

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

**CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE ET
MICROBIOLOGIQUE DU GLUCOPHAGE[®]
COMPRIMES PELLICULES A 1000 mg**

Session : Août 2020

Réalisée par :

- *BOUGHABA Fella*
- *SI AHMED Yasmine*
- *YOUCEF ACHIRA Amel*

Sous la direction de :

- *Dr. BOUCHACHIA. H*, Assistant en chimie analytique
- *Pr. GHARBI. A*, Pharmacien industriel, Professeur en chimie analytique

Présentée devant le jury :

- *Pr. BENAZIZ. O*, Maître de conférences A en pharmacie galénique Présidente du jury
- *Dr. GUERFI. B*, Maître assistante en chimie thérapeutique Examinatrice
- *Dr. AZZOUC. L*, Maître assistante en chimie analytique Examinatrice
- *Dr. BOUCHACHIA. H*, Assistant en chimie analytique Promoteur

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA

Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

**CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE ET
MICROBIOLOGIQUE DU GLUCOPHAGE®
COMPRIMES PELLICULES A 1000 mg**

Session : Août 2020

Réalisée par :

- *BOUGHABA Fella*
- *SI AHMED Yasmine*
- *YOUCEF ACHIRA Amel*

Sous la direction de :

- *Dr. BOUCHACHIA. H*, Assistant en chimie analytique
- *Pr. GHARBI. A*, Pharmacien industriel, Professeur en chimie analytique

Présentée devant le jury :

- | | |
|--|--------------------|
| ▪ <i>Pr. BENAZIZ. O</i> , Maître de conférences A en pharmacie galénique | Présidente du jury |
| ▪ <i>Dr. GUERFI. B</i> , Maître assistante en chimie thérapeutique | Examinatrice |
| ▪ <i>Dr. AZZOUZ. L</i> , Maître assistante en chimie analytique | Examinatrice |
| ▪ <i>Dr. BOUCHACHIA. H</i> , Assistant en chimie analytique | Promoteur |

Remerciements

On remercie notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux, Le Tout Puissant pour le courage, l'amour du savoir, la volonté ; la santé qu'il nous a donnés et surtout la patience pour mener ce modeste travail à terme malgré les circonstances particulières de cette année.

*En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre promoteur **Dr. BOUCHACHIA. H**, Assistant en chimie analytique, pour son aide, ses conseils et ses instructions précieuses tout au long de ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profond respect et notre gratitude au **Pr. GHARBI. A**, Pharmacien industriel, Professeur en chimie analytique.*

*Nous voudrions également remercier Madame **AIT AMAR Imène**, responsable du laboratoire de contrôle qualité de NOVAPHARM Production, de nous avoir accueillies au sein du laboratoire ; ainsi que tout le personnel du laboratoire, particulièrement Madame **GRABA Farah**, et Monsieur **ZITOUNI Redouane** pour l'aide qu'ils nous ont apportée durant toute la durée de notre stage.*

Nous tenons à remercier :

***Pr. BENAZIZ. O**, Maître de conférences A en pharmacie galénique*

Pour avoir accepté de présider ce jury et de juger notre travail veuillez trouver toute notre reconnaissance.

***Dr. GUERFI.B**, Maître -assistante en chimie thérapeutique et **Dr. AZOUZ.L**, Maître -assistante en chimie analytique pour nous faire l'honneur de prendre part à ce jury.*

Nos vifs remerciements à tous les enseignants du département de pharmacie de la faculté de médecine de l'université SAAD DAHLEB BLIDA.

A toutes les personnes qui ont contribué par leurs conseils, leurs encouragements et leurs amitiés à l'édification de ce travail nous voudrions exprimer toute notre reconnaissance.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*À la lumière de ma vie **ma chère maman :***

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*À mon pilier **mon cher papa :***

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu te garde pour nous.

*À mes chères sœurs **Anfal & Malak** et à mon cher frère **Othmane :***

Vous avez toujours été à mes côtés, vous n'avez pas cessé de croire en moi et en mes capacités. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite.

*À la mémoire de ma grand-mère décédée **Fatima El Zahra :***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que j'ai toujours eu pour toi. J'aurais tellement aimé te faire part de cette étape de ma vie et te voir fière de moi.

Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

Tu resteras à jamais gravée dans mon cœur

*A mes aimables amies, collègues d'étude, et sœurs de cœur **Yasmine & Fella :***

Pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a partagés

Pour tout ce que vous avez fait pour la réussite de ce travail....

Je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et les meilleurs des succès.

*À mes meilleures **Madjda & Hanaa :***

Vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Et à tous ceux qui me sont chers, proches de mon cœur, et ceux qui m'aiment et qu'auraient voulu partager ma joie.....

Amel
YOUCEF ACHIRA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents,

Merci pour tout !

Merci de m'avoir soutenue et d'être toujours là pour moi,

Merci de m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions,

Merci pour votre confiance, merci surtout pour la patience que vous avez eue durant ces longues années d'études.

A mes frères Wassim et Abdessalem,

Merci pour votre soutien et vos encouragements. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mes cousins et mes cousines, en particulier à Sarah et Khaoula,

A toute ma famille,

A mes binômes Amel et Yasmine,

Merci pour votre gentillesse, votre générosité, votre sens de partage, merci surtout pour le courage, la patience et l'endurance que vous avez eus durant cette dernière période.

A mes copines : Ihssene, Wiam, Nabila, Louiza, Lydia, Hayet ...

A mes collègues de la faculté, entre autres à Houda, Khansaa, Amine, Chemssou ...

A tous mes amis,

Merci pour nos longues discussions, nos fous rires, nos aventures et pour tous les moments agréables que nous avons passés ensemble,

Merci pour votre aide. Je vous souhaite un meilleur avenir plein de succès.

A toute l'équipe de la pharmacie HABOUSSI,

Une spéciale dédicace à Dr. BENATTALAH Nawel,

Merci pour ton énergie positive, ton enthousiasme contagieux, ta générosité scientifique, tes encouragements et tes conseils. « You are the best ! »

A toutes les personnes que j'ai rencontrées sur mon chemin et qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont apporté de l'aide.

Fella

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail :

*A La plus gentille, la plus douce, la plus combattante des femmes, à ma chère **Maman**, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, tes encouragements et tes conseils. Merci d'avoir supporté mon stress en périodes d'examens durant toutes les années de mes études, merci d'être ma meilleure amie, merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Que Dieu te garde pour nous et te procure la bonne santé*

*Au plus gentil, au plus brave, au plus compréhensif des hommes à mon cher **Papa**, merci pour ta présence à mes côtés, ton aide, tes Sacrifices, ton écoute et ta patience. Je n'aurai jamais été au bout de ces études et de cette thèse sans ton soutien. Que Dieu te préserve et te garde pour nous*

*A ma source de bonheur, à mon seul et unique frère **Nassim**, merci pour ta présence, merci d'être mon ami et mon complice, je te souhaite un avenir plein de succès et de réussite*

*A ma très chère **grand-mère**, sans tes prières je n'y arriverai jamais, que Dieu te bénisse et te prête santé et longue vie.*

A la mémoire de mes grand parents décédés, que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A tous mes cousins et cousines, a toute ma famille sans exception.

A celles avec qui j'ai partagé ce travail :

*A **Amel**, merci pour ta gentillesse, ton sens de l'humour, tu as toujours su nous faire rire même dans les mauvais moments, merci pour les beaux souvenirs, je te souhaite les meilleurs des succès.*

*A **Fella**, merci pour ton sérieux, ta franchise et ton enthousiasme qui nous ont poussés à travailler dur et à donner le meilleur de nous. Tu mérites toute la réussite, je souhaite te voir occupée les meilleurs des postes*

*A ma chère amie **Houda**, merci pour ton soutien, ton encouragement, tu étais toujours à l'écoute, merci pour les bons moments passés ensemble durant ces six dernières années*

A mes amis

A toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mon cursus, merci pour les conseils, les expériences et les informations que vous m'avez transmises

A tous mes enseignants tout au long de mes études, recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Yasmine SI AHMED

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces.....	II
Table des matières.....	V
Liste des tableaux	X
Liste des figures	XIII
Liste des annexes	XV
Liste des abréviations.....	XVI
Glossaire.....	XIX
Introduction générale.....	1

Revue Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les médicaments.....	4
1 Définition du médicament	5
1.1 Définition du médicament princeps	5
1.2 Définition du médicament générique	5
2 Composition du médicament	5
2.1 Principe actif	5
2.2 Excipient	5
2.3 Articles de conditionnement	6
2.4 Forme galénique	6
3 Développement d'un nouveau médicament	7
3.1 Phases de développement d'un nouveau médicament	7
3.2 Devenir du médicament dans l'organisme.....	9
4 Aspect réglementaire du médicament	13
4.1 Demande d'autorisation de mise sur le marché AMM	13
4.2 Décision d'enregistrement « DE » en Algérie	14
Chapitre II : Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	16
1 Qualité dans l'industrie pharmaceutique	17
1.1 Qualité	17
1.2 Gestion de la qualité	17
1.3 Assurance qualité	17
1.4 Contrôle qualité	17
2 Bases réglementaires et institutions normatives	18

2.1	Bases réglementaires	18
2.2	Bases normatives	19
2.3	Institutions normatives	20
2.3.1	Institutions mondiales	20
2.3.2	Institutions régionales	20
2.3.3	Institutions nationales	21
3	Contrôle qualité des formes sèches	22
3.1	Contrôle physicochimique	22
3.2	Contrôle microbiologique	25
Chapitre III : Méthodes analytiques utilisées dans l'étude expérimentale.....		26
1	Spectroscopie infra rouge	27
1.1	Introduction	27
1.2	Théorie de transition énergétique	28
1.3	Principe	29
1.4	Appareillage	30
1.5	Traitement de l'échantillon	31
1.6	Instruments de la spectroscopie infrarouge	31
1.7	Applications	33
2	Spectrophotométrie UV-Visible	34
2.1	Introduction	34
2.2	Principe	34
2.3	Appareillage	35
2.4	Différents types de spectromètres UV-Visible	36
2.5	Applications	37
2.6	Limites de la spectrophotométrie UV-Visible	37
3	Potentiométrie	38
3.1	Principe	38
3.2	Appareillage	38
3.3	Applications	40
4	Chromatographie liquide à haute performance HPLC	42
4.1	Principe	42
4.2	Appareillage	42
4.3	Paramètres et grandeurs de la chromatographie liquide à haute performance	47
4.4	Conformité du système	50

4.5 Applications	50
Chapitre IV : Chlorhydrate de metformine	51
1 Historique.....	52
2 Propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine	53
3 Propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine	54
4 Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de metformine	55
5 Indications	56
5.1 Indications selon l'AMM	56
5.2 Indications hors AMM	58
6 Contre-indications	59
7 Effets indésirables	60
8 Interactions médicamenteuses	60
Etude expérimentale	
I. Données générales.....	62
1 Introduction	63
2 Présentation du terrain de stage	63
3 Généralités sur le Glucophage 1000 mg	65
3.1 Présentation du Glucophage 1000 mg	65
3.2 Composition du Glucophage 1000 mg	66
3.3 Procédé de fabrication du Glucophage 1000 mg	67
II. Matériels et méthodes	68
A. Matériels	69
1 Appareillage	69
2 Verreries	70
3 Consommables	70
4 Milieux de culture	70
5 Réactifs et standards	71
6 Autres	72
B. Méthode.....	74
1 Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique des matières premières	74
1.1 Contrôle des excipients	74
1.1.1 Stéarate de magnésium	74
1.1.2 Povidone.....	74

1.1.3	Talc	75
1.1.4	Opadry	75
1.2	Contrôle des articles de conditionnement	76
1.2.1	Articles de conditionnement primaire	76
1.2.1.1	PVC 250 Transparent	76
1.2.1.2	Aluminium imprimé	77
1.2.2	Articles de conditionnement secondaire	78
1.2.2.1	Etui	78
1.2.2.2	Notice	79
1.2.2.3	Vignette	80
1.3	Contrôle du principe actif	81
1.3.2	Test de solubilité	81
1.3.3	Identification du chlorhydrate de metformine	82
1.3.3.1	Identification par spectroscopie infrarouge	82
1.3.3.2	Identification par la réaction des chlorures	83
1.3.4	Dosage du chlorhydrate de metformine	85
1.3.5	Aspect de la solution « S »	88
1.3.6	Dosage des substances apparentées	90
1.3.7	Métaux lourds	94
1.3.8	Perte à la dessiccation	97
1.3.9	Cendres sulfuriques	97
2	Contrôle de la qualité physicochimique au cours de la production	99
2.1	Contrôle des granulés	99
2.1.1	Taux de l'humidité résiduelle	99
2.2	Contrôle des comprimés nus	100
2.2.1	Aspect des comprimés nus	100
2.2.2	Dimensions des comprimés nus	100
2.2.3	Masse moyenne des comprimés nus	101
2.2.4	Uniformité de masse des comprimés nus	102
2.2.5	Dureté des comprimés nus	102
2.2.6	Test de désintégration des comprimés nus	103
2.2.7	Friabilité des comprimés nus	104
3	Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini	106

3.1	Contrôle de la qualité physicochimique	106
3.1.1	Aspect	106
3.1.2	Identification du principe actif par spectroscopie infrarouge	107
3.1.3	Masse moyenne	107
3.1.4	Uniformité de masse	108
3.1.5	Test de sécabilité	108
3.1.6	Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV	109
3.1.7	Test de dissolution	113
3.1.8	Dosage des substances apparentées	116
3.2	Contrôle qualité microbiologique	120
III.	Résultats et discussion	123
1	Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique des matières premières	124
1.1	Contrôle des excipients	124
1.2	Contrôle des articles de conditionnement	124
1.2.1	Articles de conditionnement primaire	124
1.2.2	Articles de conditionnement secondaire	125
1.3	Contrôle du principe actif	127
2	Contrôle de la qualité physicochimique au cours de la production	138
3	Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini	142
3.1	Contrôle de la qualité physicochimique	142
3.2	Contrôle de la qualité microbiologique.....	153
	Conclusion générale	154
	Références bibliographiques	156
	Annexes	165
	Résumés.....	166

Liste des tableaux

Tableau 1 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8 ^e édition pour contrôler la qualité des matières premières en routine.....	23
Tableau 2 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8 ^e édition pour contrôler la qualité du produit semi fini (formes sèches) en routine.....	24
Tableau 3 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8 ^e édition / USP 41/ NF 36 pour contrôler la qualité du produit fini (formes sèches : comprimés et gélules) en routine.....	24
Tableau 4 : Propriétés physicochimiques et organoleptiques du chlorhydrate de metformine.	53
Tableau 5 : Effets indésirables de la metformine.....	60
Tableau 6 : Réactifs et standards utilisés durant le contrôle du Glucophage 1000 mg.....	71
Tableau 7 : Excipients contenus dans le Glucophage 1000 mg et leurs rôles.	74
Tableau 8 : Différents tests réalisés sur le PVC 250 transparent	77
Tableau 9 : Spécifications de l'aluminium imprimé.....	78
Tableau 10 : Contrôle de l'étui du Glucophage 1000 mg.....	79
Tableau 11 : Spécifications techniques de la notice de Glucophage 1000 mg	80
Tableau 12 : Signification des termes utilisés dans la détermination de la solubilité approximative.....	81
Tableau 13 : Différentes quantités de l'échantillon et des solvants utilisées pour étudier la solubilité du chlorhydrate de metformine.	82
Tableau 14 : Préparation des suspensions témoins selon la méthode décrite dans la pharmacopée européenne 8 ^e édition.....	89
Tableau 15 : Séquence d'injection des différentes solutions lors du dosage des substances apparentées dans le PA.....	93
Tableau 16 : Préparation de la solution échantillon, solution témoin et solution à blanc.....	96
Tableau 17 : Différents tests réalisés au cours de la fabrication du Glucophage 1000 mg et leurs références	99
Tableau 18 : Spécifications du choix de l'appareil de désagrégation des comprimés fixées par la pharmacopée européenne 8 ^e édition.....	103
Tableau 19 : Nombre de comprimés à prélever dans la mesure de la friabilité des comprimés fixé par la pharmacopée européenne 8 ^e édition.....	105
Tableau 20 : Différents tests réalisés sur le produit fini et leurs références.	106
Tableau 21 : Normes de l'uniformité de masse des comprimés pelliculés et non enrobés selon la pharmacopée européenne 8 ^e édition	108
Tableau 22 : Mode de lecture des échantillons à doser par spectrophotomètre UV- Visible.	111
Tableau 23 : Mode de lecture des solutions de la dissolution par spectrophotomètre.....	115
Tableau 24 : Critères d'acceptation du test de dissolution selon l'USP 41/ NF 36.....	116
Tableau 25 : Séquence d'injection des différentes solutions lors du dosage des substances apparentées dans le produit fini.....	118
Tableau 26 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques administrées par voie orale fixés par la pharmacopée européenne 8 ^e édition.....	122

Tableau 27 : Résultats du contrôle du PVC 250	124
Tableau 28 : Résultats du contrôle de l'aluminium imprimé.....	124
Tableau 29 : Résultats du contrôle de l'étui.....	125
Tableau 30 : Résultats du contrôle de la notice.	125
Tableau 31 : Résultats du contrôle de la vignette du Glucophage 1000 mg.	126
Tableau 32 : Prix figurants sur la vignette du Glucophage 1000 mg.....	126
Tableau 33 : Résultats de la corrélation entre les bandes d'absorption obtenues et les groupements fonctionnels dans le moyen IR.	128
Tableau 34 : Résultats du titrage d'acide perchlorique par le potassium phtalate monobasique.	129
Tableau 35 : Résultats du titrage potentiométrique des 9 pools de chlorhydrate de metformine.	130
Tableau 36 : Paramètres chromatographiques de la solution témoin de cyanoguanidine utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le chlorhydrate de metformine	134
Tableau 37 : Résultats du dosage de la cyanoguanidine et des autres impuretés dans le chlorhydrate de metformine.	136
Tableau 38 : Résultats de la perte à la dessiccation de chlorhydrate de metformine.....	136
Tableau 39 : Résultats des cendres sulfuriques de chlorhydrate de metformine.	137
Tableau 40 : Résultats de l'humidité résiduelle des granulés du Glucophage 1000 mg.....	138
Tableau 41 : Résultats des dimensions des comprimés nus du Glucophage 1000 mg.	139
Tableau 42 : Résultats de la masse moyenne de 20 comprimés nus du Glucophage 1000 mg.	139
Tableau 43 : Résultats de l'uniformité de masse des comprimés nus.....	140
Tableau 44 : Résultats des valeurs des forces exercées sur les comprimés nus du Glucophage 1000 mg.....	140
Tableau 45 : Résultats de l'essai de désagrégation des comprimés nus de Glucophage 1000 mg	141
Tableau 46 : Résultats de la friabilité des comprimés nus.....	141
Tableau 47 : Résultats de la masse moyenne de 20 Cp de Glucophage 1000 mg.	143
Tableau 48 : Résultats de l'uniformité de masse des comprimés de Glucophage 1000 mg..	144
Tableau 49 : Résultats des masses individuelles des demi-comprimés de Glucophage 1000 mg.	144
Tableau 50 : Résultats du test de sécabilité des comprimés du Glucophage 1000 mg.....	145
Tableau 51 : Résultats du dosage des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage de principe actif dans le Glucophage 1000 mg	145
Tableau 52 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage de principe actif dans le produit fini.	145
Tableau 53 : Résultats du dosage de chlorhydrate de metformine dans le Glucophage 1000 mg.	146
Tableau 54 : Résultats de l'absorbance des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le teste de dissolution du Glucophage 1000 mg.....	146
Tableau 55 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le teste de dissolution du Glucophage 1000 mg.....	147
Tableau 56 : Résultats de la dissolution des 6 comprimés de Glucophage 1000 mg.	147

Tableau 57 : Résultats des surfaces des pics des standards de cyanoguanidine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.	148
Tableau 58 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de cyanoguanidine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.....	149
Tableau 59 : Résultats des surfaces des pics des standards de chlorhydrate de metformine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.....	150
Tableau 60 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.	150
Tableau 61 : Paramètres chromatographiques des standards utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.	151
Tableau 62 : Résultats du dosage de la cyanoguanidine dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.....	152
Tableau 63 : Résultats du dosage des autres impuretés dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.....	152
Tableau 64 : Résultats du contrôle de la qualité microbiologique des comprimés de Glucophage 1000 mg.	153

Liste des figures

Figure 1 : Processus de développement des médicaments.....	9
Figure 2 : Etapes de la phase biopharmaceutique.	9
Figure 3 : Triangle des modules du format CTD.	14
Figure 4 : Les grands domaines spectraux des rayonnements électromagnétiques.	27
Figure 5 : Schéma explicatif d'une radiation électromagnétique, montrant son champ électrique, magnétique et la direction de propagation.....	28
Figure 6 : Diagramme énergétique d'absorption moléculaire.....	29
Figure 7 : Schéma du trajet optique de FTIR.	32
Figure 8 : Types des spectromètres l'UV –Visible.....	36
Figure 9 : Parcours optique de deux spectrophotomètres UV-Visible à double faisceau.	36
Figure 10 : Cellule de mesure potentiométrique.	38
Figure 11 : Schéma représentatif d'un appareil d'HPLC.....	42
Figure 12 : Système d'injection avec une boucle dans l'HPLC	44
Figure 13 : Principe du détecteur à barrette de diodes.	46
Figure 14 : Chromatogramme obtenu par HPLC.	47
Figure 15 : <i>Galega officinalis L.</i>	52
Figure 16 : Structure chimique du chlorhydrate de metformine.	53
Figure 17 : Mécanisme d'action de la metformine.	55
Figure 18 : Siège social du laboratoire NOVAPHARM.	63
Figure 19 : Glucophage ® 1000 mg.....	65
Figure 20 : Différents composants du Glucophage 1000 mg.....	66
Figure 21 : Procédé de fabrication du Glucophage 1000 mg.....	67
Figure 22 : pH mètre METLER TOLEDO, modèle S220.	73
Figure 23 : Balance analytique OHAUS PIONEER, modèle PA 241C.	73
Figure 24 : Schéma représentatif des articles de conditionnement du Glucophage 1000 mg.	76
Figure 25 : BAT de l'aluminium imprimé.	77
Figure 26 : BAT de l'étui de Glucophage 1000 mg.	78
Figure 27 : Spectromètre à transformée de Fourier SHIMADZU, modèle IRAffinity-1S.	83
Figure 28 : Représentation des échantillons à identifier.	84
Figure 29 : Centrifugeuse HETTICH ROTOFIX, modèle 32 A.....	84
Figure 30 : Potentiomètre METTELER TOLEDO, modèle T50.....	86
Figure 31 : Echantillons prélevés à partir des différents futs.....	86
Figure 32 : 9 pools du chlorhydrate de metformine préparés.	87
Figure 33 : Préparation de la suspension d'opalescence.	89
Figure 34 : Suspensions témoins.....	89
Figure 35 : La solution « S ».	90
Figure 36 : Filtration de la phase mobile.	91
Figure 37 : Colonne chromatographique.....	92
Figure 38 : Broyage des comprimés.....	107
Figure 39 : Demi-comprimés du Glucophage 1000 mg.....	109

Figure 40 : Préparation des solutions d'essai.	110
Figure 41 : Solutions de l'échantillon dans un bain à ultrasons.	110
Figure 42 : Cuve en quartz, modèle 10 mm (Fireflysci cuves).	111
Figure 43 : Spectrophotomètre UV- Visible SHIMADZU, modèle UV-1800.	112
Figure 44 : Paniers cylindriques du dissolutest	114
Figure 45 : Dissolutest à panier Electrolab, modèle TDT-06T.	115
Figure 46 : HPLC SCHIMADZU, modèle Prominence-i LC 2030 plus.	118
Figure 47 : Notice du Glucophage 1000 mg pliée.	125
Figure 48 : Vignette de Glucophage 1000 mg.	126
Figure 49 : Aspect du chlorhydrate de metformine.	127
Figure 50 : Etude de la solubilité du chlorhydrate de metformine dans l'eau, l'éthanol 96% et l'acétone.	127
Figure 51 : Spectre IR de chlorhydrate de metformine contenu dans le fut 12.....	128
Figure 52 : Résultat d'identification par la réaction des chlorures ;	129
Figure 53 : Aspect de la solution « S ».	131
Figure 54 : Chromatogramme de la phase mobile utilisée lors du dosage des substances apparentées dans le PA.....	131
Figure 55 : Chromatogramme de la résolution entre le chlorhydrate de metformine et la mélamine.	132
Figure 56 : Chromatogrammes des 6 injection de la solution témoin de cyanoguanidine utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le PA.	133
Figure 57 : Chromatogrammes de l'échantillon de chlorhydrate de metformine.	135
Figure 58 : Aspect des comprimés nus de Glucophage 1000 mg.	138
Figure 59 : Aspect des comprimés pelliculés de Glucophage 1000 mg.	142
Figure 60 : Spectre IR du chlorhydrate de metformine contenu dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.	142
Figure 61 : Chromatogramme de la phase mobile utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.	148
Figure 62 : Chromatogrammes des 6 injections de standard 1 de cyanoguanidine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg	149
Figure 63 : Chromatogramme des 2 injections de standard 1 de chlorhydrate de metformine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le produit fini	150
Figure 64 : Chromatogramme de l'échantillon 1 du glucophage 1000 mg.	151

Liste des annexes

Annexe I : Classification des formes galéniques conventionnelles et non conventionnelles selon la voie d'administration.

Annexe II : Schéma descriptif de la procédure d'enregistrement des médicaments en Algérie.

Annexe III : Représentation des structures et nomenclatures des impuretés du chlorhydrate de metformine.

Annexe IV : Interactions médicamenteuses les plus fréquentes du chlorhydrate de metformine.

Annexe V : Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique des excipients.

Annexe VI : Monographie du chlorhydrate de metformine dans la pharmacopée européenne 8^e édition.

Annexe VII : Monographie des comprimés de chlorhydrate de metformine dans la pharmacopée britannique 2019.

Annexe VIII : Monographie des comprimés de chlorhydrate de metformine dans la l'USP 41 / NF 36

Annexe IX : Composition des milieux de culture.

Annexe X : Spectre IR de référence du chlorhydrate de metformine (BP 2019)

Annexe XI : Tableaux de corrélation entre les groupements fonctionnels et leurs bandes d'absorption dans le moyen infrarouge.

Annexe XII : Médicaments génériques du Glucophage commercialisés en Algérie.

Annexe XIII : Notice du Glucophage 1000 mg.

Annexe XIV : Impureté NDMA dans les médicaments à base de metformine

Liste des abréviations

A : Absorbance.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMP : Adénosine monophosphate.

AMPK : Adénosine monophosphate kinase.

ANPP : Agence nationale des produits pharmaceutiques.

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

ARN : Acide ribonucléique.

ATP : Adénosine triphosphate.

ATR : Attenuated total reflectance. (Réflexion totale atténuée)

AUC : Area under the curve. (Aire sous la courbe)

BAT : Bon à tirer.

BP : British pharmacopoeia. (Pharmacopée britannique)

CCM : Chromatographie sur couche mince.

C max : Concentration plasmatique maximale

Cp : Comprimé.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

CQ : Contrôle qualité.

CTD : Common Technical Document. (Document technique commun)

CV : Coefficient de variation.

DCI : Dénomination commune internationale.

DE 50 : Dose efficace 50.

DE : Décision d'enregistrement.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DL 50 : Dose létale 50.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totales.

E_{tot} : Energie totale.

E_{élec} : Energie électronique.

E_{rot} : Energie rotationnelle.

E_{vib} : Energie vibrationnelle.

FIV : Fécondation in vitro.

FTIR : Fourier transform infrared. (Infrarouge à transformée de Fourier)

G : Grammage.

GLUTs : Glucose transporters. (Transporteurs du glucose)

HEPT : Hauteur équivalente à un plateau théorique.

HPLC: High performance liquid chromatography. (Chromatographie liquide à haute performance)

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

IPC : In process control. (Contrôle in process)

IR : Infrarouge.

ISO : International Organisation for Standardisation. (Organisation internationale de normalisation)

LCQ : Laboratoire de contrôle qualité.

LDL: Low-density lipoprotein cholesterol. (Lipoprotéine de basse densité)

LKB1 : kinase suppresseur de tumeur .

MAX : maximale.

MIN : minimale.

MM : Masse moyenne

MP : Matière première.

mTOR : Mammalian target of rapamycin.

mTORC1 : Mammalian target of rapamycin complex 1

NA : Non appliqué

NC : Nom commercial.

PA : Principe actif.

PAI-1 : Plasminogène activator inhibitor-1.

PF : Produit fini.

PGA : Phosphoglyceric acid.(acide phosphoglycérique)

PVC : Polychlorure de vinyle.

R : Réactif.

RMN : Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.

RSD : Relative Standard Déviation. (Standard de Déviation Relative)

S : Surface.

SAA : Spectrométrie d'absorption atomique.

SCR : Substance chimique de référence.

SHP : Services honoraires pharmaciens.

SM : Spectrométrie de masse.

SOPOK : Syndrome des ovaires polykystiques.

STD : Standard.

T : Transmittance.

T_{1/2} : Temps de demi-vie.

TCO 2 : Transporteurs de cations organiques 2

TG : Triglycérides

T_{MAX} : Temps maximum.

TTC : Toute taxe comprise.

USP/ NF : United States Pharmacopeia / National Formulary (Pharmacopée américaine/ Formulaire national)

UV : Ultra-violet

VD : Volume de distribution.

Glossaire

Bioéquivalence : Deux produits pharmaceutiques sont considérés comme bioéquivalents si leurs profils des concentrations en fonction du temps, à partir de la même dose molaire, sont similaires au point qu'ils ne sauraient vraisemblablement produire des différences d'effets thérapeutiques et/ou imprévus cliniquement pertinentes. [41] [68]

Blanc : Une partie aliquote d'eau pure ou de solvant d'un volume équivalent aux échantillons analysés soumise au même processus analytique du prétraitement au dosage. Pour les échantillons solides, seuls les réactifs sont considérés comme un blanc de méthode. [88]

Calibration : L'ensemble des opérations réalisées sur un système de mesure pour qu'il fournisse des indications prescrites correspondant à des valeurs données, des grandeurs à mesurer. [24]

Contrôle In process : Contrôle effectué en cours de production pour surveiller, ajuster le processus et même écarter un produit sélectionné qui n'atteint pas ses objectifs afin de garantir que le produit intermédiaire est conforme à ses spécifications et/ou à d'autres critères de qualité définis. [86]

Critères d'acceptation : Limites numériques, intervalles ou autres mesures adéquates pour l'acceptation des résultats des contrôles. [11]

DCI : Les dénominations communes internationales identifient les principes actifs. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. [74]

Dose létale 50 : Dose de principe actif qui tue 50% des animaux soumis à l'essai, exprimée en mg / kg. [4]

Indication hors AMM : Une prescription pour d'autres indications que celles pour lesquelles le médicament a reçu son autorisation de mise sur le marché. [59]

Lot : Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un médicament fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Lors d'une fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé. [2]

ND : Nom déposé aussi appelé nom de marque, ou nom commercial est un nom enregistré au titre d'une propriété intellectuelle ou d'une propriété commerciale (® ou ©), est la plupart du temps déterminé par le laboratoire pharmaceutique créant, fabriquant ou produisant le médicament. Cette dénomination commerciale est mise en correspondance avec la dénomination scientifique du médicament lors de l'enregistrement auprès des autorités sanitaires d'un pays ou de la création d'une autorisation de mise sur le marché AMM. [96] [67]

Placebo : Un placebo est une forme médicamenteuse ne contenant aucune substance active [28]

Produit en vrac : Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final [2]

Produit fini : Produit qui a subi toutes les étapes de la production, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage. [76]

Robustesse : La capacité de la procédure à fournir des résultats analytiques d'une exactitude et d'une précision acceptables dans diverses conditions.[34]

Solution tampon : Une solution qui résiste aux changements de pH lorsqu'elle est diluée ou lorsque des acides ou des bases sont ajoutés à celle-ci. Les solutions tampon sont préparées à partir d'une paire conjuguée acide/base. [42]

Spécifications : Une liste d'exigences détaillées auxquelles les produits ou les matières utilisés ou obtenus au cours de la fabrication doivent être conformes. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité. [34]

Substance de référence (standard) : Substance dont il a été démontré par un ensemble de contrôles analytiques approfondis qu'elle est une matière authentique de haute pureté, destinée à être utilisée comme étalon de référence pour les analyses de routine en laboratoire. [2]

Tarif de référence : Il s'agit de la mise en place de plafonds de remboursement établis et fixés par l'assurance maladie pour les dépenses en médicaments des assurés [57]

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Elle regroupe les activités de recherche, de développement, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Ces activités sont exercées par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie. [92]

La mise à disposition d'un produit pharmaceutique répondant aux exigences réglementaires de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessite à la fois un savoir-faire technique et une gestion rigoureuse des différentes étapes de conception du médicament. [13] [34] [52]

La qualité du médicament est assurée par l'application d'un système d'Assurance qualité qui doit pouvoir garantir, entre autres, que le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies, l'autorisation de mise sur le marché et toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments, et que cela ait été certifié par une personne qualifiée, à savoir le pharmacien responsable. [2]

Toute opération de fabrication, de conditionnement et de stockage peut influencer la qualité du médicament d'où la nécessité d'un contrôle rigoureux effectué, dans des laboratoires bien équipés et bien organisés, par un personnel qualifié au cours de sa production et avant sa libération sur le marché. [93] [101]

Dans ce contexte, ce modeste travail a pour but d'évaluer la qualité d'un lot de Glucophage, comprimés pelliculés sécables à 1000 mg, sur le plan physicochimique et microbiologique durant tout le procédé de sa fabrication, par un ensemble de tests définis dans la pharmacopée européenne 8^e éd, la BP 2019 et l'USP 41/ NF 36, ainsi que des méthodes internes validées.

Le Glucophage est un médicament princeps qui a fait l'objet d'un transfert de technologie. Il est produit par le laboratoire Algérien NOVAPHARM en partenariat avec le groupe Allemand MERCK. [98]

Notre travail est composé de deux parties principales :

- Une partie théorique consacrée à une étude bibliographique, divisée en 4 chapitres :
 - ✓ Généralités sur les médicaments ;
 - ✓ Le concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique ;
 - ✓ Les méthodes analytiques les plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique ;
 - ✓ Et nous avons présenté le chlorhydrate de metformine dans le quatrième chapitre
- Une partie expérimentale, dans laquelle nous avons détaillé le matériel et les méthodes utilisés au cours du contrôle physicochimique et microbiologique effectués sur les matières premières, le produit semi-fini, et sur le produit fini, puis nous avons traité les différents résultats obtenus.
- Nous avons clôturé le mémoire par la présentation des principales conclusions auxquelles nous sommes parvenues.

Revue Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les médicaments

1 Définition du médicament :

Selon l'OMS le médicament est défini comme :

« Tout produit ou mélange de produits fabriqué pour la vente ou la distribution, fourni ou présenté pour son objectif thérapeutique, prophylactique, ou diagnostique vis-à-vis les maladies humaines ou animales ; et toute substance utilisée chez l'homme ou l'animal pour restaurer, corriger, modifier, ou explorer ses fonctions physiologiques ou ses états pathologiques » [100]

1.1 Définition du médicament princeps :

Un médicament de référence, ou « princeps », est la version d'origine d'un médicament dont la substance active (ou un nouveau dosage ou une nouvelle présentation) n'a pas encore été utilisée comme médicament à usage humain pour l'indication donnée.

Le princeps est protégé par un brevet, généralement pendant 20 ans. Après l'expiration de ce brevet, des médicaments génériques peuvent être mis sur le marché. [103]

1.2 Définition du médicament générique :

C'est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec le médicament de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. [103]

2 Composition du médicament :

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs associés à un ou plusieurs excipients.

2.1 Principe actif :

Un principe actif (PA) est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique.

Le principe actif peut être un élément chimique, végétal ou biologique, obtenu par une synthèse chimique ou un procédé de biotechnologie. [4]

2.2 Excipient :

Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. [27] [4]

2.3 Articles de conditionnement :

Le conditionnement est défini comme toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini.

Le conditionnement d'un médicament facilite son emploi, intervient dans son efficacité et augmente la sécurité de son utilisation. Il permet aussi la conservation de sa qualité jusqu'au moment d'utilisation.

Toutes les informations relatives aux médicaments (DCI, NC, numéro de LOT, date de péremption, mode d'emploi ...) doivent être mentionnées sur les articles de conditionnement, qui sont regroupés en :

- Articles de conditionnement primaire : qui sont en contact direct avec le produit pharmaceutique, tel que : les blisters, les flacons, les tubes ...
- Articles de conditionnement secondaire : qui protègent le conditionnement primaire et ne sont pas en contact direct avec le médicament. Ils renferment des étuis étiquetés, des notices ... [103] [27]

2.4 Forme galénique :

La forme galénique ou pharmaceutique est la préparation sous laquelle sont réunis les éléments constitutifs d'un médicament, pour permettre une mise à disposition de la substance active à l'organisme du patient. [9][103]

La forme galénique de chaque médicament est choisie avec soin par les fabricants. La forme influe en effet sur la vitesse d'action du médicament et son efficacité. Chaque type de forme galénique est aussi soumis à ses propres règles d'utilisation et de conservation. [91]

Les comprimés sont les formes les plus utilisées chez la population adulte. Ils se présentent sous forme de préparations solides, contenant chacune une dose unique d'une ou plusieurs substances actives, obtenues par compression des volumes constants de particules.

Les formes et les tailles sont très variables, les comprimés sont parfois sécables voir multi-sécables. [45]

Certains comprimés dits pelliculés sont recouverts d'une couche fine de mélange de diverses substances de pelliculage. L'opération de pelliculage des comprimés vise à :

- Masquer la saveur et/ou l'odeur désagréable ;
- Protéger la ou les substances actives photolabiles ;
- Modifier la libération du PA ;
- Donner un aspect ou une couleur uniforme aux comprimés afin de faciliter l'identification. [45]

Les différentes formes galéniques ainsi que leurs voies d'administration sont représentées dans l'**Annexe I**.

3 Développement d'un nouveau médicament :

Le développement d'un nouveau médicament est un processus compliqué, long et onéreux, effectué dans un cadre strictement réglementé.

Il se fait généralement au sein des laboratoires de recherche et développement R&D des industries pharmaceutiques, car l'optimisation d'une nouvelle classe médicamenteuse nécessite des recherches chimiques, pharmacologiques et toxicologiques minutieuses.[6]

3.1 Phases de développement d'un nouveau médicament :

Le développement d'un nouveau médicament passe par quatre phases :

3.1.1 Phase de recherche et développement :

De manière générale, le processus de la conception d'un nouveau médicament comprend l'identification ou l'élucidation d'une nouvelle cible médicamenteuse qui va être soumise à l'action des milliers de substances actives.

Un criblage à haut débit des molécules est réalisé sur un modèle expérimental biologique afin de découvrir les éventuelles propriétés pharmacologiques. Seules les molécules actives qui présentent une meilleure efficacité et sélectivité seront optimisées en candidats de développement « lead compound ». [6] [33][50][56]

3.1.2 Phase des études précliniques :

Les essais précliniques fournissent des informations sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des nouvelles substances, par des tests IN VITRO réalisés sur des cellules en culture, des tissus ou des organes isolés. Les événements complexes qui se déroulent dans un organisme vivant, devront être testés IN VIVO chez l'animal.

Les essais précliniques ont pour but :

- ✓ D'évaluer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules testées.
- ✓ De mettre en évidence les éventuels effets toxicologiques des nouvelles substances par les études de toxicité aiguë en déterminant la dose létale moyenne DL 50 et la marge thérapeutique ; les études de toxicité chronique ; les études des effets mutagènes, cancérigènes et reproductibles.

Pendant cette étude préclinique, on se rend compte que seule une faible proportion des molécules pourra être testée chez l'homme. [6] [28] [33][50][56]

3.1.3 Phase des essais cliniques :

Les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des unités du lot prototype, Selon plusieurs phases :

- La phase I : où l'on détermine chez des volontaires sains si les propriétés observées chez l'animal se manifestent également chez l'homme, et où l'on établit la relation entre l'effet et les doses administrées.
- La phase II : le médicament éventuel est, pour la première fois, testé contre la maladie pour laquelle il est prévu chez un groupe de patients sélectionnés. Si la substance montre une efficacité réelle et peu d'effets secondaires, on passe alors aux études de phase III.
- La phase III : l'action thérapeutique de la nouvelle substance est comparée chez un groupe de patients plus important, à celle d'un médicament efficace déjà commercialisé, dans certains cas, à un placebo. Cette phase a pour but de juger l'efficacité et la tolérance du produit.
- La phase VI : c'est l'étude de la pharmacovigilance qui consiste à suivre les effets thérapeutiques et les effets secondaires après la commercialisation du médicament. [6] [28] [33][50][56]

3.1.4 Phase de développement pharmaceutique :

Le développement pharmaceutique est subdivisé en 2 parties :

3.1.4.1 Le développement galénique :

IL a pour but d'élaborer, pour chaque substance active, la forme pharmaceutique la plus adéquate à son administration. Il passe par 4 étapes :

- La préformulation : qui repose sur l'étude des propriétés physicochimiques et la stabilité du PA, La compatibilité chimique entre le PA et l'excipient. [27]
- La formulation : qui consiste à choisir la voie d'administration, la forme galénique adéquate, les excipients, le procédé de fabrication et les articles de conditionnement. [27]
- La transposition à l'échelle pilote : c'est une étape de transition entre les lots d'essais (réalisés lors de la formulation) et les lots industriels. Elle permet de valider le procédé de fabrication et de maîtriser les difficultés liées au passage à l'échelle industrielle. [60]
- La transposition à l'échelle industrielle : la revalidation du procédé de fabrication à l'échelle industrielle est une étape obligatoire qui permettra la fabrication des lots commerciaux après l'obtention d'AMM. [60]

3.1.4.2 Le développement analytique :

C'est le processus qui permet la validation d'une procédure d'analyse précise pour contrôler le médicament et ses composants. [60]

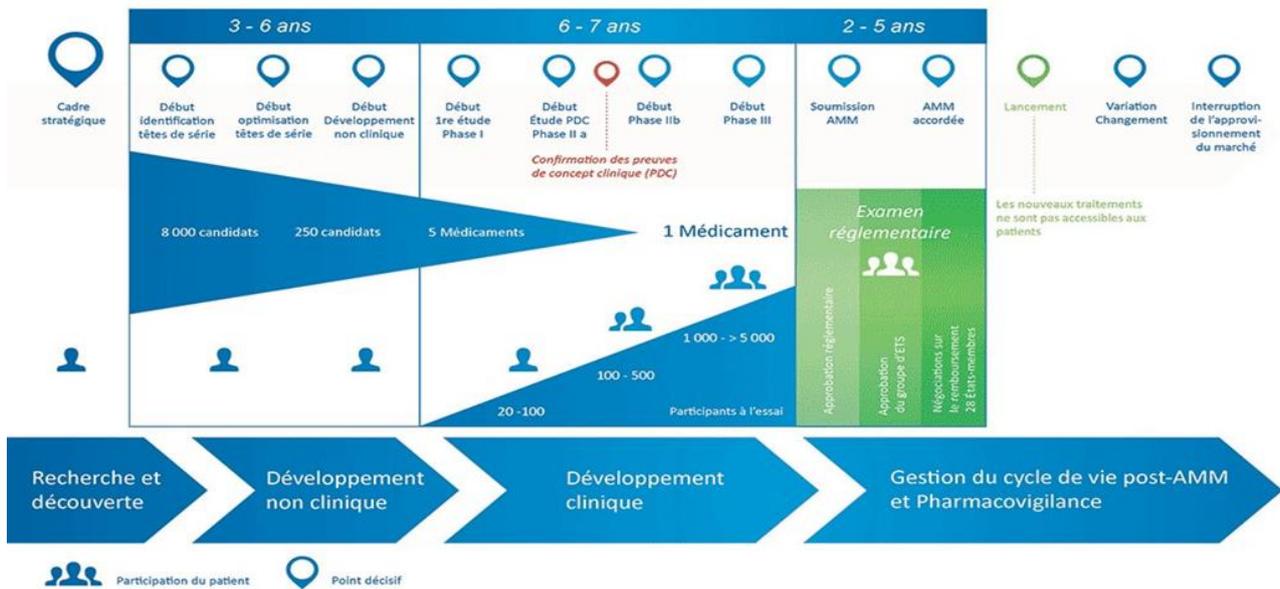


Figure 1 : Processus de développement des médicaments. [58]

3.2 Devenir du médicament dans l'organisme :

3.2.1 Phase biopharmaceutique :

Constitue la mise à disposition de l'organisme des principes actifs de manière différente selon le type de formulation galénique.

Pour les formes unitaires solides cette phase comporte deux étapes :

- La libération du PA de sa forme galénique : qui a lieu généralement par la désintégration du médicament en granules. Par la suite, ces granules se désagrègent en petite particules.
- La dissolution : le PA doit être dispersé à l'état moléculaire, dans les liquides biologiques, pour être absorbé et passé à la circulation sanguine.

La vitesse de dissolution dépend des propriétés physicochimiques du PA. [94]

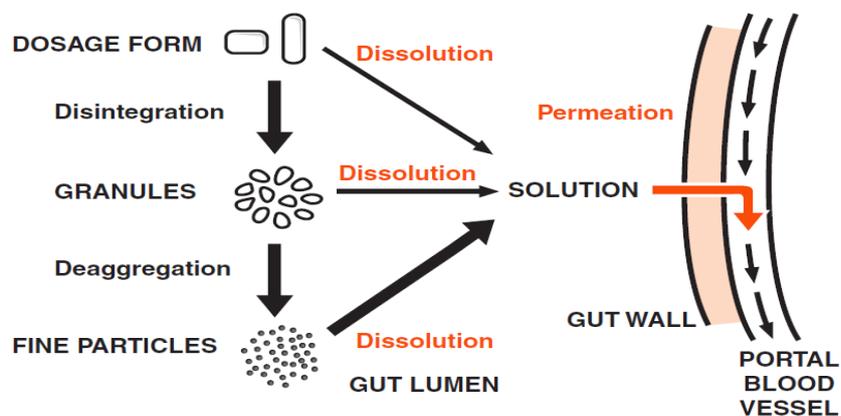


Figure 2 : Etapes de la phase biopharmaceutique. [44]

3.2.2 Phase pharmacocinétique :

C'est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps, elle permet de définir la posologie utile en thérapeutique c'est-à-dire le rythme d'administration et la durée de traitement à partir des valeurs quantifiées à chacune des 4 grandes étapes suivantes : [10]

3.2.2.1 Absorption :

C'est l'ensemble de phénomènes qui permet le passage d'une substance dans le plasma sanguin, quel que soit son site d'administration.

La quantité du PA qui atteint la circulation générale et la vitesse par laquelle elle l'atteint doivent être déterminées lors des études de biodisponibilité par trois paramètres cinétiques :

- L'aire sous la courbe (AUC) : détermine la quantité de PA inchangée réellement absorbée ;
- C_{MAX} : correspond au pic plasmatique de PA dans la circulation sanguine ;
- T_{MAX} : le temps nécessaire pour atteindre la C_{MAX} . [10]

3.2.2.2 Distribution :

Cette étape correspond à l'ensemble des processus de répartition du PA dans l'organisme à partir de la circulation systémique. Elle est évidemment dépendante :

- Des propriétés physicochimiques du PA ;
- De la fixation protéique c'est-à-dire l'affinité du PA aux protéines plasmatiques et tissulaires en fonction de la nature de ces protéines et du nombre de sites de fixation ;
- Du débit d'irrigation des organes.

Dans le plasma, le PA se trouve soit lié aux protéines plasmatiques, constituant une forme de transport ou de réserve inactive pharmacologiquement ; soit sous forme libre capable de traverser les différentes barrières capillaires et membranaires pour atteindre sa cible tissulaire et exercer son activité thérapeutique. [10][37]

La capacité de diffusion est représentée par :

- Le volume de distribution VD : il s'agit d'un volume fictif exprimé en litre ou litre/kg de masse corporelle, dans lequel la dose totale de PA absorbée doit être distribuée de façon homogène dans tous l'organisme, afin d'établir un équilibre avec la concentration plasmatique. [10] [37]

3.2.2.3 Métabolisme :

C'est une transformation biochimique du PA au niveau hépatique principalement, par des systèmes enzymatiques complexes, qui donne par conséquence une naissance à des métabolites dont l'activité thérapeutique et les propriétés physicochimiques sont modifiées par rapport au PA.

