hydraté ($(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 2H_2O$)

2.5.2- Normes de référence :

Les méthodes d'analyses sont celles de la :

- ☼ Pharmacopée internationale,
- ☼ pharmacopée Américaine,
- ☼ Pharmacopée Chinoise et de
- ☼ OMS.

Les spécifications des masses moyennes sont fixées par le laboratoire.

2.5.3-Produits et tests :

Durant tout le processus de fabrication du Thamasucam®, les principes actifs et excipients ont été soumis à des essais analytiques conformément aux normes des pharmacopées Internationale, Américaine et Chinoise.

a-Artésunate :

Les tests de stabilité ont été effectués en temps normal conformément aux exigences de l'OMS. Au cours de la préparation de l'artésunate, un certain nombre de paramètres ont été contrôlés et approuvés conformes aux normes exigées.

☼ Acidité et Alcalinité :

Elles sont réalisées à l'aide d'un pH-mètre. Le pH est déterminé sur une solution d'artésunate à 1% (m/v).

Normes : $3,0 < pH > 5,0$.

☼ Métaux lourds :

L'essai est porté sur une solution préparée à partir d'une prise d'essai de 1,0 g.

Normes : $< 20 \text{ mg/g}$.

☼ Résidus de calcination :

Le pourcentage en résidus est obtenu après la calcination de l'artésunate selon les exigences de la pharmacopée internationale. Norme : $< 0,1\%$

☼ Teneur en eau :

Elle est déterminée par la méthode « **Karl fischer** » en utilisant 2g d'artésunate.

Normes : $\leq 5\text{mg/g}$.

☒ Dosage:

Pour le dosage de l'artésunate, on applique l'une ou l'autre des deux méthodes (A ou B) de la pharmacopée internationale.

Méthode A : Ce procédé passe par la méthode HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance) en utilisant une colonne de type stainless steel (12,5 cm x 3 mm) contenant la phase stationnaire A (5 μm), et comme phase mobile un mélange à volume égale d'acétonitrile R et du tampon pH 3,0 (dissoudre 1,36 g de potassium hydrogène-phosphate R dans 1000 ml d'eau et ajuster le pH à 3,0 avec de l'acide phosphorique (2 1440 g/L). Préparer les solutions suivantes dans l'acétonitrile R.

- Solution (A) 4,0 mg d'artésunate par ml.
- Solution (B) 4,0 mg d'artésunate RS (substance de référence) par ml.
- Pour la solution (C), diluer la solution A pour obtenir une concentration équivalente à 0,04 mg d'artésunate par ml.
- Opérer avec un débit de 0,6 ml par minute, maintenir la température de la colonne.
- A 30°C et utiliser un détecteur UV fixé à une longueur d'onde de 216 nm.
- Injecter alternativement 20 μl de chacune des solutions A et B.
- Mesurer la surface du pic obtenu avec la solution A et calculer ainsi le pourcentage du contenu en C₁₉H₂₈O₈ par rapport à la substance desséchée.

Méthode B: Dissoudre environ 0,25 g d'artésunate exactement pesé ; dans 25 ml d'éthanol neutralisé et titrer avec la solution d'hydroxyde de sodium (0,05 mol/l) et utiliser comme indicateur deux (2) gouttes de phénolphthaleine/éthanol. Chaque ml de la solution d'hydroxyde de sodium est l'équivalent de 19,22 mg de C₁₉H₂₈O₈.

Il a été effectué par la Méthode « A » de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Ph. Int.). L'artésunate ne contient pas moins de 96,0% et pas plus de 102,2% de C₁₉H₂₈O₈.

b-Amodiaquine hydrochloride :

Des tests de stabilité ont été effectués en temps normal conformément aux exigences de l'OMS. Au cours de la préparation du Thamasucam, un certain nombre de paramètres ont été contrôlés et approuvés conformes aux normes exigées. Pour le chlorhydrate d'amodiaquine ; Ils sont suffisamment contrôlés par les spécifications de qualité qui sont de l'USP.

☒ Acidité et alcalinité :

Il Est réalisé par la détermination pH (pureté chromatographique) d'une solution d'amodiaquine et le résultat observé est Conforme aux normes de l'USP.

☒ Résidus de calcination:

Le pourcentage en résidus observés après la calcination de l'amodiaquine selon les exigences de l'USP. Norme : < 0,2%

☒ Teneur en eau :

Elle est réalisée par suite de La dessiccation d'une prise d'essai d'amodiaquine, conformément aux normes exigées. Norme : (>8% et <9%).

☒ Dosage :

Elle a été effectuée par la méthode de spectrophotométrie en UV visible sur une prise d'essai de poudre correspondant à 20 comprimés Pulvérisés. La quantité d'amodiaquine hydrochloride ($C_{20}H_{22}CLN_3O.2HCL.2H_2O$) obtenue à la fin du dosage est équivalente à pas moins de 93,0 % et pas plus que 107,0 pour cent de la quantité étiquetée d'amodiaquine base ($C_{20}H_{22}CLN_3O$), selon les normes de l'USP.

c-Avicel pH102 (cellulose microcristalline) :

La cellulose microcristalline a été soumise à des essais analytiques conformément aux normes de références exigées par l'OMS et l'USP ; (USP 20 ; NF15 ; p1218). Au cours de ces contrôles, un certain nombre de paramètres ont été déterminés.

☒ Résidus de calcination (218):

Une petite quantité de substance (Avicel) a été soumise à une incinération pour la détermination de sa teneur en résidu dont la norme a été fixée par l'OMS. Norme : < 0,1%.

☒ Perte à la dessiccation :

L'essai a été réalisé par un Séchoir réglé à la température de 105°C et permet d'observer la différence de poids observée, dont la norme a été fixée par l'OMS. Norme : < 5,0%.

☩ Dosage :

Elle a été réalisée à la suite d'une extraction de la substance active (Avicel) conformément aux normes de l'USP. La solution de cellulose microcristalline obtenue ne contient pas moins de 97,0 pour cent et plus de 102,0 pour cent de cellulose.

d-Lactose fin :

Au cours de la fabrication du Thamasucam, des tests de stabilité ont été effectués en temps normal conformément aux exigences de l'OMS. Un certain nombre de paramètres ont été déterminés.

☩ Perte à la dessiccation :

L'essai a été réalisé par un Séchoir réglé à la température de 80°C et permet d'observer la différence de poids observée, dont la norme a été fixée par l'OMS. Norme : (> 0,5 % et < 1,0 %).

☩ Limpidité et coloration :

Le Lactose fin, Selon la pharmacopée internationale présente des propriétés tel que sa limpidité et une coloration (blanche) répondants aux normes de l'OMS pour la fabrication du Thamasucam.

☩ Métaux lourds:

Ils ont été déterminé sur une prise d'essai de 4g de lactose fin dissous dans 20 ml d'eau chaude ; Norme : < 5µg.

