

Étude de la qualité des antipaludiques de la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de cinq ans au Mali

Study of the quality of antimalarial drugs for the chemoprevention of seasonal malaria in children under five years of age in Mali

F. T. Sow^{1,3}, T. Diallo^{2,3}, M. Badiaga¹, D. B. Coulibaly^{2,3}, S. M. Coulibaly³, B. Y. Koumare^{2,3}

¹Institut des Sciences Appliquées/Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

²Faculté de Pharmacie/ Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

³Laboratoire National de la Santé de Bamako, Mali

Auteur correspondant : Fatoumata Tata Sow, tatasow12@yahoo.fr

Mots clés : Qualité, Antipaludique, Chimio Prévention du Paludisme Saisonnier.

Keywords : Quality, Antimalarial, Chemo Prevention of Seasonal Malaria.

Résumé

Le paludisme est un problème de santé publique par sa répercussion sociodémographique et économique. L'accès à des antipaludiques de qualité est une priorité de la politique pharmaceutique mondiale. La réussite de la Chimio prévention du Paludisme Saisonnier est liée à l'obtention des médicaments de qualité qui respectent toutes les exigences de la bonne pratique de fabrication, de distribution et de stockage.

L'objectif visé est d'étudier la qualité des antipaludiques de la CPS chez les enfants de moins de 5 ans. Il s'agit d'une étude analytique sur le contrôle qualité des antipaludiques de la chimio prévention du paludisme saisonnier à visée descriptive. Elle a été réalisée au Laboratoire National de la Santé du Mali. Nous avons retenu les molécules de la campagne CPS 2016-2017, ces molécules ont été échantillonnées à la Pharmacie Populaire du Mali et au Service Relief Catholique. Nous avons analysé 24 échantillons de manière aléatoire soit 21 échantillons pour la tranche d'âge de 12 à 59 mois et 03 échantillons pour la tranche de 03 à 11 mois. Les analyses suivantes ont été effectuées : la chromatographie sur couche mince, l'uniformité de masse, la teneur en eau, et la désagrégation.

Les résultats obtenus ont concernés : l'inspection visuelle, l'analyse des paramètres, la détermination de la teneur en eau, la désagrégation, la masse moyenne et la CCM. Au regard des résultats obtenus, trois cas de non-conformité ont été constatés au niveau de la désagrégation. Toutes les molécules analysées sont conformes, c'est-à-dire contiennent les principes actifs à la dose thérapeutique.

Abstract

Malaria is a public health problem because of its socio-demographic and economic impact. Access to quality antimalarials is a priority of global drug policy.

The success of Chemo Seasonal Malaria Prevention is linked to obtaining quality drug that meet all the requirements of good manufacturing practice, distribution and storage.

The aim is to study of the quality of antimalarials children under 5 years.

This is an analytical study on the quality control of antimalarials for chemo prevention of seasonal malaria for descriptive purposes. It was carried out at the National Health Laboratory of Mali. We selected the molecules of the Chemo Seasonal Malaria Prevention 2016-2017 campaign; the molecules were sampled at the Popular Pharmacy of Mali and the Catholic Relief Service. Twenty-one samples were randomly analyzed, 21 samples for the 12 to 59 month age group and 3 samples for the 3 to 11 month age group. The following analyzes were performed: thin layer chromatography (TLC), mass uniformity, water content, and disintegration.

Sampling results included: visual inspection of samples, analysis of parameters, water content determination, disintegration, average mass and the test of thin layer chromatography.

In conclusion, all the analyzed molecules are compliant, that is to say contained the active ingredients.

Introduction

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension, on le considère comme tout produit pouvant être administré à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique (Vulgaris médical, 2019). La Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS), autrefois appelée Traitement Préventif Intermittent (TPI), est une nouvelle stratégie de prévention du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans (OMS, 2013). Elle est réalisée au Mali pendant la période de forte transmission du paludisme (juillet à octobre), à travers l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine et de l'Amodiaquine. Le paludisme est une parasitose due à un parasite du genre plasmodium transmis à l'homme par la piqûre de la femelle d'un moustique du genre *Anopheles*. Il est l'une des plus graves maladies infectieuses au monde. Son contrôle demeure compromis par la propagation de la résistance du parasite aux antipaludiques comme la chloroquine d'où son retrait sur le marché en 2006 (MSHP, 2006). En 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié une recommandation de politique de santé en faveur d'une nouvelle intervention contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*. Ce traitement consiste à l'administration d'une dose de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) et l'Amodiaquine (AQ) aux enfants de moins de cinq ans, pendant trois jours au cours des quatre mois de forte transmission du paludisme (OMS, 2013). Le but de ce traitement est de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé.

