

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة سعد دحلب البليدة (1)  
Université SAAD DAHLEB-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Procédés de fabrication , contrôle de qualité et stabilité d'un  
antidiabétique « Glucophage 1000 mg »**

Présenté par :

Soutenu le : 01/07/2024

AZOUZI Kawthar

BOUARFTINE Aya Fatima

Devant le jury :

| Nom         | Grade/Lieu        | Qualité      |
|-------------|-------------------|--------------|
| SAIDI F.    | Professeur /USDB1 | Présidente   |
| OURIACHE H. | MCB/USDB1         | Examinatrice |
| DROUCHE I.  | MCB/USDB1         | Promotrice   |

Année universitaire : 2023/2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## Résumé

Le cheminement d'un médicament de sa production à sa commercialisation, comprend plusieurs étapes cruciales guidées par un protocole détaillé regroupant toutes les instructions et spécifications nécessaires à l'analyse et à la comparaison des résultats obtenus en veillant à leurs conformités aux normes exigées.

Cette étude porte sur le suivi du processus de fabrication et du contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique ainsi que la stabilité de l'antidiabétique orale « Glucophage 1000 mg » produit au sein du laboratoire de production MERCK NOVAPHARM dans le but d'assurer la validation et la future commercialisation d'un médicament digne de confiance sur le marché national.

Ce travail repose sur l'analyse des étapes de dosage et d'identification tout au long de la fabrication depuis les matières premières jusqu'à le produit.

En suivant rigoureusement les procédures opératoires standardisées, nous avons réussi à obtenir des résultats conformes aux normes exigées pour le lot examiné. Cela nous a permis de valider la conformité, la stérilité et d'évaluer la durée de vie du médicament, garantissant ainsi sa qualité et sa fiabilité pour les futurs utilisateurs.

**Mots clés :** Glucophage, fabrication, contrôle physicochimique et microbiologique , stabilité.

## **Abstract**

The path of a drug from its production to its commercialization, includes several crucial steps guided by a detailed protocol containing all the instructions and specifications necessary for the analysis and comparison of the results obtained by ensuring their compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia 8e ed.

This thesis focuses on the monitoring of the manufacturing process and the physicochemical and microbiological quality control as well as the stability of the oral antidiabetic «Glucophage 1000 mg» produced within the MERCK NOVAPHARM production laboratory to ensure the validation and future marketing of a trustworthy drug on the national market.

This work analyses the dosing and identification steps from raw materials to the product throughout manufacturing.

By strictly following standard operating procedures, we have achieved results that meet the standards required for the lot under examination. This allowed us to validate compliance, and sterility and assess the lifetime of the drug, thus ensuring its quality and reliability for future users.

**Keywords:** Glucophage, , manufacturing, physicochemical and microbiological control, stability.

## ملخص

يتضمن مسار الدواء من إنتاجه إلى تسويقه عدة خطوات حاسمة تسترشد ببروتوكول مفصل يحتوي على جميع التعليمات والمواصفات اللازمة لتحليل ومقارنة النتائج التي تم الحصول عليها من خلال ضمان امتثالها للمعايير المطلوبة في الطبعة 8 من الدستور الدوائي الأوروبي.

تركز هذه الأطروحة على مراقبة عملية التصنيع ومراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية بالإضافة إلى استقرار مضادات السكري «Glucophage 1000 mg» المنتجة داخل مختبر إنتاج MERCK NOVAPHARM من أجل ضمان التحقق والتسويق المستقبلي لعقار جدير بالثقة في السوق الوطنية.

يستند هذا العمل إلى تحليل الجرعات وخطوات التحديد طوال عملية التصنيع من المواد الخام إلى المنتج.

من خلال اتباع إجراءات التشغيل القياسية بدقة، تمكنا من تحقيق نتائج تلبى المعايير المطلوبة للقطعة قيد الفحص. سمح لنا ذلك بالتحقق من الامتثال والعمق وتقييم عمر الدواء، وبالتالي ضمان جودته وموثوقيته للمستخدمين في المستقبل.

**الكلمات الرئيسية :** ، Glucophage ، التصنيع، التحكم الفيزيوكيميائي والميكروبيولوجي، الاستقرار.

## **Remerciement**

*Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH qui nous a donné la force la patience et le courage pour achever ce Modest travail .*

*Nos sincère remerciements s'adressent à la base de nos succès et celle qui nous a offert les meilleurs conditions pour nous permettre d'achever a bien notre cursus universitaire*

*Professeur **SAIDI.F***

*À notre promotrice Docteur **DROUCHE I.** avec qui nous avons eu le privilège de travailler et d'apprécier ses qualités , ses valeurs , sa compétence , son sens du devoir qui nous a énormément marqué . et à son accueil chaleureux malgré ses obligations professionnelles. Nous saisissons cette occasion pour lui exprimer notre profonde gratitude*

*Nous exprimons notre gratitude et reconnaissance à monsieur **YOUNSSI Hakim** pharmacien au niveau de **NOVAPHARM** production pour ses directives et son aide précieuse*

*Nous remercions également madame AIT AMAR Imene responsable du laboratoire contrôle qualité **NOVAPHARM** production pour son accueil au sein de son laboratoire , au personnels du laboratoire particulièrement monsieur **SAIDANI Hakim** , **SAIDI Dhiaaedine** , et Abderrahmane qui nous ont aidé à nous familiariser aux analyses de routines effectués au niveau du laboratoire et du département de la production*

*Nous exprimons aussi notre profond respect à monsieur **BENAMARA Abdelkader** qui a contribué à notre acceptation au niveau de **NOVAPHARM production.***

*Nos vifs remerciements s'adressent au membre du jury qui nous ont honoré de leurs présence et d'avoir accepté avec grande modestie d'examiner et juger notre travail*

*Un grands merci à tous nos profs formateurs en Biochimie ainsi qu'à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail .*

## Dédicace

*Je dédie ce Modest travail accompagné d'un profond amour :*

*À la source de mes efforts, la fondatrice de mes succès, le guide de mes choix, mon pilier  
dans la vie qui m'a bénie par ses prières ...ma mère*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui illumine mon chemin et qui me dirige  
vers la gloire ....mon père*

*À mes deux frère qui me traitent de princesse « Nazim » et « Sofiane » à ma moitié et  
celle qui restaure ma confiance et ma foie ma sœur « Sarah »*

*À celle qui a pris soin de moi à mon enfance et qui m'a donnée tant d'amour et de  
tendresse ... ma chère nourrice « Karima »*

*À ma cousine d'amour « Meryem » et ma meilleure amie « Sarah » qui ont toujours été à  
mes côtés et m'ont soutenu*

*À mes chers grands parents « Bani » et « khalti Fatma » pour leurs prières et leurs  
conseils précieux tout au long de mes études et à qui je souhaite une longue et joyeuse vie*

*À mon binôme « Kawthar » qui a partagé avec moi chaque étape pour la réalisation de  
ce mémoire*

*À toute ma famille*

*À tous mes amis, en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liés et des bons moments  
passés ensembles*

*À tous ceux qui me sont chers*

Aya

## Dédicace

À « ma chère mère » qui a cru en moi , qui m'a soutenue durant tout mon parcours arrivant à ce jour-là , la raison de tous mes efforts acharnées , c'est grâce à ton amour inconditionnel et tes sacrifices j'ai pu réaliser ce travail , Merci pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi .

À « mon cher père », celui qui m'encourage dans chaque moment de doute et de difficulté, ses sacrifices et son amour ont été la lumière qui m'a guidé tout au long de mon chemin.

À mes sœurs « Manel » « Ikram » « Meriem » et mon frère « Abdelmalek » , pour leur soutien et encouragement qui m'ont été précieux à chaque étape de cette aventure , Je vous exprime ma profonde gratitude pour tout.

À « jojo » ma meilleure amie et ma sœur d'amour , pour son amitié sincère , et ses encouragements qui m'ont apporté de la force pour traverser les moments difficiles de ce cursus universitaire .

À mes âmes sœurs « mimi » et « romi » , les mots ne suffisent pas à décrire à quel point je suis fière de vous , votre amitié a été la meilleure chose qui me soit arrivée , je n'aurais pas pu survivre à ce parcours sans vous .

À mon oncle « Mahfoud » , pour toute l'aide qu'il m'a apportée, ainsi que pour ses encouragements.

À mon binôme « Aya » qui a partagé avec moi chaque étape de ce travail , ce mémoire est autant le tien que le mien .

À la mémoire de mes grands-parents « Mani Houria » et « Djedou Mohamed »

À ma famille et tous ceux qui m'ont accompagné, encouragé et soutenu.

**Kawthar**

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Résumé</b>  |           |
| <b>Remerciement</b>  |           |
| <b>Dédicace</b>  |           |
| <b>Table des matières</b>  |           |
| <b>Liste des figures</b>   |           |
| <b>Liste des tableaux</b>  |           |
| <b>Liste des abréviations</b>  |           |
| <b>Glossaires</b>  |           |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Chapitre bibliographique</b>  |           |
| <b>I.1. Généralité sur les médicaments.....</b>                                  | <b>4</b>  |
| <b>I.1.1. Définition d'un médicament : .....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>I.1.2. Composition d'un médicament : .....</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>I.1.3. Forme galénique d'un médicament : .....</b>                            | <b>4</b>  |
| <b>I.2. Généralité sur le Glucophage 1000 mg .....</b>                           | <b>5</b>  |
| <b>I.2.1. Présentation du médicament : .....</b>                                 | <b>5</b>  |
| <b>I.2.2.Composition: .....</b>  | <b>6</b>  |
| • <b>Principe actif (Metformine chlorhydrate) :.....</b>                         | <b>6</b>  |
| • <b>Excipient .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>I.3. La fabrication des comprimés dans l'industrie pharmaceutique : .....</b> | <b>9</b>  |
| <b>I.4. Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....</b>           | <b>10</b> |
| <b>I.4.1. la qualité .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>I.4.2. Gestion de qualité .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>I.4.3. surance de qualité .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>I.4.4. Contrôle de qualité .....</b>  | <b>10</b> |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| I.4.5. La stabilité..... | 11 |
|--------------------------|----|

## **matériels et methodes**

|   |           |
|---|-----------|
| II.1. Présentation du lieu de stage .....                               | <b>13</b> |
| II.2. <b>Matériel</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>II.Methode</b> .....   | .14       |
| <b>II.3.1. Procédés de fabrication de Glucophage 1000 mg :</b> .....    | <b>13</b> |
| - Distribution .....  | 14        |
| - Broyage de metformine chlorhydrate .....                              | .14       |
| - Granulation par voie humide .....                                     | 14        |
| - Compression .....   | 15        |
| - Pelliculage .....   | 15        |
| - Conditionnement.....  | 15        |
| <b>II.3.2. Le contrôle physicochimique du principe actif</b> .....      | <b>16</b> |
| • <b>Caractères</b> .....   | <b>17</b> |
| - Aspect.....   | 17        |
| - Solubilité .....  | 17        |
| • <b>Identification de metformine chlorhydrate</b> .....                | <b>17</b> |
| - Identification par spectroscopie infrarouge.....                      | 17        |
| - Identification par réaction de chlorure .....                         | 18        |
| • <b>Les essais limites</b> .....                                       | <b>19</b> |
| - Aspect de la solution S.....  | 19        |
| - Dosage des substances apparentées par HPLC .....                      | 20        |
| - Perte a la dessication .....  | 21        |
| - Cendre sulfurique .....   | 21        |
| - Dosage de la metformine chlorhydrate .....                            | 22        |
| <b>II.3.3. Contrôle de qualité physicochimique des excipients</b> ..... | <b>24</b> |
| <b>II.4.3. Contrôle de qualité au cours de production</b> .....         | <b>24</b> |
| - Aspect de comprimés nus.....  | 24        |
| - Masse moyenne .....   | 24        |

|  |           |
|--|-----------|
| - Uniformité de masses .....   | 25        |
| - Dimension des comprimés .....  | 25        |
| - Test de dureté .....   | 25        |
| - Test délitement .....  | 25        |
| - Test de friabilité .....   | 26        |
| <b>II.3.4. Contrôle de la qualité du produit fini .....</b>            | <b>26</b> |
| • Contrôle physicochimique : .....                                     | 26        |
| - Aspect .....   | 26        |
| - Identification de la metformine par spectroscopie infrarouge .....   | 27        |
| - Masse Moyenne .....  | 27        |
| - Uniformité de masse .....  | 28        |
| - Test de secabilité .....   | 28        |
| - Test de dissolution .....  | 29        |
| - Dosage de la metformine chlorhydrate par Spectrophotométrie UV ..... | 31        |
| - Dosage et identification des substances apparentées par HPLC .....   | 32        |
| • Contrôle microbiologique : .....                                     | 35        |
| - Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) .....                 | 35        |
| - Dénombrement des moisissures et des levures totales (DMLT) .....     | 36        |
| - Recherche des germes spécifiques <i>Escherichia coli</i> .....       | 36        |
| • Stabilité : .....  | <b>37</b> |

## Résultats et discussion

|   |           |
|---|-----------|
| <b>III.1. Contrôle physicochimique du Principe actif .....</b>    | <b>40</b> |
| III.1.1. Aspect .....   | 40        |
| III.1. 2. Solubilité .....  | 40        |
| III.1.3. Identification de metformine chlorhydrate .....          | 40        |
| III.1.4. aspect de la solution S .....                            | 42        |
| III.1.5. Dosage et identification des substances apparentées..... | 42        |
| III.1.6. perte à la dessiccation .....                            | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| III.1.7. cendres sulfuriques .....  | 46        |
| III.1.8. Dosage de metformine chlorhydrate .....  | 47        |
| <b>III.2. Contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique des excipients .....</b> | <b>48</b> |
| <b>III.3. Contrôle de la qualité physico-chimique au cours de la production .....</b>         | <b>48</b> |
| III.3.1. Contrôle des comprimés nus .....   | 48        |
| III.3.2. Contrôle des comprimés pelliculés .....  | 54        |
| <b>III.4. Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini .....</b> | <b>58</b> |
| <b>III.4.1. Contrôle physico-chimique du PF .....</b>   | <b>58</b> |
| - Aspect.....   | 58        |
| - Masse moyenne.....  | 58        |
| - Uniformité de masse .....   | 60        |
| - Test de sécabilité .....  | 60        |
| - Identification par spectroscopie infrarouge .....   | 62        |
| - Test de dissolution .....   | 63        |
| - Dosage de metformine chlorhydrate par spectrophotométrie UV .....                           | 64        |
| - Dosage et identification des substances apparentées par HPLC .....                          | 67        |
| <b>III.5. Contrôle microbiologique du PF .....</b>  | <b>68</b> |
| <b>III.6. Résultats de la stabilité .....</b>   | <b>69</b> |
| <b>Conclusion .....</b>   | <b>76</b> |

**references bibliographiques**

**Annexes**

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1 :</b> Glucophage 1000 mg .....  | 5  |
| <b>Figure 2:</b> structure chimique de metformine chlorhydrate : ( <b>PubChem, s. d.</b> ) .....        | 6  |
| <b>Figure 3 :</b> Formation du précipité blanc caboté .....   | 17 |
| <b>Figure 4:</b> Broyage de 20 Cp de metformine chlorhydrate .....                                      | 24 |
| <b>Figure 5 :</b> Demi-comprimés de Glucophage 1000 mg.....   | 25 |
| <b>Figure 6 :</b> Aspect de la metformine chlorhydrate. ....  | 36 |
| <b>Figure 7:</b> Le spectre IR de metformine chlorhydrate.....  | 37 |
| <b>Figure 8 :</b> dissolution du précipité de metformine chlorhydrate après adition d'ammoniac<br>..... | 37 |
| <b>Figure 9 :</b> Aspect de la solution S.....  | 38 |
| <b>Figure 10 :</b> Chromatogramme de la résolution entre la metformine chlorhydrate et<br>mélamine..... | 38 |
| <b>Figure 11 :</b> Chromatogrammes des 6 injections de solution témoin de cyanoguanidine. ..            | 39 |
| <b>Figure 12:</b> Chromatogramme des deux injections de metformine HCL.....                             | 40 |
| <b>Figure 13 :</b> Aspect des comprimés de Glucophage 1000 mg. ....                                     | 54 |
| <b>Figure 14:</b> Spectre IR de metformine chlorhydrate (Glucophage 1000 mg )......                     | 59 |
| <b>Figure 15:</b> Chromatogramme de la phase mobile.....  | 62 |
| <b>Figure 16:</b> Chromatogramme du STD cyanoguanidine. ....  | 62 |
| <b>Figure 17:</b> Chromatogramme STD metformine chlorhydrate. ....                                      | 63 |
| <b>Figure 18:</b> Chromatogramme de l'échantillon de Glucophage 1000.....                               | 65 |
| <b>Figure 19:</b> Chromatogramme de l'échantillon de Glucophage 1000.....                               | 65 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1:</b> Les formes galéniques les plus courantes (Brossard et al. 2016).....  | 5  |
| <b>Tableau 2 :</b> Critères d'acceptation du test de dissolution.....   | 27 |
| <b>Tableau 3:</b> critères d'acceptation de la qualité microbiologique des préparations solides administrés par voie orale. ....                      | 33 |
| <b>Tableau 4 :</b> paramètres chromatographiques de la solution témoin de cyanoguanidine. ...   | 40 |
| <b>Tableau 5:</b> Résultats du dosage de la cyanoguanidine et les autres impuretés dans le metformine chlorhydrate.....                               | 41 |
| <b>Tableau 6 :</b> résultats de la perte à la dessiccation de metformine chlorhydrate. ....   | 42 |
| <b>Tableau 7:</b> Résultats des cendres sulfuriques. ....   | 43 |
| <b>Tableau 8 :</b> Résultats du titrage potentiométrique des 5 pools de metformine chlorhydrate. ....   | 43 |
| <b>Tableau 9:</b> Résultats de mesures du poids moyen des comprimés nus .....   | 44 |
| <b>Tableau 10 :</b> Résultats de la masse individuelle des comprimés nus .....  | 45 |
| <b>Tableau 11:</b> Résultats du control d'épaisseur des comprimés nus. ....   | 46 |
| <b>Tableau 12 :</b> résultats des mesures de la dureté.....   | 47 |
| <b>Tableau 13:</b> Résultats du test de délitement effectué sur les 6 comprimés. ....   | 48 |
| <b>Tableau 14:</b> Résultats du test de friabilité des comprimés nus.....   | 48 |
| <b>Tableau 15:</b> Prise de masse 1.4 mg de la fraction 1. ....   | 50 |
| <b>Tableau 16:</b> Prise de masse 6.2 mg de la fraction 2. ....   | 50 |
| <b>Tableau 17 :</b> Prise de masse 4.9 mg de la fraction 03. ....   | 50 |
| <b>Tableau 18 :</b> Prise de masse 3.4 mg de la fraction 4. ....  | 51 |
| <b>Tableau 19:</b> Résultats de la dureté de la fraction 01.....  | 51 |
| <b>Tableau 20 :</b> Résultats de la dureté de la fraction 02.....   | 52 |
| <b>Tableau 21:</b> Résultats de la dureté de la fraction 03.....  | 52 |
| <b>Tableau 22:</b> Résultats de la dureté de fraction 04.....   | 53 |
| <b>Tableau 23:</b> Résultats de la masse moyenne de 20 Cp de Glucophage 1000 mg.....  | 54 |
| <b>Tableau 24 :</b> Résultats de l'uniformité de masse de comprimés Glucophage 1000 mg.....   | 56 |
| <b>Tableau 25 :</b> Résultats des masses individuelles des demi-comprimés de Glucophage 1000mg. ....  | 57 |
| <b>Tableau 26:</b> Résultats de test de sécabilité des comprimés de Glucophage 1000 mg.....   | 58 |
| <b>Tableau 27 :</b> Résultats de l'absorbance des standard de metformine chlorhydrate utilisé pour le test de dissolution de Glucophage 1000mg . .... | 59 |
| <b>Tableau 28:</b> Résultats de la similarité des STD de metformine chlorhydrate utilisé pour le test de dissolution.....                             | 60 |
| <b>Tableau 29:</b> Résultats de la dissolution des 6 Cp de Glucophage 1000 mg.....  | 60 |
| <b>Tableau 30:</b> Résultats du dosage des STD de metformine chlorhydrate utilisé pour le dosage du PA dans le Glucophage 1000 mg.....                | 61 |
| <b>Tableau 31:</b> Résultats du dosage de metformine chlorhydrate dans le Glucophage. ....  | 61 |
| <b>Tableau 32:</b> Paramètres chromatographique de cyanoguanidine et metformine HCL.....  | 63 |
| <b>Tableau 33:</b> Résultats du dosage des impuretés. ....  | 64 |
| <b>Tableau 34:</b> Résultats de contrôle microbiologique. ....  | 66 |
| <b>Tableau 35:</b> Résultats de stabilité à T=0. ....   | 66 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 36:</b> Résultats de stabilité à $T = 12$ . ..... | 67 |
| <b>Tableau 37:</b> Résultats de stabilité à $T=24$ . .....   | 69 |
| <b>Tableau 38 :</b> Résultats de stabilité a $T = 36$ .....  | 70 |

## Liste des abréviations

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>AMPK</b>      | Adénosine Monophosphate-Activated Protein Kinase).   |
| <b>Cp</b>        | Comprimés  |
| <b>DCI</b>       | Dénomination commune internationale  |
| <b>E. coli</b>   | <i>Escherichia coli</i>  |
| <b>GLP-1</b>     | Peptide glucagon -like-1   |
| <b>HPLC</b>      | Chromatographie liquide à haute performance  |
| <b>HCL</b>       | Chlorhydrate   |
| <b>IR</b>        | Spectrométrie infrarouge   |
| <b>IR en ATR</b> | L'infrarouge à transformée de Fourier en réflexion totale atténuée   |
| <b>IPC</b>       | Contrôle in process  |
| <b>LCH</b>       | conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. |
| <b>LCQ</b>       | Laboratoire contrôle qualité   |
| <b>MP</b>        | Matière première   |
| <b>PVC</b>       | polychlorure de vinyle.  |
| <b>PA</b>        | Principe actif   |
| <b>PF</b>        | Produit fini   |
| <b>R</b>         | Réactif  |
| <b>RH</b>        | Humidité relative  |
| <b>SCR</b>       | Substance de référence   |
| <b>STD</b>       | Standard   |

|              |                               |
|--------------|-------------------------------|
| <b>Tr</b>    | Temps de rétention            |
| <b>UV</b>    | Ultraviolet                   |
| <b>AMP</b>   | Acide Adénosine Monophosphate |
| <b>ATP</b>   | Adénosine Triphosphate        |
| <b>OCT-1</b> | Organics cation transporteur  |

## Glossaire

- **La Pharmacopée Européenne (Ph. EUR)** : constitue la principale source en matière de normes de qualité officielles applicables aux médicaments et à leurs ingrédients en Europe. En soutien de l'industrie pharmaceutique et des systèmes de santé, les normes de la Ph. EUR. Offrent une base scientifique au contrôle qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie
- **Colorcon** : est un leader mondial dans la conception et le développement d'excipients spécialisés et d'emballages fonctionnels pour les formes posologiques solides destinées aux industries pharmaceutique et nutritionnelle.
- **LAB solution** : est un logiciel spécifique conçu pour gérer les données de laboratoire et analyser les résultats dans les laboratoires. Il offre des fonctionnalités telles que la collecte des données, la génération de rapports et assure la conformité réglementaire aux normes.
- **Solution S** : Selon la Ph EUR 8<sup>e</sup> éd, une solution de la substance à examiner appelée « Solution S » est préparée lorsque la même solution est utilisée dans plusieurs essais et / ou identification.
- **Calibration** : ensemble d'opérations réalisées sur un système de mesure pour qu'il fournisse des indications prescrites correspondant à des valeurs données des grandeurs à mesurer divers type d'ajustage d'un système de mesure sont le réglage de zéro, le réglage de décalage et le réglage d'étendue ( de gain ). **(Joffin, Lafont, et Mathieu 2018)**
- **GLP-1** : ou glucagon-like peptide-1, est une hormone aux propriétés diverses et prometteuses sur le plan pharmacologique. Ses effets métaboliques incluent la stimulation de la libération d'insuline en réponse au glucose, la réduction de la vidange gastrique et l'inhibition de la prise alimentaire. **(Müller et al. 2019)**
- **Les entérocytes** : Les entérocytes sont des cellules épithéliales hyperpolarisées, réunies par des jonctions serrées, jouent un rôle clair dans la digestion en assurant l'absorption des ions, de l'eau, des nutriments, des vitamines et des sels biliaires non conjugué. **(Miron et Cristea 2012)**

---

# Introduction

---

### Introduction

L'industrie pharmaceutique a pour mission la découverte, le développement et la mise au point de médicaments. Elle intègre tous les facteurs de production nécessaires à la création d'un produit. En outre, elle est reconnue comme l'un des secteurs les plus rentables de l'économie mondiale. L'industrie pharmaceutique maintient des normes élevées de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. **(Arezki 2018)**

Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente, assurant leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. **(Brossard et al. 2016)**

À partir de 2009, les importations de médicaments ont légèrement baissé suite à la décision gouvernementale de protéger la production nationale en stoppant l'importation des médicaments produits en quantités suffisantes en Algérie. Cependant, cette production locale dépend encore fortement de l'importation des matières premières, notamment pour la fabrication des génériques et de quelques spécialités issues des grands laboratoires pharmaceutiques. **(Lila Ziani , 2021)**

Les opérations de productions doivent suivre des instructions et des procédures bien définies répondant aux principes de bonne pratique de fabrication en vue d'obtenir un produit de qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché ; le mot « contrôle » fait partie de circuit de vie du produit qui s'agit souvent de la vérification de la conformité aux exigences figurant dans la pharmacopée ainsi que d'un tri entre les entités « conformes » et « non conformes » . **(Brossard et al. 2016)**

L'unité pharmaceutique « NOVAPHARM » s'est lancée dans la fabrication locale de médicaments, en se concentrant notamment sur les génériques. En 2015, une seconde unité de production a été créée spécialisée dans la production des antihypertenseurs et des antidiabétiques, parmi ces derniers figure le « Glucophage 1000 mg », un médicament antidiabétique princeps contenant de la metformine, produit par NOVAPHARM en collaboration avec le groupe allemand Merck.

