

264344



WHO/Ma1/66.540

WHO/Pharm/66.430 *filed*

FRANCAIS SEULEMENT

(with English summary)

ETUDE DE LA STABILITE DE QUELQUES ECHANTILLONS DE COMPRIMES DE
SULFATE DE CHLOROQUINE UTILISES DANS LES CAMPAGNES DE MASSE
DE LUTTE ANTIPALUDIQUE EN REPUBLIQUE DU SENEGAL¹

par

Michel A. Attisso
Professeur agrégé à la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Introduction

Le traitement et la prophylaxie médicamenteuse collective, essentiellement axés sur la protection des masses rurales pendant la période des pluies, constituent la forme la plus positive de la lutte antipaludique menée actuellement en République du Sénégal.

Organisée et animée par les divers Centres nationaux de lutte antipaludique sous l'égide du Service de lutte contre les Grandes Endémies, cette thérapeutique est fondée surtout sur l'emploi de la chloroquine à l'état de sulfate, sous forme de comprimés dosés à 100 mg de chloroquine base et importée sous le nom déposé de Nivaquine (SPECIA).

L'organisme importateur est la Pharmacie nationale d'Approvisionnement (PNA).
Le circuit de distribution comprend :

1. d'une part, les formations sanitaires et les dispensaires de brousse par l'intermédiaire des centres de lutte antipaludique,

¹ Ce travail a bénéficié d'une subvention de l'Organisation mondiale de la Santé.

2. d'autre part, les Coopératives agricoles des villages, par l'intermédiaire des services du Ministère de l'Economie rurale.

En principe, les quantités nécessaires pour une saison font l'objet d'une commande globale qui bénéficie toujours d'exonération de taxes et droits de douane. Le médicament est conditionné en boîtes métalliques de 1000 comprimés, scellées sous vide. Le stockage est effectué sans précautions spéciales, d'abord à la Pharmacie nationale d'Approvisionnement, puis au Centre de lutte antipaludique de Thiès et dans les coopératives agricoles. Ce n'est qu'au niveau des dispensaires et des coopératives que les boîtes sont ouvertes pour la distribution des comprimés, ou leur cession au prix coûtant.

Dans tous les cas, les conditions de détention étant celles de l'ambiance, les comprimés restent soumis aux vicissitudes du climat tropical pendant un temps plus ou moins long pouvant excéder deux ans. La température oscille entre 25 et 45°C suivant les régions et le degré hygrométrique reste toujours voisin de 90 %.

Sous l'égide de l'OMS, nous avons entrepris l'étude de la stabilité des formes pharmaceutiques des antipaludiques dans les conditions réelles de détention en milieu tropical.

1. Echantillons étudiés

Cette première étude technique réalisée avec l'aide du Centre de lutte antipaludique de Thiès a porté sur sept échantillons de comprimés de nivaquine qui sont, soit des reliquats de lots relativement anciens prélevés dans des boîtes entamées et laissés sans précautions spéciales depuis au moins deux ans, soit des produits de fabrication assez récente et importés récemment par l'intermédiaire de la Pharmacie nationale d'Approvisionnement et stockés au Centre de lutte antipaludique de Thiès.

Dans tous les cas (sauf dans l'échantillon No 1 : comprimés dosés à 150 mg), il s'agissait de comprimés de nivaquine dosés à 100 mg de chloroquine base et conditionnés en boîtes métalliques (serties sous vide) de 1000 comprimés.

Echantillon No 1

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 3525 produit en mars 1959. Il s'agit d'un don du FISE à la République du Sénégal. Nous avons prélevé les comprimés étudiés dans une boîte entamée depuis au moins trois ans et conservée à Thiès.

Echantillon No 2

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 4616. Il s'agit d'une boîte non entamée, en magasin au Centre de lutte antipaludique de Thiès depuis 1963 et daté de 1962.

Echantillon No 3

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 4656 et remonte à 1963.

Notre prélèvement a été effectué dans une boîte entamée, contenant encore une cinquantaine de comprimés, et conservée dans un dispensaire, sans précautions spéciales, depuis la campagne de masse de 1963.

Echantillon No 4

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 4661 et sa fabrication remonte à 1963. Les comprimés analysés ont été prélevés dans une boîte non entamée, conservée au Centre de lutte antipaludique de Thiès depuis 1963.

Echantillon No 5

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 4667 et sa fabrication remonte à 1963. Les comprimés analysés ont été prélevés dans une boîte non entamée maintenue en stock au Centre de lutte antipaludique de Thiès depuis septembre 1963.

Echantillon No 6

L'échantillon étudié appartient au lot de référence No 4746 B et remonte à 1964. Les comprimés analysés ont été prélevés dans une boîte non entamée et en stock au Centre de lutte antipaludique de Thiès depuis septembre 1964.