Cela permettra de réduire l'incidence du paludisme dans ses formes simple et grave ainsi que de l'anémie qui y est associée. Ainsi, la santé des enfants sera maintenue, à travers une bonne croissance et développement physique et mental. Il a été démontré que la CPS est efficace à faible coût, sûre et faisable pour prévenir le paludisme chez les enfants dans des zones où la saison de transmission du paludisme ne dure pas plus de quatre mois (OMS, 2013). Des avantages qui persistent même là où l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide est élevée. D'autres études ont également montré l'effet bénéfique de la CPS administrée pendant la saison de forte transmission en parallèle à d'autres interventions de contrôle telles que la distribution et la promotion des Moustiquaire Imprégnées d'Insecticides à Longue Durée (MILD). Ces études ont été réalisées au Mali, Sénégal, Burkina Faso, Gambie et Ghana, ont prouvé que la CPS a entraîné une diminution du nombre de cas de paludisme simple de plus de 80% et le nombre de cas sévères de plus de 70% (MSHP, 2015).

Bien que l'efficacité et la sûreté de la CPS à base d'Amodiaquine et de Sulfadoxine/Pyriméthamine aient été prouvées lors d'essais cliniques, il n'existe pas de système consacré pour ce qui est de son déploiement.

C'est ainsi que nous avons initié la présente étude dont l'objectif était de contrôler la qualité des molécules de la CPS campagne 2017 au Mali.

Matériel et méthodes

L'étude a été réalisée au sein du Service Contrôle Qualité des Médicaments, du Laboratoire National de la Santé (LNS) de Bamako au Mali. Le LNS est une structure publique à caractère scientifique et technologique.

Les travaux ont été réalisés de janvier à juin 2017.

Il s'agit une étude analytique basée sur le contrôle qualité des antipaludiques de la CPS.

Les échantillons ont été sélectionnés à la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) et au Service Relief Catholique (CRS), conformément aux processus d'analyse post-dispensation des médicaments de la CPS.

Les échantillons prélevés ont une différence de dosage au niveau de l'Amodiaquine pour les enfants de 12-59 mois et un autre dosage pour les enfants dont l'âge est compris entre 3 et 12 mois (le dosage Sulfadoxine 500mg / Pyriméthamine 25mg + Amodiaquine 150mg, Sulfadoxine 500mg / Pyriméthamine 25mg + Amodiaquine 153mg, Sulfadoxine 250mg / Pyriméthamine 12,5mg + Amodiaquine 76,5mg).

La boîte bleue contient 25 plaquettes tandis que la boîte rouge en contient 50 plaquettes et la boîte orange contient aussi 50 plaquettes dont 3 comprimés d'Amodiaquine de couleur jaune et 1 comprimé blanc Sulfadoxine/Pyriméthamine tous mono sécable par plaquette.

La forme galénique des comprimés sont dispensables et conventionnelles.

Nous avons échantillonné 24 échantillons qui se répartissent comme suit : neuf boîtes bleues (ancienne présentation sous forme rectangulaire), 12 boîtes rouges et trois boîtes orange (nouvelles présentations sous forme carré).

Les manipulations ont nécessité certains matériels, des produits chimiques et des méthodes de mesure de paramètre bien déterminées.

Matériel

Désagrégateur : Le désagrégateur est un dispositif qui permet de réaliser le test de désagrégation. L'appareil est muni d'un bain marie, d'un thermomètre électronique et d'un support panier. Sous le dispositif sont placés trois béchers d'un litre chacun. Elle consiste à déterminer le temps de désagrégation du comprimé en milieu aqueux, dont la température est $37 \pm 2^\circ\text{C}$ pour les comprimés enrobés, non enrobés, pelliculés etc. Les comprimés utilisés sont dispersibles et conventionnels.