Le travail réalisé a pour objectif de suivre le cycle de fabrication et de contrôler la qualité et la conformité d'un lot du Glucophage 1000 mg , selon Les normes reconnues de la pharmacopée européenne 8<sup>e</sup> éd et les BP 2019, ainsi que des méthodes internes et des monographies validées.

---

# **Chapitre bibliographique**

---

## **I.1. Généralité sur les médicaments**

### **I.1.1. Définition d'un médicament :**

Un médicament est Toute substance ou composition désignée pour ses propriétés thérapeutiques ou préventives à l'égard des affections humaines et animales, ainsi que toute substance employée dans le but de diagnostiquer ou de restaurer, corriger ou altérer des fonctions physiologiques, en exerçant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique. **(Aiache et al. 2008)**

### **I.1.2. Composition d'un médicament :**

Un médicament dans sa forme finale est constitué par un ou plusieurs principes actifs, des substances auxiliaires ou excipients. **(Brossard et al. 2016a)**

- **Principe actif :**

Un PA est tout composant d'un médicament responsable de l'action pharmacologique (effet thérapeutique) .Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité **(Hir, Chaumeil, et Brossard 2009)**

- **Excipient :**

Selon la pharmacopée européenne 8ème ed , un excipient est tout composant d'un médicament qui n'est pas considéré comme substance active dans sa formulation , Le choix judicieux d'excipients permet de régler la vitesse de libération du principe actif. **(Hir, Chaumeil, et Brossard 2009)**

### **I.1.3. Forme galénique d'un médicament :**

La forme galénique ou pharmaceutique fait référence à la façon dont les composants d'un médicament sont préparés pour permettre une libération optimale de la substance active dans le corps du patient.

Bien que la recherche pharmaceutique continue à explorer de nouvelles options, un petit nombre de formes populaires restent généralement privilégiées. **(Brossard et al. 2016)**

Tableau 1: Les formes galéniques les plus courantes (Brossard et al. 2016)

| Voies        | Formes galéniques                                     |
|--------------|---|
| Orale        | Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses |
| Parentérale  | Solutions aqueuses                                    |
| Rectale      | Suppositoires   |
| Vaginale     | Comprimés, solutions aqueuses                         |
| Ophthalmique | Solutions aqueuses                                    |
| Nasale       | Solutions aqueuses pulvérisées ou non                 |
| Percutané    | Pommades et solutions                                 |

## I.2. Généralité sur le Glucophage 1000 mg

### I.2.1. Présentation du médicament :

Un antidiabétique orale utilisé pour le traitement du diabète type 2, présenté en comprimés pelliculés sécables conditionnés dans des boîtes contenant 30 comprimés.

- ✓ DCI : chlorhydrate de metformine
- ✓ Nom de marque : Glucophage
- ✓ Nom commercial : Glucophage®
- ✓ Dosage : 1000mg



Figure 1 : Glucophage 1000 mg

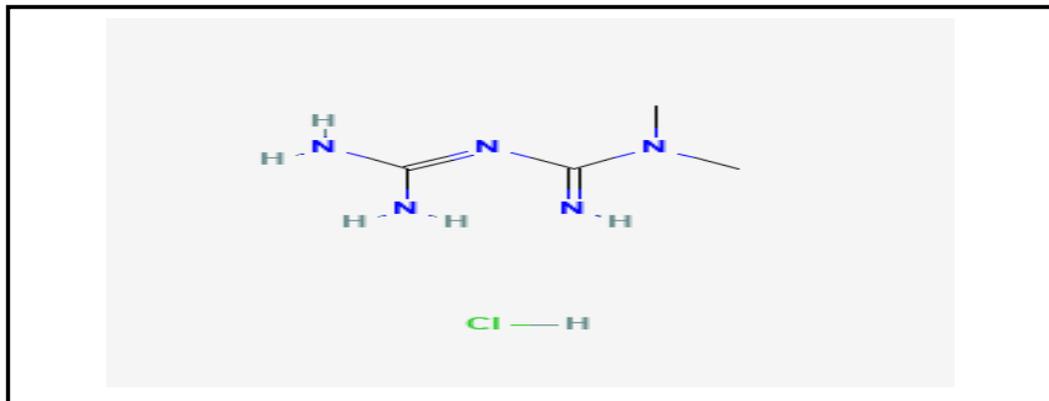
**I.2.2.Composition:**

• **Principe actif (Metformine chlorhydrate) :**

La metformine chlorhydrate (diméthylbiguanide) appartient à la classe des biguanides, dérivé de la guanidine, provenant de la galéguine. Cette dernière est extraite des fleurs et des graines de « *Galega officinalis* », également connue sous le nom de « lilas français » ou « rue-des-chèvres ». Cette plante médicinale était utilisée dès le Moyen Âge pour traiter, entre autres, les symptômes du diabète sucré. (Foretz, Guigas, et Viollet 2021)

✓ **Propriétés physicochimiques de la metformine chlorhydrate : (PubChem, s. d.)**

- Formule brute : C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>
- Nomenclature : Chlorhydrate de 1,1-Diméthylbiguanide.
- Solubilité : Soluble librement dans l'eau ; légèrement soluble dans l'alcool. Pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone, le chlorure de méthylène.



**Figure 2:** structure chimique de metformine chlorhydrate : (PubChem, s. d.)

✓ **Effets thérapeutique de chlorhydrate metformine :**

La metformine exerce un effet anti-hyperglycémiant en diminuant le taux du glucose sanguin, tant au repos qu'après les repas. (Foretz et Viollet 2014)

- Effet cardioprotecteur.
- Effet antitumoral.
- Effet neuroprotecteur.
- Effet sur la stabilisation du poids.

✓ **Mécanisme d'action de la metformine chlorhydrate :**

La réaction à la metformine peut résulter d'une interaction complexe qui implique plusieurs cibles moléculaires réparties dans divers tissus ou organes .

La metformine peut exercer son action à travers divers mécanismes :

**Schéma explicatif du mécanisme d'action de la metformine chlorhydrate au niveau hépatique ( annexe 3)**

• Au niveau hépatique :

Une forte concentration d'OCT1 (Organic Cation Transporter 1) dans le foie provoque une accumulation accrue de metformine dans cet organe par rapport aux autres tissus. Cela explique le rôle crucial du foie dans les effets anti-hyperglycémiant de la metformine chez les patients diabétiques de type 2. L'action de la metformine au niveau hépatique résulte principalement dans la diminution de la production de glucose par le foie via l'inhibition de la gluconéogenèse.(Foretz et Viollet 2014)

Ce processus est médié par plusieurs mécanismes moléculaires :

- Une diminution de la charge énergétique intracellulaire hépatique par l'inhibition partielle et réversible du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'activation de l'AMPK hépatique par l'augmentation du rapport AMP/ATP.
- L'inhibition de la fructose-1,6-bisphosphatase et la modulation de la signalisation du glucose.
- La modification du potentiel redox intracellulaire.

• Au niveau intestinale :

La metformine agit de plusieurs manières :

- En augmentant le transport et l'utilisation du glucose par les entérocytes grâce à l'activation de l'AMPK.
- En stimulant la sécrétion de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) par les cellules entéro-endocrines.
- En interagissant de manière bidirectionnelle avec le microbiote intestinal. (Gricourt et al. 2023) (Foretz, Guigas, et Viollet 2021)

### ✓ **Effets indésirables de metformine chlorhydrate :**

L'administration de la Metformine chlorhydrate peut provoquer des effets indésirables fréquents :

- des troubles digestifs (les plus courants) notamment une diarrhée, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des ballonnements et des crampes épigastriques.
- Un risque d'hypoglycémie en cas d'association de la metformine à l'insuline.
- Des maux de tête et de la fatigue.
- La metformine peut potentiellement entraîner une carence en vitamine B12. **(Sakouhi et al. 2023)**

### • **Excipient**

#### ✓ **Povidone :**

Le povidone est le plus souvent utilisé dans les formes solides du dosage. Dans la production des comprimés, l'utilisation des solutions de povidone sert d'agent de liaison lors du processus de granulation humide. De plus, il est incorporé aux mélanges de poudres sous formes sèches ou granulées in situ, en utilisant de l'eau, de l'alcool ou des solutions hydroalcooliques. Le povidone a démontré son efficacité dans l'amélioration de la dissolution des médicaments peu solubles dans les formes solides de dosage. **(Rowe, Sheskey, et Quinn 2009)**

#### ✓ **Talc :**

L'utilisation du talc comme poudre dans les formulations posologiques solides orales sert de lubrifiant et diluant.

Cependant, il est également largement employé comme retardateur de dissolution dans le développement des produits à libération contrôlée. De plus, le talc est utilisé comme lubrifiant dans les formulations de comprimés, dans un nouveau revêtement en poudre pour granules à libération prolongée, et également comme adsorbant **(Rowe, Sheskey, et Quinn 2009)**

#### ✓ **Hypromellose :**

C'est une substance largement utilisée dans diverses formulations pharmaceutiques, utilisé comme agent de liaison lors des processus de granulation humide ou sèche des comprimés ; Par ailleurs, l'hypromellose est employée comme agent de suspension et/ou d'épaississement. **(Rowe, Sheskey, et Quinn 2009)**

✓ **Stéarate de magnésium :**

C'est parmi les lubrifiants les plus couramment utilisés qui permettent de réduire les frottements des particules de poudres entre elles, ainsi qu'entre la poudre et les outils (matrice, poinçons) lors du processus de la compression. Pour éviter tout grippage et défauts sur le comprimé. De plus les lubrifiants contribuent à améliorer la coulabilité du mélange. (Picart 2023)

✓ **Opadry :**

Opadry représente le système de revêtement en film original et personnalisé de Colorcon. Il associe un polymère, un plastifiant et un pigment, ajustés selon les spécifications, dans un concentré sec. L'application d'un revêtement en film Opadry permet d'obtenir des finitions attrayantes et élégantes sur divers types de comprimés. Ces systèmes Opadry peuvent être facilement dispersés dans des solutions aqueuses ou des solvants organiques. (Colorcon, s. d.)

**I.3. La fabrication des comprimés dans l'industrie pharmaceutique :**

Le processus de fabrication des comprimés est extrêmement complexe et comporte plusieurs étapes critiques. Pendant ces processus, de nombreux facteurs peuvent influencer ou altérer la qualité du produit final. Des paramètres tels que le mélange, la granulation, la lubrification et la compression des comprimés doivent être soigneusement optimisés pour assurer la qualité optimale du produit. Pour ce faire, il est nécessaire de régler avec précision le temps de mélange, la force de compression et la vitesse de la machine. Une étude a été menée sur un lot à l'échelle de production pour évaluer et ajuster ces paramètres. Les attributs de qualité critiques, tels que le comportement d'écoulement, les caractéristiques des granules, l'uniformité du mélange et l'apparence des comprimés, ainsi que des tests sur des aspects tels que le poids et le temps de dissolution des comprimés, sont rigoureusement évalués tout au long du processus. Les résultats sont systématiquement vérifiés pour garantir que le produit final répond aux spécifications requises, assurant ainsi une production cohérente et conforme aux normes de qualité. (Shete et al. 2020)

#### **I.4. Concepts de qualité et de stabilité dans l'industrie pharmaceutique :**

##### **I.4.1. la qualité :**

Selon l'ISO ( organisation international de normalisation ) la qualité c'est un ensemble de propriétés et caractéristiques d'un produit ou services qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. **(Brossard et al. 2016)**

##### **I.4.2. Gestion de qualité :**

Selon **Le guide des Bpf , 2019** La gestion de qualité est un concept large qui couvre un large éventail d'actions, qu'elles soient individuelles ou collectives, ayant un impact sur la qualité d'un produit. Elle inclut toutes les mesures prises afin d'assurer que les médicaments atteignent le niveau de qualité requis pour leur utilisation spécifique,

##### **I.4.3. L'assurance de qualité :**

L'assurance de la qualité est un concept très large qui englobe tous les aspects ont un impact sur la qualité d'un produit. Il s'agit de l'ensemble des opérations conduites dans le but d'assurer que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour leur utilisation prévue..**(Pinel 2016)**

##### **I.4.4. Contrôle de qualité :**

Cette activité consiste à vérifier que les matières premières, les articles de conditionnements, les produits en cours de production et les produits finis sont conformes aux spécifications requises. Les exigences fondamentales du contrôle qualité sont également décrites.

En dressant la liste des documents que doit contenir un dossier de lot, il est précisé que certaines informations liées au contrôle de qualité doivent être présente dans ce dernier. Il s'agit des éléments suivants :

- ✓ résultats datés et signés des contrôles réalisés en cours de préparation ;
- ✓ résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, pharmaco techniques et microbiologiques, et autres contrôles s'il y a lieu,
- ✓ tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot ;
- ✓ relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours des contrôles ;
- ✓ les opérateurs sont identifiés. **(Faure 2022)**

### **I.4.5. La stabilité**

Selon l'ICH ( International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) la stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

Les études de stabilité visent à évaluer la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux et à fournir des informations sur la façon dont leur qualité évolue en raison de divers facteurs environnementaux. (**Gana 2015**)

---

# **Matériels et méthodes**

---

L'étude présentée a été réalisée au niveau de l'industrie pharmaceutique durant la période MERCK NOVAPHARM allant de Novembre 2023 à Février 2024 .

### **II.1. Présentation du lieu de stage :**

Le laboratoire NOVAPHARM est un laboratoire privé Algérien d'industrie pharmaceutique, localisé à Tipaza, fondé en 1995, certifié ISO 9001-2015 ( **figure 1** ) (« NOVAPHARM Trading », )

- **Organisation du laboratoire NOVAPHARM : (annexe 6)**

### **II.2. Matériel :**

L'ensemble des équipements et des produits chimiques utilisés pour la réalisation de ce travail est rapporté en Annexe. ( **annexe 5** )

### **II.3. Méthodes :**

#### **II.3.1. Procédés de fabrication de Glucophage 1000 mg :**

Au cours de ce processus, plusieurs paramètres peuvent affecter la qualité du produit tel que : l'humidité, la température, la variation des ingrédients, la vitesse et la force de compression ainsi que le contrôle in process qui aide à détecter et à corriger les problèmes de production.

- **La distribution**

C'est une étape critique dans le processus de fabrication pharmaceutique. cette étape peut s'effectuer par un prélèvement dans des conteneurs primaires ainsi qu'une pesée des matières premières à l'aide d'une balance « le calibrage des appareils est obligatoire avant cette étape » (**Bhowmik 2014**)

Selon la compagnie MERCK NOVAPHARM, Le lot est divisé en quatre fractions, chacune contenant 170 kg de metformine chlorhydrate , puis chaque fraction est divisée en dix sacs de 17 kg.

- **Broyage de chlorhydrate de metformine**

Mélange à sec des matières premières chargées dans un mélangeur fixé à une vitesse et durée précise.

- **Granulation par voie humide**

- **Préparation de la solution de mouillage :**

La solution de mouillage est préparée à base d'eau purifiée et de la povidone dans une cuve, avec une durée de vie entre 3 à 5 jours.

- **Mélange des matières premières :**

Le mélange de la matière première se fait dans un mélangeur (granulateur PMA 400) en incorporant la solution de mouillage déjà préparée par pulvérisation, pour assurer l'humidification et la glomuration progressive des particules formant des granules.

- **Séchage**

- **Calibration (tamisage)**

- **Ajout du lubrifiant** (l'ajout du stéarate de magnésium afin de faciliter l'écoulement).

- **Mélange finale.**

- **Compression**

Pour assurer la qualité des comprimés, il est crucial d'optimiser la force de compression (pré-compression et compression principale) ainsi que la vitesse de la machine (**Shete et al. 2020**) .

- **Pelliculage**

Cette étape consiste à appliquer une ou plusieurs couches protectrices sur la surface du médicament dans le but de modifier son apparence ainsi que de masquer son goût et son odeur.

La préparation de la solution se déroule dans une turbine de pelliculage à base d'air, dont la température, l'humidité et la vitesse ont été préalablement fixées en mélangeant de l'Opadry avec du talc.

Après un repos de 4 heures de la solution, la mousse formée est retirée afin d'assurer son homogénéité. Suite à l'application de la solution par pulvérisation, une étape de refroidissement est effectuée pour permettre la solidification des comprimés. Ceux-ci sont ensuite séchés pour éliminer toute trace d'humidité, puis placés dans des fûts pour le conditionnement.

- **Conditionnement :**

- Conditionnement primaire ( **annexe 7** )
- Conditionnement secondaire. ( **annexe 8** )

### **II.3.2. Le contrôle physicochimique du principe actif :**

Tous les tests ont été effectués sur le lot C27075 de la metformine chlorhydrate qui est composé de 18 futs en se référant à la pharmacopée européenne 8 -ème édition et aux méthodes internes.

- **Caractères :**

- ✓ **Aspect :**

Évaluation visuelle d'une petite quantité prélevée de metformine chlorhydrate (couleur et forme).

Selon les normes le chlorhydrate de metformine doit être présenté sous forme de cristaux, et d'une couleur blanche ou sensiblement blanche.

- ✓ **Solubilité :**

La solubilité du chlorhydrate de metformine est testée dans quatre solvants différents : l'eau, l'éthanol 96%, l'acétone et le chlorure de méthylène, dans un milieu à température ambiante.

Selon les normes la metformine chlorhydrate est facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.

- **Identification de metformine chlorhydrate :**

- ✓ **Identification par spectroscopie infrarouge :**

#### **Principe de spectroscopie infra-rouge :**

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse qui permet d'identifier les groupes fonctionnels présents dans les molécules organiques en mesurant les fréquences d'absorption spécifiques associées aux vibrations moléculaires des liaisons chimiques. (Silverstein et Bassler 2018) Cette technique analytique nécessite toujours l'utilisation d'une substance de référence ou d'un spectre de référence.

- **Préparation de la pastille :**

Réalisée directement sur le spectromètre IR en ATR, ou bien mélanger environ 300 mg de bromure de potassium (KBr) et 2 mg de poudre de metformine chlorhydrate finement broyer dans un mortier.

La quantité de KBr et d'échantillon peut être ajustée afin d'obtenir des spectres satisfaisants.

- **Lecture :**

Enregistrer les spectres entre 4000 et 650  $\text{cm}^{-1}$  en s'assurant de l'uniformité dans la transparence de la pastille

La transmittance à environ  $2000\text{cm}^{-1}$  (5  $\mu\text{m}$ ) doit être supérieure à 60% sans compensation.

- **Normes :**

- Le spectre obtenu à partir de l'échantillon doit être identique au spectre de référence

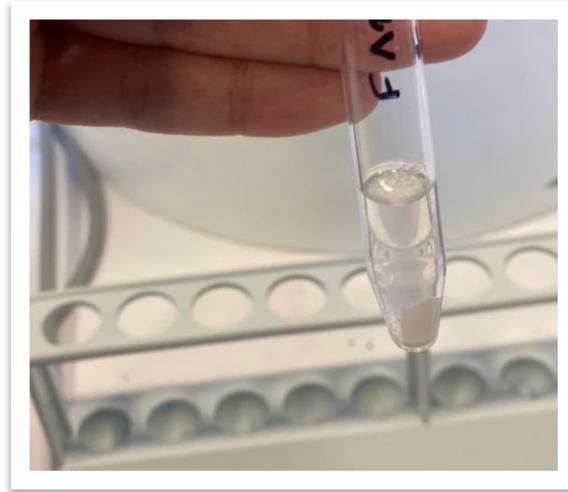
- ✓ **Réaction de chlorure :**

- **Préparation des solutions : ( Annexe 10 )**

- Préparation de l'acide nitrique dilué .
- Préparation de solution nitrate d'argent R1 .
- Préparation de l'ammonium R .

**Mode opératoire :**

- Dissoudre une quantité de 9,3 mg de metformine chlorhydrate correspondant à 2mg d'eau R.
- Acidifier par l'acide nitrique dilué R ajouter 0,4 ml de solution de nitrate d'argent R1.
- Agiter et laisser reposer ; formation d'un précipité blanc caillebotté (**figure 6**).
- Centrifuger et laver 3 fois avec 1ml 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
- Mettre le précipitée suspension dans 2 ml d'eau
- Ajouter un volume de 1.5 ml d'ammoniaque R.