☩ Protéines:

Le lactose fin doit être très riche en protéines naturelles utiles pour l'organisme.

e-Amidon de maïs :

Au cours de la fabrication du Thamasucam, des tests de stabilité ont été effectués en temps normal conformément aux normes de la pharmacopée Américaine et aux exigences de l'OMS. On a déterminé un certain nombre de paramètres dont :

☼ Caractéristiques botaniques :

Ce paramètre a été déterminé pour satisfaire aux exigences de l'OMS dans l'utilisation de l'amidon de maïs pour la fabrication du Thamasucam. Norme : Granules 35 µm de diamètre et ayant généralement une crevasse centrale circulaire ou à plusieurs rayures.

☼ Limites microbiennes :

Il a été exigé dans le but de déterminer l'absence de salmonella et d'Escherichia coli.

☼ Perte à la dessiccation :

L'essai a été réalisé par un Séchoir réglé à la température de 120°C et permet d'observer la différence de poids observer, dont la norme a été fixée par l'OMS. Norme : (< 14 %).

☼ Acidité et Alcalinité :

Elles sont réalisées à l'aide d'un pH-mètre. Le pH est déterminé sur une solution d'amidon de maïs selon les normes de l'USP.

Normes : 5,5 <pH< 7,5.

Est surtout liée à la détermination du pH de la solution d'amidon de maïs (PH = 0,1

☼ Résidus calcination :

Une quantité de la substance (amidon de maïs) a été soumise à une incinération pour la détermination de sa teneur en résidu dont la norme a été fixée par l'OMS. Norme : 0,2 %.

☼ Recherche de Résidus de Fer :

C'est une réaction d'identification qui nous a conduit à la détermination du taux de fer contenu dans l'amidon de maïs, conformément aux normes de la pharmacopée Américaine et de l'OMS.

☼ Recherche de Résidus d'oxyde de Fer :

. C'est une réaction d'identification qui nous a permis de déterminer la présence d'oxyde de fer contenu dans une solution d'amidon de maïs, conformément aux exigences de l'OMS et de l'USP.

f- Stéarate de magnésium :

Au cours de la fabrication du Thamasucam, des tests de stabilité ont été effectués conformément aux normes de la pharmacopée Chinoise et aux exigences de l'OMS.

☼ Limites microbiennes :

Il a été exigé dans le but de déterminer le taux de germes aérobie, norme : $\leq 1000/g$ et de combinés total de moisissures et levure, norme : $\leq 500/g$.

☼ Perte à la dessiccation :

Elle est réalisée à l'aide d'un séchoir réglé à la température fixée par la pharmacopée Chinoise et l'OMS.

Norme : $< 5,0\%$

☼ Sulfate :

La détermination de la teneur en sulfate du stéarate de magnésium a été un facteur nécessaire lors de la fabrication du Thamasucam®.

☼ Métaux lourds :

La Recherche de la teneur en métaux lourds a été un facteur nécessaire lors de la fabrication du Thamasucam® de la pharmacopée Chinoise et de l'OMS.

☼ Fer :

C'est une réaction d'identification qui nous a conduit à la détermination du taux de fer contenu dans le stéarate de magnésium, conformément aux normes de la pharmacopée Chinoise.

☼ Dosage :

Le dosage du stéarate de magnésium est effectué sur la base de la matière sèche selon les normes indiquées par les pharmacopées et l'OMS.

Norme : $> 5,0 \%$.

g-Aérosil :

Chez le dioxyde de silice colloïdal (Aérosil), un certain nombre de paramètres ont été contrôlé et approuvés conformes tout au long de fabrication du Thamasucam® selon les normes exigées par la pharmacopée Américaine et l'OMS.

☼ Acidité et alcalinité :

Est réalisée par la détermination du pH de la solution d'Aérosil préparée.

Norme : $3,5 < \text{pH} < 5,5$.

☼ Perte à la dessiccation (731) :

L'essai a été réalisé à l'aide d'un Séchoir dont la température a été réglé à 105°C selon les indications de la pharmacopée Américaine et permet de vérifier la différence de poids, dont la norme a été fixée par l'USP (USP25).
Norme : < 2,5%.

☼ Résidus calcinés (incinération) (733) :

Une petite quantité de substance (Aérosil) a été soumise à une incinération à une température de 1000±25°C pour la détermination de sa teneur en résidu dont la norme a été fixée par l'OMS et la pharmacopée Américaine. Norme : < 2%.

☼ Dosage :

Il a été réalisé sur une prise d'essai d'environ 500mg d'Aérosil, dans un creuset en platine de poids connu incinéré à 1000 ± 25°C pendant deux heures. La norme est déterminée par la pharmacopée Américaine et l'OMS.

h-Thamasucam® comprimés :

L'aspect :

Un contrôle visuel nous a permis de déterminer l'aspect des comprimés de Thamasucam®, mais ce type de données est difficilement utilisable dans les modélisations mathématiques que nous utiliserons : Comprimé jaune – claire

Epaisseur :

Ce contrôle est effectué tout au long de la compression. Il est réalisé suite au réglage des poinçons de la machine de compression, selon la norme indiquée, Norme : 4 mm.

Poids moyenne :

Ce paramètre est déterminé à l'aide d'une balance de précision de type électronique, sur un lot de vingt (20) comprimés. N'ayant pas de référence Pharmacopée, les spécifications des poids moyennes sont fixées par le laboratoire.

Dosage du Thamasucam

Cet essai est basé sur la détermination du taux de principe actif contenue dans le médicament. Il est réalisé sur vingt (20) unités prélevées au hasard. Le dosage est effectué en deux méthodes différentes selon les principes actifs qui le constituent, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

pour l'artésunate avec une longueur d'onde (λ) de 216 nm et spectrophotométrie UV visible qui est utilisée pour le dosage de l'amodiaquine ($\lambda = 342$ nm).

2.6-Essai de dissolution du Thamasucam® :

2.6.1- Principe :

C'est la détermination du taux principe actif d'un médicament qui peut être dissout pendant un certain temps bien déterminé. Elle est réalisée in vitro à l'aide d'un appareil spécifique appelé « Dissolutest »

2.6.2-Matériels, équipements et réactifs :

2.6.2.1-Matériels :

- ✚ Bécher
- ✚ Fiole
- ✚ Cylindre
- ✚ Pipette
- ✚ Entonnoir
- ✚ Filtre
- ✚ Erlemmeyer

2.6.2.2-Equipements :

- ✚ Dissolutest (ERWEKA DT700)
- ✚ Bain marie
- ✚ Thermomètre électronique

2.6.2.3-Réactifs :

- ✚ Hydroxyde de sodium (NaOH)
- ✚ Eau distillée

2.6.2.4-Normes de référence :

La norme adaptée au cours de ces essais de dissolution est de la Pharmacopée Américaine(USP).

