

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

Union – Discipline – Travail

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET-BOIGNY-ABIDJAN



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2015-2016

N° 1746/16

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

ASSAMOA AKISSI EVLYNE PRISCA

TITRE :

**EVALUATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS A BASE DE  
PARACETAMOL COMMERCIALISES EN COTE D'IVOIRE PAR UNE  
ETUDE DE STABILITE ACCELEREE**

Soutenue publiquement le 10/03/16

#### Composition du jury :

**Président** : Monsieur KOUADIO Kouakou Luc, Professeur Titulaire

**Directeur de thèse** : Monsieur MALAN Kla Anglade, Professeur Titulaire

**Asseseurs** : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

: Monsieur DALLY Laba Ismael, Maître-Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

## HONORARIAT

*Directeurs Honoraires :*

*Professeur RAMBAUD André*

*Professeur FOURASTE Isabelle*

Doyens Honoraires :

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

## ADMINISTRATION

Directeur

Professeur ATINDEHOU Eugène

Sous-directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag INWOLEY Kokou André

Sous-directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag OGA Agbaya Serge

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

**PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

***PROFESSEURS TITULAIRES***

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

***MAITRES DE CONFERENCES AGREGES***

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie

	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

***MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE***

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

***MAITRE-ASSISTANTS (ES)***

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
Mme	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie

Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

### *ASSISTANTS (ES)*

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique

Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOU BET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique

M YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

### *ATTACHES DE RECHERCHE*

Mme ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

M LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

### *IN MEMORIUM*

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu COMOIE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

### **ENSEIGNANTS VACATAIRES**

#### *PROFESSEURS*

MM ASSAMOI Assamoi Paul Biophysique

          DIAINE Charles Biophysique

          OYETOLA Samuel Chimie Minérale

          ZOUZOU Michel Cryptogamie

### *MAITRES DE CONFERENCES*

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

### *MAITRE-ASSISTANT*

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

### *NON UNIVERSITAIRES*

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES LABORATOIRES ET DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- assistante
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	APETE yah sandrine épse TAHOU	Assistante

**BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	HAUHOUOT épse ATTOUNGBRE M. L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître-assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	KOFFI Akissi Joelle épse SIBLI	Assistante

**BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maitre-assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

**CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire

Professeurs	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître-assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

#### **CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef du Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

#### **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	DJOHAN Vincent	Maître-assistant

KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
KONATE Abibatou	Maître-Assistante

**PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,  
COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante

**PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	Ouayogode-Akoubet Aminata	Assistante

**PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé
		Chef du Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître-assistante
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

**PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-assistante

**SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef du département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître-assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître-assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant

DEDICACES

Ce document est le fruit d'un long travail, qui n'aurait pu voir le jour sans la volonté de Dieu et le concours de mes parents et proches.

Je dédie ce travail à **L'ETERNEL MON DIEU**, le Tout Puissant, l'Omniscient, l'Omnipotent, l'Omniprésent, mon soutien sans faille, mon repère, ma source d'inspiration, celui qui descend sur mes pensées, sur mes mots, sur mes actions et sans qui rien n'aurait été possible.

Mon DIEU mon âme est pleine de reconnaissance et mes lèvres remplies de ta louange.

**A mes parents,**

Merci pour la vie que vous m'avez donnée, pour l'éducation que j'ai reçue de vous, pour l'amour, la prière, le goût du travail bien fait. Merci à vous de m'avoir toujours soutenue et mise dans les conditions morales et matérielles qui ont facilité ma réussite scolaire, universitaire et mon entrée dans la vie professionnelle. Je ne pourrai vous rendre mieux tous les sacrifices consentis pour moi si ce n'est en vous rendant fiers chaque jour. Je promets d'être digne de vous en continuant d'être votre fierté. Que Dieu vous bénisse en abondance.

**Spécialement à mon père,**

Monsieur KOUA Ehouman Jean-Baptiste, tu as toujours donné le meilleur de toi pour tes enfants. Quand il s'est agi de notre formation et notre éducation tu as été présent et tu continues de l'être. Je n'oublierai jamais toutes les expressions de ton amour pour moi à travers un sourire, un regard, un mot, pour me signifier ton encouragement et ton soutien. Ce travail, ce jour, est le fruit de tous les sacrifices que tu as consentis. Comme tu le dis incessamment : « c'est en vous mes enfants que je suis un grand homme ».

Merci papa, merci mon premier ami ! Tout l'honneur te revient.

**Spécialement à ma mère, mon trésor sur terre,**

Madame KOUA née AKA N'Dri Adèle, affable, honorable, Maman tu es pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement. Merci de m'avoir donné la vie. Tu n'as jamais cessé de m'encourager. Tes prières et bénédictions, ton amour, m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessés de faire pour moi depuis ma naissance et même aujourd'hui encore. Tu as fait ce qu'une Mère puisse faire afin que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse-t-il honorer la grande dame et mère exceptionnelle que tu es.

Que Dieu te garde encore longtemps près de nous.

**A mon grand frère,**

Marcel, tu as représenté en tout temps un modèle de travail, de courage, de bonté pour moi. Il est venu le jour dont tu t'impatients de connaître la date. Ce travail est le résultat du bon exemple que tu as été pour moi. Reçois l'expression de mon profond respect. Que Dieu t'ouvre définitivement les portes du monde de l'emploi et qu'il te garde.

**A mes petits frères et sœur,**

Kévin et Alexia, merci pour votre manifestation incessante d'amour. J'espère avoir été et continuer d'être un exemple pour vous. Je serai toujours disponible pour vous soutenir du mieux que je pourrai. Puisse Dieu vous guider et vous bénir afin que vous fassiez la fierté de nos parents.

**A mon bien aimé et regretté frère André,**

Ces mots ont été les plus difficiles à écrire. Toi pour qui j'étais un exemple presque idéal, je tiens à exprimer ma gratitude pour ta bonne humeur contagieuse et ton soutien dans tous les moments de veille en temps de préparation de mes examens. Parti beaucoup trop tôt, Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour profonds.

Tu me manques !

**A mes tantes,**

Docteur ADJAFI Agnès, tu as toujours été présente pour de bons conseils. Ton affection et ton soutien m'ont été d'une grande importance. Merci pour tout. Puisse Dieu t'accorder la guérison totale et te garder longtemps près de nous.

AKA Fatou, merci pour toute ta gentillesse, ton soutien et tes conseils. Que Dieu te bénisse.

KOUA Delphine, merci de m'avoir inculqué très tôt le goût du travail bien fait. Merci pour tous tes encouragements.

**A mes oncles,**

AKA Edouard, AKA Grégoire, ATTOUMBRE Jean-François, vos encouragements et félicitations m'ont aidée à tenir bon pendant toutes ces études. Merci à vous de m'avoir constamment exprimé votre confiance. Que Dieu vous bénisse.

**A mon cousin,**

SASSO Franck, merci pour ta disponibilité et ta promptitude à me venir en aide. Nos petites sorties dans les moments de stress intense m'ont permis de reprendre le travail avec plus de sérénité. Que Dieu te bénisse la vie maritale que tu entameras dans les mois à venir.

**A M. et MME SANGARE,**

Dieu m'a fait la grâce de vous avoir pour seconds parents. Vous m'avez ouvert la porte de votre maison et avez cru en moi. Vous m'avez soutenue dans les moments difficiles. Les mots me manquent pour exprimer ma profonde reconnaissance. Infiniment merci pour tout. Puissiez-vous accepter ce travail comme l'expression de ma gratitude et de mon amour pour vous. Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie.

**A mon amie et sœur,**

SANGARE Yasmine, que te dire sœurlette ? Que te dire ? J'ai beaucoup reçu et appris de toi. Tu m'as offert une chance inouïe. Tu m'as acceptée sans condition aucune. Tu m'as donné une autre famille et avec toi j'ai vécu des moments riches d'émotions et d'enseignements toutes ces années durant. Merci pour ton soutien, pour tes prières, pour tes appels et messages restés parfois sans réponses. Merci de m'avoir accordé ton pardon à maintes reprises. Tu m'es précieuse. Merci pour tout.

Que Dieu t'accorde une vie professionnelle et familiale heureuse. Tu le mérites grandement.

**A mes amis,**

ABAKA Donald, KOUAKOU-ANGORA Désirée, DAGARE Irène, EZA Jules, ZEHIA Lucien, AKA Yannick, votre soutien, vos conseils, m'ont aidée à continuer d'espérer en la vie. Merci pour tout. Dieu vous garde.

**A mes amis,**

Edwige, Jeanne, Emmanuelle, Maurine, Eunice, Christian, Daniel, Marius, Dominique, Herman, Jean-Noël, Papuce, Guy-Landry, Richmond, toutes ces années ensemble, les moments de joie, de peine, que nous avons passés ont fait naître en moi pour chacun de vous une affection profonde. Le chemin a été long, parfois difficile mais nous y parvenons dans le soutien mutuel. Recevez chacun, ma reconnaissance pour sa contribution particulière à la tenue de l'événement de ce jour. Dieu vous garde.

**A TOI MON MEILLEUR AMI,**

ALLEDAHOUN CHRISTIAN, merci de faire partie de ma vie. Merci pour cette belle amitié que nous avons entretenue toutes ces années. Merci d'avoir cru en ta « bonne élève ». Merci d'avoir été, du début jusqu'à la fin de ce long parcours d'études, un soutien indéfectible. Tu as participé d'une manière spéciale et fort remarquable à l'aboutissement de ce travail. Merci pour ta patience. Puisse Dieu dans son infinie bonté continuer de rendre prospères tes entreprises et nous ouvrir le chemin de la vie commune afin que nous continuions de la partager au quotidien.

**A tous ceux qui m'ont soutenue, aidée, encouragée et que je n'ai pas cités, recevez ma profonde gratitude et puisse Dieu vous bénir et vous satisfaire au-delà de vos espérances.**

**REMERCIEMENTS**

**Au LABORATOIRE DE CONTROLE DE MEDICAMENT DU LABORATOIRE NATIONAL DE SANTE  
PUBLIQUE  
avec à sa tête le Pr MALAN**

Merci de m'avoir ouvert les portes de votre laboratoire et de m'y avoir guidée dans la réalisation de mon travail.

Je tiens à remercier également les pharmaciens, les techniciens et les stagiaires dont la disponibilité et la franche collaboration ne m'ont jamais fait défaut.

Merci infiniment.

**Aux ENSEIGNANTS DU DEPARTEMENT DE CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,  
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Merci à vous pour l'apport technique, les orientations, le suivi et les conseils à nous prodiguer tout au long de ce travail de thèse.

**A Dr BONY Nicaise**

Votre contribution nous a été d'une aide précieuse dans l'aboutissement de ce travail. Soyez-en remercié. Que Dieu vous donne de toujours progresser dans votre carrière d'enseignant-chercheur.

**A NOS MAITRES ET JUGES**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY  
MONSIEUR LE PROFESSEUR KOUADIO KOUAKOU LUC**

- *Professeur titulaire d'hydrologie et de santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,*
- *Chef du laboratoire d'analyses médicales et du service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique,*
- *Responsable du D.E.U d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,*
- *Ancien Vice-doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,*
- *Responsable de la maîtrise de la santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.*

***Cher Maître,***

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements durant notre parcours universitaire. Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude et vous témoigner notre admiration et notre respect.*

*Que DIEU vous bénisse.*

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR MALAN KLA ANGLADE**

- *Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens*
- *Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques*
- *Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie de France ;*
- *Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;*
- *Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur ;*
- *Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur*
- *Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique*
- *Expert de l'OMS.*

*Cher Maître,*

*C'est un honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Vous n'avez cessé de cultiver en nous l'esprit de l'excellence.*

*L'occasion nous est donnée aujourd'hui d'exprimer notre respectueuse admiration et notre fierté de vous avoir comme directeur.*

*Que DIEU vous bénisse.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR OUATTARA MAHAMA**

- *Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I*
- *Pharmacien, Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique*
- *Sous Directeur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament de Côte d'Ivoire, Chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique*
- *Expert des référentiels de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD) des médicaments (UEMOA, l'OMS)*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments (UEMOA, OMS)*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire.*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCT France)*
- *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

*Cher Maître,*

*Vous avez guidé nos premiers pas sur cette UFR. Aujourd'hui nous sommes honorés par votre présence dans ce jury pour juger notre travail à la fin de la première partie de notre parcours. Nous vous remercions infiniment pour votre disponibilité. Votre simplicité et surtout votre esprit de formateur nous ont profondément marqués.*

*Que DIEU vous bénisse.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE  
MONSIEUR LE DOCTEUR DALLY LABA ISMAEL**

- *Docteur en pharmacie*
- *Chercheur au laboratoire de pharmacie galénique de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan*
- *Assistant chargé de cours et de travaux pratiques à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan*
- *Pharmacien des hôpitaux*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle, option pharmacotechnie*
- *DESS de toxicologie et d'hygiène agro-industrielle*
- *DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques*