**Figure 3** : Formation du précipité blanc caboté

- **Les essais limites :**

- ✓ **Aspect de la solution S ( standard)**

- **Conditions opératoires :**

La préparation des suspensions témoin ainsi que celle de la solution S est effectuée dans une Température de 25°C.

- **Préparation des solutions : ( annexe 11 )**

- Solution de sulfate d'hydrazine .
- La suspension mère d'opalescence (suspension de formazine) .
- Étalon d'opalescence « témoin I » .

- **Préparation de la solution S :**

- **Mode opératoire :**

- 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.

- **Critères d'acceptation :**

La solution "S" est qualifiée d'incolore lorsqu'elle présente une apparence similaire à celle de l'eau purifiée.

De même, elle est qualifiée limpide si sa clarté est comparable à celle de l'eau purifiée ou si son degré d'opalescence n'excède pas celui de la suspension témoin I.

### ✓ **Dosage des substances apparentées par HPLC :**

L'essai des substance apparentées a été réalisé par HPLC dans le but de détecter les impuretés de la metformine chlorhydrate .

#### **Principe de l'HPLC :**

La chromatographie liquide haute performance « HPLC » , est un type de chromatographie qui combine une phase mobile liquide et une phase stationnaire très finement divisée. (Skoog et al., 2022)

Seule la cyanoguanidine a été quantifié en utilisant une solution de cyanoguanidine de référence ; Les autres impuretés ont été quantifiés par rapport au pic principal de la solution de chlorhydrate metformine.

**Remarque :** les teneurs en impuretés organiques ne doivent pas dépasser les normes des concentrations tolérées par la pharmacopée européenne 8.ed .

- **Préparation des solutions : ( annexe 12)**
  - Phase mobile .
  - Solution témoin A .
  - Solution témoin B .
  - Solution témoin C .
- **Conditions chromatographiques : ( annexe 13 )**
- **Séquence d'injection : (annexe 14 )**
- **Critères d'acceptation :**
  - **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
- **Conformité du système et limites : ( annexe 15) ( annexe 16)**

### ✓ **Perte à la dessiccation :**

Cet essai implique la mesure de la quantité d'eau et des substances volatiles pouvant affecter la qualité d'un principe actif, dans des conditions opératoires précisément définies.

#### - **Mode opératoire :**

- Peser le Creuset vide à l'aide de la balance analytique ;
- Introduire 1g de chlorhydrate de metformine ;
- Peser le Creuset avec l'échantillon ;
- Mettre à l'étuve à 105 ° C 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 ce que sa masse reste constante, puis le creuset est replacé dans l'étuve. Après refroidissement, il est pesé à nouveau ;
- Calculer la Valeur de la perte à la dessiccation ;

- **Remarque :** Deux essais sont effectués sur le même pool.

Formule de calcul:

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

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 (%).

### ✓ **Cendre sulfurique**

#### • **Mode opératoire :**

- Chauffer un creuset de silice pendant 30 min dans un four à moufle à 600°C ± 50 °C ;
- Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice ;
- À l'aide d'une balance analytique peser le creuset vide ;
- Peser 1 g de metformine chlorhydrate ;
- Introduire cette quantité de metformine chlorhydrate dans le creuset puis peser la ;
- Humecter la substance à examiner avec 1 ml d'acide sulfurique R et faire chauffer 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 °C ± 50 °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.

**Remarque :** Deux essais sont effectués sur le même pool.

### ✓ Dosage de la metformine chlorhydrate :

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 ;

On distingue : L'électrode de référence extérieure (ERE), dont le potentiel est constant par rapport à celui de la solution échantillon. Ainsi qu'un électrode ionique sélective (EIS), encore appelé électrode de travail qui comporte une électrode de référence interne (ERI) baignant dans une solution de l'analyte faisant l'objet du dosage et servant de référence.

**(Rouessac et Rouessac 2004)**

### • Préparation des solutions : ( annexe 17 )

- Préparation de l'acide perchlorique 0.1M .
- Détermination du titre de l'acide perchlorique 0 .1 M .
- Préparation de l'échantillon de metformine .

### • Mode opératoire du dosage :

- 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 .

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 exact ;

- **PE** : la prise d'essai du résidu desséché ( mg ) ;
- **T%** : le titre exprimé en pourcentage.

**Remarque** : 1 ml d'acide perchlorique 0.1M correspond à 16.56 mg de chlorhydrate de metformine.

**Critères acceptation :**

Le titre doit être entre 98.5% et 101.0 % (substance desséchée).

**II.3.3. Contrôle de qualité physicochimique des excipients**

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

Les monographies des contrôles des excipients sont placées dans la partie annexe. ( **annexe 31**)

**II.4.3. Contrôle de qualité au cours de production**

✓ **Aspect de comprimés nus :**

Vérification de 20 Cp à l'œil nu : la forme, présence de gravure 1000, présence de barre de sécabilité.

- **Critères d'acceptation :**

Les comprimés nus : blancs, ovales, biconvexes avec une barre de sécabilité sur chaque face et gravure 1000 sur une face.

✓ **Masse moyenne :**

- Peser 20cp individuellement et enregistrer la masse ;
- Calculer la masse moyenne et noter la masse minimale et masse maximale ;
- Comparaison du résultat obtenue aux normes exigées .

Formule de calcul :

$$MM = \frac{\sum M1}{20}$$

Avec :

- MM : masse moyenne des comprimés en mg
- $\sum M1$  : l'ensemble des masses individuelles des comprimés en mg

**Critères d'acceptation :**

La masse moyenne des comprimés du Glucophage 1000mg en cours de la production est dans l'intervalle de : 880 mg et 920 mg.

✓ **Uniformité de masses :**

Ce test permet de vérifier que lors du processus de production, la répartition du mélange initiale dans les unités de prise est uniforme. Cela assure une masse identique et donc une teneur en principe actif uniforme pour l'ensemble des comprimés d'un lot donné.

✓ **Dimension des comprimés :**

- Prélever 6 Cp ;
- À l'aide d'un pied à coulisse déterminer l'épaisseur de chaque Cp nu ;
- Noter et comparer les résultats aux exigences internes.

**Critères d'acceptation :**

L'épaisseur du CP doit satisfaire aux exigences du Glucophage1000mg :  $\leq 6.9$  mm

✓ **Test de dureté :**

- Prélever 10 comprimés ;
- Placer les comprimés entre les mâchoires ;
- 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.

**Critères d'acceptations :**

La force exercée comprise dans l'intervalle : [20-100] pour les CP nus et [30–200] pour les comprimés pelliculés.

✓ **Test délitement :**

Le délitement est généralement une condition nécessaire mais pas suffisante pour libérer le principe actif, qui ne peut être absorbé qu'une fois qu'il est dissous. (Ouedraogo et al. 2021)

• **Mode opératoire :**

- Prélever 6 CP ;
- Placer les comprimés dans l'appareil « Delitest » ;
- Remplir les récipients cylindriques avec 1 litre d'eau purifiée, pendant 15 minutes à une Température :  $37 \pm 2$  et nombre et type de mouvement d'agitation :  $30 \pm 2$  ;
- Retirer le panier de l'eau et vérifier l'absence de résidus durs.

**Critère d'acceptation**

Les comprimés doivent être dissouts complètement dans le délai spécifié :

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

✓ **Test de friabilité :**

Évaluation de la résistance mécanique des comprimés

- Prélever 10 comprimés nus ;
- Peser les 10 comprimés et les introduire à l'intérieur de tambour ;
- Régler l'appareil à 100 rotations pendant 4 minutes ;
- Peser les comprimés à nouveau ;
- Calculer le taux de friabilité 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.

**Critères d'acceptation :**

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

### II.3.4. Contrôle de la qualité du produit fini

❖ **Contrôle physicochimique :**

✓ **Aspect :**

Évaluation visuelle de la poudre à la lumière de jour sur 20 Cp de Glucophage 1000mg :  
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.

**Critères d'acceptation :**

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

✓ **Identification de la metformine par spectroscopie infrarouge :**

- Broyer finement 20 Cp de Glucophage 1000 mg ; ( **figure 09** )
- Identification du broyat obtenu par IR.



**Figure 4:** Broyage de 20 Cp de metformine chlorhydrate

- **Critères d'acceptation :**

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

✓ **Masse moyenne :**

- Peser 20 Cp de Glucophage 1000 mg individuellement ; et enregistrer la masse ;
- Calculer la masse moyenne ;
- Noter la masse minimale et la masse maximale ;
- Comparer la valeur moyenne calculée avec les normes déjà établie.

Formule de calcul :

$$MM = \frac{\sum M1}{20}$$

Avec :

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

**Critères d'acceptation :**

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

### ✓ Uniformité de masse :

Les Cp doivent satisfaire le test d'uniformité de masse effectué comme spécifié dans la monographie Ph-EUR 8 -ème éd en vigueur 2.9.5.

L'uniformité de masse c'est la variation de la masse entre les comprimés.

Plus l'uniformité de masse est faible, plus la variation de masse entre les comprimés est faible, ce qui est généralement préférable pour garantir la qualité du produit.

### Critère d'acceptation :

Pas plus de 2 Cp s'écart de la masse moyenne d'un pourcentage de 5% ; Et aucun comprimé ne s'écart de la masse moyenne d'un pourcentage de 10 %.

### • Test de sécabilité :

Les formes unitaires fractionnables telles que les Cp sécable permettent d'ajuster la posologie en fonction des besoins individuelles ; cependant la précision de la dose fractionnée dépend de la facilité avec laquelle la forme pharmaceutique peut être divisé en partie égale, ce qui peut varier selon la sécabilité du comprimé. (Hir, Chaumeil, et Brossard 2009)



**Figure 5 :** Demi-comprimés de Glucophage 1000 mg.

- Caser à la main 30 Cp de Glucophage 1000 mg en demi comprimés ; ( **figure 10** )
- Prendre une quantité de 30 demi-comprimés et jeter le reste ;
- Peser individuellement chacun des 30 demi-comprimés et calculer la masse moyenne.

### Critères d'acceptation :

Les comprimés sont considérés conformes à l'essai si :

- La masse individuelle d'au plus une fraction se situe entre 85 % et 115 % de la masse moyenne.

Ils sont non conformes si :

- La masse individuelle de plus d'une fraction dépasse ces limites, ou si la masse individuelle d'une fraction se situe en dehors de l'intervalle de 75 % à 125 % de la masse moyenne.

- **Test de dissolution :**

Le test de dissolution est une méthode utilisée pour garantir la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques en évaluant la vitesse à laquelle le principe actif d'une forme galénique est libéré dans le tractus digestif. Ceci est réalisé en utilisant un milieu gastro-intestinal artificiel. **(Hir, Chaumeil, et Brossard 2009)**

Le test est réalisé sur 6 comprimés ;

La dissolution de la substance active est analysée avec une spectrométrie UV.

- **Préparation des solutions : ( annexe 19 )**

- Préparation du milieu de dissolution .
- Préparation de la solution témoin .

- **Préparation de l'échantillon :**

Ce test est réalisé par un dissolutest à panier

- Mettre chaque comprimé dans 1000 ml du milieu de dissolution ;
- Équilibrer 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  $100 \pm 4\text{ tr /min}$  ;
- 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 1/100e dans le milieu de dissolution, homogénéiser pendant 5 min ;
- Doser le contenu de chaque échantillon par spectrophotométrie UV-Visible à 218 nm.

La stabilité de la solution est de 9 jours à température ambiante.

- **Conditions opératoires : (annexe 20)**

- **Lecture :**

Lecture de la dissolution par UV (**annexe 21** )

**Formule de calcul :**

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

Avec :

- T (%) : titre de chlorhydrate de metformine en (%) ;
- Qr : prise d'essai de standard 5 en mg ;
- At : absorbance de la solution de l'échantillon ;
- Ar : absorbance de standard.

Le tableau représente les critères d'acceptation du test de dissolution;

**Tableau 2 :** Critères d'acceptation du test de dissolution.

| Niveau        | Nombre des comprimés   | Critères d'acceptation  |
|---------------|--|---|
| <b>1</b>      | <b>6</b>   | Aucune unité ne doit être $\leq Q + 5\%$  |
| <b>2</b>      | <b>12</b>  | La moyenne de 12 unités doit être supérieur à Q et aucune unité ne doit être $< Q - 15\%$                       |
| <b>3</b>      | <b>24</b>  | La moyenne de 24 unités doit être supérieur à Q, pas plus de 2 unités $< Q - 15\%$ et aucune unité $< Q - 25\%$ |
| <b>Normes</b> | <b>Q <math>\geq 75\%</math></b> Ces critères sont définis en fonction des exigences réglementaires ou industrielles applicables à chaque médicament particulier. |   |

- **Dosage de la metformine chlorhydrate par spectrophotométrie UV :**

**Principe UV :**

La spectrométrie d'absorption ultraviolette-visible se base sur l'absorption de rayonnement lumineux réparti en trois plages de longueurs d'onde : le proche UV (185-400 nm), le visible (400-700 nm) et le très proche infrarouge (700-1100 nm) ; La plupart des spectromètres couvrent la plage de 185 à 900 nm. **(Rouessac et Rouessac 2004) (Moffat, Osselton, et Widdop 2011)**

- **Préparations des solutions :**

- Préparation du standard. ( **annexe 22**)

- **Préparation de la solution d'essai :**

- Dans une fiole jaugé 200 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée voisine de 100 mg de Metformine HCL (étalon secondaire) ;
- Dissoudre dans l'eau ; ajuster le volume à 100 ml avec le même solvant ; homogénéiser 10minutes ;
- Faire une dilution de 1 / 100ml avec le même solvant ; homogénéiser 5 minutes.

**Norme :**

99% - 101% ; si le ratio des facteurs de réponse diffère de la norme ; il faut préparer un troisième témoin avec une nouvelle prise d'essai éliminer la solution témoin aberrante.

**Conditions opératoires :** Température : 25 °C, cellule en quartz 1 cm, longueur d'onde de détection de 232 nm.

**Lecture :** tableau de lecture de spectrophotométrie UV-Visible **(annexe 23)**

**Formule de calcul :**

Metformine HCL contenu d'un comprimé moyen (mg / Cp) :

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

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).

- **Critères d'acceptation :**

Le titre de chlorhydrate de metformine dans le produit fini doit être dans l'intervalle de 98.5 % et 101%.

- **Dosage et identification des substances apparentés par HPLC :**

**Principe :**

L'essai de substances apparentées est réalisé par la chromatographie liquide, permettant la détection de 5 impuretés de la metformine HCL dans l'ordre suivant (selon la pharmacopée européenne monographe N° 478) :

- 1- Cyanoguanidine (impuretés A) ;
- 2- Mélamine (impureté D) ;
- 3- Monomethylbiguanide (impureté E) ;
- 4- Guanyl mélamine (impureté B)
- 5- Metformine HCL

Seule la cyanoguanidine est évalué quantitativement avec la solution de cyanoguanidine de référence ; les autres impuretés sont évaluées quantitativement par rapport à la solution de metformine HCL.

- **Préparation des solutions : ( annexe 24 )**

- Préparation de la phase mobile .
- Préparation de la solution témoin pour la détermination de la cyanoguanidine : (à préparer en double) .
- Préparation de la solution témoin pour la détermination des autres impuretés : (à préparer en double) .
- **Préparation de la solution essai :**
  - Broyer finement 20 Cp ;
  - Dans une fiole de 100ml faire dissoudre 530 mg du broyat équivalent à 500 mg de chlorhydrate de metformine dans la phase mobile ;
  - Placer dans l'ultrason pendant 5 minutes, laisser refroidir et compléter à 100 ml avec la phase mobile ;

- À l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir le Vial avec 1,5 ml de cette solution.

Conditions chromatographiques . ( **annexe 25** )

**Temps de rétention approximatif :**

- Chlorhydrate de metformine de 10 à 20 minutes selon la colonne.
- Cyanoguanidine 3 minutes.

Séquences d'injection des solutions. ( **annexe 26** )

La concordance des témoins cyanoguanidine et metformine est calculée en utilisant la formule suivante :

$$97\% \leq \frac{ST1}{PeT1} \times \frac{PeT2}{ST2} \leq 103\%$$

Avec :

- St : surface du pic correspondant
- PeT : prise d'essai du témoin correspondant (1mg)

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

Si le ratio des facteurs de réponse diffère de plus de 3% de la valeur théorique de 100% (soit norme = 97% à 103%) préparer un troisième témoin avec une nouvelle prise d'essai et éliminer la solution témoin aberrante.

Formule de calcul :

**cyanoguanidine :**

$$\frac{Qcy \times At \times 10000 \times mm}{Acy \times Qt \times 20000 \times T} = \frac{Qcy \times At \times 0,5}{Acy \times Qt} \times \frac{mm}{T}$$

**Autres impuretés :**

$$\frac{Qmet \times At \times 10000 \times mm}{Amet \times Qt \times 100000 \times T} = \frac{Qmet \times At \times 0,1}{Amet \times Qt} \times \frac{mm}{T}$$

Avec :

- **Qcy** : prise d'essai de cyanoguanidine utilisée dans la solution témoin ;

- **Acy** : l'air de pic de cyanoguanidine utilisée dans la solution témoin ;
- **Qt** : prise d'essai de l'échantillon ;
- **At** : 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 ;
- **À 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.

### **Critères d'acceptation :**

- **Identification des substances apparentées :**

Le temps de rétention de :

- Chlorhydrate de metformine : 10-20 min ;
- Cyanoguanidine : 3 min

- **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  $\leq 0,5\%$

### ❖ **Contrôle microbiologique :**

En termes microbiologiques, les produits pharmaceutiques peuvent être divisés en deux groupes : stériles et non stériles. Les médicaments non stériles doivent satisfaire aux critères de pureté microbiologique appropriés qui sont inclus dans les monographies des pharmacopées.

Les critères d'acceptation applicable au produit pharmaceutique non obligatoirement stérile sont :

- Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) ;
- Dénombrement des moisissures / levure totales (DMLT) ;
- Présence ou absence des microorganismes pathogènes spécifiques (E. Coli).

- **Mode opératoire :**

#### ➤ **Préparation de l'échantillon :**

- Essuyer le blister avec de l'alcool éthylique 70° ;
- Broyer 10 Cp de Glucophage 1000 mg à l'aide d'un mortier stérile ;

- Dans un flacon en verre dissoudre 10 g du mélange à contrôler dans 100 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH=7.
- Agitation.
- **Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) :**
  - Agitation de la solution mère ;
  - À l'aide d'une pipette stérile, transférer 1 ml de la solution mère dans deux boîtes 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 ;
  - Incubation à 32°C pendant 3-5 jours ;
  - Préparer une boîte 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 boîtes après l'incubation ;

### Formule de calcul :

$$UFC /gou ml = \frac{\sum colonies}{V \times n \times d}$$

Avec :

UFC : unité formatrice de colonies ;

V : volume prélevé (ml) ;

n : nombre de boîtes de pétri utilisées ;

d: la dilution.

- **Dénombrement des moisissures et des levures totales (DMLT) :**
  - Agitation et transfert de 1 ml de la solution mère dans deux boîtes de pétri de 90 mm de diamètre ;
  - Couler environ 15 à 20 ml de la gélose Sabouraud - dextrose liquéfiée à 45°C ;
  - Incubation à 22.5 °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, en utilisant la formule précédente.

➤ **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 °C pendant 18 à 24h ;
- 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
- Deuxième incubation à 43 °C pendant 24 h ;
- Un virage de couleur avec trouble de la solution indique la présence possible d'*Escherichia Coli*.

✓ **Isolement :**

- Après agitation puis prélèvement d'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 ± 2,5 °C pendant 18 à 72 h.

- **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 « **PHARMACOPEE EUROPEENNE 10.3 ed** » dans le tableau suivant :

**Tableau 3:** critères d'acceptation de la qualité microbiologique des préparations solides administrés par voie orale.

| Voie d'administration             | DGAT (UFC/g) | DMLT (UFC/g) | E. coli |
|-----------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Voie orale (préparations solides) | $\leq 10^3$  | $\leq 10^2$  | Absence |

### ❖ **Stabilité :**

L'analyse de la stabilité dans le domaine pharmaceutique est une étape cruciale qui vise à examiner la manière dont les propriétés d'un médicament évoluent au cours du temps.

Elle implique généralement l'exposition de plusieurs lots du médicament à des conditions de stockage spécifiques tel que : l'humidité, la température et la lumière (par rapport aux médicaments sensible à la lumière).

Cette étude vise à garantir la conformité réglementaire, à l'évaluation de la durée de conservation, à l'identification des facteurs de dégradation, et au maintien de la qualité. Chaque entreprise doit avoir un programme de stabilité écrit documenté dans une procédure opérationnelle standard. Ce programme définira les exigences des études de stabilité.

Selon la compagnie « MERCK NOVAPHAM » nous avons procédé à un test de stabilité de validation ainsi qu'un test de stabilité de routine.

#### • **Test de stabilité au cours de validation :**

Cela est souvent appelé « le test de stabilité accéléré » qui s'effectue en appliquant des conditions extrêmes pour réduire la durée du test , dans l'objectif de prédire le comportement du médicament sur une période plus courte avant la commercialisation et établir les dates de péremption durant 6 mois (avec un contrôle tous les 3 mois T0 , T3 , T6 ), dans les conditions de 40°C / 75% RH .

#### • **Test de stabilité de routine :**

Ce test est effectué après commercialisation durant les 3 ans :

- T12 évaluation de stabilité sur une période de 12 mois ;
- T24 évaluation de stabilité sur une période de 24 mois ;
- T36 évaluation de stabilité sur une période de 36 mois.

Dans les conditions de :

- Zone de stabilité 1 : 25°C / 60% RH
- Zone de stabilité 2 : 30 °C / 35% RH
- Zone de stabilité 3 : 30 °C / 65 % RH,

Dans des conditions de 30 ° C / 65 % RH un test de stabilité en temps intermédiaire des matières premières est également réalisé, ce test fait partie du test de routine.

L'objectif est de surveiller la stabilité du médicament tout au long de sa durée de vie déclarée après sa mise sur le marché. (T0.T3.T6.T9.T12.T18.T24.T36).

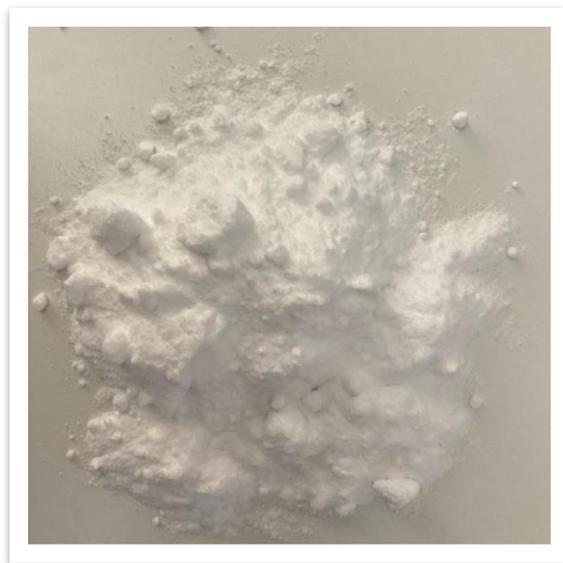
---

# **Résultats et discussion**

---

### III.1. Contrôle physicochimique du Principe actif :

#### III.1.1. Aspect :



**Figure 6** : Aspect de la metformine chlorhydrate.

Le résultat apparu est :

- Sous forme de cristaux blancs.