III. RESULTATS

3.1-Procédés de fabrication

a-Amodiaquine :

Pour la mise au point de l'amodiaquine, ont est passé par plusieurs phases dont :

Les pesées :

Tableau N°IV : Pesées des principes actifs et excipients pour la préparation de l'amodiaquine

(Principes actifs et excipients)	POIDS	
	en mg	en kg
Chlorhydrate d'Amodiaquine	200,0	2,0000
Lactose fin	44,00	0,4400
Amidon de maïs	10,00	0,1000
Gélatine (empois à 15,5 %)	9,00	0,0900
Stéarate de Magnésium	6,00	0,0600
Aérosil	5,00	0,0500
Poids total	274,0	2,7400

Granulation de l'amodiaquine :

Elle a été réalisée par la technique de la granulation humide, qui nous a permis de transformer des pulvérulents en agrégats solides de dimensions presque uniformes appelés granulés. Elle présente comme d'avantages :

- ✿ Une meilleure homogénéité et une meilleure stabilité du mélange
- ✿ Une amélioration des propriétés rhéologiques : un meilleur écoulement du granulé et une meilleure dureté des futurs comprimés
- ✿ Une amélioration de la dissolution : la porosité du granulé favorise la désagrégation

- ✿ Une plus grande aptitude à la compression et de ce fait une meilleure cohésion des comprimés.

La voie humide de granulation est la plus utilisée malgré le fait qu'elle soit plus difficile techniquement. En effet, elle permet d'obtenir des grains avec une meilleure cohésion.

Principe :

Tamiser l'amodiaquine, le lactose et l'amidon de maïs avec un Tamis 30 ; puis mélanger l'ensemble pendant 10 minutes.

Préparation de la gélatine (empois, 15,5 %) :

Ajouter 230 ml d'eau distillée dans 90g de gélatine puis mélanger pendant 15 minutes. Ensuite ajouter 350 ml d'eau distillée portée à ébullition et homogénéiser.

L'obtention des granules d'amodiaquine :

On introduit modérément l'empois de la gélatine à l'ensemble mélange (amodiaquine, lactose fin, amidon de maïs) puis mélanger pendant 10 minutes.

Passer le mélange humide à la granulation à l'aide d'un tamis en nylon de dimension 14 (mailles) ; puis au séchage.

Séchage de l'Amodiaquine

Une Etuve à circulation d'air chaud dont la température est fixée à 60°C, nous a permis d'obtenir des granules sèches. Ainsi la teneur en eau de la matière sèche ainsi obtenue doit être comprise entre 3 et 5 %, selon les normes de l'USP.

Après séchage, on y ajoute le stéarate de magnésium (lubrifiant) et mélanger pendant 10 (dix) minutes.

Calibrage du mélange sec

Cette phase nous a permis de transformer les granules secs en un pulvérulent apte à la compression. Le mélange sec ainsi obtenu est passé au tamisage à l'aide d'un tamis en Fer de dimension 10 (maille) ; afin d'obtenir

des granulés sec d'amodiaquine de dimensions plus équilibrés pour la compression.

b - Artésunate :

C'est une technique de fabrication qui se réalise seulement par la granulation par voie sèche. Elle comporte plusieurs étapes à savoir :

Les Pesées :

L'artésunate et les excipients qui entre dans la fabrication du produit fini ont été pesés à l'aide d'une balance de précision et les valeurs des résultats obtenues figurent dans le tableau ci- dessous.

Tableau N°IV : Pesées des principes actifs et pour la fabrication de l'artésunate

Principes actifs et excipients	POIDS	
	en mg	en kg
Artésunate (Principe actif)	50,00	0,5
Avicel PH 102	220,0	2,2
Explotab AC-DT (solution)	43,00	0,43
Aérosil	3,000	0,03
Stéarate de Magnésium	4,000	0,04
Poids total	320,0	3,20

La granulation :

Dans le cas de l'artésunate, elle a été réalisée par la technique de granulation appelée granulation sèche ; dont le principe est un compactage suivi de broyage ou d'un simple mélange de poudre.

Cette opération nous a permis de transformer les pulvérulents (principe actif plus excipients) en agrégats solides plus ou moins denses et poreux appelés granulés. Le but de cette phase est d'améliorer les propriétés des granulés par rapport à un simple mélange de poudres. Elle présente un certain nombre d'avantages comme :

- ✚ Une meilleure homogénéité et une meilleure stabilité du mélange ;
- ✚ Une amélioration des propriétés rhéologiques, un meilleur écoulement du granulé et une meilleure dureté des futurs comprimés ;
- ✚ Une amélioration de la dissolution : la porosité du granulé favorise la désagrégation ;
- ✚ Une plus grande aptitude à la compression et de ce fait une meilleure cohésion des comprimés.

Méthode de mélange: (Mélange à sec)

Il a été réalisé tout en tenant compte des dosages et des méthodologies recommandées dans la fabrication du Thamasucam. C'est un simple mélange de poudre d'artésunate et d'Avicel à doses déterminées pour la fabrication.

c- Mélange artésunate - amodiaquine :

Tableau N°VI : Pesées des principes actifs et excipients pour la préparation de la dose fixe d'artésunate amodiaquine.

DESIGNATIONS	DOSAGES	
	Par comprimé (en mg)	Pour 10.000 comprimés (en kg)
Artésunate	50,000	0,5000
Amodiaquine	210,00	2,1000
Lactose fin	52,500	0,5250
Amidon de Maïs	10,500	0,1050
Gélatine	9,4500	0,0945
Avicel PH 102	136,50	1,3650
Explotab	30,000	0,3000
Aérosil	7,0000	0,0700
Stéarate de Magnésium	7,5000	0,0750
Poids total	513,45	5,1345

Dans un Mélangeur de type électrique, on introduit 0,50 kg d'Artésunate et 2,20 kg d'Avicel ; l'ensemble est mélangé pendant 10 mn (minutes). On y ajoute 2,10 kg d'amodiaquine (en granulés sec), l'ensemble est mélangé pendant 10 mn (minutes). Sur le mélange ainsi obtenu, additionner 0,30 kg d'AC-DT solution (Explotab), et 0,07 kg d'Aérosil ; l'ensemble est mélangé pendant 30 mn (minutes). On y ajoute du lubrifiant (le Stéarate de magnésium) tout en continuant l'agitation jusqu'à 5 mn encore. Le mélange ainsi obtenu peut passer à la compression.

La compression :

Le mélange de poudre a été soumis directement à la compression tout en tenant compte des normes établis pour la compression :

- ☼ Diamètre d'un comprimé (12 mm)

- ☼ Epaisseur d'un comprimé (4 mm)
- ☼ Poids moyen d'un comprimé (500 mg)

3.2- Contrôles des produits :

Les contrôles ont été réalisés selon les normes de :

L'USP (USP 25 ; USP 20, NF15) ; de la Pharmacopée internationale et de la Pharmacopée Chinoise.