***Cher Maître,***

*Merci d'avoir spontanément accepté de juger ce travail.*

*L'intérêt que vous lui avez manifesté, vos conseils, votre disponibilité et la pertinence constructive de votre critique nous ont été d'une aide précieuse.*

*Soyez assuré de mon respect et ma sincère gratitude.*

*Que DIEU vous bénisse.*

**TABLE DES MATIERES**

<b>ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES.....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICACES.....</b>	<b>XVI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>XXII</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>XXIX</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>XXXIII</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>XXXIV</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>XXXV</b>
<b>Liste des photographies.....</b>	<b>XXXVI</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....</b>	<b>5</b>
<b>CHAPITRE 1 : MEDICAMENTS A BASE DE PARACETAMOL.....</b>	<b>6</b>
1-1-Synthèse et structure chimique du paracétamol.....	7
1-2-Caractéristiques physico-chimiques.....	8
1-3-Aperçu général des médicaments a base de paracétamol.....	8
1-3-1-Formes galéniques et dénominations commerciales.....	8
1-3-2-Association.....	8
1-3-3-Paracétamol et société.....	9

1-4-Identification, dosage et contrôles des formes pharmaceutiques contenant du paracétamol.....	10
1-4-1-Identification.....	10
1-4-2-Dosage.....	11
1-4-3-Contrôle et dosage des impuretés et substances apparentées du paracétamol...12	
1-5-Aspects thérapeutiques.....	13
1-5-1-Indication.....	13
1-5-2-Contre-indication.....	13
1-5-3-Précaution d'emploi.....	14
1-5-4-Toxicité et effets indésirables.....	14
<b>CHAPITRE 2 : STABILITE DU MEDICAMENT.....</b>	<b>16</b>
2-1-Définition.....	17
2-2-Différents types de stabilité.....	17
2-3-Etudes de stabilité.....	17
2-3-1-Définition.....	17
2-3-2-Objectifs.....	17
2-4-Différents types d'étude de stabilité.....	18
2-4-1-Etude de stabilité en temps réel.....	19
2-4-2-Etude de stabilité dans des conditions accélérées.....	20

<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>22</b>
<b>CHAPITRE 1 : CADRE D'ETUDE ET ECHANTILLONNAGE.....</b>	<b>23</b>
1-1-Cadre d'étude.....	24
1-2-Echantillonnage.....	24
<b>CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>26</b>
2-1-Matériel.....	27
2-1-1-Appareillage.....	27
2-1-2-Verrerie.....	27
2-1-3-Produits de référence et réactifs.....	28
2-2-Méthodes.....	28
2-2-1-Contrôle des caractères organoleptiques.....	28
2-2-2-Conditions de dégradation accélérée.....	28
2-2-3-Contrôle analytique.....	29
<b>Chapitre 3 : RESULTATS.....</b>	<b>32</b>
3-1-Contrôle des caractères organoleptiques.....	33
3-2-Identification et recherche des produits de dégradation.....	33
3-3-Dosage.....	35

<b>Chapitre 4 : DISCUSSION.....</b>	<b>41</b>
4-1-Contrôle des caractères organoleptiques.....	42
4-2-Identification et recherche des produits de dégradation.....	42
4-3-Dosage.....	43
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>44</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>56</b>

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I</b> : Conditions de stockage pour les études de stabilité en temps réel.....	19
<b>Tableau II</b> : Présentation des échantillons.....	25
<b>Tableau III</b> : Contrôle des caractères organoleptiques.....	33
<b>Tableau IV</b> : Teneurs en paracétamol à J <sub>40</sub> .....	36

**LISTE DES FIGURES**

**Figure I** : Synthèse du paracétamol.....7

**Figure II** : Formule du paracétamol.....7

**Figure III** : Courbes d'évolution de la teneur en paracétamol des médicaments.....35

**Figure IV** : Spectres ultra-violets des échantillons P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> et P<sub>5</sub> à J<sub>40</sub>.....37

**Figure V** : Spectres ultra-violets des échantillons P<sub>6</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>, P<sub>9</sub> et P<sub>10</sub> à J<sub>40</sub>.....38

**Figure VI** : Spectres ultra-violets des échantillons P<sub>11</sub>, P<sub>12</sub>, P<sub>13</sub>, P<sub>14</sub> et P<sub>15</sub> à J<sub>40</sub>.....39

**Figure VII** : Spectres ultra-violets des échantillons P<sub>16</sub>, P<sub>17</sub>, P<sub>18</sub> et P<sub>19</sub> à J<sub>40</sub>.....40

**LISTE DES ABREVIATIONS**

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

HP : Hewlett-Packard

LCM : Laboratoire de Contrôle des Médicaments

LNSP : Laboratoire National de Santé Publique

μl : microlitre

mg : milligramme

ml : millilitre

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de Santé

ppm : Parti Par Million

R<sub>f</sub> : Rapport frontal

SCR : Substance Chimique de Référence

SIRR : Spectre Infrarouge de Référence

SPB : Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

UFR : Unité de Formation et de Recherche

UMPP : Usine Malienne de Production Pharmaceutique

USP : United States Pharmacopeia

UV : Ultra-violet

**LISTE DES PHOTOGRAPHIES**

<b>Photographie I</b> : Plaque de ccm à J <sub>0</sub> .....	34
<b>Photographie II</b> : Plaque de ccm à J <sub>10</sub> .....	34
<b>Photographie III</b> : Plaque de ccm à J <sub>20</sub> .....	34
<b>Photographie IV</b> : Plaque de ccm à J <sub>30</sub> .....	34
<b>Photographie V</b> : Plaque de ccm à J <sub>40</sub> .....	34

## INTRODUCTION

Le concept de médicaments essentiels a été défini en 1975 par des experts de l'OMS [37] afin d'aider les pays en développement à mieux identifier leur panoplie thérapeutique indispensable face aux multiples propositions complexes des pays industrialisés (environ 8 000 médicaments différents en France, plus de 15 000 en Allemagne en 2001) [55].

Selon l'OMS : « les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée ». La première liste publiée en 1976 regroupait 256 molécules. Cette liste régulièrement réévaluée à l'OMS par un comité d'experts et qui comprend aujourd'hui un peu plus de 400 médicaments [38] sert de base à l'élaboration des listes thérapeutiques nationales en fonction des situations et des besoins spécifiques de chaque pays [31].

A partir d'une liste de médicaments essentiels on doit pouvoir régler la plupart (80 à 90 %) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement médicamenteux pour une population dans des conditions normales [32].

Les critères de sélection thérapeutiques et économiques des médicaments essentiels font que ceux-ci sont pratiquement tous disponibles sous forme de médicaments génériques [57]. En effet les brevets de propriété industrielle de leurs principes actifs étant tombés à échéance, la plupart des médicaments essentiels sont disponibles sous forme de génériques ce qui les rend plus facilement accessibles financièrement aux populations défavorisées [6].

L'objectif de la politique pharmaceutique nationale ivoirienne est de rendre disponible, à toutes les couches de la population, des médicaments essentiels de qualité à un coût abordable dans des conditions garantissant un usage rationnel [9]. La mise en œuvre de cette politique a permis l'amélioration de la disponibilité et l'accessibilité aux médicaments essentiels [33].

Le paracétamol est l'un des principes actifs de la liste des médicaments essentiels en Côte d'Ivoire [7]. C'est un antalgique faisant partie des médicaments les plus consommés dans le monde seul ou en association [59].

Il est devenu du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance digestive, l'antalgique de première indication. Il peut être utilisé par toute la famille pour

tout type de petits maux quotidiens : fièvre, céphalées, douleurs dentaires, règles douloureuses... [48]. Il est disponible sans ordonnance ou sur prescription médicale dans les pharmacies d'officine et la grande facilité avec laquelle on peut s'en procurer est un important facteur de sa popularité. Il est commercialisé sous plusieurs noms et formes ; en Côte d'Ivoire on estime à environs 172 le nombre de spécialités à base de paracétamol [8]. Cependant les médicaments à base de paracétamol font partie des plus touchés par la contrefaçon [27]. De plus, il a été constaté des problèmes de conservation de certaines formes galéniques [14], des problèmes liés au mode d'emploi des excipients dans la formulation des génériques [13], [44], des non-conformités de médicaments mises en évidence par des études de contrôle qualité [51], [61].

Si le médicament essentiel générique représente actuellement l'unique possibilité de rendre financièrement accessible le médicament aux populations des pays en développement, en aucun cas cet approvisionnement ne doit se faire au détriment de la qualité [4].

L'utilisation de médicaments de mauvaise qualité peut aussi bien entraîner des effets cliniques indésirables, des conséquences économiques, qu'affecter la crédibilité du système de santé.

Un élément clé de la qualité d'un médicament est sa stabilité. La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute la durée de validité [17]

Les mesures de contrôle post-commercialisation visant à créer une base de données qualité des médicaments homologués [49], le Département de Chimie Analytique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques a mené cette étude dont l'objectif général est d'évaluer la qualité des médicaments à base de paracétamol commercialisés en Côte d'Ivoire, par une étude de stabilité accélérée. Les objectifs spécifiques associés sont de :

- S'assurer de la présence du paracétamol dans tous les échantillons étudiés
- Evaluer le niveau de qualité des comprimés par la détermination de caractéristiques physico-chimiques.

Dans ce travail de thèse, après une première partie consacrée à quelques généralités sur les médicaments à base de paracétamol et sur la stabilité du médicament, nous présenterons une deuxième partie relative à l'étude expérimentale.

Tout d'abord nous décrirons l'échantillonnage et le matériel utilisés. Ensuite nous expliquerons les méthodes utilisées. Enfin nous présenterons les résultats et la discussion qui en découle avant de conclure et faire quelques recommandations pour terminer.

# **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

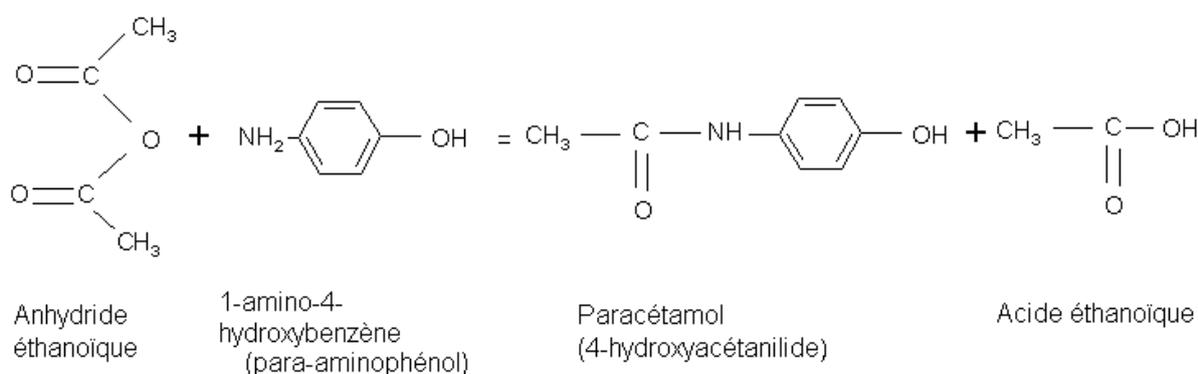
**CHAPITRE 1 :**  
**MEDICAMENTS A BASE DE**  
**PARACETAMOL**

## 1-1-SYNTHESE ET STRUCTURE CHIMIQUE DU PARACETAMOL

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés.

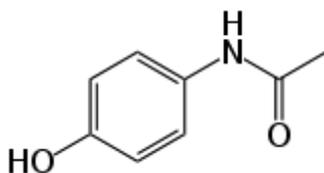
Il a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-para-nitrophénol [58].

Il est habituellement obtenu par l'acylation du *para*-aminophénol avec l'anhydride acétique :



**Figure I :** Synthèse du paracétamol

Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène ou N-Acétyl-para-acétamino-phénol (abrégié NAPAP) :



**Figure II :** Formule chimique du paracétamol. [42]

Formule brute :  $C_8H_9NO_2$

## **1-2-CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES [42]**

Le paracétamol se présente sous forme de poudre cristalline blanche assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'éther.

Il se conserve à l'abri de la lumière.

## **1-3-APERCU GENERAL DES MEDICAMENTS A BASE DE PARACETAMOL**

De nos jours, le paracétamol est devenu l'un des antalgiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme [59]. Il a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée.

### **1-3-1-Formes galéniques et dénominations commerciales**

Le paracétamol entre dans la composition de plusieurs spécialités pharmaceutiques et est commercialisé sous de nombreuses formes galéniques comme des comprimés secs, des gélules, du sirop, des suspensions buvables, des suppositoires. Il est aussi disponible sous forme de solution injectable intraveineuse.