Résultat conforme aux critères d'acceptation de la pharmacopée européenne 8.ed.

#### III.1.2. Solubilité :

Les résultats obtenus indiquent que la substance active est :

facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96 % et pratiquement insoluble dans l'acétone de chlorure de méthylène, ce qui conforme aux exigences de la Ph. EUR 8.ed .

#### III.1.3. Identification de metformine chlorhydrate :

- **L'identification de metformine par IR** : Le spectre IR de la metformine ( **figure 14** ) obtenue par le logiciel LAB SOLUTION est représenté sous forme de transmittance T% de metformine HCL en fonction du nombre d'ondes en ( $\text{cm}^{-1}$ ).

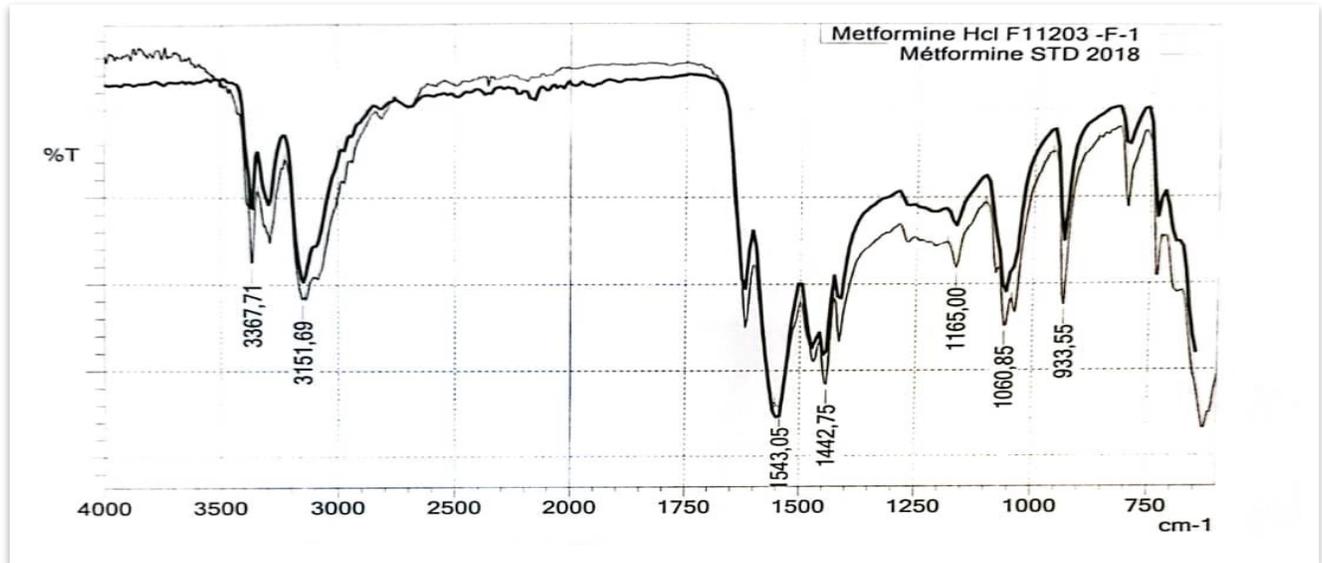


Figure 7: Le spectre IR de metformine chlorhydrate.

En comparant le spectre IR de la metformine chlorhydrate à celui de la substance de référence LCR, le résultat montre que les spectres de la metformine et ceux de la LCR sont en superposition.

- **Identification par la réaction de chlorure :**

Le résultat montre la dissolution de précipité après l'ajout de l'ammoniac à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement. ( **figure 15** )

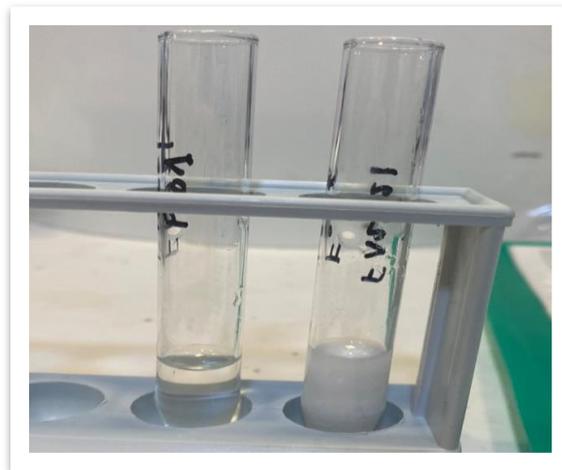


Figure 8 : dissolution du précipité de metformine chlorhydrate après adition d'ammoniac

### III.1.4. aspect de la solution S :

La solution S est qualifiée d'incolore en raison de son apparence semblable à celui de l'eau et l'impide par rapport à sa clarté correspondante à celle de l'eau.

Résultats conformes aux exigences de la pharmacopée européenne 8.ed.



Figure 9 : Aspect de la solution S.

### III.1.5. Dosage et identification des substances apparentées :

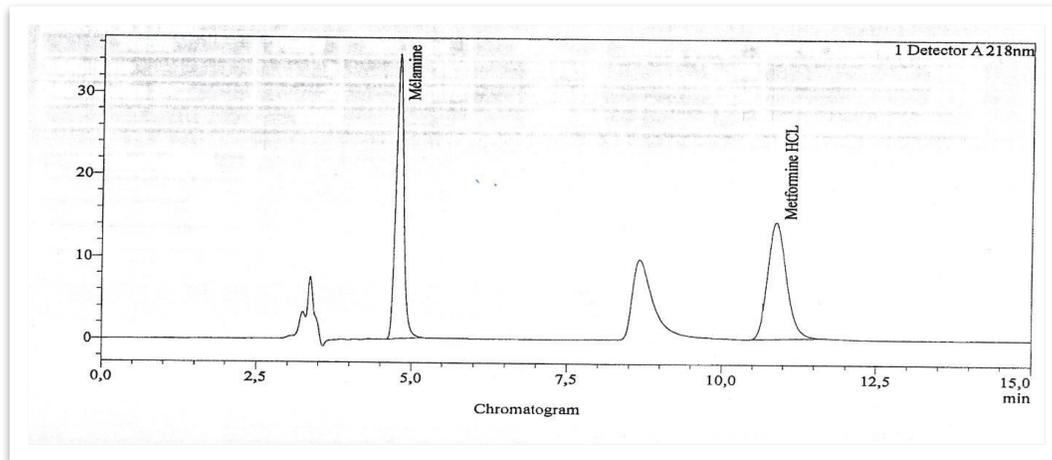


Figure 10 : Chromatogramme de la résolution entre la metformine chlorhydrate et mélamine.

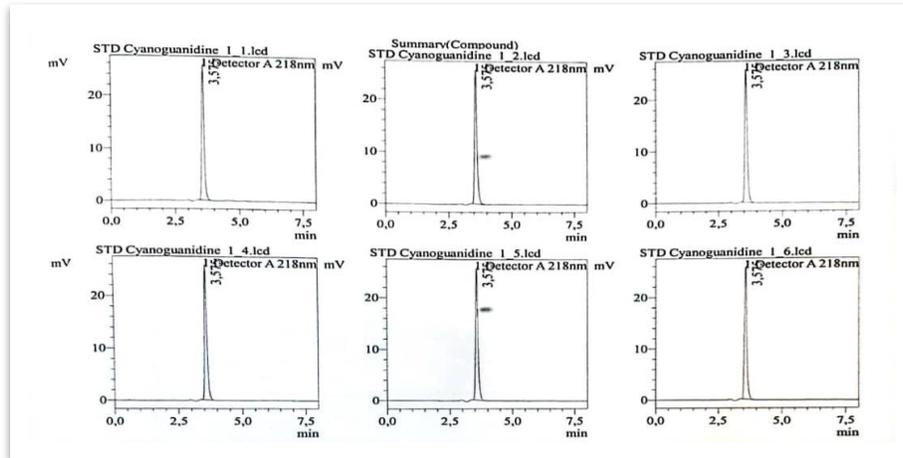
Le chromatogramme de la phase mobile ( **annexe 32** ) indique l'apparition d'un pic a un temps de rétention  $Tr = 6,867$  min

Le chromatogramme illustré montre l'apparition de deux pics :

Le pic de mélamine à un temps de rétention de 4,787min ( **figure 17** )

Le pic de la metformine HCL a un temps de rétention de 10,879 min ( **figure 17** )

La résolution entre les deux pics est de : 15,647.

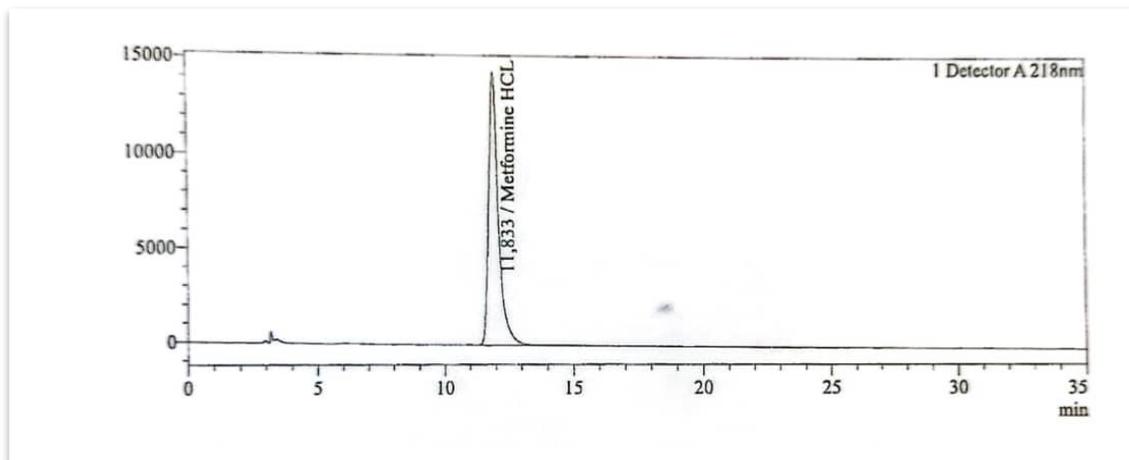


**Figure 11** : Chromatogrammes des 6 injections de solution témoin de cyanoguanidine.

Les pics chromatographiques après les 6 injections de la solution témoin de cyanoguanidine montrent la présence d'un seul pic à un temps de rétention de 3,575 min. Le **tableau 3** résume les résultats de la surface des pics de la solution témoin de cyanoguanidine ainsi que les paramètres nécessaires indiquant la conformité du système chromatographique utilisé.

**Tableau 4 :** paramètres chromatographiques de la solution témoin de cyanoguanidine.

| Titre      | Tr    | Surface | Nombre de plateaux théoriques | Facteur de symétrie |
|------------|-------|---------|-------------------------------|---------------------|
| STD cyano  | 3.575 | 169561  | 6257                          | 1.324               |
| STDcyano   | 3.575 | 169614  | 6261                          | 1.320               |
| STD cyano  | 3.575 | 169225  | 6264                          | 1.319               |
| STD cyano  | 3.575 | 168773  | 6289                          | 1.312               |
| STD cyano  | 3.575 | 168822  | 6278                          | 1.315               |
| STD cyano  | 3.575 | 168623  | 6330                          | 1.302               |
| La moyenne | 3.575 | 169103  | 6280                          | 1.315               |
| RDS %      | 0.00  | 0.251   | 0.486                         | 0.574               |



**Figure 12:** Chromatogramme des deux injections de metformine HCL.

Ces chromatogrammes des deux injections d'échantillon ont enregistré un pic de metformine chlorhydrate à un Tr = 11.833 min.

**Tableau 5:** Résultats du dosage de la cyanoguanidine et les autres impuretés dans le metformine chlorhydrate..

| <b>Impureté A cyanoguanidine</b>    |                             |        | <b>Normes</b> |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------|---------------|
| Surface cyano<br>Témoin (b)         | Surface cyano<br>Témoin (a) | T en % | 0.02%         |
| 0                                   | 169103                      | 0.000  |               |
| <b>Impureté non spécifiée</b>       |                             |        | <b>Normes</b> |
| Surface impuretés<br>non spécifiées |                             | T en % | 0.05%         |
| 0                                   | 395261                      | 0.000  |               |
| 0                                   | 395261                      | 0.000  |               |
| 0                                   | 395261                      | 0.000  |               |
| 0                                   | 395261                      | 0.000  |               |
| <b>Impuretés Total</b>              |                             | 0.000  | <b>Normes</b> |
|                                     |                             |        | 0.20%         |

La concentration des impuretés présentes dans le metformine HCL est de 0.00% ce qui est conforme aux exigences de la pharmacopée ( $\leq 0.20\%$ ).

**Conformité du système chromatographique :**

La résolution entre les pics de chlorhydrate de metformine et celui de la mélamine est supérieur à 10 ;

- Impuretés A : la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin A est de 0.000% (Norme : 0,02%) ;
- Impuretés non spécifiées : pour chaque impuretés la surface du pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin B est de 0.000% (Norme 0,05%)

**III.1.6. perte à la dessiccation :**

Les résultats sont résumés dans le **tableau 5** :

*Tableau 6* : résultats de la perte à la dessiccation de metformine chlorhydrate.

|                  | <b>Essai 1</b> | <b>Essai 2</b> |
|------------------|----------------|----------------|
| <b>PE</b>        | 1.0002         | 1.0001         |
| <b>W1</b>        | 50.3237        | 48.4798        |
| <b>W2</b>        | 51.3231        | 49.4792        |
| <b>X (%)</b>     | 0.079          | 0.069          |
| <b>X moyenne</b> | <b>0.074 %</b> |                |
| <b>Norme</b>     | <b>≤ 0.5%</b>  |                |

Le résultats de la perte à la dessiccation est 0.074 % .

Les résultats obtenues sont conformes à la norme exigée par la Ph Eur 8.ed ( ≤0.5%) .

**III.1.7. cendres sulfuriques :**

Les résultats sont résumés dans le **tableau 6**:

**Tableau 7:** Résultats des cendres sulfuriques.

|                  | <b>Essai 1</b> | <b>Essai 2</b> |
|------------------|----------------|----------------|
| <b>W1</b>        | 32.0874        | 32.6665        |
| <b>W2</b>        | 33.0875        | 33.6666        |
| <b>W3</b>        | 32.0877        | 32.6668        |
| <b>X ( % )</b>   | 0.02           | 0.02           |
| <b>X moyenne</b> | 0.02 %         |                |
| <b>Norme</b>     | 0.01%          |                |

Le pourcentage des cendres sulfuriques obtenu est égal **0.02%** , cette valeur est conforme à la norme exigée par la pharmacopée européenne 8<sup>e</sup> ed .

### III.1.8.Dosage de metformine chlorhydrate :

**Tableau 8 :** Résultats du titrage potentiométrique des 5 pools de metformine chlorhydrate.

|           | <b>PE (mg)</b> | <b>t</b> | <b>V-Vb</b> | <b>T%</b> | <b>Tmoy %</b> |
|-----------|----------------|----------|-------------|-----------|---------------|
| <b>E1</b> | 99.8           | 0.945    | 6.337       | 99.36     | 99.8          |
| <b>E2</b> | 99.8           | 0.945    | 6.349       | 99.56     |               |
| <b>E3</b> | 99.8           | 0.945    | 6.371       | 99.9      |               |
| <b>E4</b> | 99.8           | 0.945    | 6.406       | 100.35    |               |
| <b>E5</b> | 91.80 %        | 0.945    | 6.386       | 100.03    |               |

Selon le tableau ci-dessus, le titre du chlorhydrate de metformine, égal à **99,8%**, est compris dans l'intervalle de conformité exigé par la norme de la Pharmacopée européenne, 8e édition [**98.5 - 101.0 %**].

### III.2. Contrôle physico-chimique et microbiologique des excipients :

Résultats d'analyses des excipients ( **annexe 31** ).

Les résultats du contrôle des excipients respectent tous les intervalles des normes spécifiées par la Pharmacopée européenne, 8e édition, et sont donc considérées comme conformes.

### III.3. Contrôle de la qualité physico-chimique au cours de la production :

Pour déclarer la conformité des comprimés, les résultats des contrôles IPC doivent répondre aux normes recommandées.

#### III.3.1. Contrôle des comprimés nus :

✓ **Aspect :**

L'examen visuel des comprimés a montré qu'il s'agit de comprimés de couleur blanche, ovales, biconvexes avec une barre de sécabilité sur chaque face et une gravure 1000 sur une face.

✓ **Masse moyenne :**

**Tableau 9:** Résultats de mesures du poids moyen des comprimés nus

| Temps de prélèvement | Poids moyen<br>880-920 mg |
|----------------------|---------------------------|
| T0                   | 900                       |
| T1                   | 906                       |
| T2                   | 904                       |

|    |     |
|----|-----|
| T3 | 904 |
| T4 | 901 |
| T5 | 899 |
| T6 | 900 |

En voyant chaque comprimé pèse entre 895mg et 906 mg .

Les valeurs obtenues sont conformes aux normes de références exigées : ( 880 mg et 920 mg )

✓ **Masse individuelle :**

**Tableau 10** : Résultats de la masse individuelle des comprimés nus

| <b>Temps de prélèvement</b> | <b>Masse individuelle<br/>Min <math>\geq</math> 855mg</b> | <b>Masse individuelle<br/>Max <math>\leq</math> 945 mg</b> |
|-----------------------------|---|--|
| 09.45                       | 882   | 904  |
| 10.00                       | 891   | 913  |
| 10.15                       | 886   | 910  |
| 10.30                       | 887   | 916  |
| 10.45                       | 885   | 911  |
| 11.00                       | 890   | 918  |
| 11.15                       | 885   | 912  |
| 11.30                       | 881   | 908  |
| 11.45                       | 887   | 918  |
| 12.00                       | 886   | 920  |

Ces résultats sont conformes aux normes de références exigées selon la Pharmacopée européenne 8<sup>e</sup> ed .

✓ **Dimension épaisseur :**

**Tableau 11:** Résultats du control d'épaisseur des comprimés nus.

| <b>Heur de prélèvement</b> | <b>Épaisseur Min <math>\geq 6.3</math>mm</b> | <b>Épaisseur Max <math>\leq 6.9</math> mm</b> |
|----------------------------|--|---|
| T0                         | <b>6.3</b>                                   | <b>6.4</b>                                    |
| T1                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.4</b>                                    |
| T2                         | <b>6.3</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T3                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T4                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T5                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T6                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T7                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.4</b>                                    |
| T8                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |
| T9                         | <b>6.4</b>                                   | <b>6.5</b>                                    |

- Résultats conformes aux normes exigées .

✓ **Dureté :**

**Tableau 12 :** résultats des mesures de la dureté

| <b>Temps de prélèvement</b> | <b>Dureté Min (la force exercée) (N)<br/>≥ 20N</b> | <b>Dureté (la force exercée) Max (N)<br/>≤ 100 N</b> |
|-----------------------------|--|--|
| T0                          | <b>49.5</b>  | <b>61.5</b>  |
| T1                          | <b>57.8</b>  | <b>66.8</b>  |
| T2                          | <b>52.5</b>  | <b>70.1</b>  |
| T3                          | <b>58.8</b>  | <b>72.9</b>  |
| T4                          | <b>47.0</b>  | <b>62.6</b>  |
| T5                          | <b>58.1</b>  | <b>74.0</b>  |
| T6                          | <b>56.2</b>  | <b>69.2</b>  |
| T7                          | <b>46.3</b>  | <b>69.0</b>  |
| T8                          | <b>59.2</b>  | <b>69.8</b>  |
| T9                          | <b>62.4</b>  | <b>77.4</b>  |
| T10                         | <b>60.7</b>  | <b>71.9</b>  |
| T11                         | <b>50.9</b>  | <b>63.0</b>  |
| T12                         | <b>55.2</b>  | <b>73.5</b>  |

Les résultats des forces exercées sur les comprimés sont inclus dans les intervalles exigées par des normes .

✓ **Test de délitement :**

**Tableau 13:** Résultats du test de délitement effectué sur les 6 comprimés.

| <b>Temps</b> | <b>Temps de désagrégation (min)</b> |
|--------------|-------------------------------------|
| T0           | 8                                   |
| T1           | 8                                   |
| T2           | 8                                   |
| T3           | 8                                   |
| T4           | 8                                   |
| T5           | 8                                   |
| T6           | 8                                   |
| T7           | 9                                   |
| T8           | 8                                   |
| T9           | 8                                   |
| T10          | 8                                   |
| T11          | 8                                   |
| T12          | 8                                   |

Le temps de désagrégation exigés par les normes de références est de  $\leq 15$  minutes.

Cela indique que les résultats obtenues sont conformes.

✓ **Friabilité :**

**Tableau 14:** Résultats du test de friabilité des comprimés nus.

| <b>Temps de prélèvement</b> | <b>Friabilité (%) <math>\leq 1\%</math></b> |
|-----------------------------|---|
|-----------------------------|---|

|    |        |
|----|--------|
| T0 | 0.120% |
| T1 | 0.212% |
| T2 | 0.179% |
| T3 | 0.132% |
| T4 | 0.066% |
| T5 | 0.154% |
| T6 | 0.154% |
| T7 | 0.111% |
| T8 | 0.120% |
| T9 | 0.212% |

Le taux de friabilité (la perte de masse) doit être inférieur ou égale à 1%.

Résultats conformes aux normes exigées.

### III.3.2. Contrôle des comprimés pelliculés :

✓ **Masse moyenne :**

Échantillon réalisé sur 50 comprimés pour chaque étape de pelliculage .

**Tableau 15:** Prise de masse 1.4 mg de la fraction 1.

| <b>Étape</b>                       | <b>Heure</b> | <b>Poids moyen (mg)</b> |
|------------------------------------|--------------|-------------------------|
| <b>Chauffage</b>                   | 15 :10       | 895.5                   |
| <b>Début de pulvérisation</b>      | 15 :15       | 895                     |
| <b>% heure après pulvérisation</b> | 16 :00       | 891.5                   |
| <b>Fin de pulvérisation</b>        | 16 :15       | 897.9                   |
| <b>Après refroidissement</b>       | 16:25        | 896.4                   |

**Tableau 16:** Prise de masse 6.2 mg de la fraction 2.

| <b>Étape</b>                       | <b>Heure</b> | <b>Poids moyen (mg)</b> |
|------------------------------------|--------------|-------------------------|
| <b>Chauffage</b>                   | 17 :00       | 894.6                   |
| <b>Début de pulvérisation</b>      | 17 :05       | 891.7                   |
| <b>% heure après pulvérisation</b> | 17 :20       | 895.7                   |
| <b>Fin de pulvérisation</b>        | 17 :35       | 895.6                   |
| <b>Après refroidissement</b>       | 17 :45       | 897.9                   |

**Tableau 17 :** Prise de masse 4.9 mg de la fraction 03.

| <b>Étape</b>                  | <b>Heure</b> | <b>Poids moyen (mg )</b> |
|-------------------------------|--------------|--------------------------|
| <b>Chauffage</b>              | 18 :20       | 899                      |
| <b>Début de pulvérisation</b> | 18 :25       | 893.3                    |

|                                    |        |       |
|------------------------------------|--------|-------|
| <b>% heure après pulvérisation</b> | 18 :40 | 902.2 |
| <b>Fin de pulvérisation</b>        | 18 :55 | 899.3 |
| <b>Après refroidissement</b>       | 19 :05 | 898.2 |

**Tableau 18 :** Prise de masse 3.4 mg de la fraction 4.

| <b>Étape</b>                       | <b>Heure</b> | <b>Poids moyen (mg )</b> |
|------------------------------------|--------------|--------------------------|
| <b>Chauffage</b>                   | 19 :35       | 896.7                    |
| <b>Début de pulvérisation</b>      | 19 :40       | 897.8                    |
| <b>% heure après pulvérisation</b> | 19 :55       | 900.1                    |
| <b>Fin de pulvérisation</b>        | 20 :10       | 903.6                    |
| <b>Après refroidissement</b>       | 20 :20       | 901.2                    |

Malgré les variations dans les prise des masses de comprimés détectées , le poids moyen demeure dans les intervalles des normes exigées 880 mg – 920 mg , confirmant ainsi que ces résultats sont conformes .