Le but principal de cette biotransformation est de rendre le médicament plus hydrosoluble, et donc faciliter son élimination. [10]

3.2.2.4 Elimination :

C'est un processus aboutissant à la sortie du PA et/ou de ses métabolites de l'organisme. Les molécules hydrophiles sont éliminées principalement par le rein, tandis que les substances lipophiles sont excrétées par la voie biliaire.

Elle peut se faire aussi par les poumons, la salive, la sueur ... [10]

L'élimination du PA, quel que soit la voie, est calculée par la clairance totale. Elle peut se calculer aussi pour chaque organe appart, mais classiquement, la clairance rénale est la plus étudiée car le rein est considéré comme l'organe principal d'élimination. [10]

- La clairance (CL) : c'est le volume de plasma totalement épuré du PA par unité de temps. Elle s'exprime par ml/min ou l/h ;
- Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) : c'est le temps nécessaire pour que, après administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. Elle est exprimée en unité de temps qui peut varier de quelques minutes à quelque semaine. [10]

3.2.3 Phase pharmacodynamique :

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé effecteur ou cible. [15]

L'effet pharmacodynamique peut produire une réponse thérapeutique, comme il peut provoquer des effets indésirables voir toxiques ; et cela en fonction des propriétés spécifiques de la molécule et de la dose administrée. [40]

3.2.3.1 Mécanisme d'action :

Les principes actifs exercent leurs actions par des mécanismes totalement différents, on distingue :

- Les médicaments de substitutions :

Agissent par l'apport d'une substance analogue à une substance physiologique absente ou insuffisamment présente dans l'organisme. [21]

- Les médicaments d'action non spécifique :

Agissent par des propriétés physiques (adsorption, pouvoir osmotique ...), et des propriétés chimique (neutralisation des acides, les antidotes ...) ... [21]

- Les médicaments d'action spécifique :

Ce sont des ligands qui possèdent une analogie structurale avec des substances endogènes « médiateurs », et qui interagissent dans l'organisme, à la place de ces composés, avec des macromolécules protéiques appelées « cible pharmacologique ».

Une cible pharmacologique peut être : une enzyme, un récepteur, un système de transport (canaux ioniques, transporteurs moléculaires), un génome (ADN, ARN), ou un organisme étranger. [21]

3.2.3.2 Réponse pharmacologique :

L'effet du médicament est initié par sa liaison à sa cible moléculaire. Cette liaison déclenche une cascade de modifications biochimiques aboutissant à un signal, qui sera traduit en réponse pharmacologique. [20]

L'interaction ligand-récepteur est caractérisée par :

- L'affinité : qui est la capacité de fixation du PA sur son récepteur. Elle dépend des propriétés physicochimiques des deux parties. [10]
- L'activité : elle représente la capacité du PA à produire une réponse pharmacologique dans l'organisme. [26]
- La sélectivité : est une affinité élective d'un ligand pour un récepteur donné. [15]

Les études fonctionnelles de l'activité permettent de :

- Préjuger la nature du ligand :
 - Agoniste : c'est un ligand qui mime l'action du ligand physiologique c'est-à-dire conduit à la même réponse cellulaire.
Un agoniste peut être entier lorsqu'il induit une réponse cellulaire maximale, ou partiel si la réponse cellulaire est quantitativement faible.
 - Antagoniste : c'est un ligand qui, en se fixant au récepteur n'entraîne aucune réponse pharmacologique, et supprime ou diminue l'effet du ligand endogène.
L'antagoniste est dit compétitif si le ligand se lie sur le même site que le médiateur ; et dit non compétitif s'il se lie à un autre site de récepteur avec pour conséquence une diminution de l'affinité du récepteur à son médiateur physiologique.
 - Agoniste inverse : c'est un ligand qui entraîne une réponse opposée à celle de l'agoniste, en conservant les propriétés antagonistes vis-à-vis le médiateur physiologique. [20] [21] [26]
- Quantifier la réponse pharmacologique ; en mesurant les effets apportés à un système biologique par un PA à différentes concentrations, pour établir une courbe doses/effets.

La dose qui permet d'obtenir 50 % de l'effet maximum est la DE50, dose efficace 50 ; elle caractérise la puissance d'un médicament : plus elle est petite, plus le médicament est puissant. [15] [20]

4 Aspect réglementaire du médicament :

4.1 Demande d'autorisation de mise sur le marché AMM :

C'est l'étape administrative de la création d'un médicament qui comprend l'établissement du dossier d'autorisation de mise sur le marché AMM accompagné des démarches réalisées par le fabricant, pour faire agréer son médicament par un organisme public.

Ce dossier, qui contient tous les renseignements concernant le médicament, doit être déposé sous format CTD. [04]

Le CTD est un document technique bien structuré, commun en international servant à la soumission d'AMM du médicament. Il a été harmonisé par l'agence européenne du médicament EMA, Food and Drug administration, et le ministère de la santé, du travail et du bien-être japonais. Il est géré par les lignes directrices de l'ICH. [12]

La mise en place du format CTD a pour but de :

- ✓ Faciliter l'évaluation du contenu des dossiers ;
- ✓ Gagner le temps et les moyens nécessaires à la préparation des documents. [12]

Le dossier CTD est organisé en 5 modules :

Module 1 : Comporte des informations administratives qui varient d'un pays à un autre ;

Module 2 : Contient les résumés et les rapports signés par les experts compétents sur la qualité du médicament, et le résumé des études non cliniques et cliniques ;

Module 3 : Il est entièrement consacré à la définition de la qualité du médicament : composition, méthode de préparation, contrôle des matières premières, des produits intermédiaires et du produit fini ;

Module 4 : Contient le rapport des études non cliniques ;

Module 5 : Renferme le rapport des études cliniques.

Une fois l'AMM est obtenue le laboratoire peut aborder la production du médicament à l'échelle industrielle, et la commercialisation sur le marché comme un médicament princeps. [04] [12]

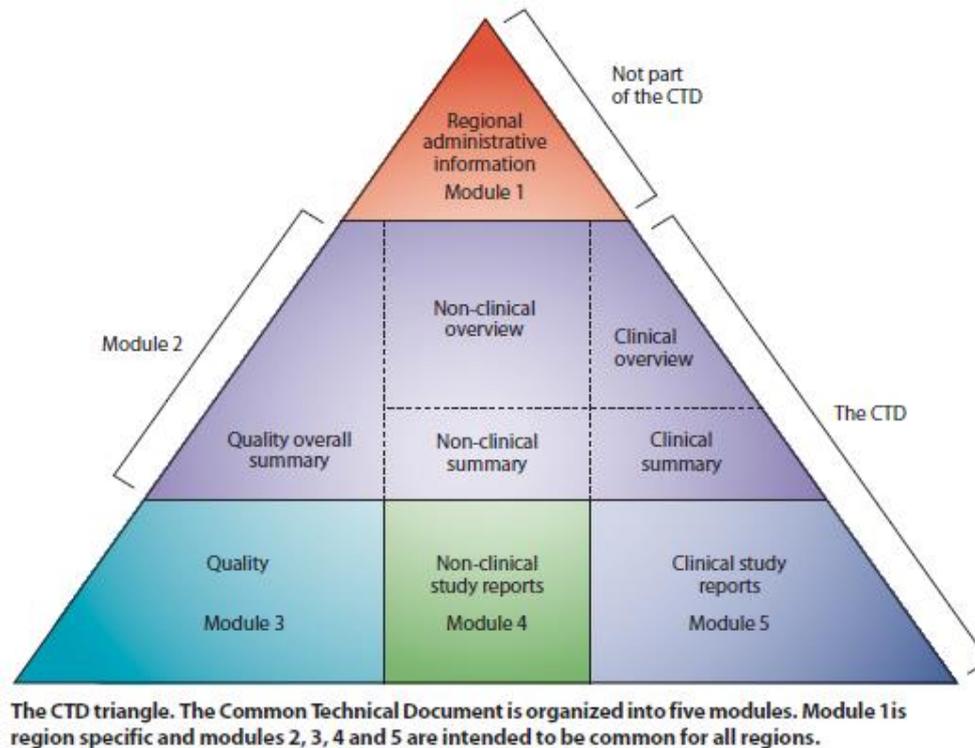


Figure 3 : Triangle des modules du format CTD. [66]

4.2 Décision d'enregistrement « DE » en Algérie :

Selon la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé :

« Tout produit pharmaceutique et dispositif médical prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une décision d'enregistrement ... »

La DE est fournie par l'agence nationale des produits pharmaceutiques ANPP, après l'évaluation des dossiers scientifiques et techniques déposés par le fabricant, pour une durée de validité de 5 ans, renouvelable par période quinquennale. [83] [85]

Les conditions, les procédures et les modalités d'obtention de la DE sont décrites dans le Décret Exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 et l'Arrêté n° 41 du 8 juin 1995 :

- Selon le type du médicament :
 - ✓ Le médicament innovant : pré-soumission, Note d'Intérêt Thérapeutique, évaluations cliniques et de qualité par le LNCPP, détermination du prix ;
 - ✓ Le médicament générique : pré-soumission, évaluation de qualité, détermination du prix. [83] [90]

- Selon le statut du médicament dans le marché Algérien :
- ✓ Le médicament produit localement : peut bénéficier d'un court délai d'octroi de la DE par rapport au médicament importé.
 - ✓ Le médicament importé : tout médicament importé, princeps ou générique, devra être commercialisé dans le pays d'origine au moment du dépôt de la demande de la DE. Cette commercialisation doit être justifiée par une AMM, ou un certificat de libre vente « CLV », et un certificat du produit pharmaceutique « CPP ».
 - ✓ Le médicament qui fait l'objet d'un transfert de l'importation à la production Algérienne: nécessite une décision d'implantation accompagnée d'un certificat d'apport économique et thérapeutique pour obtenir la DE. [83] [90]

Le schéma d'enregistrement des médicaments en Algérie est présenté dans l'**Annexe II**.

***Chapitre II : Concept de la
qualité dans l'industrie
pharmaceutique***

1 Qualité dans l'industrie pharmaceutique :

1.1 Qualité :

Selon l'ISO, le mot « qualité » peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. [27] [73]

1.2 Gestion de la qualité :

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

C'est un ensemble de dispositions prises pour assurer que le médicament soit de la qualité requise pour l'usage auquel il est destiné. La gestion de la qualité dirige et contrôle toute organisation ayant comme objectif de fournir un produit de qualité.

Ce système a été établi soigneusement avant qu'un échantillon ne soit analysé. Il prend en considération toutes les exigences de l'AMM relatives à la qualité. [75][23]

1.3 Assurance qualité :

L'assurance qualité est définie comme étant : L'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité. [23]

1.4 Contrôle qualité :

Le contrôle de la qualité vise à garantir que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. [2] [75]

Le contrôle qualité du médicament se fait :

- En amont de la production..... Les matières premières
- En cours de fabricationEtapas intermédiaires
- En fin de fabricationSur le produit fini. [75]

2 Bases réglementaires et institutions normatives :

2.1 Bases réglementaires :

2.1.1 Pharmacopée :

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments ;
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle ;
- Les formes pharmaceutiques avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité ;
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour. Selon l'état qui publie la pharmacopée, il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (USP), Pharmacopée Japonaise (JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP)... [16]

2.1.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM. [2]

2.1.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) :

Les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires dénommés "installations d'essai" qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. [62]

2.1.4 Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) :

Les Bonnes Pratiques de Distribution rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros des produits pharmaceutiques, afin de maintenir la qualité et l'intégrité de ces produits et d'empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. [1]

2.1.5 Guide de Bonnes Exécutions des Analyses (GBEA) :

Selon l'ISO 9000, Le G.B.E.A. est défini comme étant un " instrument au service de la qualité ". Sa mise en application permet de maîtriser la plupart des événements pré, per et post-analytiques.

Il définit des règles de fonctionnement pour l'exécution des analyses, l'assurance qualité, le stockage des réactifs et consommables et la conservation des archives. Il constitue un rappel de tout ce qu'il convient de se procurer, d'organiser, de vérifier, de respecter, d'étudier et de conserver, pour obtenir l'exactitude et la précision des résultats. [73]

2.1.6 Normes du Conseil International d'Harmonisation (ICH) :

Le Conseil International d'Harmonisation est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne (CEE) et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, Japon, et l'Union européenne.

L'ICH travaille à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les normes ICH sont regroupées en lignes directrices qui sont organisées en 4 grands thèmes :

- 1) Qualité (Q) : avec 12 lignes directrices.
- 2) Sécurité (S) : avec 11 lignes directrices.
- 3) Efficacité (E) : avec 18 lignes directrices.
- 4) Multidisciplinaire (M) : avec 8 lignes directrices. [66]

2.2 Bases normatives :

2.2.1 Organisation Internationale de Normalisation (ISO) :

C'est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, composée de 164 organismes nationaux de normalisation.

Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes, unifiées au niveau international, d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

L'ISO a publié plus de 23007 Normes internationales couvrant pratiquement tous les aspects des technologies et de la production. [71]

2.2.2 Comité Européen de Normalisation (CEN) :

Le Comité Européen de Normalisation, est une association qui regroupe les organismes nationaux de normalisation de 34 pays européens. Le CEN a été officiellement reconnue par l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) comme étant responsable de l'élaboration et de la définition de normes volontaires au niveau européen. [65]

2.2.3 Association Française pour l'Amélioration et le management de la Qualité (AFAQ) :

Créée en 1988, l'Association Française pour l'Amélioration et le management de la Qualité a fusionné en 2004 avec l'Association Française de Normalisation (AFNOR). La marque AFAQ est désormais gérée par la société AFNOR Certification.

L'AFAQ est utilisée dans le cadre des activités d'évaluation et de certification dans le domaine des systèmes de management et de gouvernance des entreprises et organismes. [63]

2.2.4 Institut Algérien de Normalisation (IANOR) :

L'Institut Algérien de Normalisation (IANOR) a été érigé en Etablissement Public à caractère Industriel et Commercial (EPIC).

L'IANOR a constitué une équipe pluridisciplinaire expérimentée autour de quatre grands métiers au service des entreprises et collectivités pour :

- Elaborer les référentiels demandés par les acteurs économiques ;
- Aider les acteurs à accéder aux référentiels normatifs et à les appliquer ;
- Proposer une offre de certification. [69]

2.3 Institutions normatives :

2.3.1 Institutions mondiales :

2.3.1.1 Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

L'Organisation Mondiale de la Santé est l'institution internationale du système des Nations unies spécialisée dans la santé. Créée le 7 avril 1948, sur le principe d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

L'OMS est dirigée par les 194 états membres réunis chaque année à l'Assemblée mondiale de la Santé à Genève afin de décider de la politique à mener pour améliorer la santé. [72]

2.3.2 Institutions régionales :

2.3.2.1 Food and Drug Administration (FDA):

Food and Drug Administration « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est la plus ancienne agence de protection du consommateur au sein du gouvernement fédéral américain.

Créée en 1906, la FDA est chargée de protéger la santé publique en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, des produits

biologiques et des matériels médicaux, et en assurant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire et des produits cosmétiques.

Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. [68]

2.3.2.2 Agence Européenne des Médicaments (EMA) :

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union Européenne (UE) créée en 1995, chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE.

L'EMA s'engage à permettre aux patients d'accéder rapidement aux nouveaux médicaments et joue un rôle essentiel dans le soutien au développement de médicaments au profit des patients. [60]

2.3.3 Institutions nationales :

2.3.3.1 Ministère de la Santé, de la Population et la Réforme Hospitalière (MSPRH) :

Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière gère l'ensemble du système de santé public et réglemente l'offre de soins privés. Il est constitué de dix directions qui sont chargées d'élaborer, de mettre en œuvre et d'évaluer la stratégie et la politique nationale dans le domaine de la protection, de l'organisation, de la réglementation et de la promotion de la santé public. [80] [95]

2.3.3.2 Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. [81]

Les missions de contrôle qualité des produits pharmaceutiques ont été transférées à l'ANPP à compter de la date de publication du décret N 19-190 du 3 juillet 2019 dans le journal officiel le 7 juillet 2019, il y a eu donc la dissolution du LNCPP et une fusion avec l'ANPP. [84]

2.3.3.3 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) :

L'Agence est un établissement public à gestion spécifique doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. [85]

L'Agence assure, notamment une mission de service public principalement en matière :

- De la veille à la sécurité, l'efficacité, la qualité et au contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- De l'enregistrement des médicaments et de l'homologation des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine ;
- De procéder à des expertises et au contrôle des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux.
- De donner son avis sur toutes les questions liées aux produits pharmaceutiques et aux dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine ainsi que sur l'intérêt de tout nouveau produit.
- D'assurer la régulation du marché des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine.
- De la veille au respect des lois et des règlements relatifs aux activités de la pharmacie, aux produits pharmaceutiques et aux dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine. [82]

3 Contrôle qualité des formes sèches :

3.1 Contrôle physicochimique :

Le contrôle physicochimique consiste à :

- ✓ Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...);
- ✓ Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- ✓ Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et les quantifier ;
- ✓ Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules...) [62].

Tableau 1 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8^e édition pour contrôler la qualité des matières premières en routine. [18]

Désignation du test	Méthodes analytiques utilisées	
Caractères organoleptiques	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect visuel ; • Solubilité. 	
Identification	Analyse spectrométrique	<ul style="list-style-type: none"> • Spectrométrie d'absorption IR ; • Spectrométrie UV -Visible.
	Analyse chromatographique	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatographie en phase liquide ; • Chromatographie en phase gazeuse ; • Chromatographie sur couche mince.
	Constantes physiques	<ul style="list-style-type: none"> • Point de fusion ; • Point de solidification ; • Pouvoir rotatoire.
	Réactions et constantes chimiques	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction de coloration ; • Réaction de précipitation ; • Indices (d'acide, réfraction ...)
Essais	Aspect de la solution « s »	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode visuelle, turbidimétrique, néphélométrique ; • Méthode colorimétrique.
	Acidité ou alcalinité	Méthode colorimétrique
	Essai des métaux lourds	
	Essai de la perte à la dessiccation	Méthode gravimétrique
	Essai des cendres sulfuriques	
	Essai des solvants résiduels	Chromatographie en phase gazeuse
	Essais des substances apparentées	<ul style="list-style-type: none"> • CCM, HPLC, CPG ; • L'électrophorèse capillaire.
	Dosage de l'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Microdosage de l'eau ; • Méthode de Karl-Fischer.
	pH	Méthode potentiométrique
	Viscosité	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode à viscosimètre capillaire ; • Méthode à viscosimètre rotatif.
Dosage	Titrages volumétriques	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions acido-basiques ; • Réactions de précipitations ; • Réactions de complexations ; • Réactions d'oxydo-réductions.
	Méthodes chromatographiques	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatographie en phase liquide ; • Chromatographie en phase gazeuse.
	Méthodes spectrales	Spectrophotométrie UV-Visible

Tableau 2 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8^e édition pour contrôler la qualité du produit semi fini (formes sèches) en routine.[18]

Désignation du test	Appareils utilisés
Taux d'humidité résiduelle	Dessiccateur IR
Dureté	Duromètre
Friabilité	Friabilimètre
Désagrégation	Appareil de test de désagrégation
Masse moyenne	Balance analytique
Uniformité de masse	

Tableau 3 : Essais physicochimiques exigés par la pharmacopée européenne 8^e édition / USP 41/ NF 36 pour contrôler la qualité du produit fini (formes sèches : comprimés et gélules) en routine. [18] [45]

Désignation du test	Méthodes et/ou appareils analytiques utilisés
Identification du PA	<ul style="list-style-type: none"> • Spectrométrie d'absorption IR ; • Chromatographie en phase liquide ; • Chromatographie sur couche mince.
Masse moyenne	Balance analytique
Uniformité de masse	
Sécabilité	
Uniformité des préparations unidoses	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatographie en phase liquide ; • Spectrophotométrie UV -Visible.
Dosage du PA	
Test de dissolution	Dissolutest
Dosage des substances apparentées	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatographie en phase liquide ; • Chromatographie sur couche mince ; • Chromatographie en phase gazeuse ; • L'électrophorèse capillaire.
Solvants résiduels	Chromatographie en phase gazeuse

3.2 Contrôle microbiologique :

Selon la pharmacopée européenne, les matières premières et les médicaments à usage non parentéral sont des préparations pharmaceutiques non stériles. La présence de certains micro-organismes dans ces préparations peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit. [18]

Plusieurs tests sont conçus principalement pour déterminer si une substance ou une préparation est conforme à une spécification de la qualité microbiologique. La pharmacopée européenne préconise pour l'évaluation microbiologique des préparations non aqueuses administrées par voie orale :

- Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) ;
- Le dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT) ;
- La recherche de micro-organismes spécifiés : "*Escherichia coli*". [18]

Trois méthodes de dénombrement bactérien ont été prescrites :

- Dénombrement par filtration sur membrane ;
- Dénombrement sur plaque par ensemencement en profondeur ou étalement sur surface ;
- Méthode du nombre le plus probable (NPP).

Le choix de la méthode est basé sur des facteurs tels que la nature du produit et la limite requise de micro-organismes. Quel que soit la méthode utilisée, elle doit être effectuée sur un échantillon de taille suffisante pour juger sa conformité aux spécifications. [18]

La capacité du test à détecter les micro-organismes en présence du produit à tester doit être établie. La reproductibilité de la méthode doit être confirmée si une modification des performances du test ou du produit, susceptible d'affecter le résultat du test, est introduite. [18]

La qualité des milieux de culture utilisés en microbiologie est cruciale pour obtenir des résultats optimaux et fiables. Elle doit être vérifiée par des méthodes de contrôle appropriées :

- Test de stérilité ou contrôle du témoin négatif : est réalisé pour vérifier les conditions du contrôle microbiologique, en utilisant le diluant choisi au lieu de la préparation à examiner. Il est également effectué lors de contrôle du produit. Aucune croissance microbienne ne doit être observée. Un contrôle négatif qui échoue nécessite une investigation.
- Test de fertilité : est effectué pour démontrer que les milieux utilisés permettent la croissance des germes. Ces milieux sont inoculés avec un petit nombre (pas plus de 100 UFC) de micro-organismes de référence. [18]

***Chapitre III : Méthodes
analytiques utilisées dans
l'étude expérimentale***

1 Spectroscopie infra rouge :

1.1 Introduction :

La spectroscopie infrarouge est une méthode physique d'analyse, utilisée comme procédé non destructif pour identifier ou quantifier les composés moléculaires organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte de structure chimique des composés examinés.

La bande spectrale de l'infrarouge est comprise entre 0.8–1000 μm . Elle est divisée en :

- Domaine du proche infrarouge 0.8–2.5 μm (12 500–4000 cm^{-1}) : qui a pris une grande importance comme moyen d'analyse quantitative, car il est pauvre en absorptions spécifiques ;
- Domaine du moyen infrarouge 2.5–25 μm (4000–400 cm^{-1}) : qui est le plus utilisé en analyse qualitative car c'est le domaine le plus riche en absorptions spécifiques des structures chimiques ;
- Domaine d'infrarouge lointain 25–1000 μm (400–10 cm^{-1}) : qui est utilisé pour les composés halogénés et pour les substances inorganiques. [32] [38]

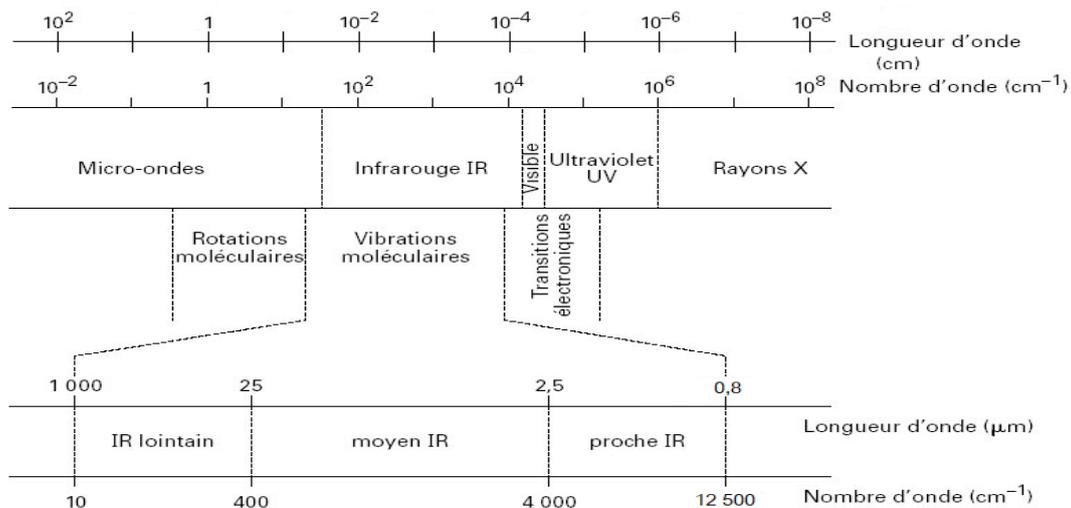


Figure 4 : Les grands domaines spectraux des rayonnements électromagnétiques. [32] [87]

Une radiation lumineuse est constituée de deux composantes perpendiculaires : un vecteur champ magnétique et un vecteur champ électrique qui varient de façon sinusoïdale, ils parcourent l'espace par un mouvement ondulatoire. [38]

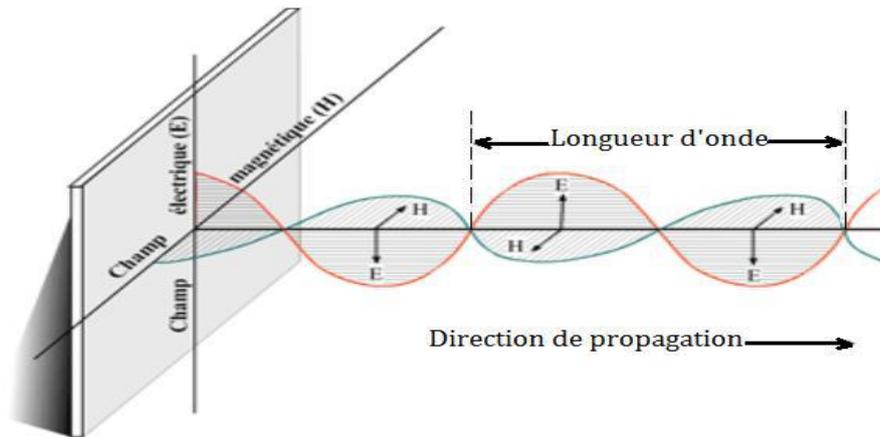


Figure 5 : Schéma explicatif d'une radiation électromagnétique, montrant son champ électrique, magnétique et la direction de propagation. [38]

Une onde électromagnétique est caractérisée par plusieurs grandeurs physiques :

- La longueur d'onde : qui est la distance entre deux maxima successifs. Elle est mesurée en mètre ou en l'un de ses sous-multiples ;
- La période (T) : qui représente le temps nécessaire pour que l'onde effectue un cycle. L'unité est la seconde ;
- La fréquence (f) : l'inverse de la période, représente le nombre de vibrations par unité de temps. Elle s'exprime en Hertz (Hz).

Le rayonnement électromagnétique se comporte comme un flux de particules : photons ou quanta, se déplaçant à la vitesse de la lumière. [38]

1.2 Théorie de transition énergétique :

Les molécules chimiques subissent trois types de transitions énergétiques lorsqu'elles sont excitées par un rayonnement lumineux dans le domaine ultraviolet, visible ou infrarouge :

- Une transition électronique : implique le transfert d'un électron d'une orbitale énergétique de basse énergie vers une autre orbitale plus énergétique.
- Une transition vibrationnelle : lorsque la molécule possède une multitude de niveaux énergétiques quantifiés associés aux divers modes de vibrations moléculaires.
- Une transition rotationnelle : qui est associée au mouvement de rotation de la molécule au tour de son centre de gravité. [43]

Chaque niveau d'énergie électronique comporte plusieurs sous niveaux vibrationnels et rotationnels, ce qui permet d'obtenir des transitions énergétiques très proches, en général impossible à séparer, qui se présentent sous forme de bandes d'absorption. [38] [43]

Ces bandes sont caractéristiques des groupements fonctionnels (chromophore) et des liaisons de la molécule. [16]

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{rot}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{élec.}}$$

$$E_{\text{élec}} > E_{\text{vib}} > E_{\text{rot.}} \quad [38]$$

Le rayonnement infrarouge n'est pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais peut induire des transitions entre les états vibrationnels et rotationnels.

Seules les molécules polyatomiques possèdent des transitions vibrationnelles et rotationnelles actives. [43]

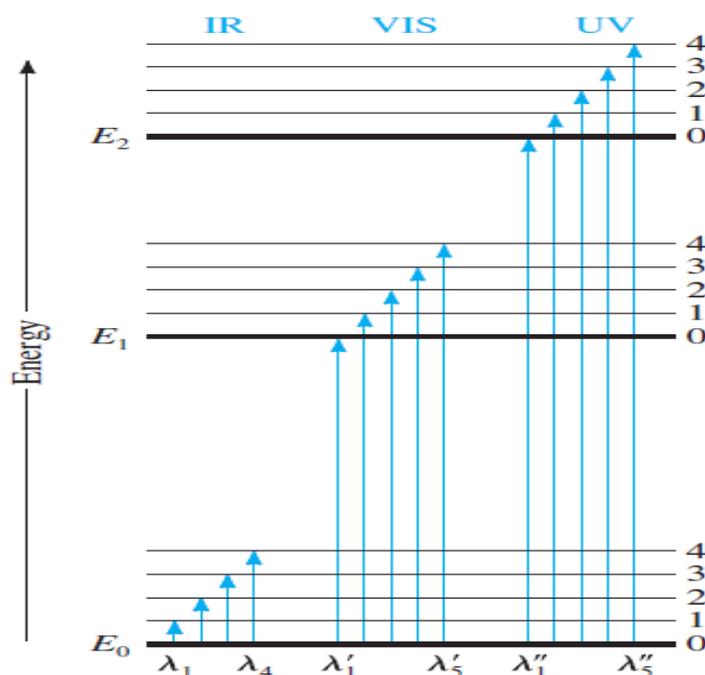


Figure 6 : Diagramme énergétique d'absorption moléculaire. [43]

1.3 Principe :

La spectroscopie d'absorption infrarouge est fondée sur l'interaction entre les faibles radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques, permettant de modifier l'état énergétique de la molécule par le passage de son état électronique fondamental à un état électronique plus excité.

La lumière excitatrice provoque une variation du moment dipolaire de la molécule qui conduit à des mouvements vibrationnels et rotationnels des liaisons.

Les molécules peuvent subir deux modes de vibrations fondamentales :

- Vibrations de valence ou d'élongation (Stretching) : impliquent des variations de la longueur de la liaison interatomique de façon symétrique ou asymétrique.

- Vibrations de déformation (Bending) : impliquent des modifications, dans le plan ou hors plan, des angles entre deux liaisons de valence.

L'absorption de l'énergie lumineuse transmise par l'onde électronique n'aura lieu sauf s'il y'a un accord entre la fréquence mécanique de vibration de la liaison et la fréquence électromagnétique de la radiation. [32] [38]

1.4 Appareillage :

1.4.1 Sources lumineuses :

Les sources spectroscopiques du rayonnement IR sont des solides inertes portés à haute température, émettent des radiations de toutes les longueurs d'onde de la région spectrale de l'IR. Les sources les plus importantes sont :

- Lampe de Nernst : 400 – 20000 nm ;
- Lampe Globar : 1200 – 40000 nm ;
- Lampe à filament de nichrome enroulé sur un barreau en céramique : 750 – 20000 nm ;
- Lampe à filaments de tungstène : la lampe la plus utilisée dans le proche infrarouge.

L'intensité rayonnée varie énormément en fonction de la température de la source. [38] [42] [43] [78]

1.4.2 Sélecteurs de longueurs d'onde :

- Les filtres : ils absorbent ou bloquent tous le spectre de la source lumineuse continue à l'exception d'une bande limitée de rayonnement ;
- Les monochromateurs : qui ont un objectif de sélectionner une seule longueur d'onde à partir d'un faisceau lumineux. ;
- Les interféromètres : qui visent à séparer la lumière en simples longueurs d'onde afin de générer l'interférence. [38][43]

1.4.3 Détecteurs :

Généralement les rayonnements IR sont détectés par la mesure d'élévation de température d'un matériau noirci situé dans le trajet de faisceau.

Suivant le type d'application ou d'instrument, plusieurs types de détecteurs de chaleur sont utilisés en spectroscopie IR :

- Les thermocouples ;
- Les thermopiles ;
- Le détecteur à effet pyroélectrique qui comporte un monocristal de sulfate de triglycinedeutériée (DTGS) ou de tantalate de lithium (LiTaO3) ;
- Le détecteur à semi-conducteur qui comporte une photodiode. [38] [43]

1.4.4 Système de traitement du signal :

Le signal issu du détecteur est amplifié et transformé, par un dispositif électronique, en spectre infrarouge qui représente la transmittance (T) ou l'absorbance (A) des rayonnements par l'échantillon en fonction de la variation du nombre d'onde. [38] [43]

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{et} \quad A = \log\left(\frac{1}{T}\right)$$

Avec :

- T : La transmittance ;
- A : L'absorbance ;
- I : L'intensité de la lumière réfléchié ;
- I₀ : L'intensité de la lumière incidente.

1.5 Traitement de l'échantillon :

L'interaction du rayonnement infrarouge avec l'échantillon, est effectuée selon quatre modes :

- La transmission : le rayonnement incident traverse l'échantillon, une partie sera absorbée et l'autre sera transmise ;
- La réflexion spéculaire : elle est réservée aux échantillons réfléchissants à leur surface, car elle permet la mesure de la lumière réfléchié par l'échantillon dans une direction d'observation symétrique de la direction incidente ;
- La réflexion diffuse : l'énergie du faisceau réfléchi n'est plus concentrée dans une seule direction. Elle est, au contraire, dispersée dans plusieurs directions ;
- La réflexion totale atténuée : la différence entre les indices de réfraction de l'échantillon et de cristal donne naissance à plusieurs réflexions lumineuses à l'interface entre eux. Une faible partie de cette lumière est pénétrée dans l'échantillon à une profondeur de quelques dixièmes de micromètre environ qui dépend de la longueur d'onde et de l'angle d'incidence. On dit qu'on est en présence d'une onde évanescente. [38]

1.6 Instruments de la spectroscopie infrarouge :

Les spectromètres infrarouges se répartissent en deux catégories

1.6.1 Spectromètres de type dispersif :

Qui utilisent des filtres ou un monochromateur installés dans des montages particuliers en fonction de la plage spectrale étudiée. [38] [43]

1.6.2 Spectromètres à transformée de Fourier :

Les spectromètres infrarouges à transformée de Fourier correspondent à un montage optique à simple faisceau qui comporte comme pièce essentielle un interféromètre (souvent de type Michelson) placé entre la source polychromatique et l'échantillon.

Les radiations issues de la source polychromatique viennent frapper une séparatrice, constituée d'un film semi-transparent. Cette séparatrice permet de générer deux faisceaux dont l'un se dirige vers un miroir fixe et l'autre vers un miroir mobile dont on fait varier la distance à la séparatrice. Ces deux faisceaux, recombinaison ensuite sur le même trajet en créant des interférences constructives et destructives suivant la position du miroir mobile par rapport au miroir fixe.

Le faisceau résultant traverse l'échantillon avant de venir frapper le détecteur qui reçoit l'intensité lumineuse globale.

Le signal transmis au cours du temps par le détecteur est traduit sous forme d'un « interférogramme » qui sera traduit par la suite en présentation du spectre à l'aide d'un processus mathématique « transformée de Fourier » [38]

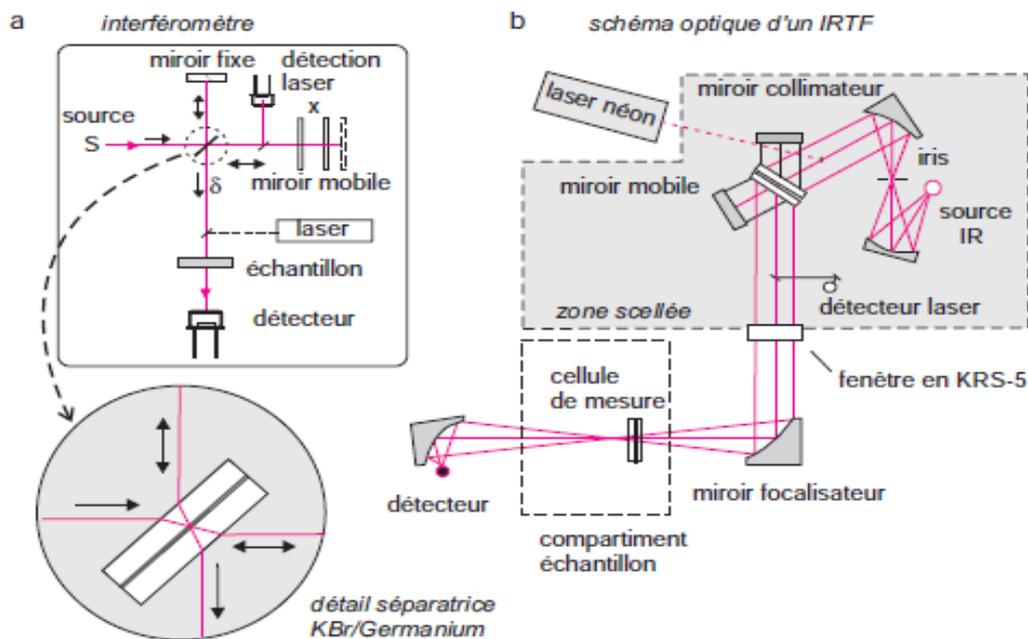


Figure 7 : Schéma du trajet optique de FTIR. [38]

1.6.2.1 Avantages de FTIR :

- La sensibilité, la résolution, et la vitesse d'acquisition des données sont particulièrement élevées (un spectre complet peut être révélé en moins d'une seconde) ;
- Le rapport signal final/bruit de fond est bien supérieur à celui de la méthode séquentielle puisqu'il peut être amélioré par accumulation des signaux des balayages successifs « avantage de Fellgett » ;

- Les longueurs d'onde sont calculées avec une grande précision ce qui permet des comparaisons de spectres « la reproductibilité » ;
- L'absence de la fente d'entrée permet au détecteur de recevoir plus d'énergie lumineuse qu'un spectromètre dispersif classique « avantage de Jacquinot ». [38] [43]

1.7 Applications :

La spectroscopie IR est une technique polyvalente son utilisation s'est largement répandue dans un grand nombre d'industries : industrie agro-alimentaire, industrie pharmaceutique, domaines des matériaux (polymères...), industrie pétrolière, industrie textile... ; donnant lieu à des applications analytiques très diverses : [77]

1.7.1 Applications qualitatives :

- Identification des matières premières au moyen d'une comparaison avec le spectre de référence ;
- Identification des groupements fonctionnels des composés organiques ;
- Détermination de la structure chimique des composés ;
- Identification du polymorphisme. [38] [32]

1.7.2 Applications quantitatives :

La précision des mesures d'absorbance et les possibilités de retraitement des spectres dans le domaine IR ont favorisé l'analyse quantitative des mélanges organiques étroitement liés, dont les plus importants sont les polluants atmosphériques. [32] [38] [43]

2 Spectrophotométrie UV-Visible :

2.1 Introduction :

La spectrophotométrie UV-Visible repose sur l'interaction du rayonnement électromagnétique et la matière dans le domaine s'étendant du proche UV (185-400 nm), visible (400-700 nm) et très proche infrarouge (700-1 100 nm). La plupart des spectromètres vont de 185 à 900 nm. [38]

2.2 Principe :

Le spectrophotomètre est un appareil permettant de mesurer l'absorbance d'une solution, pour différentes longueurs d'onde. Pour cela, il fait passer un rayon d'une longueur d'onde choisie à travers une cuve contenant la solution à étudier. Les molécules de la solution absorbent plus ou moins le rayon lumineux, on définit alors l'absorbance pour cette longueur d'onde.

L'absorption lumineuse résulte de l'interaction des photons de la source lumineuse avec les chromophores de la molécule. Un chromophore est un groupement moléculaire contenant généralement un lien π . Lorsqu'il est inséré dans un hydrocarbure qui ne présente pas d'absorbance UV-Visible, il produit un composé dont l'absorption est comprise entre 185 et 1000 nm. [31] [32][38]

2.2.1 Loi de Beer-Lambert :

La loi de Beer-Lambert sert à établir une relation entre l'absorbance, l'épaisseur de la cuve et la concentration des espèces absorbantes. [38] [42]

$$\text{Cette relation s'écrit : } A = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon Cl$$

Avec :

- ϵ : Le coefficient d'extinction ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$) ;
- C : La concentration de l'échantillon (mol/l) ;
- l : L'épaisseur de la cuve (cm).

Cette loi qui ne concerne que la fraction de la lumière absorbée, est vérifiée dans les conditions suivantes :

- La lumière utilisée doit être monochromatique ;
- Les concentrations doivent être faibles ;
- La solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène ;
- Le soluté ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques ;
- Le soluté ne doit pas donner des associations variables avec le solvant. ;
- Que dans un domaine limité de l'absorbance entre 0 et 1,5 voire 2 : $0 \leq A \leq 1,5$. [31] [42]

2.3 Appareillage :

2.3.1 Sources lumineuses :

Les sources lumineuses les plus employées sont :

- Lampe à filament de tungstène : (350 et 2500 nm) dans le visible et le proche IR ;
- Lampes tungstène-halogène (iode) : dont le domaine des longueurs d'onde est plus étendu (240-2500 nm), elles fournissent une intensité plus forte. Elles sont de plus en plus utilisées en raison de leur longue durée de vie. ;
- Lampe au deutérium:(160 et 375 nm) dans l'ultraviolet. [31] [42]

2.3.2 Sélecteurs de longueurs d'onde (Le monochromateur) :

Le monochromateur est un système qui permet d'extraire, de la lumière émise par la source, un domaine étroit de son spectre d'émission et de sélectionner les longueurs d'onde du spectre. Il est constitué d'une fente d'entrée, d'un système de dispersion et d'une fente de sortie. [31] [42]

2.3.3 Cellules :

La cellule d'analyse se présente sous forme d'un parallélépipède à base carrée de 1 cm de trajet optique, ayant deux faces opposées polies.

On utilise des cuves en plastique transparent (milieu aqueux) ou en verre ordinaire (milieu aqueux et organique), destinées aux mesures dans le domaine du visible et des cuves en quartz pour les mesures dans le domaine de l'ultraviolet. [31] [42]

2.3.4 Détecteurs :

Le signal lumineux est converti en signal électrique à l'aide d'un détecteur photo électrique. On utilise soit un tube photomultiplicateur, soit un semi-conducteur (détecteur à transfert de charge ou photodiode au silicium). [31] [42]

2.3.5 Dispositif d'affichage et de traitement du signal :

Les spectrophotomètres actuels sont en général pilotés par des micro-ordinateurs équipés de logiciels plus ou moins sophistiqués destinés à la mesure de l'absorbance. [31] [42]

2.4 Différents types de spectromètres UV-Visible :

Il existe différents types de spectromètres UV-Visible :

- Spectromètres à optique mono faisceau, de type monocanal ;
- Appareils à optique inversée, de type multicanaux ;

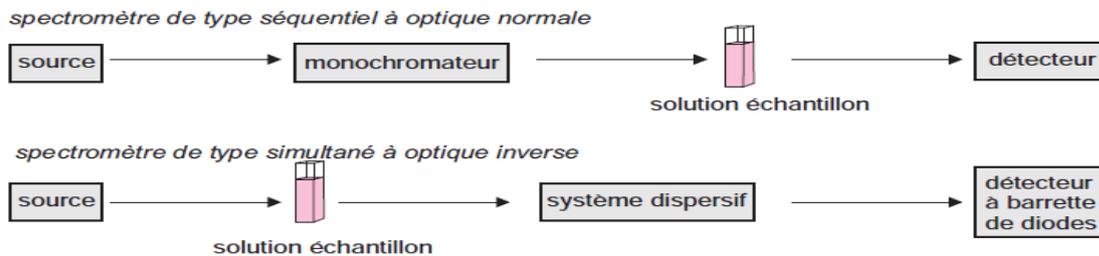


Figure 8 : Types des spectromètres l'UV –Visible. [38]

- Spectromètres à optique double faisceau (type séquentiel) :

Les meilleurs spectrophotomètres dans ce domaine restent encore les appareils à deux faisceaux dont l'un traverse l'échantillon et l'autre sert de parcours de référence. Deux miroirs tournants en forme de secteurs, synchronisés avec le mouvement pas à pas du réseau, permettent au détecteur de comparer exactement pour la même longueur d'onde les intensités transmises par l'une ou l'autre des deux voies. L'amplification du seul signal modulé permet d'éliminer en partie la lumière parasite. Le circuit ajuste la sensibilité du photomultiplicateur de façon inverse à l'intensité lumineuse qu'il reçoit.

Ces appareils se caractérisent par une vitesse de balayage rapide (30 nm/s) et la possibilité de mesurer des absorbances de plusieurs unités.

Les spectrophotomètres à double faisceau permettent de faire des mesures différentielles entre l'échantillon et le blanc analytique. Ils sont préférables aux modèles mono faisceau si les solutions sont troubles. La bande passante des meilleurs appareils peut descendre à 0,01 nm. [38] [32]

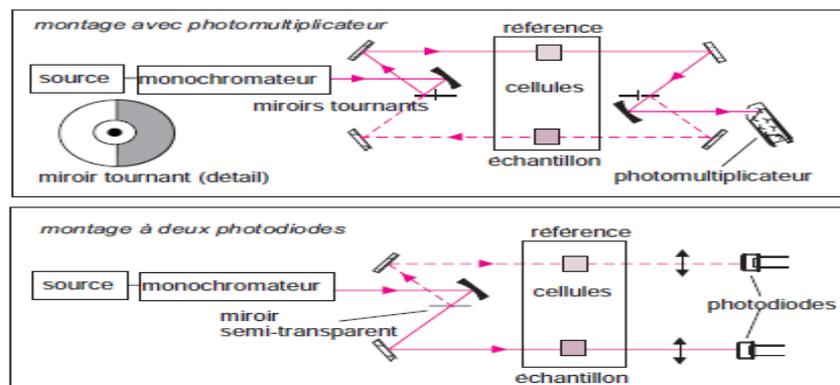


Figure 9 : Parcours optique de deux spectrophotomètres UV-Visible à double faisceau. [38]

2.5 Applications :

La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode facile à mettre en œuvre. Elle est utilisée aussi bien pour l'analyse qualitative que quantitative.

2.5.1 Applications qualitatives :

La méthode détecte les groupements fonctionnels chromophores mais ne permet pas l'identification certaine des molécules. Elle doit toujours être complétée par d'autres méthodes spectrales (IR, RMN, spectrométrie de masse) ou chimiques. [38]

2.5.2 Applications quantitatives :

Les mesures en UV-Visible reposent sur la loi de Beer -Lambert ; qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution. [38]

Dans le domaine pharmaceutique, la spectrophotométrie d'absorption UV -Visible est largement utilisée au cours du contrôle qualité des produits pharmaceutiques.

Elle peut être utilisée pour :

- Les dosages de routine pour quantifier les substances actives et les excipients à condition qu'ils absorbent dans l'UV ;
- L'identification et la détermination des structures surtout celles ayant des bandes d'absorption assez fines ;
- Le contrôle de la pureté via le calcul du coefficient d'extinction qui reflète la pureté d'un composé quand il est à son maximum ;
- L'analyse des mélanges est aussi possible. [32][38] [42]

2.6 Limites de la spectrophotométrie UV-Visible :

De manière générale la spectrophotométrie UV apporte peu d'informations structurales, elle est peu précise et d'autres techniques sont plus performantes, il est de même pour les composés à analyser que leurs maximums d'absorption ne correspondent pas à des bandes larges. Pour les composés ayant des longueurs d'onde d'absorption proches : la grande masquera l'autre.

L'analyse en dessous de 185 nm est assez délicate car l'oxygène O₂ et l'air absorbent de manière intense.[31] [38] [42]

3 Potentiométrie :

3.1 Principe :

Tout dosage potentiométrique repose sur une mesure de différence de potentiel dans des conditions de courant nul, entre deux électrodes qui plongent dans une solution de l'échantillon. Chaque électrode constitue une demi-pile :

- ✓ Electrode de référence extérieure (ERE) :

Qui forme une demi-cellule électrochimique de référence, dont le potentiel est connu et reste constant par rapport à celui de la solution de l'échantillon.

- ✓ L'électrode ionique sélective (EIS) :

Encore appelée électrode de travail ou bien électrode indicatrice dont le potentiel varie de manière connue en fonction de l'activité de l'analyte.