Le paracétamol non associé est vendu sous de nombreuses marques telles que Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®, Tylenol®, Arcet®, Panadol®, Parol®...

### **1-3-2-Association**

Le paracétamol peut être associé à d'autres antalgiques au sein d'un même médicament, dans le but principal d'améliorer l'efficacité globale et d'optimiser le rapport bénéfice/risque en diminuant les posologies, mais aussi afin d'allonger la durée d'action, d'élargir le spectre d'efficacité, de diminuer l'accoutumance, d'améliorer l'observance et de minimiser le risque d'usage détourné. Le but des associations de médicaments étant de produire des interactions pharmaceutiques bénéfiques, c'est-à-dire une synergie, permettant d'augmenter l'efficacité et d'améliorer la tolérance tout en utilisant les doses les plus faibles possibles. L'association doit permettre d'élargir le spectre d'efficacité en combinant des

antalgiques agissant simultanément sur des cibles différentes, mais impliqués dans des mécanismes physiopathologiques identiques.

Le paracétamol est utilisé en association avec d'autres substances actives pour profiter de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques.

### **1-3-3-Paracétamol et société**

L'utilisation du paracétamol a connu un succès croissant au fil des années. Cependant il est la cause de surdosage involontaire et de suicide. Le surdosage involontaire en paracétamol est la première cause de défaillance du foie en Angleterre et aux États-Unis [46].

Le paracétamol arrive en tête de liste comme étant la molécule pharmaceutique la plus impliquée dans les intoxications [34]. En effet, de nombreux produits sont disponibles dans certains pays comme les Etats-Unis, en vente libre sans ordonnance et contiennent du paracétamol sans que cela soit indiqué sur la boîte. Aussi les conditionnements des antalgiques à base de paracétamol dépassent souvent la dose potentiellement mortelle de 8 grammes par boîte [58].

En outre, les médicaments à base de paracétamol font partie des plus touchés par la contrefaçon [27] et des problèmes de conservation de certaines formes galéniques ont été constatés [14]. La mauvaise utilisation des excipients dans la formulation de certains génériques [13], [44] de paracétamol ont occasionnés des dommages sur la santé des populations. Des études de contrôle qualité ont mis en évidence des non-conformités de certains lot de médicaments [61], [1], [15].

## **1-4-IDENTIFICATION DOSAGE ET CONTROLES DES FORMES PHARMACEUTIQUES CONTENANT DU PARACETAMOL**

### **1-4-1-Identification**

Plusieurs méthodes d'identification du paracétamol sont recensées et recommandées par la « Pharmacopée Européenne », dans le but de démontrer la présence réelle du paracétamol dans les différentes formes pharmaceutiques fabriquées [42].

#### – Point de fusion

Le point de fusion du paracétamol est de 168 °C à 172 °C. La procédure expliquant la conduite à tenir durant cette analyse est expliquée dans le chapitre 2.2.14 de la pharmacopée européenne (**Annexe 1**).

#### – Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible

L'identification du paracétamol se fait selon les consignes suivantes :

Dissoudre 0,1 g de paracétamol dans du méthanol et compléter à 100,0 ml avec le même solvant. Ensuite, prélever 1,0 ml de solution et ajouter 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10,3 g/l et compléter à 100,0 ml avec du méthanol. Enfin, protéger la solution d'une lumière vive et mesurer immédiatement l'absorbance par spectrophotométrie au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique du paracétamol à ce maximum est de 860 à 980.

#### – Spectrophotométrie infrarouge

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge se fait selon les recommandations du chapitre 2.2.24 de la pharmacopée européenne (**Annexe 2**).

#### – Colorimétrie

Chauffer à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 3 min. Ajouter 1 ml d'eau purifiée et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajouter 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium  $K_2Cr_2O_7$ . Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge en cas de présence de paracétamol.

– Identification d'un groupement fonctionnel

Le paracétamol donne la réaction de l'acétyl, selon le chapitre 2.3.1 de la pharmacopée européenne (**Annexe 3**).

### **1-4-2-Dosage**

#### ***1-4-2-1-Méthodes titrimétriques***

Afin de doser le paracétamol, dissolvez 0,3 g de paracétamol dans un mélange de 10 ml d'eau purifiée et de 30 ml d'acide sulfurique dilué. Procédez ensuite à un chauffage à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, complétez à 100 ml avec de l'eau purifiée. A 20 ml de solution, ajoutez 40 ml d'eau purifiée, 40 g de glace, 15 ml d'acide chlorhydrique dilué et 0,1 ml de ferroïne. Le résultat est donné par titrage par le sulfate de cérium et d'ammonium 0,1 M jusqu'à coloration jaune-vert.

Effectuez un titrage à blanc : 1ml de sulfate de cérium et d'ammonium correspond à 7,56 mg de paracétamol [43], [53].

#### ***1-4-2-2-Méthodes spectrales***

Il s'agit des spectrophotométries UV-Visible [56], [24], [47] et infrarouge notamment dans le proche infrarouge [16].

L'application concernant l'identification des composés est mise à profit.

En effet, l'OMS s'oriente de plus en plus vers les spectres infrarouges de référence (SIRR) comme alternative aux substances chimiques internationales de référence pour en diminuer la demande. En conséquence, le comité OMS d'expert des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques propose de constituer une collection de SIRR pour remplacer les substances de référence utilisées dans les épreuves d'identité par spectrophotométrie infrarouge. S'il y a concordance entre le spectre de référence et celui de l'échantillon analyse, on considérera que la substance satisfait à l'épreuve d'identité. La connaissance du spectre de référence d'une substance permettrait de détecter des contrefaçons sur un médicament en comparant son spectre à la référence.

### ***1-4-2-3-Méthodes chromatographiques***

La plus utilisée pour le dosage du paracétamol est la chromatographie liquide haute performance, surtout celle en phase inverse. Plusieurs auteurs ont mis au point et validé des techniques. Celles-ci détectent simultanément le paracétamol et d'autres molécules [18], [12], [39].

### ***1-4-2-4-Méthodes électrophorétiques***

L'électrophorèse capillaire est également utilisée comme méthode de dosage du paracétamol seul ou en association avec d'autres molécules médicamenteuses [21], [30], [50].

### **1-4-3-Contrôle et dosage des impuretés et substances apparentées du paracétamol**

- Métaux lourds :  
Dissolvez 1,0 g de paracétamol dans un mélange de 15 volumes d'eau purifiée et de 85 volumes d'acétone, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants ; 12 ml de la solution satisfont à l'essai.  
Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la solution à 100 ppm de plomb (Pb) avec un mélange de 15 volumes d'eau purifiée et de 85 volumes d'acétone. Les métaux lourds sont tolérés dans les différentes formes pharmaceutiques jusqu'à un maximum de 20 ppm.
- Perte à la dessiccation :  
Les formes pharmaceutiques contenant du paracétamol doivent avoir une humidité résiduelle inférieure ou égale à 0,5 %, cette humidité résiduelle est déterminée à l'étuve à 100°-105° C sur 1 g de paracétamol.
- Cendres sulfuriques :  
Elles ne sont pas tolérées au-delà de 0,1 %, les cendres sulfuriques sont déterminées sur 1 g de paracétamol.

- Méthodes spectrales et chromatographiques :

Il s'agit des spectrophotométries UV-Visible [56], [24], [47] et infrarouge, la chromatographie sur couche mince et la chromatographie liquide haute performance, qui permettent de détecter simultanément le paracétamol et d'autres molécules [18], [13], [39].

Ces méthodes permettent de mettre en évidence plusieurs composés: [41]

- N-(2-hydroxyphényl) acétamide
- N-(4-hydroxyphényl) propanamide
- N-(3-chloro-4-hydroxyphényl) acétamide
- N-phénylacétamide
- Acétate de 4-(acétylamino)phényle
- N-(4-chlorophényl) acétamide (chloroacétanilide)
- 1-(4-hydroxyphényl)éthanone
- 1-(4-hydroxyphényl)éthanone-oxime
- 1-(2-hydroxyphényl)éthanone
- 4-nitrophénol
- 4-aminophénol

## **1-5-ASPECTS THERAPEUTIQUES [54]**

### **1-5-1-Indication**

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

### **1-5-2-Contre-indication**

- Hypersensibilité au paracétamol
- Insuffisance hépatocellulaire

### **1-5-3-Précaution d'emploi**

- Prescrire une posologie minimale efficace
- Echelonner les prises 3 à 6 fois par jour
- Eviter toute prescription prolongée (plus de 10 jours pour l'effet antalgique, plus de 3 jours pour l'effet antipyrétique)
- N'utiliser le paracétamol qu'en complément du traitement étiologique de l'affection responsable de la douleur et/ou de l'hyperthermie
- Rechercher systématiquement les contre-indications du paracétamol liées au terrain présenté par le malade

### **1-5-4-Toxicité et effets indésirables**

#### ***1-5-4-1-Toxicité***

Le paracétamol a été largement étudié et sa sécurité d'emploi aux doses habituelles recommandées est connue. Ainsi, après une utilisation large en clinique du paracétamol pendant de longues années, il semble qu'il soit dépourvu d'effets cancérogène, mutagène ou tératogène. Cependant, certains auteurs continuent à étudier ce principe actif afin de prouver son innocuité absolue.

- La toxicité Hépatique : dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré [10]. Son métabolite toxique la N-acétyl-p-benzoquinone imine peut provoquer une nécrose des hépatocytes en cas de surdosage [25].
- La toxicité rénale : de nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique [19]. Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal. [25].

#### ***1-5-4-2-Effets indésirables***

- Allergiques : l'allergie au paracétamol se manifeste par de simples rashes cutanés avec érythèmes ou urticaire et nécessite l'arrêt du traitement [26].
- Sanguins : le paracétamol, à dose thérapeutique a été incriminé dans quelques cas de thrombopénie. Sa toxicité serait d'ordre immunologique [28].

**CHAPITRE 2 :  
STABILITE DU MEDICAMENT**

## **2-1-DEFINITION**

La stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité [60].

## **2-2-DIFFERENTS TYPES DE STABILITE**

La Pharmacopée Américaine (USP) définit 5 Types de stabilité et les critères correspondants [16]. Ce sont :

- la stabilité chimique : le principe actif conserve son intégrité chimique et sa teneur déclarée,
- la stabilité physique: le maintien des propriétés physiques initiales (aspect, goût, dissolution...),
- la stabilité microbiologique: la stérilité ou la résistance au développement des microbes,
- la stabilité thérapeutique: l'effet thérapeutique demeure inchangé,
- la stabilité toxicologique: pas d'augmentation de la toxicité.

## **2-3-ETUDES DE STABILITE**

### **2-3-1-Définition**

Les études de stabilité sont des séries d'essais conçus pour fournir des informations sur la stabilité d'un médicament de façon à définir sa durée de validité et d'utilisation dans les conditions d'emballage et de stockage spécifiées [35].

### **2-3-2-Objectifs**

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux comme la

température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits [29].

### ***2-3-2-1-Cas du principe actif [29]***

Pour le principe actif, les études de stabilité sont réalisées en vue :

- de définir la stabilité intrinsèque de la molécule,
- d'identifier ses produits de dégradation,
- d'établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation,
- de mettre en place des techniques analytiques adaptées à leur détection et à leur quantification
- de prévenir certaines incompatibilités,
- d'orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- d'orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini,
- de déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage.

### ***2-3-2-2-Cas du produit fini [29]***

Les études de stabilité sont réalisées sur le produit fini en vue :

- d'identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- d'établir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- de mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation,
- de déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

## **2-4-DIFFERENTS TYPES D'ETUDE DE STABILITE [36]**

L'évaluation des renseignements relatifs à la stabilité doivent porter, selon le cas, sur les caractères généraux, les contrôles physico-chimiques, biologiques et microbiologiques du produit [35].

### **2-4-1-Etude de stabilité en temps réel**

Il s'agit d'études expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

#### ***2-4-1-1-Réalisation [29]***

L'OMS a défini quatre grandes zones climatiques, les fabricants devant adapter leurs études au marché visé.

Les conditions climatiques moyennes rencontrées dans ces zones ainsi que les conditions de stockage dérivées pour les études de stabilité en temps réel sont présentées dans le tableau (I) suivant :

**Tableau I** : Conditions de stockage pour les études de stabilité en temps réel

<b>Zones climatiques</b>	<b>Conditions d'étude en temps réel</b>	
	<b>Températures</b>	<b>Hygrométries</b>
<b>Zone I</b> : Climat tempéré	21° C	45 % HR
<b>Zone II</b> : Climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte humidité	25° C	60 % HR
<b>Zone III</b> : Climat chaud et sec	30° C	35 % HR
<b>Zone IV</b> : Climat chaud et humide	30° C	65 % HR

### **2-4-1-2-Applications**

L'étude de stabilité en temps réel a été utilisée en vue de :

- Etudier l'influence des conditions de température et d'humidité différentes sur la stabilité d'un certain nombre de formulations commerciales de comprimés de paracétamol dans leur emballage original [22]
- Etudier la stabilité de formes sèches en milieu tropical [45]
- Etudier l'effet de l'humidité sur la stabilité de formulation de comprimés de paracétamol sous blister [23].