Echantillon No 7

L'ancienneté de cet échantillon remonte à 1964. Les comprimés analysés ont été prélevés dans une boîte entamée dans un dispensaire de la région du Cap Vert.

Produits de référence utilisés

Les données fournies par ces sept échantillons ont été confrontées avec celles d'un lot plus récent, le lot No 4853 fabriqué en 1965. Il s'agit de comprimés dosés à 100 mg et conditionnés en petits flacons de verre jaune bouchés avec une cape de matière plastique et contenant 20 comprimés. Pour le contrôle physico-chimique et le dosage de la chloroquine base dans les échantillons de comprimés, nous avons utilisé du sulfate de chloroquine pur comme témoin. L'ensemble des données générales relatives aux échantillons est résumé dans le tableau 1.

2. Contrôle de l'aspect général, des caractères organoleptiques et des caractéristiques spécifiques

2.1 Aspect général

Par rapport à l'échantillon de référence No 4853 de fabrication récente, les comprimés examinés n'ont révélé aucune altération de leur aspect général qui est demeuré lisse et brillant. L'uniformité de cet aspect, l'absence de rugosité et de taches particulières à la surface des comprimés examinés semblent témoigner d'une certaine résistance aux vicissitudes du climat tropical. La cassure est franche et la masse intérieure est uniforme et homogène.

2.2 Caractères organoleptiques

Nous avons groupé sous cette rubrique les observations relatives à la couleur, à l'odeur et au goût des comprimés. Par rapport aux témoins, les sept échantillons étudiés dans ce travail n'ont montré aucune altération de la couleur. Nous avons cependant noté une légère atténuation de la teinte pour le lot No 3525, vieux de 7 ans et dont les spécimens testés ont été prélevés dans une boîte entamée depuis quelque deux ou trois ans. Nous n'avons observé aucune modification significative, ni de l'odeur, ni du goût des comprimés analysés. Les caractères organoleptiques des comprimés de Nivaquine se sont donc conservés sans altération dans les conditions de stockage au Sénégal.

2.3 Caractéristiques spécifiques

Parmi les caractéristiques spécifiques classiques de cette forme pharmaceutique, nous avons retenu comme étant essentiels dans ce travail :

- a) le temps de délitement ou de désagrégation,
- b) la résistance mécanique au choc et au secouage.

En ce qui concerne le temps de délitement, nous l'avons apprécié en utilisant la technique de la Pharmacopée française. Les résultats groupés dans le tableau 2 montrent que dans l'ensemble le temps de délitement est relativement faible et que tous les chiffres sont inférieurs à 15 minutes.

Pour apprécier la résistance mécanique, nous avons utilisé le test du secouage et déterminé la perte de poids que nous considérons comme l'indice de friabilité. Les comprimés de Nivaquine, même les plus anciens, ont résisté d'une façon satisfaisante à cette épreuve. L'examen du tableau 2 montre que dans tous les cas la perte est inférieure à 5 %.

La mesure du temps de délitement et de l'indice de friabilité nous paraît d'une grande importance pour apprécier la résistance des comprimés au climat tropical. La comparaison des données du tableau 2 illustre bien ce fait : le lot No 3525, vieux de 7 ans et conservé sans précautions dans une boîte non entamée, fournit le temps de délitement le plus court et le plus fort indice de friabilité.

3. Contrôle chimique et physico-chimique

Le contrôle chimique et physico-chimique que nous avons pratiqué a porté :

- a) sur l'identification du sulfate de chloroquine,
- b) sur la recherche des impuretés et produits divers provenant d'une altération éventuelle en milieu tropical.

3.1 Identification du sulfate de chloroquine

3.1.1 Méthodes utilisées

Nous avons utilisé les réactions d'identité préconisées par la Pharmacopée internationale, à savoir :

- a) l'obtention d'une coloration rouge lorsqu'à une solution sulfurique de comprimé pulvérisé de sulfate de chloroquine, on ajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse de bichromate de potassium à 5 %;
- b) la vérification du point de fusion du précipité obtenu lorsqu'à une solution aqueuse de comprimé de sulfate de chloroquine on ajoute une solution saturée de trinitrophénol contenant une goutte d'une solution normale d'hydroxyde de sodium;
- c) l'obtention d'un précipité blanc lorsqu'à une solution aqueuse en milieu chlorhydrique de sulfate de chloroquine, on ajoute une solution aqueuse de chlorure de baryum.

3.1.2 Résultats

Ces trois réactions ont été positives pour chacun des sept échantillons que nous avons examinés; leurs résultats ont été absolument superposables à ceux fournis par du sulfate de chloroquine pur officinal.