Cette électrode comporte une électrode de référence interne (ERI) baignant dans une solution de l'analyte faisant l'objet du dosage et servant de référence. Cette électrode est séparée de la solution échantillon par une paroi appelée membrane, perméable si possible au seul analyte étudié. [38][43]

3.2 Appareillage :

Une cellule utilisée pour effectuer un dosage potentiométrique peut être schématisée comme suit :

Electrode de référence/ membrane /jonction électrolytique /solution d'analyte /électrode indicatrice [43]

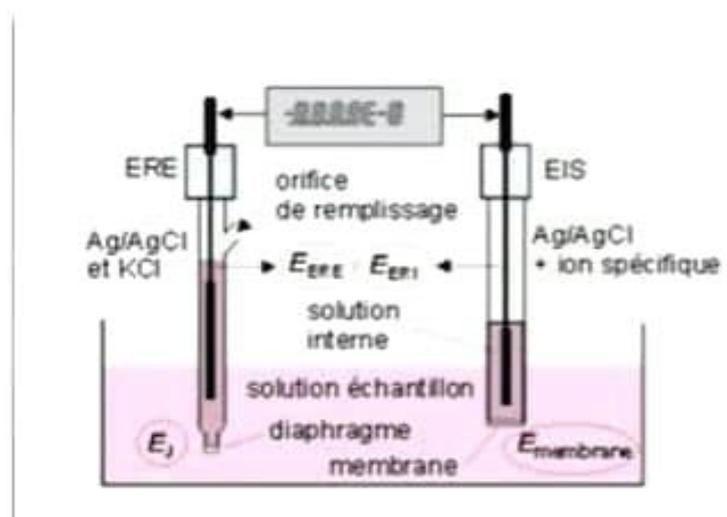


Figure 10 : Cellule de mesure potentiométrique. [38]

3.2.1 Principales électrodes de références :

L'électrode de référence idéale doit remplir les conditions suivantes :

- ✓ Être réversible et obéir à l'équation de Nernst ;
- ✓ Présenter un potentiel qui doit demeurer constant ;
- ✓ Retourner à son potentiel de départ après avoir été traversée par de faibles courants ;
- ✓ Ne manifester qu'aucun faible phénomène d'hystérèse lors des variations de température.

Bien qu'aucune électrode ne remplisse parfaitement ces conditions, certaines d'entre elles s'en approchent de manière satisfaisante. [42]

Il existe plusieurs types d'électrode de référence. La plus couramment employée est celle au calomel saturé en raison de sa robustesse. Toutefois, la présence de mercure pose un problème de sécurité environnementale. Elle est donc de plus en plus fréquemment remplacée par une électrode au chlorure d'argent. [38]

3.2.1.1 Electrode de référence au calomel :

Elle est constituée d'une électrode de mercure en contact avec du chlorure mercurieux (Calomel) et du KCl saturé : $\text{Hg} / \text{Hg}_2\text{Cl}_2$ (saturé), KCl (x M) /

Où x représente la concentration molaire du chlorure de potassium présent dans la solution. [43] [30]

3.2.1.2 Electrode de référence argent – chlorure d'argent :

C'est un système analogue à l'électrode au calomel, constitué par une électrode d'argent plongeant dans une solution à la fois saturée en chlorures de potassium et en en chlorure d'argent : Ag / AgCl (saturé), KCl (saturé) / [43] [30]

3.2.2 Potentiel de la jonction liquide :

Un potentiel de la jonction liquide se développe au niveau de l'interface qui sépare deux solutions d'électrolytes de composition différente.

On peut minimiser l'importance de ce potentiel en plaçant une jonction électrolytique entre les deux solutions. Cette jonction est d'autant plus efficace que les mobilités des anions et des cations qui la constituent sont proches et que leurs concentrations sont élevées. [43]

3.2.3 Principaux types d'électrodes ioniques sélectives :

Il existe une vingtaine d'électrodes ioniques spécifiques (EIS) d'usage courant. Une électrode indicatrice idéale répond rapidement et de manière reproductible aux variations de concentration de l'analyte. [43] [30]

3.2.3.1 Electrodes indicatrices métalliques :

3.2.3.1.1 Electrodes de première espèce :

Une électrode de première espèce est une électrode de métal pur qui est en équilibre direct avec son cation présent en solution. [43] [30]

3.2.3.1.2 Electrodes de deuxième espèce :

Les métaux servent non seulement d'électrodes indicatrices pour leurs propres cations mais ils répondent également aux activités des anions qui forment des précipités peu solubles ou des complexes stables avec ces cations. [43] [30]

3.2.3.1.3 Electrodes métalliques inertes indicatrices de système red-ox :

Un conducteur inerte tel que le platine, l'or, le palladium ou le carbone répond au potentiel du système red-ox avec lequel il est en contact. [43] [30]

3.2.3.2 Electrodes à membrane :

Les électrodes à membrane diffèrent fondamentalement des électrodes métalliques tant par leur conception que par leur principe.

La méthode la plus commode et la plus commune pour déterminer le pH consiste à mesurer le potentiel qui se développe à travers une membrane de verre mince qui sépare deux solutions d'acidité différente. [43] [30]

3.2.3.3 Electrodes de verre indicatrices de pH :

L'électrode indicatrice est constituée d'une membrane de verre mince répondant aux ions H^+ qui est soudée à l'extrémité d'un tube en verre à paroi épaisse ou d'un tube en plastique. [43] [30]

3.3 Applications :

Les dosages potentiométriques sont souvent utilisés pour des dosages de routine. Les dosages sont simples et la sensibilité des électrodes permet d'atteindre des concentrations de l'ordre d'une fraction de ppm. Mais avant tout dosage il faut considérer les interférents possibles. [38]

Parmi quelques applications de routine, signalons :

- En agriculture, l'analyse des nitrates dans des échantillons de sols ;
- En agroalimentaire, l'analyse d'ions divers (NO_3^- , F^- , Br^- , Ca^{2+} ...) dans les boissons, le lait, les viandes ou les jus de fruits ;
- Dans l'industrie : les chlorures dans les pâtes à papier, les cyanures des bains d'électrolyse, les fluorures et chlorures en galvanoplastie ;
- Dans le secteur biomédical, l'analyse de certains ions dans les sérums, fluides biologiques, salive, sucs gastriques ;
- En chimie : pour suivre des titrages mettant en jeu des réactions d'oxydoréduction, pour suivre des dosages par précipitation ou complexation lorsque l'un des ions mis en jeu est la forme oxydée ou réduite d'une électrode indicatrice métallique, pour la mesure du pH et enfin pour déterminer les constantes d'équilibre (produit de solubilité, constante de complexation).[30]

4 Chromatographie liquide à haute performance HPLC :

Dans l'industrie pharmaceutique moderne, la chromatographie liquide à haute performance est l'outil analytique majeur et intégral appliqué à toutes les étapes de la découverte, du développement et de la production de médicament. [47]

4.1 Principe :

La chromatographie liquide à haute performance est une technique d'analyse qui consiste à séparer les constituants d'un mélange en phase liquide. Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de la colonne et grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. [3][38] [47]

4.2 Appareillage :

Un système HPLC typique comporte plusieurs modules spécialisés (pompes, injecteur, colonne, détecteur), reliés entre eux par l'intermédiaire de canalisations de très faible diamètre et qui apparaissent soit séparés, soit intégrés dans un même châssis. L'injecteur est conçu autour d'une vanne à boucle pour permettre l'introduction de l'échantillon sous de très forte pression. Le détecteur est choisi en fonction des applications projetées. [38]

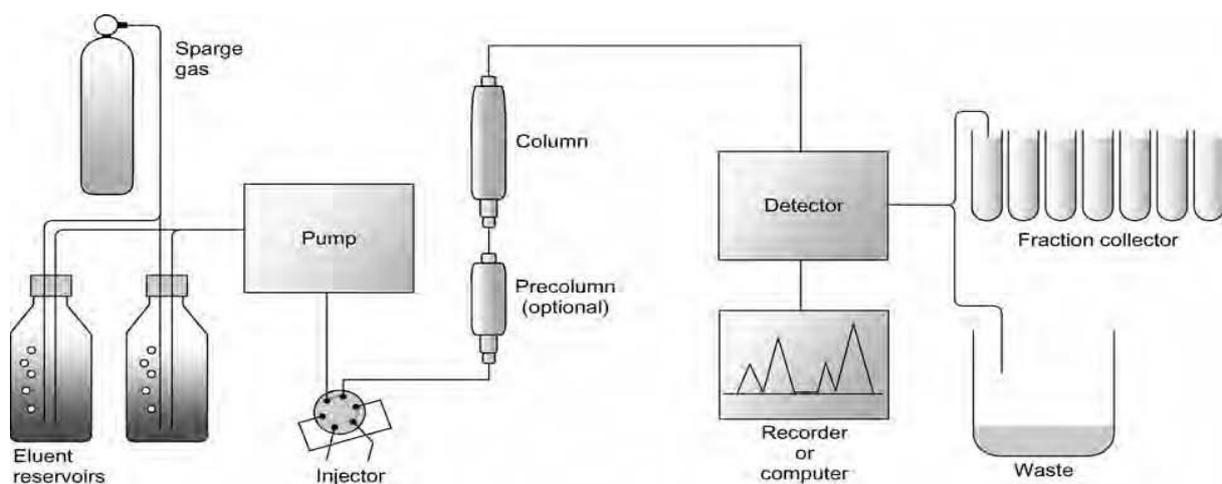


Figure 11 : Schéma représentatif d'un appareil d'HPLC. [32]

4.2.1 Système de pompage :

Toute installation d'HPLC comporte au moins une pompe pour forcer le passage de la phase mobile à travers la colonne dont le remplissage est très compact. Il en résulte une pression importante au niveau de l'injecteur.

Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux. [38]

Les pompes requises doivent répondre à des exigences rigoureuses :

- ✓ Obtention de pressions allant jusqu'à 420 bar ;
- ✓ Absence de pulsations ;
- ✓ Débit compris entre 0.1 et 10 ml/min ;
- ✓ Contrôle du débit meilleur que 0.5% ;
- ✓ Résistance à la corrosion quel que soit le solvant. [43]

4.2.2 Injecteur :

L'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne doit se faire en un temps bref afin de perturber le moins possible le régime de circulation de la phase mobile qui doit être stable de la colonne au détecteur. [38]

Un injecteur doit permettre l'injection de l'échantillon liquide dans la marge de 0,1 à 100 ml de volume avec une grande reproductibilité et sous une pression élevée.

L'introduction de l'échantillon peut être réalisée de différentes manières :

- **Injection manuelle :** il s'agit d'un injecteur à dépôt direct. L'injection du soluté se fait à l'aide d'une seringue à travers un septum (cloison séparant 2 cavités). La reproductibilité de cette technique est 2 à 3%.
- **Injection automatique :** c'est le type d'injecteur le plus couramment utilisé, il comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe. Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne. [32]
Il s'agit d'une pièce de précision qui doit résister à des pressions pouvant dépasser 30000 kPa. Elle fonctionne en deux temps :
 - ✓ Dans la position chargement, où seule la communication entre pompe et colonne est assurée, l'échantillon est introduit à pression atmosphérique à l'aide d'une seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle. Celle-ci, dont il existe tout un choix de volumes, est soit extérieure, soit intégrée dans le corps de la vanne.
 - ✓ Dans la position injection, l'échantillon est inséré dans le flux de phase mobile par rotation de 60 ° d'un levier qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle. Une bonne reproductibilité des volumes n'est atteinte que si la boucle a été totalement remplie par l'échantillon. Le volume prélevé avec la seringue est donc toujours largement supérieur à celui de la boucle. [38]

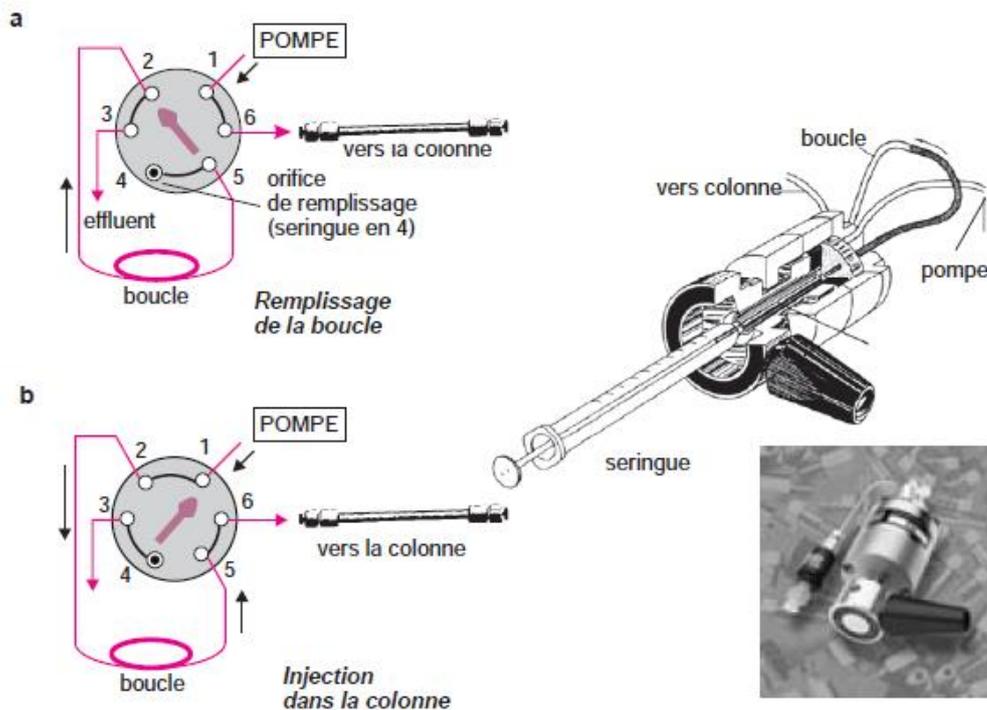


Figure 12 : Système d'injection avec une boucle dans l'HPLC . [38]

a. Remplissage de la boucle.

b. Injection dans la colonne.

4.2.3 Colonne :

C'est le cœur du système HPLC, où se produit en fait une séparation des analytes dans le mélange.

Une colonne est l'endroit où la phase mobile est en contact avec la phase stationnaire, formant une interface avec une énorme surface. Cette colonne se présente comme un tube, le plus souvent en acier inoxydable rempli de très petites particules (1-5 μ m) de matériau poreux rigide, la longueur et le diamètre de la colonne présentent des différences selon les modèles.

Les colonnes « standard » ont un diamètre interne (DI) d'environ 4,5 mm et une longueur de 10 cm. [38][30][42][32]

La colonne est souvent précédée d'une précolonne, dite colonne de garde, courte (0,4 à 1 cm), remplie de la même phase stationnaire, ce qui sert à retenir certaines impuretés. On augmente ainsi la durée de vie de la colonne principale en préservant ses performances. [38]

4.2.4 Phase stationnaire :

La majorité des matériaux de remplissage utilisés dans l'HPLC sont des particules poreuses d'un diamètre moyen compris entre 3 et 10 μ m. Pour la plupart des applications pharmaceutiques, des particules de 3 μ m sont recommandées. La porosité fournit la surface nécessaire à la rétention de l'analyte. [38][43]

Parmi tous les matériaux qui ont été ou sont actuellement utilisés pour la confection des phases stationnaires, le gel de silice tient une place prépondérante.

L'emploi de particules de très faible diamètre (< 2 mm) augmente la surface de contact et diminue l'HEPT, mais produit une perte de charge beaucoup plus importante que pour les plus grosses particules. On est donc amené à réduire la longueur de la colonne, ce qui va à l'encontre des performances. On gagne cependant en temps d'analyse. [38]

Il existe différents types de phases stationnaires :

- **La phase normale :** La phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête. L'inconvénient d'une telle phase, est la détérioration rapide au cours du temps du gel de silice, ce qui entraîne un manque de reproductibilité des séparations. [38]
- **La phase inverse :** La phase inverse est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier.

Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante. [38]

4.2.5 Phase mobile :

Le choix d'un système de phase mobile approprié est essentiel afin d'obtenir la séparation souhaitée. En général, un solvant approprié doit avoir les propriétés suivantes :

- ✓ Faible viscosité ;
- ✓ Compatibilité avec le système de détection (par exemple, le solvant doit être transparent à la longueur d'onde de détection si l'UV est utilisé comme détecteur) ;
- ✓ Disponible à l'état pur ;
- ✓ Faible flammabilité et toxicité ;
- ✓ Hautement inerte ;
- ✓ Solubilité adéquate pour les solutés. [47]

Il existe deux modes d'élution :

- **Elution isocratique :** l'élution est effectuée avec un seul solvant de composition constante.
- **Gradient d'élution :** dite élution avec programmation de solvants, on emploie deux ou parfois plusieurs solvants de polarités différentes.[43]

4.2.6 Détecteur :

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour les détecter, on utilise différents phénomènes physicochimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps.

Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule. [38]

Il existe plusieurs types de détecteurs :

- ✓ Détecteur spectrophotométrique UV-Visible (longueur d'onde fixe, longueur d'onde variable, barrettes de diodes), IR ;
- ✓ Détecteur spectrofluorimétrique ;
- ✓ Détecteur réfractométrique ;
- ✓ Détecteur par spectrométrie de masse (HPLC/SM) ;
- ✓ Le couplage avec la RMN (HPLC/RMN1H).

Le détecteur le plus utilisé en HPLC est le spectrophotomètre d'absorption UV-Visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne. Il se caractérise par une forte sensibilité. Puisqu'il détecte les propriétés des solutés, il est relativement insensible aux variations de températures. [30]

Le détecteur UV à barrette de diodes permet non seulement d'obtenir un chromatogramme, mais il fournit des renseignements spectraux pouvant servir à s'assurer de l'identité des composés séparés. C'est ce qu'on nomme l'analyse de certitude. [38]

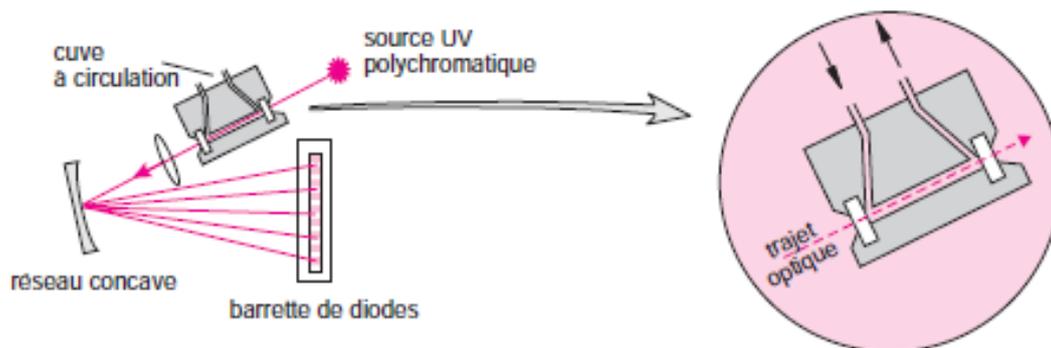


Figure 13 : Principe du détecteur à barrette de diodes. [38]

4.2.7 Système d'acquisition des données :

Le signal du détecteur est reçu par des enregistreurs qui sont utilisés pour traiter, stocker et reproduire les données chromatographiques. Les données sont interprétées et intégrées par un ordinateur qui produit un chromatogramme facile à utiliser. [38]

4.3 Paramètres et grandeurs de la chromatographie liquide à haute performance :

Pour définir chaque composé et comparer les performances des colonnes ou des séparations, on utilise divers paramètres : [16] [38]

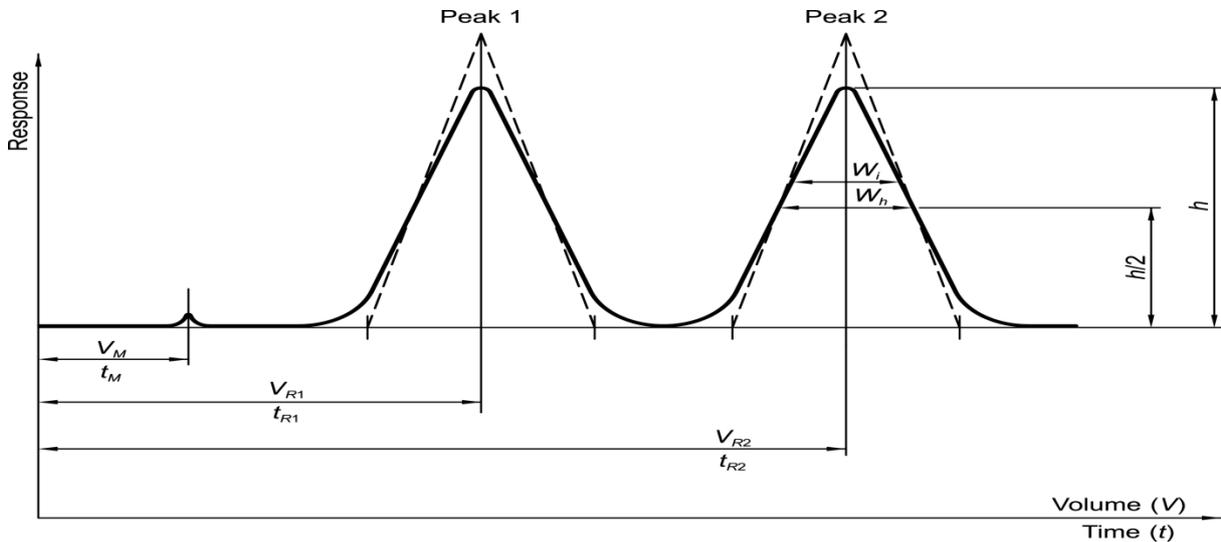


Figure 14 : Chromatogramme obtenu par HPLC. [29]

❖ Temps de rétention t_R :

Le temps qui s'écoule entre l'injection de l'échantillon et l'apparition d'un pic de soluté sur le détecteur d'une colonne chromatographique.

❖ Temps de rétention réduit $t_{R'}$:

Le temps de rétention réduit ($t_{R'}$) représente le temps passé par le soluté dans la phase stationnaire.

$$t_{R'} = t_R - t_M$$

❖ Temps mort t_M :

Temps nécessaire pour que le pic d'un constituant non retenu par la phase stationnaire apparaisse.

❖ Volume de rétention V_R :

Désigne le volume de la phase mobile nécessaire pour faire migrer le soluté choisi d'une extrémité à l'autre de la colonne. Il peut être calculé à partir du temps de rétention et du débit F exprimé en ml/min, à l'aide de l'équation suivante : [16] [38]

$$V_R = t_R \times F$$

❖ Volume mort V_M :

Volume de phase mobile requis pour l'élution d'un composant non retenu, il peut être calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$V_M = t_M \times F$$

❖ Volume de phase stationnaire V_S :

Le volume occupé, dans la colonne, par la phase stationnaire.

❖ Vitesse linéaire moyenne du soluté et de la phase mobile :

La vitesse linéaire moyenne de progression du soluté V est égale à :

$$V = \frac{L}{t_R}$$

Avec :

L : longueur de la colonne.

❖ Facteur de symétrie A_S :

Le facteur de symétrie d'un pic est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$A_S = \frac{w_{0.05}}{2d}$$

Avec :

- $W_{0.05}$ = largeur du pic au vingtième de sa hauteur ;
- d = distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur .

Une valeur A_S de 1 indique la symétrie. Si $A_S > 1$, Le pic présente une trainée. Si $A_S < 1$ le pic présente un front diffus. [16] [38]

❖ Facteur de rétention k' :

Le facteur de capacité (ou facteur de rétention) k' exprime le rapport entre la masse du soluté dans la phase stationnaire et sa masse dans la phase mobile. Ce facteur, sans dimension, peut être relié au temps de rétention par l'expression : [16] [38]

$$k' = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

❖ **Efficacité :**

La performance d'une colonne (efficacité apparente) peut être calculée à partir de données obtenues dans des conditions isothermes, isocratiques ou isodenses, la colonne est d'autant plus efficace que le nombre de plateaux théorique est élevé :

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_h} \right)^2$$

Avec :

- t_R = Temps de rétention du pic correspondant au composant considéré ;
- W_h = Largeur du pic à mi-hauteur.

Le nombre de plateaux dépend du composant considéré ainsi que de la colonne, de la température de la colonne, de la phase mobile et du temps de rétention. [16] [38]

❖ **Sélectivité :**

Pour caractériser la distance séparant les sommets de deux pics.

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M} = \frac{k'2}{k'1}$$

❖ **Résolution :**

La résolution de deux pics voisins est définie par le rapport de la distance entre le maximum des deux pics et la moyenne arithmétique.

$$R_S = \frac{1.18 \times (t_{R2} - t_{R1})}{W_{h1} + W_{h2}}$$

Deux caractéristiques déterminent le degré de recouvrement des pics :

- La distance séparant les sommets de deux pics, mesurée par $t_{R2} - t_{R1}$;
- La largeur des pics à la base.

Plus la résolution est grande, meilleure est la séparation. Deux pics sont bien résolus, si $R \geq 1,5$. Pour des valeurs de R_S beaucoup plus grande que 1, la séparation des pics n'est pas meilleure, mais le temps de la séparation devient inutilement long. [16] [38]

4.4 Conformité du système :

Les essais de conformité du système représentent une partie intégrante de la méthode utilisée pour assurer une performance adéquate du système chromatographique.

Les paramètres utilisés pour évaluer les performances de la colonne sont généralement : l'efficacité apparente, le facteur de rétention, la résolution et le facteur de symétrie.

Les facteurs pouvant affecter le comportement chromatographique sont notamment :

- La composition, la force ionique, la température et le pH apparent de la phase mobile ;
- Le débit, les dimensions de la colonne, la température de la colonne et la pression ;
- Certaines caractéristiques de la phase stationnaire comme le type de support chromatographique (particulaire ou monolithique) utilisé, la taille des particules ou des macropores, la porosité et la surface spécifique ;
- L'utilisation des phases stationnaires en phases inversées ou autres phases stationnaires modifiées en surface et le degré de modification chimique (postgrephage, taux de carbone ...).

Le système doit satisfaire aux critères de conformité pendant toute la procédure chromatographique. [16]

4.5 Applications :

L'HPLC connaît aujourd'hui des applications dans tous les secteurs ou les sciences comme la biochimie, la chimie analytique et la biologie, notamment au niveau de l'industrie pharmaceutique, clinique, alimentaire, l'industrie des polymères et le secteur de la protection de l'environnement. [42]

En industrie pharmaceutique, L'HPLC est utilisée dans la séparation des isomères, des molécules extrêmement hydrophobes, des analytes sujets à l'hydrolyse, des hydrates de carbone et des composés saturés/insaturés. [47]

4.5.1 Applications qualitatives :

L'identification des substances avec une probabilité différente selon les procédés utilisés et en se référant si besoin à des substances de références. [3]

4.5.2 Applications quantitatives :

L'HPLC est la technique analytique la plus utilisée pour l'analyse quantitative des produits pharmaceutiques, des biomolécules, des polymères et d'autres composés organiques. [3]

Chapitre IV : Chlorhydrate de metformine

1 Historique :

L'histoire de la metformine remonte au Moyen Âge en Europe avec l'utilisation du *galéga officinalis* nommé aussi « lilas français » ou « rue-des-chèvres ». Cette plante médicinale est utilisée pour soigner, entre autres, les manifestations du diabète sucré chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail. Dès le XIX^e siècle, les fleurs et les graines du galéga sont utilisées spécifiquement pour leurs effets anti hyperglycémiant.

En 1914 : le pharmacien français Georges Tanret isola les principes actifs hypoglycémiant de la plante qui sont : la guanidine et l'iso amylène guanidine (galégine) ;

En 1920 : les diguanidines, molécules contenant deux guanidines reliées par une chaîne alkyl de longueur variable, ont été produites. Dans la même époque il y'avait la synthèse des biguanides (composés issus de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'une molécule d'ammoniac) ;

En 1922 : la metformine (N, N-diméthylbiguanide) est produite pour la première fois à Dublin par Werner et Bell ;

En 1929 : les propriétés hypoglycémiantes de la metformine ont été mises en évidence par deux équipes allemandes ;

En 1957 : Jean Sterne, un médecin français, réalisa les premiers essais cliniques chez l'homme de la metformine utilisée comme agent antidiabétique oral. Il démontra que, de tous les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque ;

En 1959 : la metformine fut commercialisée pour la première fois en France sous le nom évocateur de Glucophage. [49]



Figure 15 : Galega officinalis L. [49]

La metformine se présente sous plusieurs formes galéniques :

- ✓ Comprimés pelliculés ;
- ✓ Comprimés dispersibles ;
- ✓ Comprimés à libération prolongée ;
- ✓ Poudre pour solution buvable.

Partout dans le monde, la metformine existe sous deux sels différents : chlorhydrate et embonate. En Algérie, il existe plus de 30 spécialités commercialisées de comprimés de chlorhydrate de metformine à différents dosages : de 500 mg, 850 mg et 1000 mg, dont un princeps fabriqué sous licence. [99]

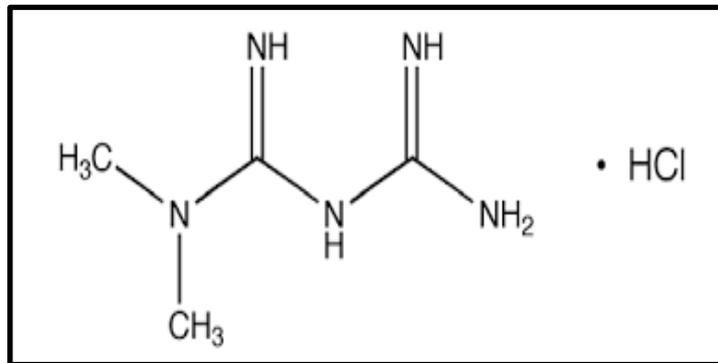


Figure 16 : Structure chimique du chlorhydrate de metformine. [18]

2 Propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine :

Tableau 4 : Propriétés physicochimiques et organoleptiques du chlorhydrate de metformine. [18][32]

Formule brute	$C_4H_{12}ClN_5$
Nomenclature	Chlorhydrate de 1,1-Diméthylbiguanide.
Aspect	Blanc ou presque blanc cristal
Teneur	98,5 % à 101,0 % (substance desséchée).
Solubilité	Librement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96 %, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222° C à 226 ° C.
pK_a	pK _a 1 = 2,8 / pK _a 2 = 11.5 à 32°C

❖ Impuretés :

- ✓ Impuretés spécifiées : A.F
- ✓ Autres impuretés décelables : B, C, D, E. [18] (voir **Annexe III**)

3 Propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine :

De son administration à son élimination, le chlorhydrate de metformine franchit dans l'organisme passe par différentes étapes qui conditionnent ses actions.

3.1 Absorption :

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 2,5 heures environ.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

L'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que cette absorption soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine, ceci s'exprime par la diminution du pic des concentrations plasmatiques et par la diminution de l'AUC. Toutefois, la traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue. [46]

3.2 Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres. [46]

3.3 Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme. [46]

3.4 Élimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. [46]

4 Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de metformine :

La metformine est un biguanide possédant des effets anti hyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes :

- ✓ En réduisant la production hépatique de glucose, ceci en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
- ✓ Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ; la metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour ;
- ✓ En retardant l'absorption intestinale du glucose ;
- ✓ La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. [46]

L'effet des biguanides sur le métabolisme des lipides n'est pas clair, bien que certaines études aient montré un effet bénéfique sur le profil lipidique du sérum chez les patients obèses et maigres atteints de diabète de type 2, d'hypertension et/ou d'hyperlipidémie. On a constaté la réduction du cholestérol total, du LDL et du TG. De tels effets peuvent être bénéfiques dans le traitement à long terme du diabète sucré de type 2 avec des troubles lipidiques concomitants. [39]

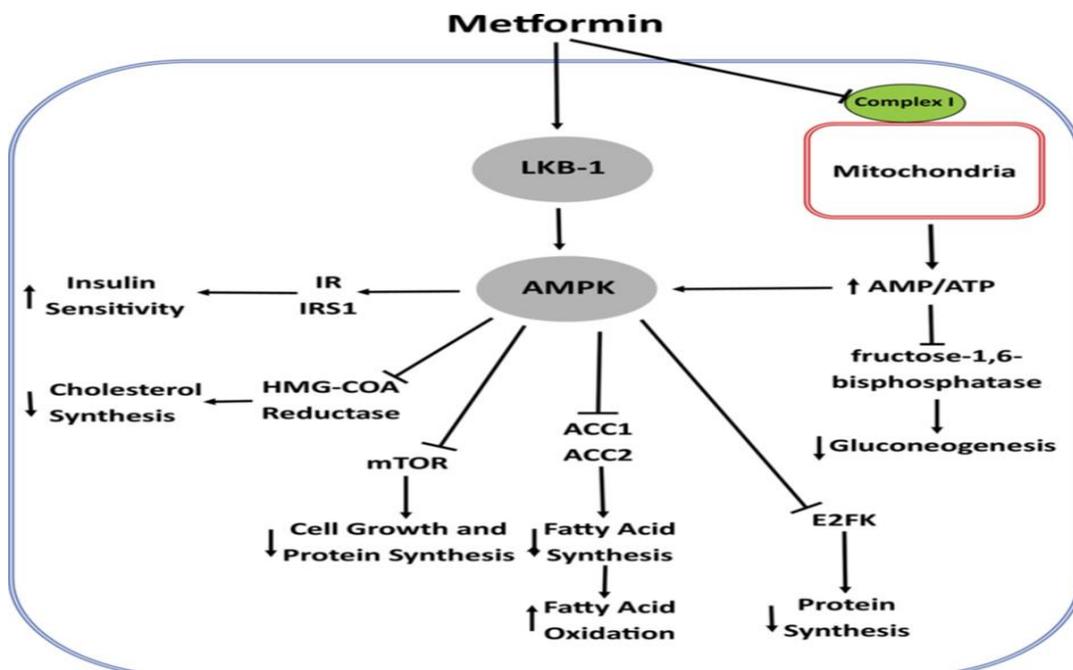


Figure 17 : Mécanisme d'action de la metformine. [48]

Avec :

- **ACC1** : Acétyl-CoA carboxylase 1 ;
- **ACC2** : Acétyl-CoA carboxylase 2 ;
- **E2FK**: facteur d'allongement de kinase
- **HMG-COA** : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-Coa;
- **IR** : Récepteur d'insuline
- **IRS1** : Récepteur d'insuline substrat 1 ;
- **LKB1** : kinase suppresseur de tumeur ;
- **mTOR** : cible mammifère de la rapamycine.

Les multiples voies par lesquelles la metformine affecte le métabolisme : La metformine inhibe le complexe I des voies respiratoires mitochondriales de la chaîne respiratoire, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de PGA/ATP et, par conséquent l'activation de l'AMPK par le biais d'une activation de LKB1. L'AMPK active allostériquement l'IR et l'IRS1 et augmente la sensibilité à l'insuline. L'AMPK coupe la consommation d'ATP des voies telles que la synthèse des protéines, du cholestérol et des acides gras et active les voies de production de l'ATP telles que l'absorption de glucose et l'oxydation des acides gras. Un rapport AMP/ATP amélioré inhibe également les fructose-1,6-biphosphatase et, par conséquent, la suppression de la gluconéogenèse. [48]

5 Indications :

5.1 Indications selon l'AMM :

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- ✓ Chez l'adulte : la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- ✓ Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent : la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec l'insuline. [46]

❖ Le diabète sucré :

Le diabète sucré est un ensemble de troubles métaboliques résultant d'une série de mécanismes pathogènes, qui entraînent tous une hyperglycémie (Glycémie à jeun Supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l). Cette valeur est à confirmer par une 2^e mesure un autre jour). [6][8]

Des facteurs génétiques et environnementaux contribuent à sa pathogenèse, qui implique une sécrétion insuffisante d'insuline, une réduction de la réactivité à l'insuline, une augmentation de la production de glucose ou des anomalies du métabolisme des graisses et des protéines. [6][54]

On distingue essentiellement trois types de diabète sucré :

✓ **Le diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 appelé antérieurement diabète sucré juvénile ou diabète sucré insulino-dépendant, il représente 5 à 10 % du diabète et peut survenir à tout âge, il résulte de la destruction à médiation auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans, entraînant une carence totale ou quasi-totale en insuline.

La plupart des patients atteints du diabète de type 1 présentant des symptômes aigus sont traités par « insuline » afin de contrôler les niveaux de glucose et prévenir la cétose. [6][8]

✓ **Le diabète de type 2 :**

Le diabète de type 2 est un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une résistance tissulaire à l'action de l'insuline combinée à une carence relative de la sécrétion d'insuline. Le surpoids ou l'obésité est un corrélat commun du diabète de type 2 qui se produit chez environ 80 % des personnes touchées. [6]

La glycémie reste normale tant que les cellules β des îlots de Langerhans sont capables de faire face aux besoins accrus d'insuline. Mais après plusieurs années d'hyperinsulinisme, les cellules β défont, une insulino-pénie apparaît et la glycémie augmente. [7]

Les patients atteints du diabète de type 2 peuvent initialement être contrôlés par un régime alimentaire, de l'exercice physique et des agents hypoglycémisants oraux ou des injections non insuliniqes. Une insulinothérapie est imposée en cas de défaillance des cellules bêta. [6]

✓ **Le diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel est défini comme toute anomalie du taux de glucose constatée pour la première fois pendant la grossesse.

Pendant la grossesse, le placenta et les hormones placentaires créent une résistance à l'insuline qui est plus prononcée au cours du dernier trimestre. Il est conseillé d'évaluer le risque de diabète dès la première visite prénatale.

Un traitement par insuline est nécessaire si après 10 jours de régime hygiéno-diététique la glycémie n'est pas normalisée. [6]

Il existe d'autres types spécifiques de diabète sucré, ceci est dû à de multiples causes spécifiques d'une glycémie élevée : pancréatectomie, pancréatite, maladies non pancréatiques, pharmacothérapie... [6][54]

5.2 Indications hors AMM :

5.2.1 Metformine et syndrome des ovaires poly kystiques :

Il a été suggéré que l'hyperinsulinisme pourrait jouer un rôle pathogène dans la stimulation de la production anormale d'androgènes à partir de l'ovaire observée chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires poly kystiques.

Il existe un bénéfice additionnel dans l'utilisation de la metformine pour lutter contre l'insulinorésistance et, par conséquent, la dysovulation et l'infertilité du SOPK. Ces résultats sont optimisés par la perte de poids grâce aux conseils hygiéno-diététiques.

On a également signalé que la metformine augmentait le taux d'ovulation spontanée et pourrait améliorer le résultat des procédures de la FIV. [39][19]

5.2.2 Metformine et cancer :

De récentes avancées ont révélé que ce médicament, outre son effet régulateur de glycémie, pourrait avoir une action anti tumorale, bien que les mécanismes de l'effet protecteur de la metformine sur la croissance tumorale ne soient pas encore entièrement élucidés. Deux modes d'action principaux ont été proposés : [53][51]

5.2.2.1 Effets systémiques :

L'hyperinsulinémie a été associée à un pronostic défavorable dans plusieurs cancers (notamment le cancer du sein, du côlon et de la prostate). Dans les états de résistance à l'insuline, l'action de la metformine dans le foie abaisse les niveaux de glucose systémique et améliore l'hyperinsulinémie secondaire, empêchant les effets de cette dernière sur la croissance et la progression de la tumeur. Cette action signifie que la metformine peut affecter indirectement les tissus néoplasiques sensibles à l'insuline, sans avoir besoin de s'accumuler dans les cellules cancéreuses. [53]

5.2.2.2 Effets directs :

Les effets antitumorales de la metformine peuvent être indépendants de l'insulinémie. Plusieurs résultats soutiennent la notion d'une action directe de la metformine dans les cellules cancéreuses. Dans ce contexte, des mécanismes dépendants et indépendants de l'AMPK ont été décrits ;

- Effets dépendants de l'AMPK : la suppression de la (mTOR) dépendante de la LKB1 et de l'AMPK est probablement l'effet antinéoplasique le plus puissant de la metformine. L'inhibition de la mTOR perturbe la synthèse des protéines et, par conséquent, la prolifération des cellules tumorales.

- Effets indépendants de l'AMPK : La metformine peut inhiber la signalisation de mTORC1 en désactivant le complexe Régulateur), imitant ainsi l'effet du retrait des acides aminés. [53]

En octobre 2013, 173 essais cliniques sur la metformine et le cancer ont été enregistrés. Le diabète sucré a été associé à une augmentation de 1,2 à 2,0 fois de l'incidence du cancer. Un rapport de 2010 a suggéré que la metformine réduit ce risque d'environ 40 % par rapport à tout autre traitement antidiabétique. Plusieurs études ont affirmé une réduction notable du risque de mortalité toutes causes confondues et spécifique au cancer, ainsi qu'une atténuation de la progression du cancer.

On sait peu de choses sur l'effet de la metformine sur le cancer chez les patients non diabétiques. Une étude sur l'homme a montré qu'un traitement de courte durée par la metformine supprimait la formation de foyers de cryptes aberrants colorectaux ; un essai de plus longue durée est actuellement en cours. Le traitement à la metformine a également réduit le marqueur cellulaire de la prolifération, Ki67, dans des échantillons de biopsie obtenus de femmes non diabétiques atteintes d'un cancer du sein et traitées à la metformine. [53][51]

5.2.3 Metformine et système cardiovasculaire :

Un traitement par la metformine est associé à une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité totale dans diverses études observationnelles de cohorte regroupant des patients atteints de diabète de type 2.

Les mécanismes invoqués pour expliquer cette protection vasculaire de la metformine, au-delà de son effet anti hyperglycémiant, comprennent des effets favorables variés, sur le profil lipidique, l'inflammation, l'hémostase, la fonction endothéliale et l'agrégation plaquettaire. [55]

L'effet hématologique de la metformine s'exprime par l'augmentation de la fibrinolyse, et la diminution de l'inhibiteur de fibrinolyse PAI-1 (plasminogène-activateur inhibiteur 1). De plus, une diminution de l'agrégation et de la densité plaquettaire a été démontrée. [5]

6 Contre-indications :

L'utilisation de la metformine est contre indiquée dans le cas de :

- ✓ Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- ✓ Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients ;
- ✓ Précoma diabétique ;
- ✓ Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ;
- ✓ Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc ;

- ✓ Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc ;
- ✓ Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. [46]

7 Effets indésirables :

L'utilisation de la metformine est associée au risque de survenue d'effets indésirables de fréquence et de gravité variable :

Tableau 5 : Effets indésirables de la metformine. [46]

Les effets indésirables	La fréquence
Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit.	Très fréquent : 1/10
Affections du système nerveux : perturbation du goût	Fréquent : 1/100, < 1/10
Affections hépatobiliaires	Très rare : < 1/10 000
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.	Très rare : < 1/10 000
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique ; diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine	Très rare : < 1/10 000

8 Interactions médicamenteuses :

La prise concomitante de la metformine avec d'autres médicaments peut avoir des conséquences plus ou moins graves sur la santé de l'individu. Les interactions les plus fréquentes sont résumées dans l'**Annexe IV**. [39][46]

Etude expérimentale

I. Données générales

1 Introduction :

Le présent travail porte sur le contrôle de la qualité du Glucophage 1000 mg, comprimés pelliculés sécables, tout au long de son processus de fabrication, depuis la matière première jusqu' au produit fini en passant par le contrôle in process, afin de s'assurer de sa conformité aux spécifications préétablies par le laboratoire mère.

L'étude expérimentale a été réalisée au sein des différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique NOVAPHARM Production, pendant une durée de 3 mois.

L'évaluation de la qualité des MP et du PF a été faite au niveau du LCQ, tandis que le contrôle des étapes intermédiaires de fabrication a été réalisé au niveau du laboratoire in process, et cela en se référant aux normes de la qualité décrites dans le dossier d'AMM du Glucophage 1000 mg, les exigences des différentes pharmacopées : la pharmacopée européenne 8^e éd, la BP 2019, l'USP 41 / NF 36 et les recommandations internationales de l'ISO et l'AFNOR.

2 Présentation du terrain de stage :

Le laboratoire NOVAPHARM est un laboratoire privé Algérien fondé en 1995, certifié ISO 9001-2015, dont la principale mission est de fournir des produits pharmaceutiques de meilleure qualité.

Le laboratoire NOVAPAHRM est un acteur majeur dans la production des médicaments génériques, dans un marché en pleine croissance, avec une soixantaine de produits de toutes formes galéniques, en parallèle une large gamme de compléments alimentaires a été lancée dans le marché Algérien. [70]



Figure 18 : Siège social du laboratoire NOVAPHARM. [70]

- **Secteur** : Industrie pharmaceutique ;
- **Taille de l'entreprise** : 201-500 employés ;
- **Siège social** : Bp 152 Route de Koléa, Bouismail, W Tipaza. Algérie ;
- **Site web** : <http://www.novapharm-dz.com> ;
- **E-mail** : contact@novapharm-dz.com ;
- **Tél /Fax** : +213 (0) 24.31.67.31/32/33 ;
- **Logo** :



2.1 Historique :

Depuis son existence, l'entreprise n'a pas investi tout de suite dans la production, elle a commencé par l'importation des médicaments. Dès l'année 2003, elle s'est mise dans le conditionnement des médicaments ; ce n'est qu'après la promulgation de la loi 2008 qui interdit l'importation des médicaments, tout comme elle encourage la production locale des médicaments, notamment le générique, que l'entreprise a réellement envisagé de se lancer dans la production.

En 2015, le laboratoire Algérien NOVAPHARM et son partenaire allemand MERCK ont annoncé l'entrée en activité de leur unité de production commune « NOVAPHARM production » consacrée à la production des médicaments antidiabétique et des antihypertenseurs. L'usine produit du Glucophage avec différents dosages, 500, 850 et 1000 mg d'une capacité de production de 300 millions d'unités/an, extensible à 500 millions d'unités en une année destinées au marché Algérien, a fins de relever les capacités de la production nationale et de réduire la facture d'importation de ce médicament antidiabétique.

Cet investissement d'une valeur de 5 millions d'euros, a été doté d'équipements à la pointe de la technologie, en conformité avec les normes internationales. Il s'agit d'un exemple de transfert de technologie où les procédés de fabrication et de contrôles de ce médicament sont similaires à ceux utilisés au sein des sites européens. [98]

2.2 Organisation du laboratoire NOVAPHARM :

Le laboratoire pharmaceutique comprend :

- ✓ Un Département des affaires réglementaires ;
- ✓ Un Département commercial ;
- ✓ Un Département d'assurance qualité qui veille en permanence à la qualité des produits fabriqués, ce qui permet à NOVAPHARM de bénéficier de la confiance et de la certification de grands laboratoires internationaux dans un cadre de partenariat de production.

- ✓ Deux unités de production qui répondent aux exigences les plus strictes en matière de qualité et aux standards internationaux de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :
 - Une pour la production des médicaments génériques de différentes formes galéniques, NOVAPHARM Trading ;
 - L'autre pour la production du Glucophage, NOVAPHARM Production.
- ✓ Un laboratoire de recherche et de développement
- ✓ Deux laboratoires de contrôle qualité agréés par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) :
 - Un pour le contrôle des différentes formes galéniques ;
 - L'autre pour le contrôle du Glucophage. [70]

Le laboratoire de contrôle qualité est divisé en deux unités ; la première pour le contrôle physicochimique et la deuxième pour le contrôle microbiologique.

3 Généralités sur le Glucophage 1000 mg :

3.1 Présentation du Glucophage 1000 mg :



Figure 19 : Glucophage® 1000 mg. [102]

Le Glucophage®, est un médicament princeps produit au niveau de l'industrie pharmaceutique NOVAPHARM, il appartient à la classe des antidiabétiques oraux sensibilisateurs à l'insuline. (Figure 19).

- **DCI** : Chlorhydrate de metformine ;
- **Dosage** : 1000 mg ;
- **Forme et présentation** : Comprimés pelliculés, sécables. Il est conditionné en boîte de 30 comprimés ;
- **Numéro d'enregistrement** : 17/07 /14A 224/062.