### **2-4-2-Etude de stabilité dans des conditions accélérées**

Les études de dégradation accélérée, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité. Cette étude est basée sur des «Essais de vieillissement accéléré» qui doivent d'évaluer la «Souffrance» du médicament selon l'expression d'Albrand en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes «condition de conservation agressives» [2], [60].

#### **2-4-2-1-Réalisation**

Cette étude repose sur les données obtenues sur la réactivité chimique du principe actif et son altérabilité. Elle doit faire l'objet d'un protocole adapté aux particularités connues du principe actif ainsi qu'aux caractéristiques propres à la forme pharmaceutique et prendre en compte plusieurs aspects

A titre indicatif les schémas suivants sont proposés [3] :

- Schéma 1 : 30 jours d'exposition à 50° C et 100 % d'humidité relative
- Schéma 2 : 30 jours d'exposition à 50° C et 100 % d'humidité relative suivis de quelques jours supplémentaires (3 à 10) à 70 ° C 100 % d'humidité relative.

Ce type de schéma peut être appliqué à des spécialités destinées aux pays tropicaux [5].

### ***2-4-2-2-Applications***

Les évaluations de la stabilité de médicaments et autres produits au moyen de la dégradation forcée ont plusieurs fois été utilisées en vue de :

- Réaliser une étude comparative de vérification des garanties de stabilité de médicaments après un changement de conditionnement [52].
- Disposer de données concernant l'influence du climat sur la conservation des qualités de formes orales sèches et des principes actifs qu'elles contiennent. [45]
- Savoir si la qualité initiale d'un médicament ou d'un dispositif est préservée après un stockage dans des conditions de température et d'humidité tropicale. [20]
- Améliorer la connaissance du comportement du principe actif dans des conditions de conservations extrêmes [11].
- Réaliser une formulation galénique optimale à la conservation et à l'administration d'un médicament [11].

**DEUXIEME PARTIE :**  
**ETUDE**  
**EXPERIMENTALE**

**CHAPITRE 1 :**  
**CADRE D'ETUDE ET ECHANTILLONNAGE**

### **1-1-CADRE D'ETUDE**

Notre étude s'est déroulée de Décembre 2014 à Février 2015. Elle a eu pour cadres le Laboratoire de Chimie Analytique de la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB) de l'Université Félix Houphouët Boigny et le Laboratoire de Contrôle des Médicaments (LCM) du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP).

### **1-2-ECHANTILLONNAGE**

L'étude a porté sur dix-neuf (19) échantillons de paracétamol (princeps et générique), commercialisés dans le circuit pharmaceutique officiel en Côte d'Ivoire durant la période de nos travaux. Ces médicaments sont présentés sous forme de comprimés secs dosés à 500 mg de principe actif.

Le critère de choix était basé sur la disponibilité du produit auprès du fournisseur (grossiste répartiteur).

Pour chaque échantillon, nous avons utilisé 200 comprimés pour chaque lot de fabrication retenu.

**Tableau II** : Présentation des échantillons

<b>CODE</b>	<b>DENOMINATION COMMERCIALE</b>	<b>TITULAIRE/ EXPLOITANT</b>	<b>LOT</b>
<b>P1</b>	Antidol	Cinfa – Espagne	I005
<b>P2</b>	Apramol	Ajanta pharma - Maurice	AA0014
<b>P3</b>	Arcet	Caplin Point Labo - Inde	130776
<b>P4</b>	Ciphacet	Cipharm - Côte d'Ivoire	368
<b>P5</b>	Doliprane	Sanofi –Aventis - France	6509
<b>P6</b>	Dolko	Therabel Lucien pharma - France	14B07/A
<b>P7</b>	Dolo	Micro Labs - Inde	DLHH0175
<b>P8</b>	Dolyc	Merinal - Algérie	M06281H1
<b>P9</b>	Efferalgan	Bristol Myers Squibb - France	P7758
<b>P10</b>	Lic Parac	LIC Pharma- Côte d'Ivoire	L03
<b>P11</b>	Panadol	Glaxosmithkline - France	140079
<b>P12</b>	Para Denk	Denk Pharma - Allemagne	2622
<b>P13</b>	Paracétamol Creat	Laboratoire Bailly-Creat - France	CR1311
<b>P14</b>	Paracétamol Ubi	Ubi thera - France	140105
<b>P15</b>	Paracétamol Winthrop	Winthrop Pharma - Sénégal	6635
<b>P16</b>	Parantal	Laprophan - Maroc	30026-2
<b>P17</b>	Parcedol	LPCI - Côte d'Ivoire	04
<b>P18</b>	Parol	Dafra Pharma – Suisse	14152
<b>P19</b>	Paromax	SmithKline Beecham - Angleterre	330012

**CHAPITRE 2 :**  
**MATERIEL ET METHODES**

## **2-1-MATERIEL**

### **2-1-1-Appareillage**

Les appareils utilisés pour la réalisation du travail étaient les suivants :

- Un spectrophotomètre d'absorption UV-Visible Specord 210 Plus
  - double faisceau
  - double détection
  - gamme de longueur d'onde (190-1100) nm
- Une étuve Binder 169/S/5
  - Volume : 720 l
  - Gamme de température : jusqu'à 300°C
- Une balance de précision de marque Sartorius Extend 20081321
  - 0,1 mg de précision
  - 250 g de portée maximale
- Un thermomètre
- Un bain à ultrasons de marque Elma S450 H
- Une lampe UV Fischer Biobloc Scientific VL-6-LC serie 07 25592
  - Puissance de 12 W
  - Longueurs d'onde (254 et 365 nm)

### **2-1-2-Verrerie**

La verrerie utilisée est composée de :

- Fioles jaugées de 10, 50, 100, 200, 500 ml
- Pipette jaugée de 10 ml
- Erlenmeyer
- Mortier
- Pilon
- Eprouvette
- Bécher
- Entonnoir
- Cristalliseur
- Cuve de CCM en verre

### **2-1-3-Produits de référence et réactifs**

#### ***2-1-3-1-Produits de référence***

Le produit de référence utilisé pour l'étude est le Paracétamol dont les caractéristiques suivent :

- Lot : 1105007
- Date de fabrication : 08/2012
- Date de péremption : 07/2016
- Fabricant ; Hebei Jiheng Group Pharmaceuticals, Chine
- Quantité : 100 g
- Pureté : 100 %

#### ***2-1-3-2-Réactifs***

Les réactifs utilisés sont tous de qualité analytique :

- Ethanol
- Acétone
- Toluène
- Chloroforme
- Soude
- Eau distillée

### **2-2-METHODES**

#### **2-2-1-Contrôle des caractères organoleptiques**

Il consiste à apprécier la forme, l'aspect, la couleur et l'odeur des comprimés.

#### **2-2-2-Conditions de dégradation accélérée [3], [5]**

Tous les comprimés ont été laissés sous blister, et mis à l'étuve à température de 50<sup>0</sup>C pendant 30 jours puis à 70<sup>0</sup>C pendant 10 jours. Des cristallisoirs ouverts contenant de l'eau ont été introduits dans l'étuve.

Le contrôle de la température et de l'humidité s'effectuait tous les deux jours. Au total 5 prélèvements ont été faits (J0, J10, J20, J30, J40) en vue des analyses.

J0 : prélèvement avant que les échantillons ne soient mis dans l'étuve

J10 : prélèvement à 10 jours

J20 : prélèvement à 20 jours

J30 : prélèvement à 30 jours

J40 : prélèvement à 40 jours

### **2-2-3-Contrôle analytique**

#### ***2-2-3-1-Identification du principe actif et recherche des produits de dégradation***

##### **Principe :**

Après dissolution dans l'éthanol, les solutions de paracétamol ont été analysées par chromatographie sur couche mince sur gel de silice, avec un mélange chloroforme/acétone/toluène (65:25:10) comme solvant de développement. La révélation des tâches a été observée à la lampe UV à 254 nm.

##### **Mode opératoire :**

La méthode utilisée est celle décrite dans la quatrième édition de la pharmacopée internationale. Elle porte essentiellement sur certains paramètres, le but étant d'obtenir les conditions adaptées à l'analyse du paracétamol et de ses substances apparentées.

Pulvériser au moins 10 comprimés et préparer les quatre solutions suivantes:

##### **Pour la solution (A) :**

- Transférer une quantité de l'équivalent en poudre à 200 mg de paracétamol dans une fiole de 10 ml
- Ajouter 10 ml d'éthanol (750 g / l),
- Agiter mécaniquement pendant 30 minutes,

- Filtrer
- Appliquer 10  $\mu$ l.

**Pour la solution (B) :**

- Dissoudre 20 mg de paracétamol RS par ml dans l'éthanol (750 g / l)
- Et appliquer 10  $\mu$ l.

**Pour la solution (C) :**

- Transférer une quantité de l'équivalent de poudre pour 1 g de paracétamol à un tube de 15 ml de centrifugeuse raz-de-verre-bouchon,
- Ajouter 5 ml d'éther sans peroxyde
- Agiter mécaniquement pendant 30 minutes,
- Centrifuger à 1000 tours par minute pendant 15 minutes ou jusqu'à obtention d'un liquide surnageant limpide,
- Décanter, et appliquer 10  $\mu$ l.

**Pour la solution (D) :**

- Diluer 1 ml de la solution C avec suffisamment d'éthanol (750 g / l) pour produire 10 ml de solution et d'appliquer de 10  $\mu$ l.

### ***2-2-3-2-Dosage***

**Principe :**

Le paracétamol a été quantifié par spectrophotométrie UV. Après extraction par une solution de soude titrant (0,1 mol/l), l'absorbance de la solution de paracétamol a été mesurée à 257 nm.

**Mode opératoire :**

La méthode utilisée est celle décrite dans la quatrième édition de la pharmacopée internationale :

- Peser et pulvériser 20 comprimés.
- Ajouter une quantité de l'équivalent de poudre d'environ 0,15 g de paracétamol exactement pesés, à 50 ml de NaOH (0,1 mol / l).

- Diluer avec 100 ml d'eau, agiter pendant 15 minutes, et ajouter suffisamment d'eau pour produire 200 ml.
- Mélanger, filtrer et diluer 10 ml du filtrat à 100 ml avec de l'eau.
- Ajouter 10 ml de cette solution à 10 ml de NaOH (0,1 mol/l) VS et diluer avec 100 ml d'eau.
- Mesurer l'absorbance de la solution résultante au maximum environ 257 nm.

Le calcul de la teneur en paracétamol par comprimé se fait selon la relation suivante :

$$P_1 = \frac{DO_{mP1}}{DO_{mT}} \times PE_{mT} \times \frac{P_{mP1}}{PE_{mP1}} \times \frac{P}{100}$$

Avec :

$P_1$  : teneur en principe actif dans l'échantillon

$DO_{mP1}$  : absorbance moyenne de l'échantillon

$DO_{mT}$  : absorbance moyenne du témoin

$PE_{mT}$  : prise d'essai moyenne du témoin

$PE_{mP1}$  : prise d'essai moyenne de l'échantillon

$P_{mP1}$  : poids moyen de l'échantillon

$P$  : pureté du témoin

La norme est de +/- 5 % de la teneur déclarée.

**CHAPITRE 3 :  
RESULTATS**

### **3-1-CONTROLE DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

Les caractères considérés étaient l'aspect, la forme, la couleur et l'odeur des comprimés. Les résultats du contrôle des caractères organoleptiques des comprimés sont présentés dans le tableau ci-après (tableau III).

**Tableau III** : Contrôle des caractères organoleptiques

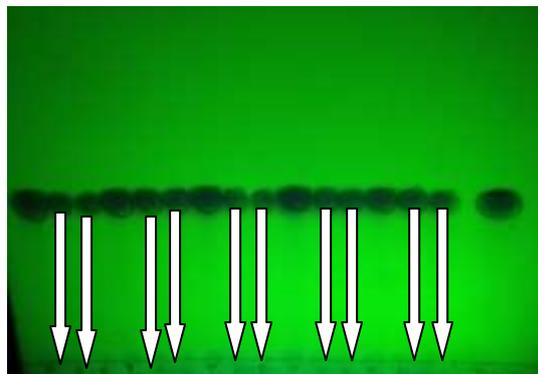
<b>Caractères</b>	<b>Comprimés</b>
<b>Couleur</b>	Blanc
<b>Odeur</b>	Inodore
<b>Forme</b>	Rond/oblongue
<b>Aspect</b>	Sécable/non sécable/ pelliculé/non pelliculé

Au cours de notre étude, aucun changement des caractères organoleptiques n'a été observé.