Étuve : La détermination de la teneur en eau nécessite un dessiccateur pour complexer les molécules d'oxygène présentes dans l'air et d'une étuve pour assécher l'échantillon.

Plaque de silice : La plaque de silice est le support qui permet de réaliser la CCM. La silice est fixée sur une plaque semi-rigide en aluminium et constitue la phase stationnaire lors d'une CCM. Les composants à séparer sont déposés sur le support sous forme de spot au moyen d'un tube capillaire.

Méthodes

Inspection visuelle : Elle consiste à faire un examen organoleptique des échantillons à travers la vue, le toucher, l'odorat, afin de s'assurer qu'ils répondent aux spécifications de qualités déterminées.

Uniformité de Masse : Peser individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé (DEQMSS, 2008). Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides à savoir les comprimés et les gélules. Il permet de déterminer les variations de masse entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot (Panzu Mavwanda, 2008). Certains comprimés peuvent quelques fois présenter une masse moyenne

ou individuelle de loin inférieure à celui des principes actifs annoncés par le fabricant. Ce qui pourrait expliquer le manque d'homogénéité de la population des comprimés concernés. L'inverse est également vrai, bien que rare. En effet, des anomalies au niveau de l'uniformité de masse peuvent être tellement évidentes qu'on est obligé d'arrêter la poursuite des opérations de contrôle de qualité (Panzu Mavwanda, 2008).

La perte à la dessiccation (détermination de la teneur en eau) : Cette méthode consiste à déterminer le taux d'humidité ou la teneur en eau du médicament par étuvage à 105°C pendant 4 heures. Elle consiste à peser un comprimé contenu dans un bécher, avant et après un procédé de séchage et à exprimer la perte de masse en pourcentage de la masse initiale du comprimé séché. La perte de masse correspond à la quantité d'eau évaporée au cours du séchage. Le séchage peut se faire de différentes manières (chaleur sèche, chaleur sèche sous vide, infra rouge, déshydratant sous vide) dans un appareil incluant une balance de grande sensibilité. La détermination de la teneur en eau, n'est pas un essai systématiquement exigé pour tous les comprimés non enrobés. Il est exigé en fonction de la nature du principe actif et du procédé de fabrication des comprimés. La norme de teneur en eau des médicaments ne dépasse pas 4%.

$$\text{Teneur en eau en \%} = \frac{[(PBV + PC) - PBCD]}{PC} * 100$$

PBV: Poids du Bécher Vide ; *PC:* Poids du Comprimé ou Prise d'Essai

PBCD : Poids du Bécher avec comprimé après dessiccation

Chromatographie sur couche mince : La CCM est une technique d'analyse physico-chimique utilisée pour séparer et identifier les substances chimiques présentes dans un mélange. Elle est utilisée généralement pour la séparation des composés organiques. Son principe repose principalement sur des phénomènes d'adsorption. Elle nécessite une plaque de silice (phase fixe), d'un échantillon (analyte) et d'un système d'éluant (phase mobile). L'éluant est un solvant pur ou un mélange de solvants qui entraîne les espèces à analyser par capillarité dans une cuve, alors que la phase fixe (matériau de la plaque : cellulose ou gel de silice) le retient. Les composants de l'échantillon migrent plus ou moins vite en fonction de leur polarité, ce qui permet leur séparation. Lorsque l'éluant parcourt une distance (de la ligne de dépôt à la ligne de front), la plaque est retirée, séchée puis révélée. La lecture de la plaque est fait par révélation soit à l'œil nu, soit à la lumière UV à 254 nm voire 365 nm pour la fluorescence, soit avec les réactifs généraux spécifiques.

Le rapport frontal : Le Rf est le rapport entre la distance parcourue par l'échantillon (d) et la distance parcourue par le front de l'éluant (D). Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de dépôt correspondant au centre du spot initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spots et au front du solvant (USAID/PA, 2014).

$$Rf = \frac{d}{D}$$

Mode opératoire de la CCM : Pour la préparation des solutions de référence et la prise essai, nous avons utilisé le principe de l'United States Agency for International Development /Pharmacopeia American (USAID/PA, 2014).