3.2 Composition du Glucophage 1000 mg :

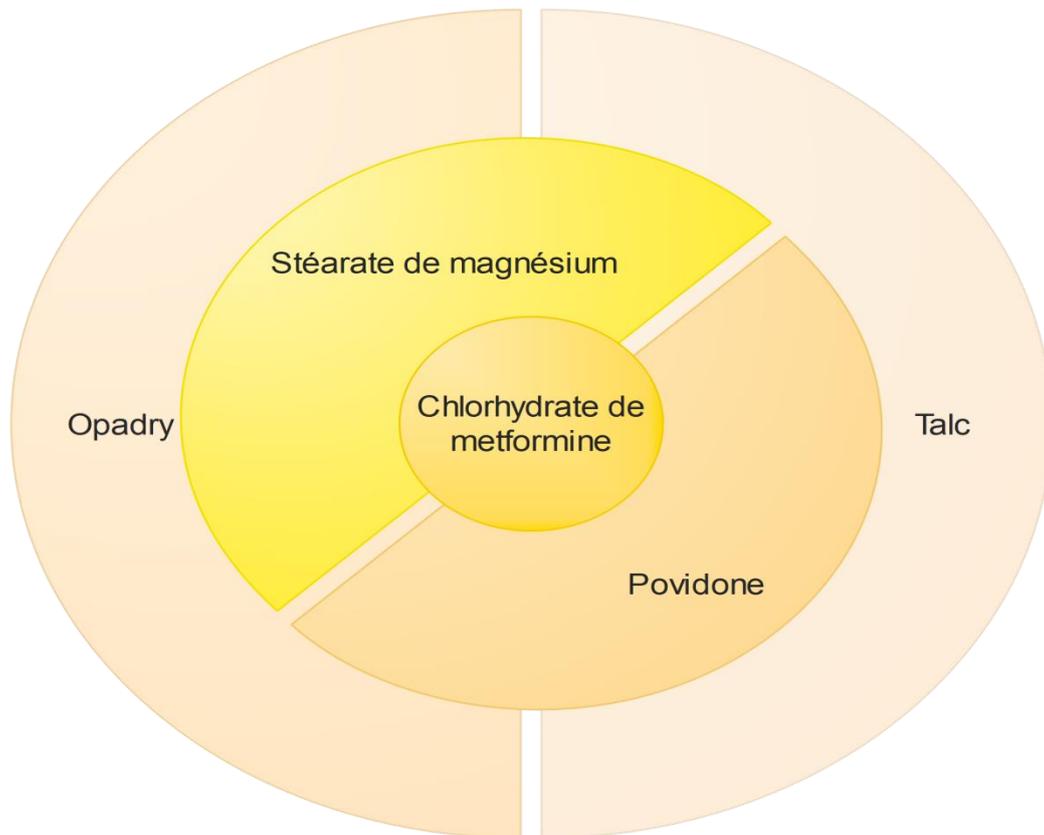


Figure 20 : Différents composants du Glucophage 1000 mg.

3.3 Procédé de fabrication du Glucophage 1000 mg :

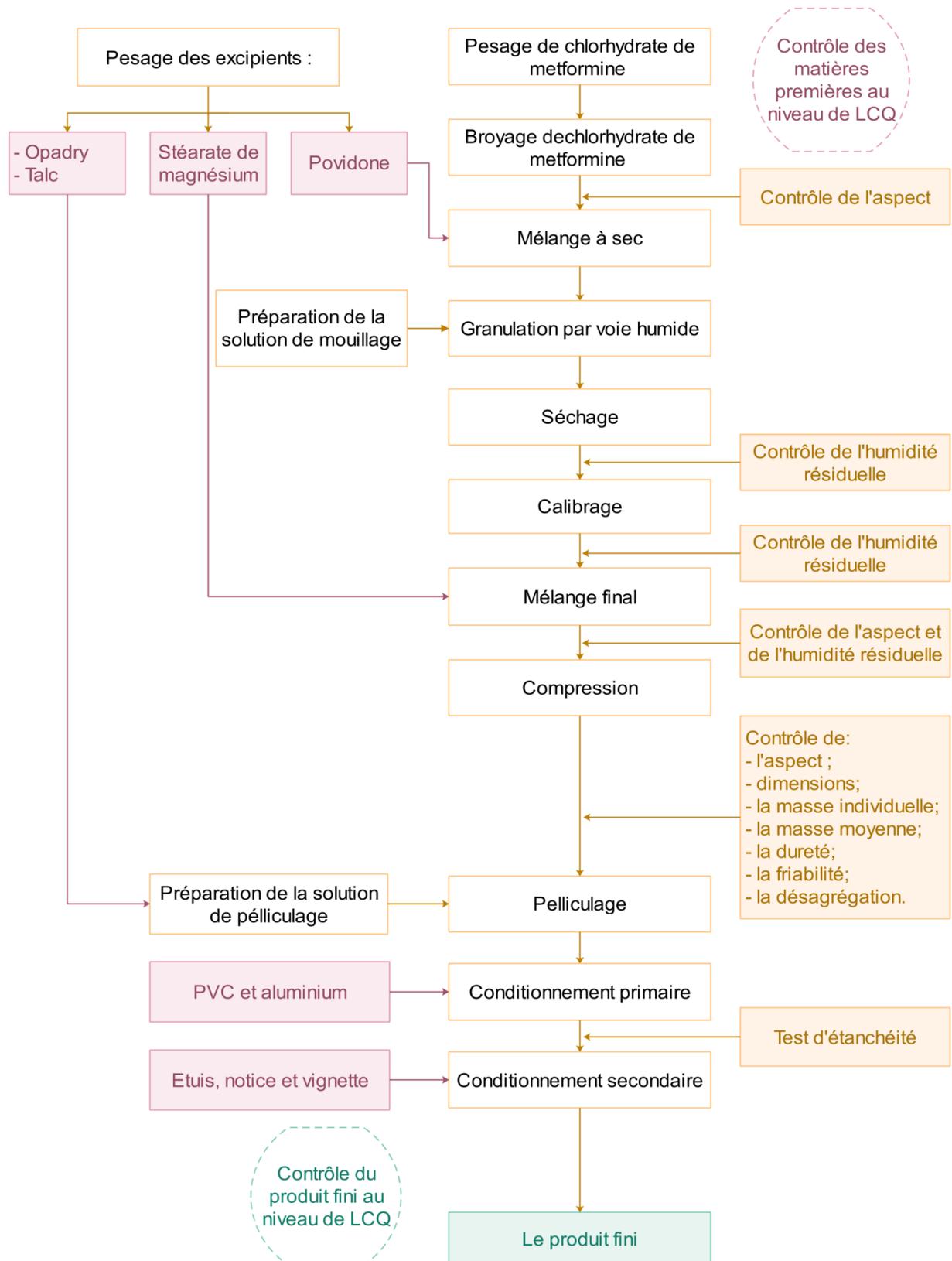


Figure 21 : Procédé de fabrication du Glucophage 1000 mg.

II. Matériels et méthodes

A. Matériels :**1 Appareillage :****❖ Au niveau du LCQ :**

- Accessoire ATR Quest SPECAC mono réflexion à haute performance, avec un cristal en diamant ;
- Agitateur magnétique STUART, modèle US 151 ;
- Autoclave ;
- Bain à ultrasons Elmasonic, modèle S 80 (H) ;
- Balance analytique avec précision de 0,0001g : OHAUS PIONNER PA 241C, branchée avec une imprimante OHAUS ;
- Centrifugeuse de HETTICH, modèle ROTOFIX 32A ;
- Dissolutest Electrolab à panier, modèle TDT-08L ;
- Etuves ;
- Four à moufle ;
- HPLC SHIMADZU, modèle prominence-i LC 2030 plus piloté par le logiciel LAB SOLUTION ;
- Micromètre
- pH mètre METLER TOLEDO, modèle S220 ;
- Pied à coulisse ;
- Potentiomètre de la marque METLER TOLEDO, modèle T50 ;
- Spectromètre à transformée de Fourier SHIMADZU, modèle IRAffinity-1S, piloté par le logiciel : LAB SOLUTION ;
- Spectrophotomètre UV-Visible SHIMADZU, modèle UV-1800, piloté par le logiciel : UV-PROB version 2.43.

❖ Au niveau du laboratoire IPC :

- Balance à infrarouge ;
- Balance analytique ;
- Délitest.
- Duromètre ;
- Friabilimètre ;
- Pied à coulisse ;

2 Verreries :

- Appareil de filtration sous vide ;
- Bêchers de 50 ml, 100 ml ;
- Dessiccateur en verre ;
- Eprouvette graduée de 1000 ml ;
- Fioles jaugées de 10 ml, 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml, 500 ml ,1000 ml ;
- Flacons en verre ;
- Pipettes graduées de 1 ml ,5 ml ,10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml ;
- Pipettes pasteur ;
- Tubes à essai ;
- Tubes à essai centrifuge de 16 mm de diamètre.

3 Consommables :

- Boites à pétri 90 mm ;
- Coton.
- Filtres à membrane CN-CA 0,45 μm ;
- Filtres à seringue sartorius 0.45 μm ;
- Gants de nitrile ;
- Masques de protection chimique FFP2 ;
- Paraffine ;
- Seringue de 10 ml ;

4 Milieux de culture :

- Tampon peptoné au chlorure du sodium pH 7 ;
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ;
- Milieu sabouraud dextrose-gélose ;
- Milieu liquide de Mac Conkey ;
- Gélose de Mac Conkey

5 Réactifs et standards :

Tableau 6 : Réactifs et standards utilisés durant le contrôle du Glucophage 1000 mg.

Test	Réactifs utilisés
La majorité des tests	<ul style="list-style-type: none"> • L'eau purifiée.
Test de solubilité	<ul style="list-style-type: none"> • L'éthanol 96% fournit par Honeywell, flacon de 2,5 l, numéro de lot : I2670 ; • L'acétone (99,5%) fournit par Honeywell, flacon de 2,5 l, numéro de lot : H149.
Réaction des chlorures	<ul style="list-style-type: none"> • L'acide nitrique ≥ 65 % fournit par Honeywell, flacon de 2,5 l, référence : 30709 ; • L'ammoniaque concentrée 25% fournit par BIOCHEM Chemopharma, flacon de 2,5 l, numéro de lot : 301592500.
Dosage potentiométrique	<ul style="list-style-type: none"> • L'acide acétique (99,8 % – 100,5 %) fournit par Honeywell, flacon 2,5 l, numéro de lot : I2280 ; • Potassium phthalate monobasique fournit par SIGMA, flacon de 250 g, référence : 60359 ; • Acide formique 98% fournit par VWR, flacon de 1 l numéro de lot : 18I054003 ; • L'acétonitrile fournit par Honeywell, flacon de 2,5 l, numéro de lot : J030S.
Aspect de la solution « S »	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfate d'hydrazine fournit par VWR, numéro de lot 24560.251 ; • Hexaméthylènetétramine fournit par VWR, flacon de 1kg, numéro de lot : 16H164109.
Substances apparentées	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorhydrate de metformine SCR fournit par MERCK ; • Cyanogunidine SCR ; • Mélamine SCR ; • Dihydrogénophosphate d'ammonium fournit par BIOCHEM Chemopharma flacon de 500 g, numéro de lot : 301360500 ; • Acide phosphorique 85 % fournit par CARLO ERBO REAGENTS, flacon de 1 l, numéro de lot : 406002.
Métaux lourds	<ul style="list-style-type: none"> • Sel d'acétate d'ammonium fournit par BIOCHEM Chemopharma, flacon de 500 g, numéro de lot : 300980500 ; • Hydroxyde de sodium fournit par SIGMA ALDRICH, flacon de 1kg, numéro de lot : 06203 ; • Thioacetamide fournit par BIOCHEM Chemopharma, flacon de 100 g, numéro de lot : 520080100 ; • Glycérol 85 % ; • Nitrate de plomb fournit par BIOCHEM Chemopharman, flacon de 500 g, numéro de lot : 312140500.
Cendres sulfuriques	<ul style="list-style-type: none"> • Acide sulfurique, fournit par BIOCHEM Chemopharma, flacon de 2,5 l, numéro de lot : 119012500.
Test de dissolution	<ul style="list-style-type: none"> • Dihydrogénophosphate de potassium fournit par EMSURE, flacon de 1kg, numéro de lot : 1.04873.1000 ; • Hydroxyde de sodium fournit par SIGMA - ALDRICH, flacon de 1kg, numéro de lot : stbg 9017.

6 Autres :

- Barreau magnétique ;
- Bec bunsen.
- Bêchers de titrage en plastique ;
- Ciseau ;
- Colonnes chromatographiques ;
- Creusets en silice ;
- Cuve fireflysci en quartz de 10mm ;
- Jerrican de 20 l ;
- Mortier avec pilon ;
- Nacelle de pesée en plastique ;
- Papier adhésif ;
- Pissette de propanol ;
- Poire ;
- Portoirs ;
- Pots stériles à couvercle ;
- Règle de 40 cm ;
- Spatules ;
- Vials de 1.5 ml ;

Les équipements utilisés lors de la réalisation des différents tests de contrôle qualité ont été calibrés et qualifiés conformément à des procédures écrites et à un calendrier établi. Les méthodes utilisées sont soit des méthodes qui figurent dans les monographies ou bien des méthodes internes qui ont été validées. Les résultats de la qualification ont été documentés. [101]

Une calibration quotidienne par le manipulateur est nécessaire avant l'utilisation de certains équipements tels que la balance analytique et le pH mètre.

❖ Calibration du pH mètre METLER TOLEDO, modèle S220 :

Le pH mètre doit être étalonné avant chaque campagne de mesures avec trois solutions tampons (**Figure 22**) :

- ✓ Sortir la sonde de la solution de conservation (KCl 3%) et l'essuyer délicatement avec du papier absorbant ;
- ✓ Plonger la sonde dans une solution tampon de pH = 4, attendre que la lecture soit stable ;
- ✓ Sortir la sonde de la solution tampon 4 et rincer la avec de l'eau ;
- ✓ Refaire la même opération avec la solution tampon de pH = 7 et celle de pH = 10 ;
- ✓ A la fin de l'opération rincer la sonde avec l'eau purifiée puis conserver la dans la solution de KCl 3%.

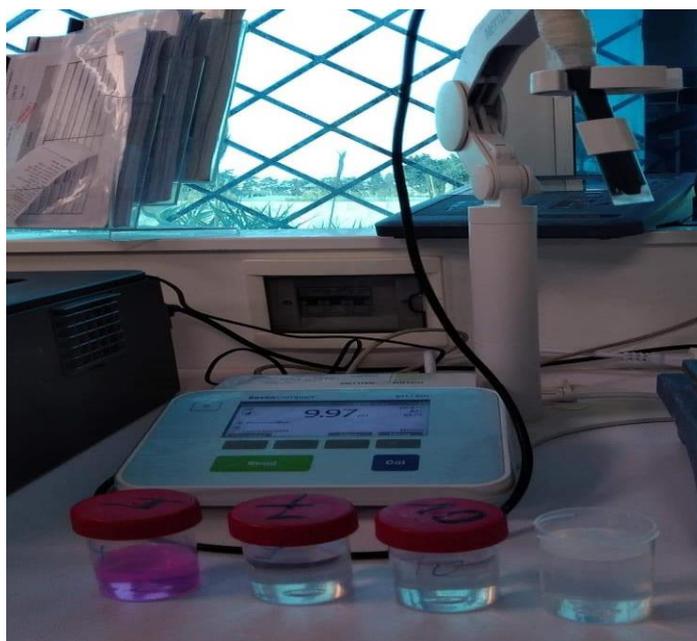


Figure 22 : pH mètre METTLER TOLEDO, modèle S220. [102]

❖ Calibration de la balance analytique OHAUS PIONEER PA 241C :

- ✓ Après avoir allumé la balance, nettoyer le plateau de pesée (**Figure 23**) ;
- ✓ Exécuter la calibration interne puis placer le poids étalon au centre du plateau à l'aide d'une pince ;
- ✓ Réaliser cette opération par 3 poids étalons de masses différentes : 20 mg, 100 mg et 200 mg.



Figure 23 : Balance analytique OHAUS PIONEER, modèle PA 241C. [102]

B. Méthode :

1 Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique des matières premières :

1.1 Contrôle des excipients :

Les différents excipients entrant dans la formule du Glucophage 1000 mg sont représentés dans le **Tableau 7** :

Tableau 7 : Excipients contenus dans le Glucophage 1000 mg et leurs rôles.

Excipient	Rôle
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Povidone	Liant
Talc	Lubrifiant lors du pelliculage
Opadry	Excipient de pelliculage

1.1.1 Stéarate de magnésium :

Le stéarate de magnésium est un mélange d'acides organiques solides constitué principalement de proportions variables de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium obtenu à partir de sources d'origine végétale ou animale. [36]

Le stéarate de magnésium est le lubrifiant le plus couramment utilisé dans les procédés pharmaceutiques. Il est un composant essentiel de la formulation des médicaments et joue un rôle clé dans la fabrication réussie des formes pharmaceutiques solides. [35]

1.1.2 Povidone :

La povidone est un polymère synthétique facile à utiliser, constitué essentiellement de groupes : 1-vinyl-2-pyrrolidinone linéaires, dont le degré de polymérisation varie, ce qui donne des polymères de poids moléculaires différents.

La povidone est utilisée dans diverses formulations pharmaceutiques, elle est surtout utilisée comme liant dans les procédés de granulation par voie humide. La povidone est également utilisée comme solubilisant dans les formulations orales et parentérales. De plus il a été démontré qu'elle améliore la dissolution des médicaments peu solubles à partir de formes à dosage solide. [36]

1.1.3 Talc :

Le talc est un silicate de magnésium en poudre, sélectionné, naturel et hydraté, de formule chimique : $Mg_3(Si_4O_{10})(OH)_2$. Il contient une faible proportion de silicate d'aluminium accompagnée de traces de fer.

La pharmacopée précise que le talc doit être exempt de fibres microscopiques d'amiante.

Le talc est utilisé principalement dans la préparation des poudres pour usage externe pour son onctuosité au toucher et des comprimés pour son pouvoir lubrifiant d'écoulement. [27]

1.1.4 Opadry :

L'Opadry est un système qui combine polymère, plastifiant et pigment, selon les besoins, dans un concentré sec. L'utilisation d'un film d'enrobage Opadry permet d'obtenir des enrobages attrayants et élégants sur une variété de noyaux de comprimés.

Opadry YS-1-7472 clair (hydroxy propyl méthylcellulose et polyéthylène glycol) est l'excipient de pelliculage utilisé dans le Glucophage 1000 mg. [64][68]

Les tests effectués sur les différents excipients ont été réalisés, en se référant aux monographies décrites dans la pharmacopée européenne 8^e édition et aux méthodes internes introduites par le laboratoire NOVAPHRM.

Le contrôle des excipients a été réalisé au préalable par le personnel qualifié de l'unité de contrôle qualité de NOVAPHARM Production.

1.2 Contrôle des articles de conditionnement :

Le contrôle des articles de conditionnement primaire et secondaire a été effectué préalablement par le personnel qualifié ; en se référant aux normes ISO 28591, AFNOR et aux méthodes internes introduites par le laboratoire NOVAPHRM.

Les différents articles utilisés durant le conditionnement du Glucophage 1000 mg sont illustrés dans le schéma suivant :

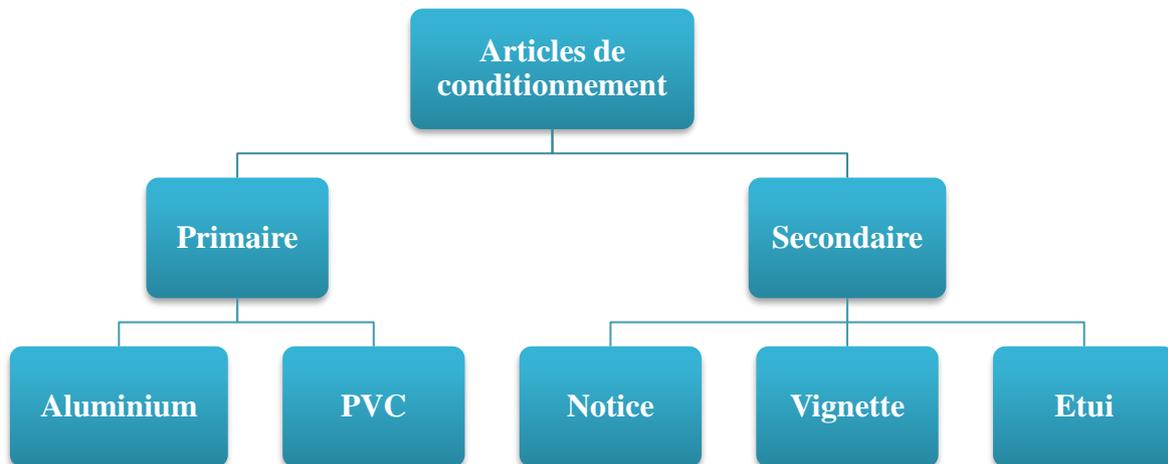


Figure 24 : Schéma représentatif des articles de conditionnement du Glucophage 1000 mg.

1.2.1 Articles de conditionnement primaire :

1.2.1.1 PVC 250 Transparent :

Le PVC est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle par la chaleur en présence de catalyseurs. Cette polymérisation est contrôlée pour avoir un poids moléculaire convenable. Le chlorure de polyvinyle se trouve sous forme de PVC non plastifié ou de PVC plastifié pour avoir une matière plus souple qui convient pour de nombreux usages. [25]

C'est un excellent matériau pour les blisters du fait qu'il présente une :

- Haute résistance à la flexion ;
- Résistance chimique ;
- Faible perméabilité aux huiles, graisses et arômes ;
- Coloration facile ;
- Et qu'il est non coûteux. [25]

Les tests réalisés sur le PVC transparent sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Différents tests réalisés sur le PVC 250 transparent.

Paramètre de contrôle	Spécifications
L'aspect	PVC transparent aucun défaut apparent
L'identification	Le spectre IR obtenu doit être identique à celui du spectre de référence
L'épaisseur	250 µm ± 5 %
L'odeur	Inodore /parfois odeur du plastique
Le grammage	318,3g/m ² – 362,32g/m ²
Laize bobine	113 mm ± 1 mm
Type mandarin	En plastique
Diamètre inférieur du mandarin	76 m ± 1 mm

1.2.1.2 Aluminium imprimé :

L'aluminium est intéressant pour sa légèreté, sa malléabilité et sa résistance chimique du fait qu'il se forme rapidement en surface une couche protectrice d'alumine.

Les emballages d'aluminium ne sont pas sujets aux phénomènes électrochimiques comme les emballages en fer blanc, l'aluminium a de plus l'avantage de donner des sels incolores et inoffensifs et il ne donne pas non plus de goût aux produits. [27]



Figure 25 : BAT de l'aluminium imprimé. [102]

Les tests réalisés sur l'aluminium imprimé sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Spécifications de l'aluminium imprimé.

Paramètre de contrôle	Spécifications
L'aspect	Le texte et les couleurs doivent être lisibles et conformes au BAT approuvé par le département réglementaire
Identification	Le spectre IR obtenu doit être identique au spectre de référence
Adhérence à l'impression	L'impression doit rester en totalité sur l'aluminium
Epaisseur	20 μm
Test au froissement	Les ancres ne doivent pas s'écailler
Grammage	58,4-65,2 g/ m^2
Laize bobine	111,0 mm \pm 1 mm
Type mandrin	En plastique et ou en carton
Diamètre intérieur du mandrin	76 mm \pm 1 mm

1.2.2 Articles de conditionnement secondaire :

1.2.2.1 Etui :

L'étui est une boîte fabriquée à partir de feuilles de carton qui ont été découpées et pliées pour obtenir une forme déterminée. Les cartons répondent aux besoins d'emballage de manière rentable en offrant une protection et des informations sur le produit, un impact visuel et une commodité adaptée au produit concerné et à son mode de distribution et d'utilisation par le consommateur. [25]



Figure 26 : BAT de l'étui de Glucophage 1000 mg. [102]

Les tests réalisés sur l'étui du Glucophage 1000 mg sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Contrôle de l'étui du Glucophage 1000 mg.

Paramètre de contrôle	Méthode utilisée	Spécifications
Dimensions intérieures Longueur : L Largeur : l Hauteur : H	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Effectuer les mesures sur 10 étuis à l'aide d'un pied à coulisse ; ✓ Effectuer le contrôle dimensionnel sur toutes les poses du prélèvement ; ✓ Décoller l'assemblage et présenter l'article à plat sur l'avis de réception. 	71 × 28 × 108 mm (Conforme au BAT)
Grammage	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Opérer sur 20 étuis ✓ Découper un carré de 10×10 cm précisément mesuré sur chaque étui ; ✓ Peser les 20 carrés, soit P le poids en g de chaque carré ; ✓ $G=P / S$ avec $S=0,01m^2$. 	300 g/m ² ± 10 %
Conformité de l'impression et des couleurs	<p>Vérifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La conformité des couleurs ✓ La conformité du texte ; ✓ La conformité du graphisme : qualité de l'impression et l'aspect, homogénéité du vernis, sigle, 	Noir, 186C, 286C, 1235C, 300C BAT
Vérification des plis ou traits de rainage	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vérifier la qualité des plis sur l'ensemble du prélèvement ; ✓ S'il y a une anomalie la mise en forme devra se faire facilement sans forcer ni entraîner des déchirures ou d'éclatement des rainages. 	Satisfaisant
Vérification des informations relatives au médicament qui figurent sur l'étui	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nom commercial ; ✓ DCI ; ✓ Numéro de lot ; ✓ Date de fabrication ; ✓ Date de péremption ; ✓ Numéro d'enregistrement. 	Conforme au BAT et au produit fabriqué

1.2.2.2 Notice :

La notice d'utilisation destinée aux usagers, elle regroupe toutes les informations nécessaires aux patients pour l'utilisation du médicament dans des conditions optimales. [27]

Les tests réalisés sur la notice du Glucophage 1000 mg sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Spécifications techniques de la notice de Glucophage 1000 mg

Paramètre de contrôle	Spécifications
Dimensions de la notice	180 mm X 260 mm
Grammage (g/m²)	60 (g/m ²) ± 10%
Nombre de pli	8 plis
Largeur de pli	De 3 cm à 3,5 cm
Texte et graphisme	Conforme au BAT
Couleur	Conforme au BAT

1.2.2.3 Vignette :

La vignette est une étiquette collée à l'étui, elle contribue à l'identification du médicament.

Le fabricant et l'importateur ont l'obligation d'apposer les vignettes sur les conditionnements des médicaments avant toute livraison aux grossistes et aux pharmaciens d'officines privées ou publiques. [79]

✓ Sur la vignette vérifier visuellement la présence de :

- Le producteur ;
- La DCI ;
- La spécialité ;
- Le numéro d'enregistrement ;
- La présentation ;
- Les dates de fabrication et de péremption ;
- Le prix et le tarif de référence.

1.3 Contrôle du principe actif :

Tous les tests ont été effectués sur le lot C01010 de chlorhydrate de metformine qui est composé de 66 futs en se référant à la pharmacopée européenne 8^e édition et aux méthodes internes.

1.3.1 Aspect :

1.3.1.1 Mode opératoire :

Prélever une quantité de chlorhydrate de metformine et évaluer visuellement, à la lumière du jour, sa forme et sa couleur.

1.3.1.2 Critères d'acceptation :

Le chlorhydrate de metformine doit se présenter sous forme de cristaux blancs ou sensiblement blancs.

1.3.2 Test de solubilité :

Selon la pharmacopée européenne 8^e édition, la solubilité du chlorhydrate de metformine est testée dans quatre solvants différents : l'eau, l'éthanol 96%, l'acétone et le méthylène chloride, dans un milieu à température ambiante, et cela en utilisant le tableau des solubilités approximatives. (**Tableau 12**).

Dans notre cas, nous n'avons pas testé la solubilité du chlorhydrate de metformine dans le méthylène chloride par manque de réactif.

Tableau 12: Signification des termes utilisés dans la détermination de la solubilité approximative. [18]

Terme descriptif	Volume approximatif de solvant en millilitres par gramme de soluté
Très soluble	Moins de 1
Librement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Peu soluble	De 30 à 100
Légèrement soluble	De 100 à 1000
Très légèrement soluble	De 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10 000

1.3.2.1 Mode opératoire :

- ✓ A l'aide d'une balance analytique, peser une quantité X mg de chlorhydrate de metformine dans un bécher de 100 ml ;
- ✓ Verser un volume Y ml de solvant (**Tableau 13**) ;
- ✓ Répéter l'opération avec les trois solvants.

Tableau 13 : Différentes quantités de l'échantillon et des solvants utilisées pour étudier la solubilité du chlorhydrate de metformine.

Solvant	Masse de l'échantillon (mg)	Volume de solvant (ml)
L'eau	1000	10
L'éthanol 96%	500	50
L'acétone	50	50

1.3.2.2 Critères d'acceptation :

Le chlorhydrate de metformine est librement soluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'éthanol 96 % et insoluble dans l'acétone.

1.3.3 Identification du chlorhydrate de metformine :

Selon la pharmacopée européenne 8^e édition, le chlorhydrate de metformine est identifié soit par la première procédure d'identification soit par la deuxième. Nous avons utilisé la première identification qui renferme la spectroscopie infrarouge et la réaction des chlorures.

1.3.3.1 Identification par spectroscopie infrarouge :

1.3.3.1.1 Conditions opératoires :

- Bande spectrale : 600-4000 cm^{-1} ;
- Nombre de scan : 3 ;
- Résolution : 8 cm^{-1} .

1.3.3.1.2 Mode opératoire :

- ✓ Nettoyer le cristal de l'ATR par le propanol pour éliminer tous débris ou impureté ;
- ✓ Lancer la lecture du blanc (background) ;
- ✓ A l'aide d'une spatule, déposer une quantité suffisante de la poudre de chlorhydrate de metformine sans aucun traitement préalable sur le cristal ;
- ✓ Exercer une pression sur l'échantillon afin de l'écraser, en utilisant le bras rotatif, puis lancer le scan.

- ✓ Répéter l'opération avec les soixante-six échantillons prélevés.



Figure 27 : Spectromètre à transformée de Fourier SHIMADZU, modèle IRAffinity-1S. [102]

1.3.3.1.3 Critères d'acceptation :

Le spectre infrarouge de l'échantillon doit être identique à celui de la substance de référence SCR de chlorhydrate de metformine.

1.3.3.2 Identification par la réaction des chlorures :

1.3.3.2.1 Préparation des solutions :

➤ Préparation de l'acide nitrique dilué R :

- ✓ Prélever 20 g d'acide nitrique R (65%), compléter à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

➤ Préparation de la solution nitrate d'argent R1 :

- ✓ Dissoudre une quantité de 42,5 g de nitrate d'argent dans l'eau purifiée, compléter à 1000 ml avec de l'eau ;
- ✓ Conserver à l'abri de la lumière.

La solution de nitrate d'argent R1 a été préalablement préparée.

➤ Préparation de l'ammoniaque R :

- ✓ Diluer une quantité de 134 g d'ammoniaque concentré (25 à 30 %) dans 200 ml d'eau purifiée.

1.3.3.2.2 Mode opératoire :

- ✓ Dissoudre une quantité de $9,3 \text{ mg} \pm 0,5$ de chlorhydrate de metformine correspondant à 2 mg environ de chlorures (Cl^-) dans 2 ml d'eau purifiée ;
 - ✓ Acidifier par 1 ml l'acide nitrique dilué R ;
 - ✓ Ajouter 2 gouttes de la solution de nitrate d'argent R1 ;
 - ✓ Agiter et laisser reposer, il se forme un précipité blanc caillebotté ;
 - ✓ Centrifuger pendant 2 minutes puis laver 3 fois avec 1 ml d'eau purifiée, effectuer cette opération rapidement, à l'abri d'une lumière vive, sans tenir compte du fait que le surnageant ne devient pas parfaitement limpide (**Figure 29**) ;
 - ✓ Mettre le précipité en suspension dans 2 ml d'eau ;
 - ✓ Ajouter un volume de 1,5 ml d'ammoniaque
- Soixante-six essais d'identification ont été réalisés. (**Figure 28**)



Figure 28 : Représentation des échantillons à identifier. [102]



Figure 29 : Centrifugeuse HETTICH ROTOFIX, modèle 32 A. [102]

1.3.3.2.3 Critères d'acceptation :

Après l'ajout de l'ammoniaque, le précipité se dissout facilement, à l'exception de quelques grosses particules qui se dissolvent lentement.

1.3.4 Dosage du chlorhydrate de metformine :

La teneur du chlorhydrate de metformine est déterminée par titrage acido-basique en milieu non aqueux afin d'exalter sa basicité. La potentiométrie est utilisée pour déterminer le point d'équivalence.[43]

Le dosage de la substance active a pour but de déterminer avec précision la teneur exacte, exprimée en pourcentage, et calculée la plupart du temps par rapport à la substance desséchée. [17]

1.3.4.1 Préparation des solutions :

1.3.4.1.1 Préparation de l'acide perchlorique 0.1 M :

- ✓ Dans une fiole jaugée contenant environ 900 ml d'acide acétique glacial R, introduire 8,5 ml d'acide perchlorique R et mélanger ;
- ✓ Ajouter 30 ml d'anhydride acétique R et compléter à 1000 ml avec de l'acide acétique glacial R ;
- ✓ Mélanger et laisser reposer pendant 24 h.
Cette solution a été préparée préalablement.

1.3.4.1.2 Détermination du titre de l'acide perchlorique 0.1 M :

- ✓ Peser 170 mg de potassium phtalate monobasique $C_8H_5KO_4$;
- ✓ Couvrir les échantillons avec de la paraffine ;
- ✓ Dissoudre le potassium phtalate monobasique dans 50 ml d'acide acétique anhydre R;
- ✓ Titrer par la solution d'acide perchlorique ;
- ✓ Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie (**Figure 30**);
- ✓ Déterminer le titre de l'acide perchlorique en utilisant la formule suivante :

$$t = \frac{PE}{20.42 \times V_{eq}}$$

Avec :

- t : Titre de l'acide perchlorique ;
 - PE : Prise d'essai de potassium phtalate monobasique ;
 - V_{eq} : Volume équivalent déterminé au cours du titrage.
 - 1 ml d'acide perchlorique 0.1M correspond à 20.42 mg de $C_8H_5KO_4$.
- ✓ Deux essais ont été réalisés.



Figure 30 : Potentiomètre METTELER TOLEDO, modèle T50. [102]

1.3.4.2 Préparation de l'échantillon :

Puisque la matière première est jugée uniforme et provienne d'un fabricant bien connu, nous avons appliqué la règle suivante :

$$n = \sqrt{N} + 1$$

Avec :

- n : nombre de pool ;
- N : Nombre des échantillons prélevés des différents futs.

A partir de soixante-six échantillons prélevés des différents futs, neuf pools ont été préparés (**Figure 32**).



Figure 31 : Echantillons prélevés à partir des différents futs. [102]



Figure 32 : 9 pools du chlorhydrate de metformine préparés. [102]

1.3.4.3 Mode opératoire :

- ✓ Dissoudre 100 mg de chlorhydrate de metformine dans 4 ml d'acide formique anhydre R (98%) ;
- ✓ Ajouter 80 ml d'acétonitrile R ;
- ✓ Effectuer le titrage immédiatement, par l'acide perchlorique 0.1M ;
- ✓ Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.

1.3.4.4 Formule de calcul :

$$T\% = \frac{(V - Vb) \times 16.56 \times t \times 100}{PE}$$

Avec :

- V : le volume de l'acide perchlorique 0.1M trouvé (ml) ;
- Vb : le volume du blanc trouvé (ml) ;
- t : le titre exacte ;
- PE : la prise d'essai du résidu (mg) desséché = $(PE \cdot [100 - \text{Humidité}\%]) / 100$;
- T% : le titre exprimé en pourcentage.
- 1 ml d'acide perchlorique 0.1M correspond à 16.56 mg de chlorhydrate de metformine $C_4H_{12}ClN_5$.

1.3.4.5 Critères d'acceptation :

Le titre de la substance desséchée de chlorhydrate de metformine doit être entre 98.5% et 101.0%.

1.3.5 Aspect de la solution « S » :

Cet essai permet d'apprécier la pureté générale d'une substance active par la mise en évidence d'impuretés insolubles dans le solvant choisi, ou d'impuretés colorées. [17]

1.3.5.1 Conditions opératoires :

La préparation des suspensions témoins ainsi que celle de la solution « S » a été effectuée dans les mêmes conditions de température : 25 ± 3 °C.

1.3.5.2 Préparation des solutions :

1.3.5.2.1 Solution de sulfate d'hydrazine :

- ✓ Dissoudre 1 g de sulfate d'hydrazine R dans l'eau et compléter à 100 ml avec le même solvant ;
- ✓ Laisser reposer pendant 4-6 h.

1.3.5.2.2 Suspension mère d'opalescence (suspension de formazine) :

La formazine est un excellent étalon de turbidité à plusieurs titres. Elle peut être préparée de façon productible à partir de matière première de teneur établie.

Ses caractéristiques physiques en font un étalon bien adapté aux mesures de diffusion de la lumière.

Sous forme de polymère, elle se compose de chaînes de différentes longueurs repliées selon des configurations aléatoires. Il en résulte une grande diversité de forme et de taille des particules susceptibles d'être présentes dans les échantillons réels.[18]

Elle se prépare comme suit :

- ✓ Dans une fiole de 200 ml à bouchon rodé, dissoudre 5 g d'hexaméthylènetétramine R dans 50 ml d'eau purifiée ;
- ✓ Ajouter 50 ml de la solution de sulfate d'hydrazine ;
- ✓ Mettre la solution dans un agitateur ;
- ✓ Mélanger et laisser reposer pendant 24 h ;
- ✓ Conserver la suspension dans une fiole exempte de défaut de surface.

La suspension obtenue est stable pendant 2 mois. Elle ne doit pas adhérer aux parois du récipient et doit être soigneusement mélangée avant emploi (**Figure 33**).

1.3.5.2.3 Etalon d'opalescence :

- ✓ Prélever à l'aide d'une pipette 15 ml de la suspension mère d'opalescence et compléter à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

Cette suspension a été préparée au moment de l'emploi.



Figure 33 : Préparation de la suspension d'opalescence. [102]

A partir de cet étalon , 4 suspensions témoins ont été préparées selon le **Tableau 14** :

Tableau 14 : Préparation des suspensions témoins selon la méthode décrite dans la pharmacopée européenne 8^e édition.

	I	II	III	IV
Etalon d'opalescence	5 ml	10 ml	30 ml	50 ml
Eau purifiée	95 ml	90 ml	70 ml	50 ml



Figure 34 : Suspensions témoins. [102]

1.3.5.3 Mode opératoire :

La préparation de la solution « S » consiste à :

- ✓ Préparer un pool homogène de chlorhydrate de metformine ;
- ✓ Dissoudre 2 g de chlorhydrate de metformine dans de l'eau purifiée ;
- ✓ Placer la solution dans un bain à ultrasons ;
- ✓ Compléter à 20 ml avec le même solvant ;
- ✓ Chauffer la solution « S » à 50 °C dans un four et laisser refroidir à température ambiante. ;
- ✓ Comparer l'aspect de la solution « S » à celui de l'eau purifiée ;
- ✓ Comparer la limpidité de la solution « S » à celle de l'eau purifiée et celle du témoin I.

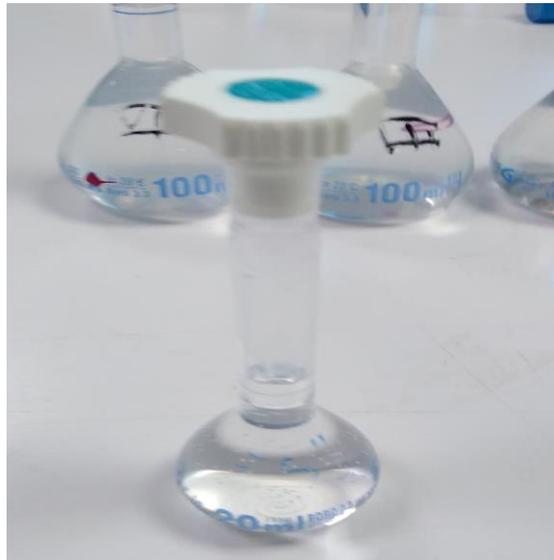


Figure 35: La solution « S ». [102]

1.3.5.4 Critères d'acceptation :

- La solution « S » est dite incolore si elle a l'aspect de l'eau purifiée.
- Elle est jugée limpide si sa limpidité correspond à celle de l'eau purifiée ou si son opalescence n'est pas plus prononcée que celle de la suspension témoin I.

1.3.6 Dosage des substances apparentées :

L'essai des substances apparentées a été réalisé par la chromatographie liquide de haute performance, permettant la détection des impuretés de chlorhydrate de metformine. Néanmoins, seule la cyanoguanidine était évaluée quantitativement avec la solution de cyanoguanidine de références. Les autres impuretés sont évaluées quantitativement par rapport au pic principale de la solution de chlorhydrate de metformine.

Cet essai permet de s'assurer que les teneurs en impuretés organiques, ne dépassent pas les normes des concentrations tolérées par les pharmacopées. [17]

1.3.6.1 Préparation des solutions :

1.3.6.1.1 Phase mobile :

- ✓ Dissoudre 34 g d'hydrogénophosphate d'ammonium dans de l'eau purifiée ;
- ✓ Mettre la solution sur un agitateur ;
- ✓ Compléter avec de l'eau purifiée jusqu'à 2 l ;
- ✓ Ajuster avec l'acide phosphorique jusqu'à l'atteinte du $\text{pH}=3 \pm 0,05$;
- ✓ Filtrer la solution obtenue à travers une membrane filtrante (**Figure 36**) ;
- ✓ Remplir le Vial avec 1,5 ml de la solution filtrée.



Figure 36 : Filtration de la phase mobile. [102]

1.3.6.1.2 Solution échantillon :

- ✓ Préparer un pool homogène de chlorhydrate de metformine ;
- ✓ Dissoudre $500 \text{ mg} \pm 0,5$ du chlorhydrate de metformine dans la phase mobile ;
- ✓ Compléter à 100 ml avec la phase mobile ;

1.3.6.1.3 Solution témoin (A) :

- ✓ Dissoudre 20 mg d'impureté A du chlorhydrate de metformine (cyanoguanidine SCR) dans de l'eau purifiée ;
- ✓ Compléter à 100 ml avec le même solvant ;
- ✓ Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 200 ml avec la phase mobile ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un vial par 1,5 ml de cette solution.

1.3.6.1.4 Solution (b) :

- ✓ Prélever 1 ml de la solution échantillon et compléter à 50 ml avec la phase mobile ;
- ✓ Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 20 ml avec la phase mobile ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un vial par 1,5 ml de cette solution.

1.3.6.1.5 Solution témoin (C) :

- ✓ Dissoudre 10 mg d'impureté D (mélamine SCR) dans 90 ml d'eau purifiée ;
- ✓ Ajouter 5 ml de la solution échantillon et compléter à 100 ml avec de l'eau purifiée ;
- ✓ Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 50 ml avec la phase mobile ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un vial par 1,5 ml de cette solution.

1.3.6.2 Conditions chromatographiques :

- Mode d'analyse : isocratique ;
- Colonne : $150 \times 4,6$ mm ;
- Température de la colonne : 25 °C ;
- Phase stationnaire : gel de silice greffé (C18) échangeur de cation fort pour chromatographie (SCX) R $10 \mu\text{m}$;
- Phase mobile : solution de dihydrogénophosphate d'ammonium ;
- Débit : 1ml/min ;
- Détection : par l'UV à 218 nm ;
- Volume d'injection : $20 \mu\text{l}$;
- Durée d'analyse : deux fois le temps de rétention de la metformine ;
- Solution de rinçage : eau purifiée et méthanol.



Figure 37 : Colonne chromatographique. [102]

1.3.6.3 Séquence d'injection :

Tableau 15 : Séquence d'injection des différentes solutions lors du dosage des substances apparentées dans le PA.

Type d'injection	Nombre d'injection
Blanc (phase mobile)	1
Témoin mélamine	1
Témoin cyanoguanidine	6
Échantillon (solution b)	2
Témoin cyanoguanidine	1

1.3.6.4 Critères d'acceptation :

1.3.6.4.1 Identification des impuretés :

Utiliser le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (A) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

- ✓ Temps de rétention relatif :
 - Impureté A : 0,2 min
 - Impureté D : 0,3 min

- ✓ Temps de rétention :
 - Metformine : environ 15 min
 - Impureté A : 3 min
 - Impureté D : 4,5 min

Le pic correspondant au blanc, ainsi que les pics des impuretés non spécifiées qui ne dépasse pas 0,3 la surface du pic principal obtenu par la solution (b) ne doivent pas être pris en compte.

1.3.6.4.2 Dosage des impuretés :

- Le titre d'impureté A ne doit pas dépasser 0,02%.
- Le titre des impuretés non spécifiées ne doit pas dépasser 0,05%.
- Le titre des impuretés totales ne doit pas dépasser 0,2%.

1.3.6.4.3 Conformité de système :

- La résolution est au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté D et la metformine
- RSD% ou CV de la solution témoin de cyanoguanidine ne doit dépasser 5%.
- Nombre de plateaux théoriques ne doit pas être inférieur à 2000.
- Facteur de symétrie est entre 0,8 et 1,5.

1.3.7 Métaux lourds :

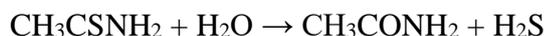
1.3.7.1 Principe :

Les métaux lourds sont des impuretés élémentaires toxiques, Leur présence dans les produits pharmaceutiques provient généralement des substances couramment utilisées au cours de la fabrication : les catalyseurs, les réactifs... [14]

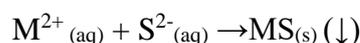
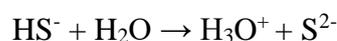
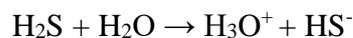
La recherche des métaux lourds dans les substances pharmaceutiques est réalisée selon l'essai décrit dans la pharmacopée européenne 8^e édition afin de garantir que la concentration de ces métaux ne dépasse pas la valeur limite.

C'est un test semi-quantitatif basé sur la formation d'un précipité M-S « métal -Sulfure» caractérisé par une coloration plus ou moins brune.

- Dans un milieu basique, le thioacetamide s'hydrolyse et libère le sulfure d'hydrogène H₂S.



- A un pH=3,5, le sulfure d'hydrogène réagit avec le métal présent dans la solution à examiner, pour former un précipité brun.



La coloration développée par la substance à examiner est comparée à celle du témoin de plomb d'une concentration bien définie. [22][43]

1.3.7.2 Préparation des solutions :

1.3.7.2.1 Solution tampon à pH=3,5 :

- ✓ Prélever 70 g de l'acide chlorhydrique concentré (35 % à 39 %) dans une fiole jaugée de 100 ml et compléter avec l'eau purifiée, afin de préparer la solution d'acide chlorhydrique R1.
- ✓ A l'aide d'une balance analytique, peser 25 g de sel d'acétate d'ammonium dans un bécher de 100 ml ;
- ✓ Dissoudre l'acétate d'ammonium dans 25 ml d'eau purifiée à l'aide un agitateur magnétique ;
- ✓ Ajouter 38 ml d'acide chlorhydrique R1, puis ajuster le pH de la préparation par l'acide chlorhydrique dilué R à $\text{pH} = 3,5 \pm 0,05$;
- ✓ Verser le contenu du bécher dans une fiole jaugée de 100 ml et compléter jusqu'au trait de jauge par l'eau purifiée.

La solution d'acide chlorhydrique R1 et de l'acide chlorhydrique dilué R ont été préalablement préparées.

1.3.7.2.2 Réactif de thioacetamide :

➤ Eau exempte de dioxyde de carbone :

- ✓ Faire bouillir de l'eau purifiée pendant quelques minutes ;
- ✓ Laisser refroidir à l'abri de l'air et conserver dans les mêmes conditions.

➤ Solution d'hydroxyde de sodium 1M :

- ✓ Peser $8,4 \text{ mg} \pm 0,5$ d'hydroxyde de sodium (97% - 100,5 %) dans une fiole jaugée de 200 ml et compléter par l'eau exempte de dioxyde de carbone.

➤ Solution de thioacetamide :

- ✓ Peser 4 g de thioacetamide dans une fiole jaugée de 100 ml, et compléter par l'eau purifiée.

➤ Réactif de thioacetamide :

- ✓ Dans un bécher de 100 ml, mélanger 5 ml d'eau purifiée avec 15 ml d'hydroxyde de sodium 1M et 20 ml de glycérol 85 % ;
- ✓ Dans une fiole de 20 ml, ajouter 10 ml de ce mélange à 2 ml de solution de thioacetamide ;
- ✓ Chauffer la solution dans un bain marie pendant 20 s. Ce réactif est préparé extemporanément.

1.3.7.2.3 Solution de nitrate de plomb 1 ppm :

- ✓ Dissoudre 400 mg de nitrate de plomb dans une fiole jaugée de 250 ml avec l'eau purifiée pour obtenir une solution de 1000 ppm de nitrate de plomb ;
- ✓ Diluer 1 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 10 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de 100 ppm de nitrate de plomb ;
- ✓ Diluer 1 ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 10 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de 10 ppm de nitrate de plomb ;
- ✓ Diluer 1 ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 10 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de 1 ppm de nitrate de plomb.