### **3-2-IDENTIFICATION DU PRINCIPE ACTIF ET RECHERCHE DES PRODUITS DE DEGRADATION**

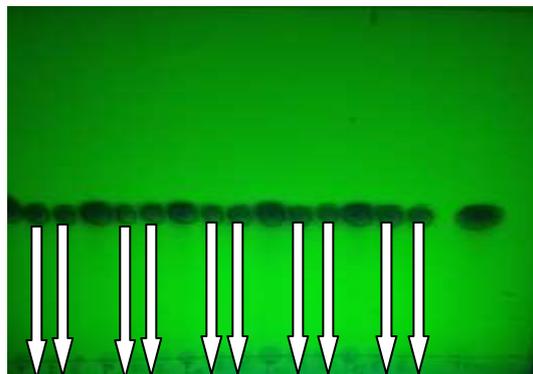
Les résultats de l'identification du paracétamol contenu dans les échantillons et de la recherche des produits de dégradation dans les différents échantillons sont présentés par les photographies (I à V) suivantes :

**Photographie I : Plaque de ccm à J<sub>0</sub>**



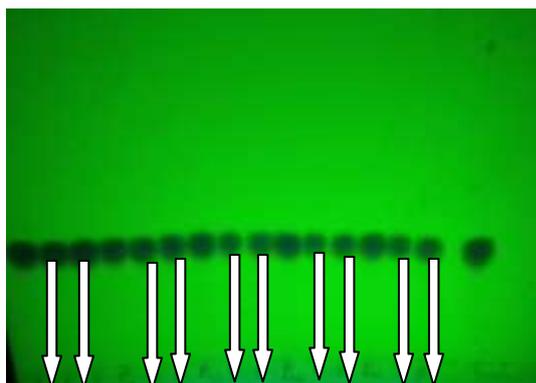
P<sub>1</sub>c d P<sub>2</sub>c d P<sub>3</sub>c d P<sub>4</sub>c d P<sub>5</sub>c d T

**Photographie II : Plaque de ccm à J<sub>10</sub>**



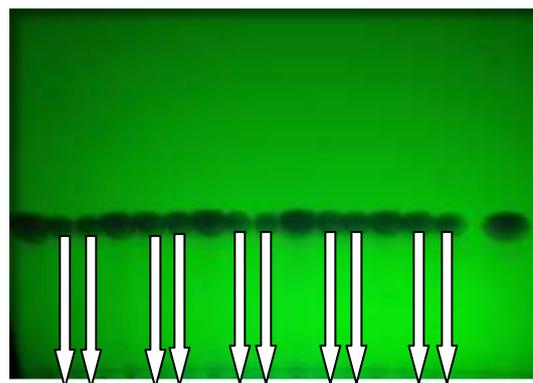
P<sub>1</sub>cd P<sub>2</sub>c d P<sub>3</sub>c d P<sub>4</sub>c d P<sub>5</sub> c d T

**Photographie III : Plaque de ccm à J<sub>20</sub>**



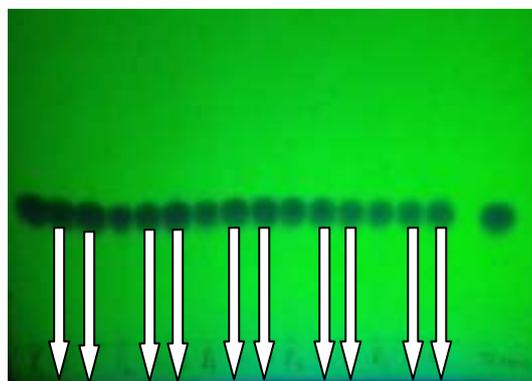
P<sub>1</sub>c d P<sub>2</sub> c d P<sub>3</sub>c d P<sub>4</sub>c d P<sub>5</sub>c d T

**Photographie IV : Plaque de ccm à J<sub>30</sub>**



P<sub>1</sub> c d P<sub>2</sub>c d P<sub>3</sub>c d P<sub>4</sub>cd P<sub>5</sub> c d T

**Photographie V : Plaque de ccm à J<sub>40</sub>**



P<sub>1</sub>c d P<sub>2</sub>c d P<sub>3</sub>c d P<sub>4</sub>c d P<sub>5</sub>c d T

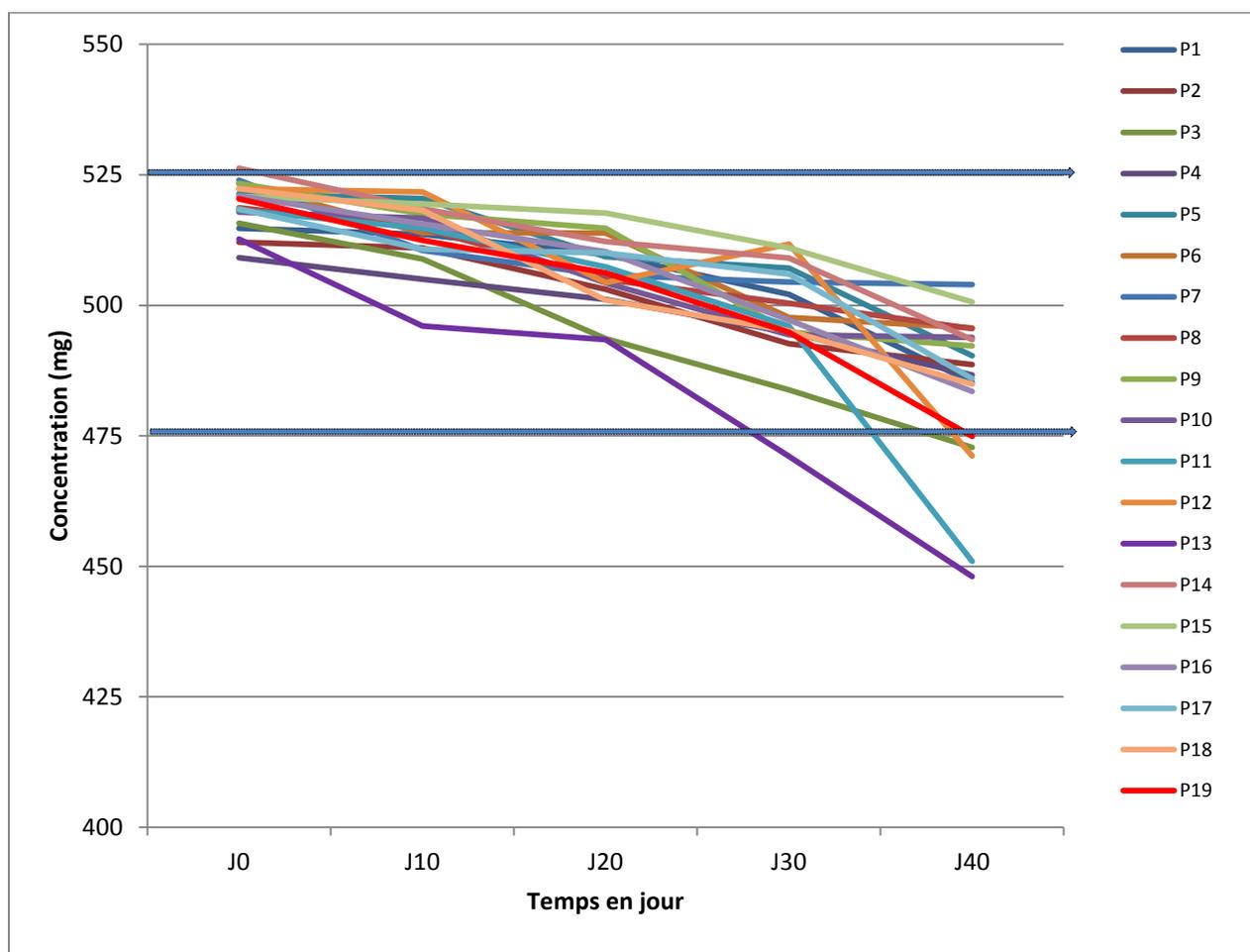
Les différents dépôts de chacun des échantillons font respectivement apparaître une seule tâche de même Rf que la solution de paracétamol utilisée comme témoin.

Les chromatogrammes ne montrent pas la présence des tâches supplémentaires.

### **3-3-DOSAGE**

L'intervalle de conformité des teneurs en paracétamol est de 500 +/- 25 mg de la teneur déclarée. La figure ci-dessous (III) présente les courbes d'évolution de la teneur en paracétamol de chacun de nos échantillons au cours de l'étude.

**Figure III :** Courbes d'évolution de la teneur en paracétamol des différents échantillons



Les teneurs en paracétamol présent dans chacun des échantillons ont connu une diminution progressive de  $J_0$  à  $J_{30}$  mais sont restées conformes. Toutefois à  $J_{40}$ , les échantillons  $P_3$ ,  $P_{11}$ ,  $P_{12}$ ,  $P_{13}$  et  $P_{19}$  avaient des teneurs non conformes.

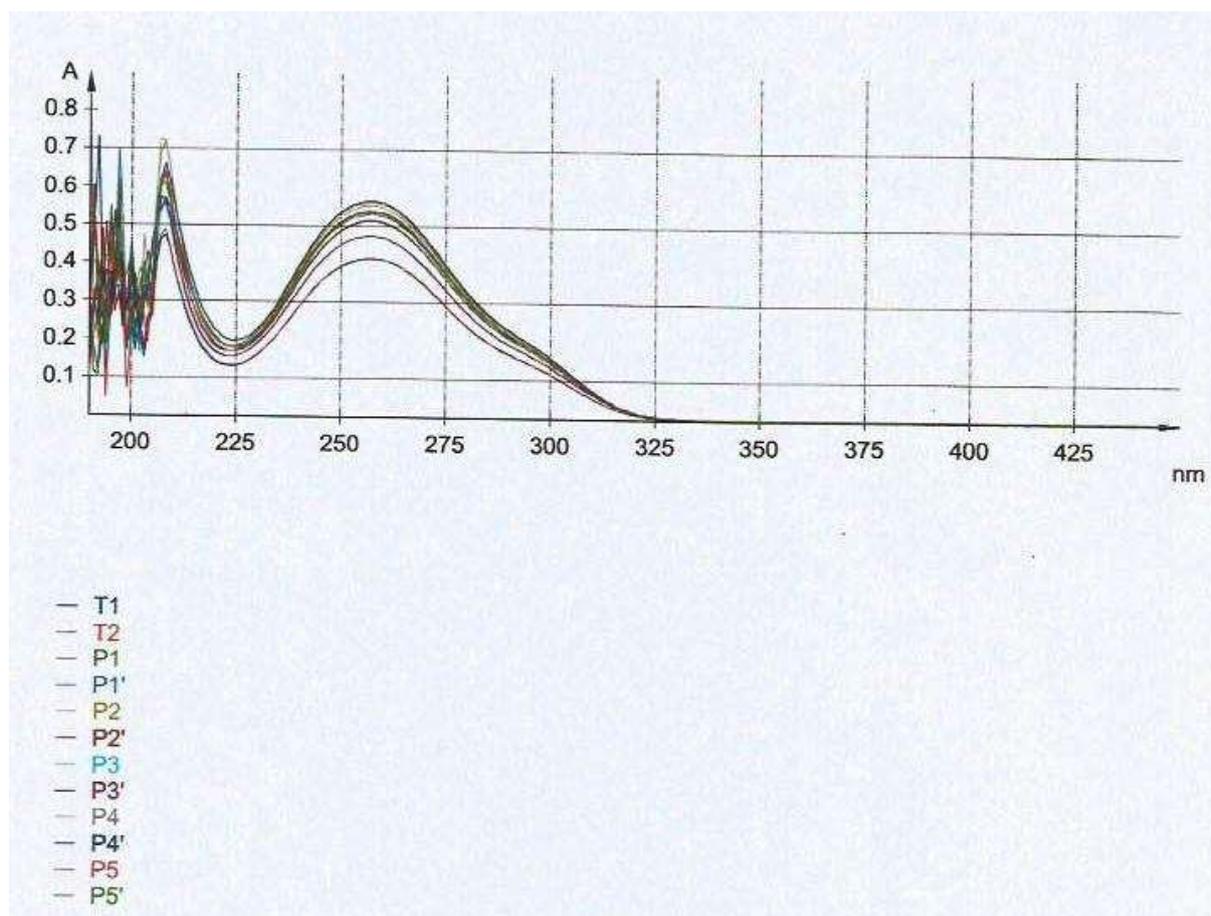
Le tableau (IV) ci-après présente les résultats du calcul des teneurs en mg, en paracétamol à  $J_{40}$ .