Cas de l'Amodiaquine, de la Pyriméthamine et de la Sulfadoxine

Solution témoin du stock : Il faut un étalon de référence de chaque cas, un comprimé contenant 200 mg de chlorhydrate d'Amodiaquine équivalant à 153 mg d'Amodiaquine base, même procédé pour la Pyriméthamine et la Sulfadoxine. Un comprimé contenant 25 mg de Pyriméthamine combinée à 500 mg de Sulfadoxine, un comprimé contenant 500 mg de Sulfadoxine combinée à 25 mg de Pyriméthamine. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium pour chacun des cas et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de verre de laboratoire de 40 mL pour l'Amodiaquine, 100 mL pour la Pyriméthamine et la Sulfadoxine. Faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 20 mL de méthanol à l'Amodiaquine, 40 mL de méthanol à la Pyriméthamine et 50 mL d'acétone à la Sulfadoxine. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer pendant cinq minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg de chlorhydrate d'Amodiaquine ou 7,65 mg d'Amodiaquine de base par mL. En plus de la

Sulfadoxine, la solution obtenue doit contenir 0,625 mg de Pyriméthamine totale par mL. Outre la Pyriméthamine, la solution obtenue doit contenir 10 mg de Sulfadoxine par mL, et être étiquetée respectivement en tant que solution témoin du stock d'Amodiaquine, Pyriméthamine et Sulfadoxine. Ne préparer cette solution que juste avant la réalisation du test. Travailler avec le liquide clair ou trouble au cas de la Pyriméthamine et de la Sulfadoxine.

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

Amodiaquine, Sulfadoxine

Introduire 1 mL de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 mL et ajouter 15 mL de méthanol (Amodiaquine), 19mL de méthanol (Sulfadoxine). Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,625 mg de chlorhydrate d'Amodiaquine ou 0,48 mg d'Amodiaquine de base par mL et 0,5 mg de Sulfadoxine par mL. La solution doit être étiquetée en tant que 'solution témoin d'usage de Sulfadoxine 100%. Celle-ci doit être étiquetée en tant que solution témoin d'usage d'Amodiaquine, Sulfadoxine 100%. Cette solution témoin d'usage supérieur représente un produit de bonne qualité contenant 100% d'Amodiaquine, de Sulfadoxine.

Pyriméthamine

La solution témoin du stock ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elle constitue déjà la concentration de travail finale de 0,625 mg de Pyriméthamine total par mL. Pour une manipulation aisée toutefois, une partie du liquide de surface peut être transférée dans une fiole de 10 mL. Cette solution témoin d'usage supérieur constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de Pyriméthamine.

Préparation de la solution témoin d'usage 80% (limite inférieure)

Amodiaquine, Sulfadoxine, Pyriméthamine

A l'aide des pipettes graduée, introduire 1 mL de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 mL Amodiaquine, Sulfadoxine, 4 mL de la solution témoin du stock de la Pyriméthamine dans une fiole de 10mL et ajouter 19 mL de méthanol à l'Amodiaquine, 24mL de méthanol à la Sulfadoxine, 1mL du même produit à la Pyriméthamine. Fermer et agiter les différentes fioles. La solution obtenue doit contenir 0,5 mg de chlorhydrate d'Amodiaquine ou 0,38mg d'Amodiaquine de base, 0,4 mg de Sulfadoxine, 0,5 mL de Pyriméthamine total par mL et être étiquetée en tant que solution témoin d'usage d'Amodiaquine, Sulfadoxine et de Pyriméthamine 80%. Cette solution témoin d'usage inférieur représente un produit de moindre qualité contenant 80% de la quantité d'Amodiaquine, de Sulfadoxine et de Pyriméthamine comme indique l'étiquette du médicament. Dans la présente recherche, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique approprié.