1.3.7.2.4 La solution « S » du chlorhydrate de metformine :

- ✓ Préparer la solution « S » selon le mode opératoire décrit précédemment.

1.3.7.3 Mode opératoire :

- ✓ Dans des tubes à essai introduire des volumes connus de la solution « S », la solution de 1 ppm, l'eau purifiée ; de la solution tampon et du réactif de thioacetamide selon le **Tableau 16** ;
- ✓ A l'œil nu, examiner et comparer la coloration de la solution témoin par rapport à la solution à blanc et la coloration de la solution échantillon par rapport à la solution témoin.

Tableau 16 : Préparation de la solution échantillon, solution témoin et solution à blanc.

	Solution « S »	Solution de 1ppm	L'eau purifiée	Solution tampon à pH=3,5	Réactif de thioacetamide
Solution échantillon	12 ml			2 ml	1,2 ml
Solution témoin	2 ml	10 ml		2 ml	1,2 ml
Solution à blanc	2 ml		10 ml	2 ml	1,2 ml

1.3.7.4 Critères d'acceptation :

La concentration des métaux lourds présente dans le chlorhydrate de metformine ne doit pas dépasser les 10 ppm.

1.3.8 Perte à la dessiccation :

Cet essai consiste à mesurer la teneur d'eau et des substances volatiles susceptibles d'influencer la qualité d'un principe actif, dans des conditions opératoires bien définies. Une température de 105 °C est en règle générale prescrite pour la réalisation de l'essai.

La perte de masse est exprimée en pourcentage m /m. [17]

1.3.8.1 Mode opératoire :

- ✓ Peser le creuset vide à l'aide d'une balance analytique ;
- ✓ Introduire 1 g de chlorhydrate de metformine ;
- ✓ Peser le creuset avec l'échantillon ;
- ✓ Mettre à l'étuve à 105°C ± 2 pendant 5 h ;
- ✓ Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice, puis peser à nouveau ;
- ✓ La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante donc remettre le creuset dans l'étuve et après le refroidissement repeser ;
- ✓ Calculer la valeur de la perte a la dessiccation.

Ce test a été réalisé sur un pool homogène de chlorhydrate de metformine. Deux essais ont été effectués sur ce pool.

1.3.8.2 Formule de calcul :

$$X(\%) = \frac{(W1 + PE) - W2}{PE} \times 100$$

Avec :

- W1 : poids du creuset vide (g) ;
- W2 : poids du creuset avec l'échantillon après dessiccation en (g) ;
- PE : prise d'essai (g) ;
- X : la perte à la dessiccation (%).

1.3.8.3 Critères d'acceptations :

Le pourcentage de la perte à la dessiccation obtenu doit être inférieur à 0,5%.

1.3.9 Cendres sulfuriques :

1.3.9.1 Principe :

Ce test est réalisé afin de déterminer la teneur de la substance active en matière minérale, il repose sur l'incinération complète de l'échantillon après attaque par l'acide sulfurique. [89]

Il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante. Sauf exception justifiée, la limite de l'essai des cendres sulfuriques est habituellement établie à 0,1 %. La quantité de la substance à examiner doit être telle qu'un résidu correspondant à la limite pèse au moins 1,0 mg ; la masse de la prise d'essai est alors spécifiée avec exactitude. [17]

1.3.9.2 Mode opératoire :

- ✓ Chauffer un creuset de silice pendant 30 min dans un four à moufle à $600\text{ °C} \pm 50\text{ °C}$;
- ✓ Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice ;
- ✓ A l'aide d'une balance analytique peser le creuset vide ;
- ✓ Peser 1 g de chlorhydrate de metformine ;
- ✓ Introduire cette quantité de chlorhydrate de metformine dans le creuset puis peser la ;
- ✓ Humecter la substance à examiner avec 1 ml d'acide sulfurique R et chauffez doucement, à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon ;
- ✓ Après refroidissement, humecter le premier résidu avec 1ml d'acide sulfurique R ;
- ✓ Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches ;
- ✓ Calciner à $600\text{ °C} \pm 50\text{ °C}$ jusqu' à incinération complète du résidu ;
- ✓ Veiller à ce qu'il n'y'ait aucune émission de flammes lors du procédé ;
- ✓ Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur sur du gel de silice, puis peser à nouveau.

Ce test a été réalisé sur un pool homogène de chlorhydrate de metformine. Deux essais ont été effectués sur ce pool.

1.3.9.3 Formule de calcul :

Le taux des cendres sulfurique a été calculé par l'équation suivante :

$$T (\%) = \frac{(W3 - W1) \times 100}{(W2 - W1)}$$

Avec :

- W1 : poids du creuset vide en (g) ;
- W2 : poids du creuset vide avec l'échantillon en(g) ;
- W3 : poids du creuset vide avec l'échantillon après calcination en (g).

1.3.9.4 Critères d'acceptations :

Le taux des cendres sulfuriques doit être $\leq 0,1\%$.

2 Contrôle de la qualité physicochimique au cours de la production :

Le contrôle du produit semi fini a été réalisé au niveau du laboratoire IPC de l'industrie pharmaceutique NOVAPHARM Production, il comprend les tests résumés dans le **Tableau 17** :

Tableau 17 : Différents tests réalisés au cours de la fabrication du Glucophage 1000 mg et leurs références :

Test	Référence de la méthode	Référence des spécifications
Humidité résiduelle	Méthode interne	Méthode interne
Aspect	Méthode interne	Méthode interne
Dimensions des comprimés	Méthode interne	Méthode interne
Masse moyenne	Méthode interne	Méthode interne
Uniformité de masse	Pharmacopée européenne 8 ^e édition (2.9.5)	Pharmacopée européenne 8 ^e édition
Dureté	Pharmacopée européenne 8 ^e édition (2.9.8)	Méthode interne
Désintégration	Pharmacopée européenne 8 ^e édition (2.9.1)	Pharmacopée européenne 8 ^e édition
Friabilité	Pharmacopée européenne 8 ^e édition (2.9.7)	Pharmacopée européenne 8 ^e édition

2.1 Contrôle des granulés :

2.1.1 Taux de l'humidité résiduelle :

2.1.1.1 Principe :

La détermination du taux d'humidité résiduelle consiste à mesurer la teneur d'un échantillon en humidité en utilisant la méthode de la perte à la dessiccation à l'aide d'une balance à infrarouge.

Le taux d'humidité résiduelle est déterminé sur les granulés après l'opération de séchage, de calibration et de lubrification.

Le test permet de confirmer que le taux d'humidité résiduelle se situe à l'intérieur des limites mentionnées dans les spécifications parce que :

- S'il est trop élevé : l'écoulement dans la chambre de compression se fait mal et le Cp colle à la matrice et aux poinçons.
- S'il est trop faible : la cohésion des comprimés est insuffisante, ils sont plus friables et se clivent facilement. [27]

2.1.1.2 Mode opératoire :

- ✓ Prélever 10 g de granulé ;
- ✓ Déposer l'échantillon prélevé sur un plateau en aluminium ;
- ✓ Placer le plateau dans une balance à infrarouge ;
- ✓ Chauffer à 85 °C pendant 5 min ;
- ✓ Lire la teneur en humidité de l'échantillon affichée sur l'appareil.

2.1.1.3 Critères d'acceptation :

La teneur de l'humidité résiduelle de l'échantillon doit être comprise dans l'intervalle suivant : [1,25 – 1,40] %.

2.2 Contrôle des comprimés nus :**2.2.1 Aspect des comprimés nus :****2.2.1.1 Mode opératoire :**

- ✓ Prélever 20 comprimés nus, et vérifier à l'œil nu :
 - La forme de chaque Cp ;
 - La présence ou l'absence de gravure 1000 ;
 - La présence ou l'absence de la barre de sécabilité ;
 - La présence ou l'absence de cassure provoquée par un choc sur chaque comprimé ;
 - La couleur en surface de chaque comprimé.
- ✓ Effectuer cette opération lors du réglage et toutes les 15 minutes.

2.2.1.2 Critères d'acceptation :

Les comprimés nus du Glucophage 1000 mg doivent être blancs, ovales, biconvexes avec une barre de sécabilité sur chaque face et une gravure « 1000 » sur une face.

2.2.2 Dimensions des comprimés nus :**2.2.2.1 Principe :**

La détermination des dimensions des comprimés est un test physique non exigé par la pharmacopée. Il consiste à vérifier l'épaisseur d'un comprimé nu à l'aide d'un pied à coulisse. [27]

2.2.2.2 Mode opératoire :

- ✓ Prélever 6 Cp nus au hasard chaque 15 min ;
- ✓ A l'aide d'un pied à coulisse, déterminer l'épaisseur de chaque comprimé nu ;
- ✓ Noter les résultats obtenus et comparer les aux exigences internes.

2.2.2.3 Critères d'acceptation :

L'épaisseur du comprimé doit satisfaire aux exigences du Glucophage 1000 mg décrites dans la procédure interne : 6,2 mm à 6,6 mm.

2.2.3 Masse moyenne des comprimés nus :

2.2.3.1 Principe :

La masse moyenne consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés nus au cours de la production, cette masse doit rester entre des limites fixées au départ dans les procédures internes. [27]

2.2.3.2 Mode opératoire :

- ✓ Prélever au hasard 20 comprimés du même lot chaque 15 min ;
- ✓ Peser chaque comprimé individuellement et enregistrer la masse ;
- ✓ Calculer la masse moyenne et noter la masse minimale et la masse maximale ;
- ✓ Comparer la valeur de la masse moyenne calculée avec les normes déjà établies.

2.2.3.3 Formule de calcul :

La masse moyenne a été calculée par l'équation suivante :

$$MM = \frac{\sum MI}{20}$$

Avec :

- MM : la masse moyenne des comprimés (mg) ;
- $\sum MI$: l'ensemble des masses individuelles des comprimés (mg).

2.2.3.4 Critères d'acceptation :

La masse moyenne du Glucophage 1000 mg en cours de la production doit se trouver dans les limites de [1060 mg \pm 2,5%] c'est à dire dans l'intervalle [1033,5 -1086,5] mg.

2.2.4 Uniformité de masse des comprimés nus :

2.2.4.1 Principe :

Cet essai consiste à peser le contenu de 20 unités prélevées au hasard et à déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2, au plus, des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui prévu par la pharmacopée européenne, pour la forme correspondante, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage. [18]

Le test d'uniformité de masse permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises, a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cp d'un même lot. [27]

2.2.4.2 Critères d'acceptation :

La masse des comprimés est jugée uniforme si pas plus de deux comprimés s'écartent de la masse moyenne d'un pourcentage de 5 %, et aucun comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 10 %.

2.2.5 Dureté des comprimés nus :

2.2.5.1 Principe :

Le test de la dureté est destiné à déterminer la force nécessaire pour provoquer une rupture des comprimés par écrasement. Il permet de s'assurer qu'ils présentent une résistance mécanique (à la rupture) suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou des étapes de production ultérieures.

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de compression si nécessaire.

L'appareil utilisé est un duromètre constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. [18] [27]

2.2.5.2 Mode opératoire :

- ✓ Prélever 10 Cp au hasard chaque 15 min ;
- ✓ Placer le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure et en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination ;
- ✓ Orienter chaque comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force ;

- ✓ Mesurer la force nécessaire pour provoquer la rupture ;

2.2.5.3 Critères d'acceptation :

La force exercée doit être comprise dans l'intervalle : [30-200] N.

2.2.6 Test de désintégration des comprimés nus :

2.2.6.1 Principe :

Le test de désagrégation mesure le temps nécessaire à la désintégration des comprimés mis en milieu aqueux dans des conditions expérimentales bien définies. Il permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent.

Ce test est réalisé à l'aide d'un délitest. Il consiste à placer les comprimés dans un dispositif approprié « un assemblage de panier contient les tubes en verre » et le mettre en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical : L'ensemble support-panier plonge dans un milieu liquide thermostat 37 ± 2 °C, puis remonte en suivant un rythme constant. [18] [27]

Le choix du délitest utilisé dans la mesure du temps de désintégration est en fonction de la taille des comprimés (**Tableau 18**) :

Tableau 18 : Spécifications du choix de l'appareil de désagrégation des comprimés fixées par la pharmacopée européenne 8^e édition.

Forme pharmaceutique	Taille (mm)	Type d'appareil
Comprimés et gélules	< 18	Appareillage A qui contient 6 tubes en verre
	> 18	Appareillage B qui contient 3 tubes en verre de diamètre plus grand

La désintégration est dite complète lorsqu'il ne reste aucun résidu du comprimé sur la grille, à l'exception des fragments d'enrobage, ou lorsqu'il reste une masse molle n'ayant pas de noyau solide palpable. [18]

2.2.6.2 Conditions opératoires :

- Appareil : délitest de type A ;
- Milieu de désagrégation : l'eau purifiée ;
- Température : 37 ± 2 ;
- Nombre et type de mouvement d'agitation : 30 ± 2 déplacements verticaux (montée et descente) par minute ;
- Temps limite : 15 minutes.

2.2.6.3 Mode opératoire :

- ✓ Prélever 6 comprimés nus au hasard ;
- ✓ Dans chacun des 6 tubes de panier, introduire un Cp puis mettre un disque en plastique sur chaque comprimé ;
- ✓ Plonger le panier dans le vase cylindrique qui contient 1l d'eau purifiée, puis faire fonctionner l'appareil pendant 15 minutes ;
- ✓ À la fin du délai spécifié, retirer le panier de l'eau, et vérifier l'absence des résidus durs.

2.2.6.4 Critères d'acceptation :

Le test de désagrégation est satisfaisant si tous les comprimés sont complètement désintégrés au bout de 15 minutes.

Si 1 ou 2 comprimés sur les 6 comprimés ne sont pas complètement désintégrés, le test doit être répéter sur 12 comprimés supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 comprimés testés sont désintégrés.

2.2.7 Friabilité des comprimés nus :

2.2.7.1 Principe :

Ce test consiste à soumettre les comprimés à des chocs mécaniques puis les peser et calculer la différence de poids avant et après l'essai, afin de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.[97]

Ce test est réalisé à l'aide d'un friabilimètre, il s'agit d'un tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres. [18] [97]

Le nombre de comprimés prélevés pour réaliser ce test a été déterminé par la pharmacopée européenne selon la masse unitaire du comprimé à tester (**Tableau 19**) :

Tableau 19 : Nombre de comprimés à prélever dans la mesure de la friabilité des comprimés fixé par la pharmacopée européenne 8^e édition.

Masse unitaire du Cp	Nombre de Cp prélevés
< 650 mg	Un échantillon de tous les comprimés correspondant à un poids proche de 6,5 g
> 650 mg	10 Cp

2.2.7.2 Mode opératoire :

- ✓ Prélever 10 comprimés nus chaque 30 min ;
- ✓ Peser les 10 comprimés puis les introduire à l'intérieur du tambour ;
- ✓ Régler l'appareil à 100 rotations pendant 4 min ;
- ✓ Après l'arrêt de l'appareil, faire sortir les comprimés et éliminer les poussières libres ;
- ✓ Peser les comprimés à nouveau.

2.2.7.3 Formule de calcul :

Le taux de friabilité a été calculé par la formule suivante :

$$F = \frac{(M_i - M_f)}{M_i} \times 100$$

Avec :

- F : le taux de friabilité (perte en masse) ;
- M_i : la masse initiale ;
- M_f : la masse finale.

2.2.7.4 Critères d'acceptation :

La perte en masse doit être inférieure ou égale à 1%.

3 Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini :

Un contrôle physicochimique et microbiologique rigoureux a été réalisé sur le lot 20048 du Glucophage 1000 mg avant sa libération.

3.1 Contrôle de la qualité physicochimique :

Les différents tests effectués sur le produit fini sont résumés dans le **Tableau 20** :

Tableau 20 : Différents tests réalisés sur le produit fini et leurs références.

Désignation du test	Référence de la méthode	Référence des spécifications
Aspect	Méthode interne	Méthode interne
Identification du PA	Pharmacopée britannique 2019	Pharmacopée britannique 2019
Masse moyenne	Méthode interne	Méthode interne
Uniformité de masse	Pharmacopée européenne 8 ^e édition (2.9.5)	Pharmacopée européenne 8 ^e édition
Test de sécabilité	Pharmacopée européenne 8 ^e édition	Pharmacopée européenne 8 ^e édition
Test de dissolution	USP- 41 /NF 36	USP- 41 /NF 36
Dosage du PA	USP- 41 /NF 36	USP- 41 /NF 36
Dosage des impuretés	Méthode interne	Méthode interne

3.1.1 Aspect :

3.1.1.1 Mode opératoire :

Sur 20 Cp de Glucophage 1000 mg, évaluer visuellement à la lumière du jour :

- La couleur des Cp ;
- La forme des Cp ;
- La présence de la barrette de sécabilité sur les deux faces des Cp ;
- La présence d'une gravure « 1000 » sur une seule face des Cp ;
- La texture de la surface des Cp.

3.1.1.2 Critères d'acceptation :

Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « «1000 » sur une face.

3.1.2 Identification du principe actif par spectroscopie infrarouge :

3.1.2.1 Mode opératoire :

Dans un mortier, broyer finement 20 Cp de Glucophage 1000 mg. Le broyat obtenu a été identifié par spectroscopie IR dans les mêmes conditions opératoires et par les mêmes étapes d'identification de la matière première (**Figure 38**).



Figure 38 : Broyage des comprimés. [102]

3.1.2.2 Critères d'acceptation :

Le spectre infrarouge de l'échantillon doit être identique à celui de la substance de référence SCR de chlorhydrate de metformine.

3.1.3 Masse moyenne :

3.1.3.1 Mode opératoire :

- ✓ Déblastérer 20 comprimés de Glucophage 1000 mg ;
- ✓ Peser chaque comprimé individuellement et enregistrer la masse individuelle ;
- ✓ Calculer la masse moyenne et noter la masse minimale et la masse maximale ;
- ✓ Comparer la valeur de la masse moyenne calculée avec les normes déjà établie.

3.1.3.2 Formule de calcul :

La masse moyenne a été calculée par la formule suivante :

$$MM = \frac{\sum MI}{20}$$

Avec :

- MM : la masse moyenne ;
- MI : la masse individuelle de chaque comprimé.

3.1.3.3 Critères d'acceptation :

La masse moyenne doit être comprise entre 1018 et 1124 mg.

3.1.4 Uniformité de masse :

L'uniformité de masse doit satisfaire aux exigences de la pharmacopée européenne présentées dans le **Tableau 21** :

Tableau 21 : Normes de l'uniformité de masse des comprimés pelliculés et non enrobés selon la pharmacopée européenne 8^e édition

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (MM)	Pourcentage d'écart
Comprimés pelliculés et non enrobés	80 mg ou moins	10 %
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5 %
	250 mg ou plus	5%

3.1.4.1 Critères d'acceptation :

Pas plus de deux comprimés s'écartent de la masse moyenne d'un pourcentage de 5 %, et aucun comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 10 %.

3.1.5 Test de sécabilité :

Le test de sécabilité consiste à vérifier sur un certain nombre de comprimés que les fractions sont de masses à peu près égales, afin de rendre possible l'ajustement de la posologie avec une dose précise. [27]

3.1.5.1 Mode opératoire :

- ✓ Déblisterer 30 comprimés de Glucophage 1000 mg, casser les à la main en demi comprimés (**Figure 39**) ;
- ✓ À partir des fractions obtenues, prendre une quantité de 30 demi-comprimés et jeter le reste ;
- ✓ Peser individuellement chacun des 30 demi-comprimés et calculer la masse moyenne.



Figure 39 : Demi-comprimés du Glucophage 1000 mg. [102]

3.1.5.2 Critères d'acceptation :

Les comprimés satisfont à l'essai si la masse individuelle d'une fraction au plus se situe en dehors des limites de 85 % à 115 % de la masse moyenne.

Les comprimés ne satisfont pas à l'essai si la masse individuelle de plus d'une fraction se situe en dehors de ces limites, ou si la masse individuelle d'une fraction se trouve en dehors de la des limites de 75 % à 125 % de la masse moyenne.

3.1.6 Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV :

3.1.6.1 Préparation des solutions :

Pour la réalisation du dosage du chlorhydrate de metformine dans un produit fini :

- ✓ Préparer deux solutions STD (STD 1 et STD 2), et deux solutions d'essai pour chaque lot. La concentration finale des solutions standards et d'essais préparées est de l'ordre de 10 µg/ml

3.1.6.1.1 Préparation de la solution standard :

- ✓ Peser 100 mg \pm 5 mg de chlorhydrate de metformine SCR à l'aide d'une balance analytique préalablement calibrée ;
- ✓ Dans une fiole jaugée à 100 ml, rajouter à la quantité de la poudre pesée de l'eau purifiée sans atteindre le trait de jauge ;
- ✓ Mettre la fiole dans un bain à ultrasons pendant 5 min à T= 25 °C. Après refroidissement de la solution, ajuster au volume puis homogénéiser manuellement durant 10 min ;
- ✓ Diluer au 1/100^e en rajoutant à 1 ml de la solution de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge d'une autre fiole de 100 ml puis homogénéiser 5 min.

3.1.6.1.2 Préparation de la solution d'essai :

- ✓ Peser 20 comprimés et déterminer leur masse moyenne. Un broyage à l'aide d'un mortier est nécessaire pour obtenir une poudre fine ;
- ✓ Peser l'équivalent de 100 mg de chlorhydrate de metformine calculé par la formule :

$$m = \frac{MM \times 100}{1000}$$

- ✓ Rajouter une quantité d'eau purifiée à la quantité pesée dans une fiole jaugée de 100 ml sans atteindre le trait de jauge ;
- ✓ Mettre la préparation au bain à ultrasons pendant 5 minutes $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la sortie du bain à ultrasons homogénéiser manuellement pendant 10 minutes. Laisser refroidir et ajuster avec le même solvant (**Figure 41**) ;
- ✓ Filtrer la solution à l'aide d'une seringue à laquelle un filtre à seringue de $0.45\text{ }\mu\text{m}$ est placé ;
- ✓ Prendre 1 ml du filtrat à l'aide d'une pipette graduée, le mettre dans une autre fiole de 100 ml et compléter avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge (**Figure 40**).



Figure 40 : Préparation des solutions d'essai. [102]



Figure 41 : Solutions de l'échantillon dans un bain à ultrasons. [102]

3.1.6.2 Conditions opératoires :

- Température : 25 °C ;
- Cellule en quartz 1 cm ; (**Figure 42**)
- Longueur d'onde de détection : 232 nm ;
- Blanc : eau purifiée.

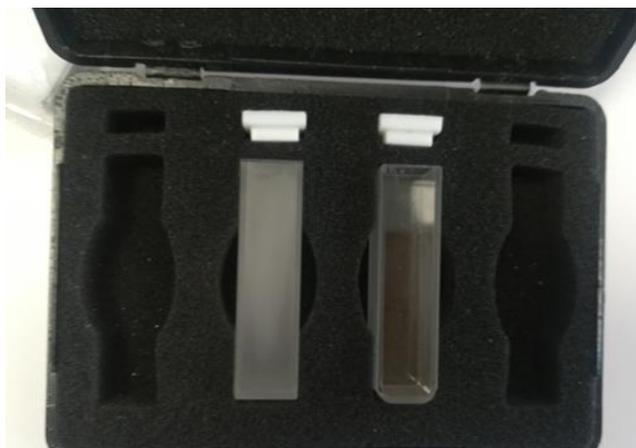


Figure 42 : Cuve en quartz, modèle 10 mm (Fireflysci cuves). [102]

3.1.6.3 Lecture :

La lecture a été faite dans une cellule en quartz qui a la propriété de ne pas absorber dans l'UV.

Tableau 22 : Mode de lecture des échantillons à doser par spectrophotomètre UV-Visible.

Type de lecture	Nombre de lecture
Blanc	1
STD 1	3
STD 2	2
Solution d'essai 1	2
Solution d'essai 2	2
STD 1	2

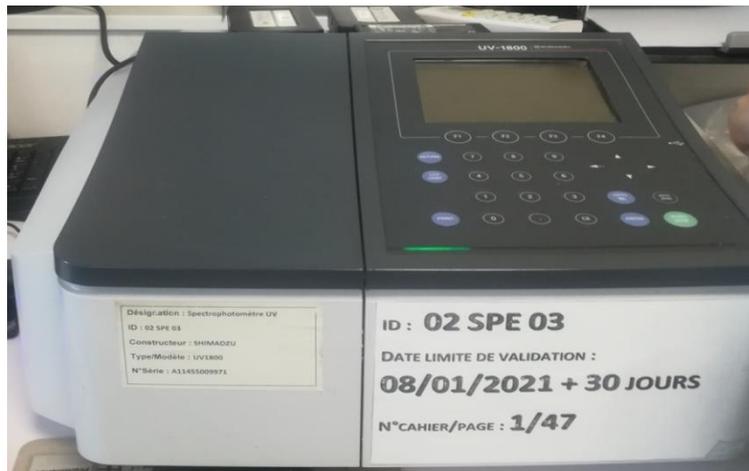


Figure 43 : Spectrophotomètre UV- Visible SHIMADZU, modèle UV-1800. [102]

3.1.6.4 Vérification de la concordance des témoins :

Calculer le facteur de réponse pour chaque solution témoin de la manière suivante :

$$F = \frac{A}{P}$$

Avec :

- F : facteur de réponse ;
- A : absorbance du pic correspondant ;
- P : prise d'essai du témoin (mg).

La concordance des témoins est donnée par le ratio $F1/F2$ des facteurs de réponse pour les deux solutions témoins exprimés en %.

Norme = 99,0 à 101,0 %

Si le ratio des facteurs de réponse diffère de la norme, préparer un troisième témoin avec une nouvelle prise d'essai et éliminer la solution témoin aberrante.

3.1.6.5 Formule de calcul :

Le contenu moyen d'un comprimé en chlorhydrate de metformine a été calculé par la loi suivante :

$$\text{Teneur (mg)} = \frac{At \times Qr \times MM \times T}{Ar \times Qt}$$

Avec :

- At : absorbance de la solution de l'échantillon ;
- Qr : prise d'essai de standard (mg) ;
- MM : masse moyenne des comprimés (mg) ;
- T : titre de chlorhydrate de metformine ;
- Ar : absorbance de la solution du standard ;
- Qt : prise d'essai de l'échantillon (mg).

3.1.6.6 Critères d'acceptation :

Le titre de chlorhydrate de metformine dans le produit fini doit être compris dans l'intervalle suivant : [95-105] %

3.1.7 Test de dissolution :

Le test de dissolution permet de s'assurer de la qualité et des performances des produits pharmaceutiques en estimant la durée de libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif et ceci en utilisant un milieu gastro-intestinal artificiel. [27]

Ce test est réalisé à l'aide d'un dissolutest, il en existe quatre types : l'appareil à paniers, l'appareil à palettes, le cylindre à mouvement alternatif et la cellule à circulation. Le choix de l'appareil de dissolution dépend des caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique considérée. [18]

3.1.7.1 Préparation des solutions :

3.1.7.1.1 Préparation du milieu de dissolution :

- ✓ Dissoudre 136 g de dihydrogenophosphate de potassium (KH_2PO_4) dans 20 l d'eau purifiée ;
- ✓ Ajuster à $\text{pH} = 6,8 \pm 0,05$ avec l'hydroxyde de sodium 1N en agitant à l'aide d'un agitateur magnétique ;
- ✓ Conserver la solution à température ambiante pendant 20 jours.

3.1.7.1.2 Préparation de la solution témoin :

- ✓ Peser puis faire dissoudre $500 \text{ mg} \pm 5$ de chlorhydrate de metformine SCR dans 500 ml du milieu de dissolution ;
- ✓ Mettre la solution dans un bain à ultrasons pendant 10 min ;
- ✓ Faire une dilution 1/100^e dans le même milieu et homogénéiser pendant 5 min.

Deux solutions témoins de la même concentration ont été préparées (STD 1 et STD 2)

3.1.7.2 Conditions opératoires :

- Type d'appareil : dissolutest à panier ;
- Volume du milieu de dissolution : 1000 ml ;
- Température de dissolution : $37.0\text{ °C} \pm 0.5\text{°C}$;
- Vitesse de rotation : 100 ± 4 tr/min ;
- Détection : UV à 218 nm ;
- Temps de prélèvement : 45 min ;
- Cellule en quartz 1 cm ;
- Blanc : milieu de dissolution.



Figure 44 : Paniers cylindriques du dissolutest . [102]

3.1.7.3 Mode opératoire :

Ce test est réalisé par un dissolutest à panier (Figure 45) :

- ✓ Placer 6 comprimés dans les paniers après avoir rempli les récipients avec 1000 ml du milieu de dissolution ;
- ✓ Equilibrer la température du milieu aqueux à $37,5\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$;
- ✓ Effectuer la dissolution des comprimés pendant 45 min avec une vitesse de rotation de 100 ± 4 tr /min ;
- ✓ Après 45 min, prélever 10 ml par une seringue à partir de chaque récipient, puis filtrer sur des filtres de $0,45\text{ }\mu\text{m}$;
- ✓ Diluer au $1/100^{\circ}$ dans le milieu de dissolution, homogénéiser pendant 5 min ;
- ✓ Doser le contenu de chaque échantillon par spectrophotométrie UV-Visible à 218 nm.



Figure 45 : Dissolutest à panier Electrolab, modèle TDT-06T. [102]

3.1.7.4 Lecture :

Tableau 23 : Mode de lecture des solutions de la dissolution par spectrophotomètre UV –Visibles.

Type de lecture	Nombre de lecture
Blanc	1
STD 1	3
STD 2	2
Solution d'essai 1	1
Solution d'essai 2	1
Solution d'essai 3	1
Solution d'essai 4	1
Solution d'essai 5	1
Solution d'essai 6	1
STD 1	2

3.1.7.5 Vérification de la concordance des témoins :

Calculer le facteur de réponse pour chaque solution témoin de la même manière que celle utilisée précédemment (dans l'essai de dosage du principe actif par spectrophotométrie UV-Visible).

Si le ratio des facteurs de réponse diffère de la norme, préparer un troisième témoin avec une nouvelle prise d'essai et éliminer la solution témoin aberrante.

3.1.7.6 Formule de calcul :

Le titre de chlorhydrate de metformine dissous a été calculé comme suit :

$$T(\%) = \frac{Qr \times At \times 1000 \times 100}{\text{Àr} \times 500 \times 1000}$$

Avec :

- T : titre de chlorhydrate de metformine (%) ;
- Qr : prise d'essai de standard (mg) ;
- At : absorbance de la solution de l'échantillon ;
- Àr : absorbance de standard.

3.1.7.7 Critères d'acceptation :

Les résultats sont satisfaisants si les quantités de substance active dissoute à partir des unités de dosage testées sont conformes aux critères décrits dans le **Tableau 24** :

Tableau 24 : Critères d'acceptation du test de dissolution selon l'USP 41/ NF 36.

Le niveau	Nombre de comprimés testés	Critères d'acceptation
1	6	Aucune unité ne doit être $\leq Q + 5\%$
2	12	La moyenne de 12 unités doit être $>Q$ et aucune unité ne doit être $< Q-15\%$
3	24	La moyenne de 24 unités doit être $> Q$. Pas plus de 2 unités $< Q-15\%$ et aucune unité $< Q-25\%$

Avec : Q = 70%

3.1.8 Dosage des substances apparentées :

3.1.8.1 Préparation des solutions :

Le dosage des substances apparentées dans le produit fini à été réalisé par HPLC (Figure 46).

3.1.8.1.1 Préparation de la phase mobile :

- ✓ Peser 102 g de dihydrogénophosphate d'ammonium dans 3000 ml d'eau purifiée, ajuster avec de l'acide phosphorique à $\text{pH} = 3 \pm 0,05$.
- ✓ Filtrer la solution obtenue à travers une membrane filtrante ;
- ✓ Remplir le vial avec 1,5 ml de la solution filtrée.

3.1.8.1.2 Solution essai :

- ✓ Broyer finement 20 Cp ;
- ✓ Dissoudre 530 mg du broyat équivalent à 500 mg de chlorhydrate de metformine dans la phase mobile ;
- ✓ Compléter à 100 ml avec la phase mobile et homogénéiser ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir le vial avec 1,5 ml de cette solution.

3.1.8.1.3 Solution témoin pour la détermination de la cyanoguanidine :

- ✓ Dans une fiole de 200 ml peser 20 mg de cyanoguanidine SCR compléter au volume avec de l'eau purifiée puis homogénéiser. Cette solution peut être conservée pendant 5 jours ;
- ✓ Dans une fiole de 100 ml introduire 1 ml de cette solution et compléter au volume avec de la même phase mobile, homogénéiser pendant 5 min ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir le vial avec 1,5 ml de cette solution.

3.1.8.1.4 Solution témoin pour la détermination des autres impuretés :

- ✓ Dans une fiole de 100 ml, peser 500 mg de chlorhydrate de metformine SCR, dissoudre dans la phase mobile et compléter au volume avec le même solvant puis homogénéiser ;
- ✓ Dans une fiole de 50 ml prélever 1 ml de la solution précédente et compléter au volume avec la phase mobile, homogénéiser pendant 5 min ;
- ✓ Dans une fiole de 20 ml prélever 1 ml de la solution précédente et compléter au volume avec le même solvant ;
- ✓ A l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir le vial avec 1,5 ml de cette solution.

Pour chaque témoin deux essais de la même concentration ont été préparés (STD1 et STD2), ainsi que pour la solution de l'échantillon.

3.1.8.2 Conditions chromatographiques :

- Colonne : 250×4.6 mm , 10 µm ;
- Température de la colonne : ambiante ;
- Débit : 1 ml/minute ;
- Détection : UV à 218 nm ;
- Volume d'injection : 20 µl ;
- Temps d'analyse : environ 35 min ;
- Rinçage de la colonne après utilisation : eau acidifiée a pH=3 ;
- Conditionnement de la colonne pour le stockage : méthanol .



Figure 46 : HPLC SCHIMADZU, modèle Prominence-i LC 2030 plus. [102]

3.1.8.3 Séquence d'injection :

Tableau 25 : Séquence d'injection des différentes solutions lors du dosage des substances apparentées dans le produit fini.

Type d'injection	Nombre d'injection
(Blanc) phase mobile	1
Témoin cyanoguanidine STD 1	6
Témoin cyanoguanidine STD 2	2
Témoin metformine STD 1	2
Témoin metformine STD 2	2
Essai 1	1
Essai 2	1
Témoin metformine STD 1	1
Témoin cyanoguanidine STD 1	1

3.1.8.4 Vérification de la concordance des témoins :

La concordance des témoins est donnée par le ratio des facteurs de réponse pour les deux solutions témoins, exprimé en %.

La concordance des témoins de la cyanoguanidine et de la metformine a été calculée par la formule suivante :

$$F = \frac{S T1}{P E T1} \times \frac{P E T2}{S T2}$$

Avec :

- F : facteur de réponse ;
- S T1 : moyenne des surfaces du pic de standard 1 ;
- S T2 : moyenne des surfaces du pic de standard 2 ;
- P E T1 ; moyenne des prises d'essai de standard 1 (mg) ;
- P E T2 : moyenne des prises d'essai de standard 2 (mg).

Le ratio des facteurs de réponse doit être entre 97 et 103%. S'il diffère de plus de 3% de ces normes, préparer un troisième témoin avec une nouvelle prise d'essai et éliminer la solution témoin aberrante.

3.1.8.5 Formules de calculs :

- La concentration de cyanoguanidine :

$$\frac{Q_{cy} \times A t \times 10000 \times MM}{A_{cy} \times Q t \times 20000 \times T} = \frac{Q_{cy} \times A t \times 0.5}{A_{cy} \times Q t} \times \frac{MM}{T}$$

- La concentration des autres impuretés :

$$\frac{Q_{met} \times A t \times 10000 \times MM}{A_{met} \times Q t \times 100000 \times T} = \frac{Q_{met} \times A t \times 0.1}{A_{met} \times Q t} \times \frac{MM}{T}$$

Avec :

- **Q_{cy}** : prise d'essai de cyanoguanidine utilisée dans la solution témoin ;
- **A_{cy}** : l'air de pic de cyanoguanidine utilisée dans la solution témoin ;
- **Q_t** : prise d'essai de l'échantillon ;
- **A_t** : l'air de pic de l'impureté dans la solution d'essai ;
- **Q_{met}** : prise d'essai du chlorhydrate de metformine utilisée dans la solution témoin ;
- **A_{met}** : l'air de pic du chlorhydrate de metformine utilisée dans la solution témoin ;

- **MM** : masse moyenne des comprimés ;
- **T** : titre du chlorhydrate de metformine dans un comprimé, déterminé lors du dosage UV.

3.1.8.6 Critères d'acceptation :

3.1.8.6.1 Identification des substances apparentées :

Le temps de rétention de :

- Chlorhydrate de metformine : 10-20 min ;
- Cyanoguanidine : 3 min.

3.1.8.6.2 Dosage des substances apparentées :

- Le titre de la cyanoguanidine doit être $\leq 0,02\%$
- Le titre des autres impuretés doit être $\leq 0,1\%$
- Le total des impuretés doit être $\leq 0,5\%$

3.1.8.6.3 Conformité du système chromatographique :

- Le C.V des surfaces des pics du STD 1 de la cyanoguanidine ne doit pas dépasser les 5%. Dans le cas contraire vérifier l'état du chromatographe et recommencer le test ;
- La concordance des témoins est entre 97 % et 103%.
- Le facteur de symétrie doit être compris entre 0,8 et 1,5 ;
- Le nombre de plateaux théorique est ≥ 2000 .

3.2 Contrôle qualité microbiologique :

L'évaluation microbiologique de la qualité des comprimés de Glucophage 1000 mg est réalisée selon les exigences de la pharmacopée européenne 8^e édition, en utilisant la méthode de dénombrement sur plaque :

- ❖ Par ensemencement en profondeur pour le dénombrement de DGAT et DMLT ;
- ❖ Et par étalement sur surface pour la recherche spécifique d'*Escherichia coli*.

La composition des milieux de culture utilisés est figurée dans l'**Annexe IX**.

3.2.1 Conditions opératoires :

Le contrôle microbiologique doit être réalisé dans des conditions visant à éviter la contamination microbienne extrinsèque des échantillons tout en empêchant l'affection des micro-organismes susceptibles d'être mis en évidence.

- Stériliser le matériel utilisé dans l'autoclave ;
- Travailler devant un bec bunsen ;
- Désinfecter le plan de travail ainsi que les blisters des échantillons par l'alcool éthylique à 70° ;
- Tester la fertilité des milieux de culture en ensemençant des volumes précis (une charge bactérienne ≤ 100 UFC/ml) des souches bactériennes de référence pour chaque milieu utilisé.

3.2.2 Mode opératoire :

3.2.2.1 Préparation de l'échantillon à analyser :

- ✓ Essuyer le côté aluminium imprimé du blister avec de l'alcool éthylique à 70° ;
- ✓ Deblistérer 10 Cp de Glucophage 1000 mg, puis broyer les dans un mortier stérile ;
- ✓ Dans un flacon en verre, dissoudre 10 g du mélange à contrôler dans 100 ml de la solution tampon peptoneé au chlorure de sodium pH = 7,
- ✓ Agiter le mélange pour obtenir la solution mère.

3.2.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) :

- ✓ Agiter le flacon contenant la solution mère ;
- ✓ A l'aide d'une pipette stérile, transférer 1 ml de la solution mère dans deux boites de pétri de 90 mm de diamètre ;
- ✓ Couler environ 15 à 20 ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfiée à 45°C ;
- ✓ Incuber ces boites à une température de 32.5 ± 2.5 °C pendant 3-5 jours ;
- ✓ Préparer une boite témoin contenant uniquement le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour le test de stérilité ;
- ✓ Compter le nombre de colonies apparues dans les boites après l'incubation, puis exprimer les résultats en UFC/g ou ml, en utilisant la formule suivante :

$$\text{UFC/ g ou ml} = \frac{\sum \text{colonies}}{V \times n \times d}$$

Avec :

- UFC : unité formatrice de colonies ;
- V : volume prélevé (ml) ;
- n : nombre de boites de pétri utilisées ;
- d : la dilution.

3.2.2.3 Dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT) :

- ✓ Agiter puis transférer 1 ml de la solution mère dans deux boites de pétri de 90 mm de diamètre ;
- ✓ Couler environ 15 à 20 ml de la gélose sabouraud - dextrose liquéfiée à 45°C ;

- ✓ Incuber les boîtes à une température de 22.5 ± 2.5 °C pendant 5-7 jours ;
- ✓ Préparer une boîte témoin contenant uniquement le milieu de la gélose sabouraud - dextrose pour le test de stérilité ;
- ✓ Compter le nombre de colonies apparues dans les boîtes après l'incubation, puis exprimer les résultats en UFC/g ou ml, en utilisant la formule déjà citée.

3.2.2.4 Recherche des germes spécifiques *Escherichia coli* :

➤ Enrichissement :

- ✓ Introduire 10 ml de la solution mère dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja ;
- ✓ Homogénéiser et incuber à $32,2 \pm 2,5$ °C pendant 18 à 24h ;
- ✓ Après la première incubation, agiter le récipient puis transférer 1 ml de son contenu dans 100 ml du milieu liquide Mac Conkey à l'aide d'une pipette pasteur ;
- ✓ Incuber à 43 ± 1 °C pendant 24 h ;
- ✓ S'il y'a absence de trouble ou de changement de couleur, le test est négatif. Un virage de couleur avec trouble de la solution indique la présence possible d'*Escherichia Coli*.

➤ Isolement :

- ✓ Après agitation du flacon, prélever une goutte du bouillon à l'aide d'une pipette pasteur ;
- ✓ Repiquer la goutte prélevée sur le milieu gélosé de Mac Conkey, préalablement coulé en boîtes de pétri de 90 mm ;
- ✓ Incuber à $32,5 \pm 2,5$ °C pendant 18 à 72 h.

3.2.3 Critères d'acceptation :

Les concentrations limites des micro-organismes qui peuvent être présents dans les formes pharmaceutiques administrées par voie orale ont été fixées par la pharmacopée européenne 8^e édition dans le tableau suivant :

Tableau 26 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques administrées par voie orale fixés par la pharmacopée européenne 8^e édition.

Voie d'administration	DGAT (UFC / g)	DMLT (UFC / g)	<i>Escherichia coli</i> (/ g)
Préparations solides administrées par voie orale	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	Absence

III. Résultats et discussion

1 Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique des matières premières :

1.1 Contrôle des excipients :

Les résultats du contrôle des différents excipients ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 8^e édition et aux normes internes. L'ensemble des résultats est présenté dans l'**Annexe V**.

1.2 Contrôle des articles de conditionnement :

1.2.1 Articles de conditionnement primaire :

Les résultats du contrôle du PVC 250 et de l'aluminium imprimé sont résumés dans le **Tableau 27** et le **Tableau 28** respectivement :

1.2.1.1 PVC 250 transparent :

Tableau 27 : Résultats du contrôle du PVC 250.

Paramètre de contrôle	Résultats obtenus	Spécifications
L'aspect	Conforme	PVC transparent, aucun défaut apparent
L'identification	Conforme	Le spectre doit être identique à celui du spectre de référence
L'épaisseur	253,5 µm	250 µm ± 5 %
L'odeur	Inodore	Inodore / odeur du plastique
Le grammage	329,6 g/m ²	318,3 g/m ² - 362,32 g/m ²
Laize bobine	113 mm	113 mm ± 1 mm
Type mandarin	Conforme	En plastique
Diamètre inférieur du mandarin	76 m	1m ± 1 mm

1.2.1.2 L'aluminium imprimé :

Tableau 28 : Résultats du contrôle de l'aluminium imprimé.

Paramètre de contrôle	Résultats obtenus	Spécifications
L'aspect	Conforme	Le test et les couleurs doivent être lisibles et conformes au BAT
Identification	Conforme	Le spectre doit être identique au spectre de référence
Adhérence à l'impression	Conforme	L'impression doit rester en totalité sur l'aluminium
Test au froissement	Conforme	Les ancras ne doivent pas s'écailler
Grammage	61,4 g / m ²	58,4 - 65,2 g / m ²
Laize bobine	111 mm	111,0 mm ± 1 mm
Type mandrin	En plastique	En plastique ou en carton
Diamètre intérieur du mandrin	76 mm	76 mm ± 1mm
Épaisseur	20 µm	20 µm

1.2.2 Articles de conditionnement secondaire :

1.2.2.1 L'étui :

Les résultats du contrôle de l'étui sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 29 : Résultats du contrôle de l'étui.

Paramètre de contrôle	Résultats obtenus	Spécifications
Dimensions intérieures	Conforme	71 × 28 × 108 mm
Grammage	312 g/m ²	300 g/m ² ± 10 %
Conformité de l'impression et des couleurs	Identiques aux couleurs du BAT	Noir, 186C, 286C, 1235C, 300C
Vérification des plis ou traits de rainage	Conforme	Satisfaisant
Vérification des informations relatives au médicament qui figurent sur l'étui	Identiques aux informations figurées sur le BAT	Conforme au BAT et au produit fabriqué

1.2.2.2 Notice :

La **Figure 47** montre l'aspect de la notice pliée du Glucophage 1000 mg. La totalité de la notice est présentée dans l'**Annexe XIII**.



Figure 47 : Notice du Glucophage 1000 mg pliée. [102]

Le **Tableau 30** résume les résultats du contrôle de la notice obtenus.

Tableau 30 : Résultats du contrôle de la notice.

Paramètre de contrôle	Résultats obtenus	Spécifications
Dimensions de la notice	Conforme	180 mm × 260 mm
Grammage (g/m²)	55,5 g/m ²	54 - 66 g/m ²
Nombre de pli	Conforme	8 plis
Largeur de pli	3,4 cm	De 3 cm à 3.5 cm
Texte et graphisme	Conforme au BAT	Conforme au BAT
Couleur	Conforme au BAT	Conforme au BAT

1.2.2.3 Vignette :

L'aspect de la vignette du Glucophage 1000 mg analysée est présenté dans la **Figure 48**.

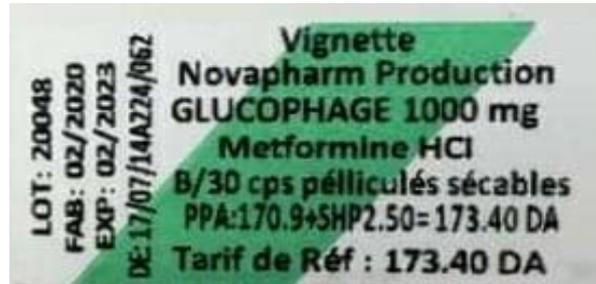


Figure 48 : Vignette de Glucophage 1000 mg. [102]

Les résultats du contrôle de la vignette du Glucophage 1000 mg ainsi que le l'ensemble des prix figurants sur elle sont résumés dans le **Tableau 31** et le **Tableau 32** respectivement :

Tableau 31 : Résultats du contrôle de la vignette du Glucophage 1000 mg.

Paramètre de contrôle	Résultats
Producteur	NOVAPHARM Production
DCI	Metformine chlorhydrate
Spécialité	Glucophage 1000 mg
N° d'enregistrement	17/07/14A 224/062
Présentation	Boite de 30 comprimés pelliculés
Couleur de la bande vignette	Verte
Date de fabrication	Février 2020
Date de péremption	Février 2023

Tableau 32 : Prix figurants sur la vignette du Glucophage 1000 mg.

Prix déposé (DA)	
Eléments	Valeurs
Prix de vente officine TTC	170,90 DA
SHP	2.50 DA
Prix de vente public PPA	173,40 DA
Tarif de référence	173,40 DA

Tous les résultats obtenus se trouvent dans l'intervalle des normes exigées par les procédures internes de l'unité pharmaceutique NOVAPHARM Production, ce qui affirme que les articles de conditionnement sont de bonne qualité.

1.3 Contrôle du principe actif :

1.3.1 Aspect :

L'examen à l'œil nu a révélé des cristaux blancs. (Figure 49).



Figure 49 : Aspect du chlorhydrate de metformine. [102]

Nous concluons donc que ce résultat est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne 8^e édition.

1.3.2 Test de solubilité :

La figure 50 montre que le chlorhydrate de metformine était librement soluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'éthanol 96 % et insoluble dans l'acétone.



Figure 50 : Etude de la solubilité du chlorhydrate de metformine dans l'eau, l'éthanol 96% et l'acétone. [102]

Le résultat obtenu est conforme aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8^e édition.