**Tableau IV** : Teneurs en paracétamol à  $J_{40}$

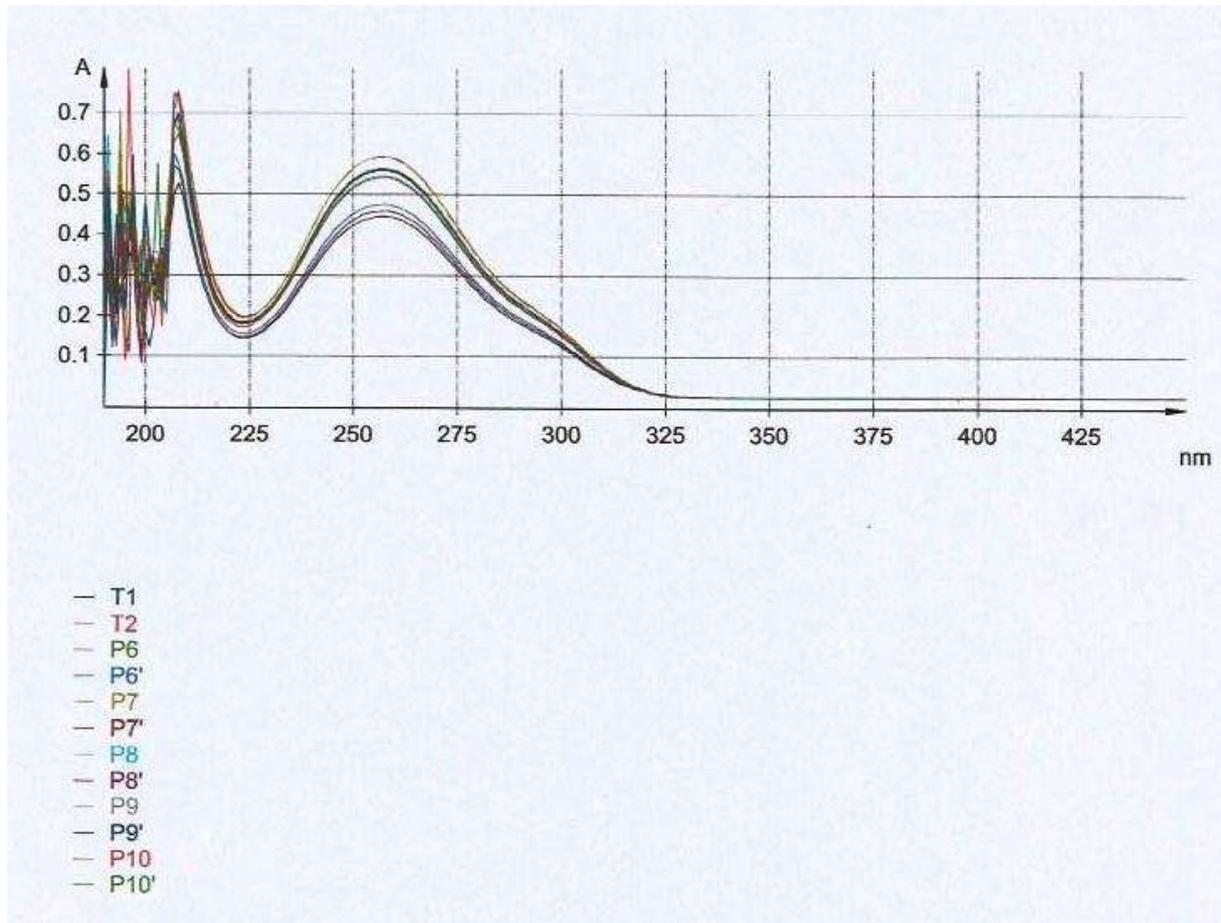
<b>Produits</b>	<b>Teneurs <math>J_{40}</math> (mg)</b>
<b><math>P_3</math></b>	472,770
<b><math>P_{11}</math></b>	450,982
<b><math>P_{12}</math></b>	471,107
<b><math>P_{13}</math></b>	448,075
<b><math>P_{19}</math></b>	474,881

Les figures (V à VIII) ci-après présente les spectres UV des échantillons à  $J_{40}$ .

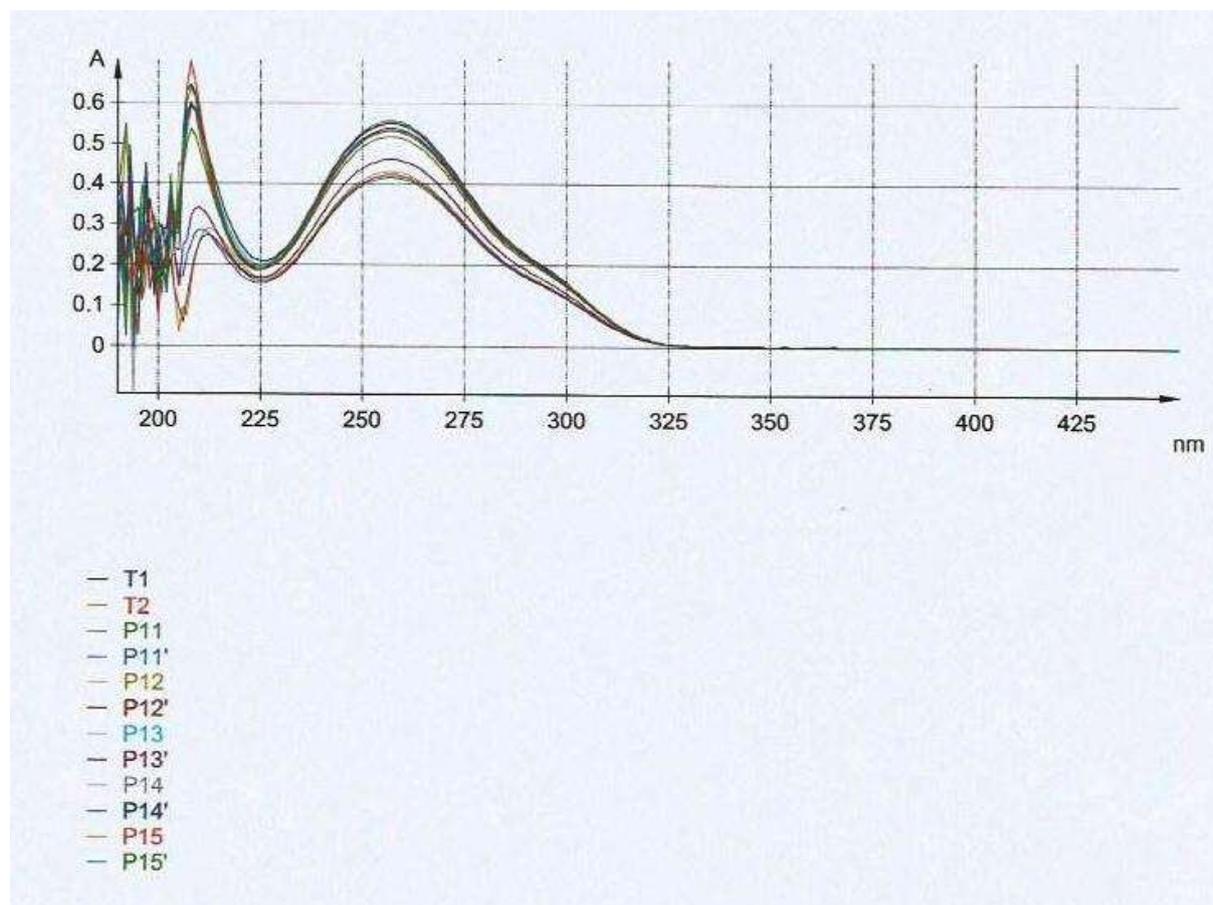
**Figure IV** : Spectres ultra-violetts des échantillons P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> et P<sub>5</sub> à J<sub>40</sub>



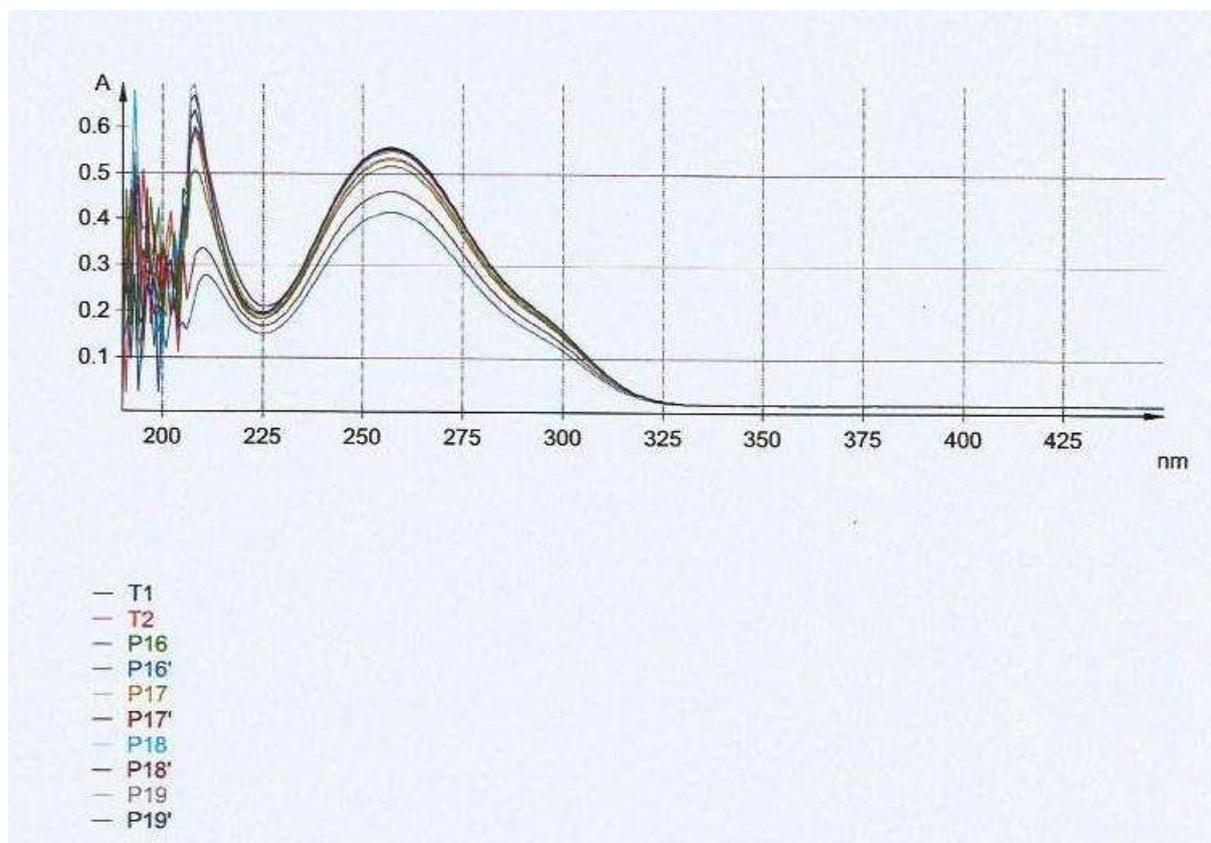
**Figure V** : Spectres ultra-violet des échantillons P<sub>6</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>, P<sub>9</sub> et P<sub>10</sub> à J<sub>40</sub>



**Figure VI** : Spectres ultra-violet des échantillons P<sub>11</sub>, P<sub>12</sub>, P<sub>13</sub>, P<sub>14</sub> et P<sub>15</sub> à J<sub>40</sub>



**Figure VII** : Spectres ultra-violet des échantillons P<sub>16</sub>, P<sub>17</sub>, P<sub>18</sub> et P<sub>19</sub> à J<sub>40</sub>



Les figures IV à VII présentent les spectres ultra-violet des échantillons étudiés à J<sub>40</sub>. Ils présentent en plus du pic du solvant, un pic principal à environ 257 nm, caractéristique du paracétamol. Il n'y a pas de pics supplémentaires caractérisant les principaux produits de dégradation recherchés.

**CHAPITRE 4 :  
DISCUSSION**

#### **4-1-CONTROLE DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

L'examen organoleptique comprend toutes les activités relatives à la vérification des paramètres palpables à l'aide des organes de sens sans recourir aux appareils de mesure plus ou moins complexes.

Le contrôle des caractères organoleptiques des comprimés permet de voir de façon macroscopique les modifications obtenues au cours de l'étude.

Au cours de notre étude, il n'a révélé aucun signe apparent de dégradation ou marque extérieure assimilable à un défaut de qualité tel que :

- comprimés s'effritant au toucher,
- comprimés cassés ou réduits en poudre,
- surface rugueuse au lieu d'être brillante et lisse,
- manque d'homogénéité de la couleur en surface et dans la masse du comprimé cassé,
- prolifération des moisissures.

Les comprimés sont restés conformes. Ces résultats ne permettent pas de susciter des doutes sur la qualité des comprimés utilisés pour l'étude.

Ces résultats sont comparables à ceux de **Togola [52]** dans son étude sur la stabilité des comprimés sous blister de paracétamol et de chloramphénicol, de l'UMPP au Mali.