3.2 Recherche des impuretés

3.2.1 Méthodes utilisées

Nous avons vérifié la pureté de nos échantillons de comprimés de sulfate de chloroquine par l'examen spectrophotométrique et par la chromatographie sur couches minces.

Pour l'examen spectrophotométrique, nous avons mis à profit la propriété physique suivante : en solution aqueuse diluée renfermant environ 10 mg de chloroquine base par litre, le sulfate de chloroquine présente dans l'ultraviolet deux maximums d'absorption situés respectivement à 344 et à 330 m μ . Le rapport des densités optiques à ces deux longueurs d'onde est une constante voisine de 1,08 :

$$\frac{D_{344 \text{ m}\mu}}{D_{330 \text{ m}\mu}} = 1,08$$

On peut donc considérer cette constante comme un critère de pureté et lorsque les chiffres trouvés s'écartent trop de 1,08, la présence d'impureté pourra être soupçonnée.

En ce qui concerne la chromatographie sur couches minces, nous avons utilisé le gel de silice comme adsorbant et un mélange de propanol et d'ammoniaque comme solvant. Nous avons utilisé les deux techniques suivantes :

- a) chromatographie d'une solution de chloroquine obtenue par traitement des comprimés par un mélange d'éthanol et d'ammoniaque,
- b) chromatographie directe de l'ensemble des constituants du comprimé broyé et incorporé à l'adsorbant.

Dans les deux cas, la révélation des taches a été effectuée par pulvérisation d'une solution d'iode en milieu sulfurique. Nous avons également pratiqué des examens à la lumière de Wood à 254 m μ et 350 m μ .

La confrontation des résultats fournis par l'examen spectrophotométrique et par la chromatographie sur couches minces nous semble représenter les deux tests fondamentaux qu'il conviendrait d'appliquer systématiquement dans la recherche des produits d'une altération éventuelle causée par les vicissitudes du climat tropical.

3.2.2 Résultats

Nous groupons dans le tableau 3 les résultats obtenus avec les échantillons étudiés. L'examen de ce tableau atteste la parfaite conservation des comprimés de

nivaquine que nous avons examinés. En effet, le rapport des densités optiques à 344 m μ et à 330 m μ oscille entre 1,078 et 1,085, c'est-à-dire un écart inférieur à 1 % dans tous les cas.

Les différentes chromatographies sur couches minces n'ont révélé aucune anomalie significative. Les migrations ont été régulières avec un spot caractéristique par rapport au témoin.

4. Dosage de la chloroquine base dans les comprimés

4.1 Méthodes utilisées

Pour ce dosage, nous avons appliqué les deux techniques suivantes préconisées par le fabricant, à savoir :

- a) la détermination du titre acidimétrique direct correspondant au dosage de l'ion SO_4^{--} ,
- b) la détermination du titre spectrophotométrique consistant à mesurer la densité optique vers 344 m μ .

Pour la détermination du titre acidimétrique, le mode opératoire est le suivant : on triture au mortier une dizaine de comprimés dont on pèse exactement une certaine quantité qu'on fait dissoudre dans 40 ml d'eau distillée. On transvase quantitativement dans un flacon poudrier de 250 ml bouché à l'émeri. On ajoute 40 ml de dichloroéthane et cinq gouttes d'une solution de phénolphthaléine à 1 %. On titre avec une solution 0,5 N de NaOH jusqu'au virage au rose, en agitant énergiquement après chaque addition de NaOH, surtout vers la fin du dosage.

On calcule la teneur en chloroquine base de chaque comprimé sachant que 1 ml de NaOH 0,5 N correspond à 0,08 g de chloroquine base.

Pour la détermination du titre spectrophotométrique, on mesure la densité optique à 330 m μ et à 344 m μ d'une solution aqueuse renfermant environ 10 mg de chloroquine base par litre. Pour cela, on opère sur dix comprimés dont on détermine le poids et qu'on pulvérise. On prend une prise d'essai exactement pesée d'environ

0,17 g qu'on dissout dans un litre d'eau distillée. La solution est centrifugée. On détermine sa densité optique à 344 mμ et on compare à celle donnée par une solution de titre connu, voisin de 10 mg de chloroquine base par litre.

Si p est le poids de la prise d'essai

P le poids de sulfate de chloroquine utilisé pour faire la solution témoin (environ 0,13 g)

T le titre % en base de ce sulfate de chloroquine

D la densité optique de la solution témoin

d la densité de la solution à doser

Pm le poids moyen du comprimé,

le titre en chloroquine base par comprimé est donné par la relation

$$\frac{P \times T}{100} \times \frac{d}{D} \times \frac{Pm}{p}$$

4.2 Résultats

Les résultats sont groupés dans le tableau 4.