1.3.3 Identification du chlorhydrate de metformine :

1.3.3.1 Identification par spectroscopie infrarouge :

Le logiciel LAB solution permet de convertir le signal transmis en spectre infrarouge qui représente la transmittance (T%) de chlorhydrate de metformine en fonction du nombre d'onde (cm).

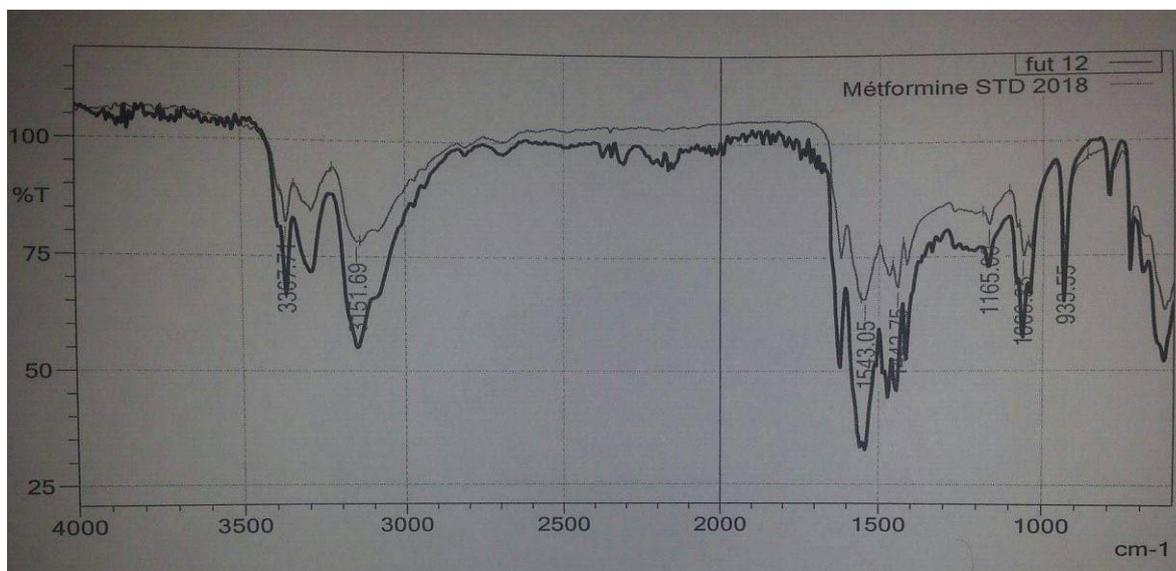


Figure 51 : Spectre IR de chlorhydrate de metformine contenu dans le fut 12.

La comparaison du spectre de chlorhydrate de metformine obtenu par infrarouge avec le spectre de la substance de référence SCR, montre une superposition des deux spectres en révélant les pics caractéristiques du chlorhydrate de metformine. **(Figure 51)**

La corrélation entre les bandes d'absorption obtenues et les groupements fonctionnels dans le moyen IR a été résumé dans le tableau suivant :

Tableau 33 : Résultats de la corrélation entre les bandes d'absorption obtenues et les groupements fonctionnels dans le moyen IR.

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison / groupement	Type de vibration
3367,71	N-H et NH ₂ primaire	Vibration d'élongation
3151,69	N-H de groupement amine secondaire	Vibration d'élongation
1543,05 1620,00	C=N	Vibration d'élongation
1442,75	C-H	Vibration de déformation dans le plan
1165,00 1060,00 933,55	C-N	Vibration d'élongation
740,00	N-H	Vibration de déformation hors le plan

1.3.3.2 Identification par la réaction des chlorures :

Après l'ajout de l'ammoniaque, le précipité formé a été facilement dissous (**Figure 52**), ce qui confirme que la metformine se présente sous forme d'un sel de chlorhydrate.

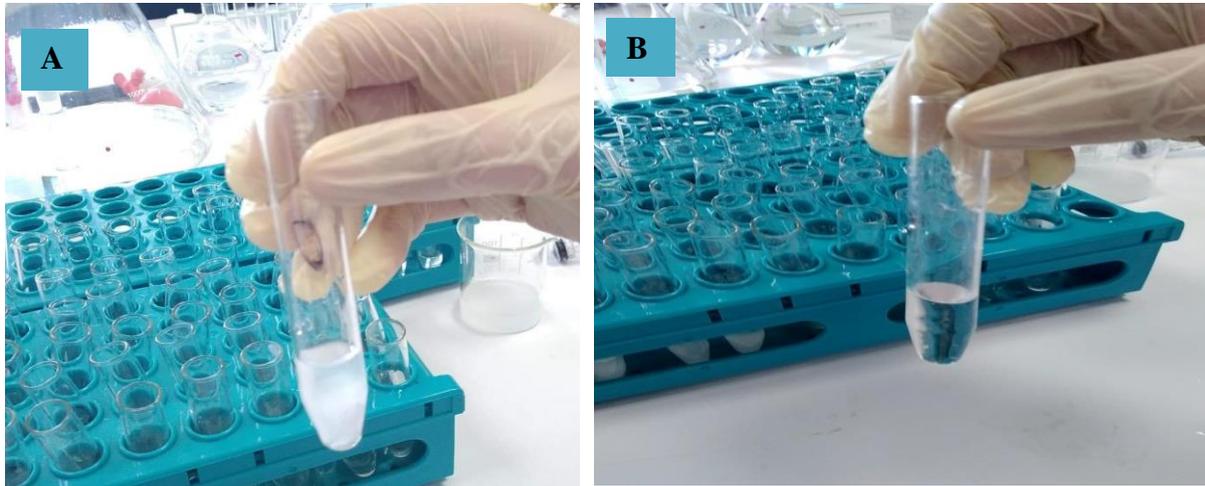


Figure 52 : Résultat d'identification par la réaction des chlorures ; A) précipité de chlorhydrate de metformine. B) Dissolution du précipité après l'addition de l'ammoniaque. [102]

Les résultats de la spectroscopie IR et du test des chlorures confirment l'identité du chlorhydrate de metformine utilisé.

1.3.4 Dosage du chlorhydrate de metformine :

Le résultat du titrage de l'acide perchlorique est résumé dans le **Tableau 34** :

Tableau 34 : Résultats du titrage d'acide perchlorique par le potassium phtalate monobasique.

	Essai 1	Essai 2
PE (mg)	170,0	170,0
V (ml)	6,373	6,449
t	1,306	1,291
t_{moy}	1,299	

➤ **Application numérique :**

$$t_1 = \frac{170}{20,42 \times 6,373} = 1,306$$

Le titre de l'acide perchlorique utilisé pour titrer le chlorhydrate de metformine est :
 $t_{\text{moy}} = 1.299$

Le résultat du titrage de chlorhydrate de metformine est résumé dans le **Tableau 35** :

Tableau 35 : Résultats du titrage potentiométrique des 9 pools de chlorhydrate de metformine.

Essais	PE (mg)	(V-Vb) (ml)	T%
E1	100,0	4,586	98,750
E2	100,0	4,605	99,159
E3	100,0	4,644	99,999
E4	100,4	4,706	100,93
E5	100,5	4,672	100,101
E6	100,1	4,616	99,296
E7	100,1	4,622	99,425
E8	100,3	4,672	100,300
E9	100,3	4,685	100,579
$T_{\text{moy}} = \sum T\% / 9$ $T_{\text{moy}} = 99,838\%$			

➤ **Application numérique :**

$$T1\% = \frac{4,586 \times 16,56 \times 1,299 \times 100}{99,9} = 98,750$$

Le titre du chlorhydrate de metformine était égal à 99,83%, cette valeur est comprise dans l'intervalle de la norme exigée par la pharmacopée européenne 8^e édition : [85,5 - 101] %.

1.3.5 Aspect de la solution « S » :

- La solution « S » avait le même aspect que celui de l'eau purifiée donc elle est incolore (**Figure 53**).
- La limpidité de la solution « S » correspondait à celle de l'eau purifiée donc elle est limpide. Ce qui est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne 8^e édition.



Figure 53 : Aspect de la solution « S ». [102]

1.3.6 Dosage des substances apparentées :

Le chromatogramme de la phase mobile montré dans la **Figure 54** a révélé l'apparition de 4 pics à un temps de rétention de 3,05 min, 3,242 min, 3,369 min, et à 3,471 min.

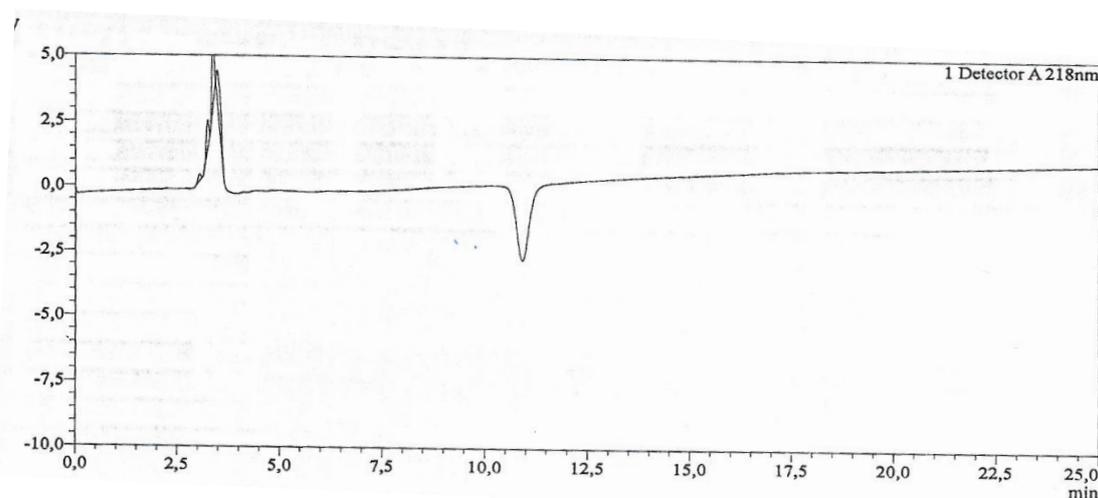
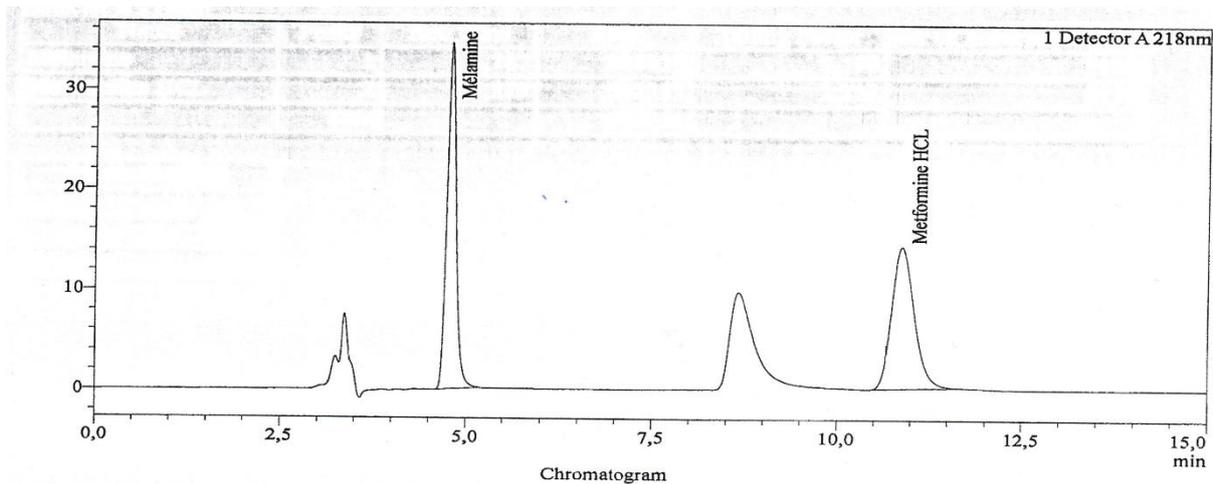


Figure 54 : Chromatogramme de la phase mobile utilisée lors du dosage des substances apparentées dans le PA.

1.3.6.1 Conformité de système :

Le chromatogramme de la solution de résolution présenté dans la **Figure 55** a montré l'apparition des pics correspondant à la phase mobile, le pic de la mélamine à un temps de rétention de 4,787 min et le pic de chlorhydrate de metformine à 10,879 min.

La résolution entre le pic de chlorhydrate de metformine et le pic de mélamine était 15,647.



Peak Table

Name	Peak#	Ret. Time	Area	Tailing Factor	Number of Theoretical Plates
Mélamine	1	4,787	303036	1,198	7122
Metformine HCL	2	10,879	302085	1,227	6174
Total			605121		

Resolution(EP)
15,647

Figure 55 : Chromatogramme de la résolution entre le chlorhydrate de metformine et la mélamine.

L'analyse des pics chromatographiques obtenus après les 6 injections de la solution témoin de cyanoguanidine a révélé la présence d'un seul pic à 3,615 min correspond à la cyanoguanidine.

Ces chromatogrammes ont montré la répétabilité des résultats. (**Figure 56**)

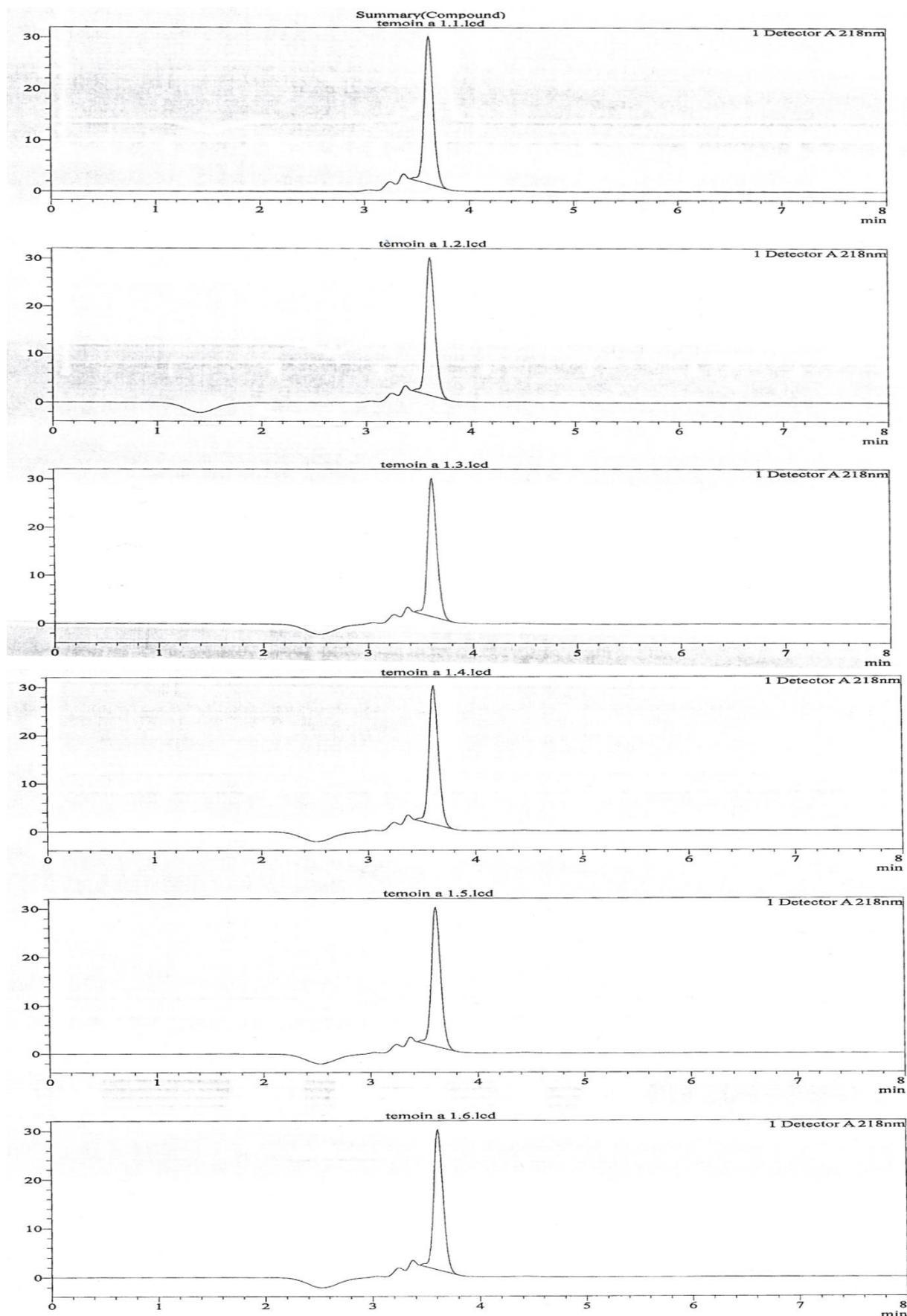


Figure 56 : Chromatogrammes des 6 injections de la solution témoin de cyanoguanidine utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le PA.

Les résultats des surfaces des pics de la solution témoin de cyanoguanidine ainsi que les paramètres nécessaires à l'évaluation de la conformité du système chromatographique utilisé sont résumés dans le **Tableau 36** :

Tableau 36 : Paramètres chromatographiques de la solution témoin de cyanoguanidine utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le chlorhydrate de metformine.

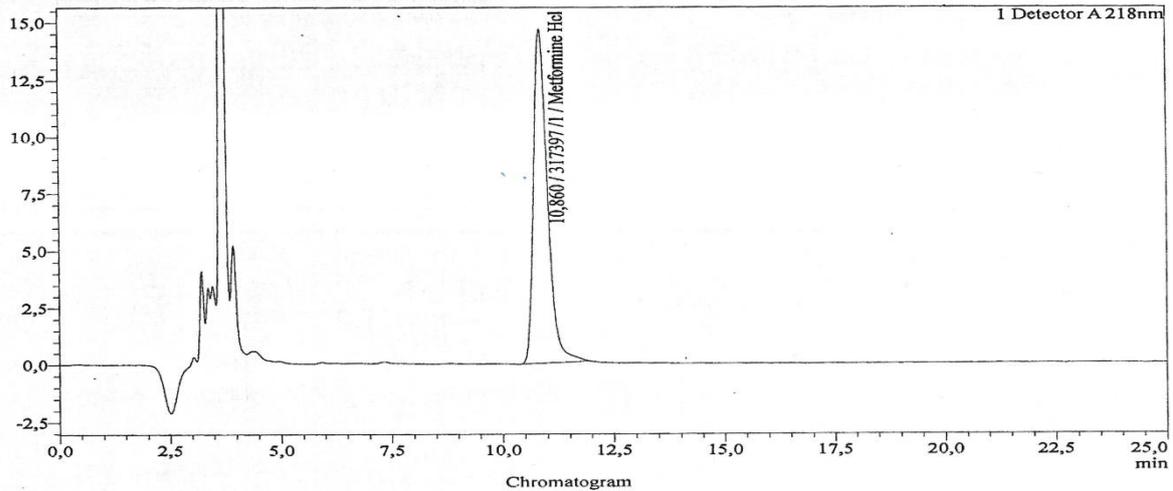
Solution témoin de cyanoguanidine				
Ordre d'injection	Surface	t _R (min)	Facteur de symétrie As	Nombre de plateaux théoriques
1	175796	3.615	1,124	7001
2	175890	3.615	1,124	7017
3	175815	3.615	1,117	7017
4	175915	3.615	1,120	7015
5	175903	3.615	1,123	7020
6	175816	3.615	1,119	7011
Moyenne	175856	3.615	1,121	7014
Ecart type	52.40	0.00	0,00	0,00
RSD/CV	0.0	0.0	0,00	0,00

- La résolution entre le pic de chlorhydrate de metformine et le pic de mélamine était supérieur à 10.
- Le C.V des injections de la solution témoin de cyanoguanidine était inférieure à 5% ;
- Le facteur de symétrie était compris entre 0,8 et 1,5 ;
- Le nombre de plateaux théorique était ≥ 2000 .
De ce fait le système d'HPLC utilisé pour doser les substances apparentées dans le principe actif est jugé conforme.

1.3.6.2 Identification et dosage des substances apparentées :

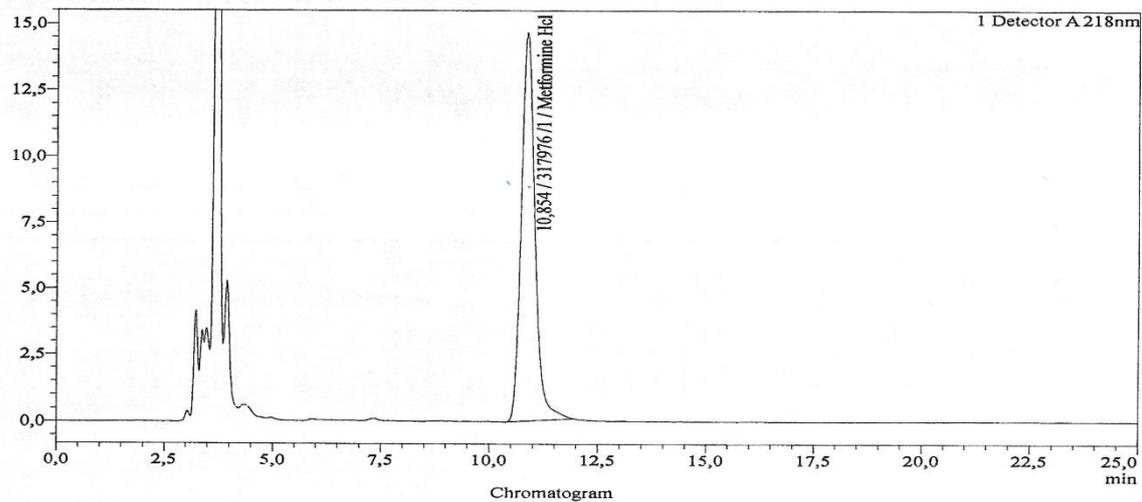
Les chromatogrammes des deux injections de l'échantillon examiné ont enregistré :

- La présence des pics dus à la phase mobile. Ces pics ont été exclus ;
- La présence de pic du chlorhydrate de metformine apparu à un temps de rétention de 10,854 min.
- L'absence totale des pics des impuretés. (**Figure 57**)



Peak Table

Detector A 218nm						
Name	Peak#	Ret. Time	Area	Tailing Factor	f Theoretical	Resolution(EP)
Metformine Hcl	1	10,860	317397	1,277	6239	--
Total			317397			



Peak Table

Detector A 218nm						
Name	Peak#	Ret. Time	Area	Tailing Factor	f Theoretical	Resolution(EP)
Metformine Hcl	1	10,854	317976	1,285	6225	--
Total			317976			

Figure 57: Chromatogrammes de l'échantillon de chlorhydrate de metformine.

L'absence des pics des impuretés organiques indique que la concentration des impuretés présentes dans le chlorhydrate de metformine est de 0,00% (**Tableau 37**), qui est conforme à la norme exigée par la pharmacopée européenne 8^e édition ($\leq 0,20\%$) ce qui confirme que notre principe actif est de bonne qualité.

Tableau 37: Résultats du dosage de la cyanoguanidine et des autres impuretés dans le chlorhydrate de metformine.

	Impureté A Cyanoguanidine	Impureté 1	Impureté 2	Impureté 3	Impureté 4
Surface essai 1	0	0	0	0	0
Surface essai 2	0	0	0	0	0
Pic principal de la solution (b)	/	317686.5	317686.5	317686.5	317686.5
Surface du STD de la cyanoguanidine	175856	/	/	/	/
Titres en %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Impuretés totales	0,00				
Normes	≤ 0,02%	≤ 0,05%			
	≤ 0,20%				

1.3.7 Métaux lourds :

- La solution témoin comparée à la solution à blanc a montré une légère coloration brune ;
- La solution échantillon a présenté une coloration brune moins intense que celle de la solution témoin, ce qui confirme que la concentration des métaux lourds dans le chlorhydrate de metformine est inférieure à 1 ppm. Ce qui a été exigé par la pharmacopée européenne 8^e édition.

1.3.8 Perte à la dessiccation :

Les résultats de la perte à la dessiccation du chlorhydrate de metformine sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 38 : Résultats de la perte à la dessiccation de chlorhydrate de metformine.

	Essai 1	Essai 2
PE (g)	1,0109	1,0090
W1 (g)	7,3449	7,2846.
W2 (g)	8,3548	8,2931
X (%)	0,098	0,049
X _{moy} (%)	0,0735	
Normes	≤ 0,5%	

➤ **Application numérique :**

$$X1(\%) = \frac{(1,0109 + 7,3449) - 8,3548}{1,0109} \times 100 = 0,098$$

Le pourcentage de la perte à la dessiccation obtenu était égal à 0,0735 (**Tableau 38**) ; cette valeur est conforme à la norme exigée par la pharmacopée européenne 8^e édition ($X \leq 0,5\%$)

1.3.9 Cendres sulfuriques :

Le résultat des cendres sulfuriques du chlorhydrate de metformine est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 39 : Résultats des cendres sulfuriques de chlorhydrate de metformine.

	Essai 1	Essai 2
W1 (g)	59,5891	50,1908
W2 (g)	60,5938	51,1950
W3 (g)	59,5892	50,1909
T (%)	0,0099	0,0099
T_{moy} (%)	0,01	
Normes	≤ 0,1%	

➤ **Application numérique :**

$$T1(\%) = \frac{(59,5892 - 59,5891) \times 100}{(60,5938 - 59,5891)} = 0,0099$$

Le pourcentage des cendres sulfuriques obtenu était égal à 0,01% (**Tableau 39**), cette valeur est conforme à la norme exigée par la pharmacopée européenne 8^e édition ($\leq 0,1\%$).

2 Contrôle de la qualité physicochimique au cours de la production :

2.1 Contrôle des granulés :

2.1.1 Contrôle de l'humidité résiduelle :

Les résultats de l'humidité résiduelle sont résumés dans le **Tableau 40** :

Tableau 40 : Résultats de l'humidité résiduelle des granulés du Glucophage 1000 mg

	Après séchage	Après calibration	Après lubrification	Normes
Taux de l'humidité résiduelle	1,30	1,28	1,30	1,25 – 1,40 %.

Ces résultats sont conformes aux spécifications établies dans les procédures internes de l'unité NOVAPHARM Production.

2.2 Contrôle des comprimés nus :

2.2.1 Aspect :

L'examen visuel a révélé des comprimés blancs, ovales, biconvexes avec une barre de sécabilité sur chaque face et une gravure « 1000 » sur une face. (**Figure 58**)



Figure 58 : Aspect des comprimés nus de Glucophage 1000 mg. [102]

2.2.2 Dimensions :

Selon le **Tableau 41**, les résultats obtenus montrent que l'épaisseur des comprimés nus est conforme aux normes établies en interne.

Tableau 41 : Résultats des dimensions des comprimés nus du Glucophage 1000 mg.

Numéro de comprimé	L'épaisseur (mm)	Normes
01	6,30	6,2 -6,6 mm
02	6,20	
03	6,37	
04	6,20	
05	6,40	
06	6,25	

2.2.3 Masse moyenne :

Les masses individuelles ainsi que la masse moyenne des comprimés nus sont résumées dans le **Tableau 42** :

Tableau 42 : Résultats de la masse moyenne de 20 comprimés nus du Glucophage 1000 mg.

Numéro de comprimé	Masse individuelle (mg)
01	1064,50
02	1060,30
03	1058,70
04	1062,70
05	1060,30
06	1058,10
07	1057,10
08	1061,00
09	1058,70
10	1058,50
11	1059,90
12	1073,50
13	1056,10
14	1070,30
15	1057,10
16	1065,50
17	1076,40
18	1061,90
19	1077,10
20	1069,10
Masse moyenne	1063,34
Normes	1033,5 mg - 1086,5 mg

Les comprimés nus contrôlés satisfont à l'essai de la masse moyenne et sont jugés conformes.

2.2.4 Uniformité de masse :

Selon les résultats de la pesée présentés dans le **Tableau 43**, aucun comprimé nu ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 5 % ni d'un pourcentage de 10 %, ce qui affirme que les comprimés nus satisfont à l'essai de l'uniformité de masse.

Tableau 43 : Résultats de l'uniformité de masse des comprimés nus.

	Masse moyenne (mg)	Masse MAX (mg)	Masse MIN (mg)	MM +5 % (mg)	MM -5 % (mg)	MM +10 % (mg)	MM -10 % (mg)
Résultats obtenus	1063,34	1077,10	1060,30	1116,51	1010,17	1169,67	957,01

2.2.5 Dureté :

Les résultats de test de la dureté des comprimés nus sont résumés dans le **Tableau 44** :

Tableau 44 : Résultats des valeurs des forces exercées sur les comprimés nus du Glucophage 1000 mg.

Numéro de Cp	La valeur de la force (N)	La moyenne des forces	Normes
01	84,90	99,53 N	30-200 N
02	98,90		
03	122,40		
04	96,20		
05	109,00		
06	92,10		
07	83,30		
08	90,90		
09	105,90		
10	111,70		

La force moyenne de la rupture des comprimés de chlorhydrate de metformine était égale à 99,53 N, cette valeur fait partie de l'intervalle [30-200] N établie dans les procédures internes. Ce qui assure la conformité du lot étudié.

2.2.6 Test de désagrégation :

Les résultats représentés dans le **Tableau 45** ont montré que le temps de désagrégation des 6 comprimés analysés est inférieur à 15 min ce qui entraîne la libération du principe actif dans un temps acceptable.

Tableau 45 : Résultats de l'essai de désagrégation des comprimés nus de Glucophage 1000 mg

Numéro de comprimé	Temps de désagrégation (min)	Normes
01	8	≤ 15 min
02	8	
03	8	
04	8	
05	8	
06	8	

2.2.7 Friabilité :

Selon le résultat montré dans le **Tableau 46**, La perte de masse des 10 comprimés nus contrôlés était égale à 0,32 %, cette valeur est inférieure à 1%, donc l'essai de friabilité est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne 8^e édition.

Tableau 46 : Résultats de la friabilité des comprimés nus.

	Mi (g)	Mf (g)	F	Normes
Résultats	10,599	10,565	0,32 %	≤ 1%

➤ Application numérique :

$$F = \frac{(10,599 - 10,565)}{10,599} \times 100 = 0,32$$

3 Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini :

3.1 Contrôle de la qualité physicochimique :

3.1.1 Aspect :

Le Glucophage 1000 mg se présente sous forme de comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec une barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face. (Figure 59)



Figure 59: Aspect des comprimés pelliculés de Glucophage 1000 mg. [102]

Les 20 comprimés de chlorhydrate de metformine observés au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. On peut conclure donc que le lot de chlorhydrate de metformine contrôlé ne présente pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu.

3.1.2 Identification par spectroscopie infrarouge :

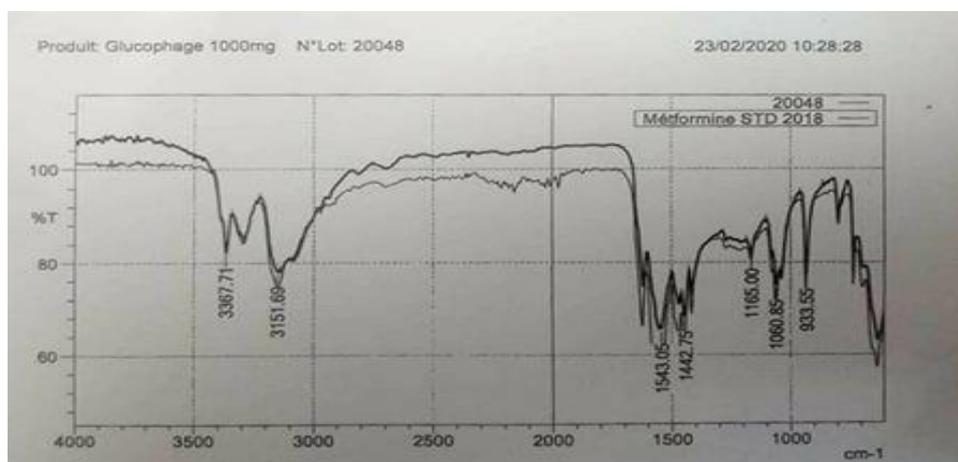


Figure 60 : Spectre IR du chlorhydrate de metformine contenu dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.

La comparaison du spectre du chlorhydrate de metformine obtenu par infrarouge avec le spectre de la substance de référence SCR, montre une superposition des deux spectres en révélant les pics caractéristiques de chlorhydrate de metformine ; ce qui confirme que les comprimés identifiés contiennent vraiment le chlorhydrate de metformine. (**Figure 60**)

3.1.3 Masse moyenne :

Les masses individuelles ainsi que la masse moyenne des comprimés du Glucophage 1000 mg sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 47 : Résultats de la masse moyenne de 20 Cp de Glucophage 1000 mg.

Numéro de comprimé	Masse individuelle MI (mg)
01	1071 ,20
02	1073 ,10
03	1077 ,10
04	1093 ,20
05	1095 ,60
06	1071 ,80
07	1065 ,10
08	1069 ,70
09	1072 ,60
10	1062 ,60
11	1078 ,40
12	1062 ,70
13	1088 ,10
14	1061 ,40
15	1082 ,40
16	1096 ,40
17	1070 ,60
18	1073 ,60
19	1077 ,90
20	1063 ,40
Masse moyenne	1075 ,65
Normes	1018 -1124 mg

La masse moyenne obtenue est de la valeur de : 1075,65 mg, cette valeur est conforme aux normes qui exigent un intervalle de [1018 -1124] mg.

3.1.4 Uniformité de masse :

Selon les résultats de la pesée montrés dans le **Tableau 48**, aucun comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 5 % et aucun comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 10 % donc notre comprimé répond aux exigences du test d'uniformité de masse.

Tableau 48 : Résultats de l'uniformité de masse des comprimés de Glucophage 1000 mg.

MM (mg)	Masse MAX (mg)	Masse MIN (mg)	MM +5 % (mg)	MM -5 % (mg)	MM +10 % (mg)	MM -10 % (mg)
1075,65	1096,40	1061,40	1129,43	1021,87	1183,22	968,09

3.1.5 Test de sécabilité :

Les masses individuelles des demi-comprimés de Glucophage 1000 mg ainsi que les résultats du test de sécabilité sont résumés dans le **Tableau 49** et le **Tableau 50** successivement :

Tableau 49 : Résultats des masses individuelles des demi-comprimés de Glucophage 1000 mg.

Nombre de demi-comprimés	La masse individuelle (mg)
01	546,40
02	515,90
03	538,50
04	549,40
05	562,40
06	520,20
07	532,60
08	539,40
09	542,50
10	518,90
11	539,50
12	544,00
13	536,80
14	532,20
15	540,50
16	532,60
17	528,80
18	566,40
19	539,20
20	532,50
21	526,80
22	545,40
23	538,80
24	538,90
25	534,40
26	536,90
27	531,80
28	534,30
29	544,50
30	532,50

Tableau 50 : Résultats du test de sécabilité des comprimés du Glucophage 1000 mg.

Masse moyenne (mg)	Masse MAX (mg)	Masse MIN (mg)	MM +15 % (mg)	MM -15 % (mg)	MM +25 % (mg)	MM -25 % (mg)
537,38	566,40	515,90	617,99	456,77	671,73	403,04

Selon les résultats de la pesée aucun demi-comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 15 % ni d'un pourcentage de 25 %. Ces résultats sont conformes aux normes du test de sécabilité.

3.1.6 Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV- Visible :

Les **Tableau 51 et 52** représentent les absorbances des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage de principe actif dans le produit fini et les résultats de calcul de leur facteur de réponse respectivement.

Tableau 51 : Résultats du dosage des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage de principe actif dans le Glucophage 1000 mg.

N°	Absorbance témoins	Moyenne	Ecart type	RSD %
STD 1-1	0,7943	0,7934	0,00	0,11
STD 1-2	0,7933			
STD 1-3	0,7926			
STD 2-1	0,7982	0,7982	0,00	0,00
STD 2-2	0,7982			

Tableau 52 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage de principe actif dans le produit fini.

	PE (mg)	Moyenne des absorbances	F1	F2	Facteur de réponse F
STD 1	100	0,7934	0,007934	-	99,40 %
STD 2	100	0,7982	-	0,00798	

➤ **Application numérique :**

$$F = \frac{0,007934}{0,00798} = 0,994$$

Le facteur de réponse F est de 99,40% ; cette valeur est conforme à la norme (99,0 à 101,0 %).

Le **Tableau 53** représente les résultats du dosage de chlorhydrate de metformine dans le Glucophage 1000 mg.

- Le titre de chlorhydrate de metformine SCR utilisé est de 99,5 % ;

Tableau 53 : Résultats du dosage de chlorhydrate de metformine dans le Glucophage 1000 mg.

Désignation	PE (mg)	PE (mg) STD 1	Absorbance (essai)	Absorbance (STD 1)	MM (mg)	T (mg)	T %
ESSAI 1-1	107,6	100	0,7968	0,79340	1075,65	998,9	99,89
ESSAI 1-2	107,6	100	0,7975	0,79340	1075,65	999,8	99,98
ESSAI 2-1	107,7	100	0,7998	0,79340	1075,65	1001,8	100,18
ESSAI 2-2	107,7	100	0,8008	0,79340	1075,65	1003,0	100,30
MOYENNE						1000,9	100,1
Ecart type						1,85	0,19
RSD / CV						0,2	0,2
Norme						950,0-1050,0	95 %-105 %

➤ **Application numérique :**

$$T1 = \frac{0,7968 \times 100 \times 1075,65 \times 0,995}{0,79340 \times 107,6} = 998,9$$

Le titre du principe actif présent dans le produit fini est de 100,1 % qui appartient à l'intervalle exigé par USP 41/ NF 36 : [95-105] %, ce qui confirme que notre produit fini est de bonne qualité.

3.1.7 Test de dissolution :

Les **Tableau 54 et 55** représentent les absorbances des standards de chlorhydrate de metformine utilisés le teste de dissolution du Glucophage 1000 mg et les résultats de calcul de leur facteur de réponse respectivement.

Tableau 54 : Résultats de l'absorbance des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le teste de dissolution du Glucophage 1000 mg.

N°	Absorbance témoin	Moyenne	Ecart type	RSD%
STD 1-1	0,5152	0,5151	0,00	0,08
STD 1-2	0,5147			
STD 1-3	0,5155			
STD 2-1	0,5154	0,5152	0,00	0,05
STD 2-2	0,515			

Tableau 55 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le teste de dissolution du Glucophage 1000 mg.

	PE (mg)	Moyenne des absorbances	F1	F2	Facteur de réponse F
STD 1	500	0,5151	0,00103027	-	100,0 %
STD 2	500	0,5152	-	0,0010304	

Le facteur de réponse F est de 100% ; cette valeur est conforme à la norme (99,0 à 101,0 %).

Le **Tableau 56** représente les résultats de la dissolution des comprimés de Glucophage 1000 mg.

Tableau 56 : Résultats de la dissolution des 6 comprimés de Glucophage 1000 mg.

N° Cp	PE essai (mg)	PE STD 1 (mg)	Absorbance STD 1	Absorbance Essai	T %
1	1075,20	500	0,5151	0,5073	98,48
2	1094,00	500	0,5151	0,5151	99,99
3	1062,10	500	0,5151	0,5131	99,61
4	1083,90	500	0,5151	0,5105	99,10
5	1070,70	500	0,5151	0,5122	99,43
6	1083,10	500	0,5151	0,5078	98,58
Moyenne					99,20
Max					99,99
Min					98,48
Norme					≥ 75%

➤ **Application numérique :**

$$T \% = \frac{500 \times 0,5073 \times 1000 \times 100}{0,5151 \times 500 \times 1000} = 98,48$$

Après 45 minutes de l'essai, les 06 comprimés de Glucophage 1000 mg ont eu un taux de dissolution ≥ 99 %, ce taux est conforme aux normes (≥ 75 %) décrites dans l'USP 41 / NF 36.

3.1.8 Dosage des substances apparentées :

Le chromatogramme de la phase mobile montrés dans la **Figure 61** a révélé l'apparition d'un pic à environ 3 min.

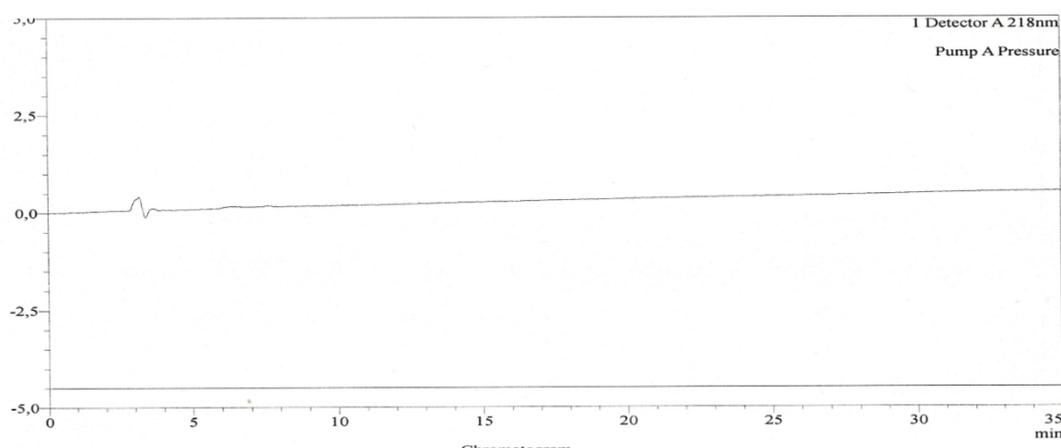


Figure 61 : Chromatogramme de la phase mobile utilisée pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

3.1.8.1 Conformité de système :

❖ Standards de cyanoguanidine :

L'analyse des pics chromatographiques obtenus après les 6 injections de standard 1 de cyanoguanidine a révélé la présence d'un seul pic à 3,613 min correspond à la cyanoguanidine. Ces chromatogrammes ont montré la répétabilité des résultats. (Figure 62)

Les résultats des surfaces des pics ainsi que les résultats du calcul du facteur de réponse des standards de cyanoguanidine utilisés sont résumés dans le **Tableau 57** et le **Tableau 58** successivement.

Tableau 57 : Résultats des surfaces des pics des standards de cyanoguanidine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

Ordre d'injection	STD 1 de cyanoguanidine		STD 2 de cyanoguanidine	
	Surface	TR (min)	Surface	TR (min)
1	184296	3,613	184326	3,612
2	184383	3,613	184365	3,612
3	184378	3,613	NA	NA
4	184306	3,613	NA	NA
5	184256	3,613	NA	NA
6	184304	3,614	NA	NA
Moyenne	184321	4,00	184345,5	3,612
Ecart type	49,91	0,00	27,58	0,00
RSD/CV	0,00	0,00	0,01	0,00

Tableau 58 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de cyanoguanidine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

	PE (mg)	Moyenne des surfaces des pics	F1	F2	Facteur de réponse F
STD 1	20	184321	9216,05	-	99,99 %
STD 2	20	184345,5	-	9217,28	

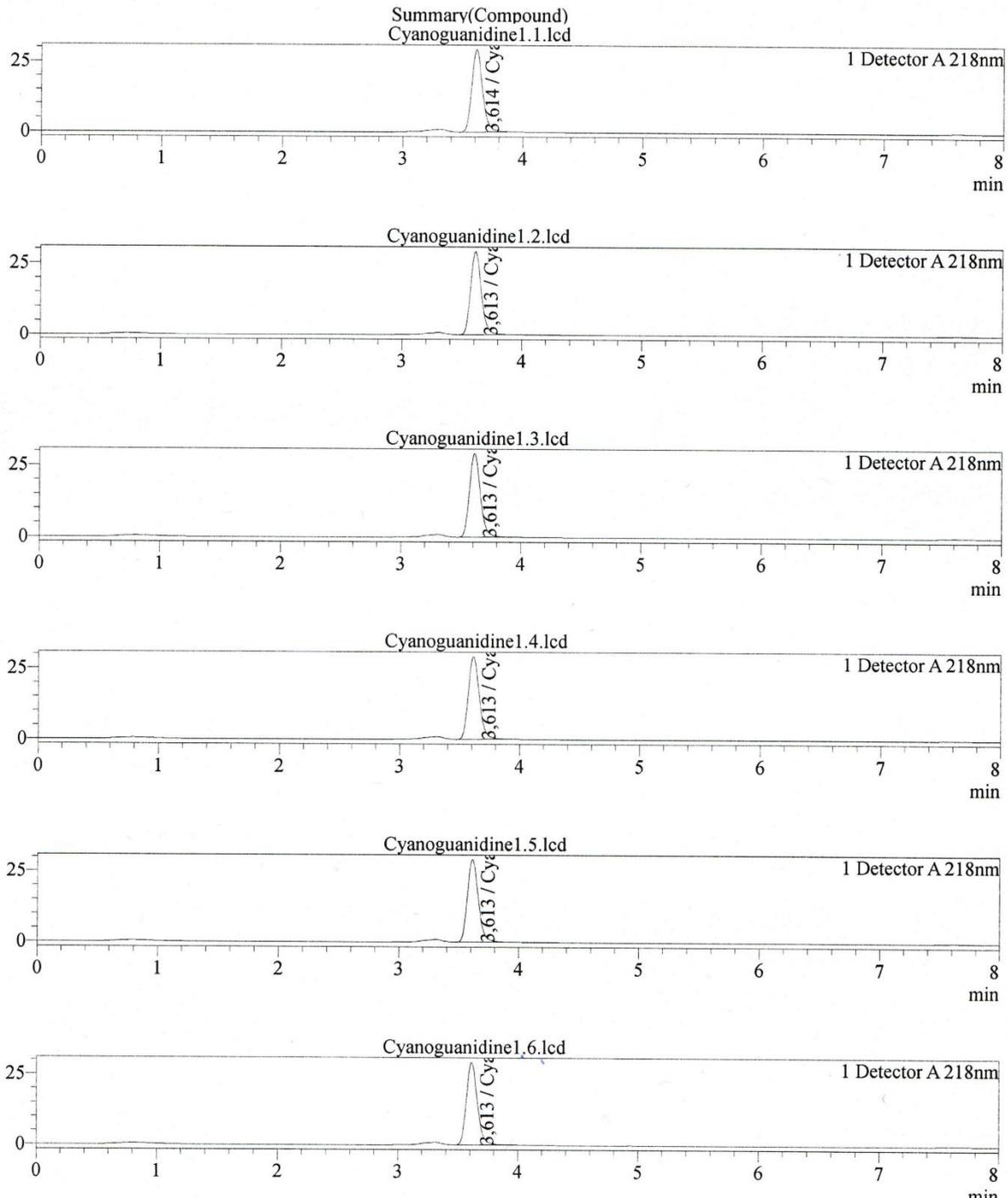


Figure 62 : Chromatogramme des 6 injections de standard 1 de cyanoguanidine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg

❖ Standards de chlorhydrate de metformine :

L'analyse des chromatogrammes de standard 1 de chlorhydrate de metformine a montré la présence d'un seul pic à 7,82 min correspond au chlorhydrate de metformine.

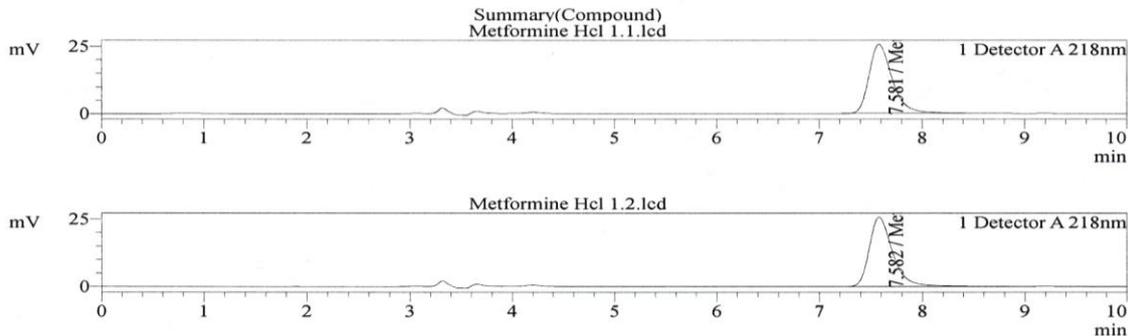


Figure 63 : Chromatogrammes des 2 injections de standard 1 de chlorhydrate de metformine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le produit fini

Les résultats des surfaces des pics ainsi que les résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés sont résumés dans le **Tableau 59** et le **Tableau 60** successivement.