3.2.1- Contrôle en cours de fabrication

a-Artésunate :

Les essais analytiques réalisés au cours de la fabrication ont conduit aux résultats suivants

Tableau N°VII : Essais analytiques réalisés en cours de fabrication

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformité
Acidité et alcalinité	Ph. Int	3,5 – 4,5	3,70	Conforme
Produits calcinés	Ph. Int	< 0,1%	0,05 %	Conforme
Métaux lourds	Ph. Int	< 20mg /g	14,25mg/g	Conforme
Teneur en eau	Ph. Int	<0,5 %	0,22%	Conforme
Dosage	Ph. Int	96,0 –102,2%	96,58	Conforme

Toutes les données relatives à l'artésunate sont conformes aux normes de la pharmacopée internationale ; avec 0,05% en résidus de calcination ; un pH de 3,70 ; une teneur en eau de 0,22% et une teneur en artésunate de 96,58%.

b-Amodiaquine hydrochloride :

Tableau N°VIII : Essais analytiques de l'Amodiaquine hydrochloride

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformités
Résidus de calcination	USP25	< 0,2%	0,04 %	Conforme
Teneur en eau	USP25	7,0 – 9,0 %	8,97 %	Conforme
Dosage	USP25	93,0 - 107,0 %	99,83 %	Conforme

Tous les paramètres déterminés au cours du contrôle la qualité de l'amodiaquine ont donné des résultats conformes avec 0,04% en résidus de calcination ; une teneur en eau de 8,97% et une teneur en amodiaquine de 99,83%.

c-Avicel :

Tableau N°IX : Essais analytique de l'Avicel PH102

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformité
Résidus de calcination	USP-NF	0,10%	0,04%	Conforme
Perte à la dessiccation	USP-NF	<5,0 %	3,06 %	Conforme
Dosage	USP-NF	97,0 – 102,0%	99,36 %	Conforme

Toutes les données relatives à l'Avicel sont conformes aux normes de l'USP ; avec 0,04% en résidus de calcination ; perte à la dessiccation 3,06 % et une teneur en avicel de 99,36%.

d-Aérosil :

Tableau N°X: Contrôles analytiques de l'Aérosil

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformité
Acidité et alcalinité	USP25	3,5 - 5,5%	3,94%	Conforme
Perte à la dessiccation	USP25	≤2,5%	1,23%	Conforme
Résidus de calcination	USP25	<2,0%	1,90%	Conforme
Dosage	USP25	99,0 - 100,5%	99,74%	Conforme

Les paramètres déterminés au cours du contrôle la qualité de l'aérosil ont donné des résultats conformes avec 1,90% en résidus de calcination ; un pH de 3,94 et une teneur en aérosil de 99,74%.

e-l'Amidon de maïs :**Tableau N°XI : Contrôle analytique de l'amidon de maïs**

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformité
Acidité et alcalinité	USP25	< 1	0,1	Conforme
Résidus calcinés	USP25	< 0,2%	0,02%	Conforme
Perte à la dessiccation	USP25	<14%	7,06%	Conforme
Limpidité et coloration	USP25	–	0,02 %	Conforme
Protéines	USP25	≥90%	98,33%	Conforme

Toutes les données relatives à l'Amidon de Maïs sont conformes aux normes de l'USP. Les paramètres déterminés au cours du contrôle de qualité de l'amidon de maïs ont donné des résultats suivants : un pH de 0,1 ; résidus de calcination 0,02% ; une perte à la dessiccation de 7,06%.

f-Stéarate de magnésium:**Tableau N°XII : Essais analytiques du stéarate de magnésium**

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformités
Métaux lourds	Ph. Chinoise	≤15ppm	Normale	Conforme
Perte à la dessiccation	Ph. Chinoise	1,25 %	0,04 %	Conforme
Dosage	Ph. Chinoise	6,5 – 7,5%	7,48%	Conforme

Tous les paramètres déterminés au cours du contrôle de qualité du stéarate de magnésium ont donné des résultats conformes avec une perte à la dessiccation de 0,04 % ; teneur en stéarate de magnésium 7,48%.

g-Lactose fin :**Tableau N°XIII : Essais analytique du Lactose fin**

Tests	Références	Normes	Résultats	Conformités
Perte à la dessiccation	Ph. Int	≤0,1%	Normale	Conforme
Limpidité et coloration	Ph. Int	–	0,02	Conforme
Métaux lourds	Ph. Int	≤5ppm	Normale	Conforme
Protéines	Ph. Int	–	Normale	Conformités

Toutes les données relatives au Lactose fine sont conformes aux normes de la Pharmacopée internationale.

3.2.2-Contrôle du produit fini (Thamasucam®)

a-Poids moyen :

Il a été déterminé sur 20(vingt) comprimés de Thamasucam®. Les résultats ont été repartis dans le tableau ci-dessous.

Tableau N° XIV: Détermination du poids moyen de vingt (20) comprimés de Thamasucam

Numéro d'ordre	Poids des comprimés
1	0,49
2	0,5
3	0,5
4	0,5
5	0,52
6	0,5
7	0,5
8	0,49
9	0,5
10	0,5
11	0,5
12	0,48
13	0,49
14	0,5
15	0,5
16	0,53
17	0,51
18	0,5
19	0,48
20	0,5
Total	9,99
Poids moyen	0,4995
Ecart-type	0,0114593

Dans le tableau ci-dessus, le poids individuel de chacun des vingt (20) comprimés pesés individuellement et le poids moyen de l'ensemble des vingt comprimés égal à 0,4995 g avec un intervalle de poids compris entre 0,4595g et 0,5

b-Essais de dissolution :**b.1-Répartition des Résultats de dissolution par molécule et par comprimé :**

Deux échantillons différents ont été prélevés sur le même lot de fabrication et les résultats ont été repartis dans les tableaux ci-dessous.

Deux essais ont été effectués sur les deux échantillons de Thamasucam prélevés.

- **Essai N°1:** Tableaux de répartition des résultats de dissolution du premier essai

☞ Artésunate 50 mg :**Tableau N°XVI: Résultats de dissolution du comprimé (1)**

Comprimé1	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp1-1	0,160000	900	50	20/25
Cp1-2	0,161000			
AbsCp1	0,160500			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	92,54			

Tableau N°XVII : Résultats de dissolution du comprimé (2)

Comprimé2	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp2-1	0,142000	900	50	20/25
Cp2-2	0,145000			
AbsCp2	0,143500			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	82,74			

Tableau N°XVIII : Résultats de dissolution du comprimé (3)

Comprimé 3	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp3-1	0,139000	900	50	20/25
Cp3-2	0,145000			
AbsCp3	0,140000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	80,72			

Tableau N°XIX: Résultats de dissolution du comprimé (4)

Comprimé 4	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L(dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp4-1	0,143000	900	50	20/25
Cp4-2	0,145000			
AbsCp4	0,144000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	83,03			

Tableau N°XX: Résultats de dissolution du comprimé (5)

Comprimé 5	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp5-1	0,162000	900	50	20/25
Cp5-2	0,160000			
AbsCp5	0,161000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	92,83			

Tableau N°XXI: Résultats de dissolution du comprimé (6)

Comprimé 6	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp6-1	0,156000	900	50	20/25
Cp6-2	0,154000			
AbsCp1	0,155000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	89,37			

☼ Cas de l'Amodiaquine 153 mg :

Tableau N°XXII: Résultats de dissolution du comprimé (1)