Préparation de la solution essai de stock à partir d'un produit déclarant une teneur en Amodiaquine de base de 76,5 mg ; 150 mg ; 153 mg à l'unité

Pour 76,5 mg : Prendre un comprimé entier, enveloppé dans une feuille d'aluminium et broyé finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de taille adaptée. Pour l'extraction, ajouter 9,9 mL de méthanol, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

Pour 150 mg, 153mg : Procédé de la même selon la méthode décrite ci-dessus.

Préparation de la solution essai de stock à partir d'un produit déclarant une teneur en Pyriméthamine de 25 mg et 12,5 mg à l'unité, Sulfadoxine de 500 mg et 250 mg à l'unité

Pour 25 mg : Prendre un comprimé entier l'envelopper dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 100mL. Pour extraction, ajouter 40 mL de méthanol en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. En plus d'autres antipaludiques, la solution obtenue doit contenir finalement 0,625 mg de Pyriméthamine par mL et être étiquetée en tant que 'solution essai du stock

de Pyriméthamine. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide trouble.

Pour 12,5, Sulfadoxine 500mg et 250mg : Procédé de la même selon la méthode décrite ci-dessus.

Préparation de la solution essai d'usage Amodiaquine et Sulfadoxine

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 mL de la solution essai du stock dans une fiole de 25 mL et ajouter 15 mL de méthanol à l'Amodiaquine, 19 mL du même produit à la Sulfadoxine. Fermer, agiter les fioles et l'étiqueter en tant que solution essai d'usage d'Amodiaquine et de Sulfadoxine. La concentration escomptée de Sulfadoxine dans cette solution essai d'usage est 0,5 mg par mL et doit égaler la concentration de la solution d'usage supérieure produite ci-dessus.

Préparation de la solution essai d'usage Pyriméthamine

La solution essai du stock ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elles constituent déjà la concentration de travail finale de 0,625 mg de Pyriméthamine par mL. Si elle est préparée à partir d'un produit de bonne qualité, la solution essai doit égaler la concentration de Pyriméthamine de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

Réalisation de la CCM

Préparation de la cuve : Préparer le mélange de solvants qui constituera l'éluant, la Sulfadoxine/Pyriméthamine + Amodiaquine seront éluées et migrées dans le même éluant (12 mL d'acétate d'éthyle + 6mL méthanol +2 mL d'acétone + 0,5 mL de solution d'ammoniaque concentrée dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger fermement afin d'éviter l'évaporation des solvants. Border les parois de la cuve à l'aide de papier filtre et attendre 15 minutes environ de façon à assurer la saturation de la chambre par les vapeurs de solvant.

Préparation de la plaque : Si la plaque utilisée est une plaque de silice, elle est très fragile. Éviter de la toucher avec les doigts pour ne pas la souiller.

Tracer au crayon, à environ 1,5 cm du bord inférieur de la plaque, un trait qui constitue la ligne de dépôt de l'analyte ou de l'échantillon.

Placer sur cette ligne des marques, régulièrement espacées, dont le nombre est égal à celui des échantillons (échantillon de référence, échantillon) à déposer.

Dépôt des échantillons : Déposer environ 2 μ L de chaque solution essai et témoin en utilisant les tubes capillaires. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de longueur d'onde égale à 254 nm. Ils doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés une différence dans la taille de la tache due à un mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

La migration ou développement du chromatogramme : Déposer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer (la ligne de dépôt doit être au-dessus du niveau du solvant).

Laisser le front du solvant se déplacer sur une longueur correspondant aux trois-quarts de la plaque environ ; la durée du développement est de 10 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer le niveau atteint par le solvant, puis faire évaporer le surplus de solvant à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

Révélation des taches : Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaque CCM sous UV à 254 nm. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et quantification de la Sulfadoxine Pyriméthamine et Amodiaquine.

Résultats et commentaires

Les dangers liés aux défauts de qualité du médicament diffèrent selon les pathologies traitées et les groupes thérapeutiques, les antipaludéens, les antibiotiques sont des groupes à risque majeur (WHO Action Programme on Essential Drugs, 1995).

Notre étude était basée sur le contrôle de qualité de la Sulfadoxine/Pyriméthamine et Amodiaquine par la méthode Chromatographie sur Couche Mince.