✓ **Dureté :**

**Tableau 19:** Résultats de la dureté de la fraction 01.

| <b>Étape</b> | <b>Heure</b> | <b>Dureté Min<br/>(N)</b> | <b>Dureté Max</b> |
|--------------|--------------|---------------------------|-------------------|
|              |              |                           |                   |

|   |        |     |     |
|---|--------|-----|-----|
|   |        |     | (N) |
| <b>Avant<br/>chargement des<br/>comprimés</b> | 15 :00 | 69  | 123 |
| <b>Avant<br/>pulvérisation</b>                | 15 :15 | 104 | 147 |
| <b>Après<br/>refroidissement</b>              | 16 :25 | 115 | 296 |

**Tableau 20 :** Résultats de la dureté de la fraction 02.

| <b>Étape</b>                                  | <b>Heure</b> | <b>Dureté Min (N)</b> | <b>Dureté Max (N)</b> |
|---|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Avant<br/>chargement des<br/>comprimés</b> | 16 :55       | 71                    | 151                   |
| <b>Avant<br/>pulvérisation</b>                | 17 :05       | 109                   | 135                   |
| <b>Après<br/>refroidissement</b>              | 17 :35       | 157                   | 207                   |

**Tableau 21:** Résultats de la dureté de la fraction 03.

| <b>Étape</b> | <b>Heure</b> | <b>Dureté Min (N)</b> | <b>Dureté Max<br/>(N)</b> |
|--------------|--------------|-----------------------|---------------------------|
|--------------|--------------|-----------------------|---------------------------|

|   |        |     |     |
|---|--------|-----|-----|
| <b>Avant<br/>chargement des<br/>comprimés</b> | 18 :10 | 126 | 148 |
| <b>Avant<br/>pulvérisation</b>                | 18 :25 | 105 | 130 |
| <b>Après<br/>refroidissement</b>              | 18 :55 | 148 | 206 |

**Tableau 22:** Résultats de la dureté de fraction 04.

| <b>Étape</b>                                  | <b>Heure</b> | <b>Dureté Min (N)</b> | <b>Dureté Max<br/>(N)</b> |
|---|--------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Avant<br/>chargement des<br/>comprimés</b> | 19 :25       | 74                    | 131                       |
| <b>Avant<br/>pulvérisation</b>                | 19 :40       | 90                    | 140                       |
| <b>Après<br/>refroidissement</b>              | 20 :10       | 143                   | 195                       |

La force exercée pour provoquer la rupture des comprimés pelliculés doit être comprise dans l'intervalle [30 – 200]. Ces résultats sont conformes aux normes exigées.

### **III.4. Contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique du produit fini :**

#### **III.4.1. Contrôle physico-chimique du PF :**

✓ **Aspect :**

Le Glucophage 1000 mg se présente sous forme de comprimés blancs pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face.

Les comprimés observés représentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne possèdent aucune anomalie de fabrication ou de conservation apparente à l'œil nu. ( **figure 20** )



**Figure 13 :** Aspect des comprimés de Glucophage 1000 mg.

✓ **masse moyenne :**

La masse moyenne obtenue atteint 1075,65 mg, ce qui est conforme aux valeurs de références exigées (1018 -1124 mg).

**Tableau 23:** Résultats de la masse moyenne de 20 Cp de Glucophage 1000 mg.

| Comprimé | Masse individuelle (mg) |
|----------|-------------------------|
| 1        | 1073.5                  |
| 2        | 1078.9                  |

## Résultats et discussion

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| <b>3</b>            | 1082.0           |
| <b>4</b>            | 1088.7           |
| <b>5</b>            | 1079.6           |
| <b>6</b>            | 1072.8           |
| <b>7</b>            | 1078.4           |
| <b>8</b>            | 1074.3           |
| <b>9</b>            | 1084.9           |
| <b>10</b>           | 1076.4           |
| <b>11</b>           | 1069.5           |
| <b>12</b>           | 1076.9           |
| <b>13</b>           | 1092.0           |
| <b>14</b>           | 1064.5           |
| <b>15</b>           | 1069.7           |
| <b>16</b>           | 1069.2           |
| <b>17</b>           | 1088.0           |
| <b>18</b>           | 1082.0           |
| <b>19</b>           | 1077.8           |
| <b>20</b>           | 1068.9           |
| <b>M</b>            | <b>1077.35</b>   |
| <b>asse moyenne</b> |                  |
| <b>Normes</b>       | <b>1018-1124</b> |

✓ **Uniformité de masse :**

**Tableau 24 :** Résultats de l'uniformité de masse de comprimés Glucophage 1000 mg.

| MM(mg)  | M max<br>(mg) | M<br>Min (mg) | MM<br>+5%<br>(mg) | MM-5%<br>(mg) | MM+10%<br>(mg) | MM-<br>10%<br>(mg) |
|---------|---------------|---------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|
| 1077.35 | 1092.00       | 1064.50       | 1131.22           | 1023.48       | 1185.09        | 969.62             |

Les résultats constatés démontrent pas plus de deux comprimés s'écartent de la masse moyenne d'un pourcentage de 5%, et aucun comprimé s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 10%, donc les comprimés produits répondent aux critères du test d'uniformité de masse.

✓ **Test de sécabilité :**

Les tableaux montrent les masses individuelles de 30 des demi-comprimés de Glucophage 1000 mg ( **tableau 24** ) ainsi que les résultats de test de sécabilité (**Tableau 25**).

**Tableau 25** : Résultats des masses individuelles des demi-comprimés de Glucophage  
1000mg.

| <b>Demi-comprimés</b> | <b>Masse individuelle (mg)</b> |
|-----------------------|--------------------------------|
| <b>1</b>              | 543.9                          |
| <b>2</b>              | 546.2                          |
| <b>3</b>              | 524.8                          |
| <b>4</b>              | 550.8                          |
| <b>5</b>              | 540.4                          |
| <b>6</b>              | 569.7                          |
| <b>7</b>              | 548.7                          |
| <b>8</b>              | 543.1                          |
| <b>9</b>              | 548.7                          |
| <b>10</b>             | 555.5                          |
| <b>11</b>             | 517.7                          |
| <b>12</b>             | 543.3                          |
| <b>13</b>             | 568.0                          |
| <b>14</b>             | 520.1                          |
| <b>15</b>             | 525.1                          |
| <b>16</b>             | 5388.1                         |
| <b>17</b>             | 524.3                          |
| <b>18</b>             | 555.9                          |

|           |       |
|-----------|-------|
| <b>19</b> | 525.7 |
| <b>20</b> | 529.8 |
| <b>21</b> | 500.9 |
| <b>22</b> | 536.6 |
| <b>23</b> | 552.9 |
| <b>24</b> | 549.6 |
| <b>25</b> | 544.1 |
| <b>26</b> | 529.9 |
| <b>27</b> | 546.9 |
| <b>28</b> | 570.4 |
| <b>29</b> | 520.6 |
| <b>30</b> | 508.9 |

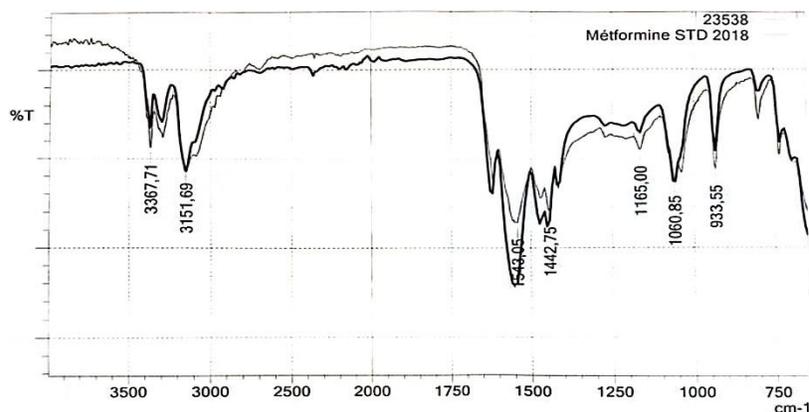
**Tableau 26:** Résultats de test de sécabilité des comprimés de Glucophage 1000 mg.

| <b>Masse moyenne (mg)</b> | <b>Masse max (mg)</b> | <b>Mass min (mg)</b> | <b>MM +15% (mg)</b> | <b>MM-15% (mg)</b> | <b>MM +25% (mg)</b> | <b>MM -25% (mg)</b> |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 539.35                    | 570.40                | 500.90               | 620.25              | 458.45             | 674.19              | 404.51              |

aucun demi-comprimé ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage de 15% , ni d'un pourcentage de 25%.

Ces résultats indiquent qu'ils répondent aux critères du test de sécabilité.

✓ **Identification par spectroscopie infrarouge :**



**Figure 14:** Spectre IR de metformine chlorhydrate (Glucophage 1000 mg ).

Les spectres IR de l'échantillon ainsi que la substance de référence du metformine chlorhydrate sont en superposition, ce qui est conforme aux normes exigées.

✓ **Test de dissolution :**

**Tableau 27 :** Résultats de l'absorbance des standard de metformine chlorhydrate utilisé pour le test de dissolution de Glucophage 1000mg .

| Std     | Absorbance de STD | Moyenne | Écart type |
|---------|-------------------|---------|------------|
| STD 1-1 | 0.7785            | 0.7802  | 0.00       |
| STD 1-2 | 0.779             |         |            |
| STD 1-3 | 0.7832            |         |            |
| STD 2-1 | 0.783             | 0.7809  | 0.00       |
| STD 2-2 | 0.7787            |         |            |

**Tableau 28:** Résultats de la similarité des STD de metformine chlorhydrate utilisé pour le test de dissolution.

| STD   | PE (mg) | Abs STD | Similarité | Normes              |
|-------|---------|---------|------------|---------------------|
| STD 1 | 500     | 0.7802  | 99.9       | <b>99.0 – 101.0</b> |
| STD 2 | 500     | 0.7809  |            |                     |

**Tableau 29:** Résultats de la dissolution des 6 Cp de Glucophage 1000 mg.

| Comprimés      | At (I) | Ar (I) | Qr (mg) | T%    |
|----------------|--------|--------|---------|-------|
| 1              | 0.7684 | 0.7802 | 500     | 78.02 |
| 2              | 0.7706 | 0.7802 | 500     | 78.76 |
| 3              | 0.771  | 0.7802 | 500     | 78.82 |
| 4              | 0.7791 | 0.7802 | 500     | 79.8  |
| 5              | 0.7715 | 0.7802 | 500     | 98.8  |
| 6              | 0.7736 | 0.7802 | 500     | 99.1  |
| <b>Moyenne</b> |        |        |         | 85.5  |
| <b>Normes</b>  |        |        |         | ≥ 75% |

La moyenne du titre de la metformine chlorhydrate de ses comprimés est de 85.5 , ce résultats est jugé conforme par rapport aux norme exigée .

✓ **Dosage de metformine chlorhydrate par spectrophotométrie UV :**

**Tableau 30:** Résultats du dosage des STD de metformine chlorhydrate utilisé pour le dosage du PA dans le Glucophage 1000 mg.

| STD     | Absorbance    | moyenne | Écart type | RSD% |
|---------|---------------|---------|------------|------|
| STD 1-1 | 0.7865        | 0.7847  | 0.00       | 0.22 |
| STD 1-2 | 0.7831        |         |            |      |
| STD 1-3 | 0.7845        |         |            |      |
| STD 2-1 | 0.78          | 0.7813  | 0.002      | 0.23 |
| STD 2-2 | <b>0.7825</b> |         |            |      |

**Tableau 31:** Résultats du dosage de metformine chlorhydrate dans le Glucophage.

| Désignation    | Qt<br>(mg) | Qr<br>STD(mg) | At (essai) | Ar<br>(STD) | MM<br>(mg) | T<br>(mg)        | T %          |
|----------------|------------|---------------|------------|-------------|------------|------------------|--------------|
| Essai 1-1      | 107.7      | 100           | 0.781      | 0.78470     | 1077.35    | 997.6            | 99.76        |
| Essai 1-2      | 107.7      | 100           | 0.7809     | 0.78470     | 1077.35    | 887.5            | 99.75        |
| Essai 2-1      | 107.7      | 100           | 0.7795     | 0.78470     | 1077.35    | 995.7            | 99.57        |
| Essai 2-2      | 107.7      | 100           | 0.7848     | 0.78470     | 1077.35    | 1002.5           | 100.25       |
| <b>Moyenne</b> |            |               |            |             |            | 998.3            | 99.8         |
| <b>Norme</b>   |            |               |            |             |            | 950.0-<br>1050.0 | 95%-<br>105% |

Le taux du metformine chlorhydrate présent dans le produit fini est de 99.8 %, Ce qui est jugé conforme selon la critère établie.

✓ Dosage et identification des substances apparentées :

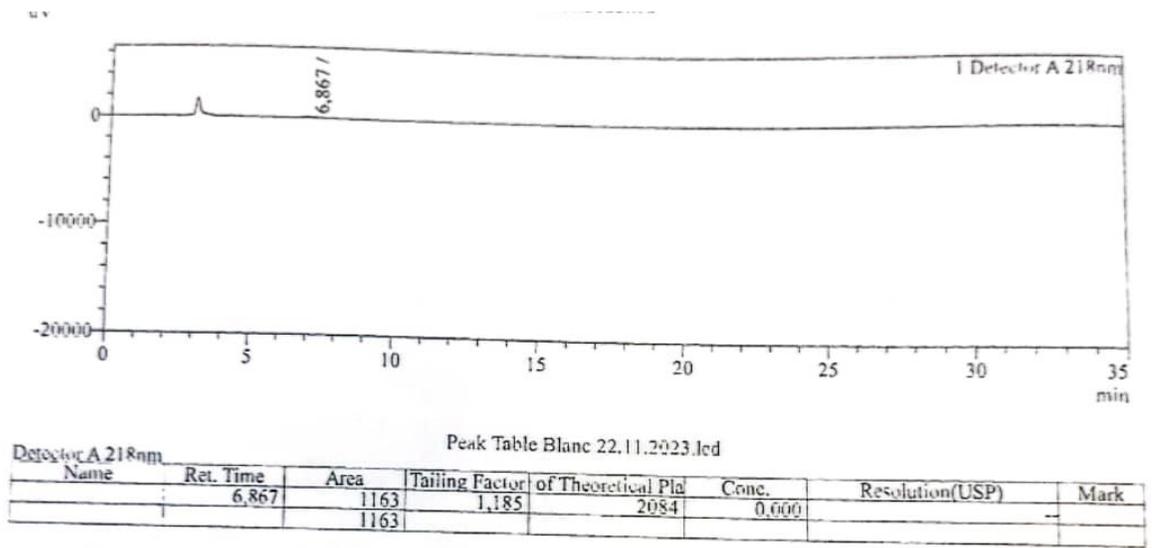


Figure 15: Chromatogramme de la phase mobile.

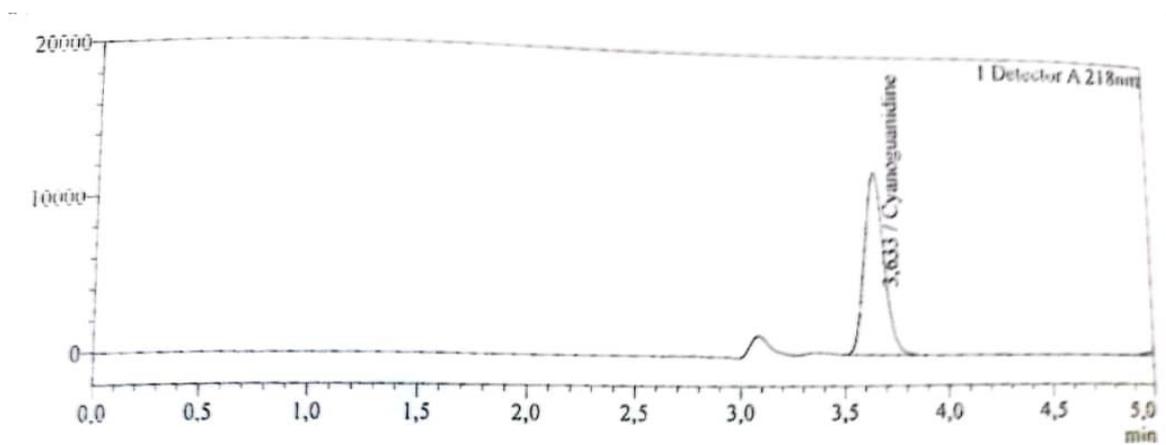


Figure 16: Chromatogramme du STD cyanoguanidine.

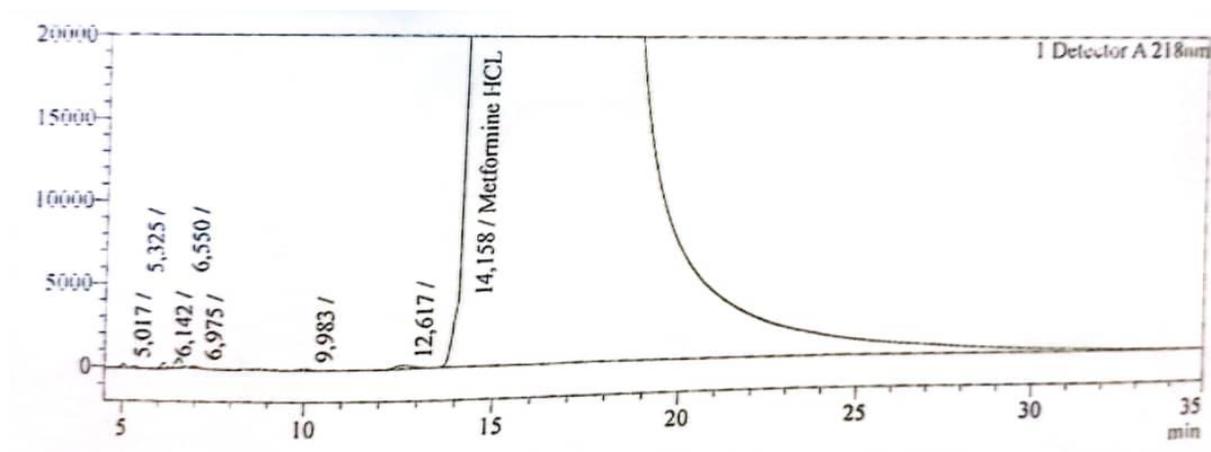


Figure 17: Chromatogramme STD metformine chlorhydrate.

- Paramètres chromatographiques des STD utilisés :
  - Cyanoguanidine et metformine
  - Les impuretés non spécifiques ( annexe 33).

Tableau 32: Paramètres chromatographique de cyanoguanidine et metformine HCL.

| Nom            | Temps de rétention | Surface   | Facteur de Symétrie | Plateaux Théoriques |
|----------------|--------------------|-----------|---------------------|---------------------|
| Cyanoguanidine | 3.633              | 79371     | 1.232               | 6277                |
| Metformine HCL | 14.158             | 411331743 | 1.005               | 2068                |

**Conformité du système :**

- Le nombre des plateaux théorique est 2068
- Le facteur de symétrie est compris entre [0.8 et 1.5].

### ✓ Dosage des impuretés par HPLC :

Les résultats du dosage des impuretés sont résumés dans le **tableau 32** :

**Tableau 33:** Résultats du dosage des impuretés.

|                 | Cyanoguanidine | Impureté non spécifique | Total des impuretés |
|-----------------|----------------|-------------------------|---------------------|
| Moyenne globale | 0.01%          | 0.00%                   | 0.01%               |
| Normes (%)      | ≤ 0.02         | ≤ 0.10                  | ≤ 0.50              |

### ✓ Identification des impuretés :

- Un temps de rétention de 3.6 correspondant à l'impureté principale « cyanoguanidine » ;
- Un temps de rétention de 14.15 correspondant au « metformine chlorhydrate » ;

Les autres temps de rétention correspondent aux impuretés non spécifiques, cela est conforme aux normes exigées.

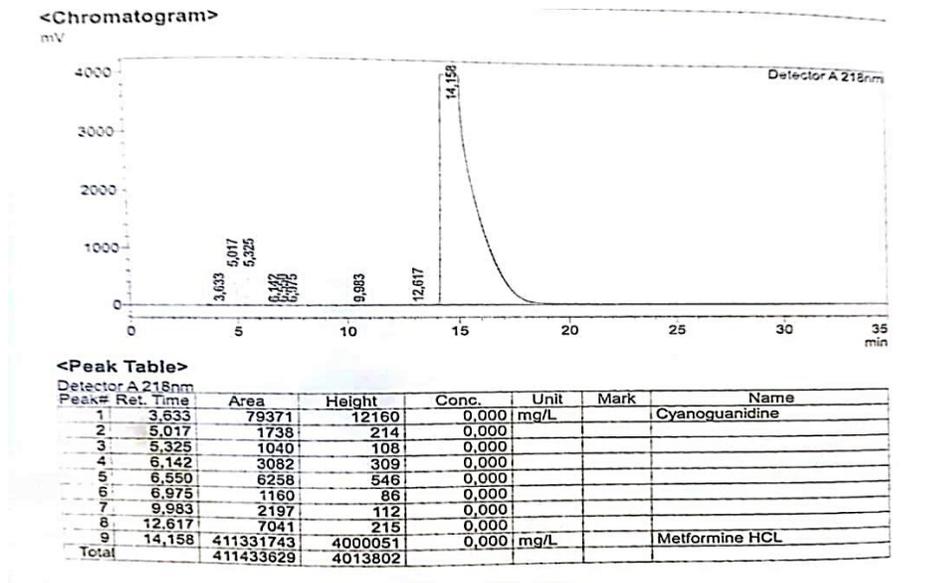


Figure 18: Chromatogramme de l'échantillon de Glucophage 1000.

Figure 19: Chromatogramme de l'échantillon de Glucophage 1000.

### III.5. Contrôle microbiologique du PF :

Les résultats macroscopiques des boîtes de pétri pour la détection des germes aérobies totaux, de moisissures et des levures, n'ont montré aucune prolifération, ce qui indique une absence de ces micro-organisme dans l'échantillon testé.

Les résultats de la détection d'E. Coli sont interprétés en observant à l'œil nu un virage de couleurs ou un trouble ; l'absence total des colonies rouge dans le milieu confirme l'absence des E. coli.