#### **4-2-IDENTIFICATION DU PRINCIPE ACTIF ET RECHERCHE DES PRODUITS DE DEGRADATION**

Les échantillons des comprimés de paracétamol ont été analysés par CCM en vue d'en identifier le principe actif et d'en rechercher de produits de dégradation dans nos conditions opératoires.

L'analyse des plaques de CCM obtenues a permis d'identifier le principe actif à J0, J10, J20, J30 et J40 dans tous les échantillons ayant servi à l'étude.

Cependant les différents chromatogrammes n'ont pas montré de présence d'autres substances. Les produits de dégradation n'ont donc pu être mis en évidence dans nos conditions opératoires.

#### **4-3-DOSAGE**

Dans la présente étude, plusieurs échantillons de paracétamol ont été mis en condition de dégradation accélérée avant d'être dosés.

Tous les tests ont été effectués en double et les résultats ont été moyennés.

L'application de cette méthode a permis d'obtenir des teneurs en paracétamol dont l'expression en fonction du temps a donné une courbe d'évolution décroissante pour chaque échantillon.

L'étude a révélé une baisse progressive de la teneur en paracétamol dans les limites d'acceptabilité pour tous les échantillons de J0 à J30.

A J40, une plus forte baisse pour certains échantillons a été constatée permettant ainsi de séparer les échantillons de médicaments en deux groupes:

- ✓ Ceux avec une forte stabilité
- ✓ Ceux avec une faible stabilité

La variabilité du comportement des échantillons ayant fait l'objet de notre étude pourrait être due à plusieurs causes telles que la contrefaçon, la malfaçon, les excipients et leur mode d'emploi.

A ce niveau il aurait été intéressant de comparer nos résultats avec ceux des fabricants afin d'orienter nos interprétations vers les problèmes majeurs mis en relief lors des études de qualité des médicaments ; surtout lorsque ces études concernent les médicaments multisource.

Toutefois de tels résultats obtenus après un test de stabilité de dégradation accélérée pourraient nous permettre de dire qu'en conservation en temps réel les médicaments à base de paracétamol, présenté sous forme de comprimés secs sont stables durant le temps de validité annoncé par les fabricants.

**CONCLUSION**

La stabilité post-commercialisation d'un médicament est un paramètre important à vérifier afin de s'assurer de sa qualité dans le temps, durant la période avant son expiration. Notre étude a eu pour objectif d'évaluer la qualité de médicaments à base de paracétamol commercialisés en Côte d'Ivoire par une étude de stabilité accélérée à travers :

- une dégradation accélérée,
- le contrôle des caractères organoleptiques,
- l'identification du principe actif et la recherche de produits de dégradation
- le dosage quantitatif du principe actif

Elle a porté sur dix-neuf échantillons de paracétamol dosés à 500 mg de substance active par comprimé et présenté sous forme de comprimé sec. Chaque échantillon était composé d'un lot.

Le contrôle des caractères organoleptiques n'a pas montré de signe d'altération des comprimés durant tout le déroulement de l'étude.

La présence de paracétamol a été confirmée dans tous les comprimés des différents lots de médicaments choisis.

La tendance des courbes d'essais de dégradation a révélé une baisse de la teneur en principe actif mais les produits de dégradation n'ont pu être mis en évidence. Mais une validation préalable de la méthode aurait facilité la mise en évidence de quelques composés proportionnellement aux quantités en présence.

Les résultats obtenus après cette étude nous permettent de dire qu'en temps réel, les médicaments à base de paracétamol, présenté sous forme de comprimés secs seront stables durant la durée de validité annoncée par les fabricants et dans les conditions recommandés par ceux-ci.

Cette étude a permis de définir une approche d'évaluation de la stabilité du paracétamol. La méthode pourrait être validée et appliquée en Côte d'Ivoire et aussi dans les pays où la qualité des médicaments utilisés par les consommateurs reste une préoccupation.

**RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

- **Au Laboratoire national de la santé publique:**
  - Analyser l'influence des excipients sur le comportement des principes actifs
  - Faire une étude de la stabilité des médicaments à base de paracétamol commercialisés dans les structures constituant le point final de délivrance des médicaments (officines de pharmacie et pharmacies hospitalières)
- **Au Secteur de distribution (Grossiste, officine de pharmacie):**
  - Veiller à conserver les médicaments dans des conditions d'humidité et de température permettant de les garder en bon état d'utilisation
- **Aux Ministères de la santé, du commerce, de la sécurité:**
  - Interdire formellement la vente des médicaments dans les circuits non conventionnels

**ANNEXES**

## ANNEXE 1

### Point de fusion : méthode au tube capillaire

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide. Si la monographie le prescrit, le même appareil et la même méthode seront utilisés dans la détermination d'autres facteurs tels que la formation du ménisque ou l'intervalle de fusion, qui caractérisent le comportement de fusion d'une substance. L'appareillage est constitué par :

- un vase en verre approprié renfermant le liquide du bain (par exemple : eau, paraffine liquide ou huile de silicone) et un dispositif de chauffage approprié,
- un dispositif d'agitation mécanique convenable assurant une uniformité de la température du bain,
- un thermomètre adéquat gradué à intervalles ne dépassant pas 0,5 °C muni d'une marque d'immersion. La gamme de températures visible du thermomètre n'est pas supérieure à 100 °C,
- des tubes capillaires en verre à haute résistance thermique et exempt d'alcali, d'un diamètre intérieur de 0,9 mm à 1,1 mm, à paroi d'une épaisseur de 0,10 mm à 0,15 mm, scellés à une extrémité.

#### *Mode opératoire :*

- Sauf indication contraire, desséchez sous vide et sur gel de silice anhydre R pendant 24 h, la substance finement pulvérisée.
- Dans un tube capillaire, introduisez-en une quantité suffisante pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4 mm à 6 mm.
- Chauffez jusqu'à obtention d'une température d'environ 10 °C inférieure au point de fusion présumé et réglez ensuite la vitesse de chauffage à environ 1 °C/min.
- Dès qu'une température de 5 °C inférieure au point de fusion présumé est atteinte, introduisez correctement le tube capillaire dans l'appareil.
- Dans le cas du dispositif décrit ci-dessus, placez le tube capillaire de façon que son extrémité scellée se trouve à mi-hauteur du réservoir à

mercure et que le repère d'immersion du thermomètre soit au niveau de la surface du liquide.

- Notez la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide. Etalonnage de l'appareil.

L'appareil peut être étalonné en utilisant des substances de référence pour point de fusion telles que celles de l'Organisation Mondiale de la Santé ou d'autres substances appropriées.

## ANNEXE 2

### Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de 4000-650  $\text{cm}^{-1}$  (2,5-15,4  $\mu\text{m}$ ) ou éventuellement jusqu'à 200  $\text{cm}^{-1}$  (50  $\mu\text{m}$ ).

#### *Appareillage :*

- une source de lumière appropriée,
- un monochromateur ou un interféromètre,
- un détecteur.

Les spectrophotomètres à transformée de Fourier utilisent un rayonnement polychromatique. Ils effectuent le calcul du spectre dans le domaine de fréquence, à partir des données obtenues, par transformée de Fourier. Des spectrophotomètres munis d'un système optique susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région de mesure peuvent également être utilisés.

Le spectre est généralement présenté en fonction de la transmittance, c'est-à-dire le rapport de l'intensité du rayonnement transmis à celle du rayonnement incident. Il peut également être présenté en fonction de l'absorbance. L'absorbance (A) est définie comme le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) :

$$A = \log_{10}(1/T) = \log_{10}(I_0/I)$$

$$T = I/I_0$$

$I_0$  = intensité du rayonnement incident,

I = intensité du rayonnement transmis.

### *Mode opératoire :*

#### Préparation de l'échantillon

- mesure par transmission ou absorption:

Préparez la substance en utilisant l'une des méthodes suivantes

- Liquides : Examinez un liquide sous forme d'une pellicule maintenue entre 2 plaques (fenêtres) transparentes aux rayons infrarouges ou dans une cuve d'une longueur de parcours appropriée, également transparente aux rayons infrarouges.
- Liquides ou solides préparés sous forme de solution : Préparez une solution dans un solvant approprié et choisissez une concentration et une longueur de parcours de cuve qui donnent un spectre satisfaisant.

Généralement, de bons résultats sont obtenus avec des concentrations de 10-100 g/l pour une longueur de parcours de 0,5-0,1 mm. L'absorption due au solvant doit être compensée par l'introduction dans le faisceau de référence d'une cuve semblable, contenant le solvant utilisé. Dans le cas d'instruments à transformée de Fourier, cette compensation est réalisée par enregistrement successif des spectres du solvant et de l'échantillon. L'absorbance du solvant, corrigée d'un facteur de compensation, est soustraite de celle de l'échantillon à l'aide d'un logiciel de calcul.

- Identification au moyen de substances de référence

Préparez la substance à examiner et la substance de référence de la même façon et enregistrez les spectres entre  $4000-650\text{ cm}^{-1}$  ( $2,5-15,4\text{ }\mu\text{m}$ ) dans les mêmes conditions opératoires. Les minimums de transmission (maximums d'absorption) du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en dimensions relatives à ceux du spectre obtenu avec la substance de référence (SCR). Lorsque l'examen à l'état solide révèle des écarts dans la position des minimums de transmission (maximums d'absorption), traitez la substance à examiner et la substance de référence dans les mêmes conditions de façon qu'elles cristallisent ou se présentent sous la même forme ou opérez comme prescrit dans la monographie, puis enregistrez les spectres.

- Identification au moyen de spectres de référence

- Contrôle du pouvoir de résolution

Dans le cas des instruments comportant un monochromateur, enregistrez le spectre d'un film de polystyrène d'une épaisseur d'environ 35  $\mu\text{m}$ . La différence  $x$  (voir figure 2.2.24.-1) entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission A à  $2870\text{ cm}^{-1}$  (3,48  $\mu\text{m}$ ) et celui au minimum de transmission B à  $2849,5\text{ cm}^{-1}$  (3,51  $\mu\text{m}$ ) doit être supérieure à 18. La différence  $y$  entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission C à  $1589\text{ cm}^{-1}$  (6,29  $\mu\text{m}$ ) et celui au minimum de transmission D à  $1583\text{ cm}^{-1}$  (6,32  $\mu\text{m}$ ) doit être supérieure à 10.

Dans le cas des instruments à transformée de Fourier, utilisez une résolution convenable avec l'apodisation appropriée indiquée par le fabricant. Vérifiez la résolution par un moyen adéquat, par exemple l'enregistrement du spectre d'un film de polystyrène d'une épaisseur d'environ 35  $\mu\text{m}$ .

La différence d'absorbance entre le minimum d'absorption à  $2870\text{ cm}^{-1}$  et le maximum d'absorption à  $2849,5\text{ cm}^{-1}$  est supérieure à 0,33.

La différence d'absorbance entre le minimum d'absorption à  $1589\text{ cm}^{-1}$  et le maximum d'absorption à  $1583\text{ cm}^{-1}$  est supérieure à 0,08.

- Vérification de l'échelle des nombres d'onde :

La vérification de l'échelle des nombres d'onde peut être effectuée à l'aide d'un film de polystyrène qui présente des minimums de transmission (maximums d'absorption) aux nombres d'onde (en  $\text{cm}^{-1}$ ) indiqués dans le tableau 2.2.24.-1.

Préparez la substance à examiner conformément aux directives accompagnant le spectre ou la substance de référence.

Enregistrez le spectre de la substance à examiner dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour obtenir le spectre de référence, qui sont habituellement les conditions dans lesquelles le contrôle du pouvoir de résolution a été effectué.

Les positions et les dimensions relatives des bandes du spectre de la substance à examiner et du spectre de référence doivent être concordantes.

– Compensation pour la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone

Dans le cas des instruments à transformée de Fourier, une compensation d'interférence spectrale due à la vapeur d'eau et au dioxyde de carbone atmosphérique est effectuée à l'aide d'algorithmes appropriés, suivant les instructions du fabricant.

L'acquisition des spectres peut également être réalisée avec des instruments convenablement purgés ou en veillant à enregistrer dans des conditions exactement identiques les spectres monofaisceau de l'échantillon et du fond.

### ANNEXE 3

#### Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels

##### ACÉTYLE

- Dans un tube à essai de 18 mm environ de diamètre extérieur et de 180 mm environ de longueur, introduisez 15 mg environ de la substance à examiner ou la quantité prescrite et 0,15 ml d'acide phosphorique R.
- Fermez le tube à essai avec un bouchon portant à l'intérieur un petit tube à essai de 100 mm environ de longueur et de 10 mm de diamètre extérieur.

Ce petit tube, rempli d'eau R, sert de réfrigérant. Sa paroi extérieure retient une goutte de solution de nitrate de lanthane R.