Tableau 59 : Résultats des surfaces des pics des standards de chlorhydrate de metformine utilisé pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

Ordre d'injection	Chlorhydrate de metformine STD 1		Chlorhydrate de metformine STD 2	
	Surface	TR (min)	Surface	TR (min)
1	404305	7,582	404326	7,581
2	405426	7,581	404587	7,581
Moyenne	404866	8,00	404456,5	7,581
Ecart type	792,67	0,00	184,55	0,00
RSD /CV	0,2	0,00	0,05	0,00

Tableau 60 : Résultats du calcul du facteur de réponse des standards de chlorhydrate de metformine utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

	PE (mg)	Moyenne des surfaces des pics	F1	F2	Facteur de réponse F
STD 1	500,2	404866	809,41	-	100,06 %
STD 2	500	404456,5	-	808,91	

Les paramètres nécessaires à l'évaluation de la conformité de système chromatographique utilisé sont résumés dans le **Tableau 61** :

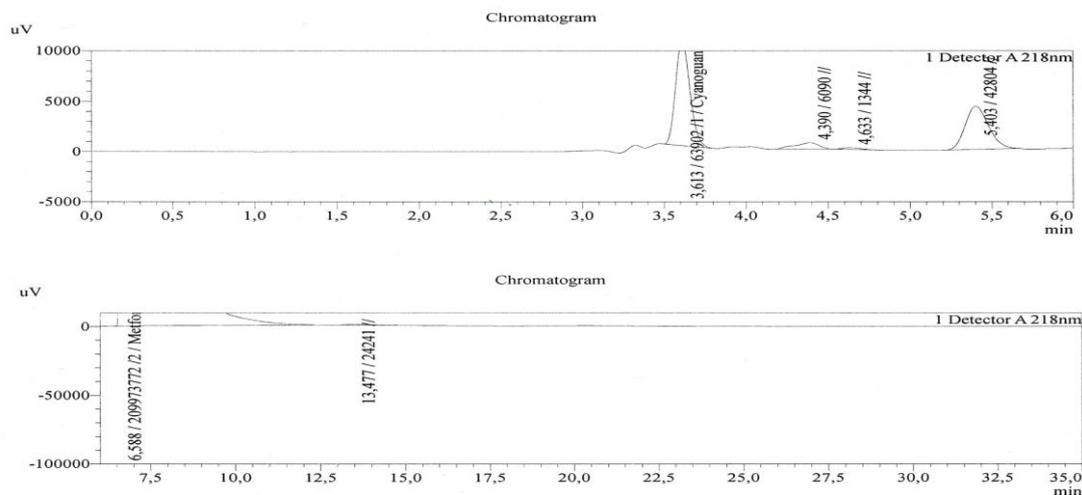
Tableau 61 : Paramètres chromatographiques des standards utilisés pour le dosage des substances apparentées dans le Glucophage 1000 mg.

Pic	Surface	Tr (min)	Facteur de symétrie As	Nombre de plateaux théoriques
STD 1 de cyanoguanidine	184321	4,00	1,238	4863,5
STD 1 de chlorhydrate de metformine	404866	8,00	1,005	4049,5

- Le C.V des injections de cyanoguanidine STD 1 est inférieure à 5% ;
 - La concordance des témoins est comprise dans l'intervalle [97 - 103] %
 - Le facteur de symétrie est compris entre 0,8 et 1,5 ;
 - Le nombre de plateaux théorique est ≥ 2000 .
- De ce fait le système d'HPLC utilisé est jugé conforme.

3.1.8.2 Identification des impuretés :

L'analyse de chromatogramme de l'échantillon 1 du glucophage 1000 mg a révélé l'apparence de plusieurs pics. (Figure 64)

**Figure 64 : Chromatogramme de l'échantillon 1 du glucophage 1000 mg.**

Les pics retrouvés ont été identifiés en comparant leurs temps de rétention aux temps de rétention des impuretés figurés dans les critères d'acceptation. Le pic avait un temps de rétention de 3,613 min est celui de l'impureté principale qui est le cyanoguanidine et le pic avait un temps de rétention de 6,588 min est celui de chlorhydrate de metformine, alors que les quatre autres pics correspondent aux impuretés non spécifiées.

3.1.8.3 Dosage des impuretés :

Les résultats de dosage de l'impureté du cyanoguanidine et les impuretés non spécifiées sont résumés dans le **Tableau 62** et le **Tableau 63** successivement.

❖ Cyanoguanidine :

Tableau 62 : Résultats du dosage de la cyanoguanidine dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.

	PE essai (mg)	PE étalon cyanoguanidine (mg)	S essai	S étalon cyanoguanidine	Masse moyenne (mg)	T (%)	(X) T (%)
Essai 1	530,0	20,0	63775	184320,500	1075,65	0,007	0,007
Essai 2	530,3	20,0	63902	184320,500	1075,65	0,007	
Norme						≤ 0,02%	

➤ Application numérique :

$$T \% = \frac{20 \times 63775 \times 0,5 \times 1075,65}{184320 \times 530 \times 1000,9} = 0,007 \%$$

❖ Autres impuretés :

Tableau 63 : Résultats du dosage des autres impuretés dans les comprimés du Glucophage 1000 mg.

Désignation	Impureté 1	Impureté 2	Impureté 3	Impureté 4
PE essai1 (mg)	530,0	530,0	530,0	530,0
PE essai 2 (mg)	530,3	530,3	530,3	530,3
PE étalon 1 de metformine (mg)	500,2	500,2	500,2	500,2
S essai 1	6035,0	1282,0	42527	24241
S essai 2	6090	1344	42804	24241
S étalon 1 de metformine	404866	404866	404866	404866
MM	1075,65	1075,65	1075,65	1075,65
T1(%)	0,0015	0,0003	0,0107	0,0061
T2(%)	0,0015	0,0003	0,0107	0,0061
X (T %)	0,0015	0,0003	0,0107	0,0061
Totale des impuretés	0,0256581			
Norme de chaque impureté	≤ 0,1%			
Norme de totales des impuretés	≤ 0,5%			

➤ **Application numérique :**

$$T\% = \frac{500 \times 6035,0 \times 0,1 \times 1075,65}{404866 \times 530 \times 1000,9} = 0,0015\%$$

La concentration des impuretés présentes dans les comprimés du Glucophage 1000 mg est de 0,0256581 %, qui est conforme à la norme ($\leq 0,5\%$), ce qui confirme que notre produit fini est de bonne qualité.

3.2 Contrôle de la qualité microbiologique :**3.2.1 Examen macroscopique :**

Après la période d'incubation, la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies totaux, des moisissures et des levures a été réalisée par un comptage des colonies sur les 2 boîtes de culture de chaque milieu, tandis que la lecture des résultats de la recherche d'*Escherichia coli* a été faite par l'observation à l'œil nu :

- Après incubation de 5 jours, l'examen macroscopique des boîtes de pétris du DGAT et DMLT n'a marqué aucune prolifération des colonies, et donc l'absence des germes aérobies totaux, des moisissures et levures totales.
- Après incubation de 24 h dans le milieu liquide de Mac Conkey, la solution n'a présenté aucun virage de couleur ni trouble, ce qui a indiqué l'absence d'*Escherichia Coli*. Cette absence a été confirmée par l'absence totale des colonies rouge dans le milieu gélosé de Mac Conkey après une re-incubation de 3 jours.

3.2.2 Calcul :

Les résultats du contrôle microbiologique obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 64 : Résultats du contrôle de la qualité microbiologique des comprimés de Glucophage 1000 mg.

	DGAT (UFC / g)	DMLT (UFC / g)	<i>Escherichia coli</i> (/g)
Comprimés de Glucophage 1000 mg	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	Absence

Ces résultats affirment que la qualité microbiologique du Glucophage 1000 mg est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne 8^e européenne. Cette conformité est une conséquence de plusieurs facteurs :

- ✓ L'absence de contamination lors de la fabrication et du prélèvement des échantillons et donc la bonne maîtrise de la chaîne de production ;
- ✓ L'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux qui révèle la bonne pratique d'hygiène.

Conclusion générale

Le contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique réalisé en routine est une étape prépondérante dans la production pharmaceutique.

Ce mémoire avait comme ambition de vérifier la qualité physicochimique et microbiologique d'un lot de Glucophage 1000 mg produit par le laboratoire NOVAPHARM Production.

Nous avons effectué en premier lieu le contrôle des matières premières, au niveau du LCQ en utilisant les méthodes figurées dans la pharmacopée européenne 8^e édition ainsi que les méthodes internes validées et les différents équipements qualifiés par les autorités compétentes. Les résultats obtenus étaient conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8^e édition et dans les méthodes internes ce qui confirme l'identité et la pureté des matières premières.

En second lieu, nous avons effectué le contrôle physicochimique du produit semi fini au niveau du laboratoire in process, les résultats obtenus étaient conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8^e édition et dans les méthodes internes.

En dernier lieu, nous avons effectué un contrôle physicochimique et microbiologique sur le produit fini, les résultats du contrôle physicochimique étaient conformes aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8^e édition, la BP 2019, l'USP 41 /NF 36, et dans les méthodes internes. Le dénombrement des germes aérobies, des levures et des moisissures ainsi que la recherche D'*Escherichia Coli* ont montré la propreté microbiologique des comprimés du Glucophage 1000 mg.

A travers les résultats de ces trois étapes, nous concluons que notre Glucophage est de bonne qualité et il est prêt à la commercialisation. La conformité de ces résultats aux exigences et recommandations internationales confirme la bonne maîtrise de la chaîne de fabrication et le respect des conditions de conservation et de transport.

Il est important de noter que l'évaluation de la qualité du médicament se poursuit même après sa commercialisation. Une étude de stabilité prend le relais afin de vérifier l'aptitude de la spécialité à conserver sa conformité aux spécifications préétablies durant toute sa période de validité.

Notre étude a été limitée par certaines contraintes :

- Nous n'avons pas pu effectuer l'essai de l'impureté F sur le chlorhydrate de metformine (MP) à cause de la non-validation de la méthode d'analyse. Le laboratoire NOVAPHARM Production s'appuie sur les résultats fournis par le laboratoire mère.
 - Le projet étant prématurément arrêté nous n'avons pas pu réaliser le dosage de l'impureté NDMA dans le Glucophage qui fait actuellement une grande polémique au niveau international. Il s'agit d'un test considérable dont le but est d'affirmer la sécurité de ce médicament consommé par une large population.
-

Références bibliographiques

1. Ouvrages :

- [1]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2014, mai). *Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain*.
- [2]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2019,6 mai). *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication*.
- [3]. AHUJA, S. et Dong, w-M. (2005). *VOL 2: key concepts of HPLC in pharmaceutical analysis*. Dans *HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS BY HPLC*. Elsevier. pp. (20-21)
- [4]. AIACHE, J-M., BEYSSAC, E., CARDOT, J-M., HOFFART, V. et RENOUX, R. *Collection ABREGES Pharma 1 - 1_ : initiation à la connaissance du médicament*. 5^e éd. Elsevier-Masson. pp (12 ; 49 ; 53-74)
- [5]. Barry, J-G. et Dirk, M-W. (2008). Section 9 : metformin. Dans *type 2 diabets principals and pratique*. 2^eéd. Informa health care p. 114
- [6]. Bertram, G. et Katzung. (2018). *Basic and clinicalpharmacology*. 14^eéd. Mc Graw Hill Education. pp. (11-18; 751)
- [7]. Brunto, L., Hilal Dandan, R., et Knollman.C. (2018). Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. Dans *the pharmacological basis of therapeutics*. 13^e éd. Mc Graw Hill Education. p.867
- [8]. CALOP, j., LIMAT, S., et FERNANDEZ, C. (2008). *Pharmacie clinique et thérapeutique* 3^e éd entièrement revue. ELSEVIER MASSON.p.422
- [9]. CHARPENTIER, B., HAMON-LORLEAC'H, F., HARLAY, A., HUARD, A., RIDOUX, L. et CHANSELLE, S. (2004). CHAPITRE 4 : Les différentes formes pharmaceutiques. Dans *Guide du préparateur en pharmacie*. 2^e éd. MASSON. pp. (758-800).
- [10]. CLAVERIE, I. et HEDDE, H. *PORPHYRE, collection Cahiers du préparateur en pharmacie, Pharmacologie générale Toxicologie, Mécanismes fondamentaux*. 2^e éd. pp. (12-32)
- [11]. Conseil international d'harmonisation des exigences technique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. (2000). *Ligne directrice ICH Q6A : Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques : substances chimiques*.
- [12]. Conseil international d'harmonisation des exigences technique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. (2006). *ICH M4 - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Organisation of the common technical document*.
- [13]. Conseil international d'harmonisation des exigences technique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. (2009). *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*.
- [14]. Conseil international d'harmonisation des exigences technique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. (2016, 25 juillet). *ICH guideline Q3D on elemental impurities*.
- [15]. DANGOUMAU, J., MOORE, N., MOLIMARD, M., FOURRIER-REGLAT, A., LATRY, K., HARAMBURU, F., MIREMONT-SALAME, G. et TITIER, K. (2006). *Pharmacologie générale*. pp. (73-89 ; 518)

Références bibliographique

- [16]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé EDQM. (2019). *Pharmacopée européenne* .10^e éd.
- [17]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, EDQM. (2015). *Guide technique pour l'élaboration des monographies*.7^e éd.
- [18]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, EDQM. (2014). *Pharmacopée européenne* .8^e éd.
- [19]. Gabor, T- K. et Robert, N. (2007). Section 13: Role of hyperinsulinemic insulinresistance in polycysticovary syndrome. Dans *polycysticovary syndrom*.2^e éd. CAMBRIDGE university press. p.204
- [20]. GIES, J-P .et LANDRY, Y. (2007). Physiologie-pharmacologie : pharmacométrie. Dans MICHELLE VAUBOURDAULE, *collection le moniteur : les médicaments*. 3^e éd, Tome 4. pp. (114-136)
- [21]. HALLOUËT, P. (2016). Fiche 48 : pharmacodynamie. Dans *Méga Mémo IFSI : tous le programme semestre par semestre de l'étudiant infirmier*. 2^e éd. Elsevier Masson. pp. (381-387).
- [22]. Hansen,S-H., Pedersen-Bjergaard, S.et Rasmussen, K. (2012). *Introduction to Pharmaceutical Chemical Analysis*.WILEY. (pp. 343, 376,377). [e-book]. Consulté le 07 /04/2020sur <https://books.google.dz/books?id=ZqPRLWFriZkC&pg=PA377&dq=naoh+%2B+GLYCEROL%2BTHIOACETAMIDE&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwiWtZDl5NboAhUmTBUIHXpgBuAQ6AEIKjAA#v=onepage&q=heavy%20metal&f=false>
- [23]. HIBBERT D, Brynn. (2007). *Quality assurance for the analytical chemistry laboratory*. NEW YORK. Oxford University Press. p.321. [e-book] consulté le 07/03/2020 sur <https://books.google.dz/books?id=acjedCk-WUEC&pg=PR4&lpg=PR4&dq=HIBBERT+D.Brynn,+2007.+Quality+assurance+for+the+analytical+chemistry+laboratory.+NEW+YORK.+Oxford+University+Press&source=bl&ots=EUgykEmagu&sig=ACfU3U0Vi365sZiXfKTviBcTAGMdIpM8Vg&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiJ4vvW3bTqAhUK1BoKHV-GC7IQ6AEwAXoECAoQAQ#v=onepage&q=HIBBERT%20D.Brynn%2C%202007.%20Quality%20assurance%20for%20the%20analytical%20chemistry%20laboratory.%20NEW%20YORK.%20Oxford%20University%20Press&f=false>
- [24]. Joffin, C., Lafont, F .et Mathieu, E. (2018, Octobre) .Chapitre 8 : vérification-ajustage. Dans *Je pratique la métrologie - Vocabulaire et concepts : grandeurs, unités, mesurages*. Lexitis éditions. p. (104). [e-book] Consulté le 20 / 07 /2020 sur <https://books.google.dz/books?id=lcxwDwAAQBAJ&pg=PA104&dq=ajustage+m%C3%A9trologie&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjNzfuXh93qAhVHrxoKHYSsCB4Q6AEwAXoECAQQAQ#v=onepage&q=ajustage%20m%C3%A9trologie&f=false>
- [25]. Kit, L.Y. (2009). Cartons folding. Dans *THE WILEY ENCYCLOPEDIA OF PACKAGING TECHNOLOGY*.3^e éd. wiley. p.234
- [26]. LANDRY, Y. et GIES, J-P. Chapitre 1 : Cibles et médicaments : affté, diversité, activité et sélectivité. Dans *pharmacologie des cibles à la thérapeutique* .3^e éd. DUNOD. pp. (13-15)
- [27]. Le Hir, A., Chaumeil, J-C., Brossard, D., Janot, M-M. *ABREGES de pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9^e éd. Elsevier Masson. pp. (1-6 ; 10 ; 36 ; 82 ; 107-108 ; 227-262)

Références bibliographique

- [28]. Lüllmann, H., Mohr, K. et Ziegler, A. *Atlas de poche de pharmacologie*. 2^e éd française. pp (6-7 ; 76)
- [29]. Medicines & Health care products Regulatory Agency (2019). *Pharmacopée britannique*.
- [30]. MENDHAM, DENNEY, BARNES, THOMAS. (2006), *Analyse chimique quantitative de VOGEL*. 6^e éd. de boeck. pp. (283-311, 397)
- [31]. Meyer et Denier. (1996). *Spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'ultraviolet*, Bull. Un. Phys. pp. (895 – 908).
- [32]. Moffat, A-C., Osselton, M-D., Widdop, B., et Watts, J. (2011). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and post mortem material*. 4^e éd. Pharmaceutical press. pp. (521 – 537 ; 594 ; 1646)
- [33]. Ongini, E., Braggio, S., Pellegatti, M. et Patrono, C. (2015) SECTION 14 : DRUG DEVELOPMENT. Dans Clementi, F., Guido Fumagalli, G., Chiamulera, C., Clementi, E., Fesce, R., Fornasari, D. et Gotti, C. *General and Molecular Pharmacology* Wiley. pp (687-712)
- [34]. Organisation mondiale de la santé. (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals, A compendium of guideline sandrelated materials, Good manufacturing practices and inspection*. 2^e éd. vol 2. pp.(200-263)
- [35]. OTILIA, M. et KOO, Y. (2017). *PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry*. wiley. pp. (41-60; 169-173)
- [36]. Raymond, C-R., Paul, J-S., et Marian, E-Q. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6^e éd. pharmaceutical press. pp. (404-581)
- [37]. RICHARD, D. (2007). Physiologie-pharmacologie : sort des xénobiotiques. Dans MICHELLE VAUBOURDAULE, *collection le moniteur : les médicaments*. 3^e éd, Tome 4. PP (89-112)
- [38]. Rouessac, F., Rouessac, A. et Cruché, D. *ANALYSE CHIMIQUE, Méthodes et techniques instrumentales modernes, Cours et exercices corrigés*. 6^e éd. DUNOD. pp. (37- 58 ; 141-161 ; 175-201 ; 383-389)
- [39]. Sean, C-S. (2009). *Martindale, the Complete Drug Reference*. 36^e éd. Pharmaceutical press. pp. (438-454)
- [40]. SHARGEL, L. et YU, A-B-C. Introduction to Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Dans *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7^e éd. p. 4
- [41]. SHAYNE, COX, GAD. (2008). *PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK*. John Wiley & Sons, Inc.
- [42]. SKOOG, A. HOLLER, F., NIEMAN. (2003), *Principes d'analyses instrumentales*, 5^e éd. de boeck. pp. (300-327 ; 399 ; 591-623)
- [43]. Skoog, D-A., West, D-M., Holler, F-J. et Crouch, S-R. (2014). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 9^e éd. Brooks/Cole. pp. (268-276 ; 650-721 ; 850)
- [44]. Tozer, T-N. et Rowland, M. (2016). chapter 8: Physiologic and Physicochemical Determinants of Drug Absorption. Dans *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2^e éd. p. (155)
- [45]. United States Pharmacopeial Convention. (2018). *Pharmacopée américaine*. 41^e éd.

- [46]. VIDAL. (2018). *Le dictionnaire VIDALE*. 94^e éd. pp. (1230-1231)
- [47]. YURI, K. et ROSARIO, L. (2007). Part 01 : HPLC theory and practice [partie 01 : théorie et pratique de l'HPLC. Dans *HPLC FOR PHARMACEUTICAL SCIENTISTS*, willey. p.3

2. Articles :

- [48]. Bahrambeigi, S., Yousefi, B., Rahimi, M., & Shafiei-Irannejad, V. (2019). *Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bonedisorders*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1593–1601. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.032>
- [49]. Foretz, M. et viollet, B. (2014). *Les nouvelles promesses de la metformine Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action*. *Médecine / Science Revues*, 82-90 <https://doi.org/10.1051/medsci/20143001018>
- [50]. Mohs, R.C. et Greig, N.H. (2017, November). Drug discovery and development: Role of basic biologicalresearch. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* , 3(4), 651-657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>
- [51]. Morales, D.R. et Morris, A.D. (2014), *Metformin in Cancer Treatment and Prevention*. *Population Health Sciences Division*. *Annualreview of medicine*, 4-10. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093128>
- [52]. Muller, S. (2011). *L'industrie pharmaceutique et l'État Comment garantir la santé sans nuire au commerce ?* *Savoir /agir*. N° (16), p.1. https://doi.org/10.3917/sava.016.0037#xd_co_f=NTI2YTM5ZjEtNjI2NC00NTJjLTgzYWQtNzA5Nzc2ZTFjYTZl~
- [53]. Pernicova, I. et Korbonits, M. (2014, Mars). *Metformin mode of action and clinical implications for diabetes and cancer*. *Nature review endocrinology*, 143-152. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.256>
- [54]. Roden, M. (2016). *Diabetesmellitus – Definition, Klassifikationund Diagnose* [Diabète sucré - définition, classification et diagnostic]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(S2), 37–40. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0931-3>
- [55]. Scheen, A.J. et Paquot, N. (2013). *Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfice risque* *revue médicale Suisse* volume (9), p.1531. <http://hdl.handle.net/2268/161169>
- [56]. Sinha, S .et Vohora, D. (2018). Chapter 2 - Drug Discovery and Development: An Overview *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, 19-32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-X>
- [57]. SNOUSSI, Z. (2015). *Tarif de référence et entrée des génériques : l'impact sur les prix des médicaments en Algérie*. *Revue d'économie industrielle* OPEN EDITION. <https://doi.org/10.4000/rei.6091>

3. Sites web :

- [58]. Académie européenne des patients, AUPATI. (2015, aout). *Fabrication d'un médicament. Étape 1 : Avant la découverte*. Consulté le 11/03/2020 sur <https://www.eupati.eu/fr/decouverte-dun-medicament/fabrication-dun-medicament-etape-1-avant-la-decouverte/>.
- [59]. Académie nationale de pharmacie. *Les prescriptions hors AMM*. Consulté le 5/06/2020 sur <https://www.acadpharm.org/>
- [60]. Agence Européenne des Médicaments, EMA. (2020). Consulté le 09 /02/2020 sur <https://www.ema.europa.eu/en>
- [61]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM. (2017). *L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision*. Consulté le 11/03/2020 sur [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0) .
- [62]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM. (2017). Consulté le 09 /02/ 2020 sur <https://ansm.sante.fr/>
- [63]. CERTIFICATION AFNOR. (s.d). *Certification AFAQ, Industrie, santé et médico-sociale*. Consulté le 05/03/2020 sur <https://certification.afnor.org>
- [64]. COLORCON. (2020). Opadry. Consulté le 21/04/2020 sur <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/immediate-release/opadry>
- [65]. Comité Européen de Normalisation , CEN. (2020) *Standardisation européenne*. Consulté le 11 / 03 / 2020 sur <https://www.cen.eu/Pages/default.aspx>
- [66]. Conseil international d'harmonisation des exigences technique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. ICH. Consulté le 11/03/2020 sur <https://www.ich.org>
- [67]. Daphne, E. S. (2017). *Dénomination commerciale et médicament générique*. LE MANUEL MSD. Consulté le 02/07/2020 sur <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/d%C3%A9nomination-commerciale-et-m%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques/aper%C3%A7u-des-noms-commerciaux-et-des-noms-g%C3%A9n%C3%A9riques-des-m%C3%A9dicaments>
- [68]. Food and Drug Administration, FDA. (2020). Consulté le 22/04/2020 sur <https://www.fda.gov/>
- [69]. Institut Algérien de Normalisation, IANOR. (s.d). *Présentation, missions*. Consulté le 05/03/2020 sur <http://www.ianor.dz/>
- [70]. Laboratoire NOVAPHARM.(s.d).*Présentation*.consulté le 20/06/2020 sur <https://novapharm-dz.com/>
- [71]. Organisation internationale de normalisation, ISO. *À propos de l'ISO*. Consulté le 11/03/2020 sur <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
- [72]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2006). *A PROPOS*. Consulté le 11/03/2020 sur <https://www.who.int/>

Références bibliographique

- [73]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2014). *Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes*. Consulté le 15/03/2020 sur https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf?ua=1
- [74]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2020). *Médicaments essentiels et produits sanitaires*. Consulté le 01/07/2020 sur <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/>
- [75]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2009). *Système de Gestion de la qualité au Laboratoire – Manuel*. Consulté le 22/02/2020 sur https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/handbook_fr.pdf
- [76]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2008). *Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques)*. Consulté le 11/03/2020 sur <https://www.who.int/medicines/publications/SerieReglementationpharmaceutique13.pdf?ua=1>
- [77]. SHIMADZU. (2012). *Fourier Transform Infrared Spectrophotometer IRAffinity-1*. Consulté le 30/06/ 2020 sur <https://shimadzu.com.au/system/files/IR-Affinity%20C103-E076D.pdf>
- [78]. SHIMADZU. (2020). *FTIR Spectroscopy*. Consulté le 30/06/ 2020, sur https://www.shimadzu.com/an/molecular_spectro/ftir/affinity/iraf/specifications.html

4. Lois et Décrets :

- [79]. Arrêté interministériel du 15 Ramadhan 1416 correspondant au 4 février 1996 fixant les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques.
- [80]. Décret exécutif n° 11-380 du 25 Dhou El Hidja 1432 correspondant au 21 novembre 2011 portant organisation de l'administration centrale du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.
- [81]. Décret exécutif 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques.
- [82]. Décret exécutif n° 15-308 du 24 Safar 1437 correspondant au 6 décembre 2015 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ainsi que le statut de ses personnels.
- [83]. Décret Exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine
- [84]. Décret exécutif n° 19-186 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019 portant virement de crédits au sein du budget de fonctionnement des services du Premier ministre.
- [85]. Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. TITRE V : PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET DISPOSITIFS MEDICAUX,

5. Mémoires et thèses :

- [86]. Désirant, J. (2017). *Déploiement d'une nouvelle méthodologie " In Process Control " sur des lignes de répartition et conditionnement* [thèse de doctorat, université de LAURRAINE]. HAL. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932473>
- [87]. Truche , C. (2010). *Caractérisation et quantification des minéraux argileux dans les sols expansifs par spectroscopie infrarouge aux échelles du laboratoire et du terrain*. [Thèse de doctorat, Université de Toulouse]. Researchgate.net. https://www.researchgate.net/publication/277838673_Caracterisation_et_quantification_des_mineraux_argileux_dans_les_sols_expansifs_par_spectroscopie_infrarouge_aux_echelles_du_laboratoire_et_du_terrain

6. Autres :

- [88]. Centre d'expertise en analyse environnementale du QUÉBEC. (2007). *Lignes directrices concernant l'application des contrôles de la qualité en chimie*. p.23
- [89]. CODEX ŒNOLOGIQUE INTERNATIONAL (2003), *CENDRES SULFURIQUES*. Oeno
- [90]. Conseil de la concurrence. CHAPITRE 1 : NOTIONS GÉNÉRALES SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS. Dans *Etude sectorielle sur la concurrentiabilité du marché des médicaments à usage humain en Algérie*. Pages (22-24)
- [91]. De Vries, T. P. G. M., Henning, R. H., Hogerzeil, H.V., Fresle, D. A., Haaijer-Ruskamp, F. M. et van Gilst, R. M. *Bien prescrire les médicaments : guide pratique / auteurs*. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63496>
- [92]. Direction générale de l'intelligence économique, des études et de la prospective. (2011). *L'industrie pharmaceutique Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes ...dans le monde et en Algérie*. Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne Entreprise et de la Promotion de l'Investissement.
- [93]. Holloway, k. (2004). *Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques guide pratique* .OMS. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68969/WHO_EDM_PAR_2004.1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [94]. ING, R. KAESTLI, L-Z. VOGT, N. (2005, Septembre). *Bulletin d'information du contact avis pharmacologique et pharmaceutique, CAPP-INFO-N° 36 : FORMES GALENIQUES SPECIALES*. <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo36.pdf>
- [95]. Institut National de Santé Publique. (2011). *Evaluation du Système National d'Information Sanitaire*. République Algérienne Démocratique et Populaire.
- [96]. Leclerc, A. Blaie, C. Guénette, L. et Poirier, P. (2016). *Médicaments génériques et médicaments originaux*. Ordre des infirmiers et des infirmières du Québec, p.40. <https://www.oiiq.org/sites/default/files/uploads/periodiques/Perspective/vol13no5/11-pharmacovigilance-acfa.pdf>
- [97]. LNCPP. (2010). *Les contrôles pharmcothechniques . cecomed .*
- [98]. Mohamed Bouziane, K. (2019). *Abdelkader BENAMARA, Novapharm « Nous sommes un acteur majeur du générique »*. DZ entreprise. <https://www.dzentreprise.net/abdeabdelkader-benamara-directeur-technique-de-novapharm-somme-acteur-majeur-generique>

Références bibliographique

- [99]. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine au 01 Aout 2019.
- [100]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2000). *Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits*. p. (60). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66307>
- [101]. Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2010). *Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique*.
- [102]. Photo prise par le manipulateur.
- [103]. PINEL, J. (2014). *Les médicaments de contrefaçons et sous-standards : un danger de mort*, OMS.

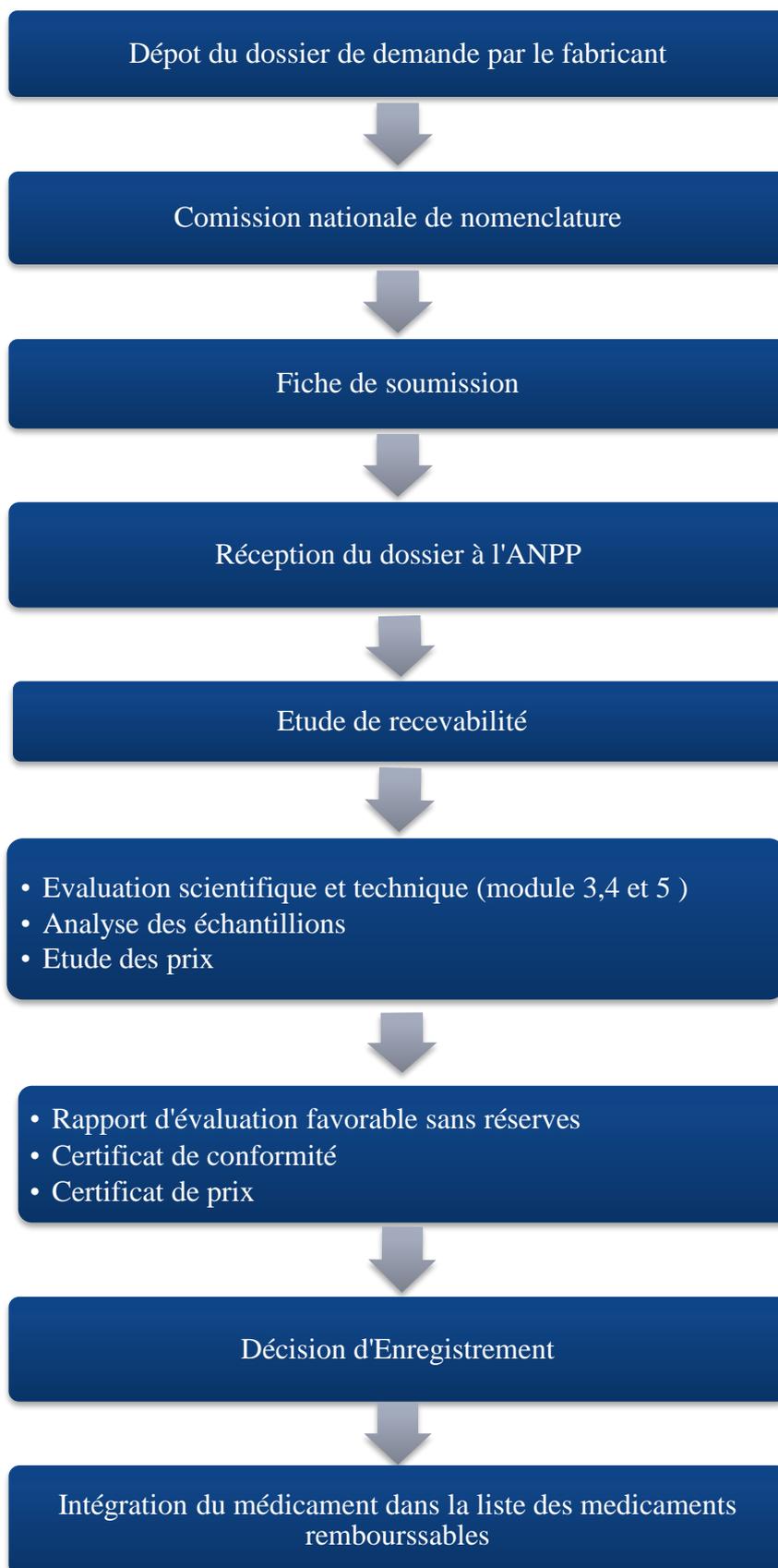
Annexes

Annexe I : Classification des formes galéniques conventionnelles et non conventionnelles selon la voie d'administration.

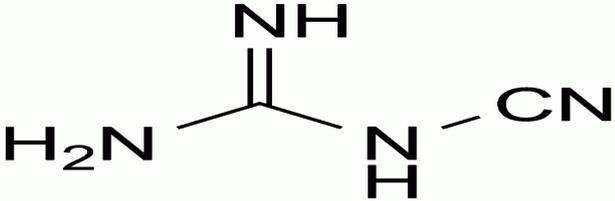
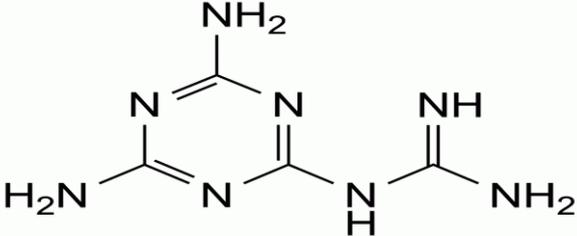
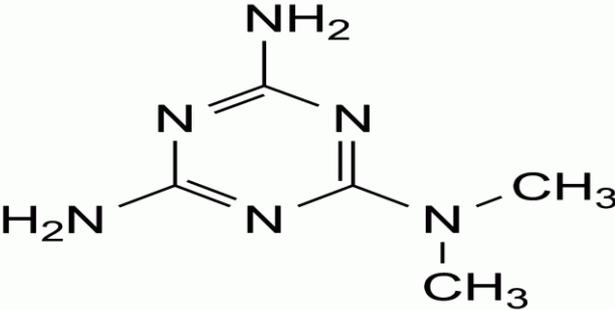
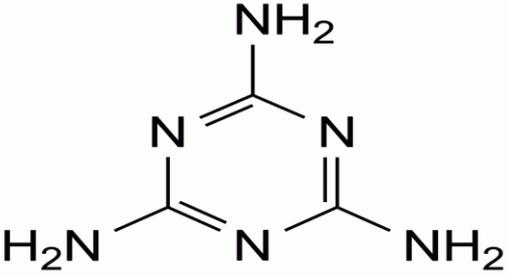
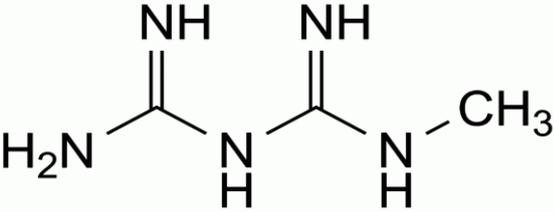
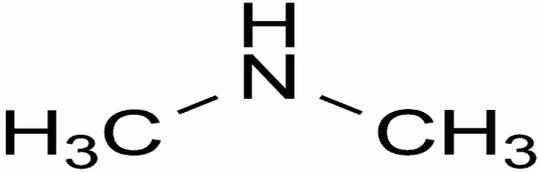
La voie d'administration	La forme galénique	
La voie orale	Les formes sèches	<ul style="list-style-type: none"> ● Les poudres à suspension buvable ; ● Les granulés ; ● Les gélules et les capsules molles ; ● Les pastilles ; ● Les comprimés non enrobés ; ● Les comprimés pelliculés ou enrobés.
	Les formes liquides	<ul style="list-style-type: none"> ● Les sirops ; ● Les suspensions buvables ; ● Les solutions buvables.
La voie nasale	<ul style="list-style-type: none"> ● Les gouttes nasales ; ● Les sprays nasaux ; ● Les solutions pour lavage nasal ; ● Les suspensions pour pulvérisation nasale. 	
La voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Les collyres ; ● Les pommades ophtalmiques ; ● Les bains oculaires. 	
La voie auriculaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Les gouttes auriculaires ; ● Les lavements auriculaires. 	
La voie pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Les gaz médicaux. 	
La voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> ● Les pommades ; ● Les crèmes ; ● Les gels ; ● Les émulsions ; ● Les solutions dermiques ; ● Les laits dermiques ; ● Les poudres à utilisation cutanée ; ● Les gels moussants ; ● Les emplâtres. 	
La voie vaginale	<ul style="list-style-type: none"> ● Les ovules ; ● Les comprimés / capsules vaginaux ; ● Les crèmes vaginales ; ● Les lavements vaginaux. 	
La voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> ● Les suppositoires ; ● Les lavements rectaux ; ● Les pommades rectales. 	
La voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> ● Les préparations injectables ; ● Les gels injectables ; ● Les préparations pour perfusion. 	

La voie d'administration	La forme galénique	
La voie orale	Les formes sèches	<ul style="list-style-type: none">• Les comprimés effervescents ;• Les comprimés dispersibles ;• Les comprimés orodispersibles ;• Les comprimés sublinguaux ;• Les comprimés gastro-résistants ;• Les comprimés à libération prolongée ;• Les comprimés à libération modifiée ;• Les lyophilisats ;• Comprimés / gélules matriciels ;• Les pompes osmotiques.
La voie oculaire	<ul style="list-style-type: none">• Les inserts oculaires.	
La voie pulmonaire	<ul style="list-style-type: none">• Les liquides pour nébuliseur ;• Les inhalateurs doseurs pressurisés ;• Les poudres multidoses pour inhalations ;• Les poudres unidoses pour inhalations.	
La voie transdermique	<ul style="list-style-type: none">• Les patchs.	
La voie vaginale	<ul style="list-style-type: none">• Les anneaux vaginaux.	
La voie parentérale	<ul style="list-style-type: none">• Les implants ;• Les médicaments de la thérapie ciblée.	

Annexe II : Schéma descriptif de la procédure d'enregistrement des médicaments en Algérie.



Annexe III : Représentation des structures et nomenclatures des impuretés du chlorhydrate de metformine.

Impureté	Structure
A : Cyanoguanidine	
B : (4,6-diamino-1, 3,5-triazin-2-yl) guanidine	
C : N, N-diméthyl-1, 3,5-triazine-2, 4,6-triamine	
D : 1, 3,5-triazine-2, 4,6-triamine (mélatamine).	
E : 1-méthylbiguanide	
F : N-méthylméthanamine.	

Annexe IV: Interactions médicamenteuses les plus fréquentes du chlorhydrate de metformine.

Association	Recommandation
Metformine + alcool : ✓ Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.	Association déconseillée
Metformine + Produits de contraste iodés : ✓ La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.	Association déconseillée
Metformine + AINS / IEC / ARA II / Diurétique : ✓ Ces médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.	Nécessitant des précautions d'emploi
Metformine + glucocorticoïdes : ✓ Médicaments avec une activité hyper glycémique intrinsèque (en utilisation locale ou systémique).	Nécessitant des précautions d'emploi
Metformine + antiviraux (didanosine, stavudine et ténofovir.) : ✓ Une acidose lactique mortelle a été signalée	Nécessitant des précautions d'emploi
Metformine+ cimétidine : ✓ La cimétidine peut diminuer l'élimination rénale de la metformine (étant un inhibiteur du TCO ₂) et entraîner ainsi une augmentation de sa concentration plasmatique.	Nécessitant des précautions d'emploi

Annexe V : Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique des excipients.

1. Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique du stéarate de magnésium.

	Désignation du test	Résultats obtenus	Spécifications
Caractère	Aspect	Conforme	Poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine onctueuse, légère au toucher.
Solubilité	Eau et éthanol anhydre	Conforme	Pratiquement insoluble
Identification	A : Point de solidification	60 °C	≥ 53°C
	B : Indice d'acide	207,1	195 à 210
	C : Similarité des temps de rétention	Conforme	Les deux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution échantillon sont similaires avec ceux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin
	D : Réaction de magnésium	Conforme	Formation d'un précipité cristallin blanc
Essais	Acidité ou alcalinité	Conforme	Virage de l'indicateur au bleu
	Sulfate	< 0,5 %	≤ 1,0 %
	Cadmium	< 1 ppm	≤ 3 ppm
	Plomb	< 1 ppm	≤ 10 ppm
	Nickel	< 1 ppm	≤ 5 ppm
	Perte à la dessiccation	4 %	≤ 6 %
Contamination microbienne	DGAT	12 UFC/g	≤ 10 ³ UFC/g
	DMLT	< 10 UFC/g	≤ 10 ² UFC/g
	<i>Escherichia coli</i>	Conforme	Absence
	Salmonelles	Conforme	Absence
Dosage	Magnésium	4,7 %	4 % à 5 %
	Acide stéarique	66,5 %	40 %
	Acide stéarique et acide palmitique	99,1 %	> 90 %

2. Résultats du contrôle physicochimique de la povidone.

	Désignation du test	Résultats obtenus	Spécifications
Caractère	Aspect	Conforme	Poudre ou paillettes, blanches ou blanc –jaune, hygroscopiques
Solubilité	Eau, éthanol 96 % et méthanol	Conforme	Facilement soluble
	Acétone	Conforme	Très peu soluble
Identification	A : Infrarouge	Conforme	Le spectre de l'échantillon est identique au spectre de la substance de référence
	E : Solubilité dans l'eau	Conforme	Soluble
Essais	Aspect de la solution	Conforme	Limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B6, JB6 ou R6
	pH	3,8	3 à 5
	Viscosité	95.33%	90 à 108 %
	Aldéhydes	44 ppm	≤ 500 ppm
	Peroxyde	20 ppm	≤ 400 ppm
	Acide formique	< 0,5%	≤ 0,5%
	Hydrazine	< 1 ppm	≤ 1 ppm
	Impureté A	< 2 ppm	≤ 10 ppm
	Impureté B	1,4 %	≤ 3 %
	Métaux lourds	< 10 ppm	≤ 10 ppm
	Eau	3,8 %	≤ 5 %
	Cendres sulfuriques	0,01 %	≤ 0,1 %

3. Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique du talc.

	Désignation du test	Résultats obtenus	Spécifications
Aspect	Aspect	Conforme	Poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche onctueuse, grasse au toucher (non abrasive)
Solubilité	Solubilité dans l'eau, l'éthanol (96 %) et dans des solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins	Conforme	Pratiquement insoluble
Identification	Infrarouge	Conforme	Bandes d'absorption à $3677 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1018 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ et $669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$
Essais	Acidité ou alcalinité	Conforme	Virage de l'indicateur au rose
	Substance soluble dans l'eau	< 0,1%	$\leq 0,2\%$
	Aluminium	1,11 %	$\leq 2\%$
	Calcium	0,2 %	$\leq 0,9\%$
	Fer	0,25%	$\leq 0,25\%$
	Plomb	< 10 ppm	$\leq 10 \text{ ppm}$
	Magnésium	19,29%	17% à 19,5%
	Perte à la dessiccation	6%	$\leq 7\%$
Contamination microbienne	DGAT	< 10 UFC/g	$\leq 10^2 \text{ UFC/g}$
	DMLT	< 10 UFC/g	$\leq 10^2 \text{ UFC/g}$

4. Résultats du contrôle physicochimique de l'Opadry.

Désignation du test	Résultats obtenus	Spécifications
Aspect	Conforme	Poudre sensiblement blanche
Identification par IR	Conforme	Le spectre est identique au spectre de la substance de référence
Formation d'un film	Conforme	Formation du film
Cendres sulfuriques	0,03%	0,00-4,99%

Annexe VI : Monographie du chlorhydrate de metformine dans la pharmacopée européenne 8^e édition.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Metformin hydrochloride

Relative retention with reference to metamazole (retention time = about 2 min): impurity A = about 0.6; impurity E = about 0.7; impurity C = about 2.9.

System suitability: reference solution (e):

- peak-to-valley ratio: minimum 3.0, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity A and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to impurity E.

Limits:

- correction factor: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity E by 1.5;
- impurity C: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.5 per cent);
- impurity E: not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.15 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.05 per cent);
- total: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.5 per cent);
- disregard limit: 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.03 per cent).

Sulfates (2.4.13): maximum 0.1 per cent.

Dissolve 0.150 g in distilled water R and dilute to 15 mL with the same solvent.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

Dissolve 2.0 g in water R and dilute to 20 mL with the same solvent. 12 mL of the freshly prepared solution complies with test A. Prepare the reference solution using lead standard solution (2 ppm Pb) R.

Loss on drying (2.2.32): 4.9 per cent to 5.3 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 10 mL of 0.01 M hydrochloric acid previously cooled in iced water and titrate immediately, dropwise, with 0.05 M iodine. Before each addition of 0.05 M iodine dissolve the precipitate by swirling. At the end of the titration, add 2 mL of starch solution R and titrate until the blue colour of the solution persists for at least 2 min. The temperature of the solution during the titration must not exceed 10 °C.

1 mL of 0.05 M iodine is equivalent to 16.67 mg of $C_{13}H_{16}N_5NaO_4S$.

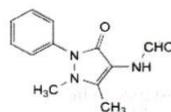
STORAGE

Protected from light.

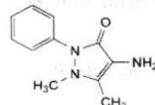
IMPURITIES

Specified impurities: C, E.

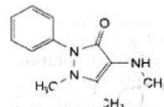
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph Substances for pharmaceutical use (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use): A, B, D.



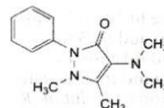
A. 4-(formylamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one,



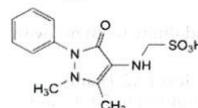
B. 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one,



C. 1,5-dimethyl-4-(methylamino)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one,



D. 1,5-dimethyl-4-(dimethylamino)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one,

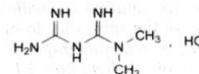


E. [(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)amino]methanesulfonic acid (4-N-desmethylmetamazole).

01/2014:0931

METFORMIN HYDROCHLORIDE

Metformini hydrochloridum



$C_4H_{12}ClN_5$
[1115-70-4]

M_r 165.6

DEFINITION

1,1-Dimethylbiguanide hydrochloride.

Content: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white crystals.

Solubility: freely soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in acetone and in methylene chloride.

IDENTIFICATION

First identification: B, E.

Second identification: A, C, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 222 °C to 226 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Metformin hydrochloride

Comparison: metformin hydrochloride CRS.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Dissolve 20 mg of the substance to be examined in water R and dilute to 5 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 20 mg of metformin hydrochloride CRS in water R and dilute to 5 mL with the same solvent.

Plate: TLC silica gel G plate R.

Mobile phase: glacial acetic acid R, butanol R, water R (10:40:50 V/V/V); use the upper layer.

Application: 5 µL.

Development: over 3/4 of the plate.

Drying: at 100-105 °C for 15 min.

Detection: spray with a mixture of equal volumes of a 100 g/L solution of sodium nitroprusside R, a 100 g/L solution of potassium ferricyanide R and a 100 g/L solution of sodium hydroxide R, prepared 20 min before use

Results: the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

- D. Dissolve about 5 mg in water R and dilute to 100 mL with the same solvent. To 2 mL of the solution add 0.25 mL of strong sodium hydroxide solution R and 0.10 mL of α -naphthol solution R. Mix and allow to stand in iced water for 15 min. Add 0.5 mL of sodium hypobromite solution R and mix. A pink colour develops.

- E. It gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 2.0 g in water R and dilute to 20 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II). Heat the solution to 50 °C and cool to room temperature.

Impurity F. Liquid chromatography (2.2.29).