Comprimé1	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp1-1	0,427000	900	153	20/50
Cp1-2	0,443000			
AbsCp1	0,435000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	83,44			

Tableau N°XXIII: Résultats de dissolution du comprimé (2)

Comprimé2	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp2-1	0,447000	900	153	20/50
Cp2-2	0,437000			
MoyAbsCp2	0,442000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	84,78			

Tableau XXIV: Résultats de dissolution du comprimé (3)

Comprimé3	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp3-1	0,463000	900	153	20/50
Cp3-2	0,454000			
AbsCp3	0,458500			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	87,94			

Tableau N°XXV: Résultats de dissolution du comprimé (4)

Comprimé 4	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp4-1	0,391000	900	153	20/50
Cp4-2	0,397000			
AbsCp4	0,394000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	75,57			

Tableau N°XXVI: Résultats de dissolution du comprimé (5)

Comprimé 5	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp5-1	0,414000	900	153	20/50
Cp5-2	0,422000			
AbsCp5	0,418000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	80,17			

Tableau N°XXVII: Résultats de dissolution du comprimé (6)

Comprimé 6	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp6-1	0,419000	900	153	20/50
Cp6-2	0,404000			
AbsCp6	0,411500			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	78,93			

- Essai N°2 :

Cet essai a été effectué sur le deuxième échantillonnage réalisé sur le même lot de fabrication. Les résultats sont répartis dans les tableaux suivants selon la molécule.

Tableaux de répartitions des résultats de dissolution du deuxième essai de dissolution des comprimés de Thamasucam.

☛ Cas de l'artésunate 50 mg :

Tableau N°XXVIII: Résultats de dissolution du comprimé (1)

Comprimé1	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp1-1	0,164000	900	50	20/25
Cp1-2	0,163000			
AbsCp1	0,163500			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	88,20			

Tableau N°XXIX: Résultats de dissolution du comprimé (2)

Comprimé2	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp2-1	0,169000	900	50	20/25
Cp2-2	0,167000			
AbsCp2	0,168000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	90,63			

Tableau N°XXX: Résultats de dissolution du comprimé (3)

Comprimé3	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp3-1	0,139000	900	50	20/25
Cp3-2	0,141000			
AbsCp3	0,140000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	75,53			

Tableau N°XXXI: Résultats de dissolution du comprimé (4)

Comprimé4	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp4-1	0,143000	900	50	20/25
Cp4-2	0,145000			
AbsCp4	0,144000			
Moy (RS1+RS2)	0,168750			
%dissolution	77,68			

Tableau N°XXXII: Résultats de dissolution du comprimé (5)

Comprimé 5	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp5-1	0,164000	900	50	20/25
Cp5-2	0,166000			
AbsCp5	0,165000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	89,01			

Tableau N°XXXIII: Résultats de dissolution du comprimé (6)

Comprimé 6	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp6-1	0,156000	900	50	20/25
Cp6-2	0,154000			
AbsCp6	0,155000			
Moy (RS1+RS2)	0,169750			
%dissolution	83,62			

☛ Cas L'amodiaquine 153 mg :

Tableau N°XXXIV: Résultats de dissolution du comprimé (1)

Comprimé1	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp1-1	0,415000	900	153	20/50
Cp1-2	0,416000			
AbsCp1	0,415500			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	79,70			

Tableau N°XXXV: Résultats de dissolution du comprimé (2)

Comprimé2	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp2-1	0,433000	900	153	20/50
Cp2-2	0,442000			
AbsCp2	0,437500			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	83,91			

Tableau N°XXXVI: Résultats de dissolution du comprimé (3)

Comprimé3	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp3-1	0,393000	900	153	20/50
Cp3-2	0,403000			
AbsCp3	0,398000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	76,34			

Tableau N°XXXVII: Résultats de dissolution du comprimé (4)

Comprimé4	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp4-1	0,403000	900	153	20/50
Cp4-2	0,409000			
AbsCp4	0,406000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	77,87			

Tableau N°XXXVIII: Résultats de dissolution du comprimé (5)

Comprimés5	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp5-1	0,412000	900	153	20/50
Cp5-2	0,408000			
AbsCp5	0,410000			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	78,64			

Tableau N°XXXIX: Résultats de dissolution du comprimé (6)

Comprimé6	Abs/comprimés	V(volume de dissolution)	L (dosage du comprimé)	Dilution du comprimé
Cp6-1	0,430000	900	153	20/50
Cp6-2	0,419000			
AbsCp6	0,424500			
Moy (RS1+RS2)	0,309750			
%dissolution	81,42			

b.2-Répartition des résultats de dissolution par échantillonnage :**Tableau N°XXXX: Résultats de dissolution de l'échantillon N°1**

% dissolution (T1)	1) 92,54%	2) 82,74%	3) 80,72%
Artésunate 50 mg			
	4) 83,03%	5) 92,83%	6) 89,87%
Moy %	89,37		
%dissolution (T2)	1) 83,44%	2) 84,87%	3) 87,94%
Amodiaquine 153mg			
	4) 75,57%	5) 80,17%	6) 78,93%
Moy %	81,81		

Dans l'essai N°1, on constate qu'aucune des six (6) comprimés n'a une teneur (T1) en pourcentage de dissolution d'artésunate inférieur à 80 % ; et aucune n'a une teneur (T2) en pourcentage d'amodiaquine inférieur à 75 %.

Tableau N°XXXXI: Résultats de dissolution de l'échantillon N°2

% dissolution (T1)	1) 88,20%	2) 90,63%	3) 75,53%
Artésunate 50 mg			
	4) 77,68%	5) 89,01%	6) 83,62%
Moy %	84,11		
%dissolution (T2)	1) 79,70%	2) 83,91%	3) 76,34%
Amodiaquine 153mg			
	4) 77,87%	5) 78,64%	6) 81,42%
Moy %	79,65		

Dans l'essai N°2, pour l'artésunate 50 mg, on constate que seul deux comprimés présentent une teneur (T1) en pourcentage de dissolution inférieure à 80% (chez les comprimés trois (3) et quatre (4) où T1 est

respectivement égale à 75,53 % et 77,68 %. Alors que dans le cas de l'amodiaquine 153 mg, aucune des six (6) comprimés n'a une teneur T2 en pourcentage inférieure à 75 %.

b.3-Interprétations des résultats de la dissolution du Thamasucam® :

☛ Artésunate 50 mg :

Dans le cas de l'artésunate, la norme de tolérance T est supérieur ou égale 80 % ; avec (Q = 80%).

Au premier essai sur les six (6) comprimés soumises à l'expérience de dissolution pendant un temps donné t, (t = 30 minutes) :

- ☛ Aucune des unités testées n'a un pourcentage de dissolution inférieur à 80 % (Q = 80%) ;
- ☛ Sur l'ensemble des deux essais, la moyenne des douze (12) unités est supérieur ou égale à 80 % ;
- ☛ Aucune des douze (12) unités n'a un pourcentage de dissolution inférieur à Q de 15 %.

Tableau N°XXXII: Tableau d'acceptation de la dissolution de l'artésunate 50 mg.