Le principe actif dans un médicament possède un effet thérapeutique. La substitution du principe actif peut entraîner des conséquences graves pour le malade. Donc un contrôle qualité du médicament est nécessaire pour sauvegarder la santé de la population.

Les différentes méthodes d'analyse utilisées aux cours de cette étude ont été les méthodes chimique et physique.

Inspection visuelle des échantillons

Tous les échantillons étaient conformes lors de l'inspection visuelle des échantillons, c'est-à-dire chaque boîte contenait les renseignements suivants de manière lisible : le nom et de l'adresse du fabricant, la date de fabrication et de péremption, les informations sur la conservation du produit et sur les emballages primaires et secondaires.

Masse moyenne et désagrégation des comprimés

Le tableau 1 représente la masse moyenne et la désagrégation des comprimés. Parmi les paramètres analysés, seule la désagrégation de la Sulfadoxine/Pyriméthamine a présenté 3 cas de non-conformité soit 14,29%. Donc les échantillons analysés étaient conformes à 87,5%.

La non-conformité observée a concerné les comprimés conventionnels. Pour les comprimés dispersibles aucun cas de non-conformité n'a été observé.

N° Analyse	Dosage	Tranche d'âge en mois	PM/AQ	CV/AQ ≤ 5%	PM/SP	CV/SP ≤ 5%	Désagrégation AQ	Désagrégation SP	Norme de désagrégation
16-001	SPA2	[12-59]	0,267g	0.88%	0,652g	0.99%	09'23''	18'00''	15 minutes
16-004	SPA2	[12-59]	0,266g	1.20%	0,649g	0.59%	06'02''	16'32''	15 minutes
16-005	SPA2	[12-59]	0,264g	1.40%	0,650g	0.86%	05'39''	16'14''	15 minutes

Tableau 1. Analyses des paramètres du poids moyenne (PM) et de désagrégation des échantillons non conformes.

SPA2 : Sulfadoxine 500 mg / Pyriméthamine 25mg + Amodiaquine 150mg. CV : Coefficient de Variation.

Table 1. Analyses of mean weight (PM) and disaggregation parameters of non-compliant samples. SPA2: Sulfadoxin 500mg / Pyrimethamine 25mg + Amodiaquine 150mg. CV: Coefficient of Variation

L'intérêt de la désagrégation est de connaître le temps au bout duquel le comprimé se désagrège *in vitro*. Ce temps permettra de faire une extrapolation *in vivo* afin de déterminer le processus pharmacocinétique : Libération, Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination (LADME) du principe actif.

La détermination de la masse moyenne permet de mettre en évidence l'uniformité de masse qui est un facteur déterminant pour le contrôle qualité des médicaments. Le coefficient de variation ne doit pas dépassé 5%. Dans notre étude tous les échantillons étaient conformes, c'est-à-dire la masse moyenne était supérieur à 250mg conformément à la pharmacopée européenne tome 1, édition 2008.

Détermination de la teneur en eau

Elle a été déterminée pour les 24 échantillons, nous n'avons pas obtenu des cas non-conformité voir tableau 2.

Les 24 échantillons analysés ont tous répondu aux normes. Nous n'avons eu aucun cas de non-conformité. La teneur en eau permet de mettre en évidence une éventuelle contamination microbienne : les moisissures.