- Sauf dans le cas de substances difficilement hydrolysables, placez l'appareil dans un bain-marie pendant 5 min,
- puis retirez le petit tube à essai, prélevez la goutte retenue et mélangez-la sur une plaque à touche avec 0,05 ml d'iode 0,01 M.
- Ajoutez sur le bord de la goutte 0,05 ml d'ammoniaque diluée R2.
- Après 1 min à 2 min, il se développe à la zone limite une coloration bleue devenant peu à peu plus foncée et persistant un certain temps.

Dans le cas de substances difficilement hydrolysables, chauffez lentement le mélange sur une flamme nue jusqu'à ébullition, puis continuez d'après les indications données ci-dessus.

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1-A. Dispas & col, Application d'une nouvelle méthodologie de développement de méthodes chromatographiques pour lutter contre la contrefaçon des médicaments anti-inflammatoires. Chimiométrie 2011 Marseille-France
- 2-Abdoullahi C. Etude de la stabilité des comprimés dragéifiés d'oxytétracycline de l'UMPP. Thèse de Pharmacie Bamako 2002
- 3-Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1986
- 4-Amroun, Toufik Etudes de stabilité des deux principes actifs : captopril et hydrochlorothiazide (50 ; 25mg) dans le médicament SAIPRIL PLUS ® forme comprimée Université M'Hamed Bougara Boumerdès, algérie 93 p
- 5-Avis relatif aux notes explicatives concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel des communautés européennes, L. 73, 1985
- 6-Brücker G. Médicament : le meilleur et le pire, Editorial. ADSP 1999 ; 27 : 1
- 7-Côte d'ivoire (2014). Arrêté N°0006/MSLS/CAB du 14 JAN 2014 Modifiant l'arrêté N°203/MSLS/CAB du 19 novembre 2010 portant liste nationale des médicaments essentiels et du matériel biomédical
- 8-Côte d'Ivoire. Liste des médicaments enregistrés en Côte d'Ivoire. Direction de la pharmacie et du médicament. DPM, 2013.
- 9-Côte d'Ivoire. Politique pharmaceutique nationale ministère de la santé et de l'hygiène publique 2009 page 52
- 10-Dart R.C. and Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? Pharmacotherapy, 2007, 27, pp. 1219-1230
- 11-David Breton. Etude de dégradation forcée d'antidotes d'intérêt militaire. Chimie analytique : Université d'Orléans Thèse de doctorat : 2006 352 p
- 12-Deepali G., Pandurang D. Simultaneous Estimation of Nimesulide and Paracetamol in Solid Dosage Form by R-HPLC Method. International Journal of PharmTech Research Vol.2, No.2, pp 1330-1333, April-June 2010

13-Dr Sauveur Boukris, Médicaments génériques : la grande arnaque. Editions du Moment (11 avril 2013) 224 pages

14-Driad Yacine, stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. Université Henri Poincaré - Nancy 1 faculté de pharmacie thèse pharm 2009 111p

15-E. Ziemons, P.--Y. Sacré, R. Marini, Ph. H Falsification des médicaments: Est--il possible d'améliorer la puissance des outils de détection ?

Liège Créative et Luxembourg Créative - Forum Innover et Entreprendre Liège Créative - 3 mars 2015 51 pages

16-Eustaquio A. Graham P. Jee R. D. Moffatt A. C. and Trafford A. D. Quantification of paracetamol in intact tablets using near-infrared transmittance spectroscopy. The analyst, (1998) 123, 2303-2306

17-Fonzo C. et Kuntheavy R. Stabilité et conservation des médicaments Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève

[http://pharmacie.hugge.ch/ens/conferences/cf\\_stabilite\\_stockage\\_bloc\\_op.pdf](http://pharmacie.hugge.ch/ens/conferences/cf_stabilite_stockage_bloc_op.pdf)

18-Freddy Havaladar H., DharmendraVairal L. Simultaneous determination of Paracetamol, Acetylsalicylic Acid, Mefenamic Acid and Cetirizine Dihydrochloride in the Pharmaceutical dosage Form. E-Journal of Chemistry, (2010) 7 (S1), S495-S503

19-Graham GG, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). Curr Pharm Des. 2002;8(12):1063-75

20-Guigon P., Breton D., Mendes-Oustric A.C., Pech A., Clair P. Etude en laboratoire de facteurs pouvant influencer la qualité des préservatifs masculins. Med Trop (2005); 65 : 575-579

21-Heitmeier S., Gottfried. Direct determination of paracetamol and its metabolites in urine and serum by capillary electrophoresis with ultraviolet and

mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography B*, (1999) 721: 93-108

22-Iqbal Ahmed, Riaz Hussain Shaikh, stability of paracetamol in packaged tablet formulations. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences* 6 (2): 37-45, juillet 1993)

23-Iqbal Ahmed, Riaz Hussain Shaikh, effet de l'humidité sur la stabilité de emballé Formulations de comprimés de paracétamol : *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 16, n ° 2, Juillet 2003, pp.13-16)

24-Lakshmi K.S, Tintu. T. Simultaneous spectrophotometric estimation of paracetamol and lornoxicam in tablet dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Vol 2, Issue 4, (2010) 2 (4)

25-Lawrence J.Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *The Lancet*, 2009, 373, p 119–121

26-Le van D., Marciniak R., Wach P. and Grillat J.P. Choc anaphylactoïde au paracétamol. *Anales médicales de Nancy et de l'Est*, 1989, 28, pp. 221- 222

27-Legris C. La détection des médicaments contrefaits, par investigation de leur authenticité – Etude pilote sur le marché illicite de Côte d'Ivoire. (2005) Nancy, Henri Pointcaré Nancy I. Th. Pharma : 165p

28-Lemoigne F. Toxicité et effets indésirables du paracétamol à doses thérapeutiques et sub-thérapeutiques. Th : Doctorat en pharmacie, UFR des sciences médicales et pharmaceutiques, Université d'Angers, 1992, 163 p

29-Lncpp/cecomed. Etudes de stabilité des médicaments (2010)

30-Marini R.D., Rozet E., Montes M. L. A. Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines *J Pharm Biomed Anal.* 2010 Dec 15;53(5):1278-87

31-Médicaments essentiels : l'OMS redresse le cap [éditorial]. *La Revue Prescrire* 2003 ; 239 : 381-382

32-Médicaments essentiels : Un concept toujours d'actualité. *La Revue Prescrire* 2001 ; 215 : 226-229

- 33-N'Guessan-Irié A.G. & al., Etude des caractéristiques d'interchangeabilité... J. sci. pharm. biol., Vol.7, n° 1 - © EDUCI 2006.
- 34-NPIS Units. [11/09/2015] -National Poisons Information Service. [En ligne].  
-Adresse URL:  
[http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317130944236](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317130944236)
- 35-OMS. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1(1998) ; 278 p
- 36-OMS. Comité d'experts de spécification relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport, organisation mondiale de la santé : 1994 : Genève série de rapports techniques ; 863. 204 p.
- 37-OMS. Développement du concept des médicaments essentiels au cours des 25 dernières années. Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques. Rapport annuel 2002. OMS / EDM / 2003.1
- 38-25-OMS. L'utilisation des médicaments essentiels. Série de Rapports techniques 1998 ; 882
- 39-Pattan S.R., Jamdar S. G., Godge R. K. RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Paracetamol and Etoricoxib from Bulk and Tablets. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2009, 1(1): 329-335
- 40-Pécoul B. Accès aux médicaments essentiels : une bataille perdue ? ADSP 2000 ; 30 : 44-45
- 41-Pharmacopée britannique (vol 3) 2009 comprimé de paracétamol d'une spécialité et aux substances apparentées)
- 42-Pharmacopée Européenne cinquième édition Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème éd. 2004
- 43-Pharmacopée européenne. Ed. (2007). Druckerei C.H. Beck, Nordlingen, Allemagne.
- 44-Pinel Jacques, « Génériques, contrefaçon, qualité : quels médicaments pour les pays en voie de développement ? », *Les Tribunes de la santé* 1/2005 (n° 6) , p. 49-55)

45-Piot S. Médicament essentiel multisource : étude de stabilité en conditions réelles. Faculté de pharmacie, Université de Clermont-Ferrand. (1997) thèse pharmacie 112 p

46-Polson J., Lee W. -Etiologies of Acute Liver Failure: Location, Location, Location! -American Association for the Study of Liver Diseases. 2007. p. 1389

47-Ramesh S., Lokesh B., Rupali J. and Prashant L. Validated spectrophotometric methods for simultaneous estimation of Paracetamol, Domperidone and Tramadol HCL in pure and tablet dosage form

48-Repérage d'une surdose de paracétamol par automédication. La revue prescrire. 2014; (C): 2014

49-Site internet  
[http://www.slidefinder.net/c/conception\\_des\\_etudes\\_stabilite\\_des/16337242](http://www.slidefinder.net/c/conception_des_etudes_stabilite_des/16337242)

50-Solangi A., Memon S., Mallah A. Determination of ceftriaxone, ceftizoxime, paracetamol and diclofenac sodium by capillary zone electrophoresis in pharmaceutical formulations and in human blood serum. Turkish Journal of Chemistry (2010) 34, 921-933

51-Te-Bonlé, F. Etude de la qualité des médicaments à base de paracétamol 500 mg sec vendu en CI. UFR Sciences Pharmaceutiques (2005) Abidjan, Cocody. DESS Contrôle qualité : 45-59

52-Togola N. Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'UMPP. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie. (2009) Bamako. Thèse pharmacie

53-United States Pharmacopieae 32 and NF 27, Ed. (2009).The official compendia of chemistry (2009) c6 (1): 289-294

54-Vidal, Dictionnaire Thérapeutique. Edition Afrique francophone, 17ème Edition, 194-195 (2006)

55-Videau J.Y. Accès pour tous aux médicaments de qualité. Médecine Tropicale 2002; 62 : 396-400

56-Wafaa Hassan S. Determination of ibuprofen and Paracetamol in Binary Mixture Using Chemometric-Assisted Spectrophotometric Methods. American Journal of Applied Sciences (2008) 5 (8): 1005-1012

57-WHO. Technical Report Series. 1995 ; 850

58-WIKIPEDIA, [03/10/2015] –Paracétamol. [En ligne]. -Adresse URL : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Parac%C3%A9tamol>

59-[www.maxisciences.com](http://www.maxisciences.com) Santé. Paracétamol : les risques d'un médicament plus dangereux ... (4 Juillet 2015)

60-[www.ordre.pharmacien.fr/gsk\\_France/quali\\_assu](http://www.ordre.pharmacien.fr/gsk_France/quali_assu) (8 décembre 2014)

61-Yerim Mbagnik Diop<sup>1,2</sup>, Serigne Omar Sarr<sup>1,2</sup>, Amadou Diop, Contrôle de la qualité de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol utilisés au Sénégal, *Thérapie* 2008 Septembre-Octobre; 63 (5):403-404)

## RESUME

Le paracétamol est l'un des principes actifs de la liste des médicaments essentiels en Côte d'Ivoire. C'est un antalgique fortement consommé dans le monde et disponible sous plusieurs noms et d'origines diverses. *Cependant les* médicaments à base de paracétamol font partie des plus touchés par la contrefaçon. La stabilité étant un paramètre indispensable de la qualité d'un médicament et les mesures de contrôle post-commercialisation visant à créer une base de données qualité des médicaments homologués, il nous est apparu important de faire cette étude dont l'objectif était d'évaluer la qualité des médicaments à base de paracétamol commercialisés en Côte d'Ivoire, par une étude de stabilité accélérée.

Pour dix-neuf médicaments à base de paracétamol, nous avons vérifié le niveau de qualité des comprimés par le contrôle des caractères organoleptiques, l'identification du principe actif et la recherche de produits de dégradation et la détermination de la teneur en principe actif, après les avoir soumis à des conditions de dégradation accélérée.

**Au niveau des caractères organoleptiques**, le contrôle n'a montré aucun changement des échantillons utilisés. Les comprimés sont restés conformes.

**Au niveau de l'identification du principe actif**, l'étude a révélé que tous les échantillons contenaient du paracétamol tout au long de l'étude.

**Au niveau de la recherche des produits de dégradation**, ils n'ont pas pu être mis en évidence par la chromatographie sur couche mince.

**Au niveau de la teneur en principe actif**, les teneurs ont progressivement diminué, signant ainsi la présence de produits de dégradation, mais sont restées conformes pour tous les échantillons dans la première phase de l'étude. Au cours de la deuxième phase les échantillons P<sub>3</sub>, P<sub>11</sub>, P<sub>12</sub>, P<sub>13</sub> et P<sub>19</sub> se sont montrés moins stables que les autres.

Cette étude a permis de définir une approche d'évaluation de la stabilité de médicaments contenant du paracétamol. Ces médicaments peuvent être considérés comme stables pendant la durée de validité annoncée par les fabricants et dans les conditions recommandées par ceux-ci. Cette méthode pourrait être mise à profit dans les pays où la qualité des médicaments est une préoccupation.

**Mots clés** : Stabilité, paracétamol, CCM, spectrophotométrie.