Stade de dissolution	Nombre d'unités testées	Critères d'acceptation
S1	6	Chaque unité n'est pas moins de 85 %
S2	6	La moyenne des douze (12) unités (S1+S2) est ≥ 80 % et aucune unité n'est $<$ à Q de 15 %

☛ Amodiaquine 153 mg :

Dans le cas de l'amodiaquine, la tolérance de la dissolution (T) étant ≥ 75 % avec (Q = 75 %) ;

- ☛ Au premier essai, aucune sur les six (6) comprimés de Thamasucam testés en 30 minutes, n'a un pourcentage de dissolution inférieur ou égal à 75 pour cent ;

✚ Sur l'ensemble des deux essais, la moyenne des douze (12) unités est supérieur ou égale à 75 % et ;

✚ Aucune unité n'est inférieure à Q de 15 % c'est-à-dire (égale à 60 %).

Tableau N°XXXXIII: Tableau d'acceptation de l'amodiaquine 153 mg

Stade de dissolution	Nombre d'unités testées	Critères d'acceptation
S1	6	Aucune unité n'a un pourcentage de dissolution < à 80 %
S2	6	La moyenne des douze unités (S1 + S2) est ≥ 75 % ; et aucune unité n'est inférieure à Q de 15 %.

c-Dosage :

Les résultats de dosage du Thamasucam® son repartis dans tableau ci-dessous selon les principes actifs et les méthodes de dosage.

Tableau N°XV: Répartition des résultats de dosage du Thamasucam®

Désignations	Méthode	Dosage(%)
Artésunate 50 mg	HPLC	103,2
Amodiaquine 153 mg	Spectrophotométrie UV visible	100,7

3.3-RCP du Thamasucam® :

a-Dénomination :

Cette combinaison a été dénommée « THAMASUCAM® », tiré de la Co-formulation entre les préfixes :

THA : Provenant du mot Thaïlande,

MA : Provenant du mot Mali,

SUCAM : Provenant du mot coarsucam

Elle a été adaptée grâce aux relations de coopération et confraternité entre le Mali et la Thaïlande.

b-Composition:

C'est une association en dose fixe de deux (2) antipaludéens à savoir :

✚ L'Artésunate 50mg

☼ L'Amodiaquine 153mg.

c-Fabricant :

L'usine Malienne de produits pharmaceutiques (UMPP), située à l'Est de la ville de Bamako, dans la zone industrielle sur la route de SOTUBA. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés.

Boite Postale : 22 86 – Bamako (MALI).

En effet, dans les régions où les molécules associées sont encore plus efficaces, la combinaison artésunate - amodiaquine présente l'intérêt de limiter le risque de voir apparaître des résistances à la molécule, ce qui est une priorité pour le programme national de lutte contre le paludisme au MALI.

Ainsi, l'usage du Thamasucam présente des avantages considérables ; par ses propriétés et mode d'action particulières :

- ☼ Une réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire ;
- ☼ La disparition rapide des symptômes cliniques ;
- ☼ Une action très efficace contre le *P. falciparum* ;
- ☼ Il restaure l'efficacité antipalustre en diminuant le risque d'échec thérapeutique ;

d-Propriétés :

Le Thamasucam présente des propriétés antipaludiques ; il réduit la transmission de la maladie en diminuant le nombre de porteur de plasmodium.

e-Indication :

Il est actif sur toutes les formes de paludisme non compliquées causées par les quatre formes de plasmodium, ainsi que celles causées par les souches résistantes à la chloroquine.

f-Mode d'emploi :

Le Thamasucam est administré par la voie orale.

g-Posologie :

Traitement curatif

☼ Adulte : 2 comprimés en deux prises par jour pendant trois jours

☼ Enfant : de 10 à 15 ans 1 comprimé deux fois par jour pendant trois jours.

h-Contre-indications :

L'association artésunate-amodiaquine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'amodiaquine ou aux amino-4-quinoléines.

En raison de la résistance et du risque de toxicité principale de l'amodiaquine, le médicament n'est pas recommandé en prophylaxie du paludisme.

L'amodiaquine est également contre-indiquée chez les antécédents d'atteintes hépatique et/ ou hématologique.

Le Thamasucam est aussi contre-indiqué au premier trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement.

i-Interactions médicamenteuses :

Eviter l'association du produit à des médicaments hépatotoxiques ou susceptibles d'entraîner une agranulocytose.

j-Effets indésirables :

☼ Prurits, urticaires, troubles digestifs, oculaires de durée et de gravité variables avec l'amodiaquine ;

☼ Diminution des réticulocytes, plus rarement des leucocytes, une élévation transitoire des transaminases avec l'artésunate.

k-Présentation :

Le Thamasucam est conditionné en un blister de 12 comprimés par plaquette et en boîte de 600 comprimés.

l-Conditions de conservation :

Le médicament doit être conservé en milieu frais et sec ; à l'abri de la lumière et de l'humidité. Sa durée de stabilité est de 2 ans.

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude, sur la fabrication et le contrôle chimique et pharmaceutique d'un lot de 10.000 comprimés de THAMASUCAM[®], avait pour objectif de renforcer les relations entre la Thaïlande et le Mali dans le domaine de l'industrie pharmaceutique

De tous les essais réalisés avant et après la fabrication du Thamasucam, il a été observé des résultats satisfaisants et conformes aux exigences de l'OMS et des pharmacopées utilisées.

1-Fabrication du Thamasucam :

Le processus de fabrication adapté est simple, pratique et comporte les étapes suivantes à savoir :

- ☒ Les pesés des principes actifs et excipients;
- ☒ Le mélange ;
- ☒ La granulation ; réalisée en deux phases dont :

Une phase de granulation sèche spécifique à l'artésunate et une granulation humide pour le cas de l'amodiaquine ;

- ☒ Le séchage des granulés ;
- ☒ Le calibrage ;
- ☒ La compression et enfin ;
- ☒ L'emballage.

2-Le contrôle analytique :

Plusieurs étapes de contrôle analytique ont été effectuées dont certains en cours de fabrication et d'autre sur le produit fini.

a-Contrôle en cour de fabrication :

Cette étape porte sur des essais analytiques effectués sur les principes actifs et excipients au cours de la fabrication du Thamasucam[®] et Tous les paramètres sont conformes aux normes exigées par l'OMS et les pharmacopées (Pharmacopée Internationale, l'USP- NF et la Pharmacopée Chinoise).

Ainsi on a déterminé un certain nombre de paramètre à savoir :

L'acidité et l'alcalinité (le pH):

Il est réalisé sur chacun des composants du médicament et les résultats obtenus sont conformes aux exigences de l'OMS. Elle est de 3,70 % pour l'artésunate, 3,94% pour l'Aérosil, 0,1% pour l'amidon de maïs ; et a été approuvée conforme pour l'amodiaquine selon l'OMS.

Résidus de calcination :

Ce paramètre a été vérifié et déclaré conforme sur tous les composants du Thamasucam. Ainsi on a obtenu un taux de 0,04 % pour l'amodiaquine, l'avicel, le Stéarate de magnésium et de 1,90 % pour l'Aérosil.