Echantillons Code	Amodiaquine 150 mg						Valeur normale ≤4%	Sulfadoxine/Pyriméthamine 500 mg/25 mg				
	PBV	PC	PBCD	%	Teneur g	Teneur %		PBV	PC	PBCD	Teneur g	Teneur %
16-905	30,91	0,18	31,09	100	0,039	3,9	4%	33,46	0,35	33,80	0,015	1,5
16-904	30,61	0,18	30,79	100	0,028	2,8	4%	31,28	0,35	31,63	0,011	1,1
16-903	30,15	0,18	30,33	100	0,018	1,8	4%	31,44	0,35	31,78	0,012	1,2
16-861	31,16	0,36	31,51	100	0,033	3,3	4%	30,87	0,71	31,57	0,014	1,4
16-855	31,14	0,36	31,49	100	0,022	2,2	4%	30,49	0,71	31,19	0,009	0,9
16-860	31,93	0,36	32,28	100	0,036	3,6	4%	31,02	0,72	31,72	0,012	1,2
16-862	31,34	0,36	31,69	100	0,013	1,3	4%	29,67	0,72	30,38	0,014	1,4
16-857	31,03	0,36	31,39	100	0,020	2,0	4%	30,76	0,72	31,48	0,010	1,0
16-852	29,48	0,36	29,84	100	0,020	2,0	4%	31,38	0,71	32,08	0,011	1,1
16-853	31,38	0,37	31,74	100	0,027	2,7	4%	31,19	0,71	31,89	0,011	1,1
16-858	31,28	0,36	31,63	100	0,031	3,1	4%	58,24	0,71	58,92	0,034	3,4
16-859	47,88	0,36	48,24	100	0,022	2,2	4%	48,48	0,70	49,17	0,031	3,1
16-854	31,03	0,36	31,38	100	0,026	2,6	4%	48,37	0,71	49,05	0,037	3,7
16-851	31,44	0,36	31,79	100	0,031	3,1	4%	48,65	0,72	49,34	0,032	3,2
16-856	31,70	0,36	32,06	100	0,027	2,7	4%	48,11	0,70	48,79	0,031	3,1
16-009	29,59	0,27	29,85	100	0,024	2,4	4%	30,93	0,65	31,57	0,012	1,2
16-008	29,67	0,26	29,93	100	0,018	1,8	4%	31,02	0,66	31,66	0,013	1,3
16-007	30,49	0,26	30,75	100	0,023	2,3	4%	31,14	0,66	31,78	0,011	1,1
16-003	31,03	0,27	31,30	100	0,017	1,7	4%	29,59	0,65	30,23	0,012	1,2
16-004	31,34	0,27	31,61	100	0,023	2,3	4%	30,61	0,65	31,26	0,009	0,9
16-005	30,35	0,26	30,61	100	0,024	2,4	4%	31,16	0,65	31,81	0,012	1,2
16-006	31,92	0,27	32,19	100	0,019	1,9	4%	33,46	0,65	34,10	0,009	0,9
16-002	30,76	0,27	31,03	100	0,021	2,1	4%	30,93	0,65	31,57	0,012	1,2
16-001	29,05	0,27	29,32	100	0,019	1,9	4%	31,38	0,64	32,02	0,009	0,9

Tableau 2. Résultats d'analyse de la teneur en eau. PC : Poids Comprimé ; PBV : Poids Becher Vide ; PBCD : Poids Becher avec Comprimé après Dessiccation.

Table 2. Moisture content analysis results. PC: Compressed weight; GVW: Empty beaker weight; GVW: Beaker weight with tablet after drying.

Chromatographie sur Couche Mince

Elle nous a permis de mettre en évidence la qualité des échantillons analysés à travers la présence ou non du principe actif (tableau 3).

Les échantillons analysés n'ont montré aucun cas de non-conformité conformément aux normes utilisées.