Derivatisation solution. Prepare the solution immediately before use. Dissolve 1 mL of fluorodinitrobenzene R in 100.0 mL of acetonitrile for chromatography R.

Blank solution. To 5.0 mL of acetonitrile for chromatography R add 100 µL of triethylamine R1 and 1.0 mL of the derivatisation solution. Shake well and heat at 60 °C for 30 min. After cooling, dilute to 10.0 mL with acetonitrile for chromatography R.

Test solution. Prepare the solution immediately before use. Suspend 10.0 mg of the substance to be examined in 5.0 mL of acetonitrile for chromatography R and sonicate for 5 min. Add 100 µL of triethylamine R1 and 1.0 mL of the derivatisation solution. Shake well and heat at 60 °C for 30 min. After cooling, dilute to 10.0 mL with acetonitrile for chromatography R. Filter or centrifuge at 800 g for 5 min before use.

Reference solution. Dissolve 1.0 mL of metformin impurity F CRS in 100.0 mL of acetonitrile for chromatography R. Dilute 2.5 mL of the solution to 100.0 mL with acetonitrile for chromatography R. To 1.0 mL of this solution add successively 5.0 mL of acetonitrile for chromatography R, 100 µL of triethylamine R1 and 1.0 mL of the derivatisation solution. Shake well and heat at 60 °C for 30 min. After cooling, dilute to 10.0 mL with acetonitrile for chromatography R.

Column:

- size: $l = 0.125$ m, $\varnothing = 3$ mm;
- stationary phase: spherical end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R1 (5 µm);
- temperature: 30 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: phosphoric acid R, water R (0.1:99.9 V/V);
- mobile phase B: acetonitrile for chromatography R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 10	60 → 45	40 → 55
10 - 11	45 → 25	55 → 75
11 - 15	25	75

Flow rate: 0.7 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 380 nm.

Injection: 5 µL.

Identification of impurities: use the chromatograms obtained with the blank solution and the reference solution to identify the peak due to the impurity F derivative.

Retention time: impurity F derivative = about 4 min.

System suitability: reference solution:

- resolution: minimum 3.0 between the peak due to the impurity F derivative and the nearby eluting peaks due to the derivatisation reagent.

Limit:

- impurity F: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with the reference solution (0.05 per cent).

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 0.50 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dissolve 20.0 mg of metformin impurity A CRS in water R and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Dilute 1.0 mL of the solution to 200.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 20.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (c). Dissolve 10 mg of melamine R (impurity D) in about 90 mL of water R. Add 5 mL of the test solution and dilute to 100 mL with water R. Dilute 1 mL of this solution to 50 mL with the mobile phase.

Column:

- size: $l = 0.11$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: strong cation-exchange silica gel for chromatography R (5 µm).

Mobile phase: 17 g/L solution of ammonium dihydrogen phosphate R adjusted to pH 3.0 with phosphoric acid R.

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 218 nm.

Injection: 20 µL.

Run time: twice the retention time of metformin.

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peak due to impurity A.

Relative retention with reference to metformin (retention time = about 15 min): impurity A = about 0.1; impurity D = about 0.2.

System suitability: reference solution (c):

- resolution: minimum 10 between the peaks due to impurity D and metformin.

Limits:

- impurity A: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.02 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent);

- *total*: maximum 0.2 per cent;
- *disregard limit*: 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.03 per cent); do not disregard the peak due to impurity A.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

12 mL of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution* (1 ppm Pb) R.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 5 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

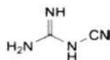
Dissolve 0.100 g in 4 mL of *anhydrous formic acid* R. Add 80 mL of *acetonitrile* R. Carry out the titration immediately. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 16.56 mg of C₄H₁₂CIN₅.

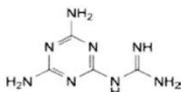
IMPURITIES

Specified impurities: A, F.

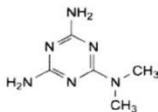
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): B, C, D, E.



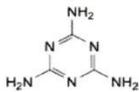
A. cyanoguanidine,



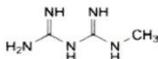
B. (4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)guanidine,



C. N²,N²-dimethyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (N,N-dimethylmelamine),



D. 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (melamine),



E. 1-methylbiguanide,



F. N-methylmethanamine (dimethylamine).

04/2013:1128

METHACRYLIC ACID - ETHYL ACRYLATE COPOLYMER (1:1)

Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1

DEFINITION

Copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate having a mean relative molecular mass of about 250 000. The ratio of carboxylic groups to ester groups is about 1:1. The substance is in the acid form (type A) or partially neutralised using sodium hydroxide (type B). It may contain suitable surface-active agents such as sodium dodecyl sulfate and polysorbate 80.

Content:

- *type A*: 46.0 per cent to 50.6 per cent of methacrylic acid units (dried substance);
- *type B*: 43.0 per cent to 48.0 per cent of methacrylic acid units (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, free-flowing powder.

Solubility: practically insoluble in water (type A) or dispersible in water (type B), freely soluble in anhydrous ethanol, practically insoluble in ethyl acetate. It is freely soluble in a 40 g/L solution of sodium hydroxide.

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: dissolve 0.1 g of the substance to be examined in 1 mL of *ethanol* (90 per cent V/V) R, and place 2 drops of the solution on a sodium chloride plate; dry to allow the formation of a film and cover with another sodium chloride plate.

Comparison: *methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer* (1:1) (type A or type B) CRS.

B. It complies with the limits of the assay.

C. Sulfated ash (see Tests).

TESTS

Viscosity (2.2.10).

- *Type A*: 100 mPa·s to 200 mPa·s.

Dissolve a quantity of the substance to be examined corresponding to 37.5 g of the dried substance in a mixture of 7.9 g of *water* R and 254.6 g of *2-propanol* R. Determine the viscosity at 20 °C using a rotating viscometer at a shear rate of 10 s⁻¹.

- *Type B*: not more than 100 mPa·s.

Disperse a quantity of the substance to be examined corresponding to 80.0 g of the dried substance in *water* R and make up to 320 g with the same solvent. Stir for 3 h and determine the viscosity at 23 °C using a rotating viscometer and a spindle rotating at 100 r/min.

Dimensions of the spindle: diameter = 47.0 mm; height = 27.0 mm; shaft diameter = 3.18 mm.

Appearance of a film. Place 1 mL of the solution (type A) or dispersion (type B) prepared for the test for viscosity on a glass plate and allow to dry. A clear, brittle film is formed.

Ethyl acrylate and methacrylic acid. Liquid chromatography (2.2.29).

Blank solution. To 50.0 mL of *methanol* R add 25.0 mL of the mobile phase.

Test solution. Dissolve 40 mg of the substance to be examined in 50.0 mL of *methanol* R and add 25.0 mL of the mobile phase.

Annexe VII : Monographie des comprimés de chlorhydrate de metformine dans la pharmacopée britannique 2019.

16/06/2020

Metformin Tablets



- Home
- [BP2019 \(9.7\)](#)
- [Formulated Preparations: Specific Monographs](#)
- Metformin Tablets

- [Table of Contents](#)
- [Content](#)

Print

Search within this version

Type a keyword or a title

[Advanced Search](#)

You are viewing the BP 2019 (incorporating Ph.Eur. Supplement 9.7, effective 01/04/2019)

Maximise

Metformin Tablets

[General Notices](#)

Action and use

Biguanide; treatment of diabetes mellitus.

DEFINITION

Metformin Tablets contain Metformin Hydrochloride. They are coated.

The tablets comply with the requirements stated under Tablets and with the following requirements.

Content of metformin hydrochloride, $C_4H_{11}N_5, HCl$

95.0 to 105.0% of the stated amount.

IDENTIFICATION

Shake a quantity of the powdered tablets containing 20 mg of Metformin Hydrochloride with 20 mL of [absolute ethanol](#), filter, evaporate the filtrate to dryness on a water bath and dry the residue at 105° for 1 hour. The [infrared absorption spectrum](#) of the residue, [Appendix II A](#), is concordant with the *reference spectrum* of metformin hydrochloride ([RS 217](#)).

TESTS

Dissolution

Comply with the requirements for Monographs of the British Pharmacopoeia in the [dissolution test for tablets and capsules](#), Appendix XII B1, using as the medium 900 mL of a 0.68% w/v solution of [potassium dihydrogen orthophosphate](#) adjusted to pH 6.8 by the addition of 1m [sodium hydroxide](#) and rotating the basket at 100 revolutions per minute. Withdraw a sample of 10 mL of the medium. Filter, dilute 10 mL of the filtrate to 100 mL with [water](#) and dilute 10 mL of the resulting solution to 100 mL with [water](#). Measure the [absorbance](#) of a layer of suitable thickness of the filtered sample, suitably diluted if necessary, at the maximum at 233 nm, [Appendix II B](#). Calculate the total content of metformin hydrochloride, $C_4H_{11}N_5.HCl$, in the medium taking 806 as the value of A (1%, 1 cm) at the maximum at 233 nm.

1-Cyanoguanidine

Carry out the method for [liquid chromatography](#), [Appendix III D](#), using the following solutions. For solution (1) shake a quantity of the powdered tablets containing 0.50 g of Metformin Hydrochloride with 100 mL of the mobile phase, filter and use the filtrate. For solution (2) dissolve 20 mg of [1-cyanoguanidine](#) in [water](#), dilute to 100 mL with [water](#) and dilute 1 mL of the resulting solution to 200 mL with the mobile phase.

The chromatographic procedure may be carried out using (a) a stainless steel column (12.5 cm × 4.6 mm) packed with a regular, porous silica gel to which benzene sulfonic acid groups have been chemically bonded (5 μm) (Partisphere 5 μ SCX is suitable), (b) a 1.7% w/v solution of [ammonium dihydrogen orthophosphate](#) adjusted to pH 3.0 with [orthophosphoric acid](#) as the mobile phase with a flow rate of 1 mL per minute and (c) a detection wavelength of 218 nm.

Inject 20 μL of solution (2). Adjust the sensitivity of the system so that the height of the principal peak in the chromatogram obtained is not less 50% of the full scale of the recorder.

Inject separately 20 μL of solutions (1) and (2). In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).

ASSAY

Weigh and powder 20 tablets. Shake a quantity of the powder containing 0.1 g of Metformin Hydrochloride with 70 mL of [water](#) for 15 minutes, dilute to 100 mL with [water](#) and filter, discarding the first 20 mL. Dilute 10 mL of the filtrate to 100 mL with [water](#) and dilute 10 mL of the resulting solution to 100 mL with [water](#). Measure the [absorbance](#) of the resulting solution at the maximum at 232 nm, [Appendix II B](#). Calculate the content of the $C_4H_{11}N_5.HCl$ taking 798 as the value of A (1%, 1 cm) at the maximum at 232 nm.

 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

© Crown Copyright 2018

 TSO - Part of Williams Lea

Annexe VIII : Monographie des comprimés de chlorhydrate de metformine dans la l'USP 41 / NF 36.

USP 41

Official Monographs / Metformin 2615

Total impurities: NMT 0.5%

SPECIFIC TESTS

- **LOSS ON DRYING (731)**
Analysis: Dry a sample at 105° for 5 h.
Acceptance criteria: NMT 0.5%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers. Store at room temperature.
- **USP REFERENCE STANDARDS (11)**
USP Metformin Hydrochloride RS
USP Metformin Related Compound A RS
1-Cyanoguanidine.
C₂H₄N₄ 84.08

Metformin Hydrochloride Tablets**DEFINITION**

Metformin Hydrochloride Tablets contain NLT 95.0% and NMT 105.0% of the labeled amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl).

IDENTIFICATION

- **A. INFRARED ABSORPTION (197K)**
Sample: Transfer an amount of powdered Tablets, equivalent to 20 mg of metformin hydrochloride, to a suitable flask. Add 20 mL of dehydrated alcohol, and shake. Filter, evaporate the filtrate on a water bath to dryness, and dry the residue at 105° for 2 h.
Acceptance criteria: Meet the requirements
- **B.**
Solution A: Dissolve 1 g of 1-naphthol in a solution containing 6 g of sodium hydroxide and 16 g of anhydrous sodium carbonate in 100 mL of water.
Sample solution: Triturate an amount of powdered Tablets, equivalent of 50 mg of metformin hydrochloride, with 10 mL of water, filter, and use the filtrate.
Analysis: To 5 mL of the Sample solution add 1.5 mL of 5 N sodium hydroxide solution and 1 mL of Solution A. Add 0.5 mL of sodium hypochlorite TS, dropwise, and with shaking.
Acceptance criteria: An orange-red color is produced that darkens on standing.
- **C. IDENTIFICATION TESTS—GENERAL, Chloride (191)**
Sample solution: Prepare as directed for the Sample solution in Identification test B.
Acceptance criteria: Meet the requirements

ASSAY

- **PROCEDURE**
Standard solution: 10 µg/mL of USP Metformin Hydrochloride RS in water
Sample solution: Weigh and finely powder NLT 20 Tablets. Transfer the amount of powder, equivalent to 100 mg of metformin hydrochloride, to a 100-mL volumetric flask. Add 70 mL of water, shake by mechanical means for 15 min, dilute with water to volume, and filter, discarding the first 20 mL of the filtrate. Dilute 10.0 mL of the filtrate with water to 100.0 mL, and dilute 10.0 mL of the resulting solution with water to 100.0 mL. The nominal concentration of this solution is 10 µg/mL.
Instrumental conditions
(See *Ultraviolet-Visible Spectroscopy (857)*.)
Mode: UV
Analytical wavelength: Wavelength of maximum absorbance at about 232 nm

Cell: 1 cm
Blank: Water**Analysis**

Samples: Standard solution and Sample solution
Calculate the percentage of the labeled amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl) in the portion of the Tablets taken:

$$\text{Result} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

- A_U = absorbance of the Sample solution
A_S = absorbance of the Standard solution
C_S = concentration of USP Metformin Hydrochloride RS in the Standard solution (µg/mL)
C_U = nominal concentration of metformin hydrochloride in the Sample solution (µg/mL)
Acceptance criteria: 95.0%–105.0%

PERFORMANCE TESTS• **DISSOLUTION (711)****Test 1**

Medium: pH 6.8 phosphate buffer; 1000 mL
Apparatus 1: 100 rpm
Time: 45 min
Standard solution: USP Metformin Hydrochloride RS in Medium
Sample solution: Pass a portion of the solution under test through a suitable filter.
Instrumental conditions
(See *Ultraviolet-Visible Spectroscopy (857)*.)
Mode: UV

Analytical wavelength: Wavelength of maximum absorbance at about 233 nm

Analysis: Determine the amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl) dissolved by using UV absorption of filtered portions of the Sample solution, suitably diluted with Medium, if necessary, in comparison with the Standard solution.

Tolerances: NLT 70% (Q) of the labeled amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl) is dissolved.
Test 2: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 2.

For products labeled to contain 500 mg of metformin hydrochloride

Medium: pH 6.8 phosphate buffer; 1000 mL
Apparatus 2: 50 rpm
Time: 30 min

Standard solution, Sample solution, Instrumental conditions, and Analysis: Proceed as directed in Test 1.

Tolerances: NLT 80% (Q) of the labeled amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl) is dissolved.

For products labeled to contain 850 or 1000 mg of metformin hydrochloride

Medium: pH 6.8 phosphate buffer; 1000 mL
Apparatus 2: 75 rpm
Time: 30 min

Standard solution, Sample solution, Instrumental conditions, and Analysis: Proceed as directed in Test 1.

Tolerances: NLT 75% (Q) of the labeled amount of metformin hydrochloride (C₄H₁₁N₅ · HCl) is dissolved.

Test 3: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 3.

Medium: pH 6.8 phosphate buffer; 1000 mL
Apparatus 1: 100 rpm
Time: 60 min

Buffer: Dissolve 1.38 g of monobasic sodium phosphate in about 1800 mL of water. Add 3.484 g of 1-pentanesulfonic acid sodium salt. Adjust with diluted phosphoric acid to a pH of 3.00 ± 0.05. Dilute with water to 2000 mL.

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (1:19)
 Standard stock solution: 0.25 mg/mL of USP Metformin Hydrochloride RS in Medium. Use sonication to dissolve.
 Standard solution: 0.05 mg/mL of USP Metformin Hydrochloride RS in Medium from the Standard stock solution

Sample solution: Pass a portion of the solution under test through a nylon filter of 0.45- μ m pore size. Dilute with Medium, if necessary, to obtain a solution with a concentration similar to that of the Standard solution.

Chromatographic system
 (See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC
 Detector: UV 230 nm
 Column: 4.6-mm \times 25-cm; 5- μ m packing L1
 Flow rate: 1.0 mL/min
 Injection volume: 40 μ L

System suitability

Sample: Standard solution
 Suitability requirements
 Tailing factor: NMT 2.0
 Column efficiency: NLT 1500 theoretical plates
 Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: Standard solution and Sample solution
 Calculate the percentage of the labeled amount of metformin hydrochloride ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) dissolved:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V/D) \times 100$$

r_U = peak response from the Sample solution
 r_S = peak response from the Standard solution
 C_S = concentration of the Standard solution (mg/mL)
 L = label claim (mg/Tablet)
 V = volume of Medium, 1000 mL
 D = dilution factor of the Sample solution

Tolerances: NLT 70% (Q) of the labeled amount of metformin hydrochloride ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) is dissolved.

- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (905):** Meet the requirements

IMPURITIES

• ORGANIC IMPURITIES

Mobile phase: 17 g/L of monobasic ammonium phosphate in water, adjusted with phosphoric acid to a pH of 3.0

System suitability stock solution: 0.25 mg/mL of metformin hydrochloride and 0.1 mg/mL of melamine in water

System suitability solution: Transfer 1.0 mL of the System suitability stock solution to a 50-mL volumetric flask, and dilute with Mobile phase to volume.

Sample solution: Weigh and finely powder NLT 20 Tablets. Transfer the amount of powder, equivalent to 500 mg of metformin hydrochloride, to a 100-mL volumetric flask. Dissolve in Mobile phase with shaking, dilute with Mobile phase to volume, and filter.

Diluted sample solution: Nominally 0.005 mg/mL of metformin hydrochloride in Mobile phase from the Sample solution

Chromatographic system
 (See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC
 Detector: UV 218 nm
 Column: 4.6-mm \times 25-cm; packing L9
 Flow rate: 1.0–1.7 mL/min
 Run time: NLT twice the retention time of metformin
 Injection volume: 20 μ L

System suitability

Sample: System suitability solution
 Suitability requirements
 Resolution: NLT 10 between melamine and metformin

Analysis

Samples: Sample solution and Diluted sample solution
 Calculate the percentage of any individual impurity in the portion of the Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times D \times 100$$

r_U = peak response of any individual impurity from the Sample solution
 r_S = peak response of metformin from the Diluted sample solution
 D = dilution factor for the preparation of the Diluted sample solution, 0.001

Acceptance criteria

Any individual impurity: NMT 0.1%
 Total impurities: NMT 0.6%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in tight containers. Store at controlled room temperature.
- **LABELING:** When more than one Dissolution test is given, the labeling states the Dissolution test used only if Test 1 is not used.
- **USP REFERENCE STANDARDS (11)**
 USP Metformin Hydrochloride RS

Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets

DEFINITION

Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of metformin hydrochloride ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$).

IDENTIFICATION

- **A.** The retention time of the major peak from the Sample solution corresponds to that from the Standard solution, as obtained in the Assay.

ASSAY

• PROCEDURE

Buffer solution: 0.5 g/L of sodium 1-heptanesulfonate and 0.5 g/L of sodium chloride in water. Before final dilution, adjust with 0.06 M phosphoric acid to a pH of 3.85.

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer solution (1:9). [NOTE—To improve the separation, the composition of acetonitrile and Buffer solution may be changed to 1:19, if necessary.]

Diluent: 1.25% solution of acetonitrile in water
 Standard solution: ($L/4000$) mg/mL of USP Metformin Hydrochloride RS in Diluent, where L is the labeled quantity, in mg, of metformin hydrochloride in each Tablet

System suitability stock solution: 12.5 μ g/mL each of USP Metformin Related Compound B RS and USP Metformin Related Compound C RS in Diluent

System suitability solution: Dilute 0.5 mL of the System suitability stock solution with the Standard solution to 50 mL.

Sample stock solution: Finely powder NLT 10 Tablets. Transfer powder, equivalent to the average Tablet weight, to a homogenization vessel, and add 500 mL of a 10% acetonitrile solution. Alternately, homogenize and allow to soak until the sample is fully homogenized. [NOTE—A suggested homogenization sequence is as follows. Homogenize the sample using five pulses, each of 5 s, at about 20,000 rpm, and allow to soak for 2 min. Repeat these steps two additional times.]

Sample solution: Pass a portion of the Sample stock solution through a suitable filter of 0.45- μ m pore size, discarding the first 3 mL of filtrate. Transfer 25 mL of

Annexe IX : Composition des milieux de culture.

2.6.13. Test for specified micro-organisms

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

4-6-3. **Interpretation.** The occurrence of anaerobic growth of rods (with or without endospores) giving a negative catalase reaction indicates the presence of clostridia. This is confirmed by identification tests.

The product complies with the test if colonies of the types described are not present or if the confirmatory identification tests are negative.

4-7. *CANDIDA ALBICANS*

4-7-1. **Sample preparation and pre-incubation.** Prepare the product to be examined as described in general chapter 2.6.12, and use 10 mL or the quantity corresponding to not less than 1 g or 1 mL to inoculate 100 mL of Sabouraud-dextrose broth and mix. Incubate at 30-35 °C for 3-5 days.

4-7-2. **Selection and subculture.** Subculture on a plate of Sabouraud-dextrose agar and incubate at 30-35 °C for 24-48 h.

4-7-3. **Interpretation.** Growth of white colonies may indicate the presence of *C. albicans*. This is confirmed by identification tests.

The product complies with the test if such colonies are not present or if the confirmatory identification tests are negative.

The following section is given for information.

5. RECOMMENDED SOLUTIONS AND CULTURE MEDIA

The following solutions and culture media have been found to be satisfactory for the purposes for which they are prescribed in the test for microbial contamination in the Pharmacopoeia. Other media may be used provided that their suitability can be demonstrated.

Stock buffer solution. Place 34 g of potassium dihydrogen phosphate in a 1000 mL volumetric flask, dissolve in 500 mL of purified water, adjust to pH 7.2 ± 0.2 with sodium hydroxide, dilute to 1000.0 mL with purified water and mix. Dispense into containers and sterilise. Store at 2-8 °C.

Phosphate buffer solution pH 7.2. Prepare a mixture of stock buffer solution and purified water (1:800 V/V) and sterilise.

Buffered sodium chloride-peptone solution pH 7.0

Potassium dihydrogen phosphate	3.6 g
Disodium hydrogen phosphate dihydrate	7.2 g, equivalent to 0.067 M phosphate dihydrate
Sodium chloride	4.3 g
Peptone (meat or casein)	1.0 g
Purified water	1000 mL

Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Casein soya bean digest broth

Pancreatic digest of casein	17.0 g
Papaic digest of soya bean	3.0 g
Sodium chloride	5.0 g
Dipotassium hydrogen phosphate	2.5 g
Glucose monohydrate	2.5 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.3 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Casein soya bean digest agar

Pancreatic digest of casein	15.0 g
Papaic digest of soya bean	5.0 g
Sodium chloride	5.0 g
Agar	15.0 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.3 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Sabouraud-dextrose agar

Dextrose	40.0 g
Mixture of peptic digest of animal tissue and pancreatic digest of casein (1:1)	10.0 g
Agar	15.0 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 5.6 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Potato dextrose agar

Infusion from potatoes	200 g
Dextrose	20.0 g
Agar	15.0 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 5.6 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Sabouraud-dextrose broth

Dextrose	20.0 g
Mixture of peptic digest of animal tissue and pancreatic digest of casein (1:1)	10.0 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 5.6 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Enterobacteria enrichment broth-Mossel

Pancreatic digest of gelatin	10.0 g
Glucose monohydrate	5.0 g
Dehydrated ox bile	20.0 g
Potassium dihydrogen phosphate	2.0 g
Disodium hydrogen phosphate dihydrate	8.0 g
Brilliant green	15 mg
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after heating it is 7.2 ± 0.2 at 25 °C. Heat at 100 °C for 30 min and cool immediately.

Violet red bile glucose agar

Yeast extract	3.0 g
Pancreatic digest of gelatin	7.0 g
Bile salts	1.5 g
Sodium chloride	5.0 g
Glucose monohydrate	10.0 g
Agar	15.0 g
Neutral red	30 mg
Crystal violet	2 mg
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after heating it is 7.4 ± 0.2 at 25 °C. Heat to boiling; do not heat in an autoclave.

MacConkey broth

Pancreatic digest of gelatin	20.0 g
Lactose monohydrate	10.0 g
Dehydrated ox bile	5.0 g
Bromocresol purple	10 mg
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.3 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

MacConkey agar

Pancreatic digest of gelatin	17.0 g
Peptones (meat and casein)	3.0 g
Lactose monohydrate	10.0 g
Sodium chloride	5.0 g
Bile salts	1.5 g
Agar	13.5 g
Neutral red	30.0 mg
Crystal violet	1 mg
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.1 ± 0.2 at 25 °C. Boil for 1 min with constant shaking then sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Rappaport Vassiliadis Salmonella enrichment broth

Soya peptone	4.5 g
Magnesium chloride hexahydrate	29.0 g
Sodium chloride	8.0 g
Dipotassium phosphate	0.4 g
Potassium dihydrogen phosphate	0.6 g
Malachite green	0.036 g
Purified water	1000 mL

Dissolve, warming gently. Sterilise in an autoclave using a validated cycle, at a temperature not exceeding 115 °C. The pH is to be 5.2 ± 0.2 at 25 °C after heating and autoclaving.

Xylose, lysine, deoxycholate agar

Xylose	3.5 g
L-Lysine	5.0 g
Lactose monohydrate	7.5 g

Sucrose	7.5 g
Sodium chloride	5.0 g
Yeast extract	3.0 g
Phenol red	80 mg
Agar	13.5 g
Sodium deoxycholate	2.5 g
Sodium thiosulfate	6.8 g
Ferric ammonium citrate	0.8 g
Purified water	1000 mL

Adjust the pH so that after heating it is 7.4 ± 0.2 at 25 °C. Heat to boiling, cool to 50 °C and pour into Petri dishes. Do not heat in an autoclave.

Cetrimide agar

Pancreatic digest of gelatin	20.0 g
Magnesium chloride	1.4 g
Dipotassium sulfate	10.0 g
Cetrimide	0.3 g
Agar	13.6 g
Purified water	1000 mL
Glycerol	10.0 mL

Heat to boiling for 1 min with shaking. Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.2 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Mannitol salt agar

Pancreatic digest of casein	5.0 g
Peptic digest of animal tissue	5.0 g
Beef extract	1.0 g
D-Mannitol	10.0 g
Sodium chloride	75.0 g
Agar	15.0 g
Phenol red	0.025 g
Purified water	1000 mL

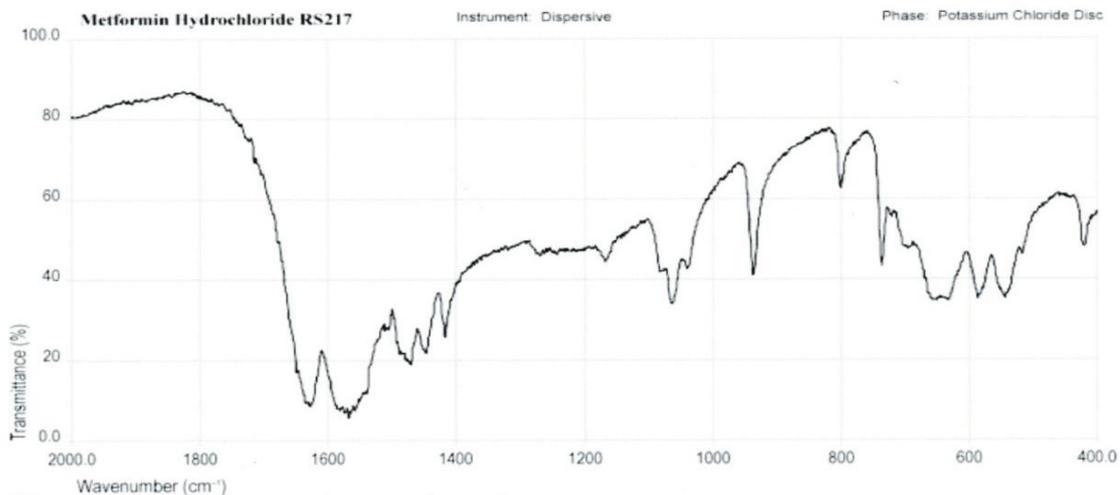
Heat to boiling for 1 min with shaking. Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.4 ± 0.2 at 25 °C. Sterilise in an autoclave using a validated cycle.

Reinforced medium for clostridia

Beef extract	10.0 g
Peptone	10.0 g
Yeast extract	3.0 g
Soluble starch	1.0 g
Glucose monohydrate	5.0 g
Cysteine hydrochloride	0.5 g
Sodium chloride	5.0 g
Sodium acetate	3.0 g
Agar	0.5 g
Purified water	1000 mL

Annexe X : Spectre IR de référence du chlorhydrate de metformine (BP 2019).

Metformin Hydrochloride



Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

© Crown Copyright 2018

TSO - Part of Williams Lea

Annexe XI : Tableaux de corrélation entre les groupements fonctionnels et leurs bandes d'absorption dans le moyen infrarouge.

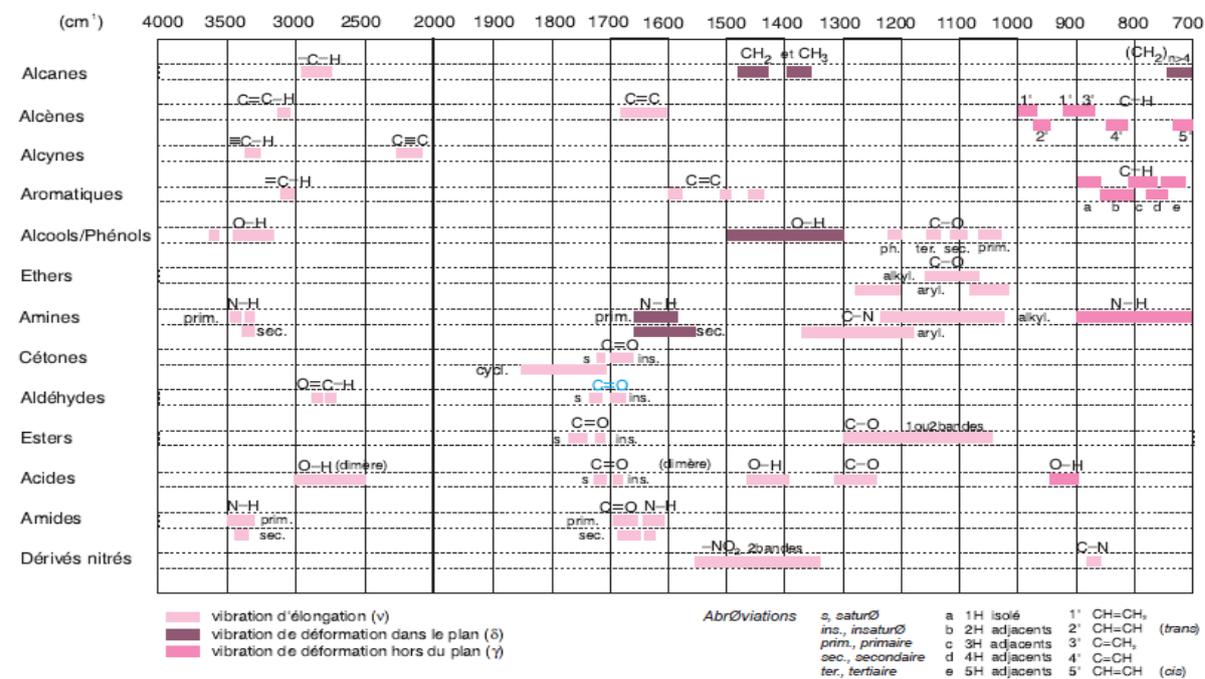


Table 6.4 Fundamental vibration wavenumbers of crotonaldehyde obtained from the infrared and Raman spectra

Vibration ^a	Approximate description	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	
		Infrared	Raman
<i>In-plane:</i>			
ν_1	CH antisymmetric stretch on C=C	3042	3032
ν_2	CH symmetric stretch on C=C	3002	3006
ν_3	CH ₃ antisymmetric stretch	2944	2949
ν_4	CH ₃ symmetric stretch	2916	2918
ν_5	CH stretch on CHO	2727	2732
ν_6	C=O stretch	1693	1682
ν_7	C=C stretch	1641	1641
ν_8	CH ₃ antisymmetric deformation	1444	1445
ν_9	CH rock (in-plane bend) on CHO	1389	1393
ν_{10}	CH ₃ symmetric deformation	1375	1380
ν_{11}	CH symmetric deformation on C=C	1305	1306
ν_{12}	CH antisymmetric deformation on C=C	1253	1252
ν_{13}	CH ₃ in-plane rock	1075	1080
ν_{14}	C-CHO stretch	1042	1046
ν_{15}	C-CH ₃ stretch	931	931
ν_{16}	CH ₃ -C=C bend	542	545
ν_{17}	C=C-C bend	459	464
ν_{18}	C-C=O bend	216	230

Table 1.4 Some important infrared absorption bands

Bond type	Class of compound	Wave number (cm ⁻¹)	Wavelength (μm)	Intensity*
C-H	Alkanes			
	-CH, two peaks	2960-2870	3.38 & 3.48	
	-CH ₂ , two peaks	2925 & 2855	3.42 & 3.50	
	Ring	3100-2990	3.23 & 3.34	
	Alkenes	Left of 3000	3.33	m-w
	Alkynes	3333-3267	3.00 & 3.06	m
	Aromatic	3100-3000	3.23-3.33	
	Aldehydes	2 peaks		m-w
			2900-2800	3.45-3.57
C=C	Alkenes	1670-1640	5.99-6.10	m-w
	Conjugated dienes (symmetric)	1600	6.25	
	(unsymmetric)	1650 & 1600	6.06 & 6.25	
C to C	Aromatics	1600-1500 (1 peak)	6.25-6.67	m-w
	Ring	1500-1400 (1 or 2 peaks)	6.67-7.14	s-m
C≡C	Alkynes	2260-2100	4.24-4.76	m-w
C=O	Carboxylic acids	1720-1665	5.81-6.00	s
	Esters	1750-1715	5.71-5.83	s
	Amides	1700-1640	5.88-6.10	s
	Ketones	1725-1705	5.80-5.87	s
	conjugated to double bond	1710-1665	5.85-6.00	s
	Aldehydes	1740-1720	5.75-5.81	s

Some Suggestions and Comments on the Interpretation of Infrared Spectra 31

Table 1.4 Continued

Bond type	Class of compound	Wave number (cm ⁻¹)	Wavelength (μm)	Intensity*
C-O	Alcohols	1260-1000	7.94-10	s-m
	Acids	1315-1280 (doublet)	7.60-7.81	s-m
	Esters	1300-1000	7.69-10	s-m
	Aliphatic ethers	1150-1085	8.70-9.22	s-m
	Aromatic alkyl ethers	1275-1200	7.84-8.33	s-m
O-H	Alcohols, phenols (hydrogen bonded)	3649-3584	2.74-2.79	m
		3550-3200	2.82-3.13	s
	Carboxylic acids	3300-2500 (centered at 3000)	3.03-4.00	s
N-H	Amines, primary	3500 & 3400	2.86 & 2.94	m
	secondary	3300-3060	2.99-3.02	
	Amides	3520-3060	2.84-3.27	s-m
C-N	Amines	1345-1020	7.43-9.80	m
	Amides	around 1400	around 7.14	s
C≡N	Nitriles	2260-2220	4.42-4.50	s
N=O	Nitro	2 peaks		
		1600-1500	6.25-6.67	s
		1400-1300	7.14-7.69	s

Source: Miller JA, Neuss EF, *Modern Experimental Organic Chemistry*, D. C. Heath and Company, Massachusetts, 1980.
 Note: *s – strong, m – medium, w – weak.

Some Fundamentals of Infrared Spectroscopy 32

A.2 General Infrared Assignments

Region	Assignment
3772 to 2670	O-H, N-H and C-H stretching
800 to 600	C-Cl stretching (s)
1430 to 1000	C-F stretching (very sharp)
1640 to 1150	N-H, C-H and O-H bond
1350 to 800	C-O, C-N and C-C stretching
900 to 588	C-H and N-H rocking

Annexe XII: Médicaments génériques du Glucophage commercialisés en Algérie.

Nom de marque	N° d'enregistrement	Forme	Dosage	Conditionnement	Laboratoire détenteur de la DE	Pays du laboratoire détenteur de la DE	Statut	Durée de stabilité
Metless LP	001/14 A 362/17	Cp à libération	500 mg	B/30	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	Algérie	F prémix	24 mois
Metless LP	001/14 A 363/17	Cp à libération prolongée	750 mg	B/30	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	Algérie	F prémix	24 mois
Metless LP	001/14 A 364/17	Cp à libération prolongée	1 g	B/30	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	Algérie	F prémix	24 mois
Diguanid	003/ 14 A 224 /14	Cp pelliculé,sec	1000 mg	B/30	SAIDAL GROUPE INDUSTRIEL EPE/SPA	Algérie	F	24 mois
Diguanid	003/14A007/05/16	Cp pelliculé	850 mg	B/30 ET B/90 et B/120	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA	Algérie	F	36 mois
Farmidox	077/ 14 A 007 /16	Cp pelliculé	850 mg	B/30	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT SARL (LAM)	Algérie	F	24 mois
Diabamine BGL	235/ 14 A 006 /14	Cp pelliculé	500 mg	B/50	BIO-GALENIC	Algérie	F prémix	36 mois
Diabamine BGL	235/ 14 A 007 /10/16	Cp pelliculé	850 mg	B/100	BIO-GALENIC	Algérie	F	24 mois
Diabamine BGL	235/ 14 A 224 /14	Cp pelliculé	1000 mg	B/30	BIO-GALENIC	Algérie	F prémix	36 mois
Metophage	289/ 14 A 007 /07/16	Cp	850 mg	B/30	FRATERS RAZES FORME SECHE	Algérie	F	24 mois
Formentin	293/ 14 A 007 /07/16	Cp pelliculé	850 mg	B/30 et B/100	BIOCARE SARL	Algérie	F	24mois
Metfor 850mg	352/ 14 A 007 /05	Cp pelliculé	850 mg	B/60	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMENT SARL	Algérie	F	
Metfor LP 1g	352/14 A 364/17	Cp à libération prolongée	1 g	B/30	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMENT SPA	Algérie	F	24 mois
Metforal	367/ 14 A 007 /99/15	Cp pelliculé,sec	850 mg	B/30 - B/90	GUIDOTTI SPA	Italie	F	60 mois
Metforal 1000 mg	367/ 14 A 224 /15	Cp pelliculé,sec	1000 mg	B/30 et B/60	GUIDOTTI SPA	Italie	F	24mois
Novofommine	368/ 14 A 006 /07/13	Cp pelliculé	500 mg	B/30	ALDAPH SPA	Algérie	F prémix	60mois
Novofommine	368/ 14 A 007 /07/13	Cp pelliculé	850 mg	B/30	ALDAPH SPA	Algérie	F prémix	60 mois
Novofommine	368/14 A 224/10/16	Cp pelliculé	1000 mg	B/30	ALDAPH SPA	Algérie	F	30mois
Glucophormine	380/ 14 A 007 /13	Cp pelliculé	500 mg	B/30	HUP.P.PHARMA SARL	Algérie	F	36 mois
Glucophormine	380/ 14 A 224/14	Cp pelliculé	850 mg	B30/ et B/100	HUP.P.PHARMA SARL	Algérie	F	36 mois
Glucophormine	380/ 14 A 224/14	Cp pelliculé,sec	1000 mg	B/30 et B/100	HUP.P.PHARMA SARL	Algérie	F	36 mois
Glucomex	400/14 A 006/16	Cp pelliculé	500 mg	B/30	KPMA SARL	Algérie	F	24 mois

Annexes

Glucomex	400/14 A 007/16	Cp pelliculé	850 mg	B/30 et B/90	KPMA SARL	Algérie	F	24 mois
Glucomex	400/14 A 224/16	Cp pelliculé	1000 mg	B /90	KPMA SARL	Algérie	F	24 mois
Nexecor	447/ 14 A 224 /12	Cp pelliculé .sec	1000 mg	B /90	BEKER SARL (SARL LABORATOIRE BEKER ALGERIE)	Algérie	F prémix	
Physioformine	462/ 14 A 006 /13	Cp pelliculé	500 mg	B /50	PHYSIOPHARM SARL	Algérie	F	
Physioformine	462/ 14 A 224 /13	Cp pelliculé	1000 mg	B/30-B/60 et B/90	PHYSIOPHARM SARL	Algérie	F	
Physioformine	462/ 14 A 351 /15	Poudre .p. sol buv en sachet - dose	500 mg/ sachet	B/30 sachets	PHYSIOPHARM SARL	Algérie	F	24mois
Physioformine	462/ 14 A 352 /15	Poudre .p. sol buv en sachet - dose	850 mg/sachet	B/30 sachets	PHYSIOPHARM SARL	Algérie	F	24 mois
Physioformine	462/ 14 A 353 /15	Poudre .p. sol buv en sachet - dose	1000 mg/ sachet	B/30 sachets	PHYSIOPHARM SARL	Algérie	F	24mois
Gluconad	468/ 14 A 007 /15	Cp pelliculé	850 mg	B/30 - B/60 - B/90 - B/120	NADPHARMADIC PRODUCTION SARL	Algérie	F	24mois
Glucotac	490/ 14 A 007 /15	Cp pelliculé	850 mg	B /30	PHARMA SPHERE SARL	Algérie	F	24mois

Annexe XIV : Impureté NDMA dans les médicaments à base de metformine

La N-nitrosodiméthylamine ou NDMA est une impureté chimique, rejetée dans l'environnement par diverses industries de fabrication de pesticides, de caoutchouc, d'alkylamine, de colorants et des stations municipales d'épuration des eaux usées.

La NDMA est classée parmi les agents cancérigènes probables pour l'homme par l'OMS, ce qui veut dire qu'une exposition à long terme à des concentrations dépassant celles jugées sûres (0,096 µg /j) pourrait accroître le risque de cancer. Bien qu'elles soient présentes dans certaines denrées alimentaires (comme les viandes les produits laitiers et les légumes) et sources d'approvisionnement en eau potable, leur présence dans les médicaments reste néanmoins inacceptable

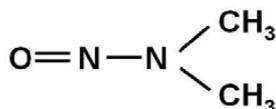


Figure 65 : Structure chimique de l'impureté NDMA.

Début décembre 2019, l'EMA a été informée de la mise en évidence des traces de NDMA dans quelques lots de médicaments antidiabétiques à base de metformine commercialisés hors de l'Union européenne.

Elle a annoncé par la suite que ces traces d'impuretés sont présentes à un niveau inférieur à l'exposition naturelle à la NDMA.

Suite à cette alerte, l'EMA et les autorités sanitaires des pays membres, dont l'ANSM, ont décidé de mener des investigations sur les spécialités de metformine commercialisées dans l'espace européen. L'ANSM coordonne cette procédure européenne.

À ce titre, elle demande aux laboratoires concernés d'effectuer des analyses sur les spécialités potentiellement concernées par

l'impureté et indique que "*les résultats de ces analyses seront communiqués*".

Dans la même période, la FDA a commencé son enquête sur les spécialités à base de metformine disponibles sur le marché américain. En février 2020, l'agence avait identifié de très faibles concentrations de NDMA, qui ne dépassent pas la limite acceptable, dans certains échantillons.

En mai dernier, la FDA a annoncé que des tests en laboratoire avaient révélé des niveaux d'impureté de NDMA au-dessus de la limite de consommation acceptable dans plusieurs lots de la formulation à libération prolongée (LP) de metformine.

L'agence a contacté cinq industries pharmaceutiques pour retirer volontairement tous les lots contaminés :

- Apotex - Tous les lots ;
- Amneal - Tous les lots ;
- Marksans (étiqueté comme Time-Cap) - Un lot (XP9004) ;
- Lupin - Un lot (G901203) ;
- Teva (étiqueté Actavis) - 14 lots.

Depuis février 2020, le gouvernement du Canada a retiré plus de 40 lots de médicaments à base de metformine après la détection de la NDMA à une concentration proche ou supérieure à la limite acceptable dans ces produits.

L'EDQM a proposé trois procédures qui s'appuient sur des instruments plus ou moins sophistiqués (de la GC-MS à la LC-MS/MS et à la GC-MS/MS) pour le dosage de l'impureté NDMA dans les substances actives tout en laissant la porte ouverte aux commentaires des autorités compétentes

الملخص:

غلوكلوفاج 1000 مغ قرص مغلف قابل للكسر هو دواء مضاد للسكري معدل لنسبة السكر في الدم، يتم إنتاجه من قبل المخبر الجزائري NOVAPHARM بالشراكة مع المجمع الألماني MERCK

تهدف هذه الدراسة إلى التحقق من الجودة الفيزيوكيميائية و المكروبيولوجية لحصة من غلوكلوفالغ 1000 مغ , المصنعة في وحدة إنتاج NOVAPHARM,

من أجل التأكد من أن المواد المختبرة تتوافق مع معايير النوعية المسجلة في المراجع الدولية وضمان سلامة وجود الدواء المنتج. تمت المراقبة خلال جميع مراحل تصنيعه ابتداء من المواد الخام وصولاً إلى المنتج النهائي، مروراً بالمنتج شبه النهائي، وذلك بتطبيق توجيهات الإصدار الثامن من دستور الأدوية الأوروبي، دستور الأدوية البريطاني 2019، دستور الأدوية الأمريكي 41 والمعايير الداخلية.

تظهر النتائج المتحصل عليها أن المنتج مطابق للخصائص والمواصفات المحددة سابقاً وأنه ذو نوعية جيدة.

الكلمات المفتاحية:

غلوكلوفاج جودة، مراقبة فيزيوكيميائية، مراقبة مكروبيولوجية , المعايير، دستور الأدوية.

BOUGHABA Fella

fifou.bgh@gmail.com

SI AHMED Yasmine

yassmina095@gmail.com

YOUCEF ACHIRA Amel

amelyoucefachira@gmail.com

CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DU GLUCOPHAGE[®] COMPRIMES PELLICULES A 1000 mg.

Résumé :

Le Glucophage 1000 mg, comprimés pelliculés sécables est un antidiabétique régulateur de la glycémie, il est produit par le laboratoire Algérien NOVAPHARM en partenariat avec le groupe Allemand MERCK.

L'objectif de notre étude est de vérifier la qualité physicochimique et microbiologique d'un lot de Glucophage 1000 mg fabriqué au sein de l'unité pharmaceutique NOVAPHARM Production afin de s'assurer de la conformité des substances testées aux normes figurées dans les référentiels internationaux et de garantir la sécurité et la qualité du médicament produit.

Le contrôle s'est effectué tout au long de la fabrication du Glucophage 1000 mg depuis la matière première jusqu' au produit fini, en passant par le contrôle in process, et ceci en se référant aux normes exigées par la pharmacopée européenne 8^e édition, la pharmacopée britannique 2019, la pharmacopée américaine 41 /NF 36 et aux normes internes.

Les résultats obtenus montrent que le produit est conforme aux spécifications préétablies et qu'il est de bonne qualité.

Mots clés : Glucophage, qualité, contrôle physicochimique, contrôle microbiologique, normes, pharmacopée.

PHYSICOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL CONTROL OF GLUCOPHAGE[®] 1000 MG FILM-COATED TABLET.

Abstract:

The Glucophage 1000 mg film-coated scored tablets is an antidiabetic that regulates blood glucose levels. It is produced by the Algerian laboratory NOVAPHARM in partnership with the German group MERCK.

The objective of our study is to verify the physicochemical and microbiological quality of a batch of Glucophage 1000 mg manufactured within the NOVAPHARM Production pharmaceutical unit in order to ensure the conformity of the tested substances to the specifications set out in international standards and to guarantee the safety and quality of the drug produced.

The control is carried out throughout the manufacturing process of Glucophage 1000 mg from the raw material to the finished product, through in-process control, with reference to the standards required by the European Pharmacopoeia 8th edition, the British Pharmacopoeia 2019, the American Pharmacopoeia 41NF/ 36 and internal standards.

The results obtained show that the product satisfies with the pre-established specifications and is of good quality.

Key words: Glucophage, quality, physicochemical control, microbiological control, standards, pharmacopoeia.