La perte à la dessiccation :

Selon les normes de l'OMS, ce paramètre a été démontré conforme chez tous principes actifs et excipients avec un taux de 1,26% pour l'Aérosil et 3,06% pour l'Avicel.

Les autres paramètres tel que : La détermination des métaux lourds, du fer ont été tous conformes aux indications de l'OMS et aux normes des différentes pharmacopées appliquées.

b-Contrôle du produit fini :

Cette phase nous a permis de mettre en évidence plusieurs paramètres incontournables dans la mise en valeur des comprimés de Thamasucam : l'aspect des comprimés ; l'épaisseur des comprimés ; le poids moyenne ; le dosage :

On a eu recours à deux techniques différentes pour le dosage du produit fini (le Thamasucam). Le HPLC ayant permis de doser l'artésunate dans le médicament, avec un taux de 103,2% ; et la spectrophotométrie UV visible, pour le dosage de l'amodiaquine, avec un taux de 100,7%.

Essais de dissolution

Pour les essais de dissolution, les pourcentages de dissolution des principes actifs ont été satisfaisants car, conformes aux exigences du protocole de dissolution appliqué selon l'USP et l'OMS.

Artésunate 50 mg :

On a observé des pourcentages moyens de dissolution respectivement égal à 89,37 et 84,11 pour cent. Et tous ces résultats ont été avérés conformes, selon la norme de tolérance du protocole de dissolution (c'est-à-dire T supérieur ou égale 80%) et Selon le tableau d'acceptation de la dissolution ;

-  Au premier essai, aucune unité n'a un pourcentage de dissolution inférieur à 80%
-  Au deuxième essai, seul deux unités ont des pourcentages de dissolution inférieurs à 80% ;
-  La moyenne des pourcentages de dissolution des deux essais réalisés est supérieure à 80% ; et aucune unité (aucun comprimé) n'a un pourcentage de dissolution inférieur à Q de 15%.

Amodiaquine 153 mg :

A ce niveau, les pourcentages de dissolution observés au cours des deux essais de dissolution sont respectivement 81,81% et 79,66%.

-  Selon le protocole de dissolution ; ils satisfont aux exigences, car tous supérieurs à la valeur de la tolérance indiquée pou l'amodiaquine.
-  Satisfont également aux exigences du tableau d'acceptation de la dissolution car :
 - _ Aucune unité n'a un pourcentage de dissolution inférieur à (Q), c'est-à-dire inférieur à 75% ;
 - _ La moyenne des pourcentages de dissolution des deux essais est supérieure à 75%
 - _ Aucune unité (aucun comprimé) n'a un pourcentage de dissolution inférieur à Q de 15%.

Enfin, malgré cette situation calamiteuse dans laquelle vie cette industrie, elle est arrivée à pratiquer cette expérience avec l'aide de l'industrie pharmaceutique Thaïlandaise.

L'introduction du THAMASUCAM dans les formes de production de l'UMPP et l'intervention d'un système d'assurance de la qualité satisfaisante dans la

fabrication et contrôle du produit ; repose sur un personnel compétent et disponible.

Ainsi, des essais toxicologiques n'ont pas été réalisés sur le produit, à cause de la non disponibilité; de moyen financier et de matériels de contrôle toxicologique pour la détermination des risques liés à l'administration du produit.

Enfin, la non disponibilité d'un produit de référence a été un handicap essentiel pour la réalisation des essais de bioéquivalence sur le Thamasucam[®].

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1- Conclusion

A la fin de cette étude, nous pouvons conclure que les résultats issus de ce transfert de technologie ont été d'une importance capitale pour l'avancée des recherches de la science pharmaceutique et industrielle malienne, et sur le plan national et internationale dans le domaine de la lutte contre le paludisme.

Sur le plan technique, elle a été d'un apport considérable en terme de formation du personnel de l'UMPP d'une part et d'autre part, peut booster l'industrie en palliant au manque considérable de production causée par le retrait de la chloroquine sur les formes (Comprimé et sirop).

En effet, les études effectuées depuis la fabrication jusqu'aux contrôles analytiques du médicament ont laissé d'énormes traces ; avec des insuffisances considérables de plusieurs ordres rencontrées lors de sa réalisation à savoir :

- ☒ Manque de matériels spécifiques pour la fabrication du produit,
- ☒ Manque d'agents formés spécifiquement à la production des combinaisons à doses fixes d'antipaludique ;
- ☒ Manque de locaux adaptés pour la production du Thamasucam® ;
- ☒ La rareté des principes actifs et excipients servants à la fabrication du produit.

Malgré cela, cette étude analytique et pharmacotechnique a pu être menée à bien ; avec des résultats satisfaisants, car répondant aux normes de références exigées par les pharmacopées et l'OMS. Ainsi dans les essais de dissolution du médicament, les résultats ont été très satisfaisants avec un pourcentage de dissolution de 89,37% pour l'artésunate et 81,81% pour l'amodiaquine.

Quant aux dosages du Thamasucam, On a obtenu un taux de 103,2 % pour l'artésunate et 100,7% pour l'amodiaquine hydrochloride.

Cette étude est un début dans les changements des conditions de fonctionnement de l'industrie, elle doit être appuyer non seulement par le personnel de l'UMPP, mais aussi par les autorités compétentes.

Conscient de cette situation, nous formulons les recommandations suivantes :

2- Recommandations :

Nous formulons les recommandations suivantes :

Pour l'UMPP :

- ✿ Envisager la création d'une unité de recherche et de développement galénique ;
- ✿ Elargir la gamme de produits fabriqués par l'usine pour mieux répondre aux besoins nationaux en médicaments essentiels et combler le déficit causé par le retrait de la chloroquine qui occupait les 40 % de son chiffre d'affaire ;
- ✿ Aménagement des locaux et acquisition de matériels de production adaptés à la fabrication du Thamasucam® ;
- ✿ Avant la finalisation du dossier d'enregistrement, faire une étude de marché du Thamasucam® afin de définir les besoins du pays pour ce produit.