Cette absence de proliférations reflète le respect des protocoles exigés au laboratoire microbiologique selon les exigence de la pharmacopée européenne 8.ed .

|         | Germes<br>aérobies totaux | Levure et<br>moisissures | E. coli |
|---------|---------------------------|--------------------------|---------|
| UFC / g | < 10 UFC/g                | < 10 UFC/g               | Absence |

|               |                   |                    |                 |
|---------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|               |                   |                    |                 |
| <b>Normes</b> | $\leq 10^3$ UFC/g | $\leq 10^2$ UFC/ g | Absence dans 1g |

**Tableau 34:**  
Résultats de

contrôle microbiologique.

**III.6. Résultats de la stabilité :**

- **Conditions de stabilité :** T° : 25 C° / HR : 60%.

**Tableau 35:** Résultats de stabilité à T=0.

| <b>Détermination</b>    | <b>Normes</b>   | <b>Résultats</b> |
|-------------------------|---|------------------|
| Description             | Comprimés blancs, pelliculés, ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face | Conforme         |
| Masse moyenne           | 1018 – 1124 mg  | 1075 mg          |
| Désagrégation           | Max 30 min  | 10 min           |
| Perte à la dessiccation | Pour information  | 0.95 %           |

|                                  |  |              |
|----------------------------------|--|--------------|
| Dureté                           | Pour information   | 249.1 N      |
| Sécabilité                       | Maximum demi comprimé toléré 1/30 ( $\pm 15\%$ de la MM)<br><br>Aucun demi comprimé toléré 0/30 ( $\pm 25\%$ de la MM) | 0/30         |
| Dissolution                      | $\geq 75\%$ (Q) à 45 min   | 99 %         |
| Dosage de la Metformine HCL (UV) | 950 – 1050 mg /Cp  | 1004 mg /Cp  |
| Les impuretés (HPLC) :           |  |              |
| Cyanoguanidine                   | $\leq 0.02\%$  | %<br>0.01%   |
| Autres impuretés                 | $\leq 0.10\%$  | 0.02%        |
| Total des impuretés              | $\leq 0.50\%$  |              |
| Qualité microbiologique :        |  |              |
| Germes aérobies totaux           | $\leq 1000$ UFC/ g   | < 10 UFC / g |
| Levures et moisissures           | $\leq 100$ UFC / g   | <10 UFC / g  |
| Escherichia coli                 | Absence dans 1g  | Absence      |

Tableau 36: Résultats de stabilité à T = 12.

| Détermination | Normes | Résultats |
|---------------|--------|-----------|
|---------------|--------|-----------|

|                                  |  |                  |
|----------------------------------|--|------------------|
| Description                      | Comprimés blancs, pelliculés, ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face. | Conforme         |
| Masse moyenne                    | 1018 – 1124 mg   | 108 mg           |
| Désagrégation                    | Max 30 min   | 10 min           |
| Perte à la dessiccation          | Pour information   | 0.89 %           |
| Dureté                           | Pour information   | 236.1N           |
| Sécabilité                       | Maximum demi comprimé toléré 1/30 ( ± 15 % de la MM )<br><br>Aucun demi comprimé toléré 0/30 ( ±25% de la MM )                       | 0/30<br><br>0/30 |
| Dissolution                      | ≥ 75% (Q) à 45 min   | 100 %            |
| Dosage de la Metformine HCL (UV) | 950 – 1050 mg /Cp  | 995 mg / Cp      |
| Les impuretés (HPLC) :           |  |                  |
| Cyanoguanidine                   | ≤0.02 %  | 0.01%            |
| Autres impuretés                 | ≤0.10 %  | 0.01%            |
| Total des impuretés              | ≤0.50 %  | 0.02%            |

|                           |                    |             |
|---------------------------|--------------------|-------------|
| Qualité microbiologique : |                    |             |
| Germes aérobies totaux    | $\leq 1000$ UFC/ g | < 10 UFC/ g |
| Levures et moisissures    | $\leq 100$ UFC / g | <10 UFC / g |
| Escherichia coli          | Absence dans 1g    | Absence     |

**Tableau 37:** Résultats de stabilité à T=24.

| <b>Détermination</b>    | <b>Normes</b>   | <b>Résultats</b> |
|-------------------------|---|------------------|
| Description             | comprimés blancs,<br>pelliculés, ovales<br>biconvexes avec barrette<br>de sécabilité sur les deux<br>faces et une gravure<br>« 1000 » sur une face. | Conforme         |
| Masse moyenne           | 1018 – 1124 mg  | 1076 mg          |
| Désagrégation           | Max 30 min  | 11 min           |
| Perte à la dessiccation | Pour information  | 0.89 %           |
| Dureté                  | Pour information  | 125.2 N          |
| Sécabilité              | Maximum demi comprimé<br>toléré 1/30 ( $\pm 15$ % de la<br>MM)  | 0/30             |

|                                  |  |              |
|----------------------------------|--|--------------|
|                                  | Aucun demi comprimé toléré 0/30 ( $\pm 25\%$ de la MM) | 0/30         |
| Dissolution                      | $\geq 75\%$ (Q) à 45 min                               | 100%         |
| Dosage de la Metformine HCL (UV) | 950 – 1050 mg /Cp                                      | 1006 mg / Cp |
| Les impuretés (HPLC) :           |  |              |
| Cyanoguanidine                   | $\leq 0.02\%$  | 0.01%        |
| Autres impuretés                 | $\leq 0.10\%$  | 0.01%        |
| Total des impuretés              | $\leq 0.50\%$  | 0.02%        |
| Qualité microbiologique :        |  |              |
| Germes aérobies totaux           | $\leq 1000$ UFC/ g                                     | < 10 UFC/ g  |
| Levures et moisissures           | $\leq 100$ UFC / g                                     | <10 UFC / g  |
| Escherichia coli.                | Absence dans 1g  | Absence      |

Tableau 38 : Résultats de stabilité a T = 36.

| Détermination | Normes   | Résultats |
|---------------|--|-----------|
| Description   | comprimés blancs, pelliculés, ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux | Conforme  |

|                                     |  |                  |
|-------------------------------------|--|------------------|
|                                     | faces et une gravure<br>« 1000 » sur une face.   |                  |
| Masse moyenne                       | 1018 – 1124 mg   | 108 mg           |
| Désagrégation                       | Max 30 min   | 10 min           |
| Perte à la dessiccation             | Pour information   | 0.89 %           |
| Dureté                              | Pour information   | 236.1 N          |
| Sécabilité                          | Maximum demi comprimé<br>toléré 1/30 ( ± 15 % de la<br>MM )<br><br>Aucun demi comprimé<br>toléré 0/30 ( ±25% de la<br>MM ) | 0/30<br><br>0/30 |
| Dissolution                         | ≥ 75% ( Q ) à 45 min   | 100 %            |
| Dosage de la Metformine<br>HCL (UV) | 950 – 1050 mg /Cp  | 995 mg / Cp      |
| Les impuretés (HPLC) :              |  |                  |
| Cyanoguanidine                      | ≤0.02 %  | 0.01%            |
| Autres impuretés                    | ≤0.10 %  | 0.01%            |
| Total des impuretés                 | ≤0.50 %  | 0.02%            |
| Qualité microbiologique :           |  |                  |
| Germes aérobies totaux              | ≤ 1000 UFC/ g  | < 10 UFC/ g      |
| Levures et moisissures              | ≤ 100 UFC / g  | <10 UFC / g      |
| Escherichia coli.                   | Absence dans 1g  | Absence          |

Ces résultats servent de base pour la validation de la conformité du médicament.

Après avoir établi la stabilité initiale, il est crucial de maintenir une surveillance régulière pour détecter tout signe de changement. Il est recommandé de répéter les vérifications périodiquement afin de garantir que la stabilité est maintenue dans le temps.

---

# **Conclusion**

---

### Conclusion

La validation des procédés de fabrications ainsi que des contrôles de qualités effectués est une étape essentielle pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament avant sa commercialisation.

Parlant du processus de production du Glucophage 1000mg, nous avons effectué dans un premier lieu le control des matières premiers au niveau du laboratoire de control qualité (LCQ) en se basant sur la pharmacopée européenne 8<sup>e</sup> éd pour la validations des résultats des test réalisés.

Une deuxième étape consiste à la fabrication proprement dite qui se déroule au niveau du département de production allant de la formation des comprimés jusqu'à leurs conditionnement incluant l'intégration de certains control in process des comprimés nus, pelliculés ainsi que du produit fini après son conditionnement.

La 3eme étape comprend un control physicochimique et microbiologique du produit fini avant sa commercialisation au niveau du LCQ, les résultats obtenus étaient conformes aux normes exigées par la pharmacopée EUR 8 -ème éd, cette étape inclus la vérification de l'absence des germe aérobies totaux, moisissure et E. coli ce qui confirme la stérilité et la qualité du Glucophage.

La 4eme étape toujours au niveau du LCQ implique des tests de stabilité de validation dans des conditions extrêmes ainsi qu'un test de stabilité de routine pour valider les conditions optimal et sa durée de péremption, de plus un test de stabilité en temps intermédiaire a été effectué sur les matières premières pour garantir leur qualité.

Les résultats obtenus nous permettent de conclure que notre lot de Glucophage 1000 mg est de bonne qualité, fiable, sans danger pour les patients et prêt à être commercialisé avec une durée de vie de 3 ans dans les conditions spécifiées.

Notre travail a rencontré quelques contraintes, notamment l'incapacité à effectuer les tests d'identification secondaire de la metformine en raison de la non-validation de la

méthode d'analyse. Le laboratoire « **NOVAPHARM** » s'appuie sur les résultats fournis par le laboratoire mère.

Les services de « **NOVAPHARM** » sont réputés pour leur qualité et leur fiabilité.

Cependant, nos perspectives d'avenir visent à produire nos propres matières premières en Algérie, réduisant ainsi notre dépendance aux importations et contribuant à renforcer l'économie locale tout en garantissant la disponibilité des médicaments.

---

# **Références bibliographiques**

---

## Références bibliographique

---

- « 8th Edition of the European Pharmacopoeia - July 2013 ». Consulté le 22 Avril 2024.
- « 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf » Consulté le 24 avril 2024. <https://ansm.sante>
- .Aiache, Jean-Marc, Eric Beyssac, Jean-Michel Cardot, Valérie Hoffart, et Robert Renoux.( 2008) . «*Initiation à la connaissance du médicament*» . Elsevier Masson.
- Arezki, lilia.( 2018). « Industrie pharmaceutique : quel avenir ? L'exemple de l'Algérie - broché ».
- Bhowmik, Debjit. (2014) .« Tablet manufacturing processs and defects of tablets».
- Brossard, Denis, Christine Charrueau, Jean-Claude Chaumeil, Sylvie Crauste-Manciet, et Alain Le Hir.( 2016). « *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*». Elsevier Health Sciences.
- Colorcon. « Opadry® Complete Film Coating System ». Consulté le 29 avril 2024. <https://www.colorcon.com>
- Faure, Clarisse. (2022) . « Le contrôle qualité dans les industries pharmaceutiques et dans les pharmacies à usage intérieur : comparaison des textes règlementaires en vigueur et à paraître », P 219.
- Foretz, Marc, Bruno Guigas, et Benoit Viollet. (2021). « Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 15(7): p 648-660 , <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.09.005> .
- Foretz, Marc, et Benoit Viollet. (2014). « Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action ». *médecine/sciences* 30 (1): P 82-92. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143001018> .
- Gana, Inès.( 2015). « Caractérisation physique et chimique des substances à activité thérapeutique : application aux études de profil de stabilité et de préformulation ». <https://theses.hal.science/tel-01724633> .
- Gricourt, Yann, Pierre-Baptiste Vialatte, Geoffrey Avis, Zahir Akkari, et Philippe Cuvillon. (2023). « Metformine : de l'enjeu de santé publique aux

contraintes périopératoires ». *Anesthésie & Réanimation* 9 (3): p 258-67.

<https://doi.org/10.1016/j.anrea.2023.06.001> .

- Hir, Alain Le, Jean-Claude Chaumeil, et Denis Brossard (. 2009). « *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.* » MASSON - FRANCE.
- Joffin, Christiane, Françoise Lafont, et Elisabeth Mathieu.( 2018). « *Je pratique la métrologie : Caractéristiques des instruments et méthodes de mesure.* »
- « Le diabète - Symptômes et facteurs - Maladies cardiométaboliques | Merck France». Consulté le 4 juin (2024). <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/general-medicine/diabetes.html> .
- Lila Ziani , (2021 ) « l'industrie du médicament en algérie etat des lieux et contraintes. »
- Miron, N., et V. Cristea. (2012). « Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut ». *Clinical and Experimental Immunology* 167 (3): p 405. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x> .
- Moffat, Anthony C., M. David Osselton, et Brian Widdop. (2011). « *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material.* » 4th ed. London: Pharmaceutical press.
- Müller, T, . Finan, S. R. Bloom, D. D'Alessio, D. J. Drucker, P. R. Flatt, A. Fritsche, et al.( 2019). « Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ». *Molecular Metabolism* 30 (décembre): p 72-130.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010> .
- « NOVAPHARM Trading ». Consulté le 10 mai 2024. <https://novapharm-dz.com/> .
- Ouedraogo, Salfo, Jules Yoda, Tata Kadiatou Traore, Mathieu Nitiema, Bavouma C. Sombie, Hermine Zime Diawara, Josias B.G. Yameogo, et al.(2021). « Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales ». *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 15 (2):p 750-72. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v15i2.28> .
- « PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 10.3 ». 2020. 2020.  
<https://fr.scribd.com/document/610610084/50104F> .

## Références bibliographique

---

- Picart, Léo. (2023). « Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques tab-in-tab: caractérisation et lien avec les paramètres matériaux et procédés ».
- Pinel, Par Jacques.( 2016) . « Les médicaments de contrefaçons et sous-standards : un danger de mort ».
- PubChem. « Metformin Hydrochloride ». Consulté le 9 mars 2024.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14219> .
- Rouessac, Francis, et Annick Rouessac.( 2004). «*Analyse chimique méthodes et techniques instrumentales modernes.* » 6 ed. Paris: Dunod.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, et Marian E. Quinn. (2009) . « *Handbook of Pharmaceutical Excipients*». 6th ed. London: Pharmaceutical press.
- Sakouhi, M., D. Matmour, K. Belakhdar, et A. Kraroubi. (2023). « Étude Transversale sur les Effets Indésirables de la Chlorhydrate de Metformine chez 130 Patients Diabétiques Type 2 Admis au Centre Médical et à la Maison du Diabète de Sidi Bel-Abbès ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 81 (4): p 684-95. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2022.11.013> .
- Shete, Nikhil Arun, Vishwajeet Swami, Vaibhav Kulkarni, Gajanan Paratkar, et Rahul Mohan.( 2020). « Optimization of Process Parameters for Formulation of Fluvastatin Tablet by Using Dry Granulation Method ». *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 10 (5): p 97-107. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4347> .
- Silverstein, Robert M, et G Clayton Bassler. (2018). « Spectrometric Identification of Organic Compounds ».
- Skoog, Douglas A., Donald Markham West, F. James Holler, et Stanley R. Crouch. (2022). « *Fundamentals of Analytical Chemistry.* » Tenth edition. Australia Brazil: Cengage.

---

# **Annexes**

---

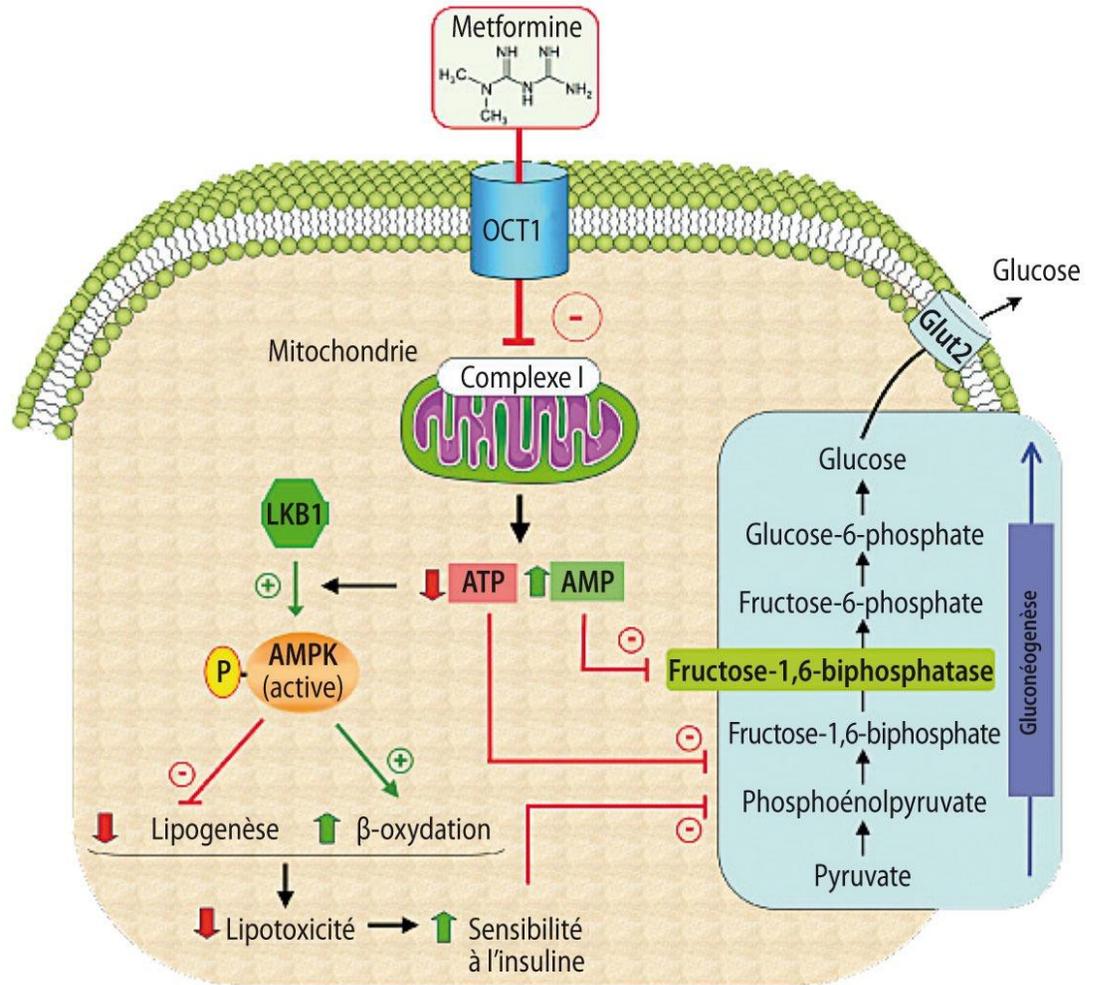
**Annexe 1:** *Galega officinalis L.* connue sous le nom de « lilas français » .



**Annexe 2 :** Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine

| <b>Pharmacocinétique de la metformine</b> |   |
|---|---|
| <b>Biodisponibilité</b>                   | 50 à 60 % absorption essentiel au niveau du grêle                   |
| <b>Concentration plasmatique</b>          | Entre 0.5 et 2 mg/l ; peu de fixation aux protéines plasmatiques    |
| <b>Demi vie plasmatique</b>               | Estimer entre 1.5 et 4.9 h  |
| <b>Métabolisme</b>                        | Non métabolisée   |
| <b>Élimination</b>                        | Urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire .       |
| <b>Distribution tissulaire</b>            | Volume de 3.1 L/Kg , concentration élevée dans le foie et les reins |

- **Annex 3 : Mécanisme d'action de la metformine Chlorhydrate**



**Annexe 4 : Posologie et administration de la metformine chlorhydrate et des produits contenant de la metformine**

| <b>Nom générique ( marque )</b>                 | <b>Posologie disponible<br/>Point fort , mg</b> | <b>Recommandé<br/>Posologie initiale</b>                        | <b>Maximum dosage</b>  |
|---|---|---|--|
| <b>Metformine</b>                               | 500 , 850 et 1000                               | 500 mg une fois par jour avec un repas                          | Pour 500 et 850 la dose quotidienne Max est de 2000 mg /j<br>Pour 1000 mg le=a dose Max est de 3000 mg / j |
| <b>Metformine XR</b>                            | 500 , 750                                       | 500 mg une fois par jour au repas du soir                       | Ne pas dépasser 2000 mg / j  |
| <b>Metformine / glyburide ( Glucovance )</b>    | 250 / 1 .25<br>500 / 2.5<br>500/ 5              | 500 mg a deviser en 2 prise avec des repas                      | Ne pas dépasser 2000 /20 mg /j   |
| <b>Metformine / Glipezide ( metallip)</b>       | 250 / 2 .5<br>500/ 2.5<br>500/5                 | 500 à 5 mg a deviser en 2 Prises au cours du repas              | Ne pas dépasser 2000/20 mg/j   |
| <b>Metformine / rosiglitazone ( avantdamet)</b> | 500/1<br>500/2<br>500/4                         | 1000 à 2000/4 à 8mg/ j a deviser en 2 prises au cour des repars | Ne pas dépasser 2000/8 mg/j  |

- **Annexe 5 : matériels et methodes**
- **Appareillages :**

- IRAffinity-1S, piloté par le logiciel : LAB SOLUTION.



- HPLC SHIMADZU, modèle prominence-i LC 2030 plus



- potentiomètre de la marque MELTER TOLEDO.