D'une façon générale, le dosage trouvé pour chaque échantillon correspond au titre annoncé avec souvent un léger surdosage de garantie qui reste dans les limites fixées par la Pharmacopée internationale.

Conclusion

Les comprimés de Nivaquine que nous avons étudiés dans ce travail présentent une bonne stabilité dans les conditions de détention et d'utilisation au Sénégal.

TABLEAU 1. DONNEES GENERALES RELATIVES AUX DIVERS ECHANTILLONS
 DE COMPRIMES DE SULFATE DE CHLOROQUINE (NIVAQUINE) ETUDIES

Numéros	Lot de référence	Date de fabrication	Ancienneté au Sénégal	Titre en chloroquine base	Conditionnement	Prélèvement
I	3525	mars 1959	7 ans	150 mg	(boîte métallique de 1000 comprimés scellée sous vide)	boîte déjà entamée
II	4616	1962	3 ans	100 mg		boîte non entamée
III	4656	1963	2 ans 1/2	100 mg		boîte entamée
IV	4661	1963	2 ans 1/2	100 mg		boîte non entamée
V	4667	1963	2 ans 1/2	100 mg		boîte non entamée
VI	4746 B	1964	1 an 1/2	100 mg		boîte non entamée
VII	4749 B	1964	1 an	100 mg		boîte non entamée
0	4853	1965	3 mois	100 mg	flacon de verre de 20 comprimés	boîte entamée

TABLEAU 2. CONTROLE DE L'ASPECT GENERAL, DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES
ET DES CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES FONDAMENTALES DES COMPRIMES DE NIVAQUINE

Numéros de référence des lots	Ancienneté au Sénégal	Aspect général	Couleur odeur goût	Prélèvement	Temps de délitement dans l'eau à 37° C	Perte de poids au secouage
525	7 ans	lisse, régulier, uniforme, sans aucune altération	R.A.S.	boîte entamée	6,30 mn	3,5 %
4616	3 ans	id.	-	non entamée	11,20 mn	2,4 %
4656	2 ans 1/2	id.	-	entamée	8 mn	3 %
4661	2 ans 1/2	id.	-	non entamée	10,40 mn	2,8 %
4667	2 ans 1/2	id.	-	non entamée	10,20 mn	2,4 %
4746 B	1 an	id.	-	non entamée	10 mn	2,5 %
4749 B	1 an	id.	-	entamée	9,30 mn	2,8 %
4853	3 mois	id.	-	flacon 20 comprimés	12 mn	2,5 %

TABLEAU 3. CONTROLE DES MOLECULES DES COMPRIMES DE NIVAQUINE

Echantillons (numéros de référence des lots)	Ancienneté au Sénégal	Rapport D 344 $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ D 330 $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$	Chromatographie sur couches minces (gel de silice)
3525	7 ans	1,078	migration homogène avec un seul spot, sans aucune anomalie décelable à l'exa- men à la lumière de Wood et après coloration par la solution sulfurique d'iode pour l'ensemble des 7 échant. même résultat
4616	3 ans	1,082	
4656	2 ans 1/2	1,080	
4661	2 ans 1/2	1,081	
4667	2 ans 1/2	1,084	
4746 B	1 an	1,080	
4749 B	1 an	1,085	
4853	3 mois	1,079	

TABEAU 4. DETERMINATION DU TITRE EN CHLOROQUINE BASE

Echantillons (numéros de référence des lots)	Ancienneté	Titre déclaré en mg d'un comprimé	Poids moyen en mg d'un comprimé	Titre trouvé par acidimétrie en mg	Titre trouvé par spectropho- tométrie
3525	7 ans	150	250	153	151
4616	3 ans	100	172	105	102
4656	2 ans 1/2	100	170	100	100
4661	2 ans 1/2	100	174	107	104
4667	2 ans 1/2	100	170	102	101
4746B	1 an	100	172	103	102
4749B	1 an	100	172	104	102
4853	3 mois	100	172	104	102

SUMMARY

In the course of the study of the stability of chloroquine sulfate tablets (Nivaquine) the drug mostly used in mass campaigns against malaria in the Republic of Senegal, the author has examined a number of samples of varying ages from 7 to 1 year old. The chemical and physico-chemical analysis show that samples have not undergone any major alterations in their physical appearance, neither in their colour, smell, taste, time of desintegration in water at 37°C nor any undue loss of weight after shaking. In the author's view, results of the analysis of samples made in comparison with pure chloroquine sulfate warrant the conclusion that under the prevailing conditions of climate, storage and distribution of the products in Senegal, tablets of Nivaquine are perfectly stable.

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des revisions ultérieures.

La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.