N°	Rapport frontal Echantillon			Rapport frontal Standard			Rapport frontal		
	S	P	A	S	P	A	S	P	A
16-001	0,402	0,661	0,676	0,388	0,661	0,676	3,608	0	0
16-002	0,439	0,657	0,666	0,424	0,657	0,666	3,537	0	0
16-003	0,452	0,619	0,606	0,437	0,619	0,621	3,432	0	2,415
16-004	0,394	0,642	0,687	0,394	0,642	0,687	0	0	0
16-005	0,485	0,637	0,687	0,485	0,622	0,687	0	2,411	0
16-006	0,478	0,671	0,592	0,478	0,671	0,592	0	0	0
16-007	0,449	0,641	0,681	0,463	0,641	0,666	3,023	0	2,252
16-008	0,467	0,628	0,625	0,467	0,628	0,625	0	0	0
16-009	0,485	0,628	0,676	0,485	0,628	0,676	0	0	0
16-903	0,716	0,676	0,671	0,716	0,671	0,676	0	0	0
16-904	0,447	0,723	0,338	0,440	0,723	0,338	1,590	0	0
16-905	0,746	0,694	0,317	0,746	0,694	0,333	0	0	4,804
16-851	0,521	0,632	0,378	0,521	0,625	0,363	0	1,12	4,132
16-852	0,500	0,722	0,479	0,500	0,736	0,479	0	1,902	0
16-853	0,492	0,626	0,349	0,492	0,626	0,349	0	0	0
16-854	0,472	0,718	0,681	0,472	0,681	0,718	0	0	0
16-855	0,542	0,700	0,322	0,542	0,700	0,322	0	0	0
16-856	0,291	0,724	0,584	0,291	0,724	0,584	0	0	0
16-857	0,411	0,738	0,601	0,411	0,738	0,586	0	0	2,559
16-858	0,532	0,750	0,646	0,532	0,750	0,646	0	0	0
16-859	0,500	0,700	0,418	0,514	0,700	0,426	0	0	1,877
16-860	0,469	0,687	0,523	0,469	0,679	0,523	0	1,178	0
16-861	0,514	0,686	0,519	0,514	0,686	0,519	0	0	0
16-862	0,722	0,723	0,676	0,722	0,723	0,676	0	0	0

Tableau 3. Résultats d'analyse de la chromatographie sur couche mince. S : Sulfadoxine ; P : Pyriméthamine ; A : Amodiaquine.

Table 3. Analytical results of thin layer chromatography. S : Sulfadoxine ; P : Pyriméthamine ; A : Amodiaquine.

La CCM est une méthode d'analyse physico-chimique très facile à mettre en œuvre. La technique présente l'avantage de ne nécessiter que peu de matériel et donner des résultats fiables et facilement interprétables.

Elle consiste à placer sur un support de plaque de silice, une tache (spot) et de la laisser éluer dans un mélange de solvants (éluant). Le spot diffuse le long du support de plaque par phénomène de capillarité. Il migre sur la plaque plus ou moins vite selon la nature des interactions chimiques.

Ces interactions sont envisagées dans un système ternaire entre la solution à analyser (analyte), l'éluant (solvant) qui constitue la phase mobile et la plaque de silice qui est la phase stationnaire.

Il convient de signaler qu'au cours de nos travaux, nous avons obtenus différentes taches avec le même rapport frontal (Rf) que les références utilisées :

Les taches jaunâtres qui apparaissent lors de la réaction avec l'Amodiaquine ;

Les taches rougeâtres qui apparaissent lors de la réaction avec la Sulfadoxine et Pyriméthamine.

A partir du moment, où il se produit une réaction chimique, on peut déduire qu'une séparation des composés est nettement visible. Cela corrobore l'apparition des taches rouges sur la plaque CCM lors de la lecture sous une lampe UV qui absorbe à la longueur d'onde 254 nm.

Cela dénote la conformité de l'association des 3 composés (SPAQ) antipaludiques.

Références Bibliographiques

- DEQMSS, 2008, 6^{ème} édition. Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé. Uniformité de masse des préparations uni-dosées. Pharmacopée Européenne tome 1. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique, 2006. Circulaire 06-1774 Retrait de la chloroquine de l'arsenal thérapeutique du Mali.
http://mail.cnom.sante.gov.ml/index.php?option=com_content&task=view&id=320&Itemid=87
- MSHP, 2015. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Module de formation du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois. Programme national de lutte contre le paludisme.
- OMS, 2013. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants: guide de terrain. Programme mondial de lutte antipaludique. Organisation Mondiale de la Santé.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85727/1/9789242504736_fre.pdf?ua=1
- Panzu Mavwanda, G., 2008. Contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'Artesunate en coblister douze mois après la péremption. Université de Kinshasa – Pharmacien.
- USAID/PA, 2014, United States Agency for International Development/Pharmacopée American. Atelier de formation : tests de base et procédures d'échantillonnage. Fiche d'analyse des tests de base pour le personnel du site sentinelle. Bamako-Mali.
- Vulgaris médical, 2019. <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/medicament>
- WHO Action Programme on Essential Drugs. (1995). La Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : étude analytique dans trois pays, Cameroun, Madagascar, Tchad. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59676>