- Dissolutest Electrolab a panier, modèle TDT-O8L.



| Au niveau de LCQ  | Au niveau de l'unité de production     |
|---|--|
| <b>Accessoire ATR Quest SPECAC mono réflexion à haute performance, avec un cristal en diamant ;</b>               | Balance infra rouge ;                  |
| <b>Agitateur magnétique STUART, modèle US 151 ;</b>   | Délitest ;                             |
| <b>Autoclave ;</b>  | Duromètre ;                            |
| <b>Bain à ultrasons Elmasonic, modèle S 80 (H) ;</b>  | Friabilimètre ;                        |
| <b>Balance analytique avec précision de 0,0001g : OHAUS PIONNER PA 241C, branchée avec une imprimante OHAUS ;</b> | Mélangeur Granulateur PMA 400 ;        |
| <b>Centrifugeuse de HETTICH, modèle ROTOFIX 32A ;</b>   | LAF sécheur ;                          |
| <b>Dissolu-test Electrolab à panier, modèle TDT-08L ;</b>   | Presse a comprimés ;                   |
| <b>Etuve ;</b>  | Cuve ;                                 |
| <b>Four à moufle ;</b>  | Turbines de pelliculage à base d'air ; |
| <b>HPLC SHIMADZU, modèle prominence-i LC 2030 plus piloté par le logiciel LAB SOLUTION ;</b>                      | Futs ;                                 |
| <b>pH mètre METLER TOLEDO, modèle S220 ;</b>  | Balance infra rouge ;                  |
| <b>Potentiomètre de la marque METLER TOLEDO, modèle T50 ;</b>   | Délitest ;                             |
| <b>Spectromètre à transformée de Fourier SHIMADZU, modèle IRAffinity-1S,</b>                                      |  |

|   |  |
|---|--|
| <b>piloté par le logiciel : LAB SOLUTION</b>  |  |
| <b>;</b>  |  |
| <b>Spectrophotomètre UV-Visible<br/>SHIMADZU, modèle UV-1800, piloté<br/>par le logiciel : UV- PROB version<br/>2.43.</b> |  |
| <b>La hotte ECOSAFE ;</b>   |  |
| <b>Dessiccateur</b>   |  |

**- Réactifs :**

|  |
|--|
| <b>Bromure de potassium KBr</b>  |
| <b>L'hydroxyde de sodium NaOH</b>  |
| <b>Acide nitrique HNO<sub>3</sub></b>                                      |
| <b>Ammonium NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>                  |
| <b>Nitrate d'argent AgNO<sub>3</sub></b>                                   |
| <b>Dihydrogène ortho phosphate K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>            |
| <b>Ammoniac NH<sub>3</sub></b>   |
| <b>Acide orthophosphorique H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>                 |
| <b>Acide phosphorique H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>                      |
| <b>Acide formique anhydre 98% CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou<br/>HCOOH</b> |
| <b>Cyanoguanidine SCR</b>  |
| <b>Acétonitrile C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N</b>                            |

|   |
|---|
| <b>Melamine SCR</b>   |
| <b>Acide perchlorique 0.1 M HClO<sub>4</sub></b>  |
| <b>Acide acétique CH<sub>3</sub>COOH</b>  |
| <b>Eau H<sub>2</sub>O</b>   |
| <b>Ethanol 96% C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O</b>  |
| <b>Anhydride acétique (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O</b>   |
| <b>Acétone C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O</b>  |
| <b>Potassium phtalate monobasique<br/>C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>KO<sub>4</sub></b>                                |
| <b>Chlorure de méthylène CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>   |
| <b>Paraffine</b>  |
| <b>Acide nitrique HNO<sub>3</sub></b>   |
| <b>Solution nitrate d'argent AgNO<sub>3</sub>Sulfate<br/>d'hydrazine N<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SO<sub>4</sub></b> |
| <b>Hexamethylenetetramine C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub></b>  |
| <b>Acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>   |
| <b>Fluorodinitrobenzène C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b>                                 |
| <b>Acétonitrile C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N</b>   |
| <b>Deshydrogenase NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.</b>  |
| <b>Alcool éthylique 70°</b>   |

- **Matériels et milieux de cultures microbiologiques**

| <b>Matériels</b>               | <b>Milieux de culture</b>                        |
|--------------------------------|--|
| <b>Autoclave</b>               | Solution tampon peptone au chlorure de sodium    |
| <b>Mortier stérile</b>         | Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja |
| <b>Flacons en verre</b>        | Gélose Sabouraud - dextrose                      |
| <b>Agitateur</b>               | Milieu Mac conkey                                |
| <b>Pipette pasteur stérile</b> |  |
| <b>Boites de pétrie 90 mm</b>  |  |
| <b>Incubateur</b>              |  |
| <b>Récipients</b>              |  |
| <b>Bain marie.</b>             |  |

- **Verreries et Autres**

| <b>Verreries</b>   | <b>Autres</b>                       |
|--|-------------------------------------|
| Béchers de 50 ml, 100 ml ;   | Colonnes chromatographiques ;       |
| Dessiccateur en verre ;  | Creusets en silice ;                |
| Eprouvette graduée de 1000 ml ;  | Cuve Fireflysci en quartz de 10mm ; |
| Fioles jaugées de 10 ml, 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml, 500 ml ,1000 ml ; | Mortier avec pilon ;                |
| Flacons en verre ;   | Nacelle de pesée en plastique ;     |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Pipettes graduées de 1 ml ,5 ml ,10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml ; | Spatules ;                            |
| Tubes à essai ;   | Vilas de 1.5 ml ;                     |
| Tubes à essai centrifuge de 16 mm de diamètre                 | Filtres à membrane CN-CA 0,45 µm ;    |
| Béchers de titrage.   | Filtres à seringue Sartorius 0.45µm ; |
|   | Seringues ;                           |
|   | Creuset.                              |

#### **Annexe 6 : Organisation du laboratoire NOVAPHARM**

- Laboratoire pharmaceutique comprend :
    - ✓ Un Département des affaires réglementaires ;
    - ✓ Un Département commercial ;
    - ✓ Un Département d'assurance qualité
    - ✓ 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 ;
      - Une 'autre pour la production du Glucophage, NOVAPHARM Production.
- De plus elle dispose d'un laboratoire de recherche et de développement ainsi que de 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
- Laboratoire de contrôle qualité est divisé en deux unités :

Une pour le contrôle physicochimique et l'autre pour le contrôle microbiologique.



**Annexe 7 :** Conditionnement primaire de metformine 1000 mg



**Annexe 8 :** Conditionnement secondaire de Glucophage 1000 mg



# Annexe 9 : La notice de Glucophage 1000 mg

Notice : Information de l'utilisateur

MERCK

**Glucophage**

500 mg comprimé pelliculé  
850 mg comprimé pelliculé  
1000 mg comprimé pelliculé sécable  
Chlorhydrate de Metformine - Voie orale

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
  - Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
  - Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
  - Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.
- Voir rubrique 4.

## Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Glucophage et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Glucophage ?
3. Comment prendre Glucophage ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Glucophage ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## 1. Qu'est-ce que Glucophage et dans quels cas est-il utilisé ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : A10BA02

Glucophage contient de la metformine. C'est un médicament utilisé pour traiter le diabète. Il appartient à la classe de médicaments appelés biguanides.

L'insuline est une hormone produite par le pancréas et permettant à votre corps de récupérer le glucose (sucre) qui est dans le sang. Votre corps utilise le glucose pour produire de l'énergie ou le stocke pour l'utiliser plus tard. Lorsque vous avez du diabète, votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou votre corps n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Ceci aboutit à un taux de glucose élevé dans votre sang. Glucophage aide à faire baisser votre taux de glucose sanguin jusqu'à un niveau aussi normal que possible.

Si vous êtes un adulte diabétique en surpoids, la prise de Glucophage à long terme permet également d'aider à limiter les risques de complications associées au diabète. Glucophage est associé à une stabilité pondérale ou à une modeste perte de poids.

Glucophage est utilisé pour traiter le diabète de type 2 (aussi appelé « diabète non insulino-dépendant ») lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls n'ont pas suffi à contrôler le taux de glucose sanguin. Les patients adultes pourront prendre Glucophage seul ou avec d'autres médicaments contre le diabète (des médicaments à avaler ou de l'insuline). Les enfants de 10 ans et plus et les adolescents pourront prendre Glucophage seul ou avec l'insuline.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Glucophage ?

Ne prenez jamais Glucophage :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez des problèmes hépatiques
- Si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale
- Si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un précoma diabétique. Les symptômes comprennent des troubles à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou une haleine présentant une odeur fruitée inhabituelle.
- Si vous avez perdu trop d'eau (déshydratation), par exemple suite à une diarrhée persistante ou sévère, ou si vous avez vomi plusieurs fois d'affilée. La déshydratation peut entraîner des problèmes de reins qui peuvent vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Avertissements et précautions »).
- Si vous avez une infection grave, par exemple une infection des poumons ou des bronches, ou une infection des reins. Des infections sévères peuvent entraîner des problèmes de reins qui peuvent vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Avertissements et précautions »).
- Si vous prenez un traitement contre l'insuffisance cardiaque aiguë ou si vous avez récemment eu une crise cardiaque, si vous souffrez de graves problèmes de circulation sanguine (tel un choc) ou si vous avez des difficultés respiratoires. Ceci peut entraîner un manque d'apport en oxygène des tissus, qui peut vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Avertissements et précautions »).
- Si vous consommez beaucoup d'alcool.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament.

Veillez demander conseil à votre médecin si :

- Vous devez passer un examen radiographique ou un scanner qui pourrait nécessiter l'injection d'un produit de contraste à base d'iode dans votre circulation sanguine.
- Vous devez subir une intervention chirurgicale majeure.

Vous devez arrêter de prendre Glucophage un certain temps avant et après de tels examens ou interventions chirurgicales. Votre médecin décidera si vous avez besoin ou non d'un traitement de remplacement pendant cette période. Il est important que vous suiviez précisément les instructions de votre médecin.

## Avertissements et précautions

### Risque d'acidose lactique

Glucophage peut provoquer un effet indésirable rare mais grave appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète non contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Glucophage pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Glucophage et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- mal de ventre (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer

• diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Glucophage au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Glucophage.

Glucophage à lui seul ne provoque pas d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible). Cependant, si vous prenez Glucophage en même temps que d'autres médicaments pour traiter le diabète qui peuvent engendrer une hypoglycémie (comme les sulfamides hypoglycémiants, l'insuline, les mégliônides), il y a un risque d'hypoglycémie. Si vous ressentez des symptômes d'hypoglycémie, tels que des faiblesses, des vertiges, une augmentation de la transpiration, des battements de cœur rapides, des troubles de la vision ou des difficultés à vous concentrer, boire ou manger quelque chose contenant du sucre devrait vous aider à vous sentir mieux.

Pendant votre traitement par Glucophage, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

## Autres médicaments et Glucophage

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Glucophage avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Glucophage.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Glucophage. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénérgiques comme le salbutamol ou la terbutaline (utilisés pour traiter l'asthme)
- corticostéroïdes utilisés pour traiter diverses affections, notamment des inflammations sévères de la peau ou l'asthme)
- les médicaments qui peuvent modifier la quantité de Glucophage dans le sang, en particulier si vous avez une fonction rénale réduite (comme le verapamil, le nifédipine, la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanil, l'isavuconazole, le orzoxolin et l'olaparib)
- autres médicaments utilisés pour traiter le diabète

Glucophage avec de l'alcool

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Glucophage, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

**Grossesse et allaitement**

Pendant la grossesse, vous avez besoin d'insuline pour traiter votre diabète. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de l'être, afin qu'il/elle puisse modifier votre traitement. Ce médicament n'est pas recommandé si vous allaitez votre enfant ou si vous avez l'intention de le faire.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Glucophage à lui seul, ne provoque pas d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible). Ceci signifie qu'il n'aura pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Par contre, faites particulièrement attention si vous prenez Glucophage avec d'autres médicaments contre le diabète qui peuvent, eux, provoquer une hypoglycémie (comme les sulfamides hypoglycémiques, l'insuline, les méglinitides). Les symptômes de l'hypoglycémie sont notamment des faiblesses, des vertiges, une augmentation de la transpiration, des battements de cœur rapides, des troubles de la vision ou des difficultés à se concentrer. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous commencez à ressentir ces symptômes.

**3. Comment prendre Glucophage?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Glucophage ne remplace pas les bienfaits d'une bonne hygiène de vie. Continuez de suivre les conseils diététiques de votre médecin et faites régulièrement de l'exercice.

**Dose recommandée**

**Chez les enfants de 10 ans et plus et les adolescents**, le traitement commence habituellement par 500 mg ou 850 mg de Glucophage une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 2 000 mg en 2 ou 3 prises distinctes. Le traitement des enfants entre 10 et 12 ans est recommandé seulement sur conseils spécifiques de votre médecin, compte tenu de l'expérience limitée dans ce groupe d'âge.  
**Chez l'adulte**, le traitement commence habituellement par 500 mg ou 850 mg de Glucophage deux ou trois fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 3 000 mg en 3 prises distinctes.  
Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible.  
Si vous prenez également de l'insuline, votre médecin vous indiquera la dose de Glucophage à prendre.

**Surveillance**

• Votre médecin contrôlera régulièrement votre taux de sucre dans le sang et adaptera la dose de Glucophage que vous prendrez en fonction de votre taux de sucre dans le sang. Veillez à consulter régulièrement votre médecin. Ceci est particulièrement important chez les enfants et chez les adolescents ou si vous êtes âgé(e).  
• Votre médecin contrôlera également au moins une fois par an l'état de fonctionnement de vos reins. Des contrôles plus fréquents pourront être nécessaires si vous êtes âgé(e) ou si vos reins ne fonctionnent pas normalement.

**Comment prendre Glucophage ?**

Prenez Glucophage pendant ou après un repas. Ceci permettra d'éviter les effets indésirables sur votre digestion. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou mâchés. Avalez chaque comprimé avec un verre d'eau.  
• Si vous prenez une dose par jour, prenez-la le matin (au petit-déjeuner).  
• Si vous prenez séparément deux doses par jour, prenez-en une le matin (au petit-déjeuner) et une le soir (au dîner).  
• Si vous prenez séparément trois doses par jour, prenez-en une le matin (au petit-déjeuner), une le midi (au déjeuner) et une le soir (au dîner).  
Si, au bout d'un certain temps, vous avez l'impression que les effets de Glucophage sont trop forts ou trop faibles, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Surdosage : Si vous avez pris plus de Glucophage que vous n'auriez dû,**

vous pouvez développer une acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique sont non spécifiques, comme des vomissements, des maux de ventre (douleurs abdominales) avec crampes musculaires, une sensation de mal-être général avec une fatigue intense et des difficultés à respirer. Parmi les autres symptômes, on peut noter une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez consulter immédiatement un médecin car l'acidose lactique peut conduire à un coma. Arrêtez tout de suite de prendre Glucophage et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

**Si vous oubliez de prendre Glucophage**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Prenez la dose suivante au moment habituel. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Glucophage peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, arrêtez de prendre Glucophage et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche, car l'acidose lactique peut entraîner un coma. Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Les effets indésirables suivants peuvent se produire :**

**Effets indésirables très fréquents (observés chez plus d'une personne sur 10)**  
• Troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, diarrées, maux de ventre (douleurs abdominales) et perte d'appétit. Ces effets indésirables se produisent le plus souvent en début de traitement par Glucophage. Répartir les doses dans la journée et prendre Glucophage pendant ou juste après le repas peut vous aider. Si les symptômes persistent, arrêtez de prendre Glucophage et consultez votre médecin.  
**Effets indésirables fréquents (observés chez moins d'une personne sur 10)**  
• Perturbation du goût.

**Effets indésirables très rares (observés chez moins d'une personne sur 10 000)**

• Acidose lactique. Cette complication est très rare mais elle est grave, en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Les symptômes de l'acidose lactique sont non spécifiques (voir rubrique « Avertissements et précautions »), comme des vomissements, des maux de ventre (douleurs abdominales) avec crampes musculaires, une sensation de mal-être général avec une fatigue intense et des difficultés à respirer. Parmi les autres symptômes, on peut noter une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez consulter immédiatement un médecin car l'acidose lactique peut conduire à un coma. Arrêtez tout de suite de prendre Glucophage et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.  
• Anomalies des examens biologiques portant sur le foie ou l'hépatite (inflammation du foie pouvant entraîner une fatigue, une perte d'appétit, une perte de poids, avec ou sans coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux). Si vous vous trouvez dans cette situation, arrêtez de prendre Glucophage et consultez votre médecin.  
• Réactions cutanées, telles que rougeur de la peau (érythème), démangeaison ou éruption qui démange (urticaire).  
• Baisse du taux de vitamine B12 dans le sang.

**Enfants et adolescents**

Les données limitées chez les enfants et les adolescents ont montré que les événements indésirables étaient de nature et de sévérité similaires à ceux rapportés chez les adultes.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance et Matérovigilance (C.N.P.M.) : Tél/Fax : 00213 23 36 75 02 / 00213 23 36 75 27 / 00213 23 36 75 29 Mail : cnpm@cnpm.org.dz

**5. Comment conserver Glucophage ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Pas de précautions particulières de conservation. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Glucophage 500 mg, comprimé pelliculé**  
• La substance active est le chlorhydrate de metformine. Un comprimé pelliculé contient 500 mg de chlorhydrate de metformine équivalent à 390 mg de metformine base.  
• Les autres composants sont : Povidone K30, stéarate de magnésium, hypromellose.  
**Qu'est-ce que Glucophage 500 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur**  
Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, convexe, blanc et circulaire, en boîte de 30 ou 90 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.  
**Ce que contient Glucophage 850 mg, comprimé pelliculé**  
• La substance active est le chlorhydrate de metformine. Un comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine correspondant à 662,9 mg de metformine base.  
• Les autres composants sont : Povidone K30, stéarate de magnésium, hypromellose.  
**Qu'est-ce que Glucophage 850 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur**  
Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé convexe, blanc et circulaire, en boîte de 30 ou 90 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.  
**Ce que contient Glucophage 1000 mg, comprimé pelliculé sécable**  
• La substance active est le chlorhydrate de metformine. Un comprimé pelliculé contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine équivalent à 780 mg de metformine base.  
• Les autres composants sont : Povidone K30, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400, macrogol 8000.  
**Qu'est-ce que Glucophage 1000 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur**  
Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, blanc, ovale, biconvexe, avec une barre de cassure sur les deux faces, l'une étant gravée « 1000 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Ce médicament se présente en boîte de 30 comprimés.

**Détenteur de la D.E :**  
Merck Santé s.a.s., 37 rue Saint Roman - 69379 - Lyon cedex 08 France  
**Fabricant et conditionneur**  
NOVAPHARM Production Route de Koléa BP 152, Bou Ismail - Tipaza - Algérie.  
**Numéros de Décision d'enregistrement :**  
Glucophage 500 mg : 22/97/14A 006/062  
Glucophage 850 mg : 23/97/14A 007/062  
Glucophage 1000 mg : 23/07/14A 224/062  
Liste I  
La dernière date de révision de cette notice est Juin 2023.

**Annexe 10 : Identification de la metformine chlorhydrate : « Réaction de chlorure »**

| <b>Solution</b>                    | <b>Mode opératoire</b>   |
|------------------------------------|--|
| <b>Acide nitrique dilué R</b>      | Prélever 20 g d'acide nitrique R (60 à 70 %) et compléter à 100 ml avec de l'eau.  |
| <b>Solution nitrate d'agent R1</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dissoudre 42,5 g de nitrate d'argent dans de l'eau purifier et compléter à 1000.0 ml avec le même solvant.</li><li>- À conserver à l'abri de la Lumière.</li></ul> |
| <b>Ammonium R</b>                  | Dilué 67g d'ammonium concentré (25 à 30 %) dans 100 ml d'eau purifiée.   |

**Annexe 11 : préparation des solution**

| <b>Solution</b>                        | <b>Mode opératoire</b>  |
|--|---|
| <b>Solution de sulfate d'hydrazine</b> | Dissoudre 1g de sulfate d'hydrazine R dans l'eau et compléter à 100 ml avec le même solvant<br><br>Laisser reposer de 4 à 6h  |
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dans une fiole de 200 ml à bouchon rodé, dissoudre 5 g d'hexaméthylènetétramine R dans 50 ml d'eau purifiée ;</li><li>- Ajouter 50 ml de la solution de sulfate d'hydrazine ;</li></ul> |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>La suspension mère d'opalescence</b><br/>(suspension de formazine )</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre la solution dans un agitateur ;</li> <li>- Mélanger et laisser reposer pendant 24 h ;</li> </ul> <p>Conserver la suspension dans une fiole exempte de défaut de surface.</p> <p><b>Remarque :</b> la suspension obtenue est stable pendant 2 mois ; mélangée soigneusement avant l'utilisation .</p> |
| <p><b>Étalon d'opalescence</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Cette suspension a été préparée au moment de l'emploi.</li> </ul> <p>Obtention de 4 suspensions témoins préparées à partir de l'étalon</p>                              |

#### Annexe 12 : Préparation des solutions

| Solution                   | Mode opératoire   |
|----------------------------|---|
| <p><b>Phase mobile</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dissoudre 34 g d'hydrogénophosphate d'ammonium dans de l'eau purifiée ;</li> </ul>                     |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre la solution sur un agitateur ;</li> </ul>   |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compléter avec de l'eau purifiée jusqu'à 2 l ;</li> </ul>  |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajuster avec l'acide phosphorique jusqu'à l'atteinte du <math>\text{pH}=3 \pm 0,05</math> ;</li> </ul> |



- Filtrer la solution obtenue à travers une membrane filtrante , Remplir le Vial avec 1,5 ml de la solution filtrée.

#### **Solution témoin A**

- **Solution témoin A :**
    - Dissoudre 20 mg d'impureté A ( cyanoguanidine SCR ) de chlorhydrate de metformine dans l'eau purifié ;
    - Compléter à 100 ml avec le même solvant ;
    - La conservation de cette solution est pendant 30 j au réfrigérateur ;
    - Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 200 ml avec la phase mobile ;
- À l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un Vial par 1,5 ml de cette solution , À l'aide d'une seringue menée d'un filtre

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <p><b>Solution témoin B</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prélever 1 ml de la solution échantillon et compléter à 50 ml avec la phase mobile ;</li> <li>– Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 20 ml avec la phase mobile ; À l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un Vial par 1,5 ml de cette solution ,<br/>À l'aide d'une seringue menée d'un filtre</li> </ul>   |
| <p><b>Solution témoin C</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dissoudre 10 mg d'impureté D (mélamine SCR) dans 90 ml d'eau purifiée ;</li> <li>– Ajouter 5 ml de la solution échantillon et compléter à 100 ml avec de l'eau purifiée ;</li> <li>– Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 50 ml avec la phase mobile ;</li> <li>– À l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir un Vial par 1,5 ml de cette solution .</li> <li>– L'aide d'une seringue menée d'un filtre .</li> <li>– La conservation de cette solution est de 7 jours au réfrigérateur</li> </ul> |

### **Annex 13 : Conditions chromatographiques**

- Colonne (interchim)
- Dimensions : l=125 mm , Di = 4.6 mm ;
- Température: 25°C
- Phase stationnaire : gel de silice échangeur de cations forts pour chromatographie ( SCX) R( 10 µm );
- Phase mobile : solution de dihydrogenophosphate d'ammonium R à 17 g /l ajustée a Ph =3 avec de l'acide phosphorique R ( 84 à 90 %)
- Débit = 1ml/ min ; ( figure )
- Longueur d'onde: 218 nm ;
- Volume d'injection : 20 µl ;
- Temps d'analyse : deux fois le temps de rétention de la metformine .