Pour L.N.S :

- ✿ Faire la mise au point d'un protocole de dissolution pour la dose fixe artésunate + amodiaquine

Aux autorités administratives et financières :

- ✿ Finaliser le processus d'ouverture du capital dans les meilleurs délais ;
- ✿ D'apporter un appui à l'UMPP pour la mise en œuvre correcte du processus de fabrication du Thamasucam® ;

- ✚ Veiller à l'application des procédures et d'engagements pour la bonne marche de privatisation, ou apporter une aide lui permettant de sortir de cette agonie ;
- ✚ Veiller à la sauvegarde, à la protection et au bon fonctionnement de la seule industrie pharmaceutique du pays.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Ted EHOOU, Hugues FRANCOIS, Antoine GRADEL, Tiffany GRANGER :** Modalités d'introduction des ACT's sur le continent africain. 2008-2009, Page3.
2. **M. OUSMANE KANTE :** Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfadoxine -pyrimétamine /amodiaquine versus artéméther/luméfántrine dans le traitement du paludisme compliqué à plasmodium falciparum au MALI (Sotuba ; kambila) ; Pharmacie ; Bamako ; 2007, 12.
3. **DOUMBO O., SANKARE O., TOURE Y.T. :** Paludisme dans le Sahel : l'exemple du Mali. Journées Scientifiques de l'AUPELF, Québec, Canada, 31 août-3 septembre, 1987.
4. **Moussa CAMARA :** Pratique du personnel de santé devant les cas présumés
5. de paludisme au CSCOM de l'ASACOLA en commune IV du district de Bamako. Thèse de Pharmacie ; Bamako, 2005-2006.
6. **DAMA S :** Identification du meilleur anti paludique candidat pour l'association à l'artésunate en vue de la mise en œuvre de la politique de combinaison thérapeutique au MALI. Thèse ; Pharmacie ; Bamako ; 2005.
7. **FOFANA M :** Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques : artésunate + chloroquine ; amodiaquine + artésunate ; et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au MALI. Thèse ; Pharmacie ; Bamako ; 2003,45.
8. **MAIGA (FATOUmata KALA ARBY) :** Les associations de médicaments (interaction) ; avantages et inconvénients. Thèse, Pharmacie; Bamako, 1979, 6.
9. **N. J WITH; POLLIARO:** Artésunate and derivatives in the treatment of uncomplicated malaria. Med trop; 1998; 58, 54, 56.
10. **MARIAM SIDIBE :** Etude de la Pharmacovigilance au MALI : cas du district de Bamako. Thèse Pharmacie, 2005.
11. **Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie Pharmaceutique :** LYON Pharmaceutique ; F. PUISSIEUX et C BROSSARD_ 1980 ; 31_1. P. 28 -33.

12. **TEWA TAGNE PATRICE** : Problématiques de l'assurance qualité dans l'industrie Pharmaceutique : cas de l'usine malienne de produits Pharmaceutiques. Thèse ; Pharmacie ; Bamako ; 1999.
13. **NELLIE UBERTINE N'GOMA** : Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'arsucam, du coartem, et de l'artéquin dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à LIBREVILLE. Thèse ; pharmacie : 2007, 8.
14. **KANTE N** : Etude des règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments à l'UMPP. Thèse, Pharmacie ; Bamako ; 1988.
15. **Simeons, A. T. W et Chchatre, K. D** : (1947) Indian méd. Gaz. 82, 255.
16. **Chaudhuri, R. N. et Chakravarty, N. K (1948) Indian J. Malarial. 2, 115. Bull. org . mond. Santé** : 1951, 4, 267_281.
17. **WHO/CDS/RBM/2001** : Les combinaisons thérapeutiques anti paludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. 4-5 ; avril 2001.
18. **F BENALET** : Plasmodium berghei et antimalarique à action de longue durée. Ann. Soc. Belge ; Med. Trop, 1965, 45, 4, 459 – 466.
19. **MAKAN Négué DIARRA** : Etude Phytochimique d'une plante antipaludique utilisée au MALI : Spilanthès Oléacea. Jacq. (Asteraceae). Thèse Pharmacie, 2003.
20. **MAMADOU TRAORE** : Alchornea cordifolia, SCHMACH (Euphorbiaceae) : Revue des activités biologiques et l'étude de la toxicité. Thèse de Pharmacie, 2004.
21. **UMPP** : Etude de factibilité de l'UMPP, janvier 1983.
22. **DEMBELE S. O.** : Problématique de la qualité des médicaments au Mali : cas de l'ibuprofène. Thèse Pharmacie : Bamako, 1998 ; 95 pages n°23.
23. **Médecine Tropicale**, 63^{ième} édition. Tome 1 ; 2003.
24. **Shretta, R., K. Webb, et T. Ndoye. (2006)** : Quantification des TCA et mise au point d'un plan D'approvisionnement pour le Mali : Rapport de mission effectuée du 19 au 23 décembre 2005 ; Soumis à l'Agence des États-Unis pour le développement international par le Programme de Gestion rationnelle des Produits pharmaceutiques. Arlington, VA: Management Sciences for Health.
25. **Pharmacopée Chinoise (1990)** : Méthode d'analyse.

26. **Pharmacopée internationale** : Normes de qualité, 3ème édition, Volume 2, OMS GENEVE 1981.
27. **OMS** : Assistant technique, section du paludisme (1951), 4, [267 ; 281].
28. **Parole d'expert** : Tolérance de l'Amodiaquine. PHILIPPE BRASSEUR. Med Trop. (2007), 67, [288 ; 290].
29. **Dossier technique complet d'AMM** : Kunmug Pharmaceutical corps. CHINE.
30. **OMS** : Assurance de la qualité des produits Pharmaceutiques ; recueil de directives et autre documents ; volume1 ; GENEVE 1998.
31. Efficacy of amodiaquine alone and combined with artésunate in children with uncomplicated malaria. Trop med int health 2004; 9; 1091-7.
32. **Rapport d'une consultation informelle conjointe** : CDT/DMP/TDR ; Genève ; 10_12 juin 1998.
33. **Traoré D. M. (2001)**. Place de l'UMPP dans la couverture Pharmaceutique du Mali. Thèse de pharmacie, Bamako 2002 n°7.

NOM : TRAORE

PRENOM : Bocari Diamdiodo

TITRE: Contribution à l'élaboration de dossiers analytique et pharmacochimique du Thamasucam[®], un antipaludique à base d'artésunate et d'amodiaquine en dose fixe à l'Usine Malienne de produits Pharmaceutiques (UMPP).

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMPOS

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

RESUME:

Cette étude relative au dossier analytique et pharmacotechnique d'une association d'antipaludiques à base d'artésunate et d'amodiaquine en dose fixe (Thamasucam), a été réalisée entre l'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP) et le laboratoire national de la santé (LNS).

C'est une étude prospective et transversale qui s'inscrit dans le cadre de la mise au point d'un dossier pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du Thamasucam

L'objectif général est de contribuer à l'élaboration de dossier chimique et pharmaceutique de cet antipaludique. L'étude a été concentrée sur une fabrication d'essai de 10.000 comprimés. Les contrôles analytiques réalisés au cour de cette étude ont tous été d'un avantage considérable surtout en terme de la présence de principes actifs et de son degré de dissolution qui est > 80 % pour l'artésunate et > 75 % pour l'amodiaquine. La mise au point du Thamasucam va à l'avantage de l'UMPP, dans le cadre de son objectif principal ; qui est de mettre à la disposition des populations des médicaments génériques et à moindre cout, mais également dans le cadre de l'amélioration de son expérience en matière de fabrication de médicaments.

MOTS CLES : dossiers analytique et pharmacotechnique ; antipaludique ; Thamasucam[®] ; Usine Malienne de produits Pharmaceutiques.

VII. ANNEXES :

1- Artésunate amodiaquine dose-fixe (Thamasucam) en blister de 12 (douze) comprimés :



2- Organigramme de l'UMPP :