**Annexe 14 : Séquences d'injection du dosage des substances apparentés par HPLC**

| <b>Solution</b>            | <b>Nombre d'injection</b> |
|----------------------------|---------------------------|
| Blanc ( phase mobile )     | <b>1</b>                  |
| Témoin mélamine            | <b>1</b>                  |
| Témoin cyanoguanidine      | <b>6</b>                  |
| Échantillon ( solution b ) | <b>2</b>                  |

**Annex 15 : Conformité du système**

- Résolution : Au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté D et la metformine
- Le facteur de symétrie doit être compris entre 0.8 et 1.5
- Le nombre de plateaux doit être  $\geq 2000$

**Annexe 16 : Limites**

- Impuretés A : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin A ( 0,02% ) ;
- Impuretés non spécifiées : pour chaque impuretés , au maximum 0,5 fois la surface du pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin B ( 0,05% )
- Total : au maximum 0,02% ;
- Limite d'exclusion : 0,3 fois la surface du pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin B ( 0,03% )

**Annexe 17** :préparation des solutions Dosage de metformine chlorhydrate

| Préparation   | Mode opératoire   |
|---|---|
| <p data-bbox="386 415 704 447" style="text-align: center;"><b>Acide perchlorique 0.1M</b></p> <p data-bbox="365 720 727 804" style="text-align: center;">Cette solution a été préparée<br/>préalablement.</p> | <ul data-bbox="906 415 1372 846" style="list-style-type: none"><li>- Dans une fiole jaugée contenant environ 900 ml d'acide acétique glacial R, introduire 8,5 ml d'acide perchlorique R et mélanger ;</li><li>- Ajouter 30 ml d'anhydride acétique R et compléter à 1000 ml avec de l'acide acétique glacial R ;</li><li>- Mélanger et laisser reposer pendant 24 h.</li></ul>   |
| <p data-bbox="272 924 818 1003"><b>Détermination du titre de l'acide perchlorique 0.1 M</b></p>   | <ul data-bbox="906 924 1372 1606" style="list-style-type: none"><li>- Peser 170 mg de potassium phtalate monobasique C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>KO<sub>4</sub> ;</li><li>- Couvrir les échantillons avec de la paraffine ;</li><li>- Dissoudre le potassium phtalate monobasique dans 50 ml d'acide acétique anhydre R;</li><li>- Titrer par la solution d'acide perchlorique ;</li><li>- Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie ;</li><li>- Déterminer le titre de l'acide perchlorique en utilisant la formule suivante :</li></ul> $T\% = \frac{PE}{20.42 \times V_{eq}}$ <p data-bbox="1068 1743 1154 1774" style="text-align: center;">Avec :</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ t : Titre de l'acide perchlorique ;</li> <li>▪ PE : Prise d'essai de potassium phtalate monobasique ;</li> <li>▪ Veq : Volume équivalent déterminé au cours du titrage.</li> <li>▪ 1 ml d'acide perchlorique 0.1M correspond à 20.42 mg de C8H5KO4.</li> </ul>  |
| <p><b>Préparation de l'échantillon de la metformine chlorhydrate</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre de fut prélever EMP = 18 futs</li> <li>- X échantillons moyens Globaux<br/> <math>EMG = 1 + \sqrt{N}</math></li> <li>- Échantillon moyen global est la réunion de nEMP ( EMP : échantillons moyens primaires )<br/> Avec: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N : nombre des futs par lot , donc c'est la totalité des EMP</li> <li>▪ X : nombre d'échantillons moyens globaux dans un lot</li> <li>▪ n : nombre d'échantillons moyens primaires dans un EMG</li> <li>▪ le nombre de EMG dans le lot est : 5</li> </ul> </li> <li>- le nombre des EMP dans 1 EMG = <math>N/X +</math></li> </ul> |

**Annexe 18 : Préparation des futs de l'échantillon de la metformine chlorhydrate**

|               |                    |
|---------------|--------------------|
| <b>EMG 1</b>  | <b>01 02 03 04</b> |
| <b>EMG 2</b>  | <b>05 06 07 08</b> |
| <b>EMG 3</b>  | <b>09 10 11 12</b> |
| <b>EMG 4</b>  | <b>13 14</b>       |
| <b>EMG 5</b>  |                    |
| <b>EMG 6</b>  |                    |
| <b>EMG 7</b>  |                    |
| <b>EMG 8</b>  |                    |
| <b>EMG 9</b>  |                    |
| <b>EMG 10</b> |                    |
| <b>EMG 11</b> |                    |
| <b>EMG 12</b> |                    |

**Annexe 19 : Test de dissolution**

| <b>Préparation</b>           | <b>Mode opératoires</b>   |
|------------------------------|---|
| <b>Milieu de dissolution</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dissoudre 136 g de dihydrogenophosphate de potassium (<math>\text{KH}_2\text{PO}_4</math>) dans 20 l d'eau purifiée ;</li><li>- Ajuster à <math>\text{pH} = 6,8 \pm 0,05</math> avec l'hydroxyde de sodium 1N en agitant à l'aide d'un agitateur magnétique ;</li></ul> |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conserver la solution à température ambiante pendant 20 jours.</li> </ul>  |
| <p><b>Préparation de la solution témoin :</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peser puis faire dissoudre 500 mg ± 5 de chlorhydrate de metformine SCR dans 500 ml du milieu de dissolution;</li> <li>- Mettre la solution dans un bain à ultrasons pendant 10 min ;</li> <li>- Faire une dilution 1/100e dans le même milieu et homogénéiser pendant 5 min.</li> </ul> <p>Deux solutions témoins de la même concentration ont été préparées (STD 1 et STD 2) .</p> |

**Annexe 20 : Conditions opératoires**

- Type d'appareil : dissolu test apparatus (paddle ) ;
- Volume du milieu de dissolution : 1000 ml ;
- Température de dissolution : 37.0 °C ± 0.5°C ;
- Vitesse de rotation : 75 ± 4 tr/min ;
- Détection : UV à 233 nm ;
- Temps de prélèvement : 45 min ;
- Cellule en quartz 1 cm ;
- Blanc : milieu de dissolution.

**Annexe 21 : Lecture de la dissolution par UV ( 233nm )**

| <b>Lecture</b> | <b>Nombre de lecture</b> |
|----------------|--------------------------|
| <b>Blanc</b>   | <b>1</b>                 |
| <b>STD1</b>    | <b>3</b>                 |

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| <b>STD2</b>             | <b>2</b> |
| <b>Solution essai 1</b> | <b>1</b> |
| <b>Solution essai 2</b> | <b>1</b> |
| <b>Solution essai 3</b> | <b>1</b> |
| <b>Solution essai 4</b> | <b>1</b> |
| <b>Solution essai 5</b> | <b>1</b> |
| <b>Solution essai 6</b> | <b>1</b> |
| <b>STD 1</b>            | <b>0</b> |

**Annexe 22** :préparation des solutions Dosage de la metformine chlorhydrate par UV

| <b>Préparation</b>                | <b>Mode opératoire</b>   |
|-----------------------------------|--|
| <b>préparation du (standard )</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Broyer finement 20 Cp de Glucophage 1000 mg</li> <li>- Peser 100 mg <math>\pm</math> 5 mg de chlorhydrate de metformine SCR à l'aide d'une balance analytique préalablement calibrée ;</li> <li>- 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 ;</li> <li>- Mettre la fiole dans un bain à ultrasons pendant 5 min à T= 25 °C.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Après</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Refroidissement de la solution, ajuster au volume puis</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>homogénéiser manuellement durant<br/>10 min</p> <p>- Diluer au 1/100e en rajoutant à 1 ml<br/>de la solution de l'eau purifiée<br/>jusqu'au trait de jauge d'une autre<br/>fiolle de 100 ml puis homogénéiser 5<br/>min.</p> |
|--|---|

**Annexe 23 : lecture de spectrophotométrie UV**

| <b>Lecture</b>          | <b>Nombre de lecture</b> |
|-------------------------|--------------------------|
| <b>Blanc</b>            | <b>1</b>                 |
| <b>STD1</b>             | <b>3</b>                 |
| <b>STD2</b>             | <b>2</b>                 |
| <b>Solution essai 1</b> | <b>2</b>                 |
| <b>Solution essai 2</b> | <b>2</b>                 |
| <b>STD1</b>             | <b>2</b>                 |

**Annexe 24 : Préparation des solution**

| <b>Préparation</b>   | <b>Mode opératoire</b>  |
|--|---|
| <b>La phase mobile</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,15 M deshydrogenophosphate d'ammonium a pH =3 ;</li> <li>- Peser environ 34g de NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ( Déshydrogénase ) dans 1000ml d'eau ;</li> <li>- Ajuster le Ph avec de l'acide orthophosphorique a Ph = 3 ;</li> <li>- Filtre ma solution obtenue à travers une membrane filtre ;</li> <li>- Remplir le Vial avec 1,5 ml de solution filtrée .</li> </ul>   |
| <b>Préparation de la solution témoin pour la détermination de la cyanoguanidine : ( à préparer en double ) :</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans une fiole de 200ml pesée environ 20mg de cyanoguanidine</li> <li>- Compléter le volume avec de l'eau purifié</li> <li>- Homogénéiser pendant 10 minutes</li> <li>- La conservation de cette solution est de 30 jours au réfrigérateur</li> <li>- Dans une fiole de 100 ml introduire 1 ml de cette solution</li> <li>- Compléter au volume avec de la même phase mobile</li> <li>Homogénéisé pendant 5 minutes</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans une fiole de 100 ml, peser 500 mg de chlorhydrate de metformine SCR, dissoudre</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Préparation de la solution témoin pour la détermination des autres impuretés : ( à préparer en double ) :</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans la phase mobile et compléter au volume avec le même solvant puis homogénéiser ;</li> <li>- 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 ;</li> <li>- Dans une fiole de 20 ml prélever 1 ml de la solution précédente et compléter au volume avec le même solvant ;</li> <li>- À l'aide d'une seringue menée d'un filtre, remplir le Vial avec 1,5 ml de de cette solution.</li> <li>- Cette solution se conserve 8 jours au réfrigérateur</li> </ul> |
|---|---|

**Annexe 25 : Conditions chromatographiques**

- Colonne : 250×4.6 mm , 10 µm ;
- Température de la colonne : ambiante ;
- Débit : 1 ml/minute ;
- Detection : UV à 218 nm ;
- Volume 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

**Annexe 26 : Séquences d'injections**

| Nom D'injection | Nombre d'injection |
|-----------------|--------------------|
| <b>Blanc</b>    | 1                  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Étalonnage STD cyanoguanidine</b>   | 1 |
| <b>Étalonnage STD Metformine HCL</b>   | 1 |
| <b>STD de stabilité cyanoguanidine</b> | 6 |
| <b>STD CHECK cyanoguanidine</b>        | 2 |
| <b>STD de stabilité metformine HCL</b> | 2 |
| <b>STD CHECK metformine HCL</b>        | 2 |
| <b>Glucophage 1000mg</b>               | 2 |
| <b>STD metformine HCL</b>              | 1 |
| <b>STD cyanoguanidine</b>              | 1 |

## Annexe 27 : Préparation des milieux de cultures

### 2.6.13. Test for specified micro-organisms

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

2.6.13. Test for specified micro-organisms

#### 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                         | 13.0 g  |
| Neutral red                  | 30 mg   |
| Crystal violet               | 2 mg    |
| Purified water               | 1000 mL |

Adjust the pH so that after heating it is  $7.4 \pm 0.2$  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  $7.3 \pm 0.2$  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  $7.1 \pm 0.2$  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  $5.2 \pm 0.2$  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  $7.4 \pm 0.2$  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  $7.2 \pm 0.2$  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  $7.4 \pm 0.2$  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 28 : Chambres de stabilité**



**Annexe 29 : Résultats de contrôle physicochimique de metformine chlorhydrate**

| Désignation : METFORMINE CHLORHYDRATE                     |          |  |           |
|---|----------|--|-----------|
| Nom fabricant/fournisseur : MERCK                         |          |  |           |
| Reference pharmacopée : Ph Européenne, édition en vigueur |          |  |           |
| Test effectué sur 18 futs.                                |          |  |           |
| Désignation test  | Réf*     | spécifications                           | Résultats |
| <b>Caractère</b>  | -        |  |           |
| <b>Aspect</b>   |          | Cristaux blancs ou sensiblement blancs . | Conforme  |
| <b>Solubilité</b>   |          |  |           |
| Eau   | -        | Facilement soluble .                     |           |
| Éthanol   |          | Peu soluble .                            |           |
| Alcool  |          | Pratiquement insoluble .                 | Conforme  |
| <b>B. Identification spectre</b>                          | (2.2.24) | Identification au spectre de référence   | Conforme  |
| <b>IR</b>   | (2.3.1)  | Précipité facilement soluble             | Conforme  |
| <b>E. Réaction des chlorures</b>                          |          |  |           |

| <b>Essais :</b>                |          |                   |               |
|--------------------------------|----------|-------------------|---------------|
| <b>Aspect de la solution S</b> | (2.2.1)  | Limpe et incolore | Conforme      |
| <b>Substances apparentés :</b> |          |                   |               |
| Impureté A :                   |          | $\leq 0.02\%$     | $\leq 0.05\%$ |
| cyanoguanidine                 |          | $\leq 0.05\%$     | 0.00%         |
| Autres impuretés               |          | $\leq 0.2\%$      | 0.00%         |
| Total les impureté             |          |                   |               |
|                                | (2.2.32) | $\leq 0.5\%$      | 0.1 %         |
| <b>Perte a la dessication</b>  | (2.4.14) | $\leq 0.1\%$      | 0.03 %        |
| <b>Cendre sulfuriques</b>      | (2.2.20) | (98.5-101.0)%     | 99.8 %        |
| <b>Dosage</b>                  |          |                   |               |

**Annexe 30 : Résultats de contrôle physicochimique et microbiologiques du Glucophage  
1000mg**

| <p><b>Désignation : Glucophage 1000mg comprimé pelliculé .</b></p> <p><b>Reference Monographie :CQ-MC-008</b></p> <p><b>Condition de stabilité : 25°C / 60%</b></p> <p><b>T : 36</b></p> |  |                  |
|--|--|------------------|
| <b>Détermination</b>   | <b>Normes</b>  | <b>Résultats</b> |
| <b>Description</b>   | Comprimés blanc pelliculés , ovales ,biconvexes avec burette de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face . | Conforme         |
| <b>Masse moyenne</b>   | 1018-1124 mg   | 1077 mg          |
| <b>Perte à la dessiccation</b>   | Pour information   | 1.10%            |
| <b>Durété</b>  | Pour information   | 348 N            |
| <b>Sécabilité</b>  | Max un demi comprimé toléré 1/30 ( ≠15de la MM)  | 00/30            |
|  | Aucun demi comprimé toléré 0/30 5 (≠25 % de la MM)   | 00/30            |
| <b>Dissolution</b>   | ≥ 75% (Q) à 45 min   | 99%              |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Dosage de la metformine HCL ( UV)</b>   | 950-1050 mg /Cp  | 998 mg / Cp                               |
| <b>Les impuretés (HPLC)</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cyanoguanidine</b></li> <li>• <b>Autres impureté</b></li> <li>• <b>Total des impuretés</b></li> </ul>    | $\leq 0.02\%$<br>$\leq 0.10 \%$<br>$\leq 0.50 \%$        | 0.01 %<br>0.00 %<br>0.01 %                |
| <b>Qualité microbiologique</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Germes aérobies totaux</b></li> <li>• <b>Levures et moisissures</b></li> <li>• <b>E. coli</b></li> </ul> | $\leq 1000$ UFC/g<br>$\leq 100$ UFC/g<br>Absence dans 1g | $< 10$ UFC/g<br>$< 10$ UFC / g<br>Absence |

**Annexe 31 : Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique des excipients**

- **Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique du stéarate de magnésium.**

| Désignation du test  | Normes   | Résultats |
|--|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractère</li> </ul> Aspect | Poudre blanche ou sensiblement blanche , très fine onctueuse , légère au toucher . | Conforme  |
| Solubilité   | Pratiquement insoluble   |           |

|  |  |                         |
|--|--|-------------------------|
| - Eau<br>- Éthanol anhydre   |  |                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification</li> </ul> A: point de solidification<br><br>B : indice d'acidité<br><br>C : réaction du magnésium | $\geq 53 \%$<br><br>195.0 à 210.0<br><br>Formation d'un précipité cristallin blanc | 60<br>204.4<br>Conforme |
| Essais :   |  |                         |
| Acidité ou alcalinité  | $\leq 0...05$ ml HCL 0.1M ou NaOH 0.1 M  | < 0.05<br>< 0.1 %       |
| Chlorure   | $\leq 0.1 \%$  | 1.9 %                   |
| Perte à la dessiccation  | $\leq 6.0 \%$  |                         |
| Contamination microbienne  |  |                         |
| - Germes aérobies totaux   | $\leq 1000$ UFC/g  | 12 UFC                  |
| - Moisissures/ levures   | $\leq 100$ UFC/g   | <10 UFC / g             |
| - E. coli  | Absence  | Absence                 |
| - Salmonelles  | Absence  | Absence                 |

• **Résultats du contrôle physicochimique de la povidone**

| Désignation   | Normes   | Résultats |
|---|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractères</li> </ul> Aspect | Poudre ou paillettes,<br>blanches ou blanc –jaune,<br>hygroscopiques | Conforme  |

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| <p>Solubilité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eau , éthanol 96%<br/>et méthanol</li> <li>- Acétone</li> </ul>   | <p>facilement soluble</p> <p>peu soluble</p>  |                 |
| <p>Identification</p> <p>A : infrarouge</p> <p>B : réaction biochimique</p> <p>C : réaction chimique</p> <p>D : réaction chimique</p> <p>C : solubilité dans l'eau</p> | <p>Le spectre de l'échantillon est identique au spectre de la substance de référence.</p> <p>Formation d'un précipité jaune- orangé</p> <p>Apparition d'une coloration rose</p> <p>Apparition d'une coloration rouge</p> <p>Soluble</p> | <p>Conforme</p> |

|                       |  |          |
|-----------------------|--|----------|
| Essais :              |  |          |
| Aspect de la solution | Limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B6, JB6 ou R6 | Conforme |
| Ph                    |  |          |
| Viscosité             |  |          |
| Aldéhydes             |  |          |
| Peroxyde              | 3 à 5  | 3.5      |
| Acide formique        |  |          |
| Hydrazine             | 90 à 108 %   | 93.3 %   |
| Impureté A            | ≤ 500 ppm  | 69       |
| Impureté B            |  |          |
| Métaux lourds         | ≤400 ppm   | 35       |
| Eau                   | ≤ 0.5 %  | 0.3 %    |
| Cendre sulfuriques    | ≤ 1 ppm  | < 1      |
|                       | ≤ 10 ppm   | 2        |
|                       | ≤ 3%   | 14 %     |
|                       | ≤ 10 ppm   | < 10     |
|                       | ≤ 5 %  | 1.5 %    |
|                       | ≤ 0.1 %  | 0.1 %    |

- Résultats du contrôle physicochimique et microbiologique du talc .

| Désignation   | Normes   | Résultats       |
|---|--|-----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractères</li> </ul> <p>Aspect</p> <p>Solubilité</p> <p>Eau , éthanol 96% et méthanol</p> <p>Acétone</p>    | <p>Poudre léger , homogène,<br/>blanche ou sensiblement blanche<br/>, onctueuse .</p> <p>Pratiquement soluble<br/>Pratiquement insoluble</p>   | <p>Conforme</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification</li> </ul> <p>A : infrarouge</p> <p>B : réaction chimique</p> <p>C : réaction de silicate</p> | <p>Bandes d'absorption à<br/><math>3677 \pm 2 \text{ cm}^{-1}</math>, <math>1018 \pm 2</math><br/><math>\text{cm}^{-1}</math> et <math>669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}</math></p> <p>formation d'un précipité<br/>cristallin blanc</p> <p>formation rapide d'un panneau<br/>blanc autour de la gouttelette<br/>d'eau .</p> | <p>Conforme</p> |
| <p>Essais :</p> <p>Acidité ou alcalinité</p>  | <p>Virage de l'indicateur au rose .</p>  | <p>Conforme</p> |

|   |                           |             |
|---|---------------------------|-------------|
| Substances soluble dans l'eau   |                           |             |
| Aluminium   | $\leq 0.2 \%$             | Conforme    |
| Calcium   | $\leq 2.0 \%$             | < 1         |
| Fer   | $\leq 0.9 \%$             | 0.3         |
| Plomb   | $\leq 0.25 \%$            | 0.12        |
| Magnésium   | $\leq 10 \text{ ppm}$     | < 10        |
| Perte à la dessiccation   | 17.0 % à 19.5 %           | 18.8        |
|   | $\leq 7.0 \%$             | 5.5         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination microbienne</li> </ul> | $\leq 10^2 \text{ UFC/g}$ | $\leq 10^2$ |
| DGAT  | $\leq 10^3 \text{ UFC/g}$ | $\leq 10^2$ |
| DMLT  |                           |             |

• **Résultats du contrôle physicochimique de l'Opadry .**

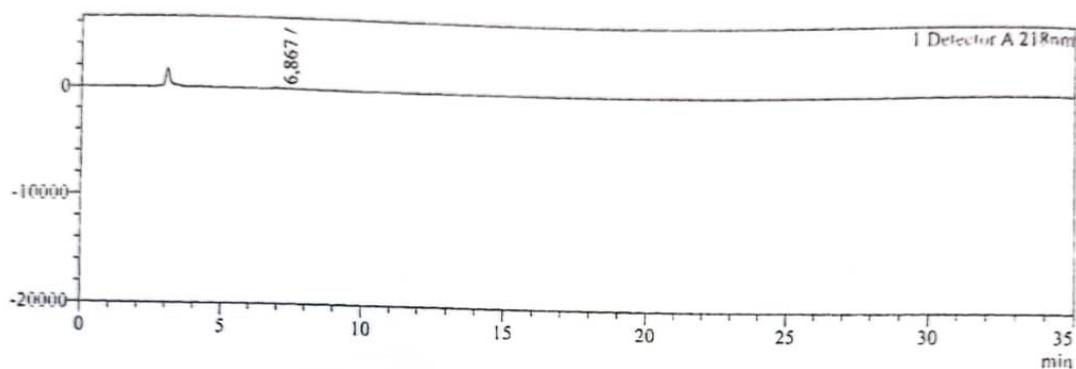
| Désignation du test | Résultats obtenues | Spécifications      |
|---------------------|--------------------|---------------------|
| Aspect              | Conforme           | Poudre sensiblement |

|                              |          |   |
|------------------------------|----------|---|
| <b>Identification par IR</b> | Conforme | Le spectre est identique à celui de la substance de référence |
| <b>Formation d'un film</b>   | Conforme | Formation du film   |
| <b>Cendres sulfuriques</b>   | 0.03 %   | 0.0 – 4.99 %  |

• **Résultats du contrôle physicochimique de l'hypromellose .**

| Désignation  | Normes                                     | Résultats  |
|--|--|--|
| • Caractère<br>Aspect                                    | Poudre blanche jaunâtre ,<br>hygroscopique | Conforme   |
| • Identification<br>Identification A<br>Identification B | Conforme                                   | Le spectre est identique au spectre de la substance de référence |
| • Essais<br>Perte à la dessiccation                      | $\leq 5 \%$                                | 2%   |

**Annexe 32 : Chromatogramme de la phase mobile**



Detector A.218nm Peak Table Blanc 22.11.2023.lcd

| Name | Ret. Time | Area | Tailing Factor | of Theoretical Plat | Conc. | Resolution(USP) | Mark |
|------|-----------|------|----------------|---------------------|-------|-----------------|------|
|      | 6.867     | 1163 | 1.185          | 2084                | 0.000 |                 | --   |
|      |           | 1163 |                |                     |       |                 |      |

**Annexe 33 : Paramètres chromatographiques des Standards utilisé dans le dosage des substance apparentés**

|   | Nom            | Temps de rétention | Surface | Facteur de Symétrie | Plateaux Théoriques |
|---|----------------|--------------------|---------|---------------------|---------------------|
| 1 | Cyanoguanidine | 3.633              | 79371   | 1.232               | 6277                |
| 2 |                | 5.017              | 1738    | 1.035               | 7573                |
| 3 |                | 5.325              | 1040    | 1.201               | 6187                |
| 4 |                | 6.142              | 3082    | 0.967               | 7887                |

|              |                   |        |           |       |      |
|--------------|-------------------|--------|-----------|-------|------|
| <b>5</b>     |                   | 6.550  | 6258      | 1.006 | 6843 |
| <b>6</b>     |                   | 6.975  | 1160      | 1.139 | 5996 |
| <b>7</b>     |                   | 9.983  | 2197      | 1.041 | 6107 |
| <b>8</b>     |                   | 12.617 | 7041      | 1.150 | 3025 |
| <b>9</b>     | Metformine<br>HCL | 14.158 | 411331743 | 1.005 | 2068 |
| <b>Total</b> |                   |        | 411433629 |       |      |