

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

Validation de la méthode de dissolution de la
Metformine par spectroscopie UV.

Présenté par :

BENNANE Lydia **et** **MEZINE Sonia**

Soutenu publiquement, le 06/07/2023, devant le Jury composé de :

Dr BENZAOUZ Amina	MCA	UMMTO	Présidente
Dr MOUHEB Lynda	MCB	UMMTO	Promotrice
Mr SEMMANI Djamel	CQ senior professionnel	LMTO Novo-Nordisk	Co-promoteur
Dr IDRIS Imane	MCB	UMMTO	Examinatrice

Session 2022/2023

Remerciements

On doit tout d'abord remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail. C'est à lui que nous adressons toute notre gratitude en premier lieu.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers notre promotrice, le **Dr. Lynda Mouheb**, maître de conférences B à l'UMMTO ainsi que notre co-encadreur, **Mr. Djamel Semmani**, pour avoir accepté de nous encadrer et pour leur précieuse aide, leurs conseils éclairés et leur soutien constant tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier **Dr Imane Idris**, maître de conférences B à l'UMMTO, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos remerciements vont aussi pour **Dr Amina Benazzouz**, maître de conférences A à l'UMMTO pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers le personnel du laboratoire LMTO de Novo Nordisk pour leur accueil chaleureux et leur grande générosité. Nous souhaitons adresser nos remerciements spéciaux à **Mme Nassima Hassdane** pour nous avoir accueillis au sein de son équipe compétente, ainsi qu'aux membres dévoués de l'équipe qui se sont occupés de nous. Nous aimerions remercier **Hamid** pour avoir consacré son week-end à notre projet, ainsi que pour son enthousiasme, sa gentillesse et sa générosité. Nous exprimons également notre reconnaissance envers **Adel** pour son aide précieuse dans la partie pratique **Mahdi**, responsable de la verrerie, **Da Mouloud, Imen, Thiziri, Lydia, Lyes, Khaled, Ahmed, Mustapha, Salem, Mustapha Lateb, Kahina, Fariza, Oussama, Nacer, Yacine, Juba, Hakima, Amar** et toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué par leur savoir-faire et leur amabilité à la réalisation de ce modeste travail.

Je tiens chaleureusement à dédier ce modeste travail

A mes très chers parents,

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer ma profonde affection
Et mon immense gratitude que j'éprouve pour vous, vous n'avez cessé de me soutenir et
m'encourager durant toutes les années de mes études, je vous dois ce que je suis aujourd'hui,
Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie.*

*A Mes frères **Mehrez** et **Yazid** et mes sœurs **Sonia**, **Sarah**, **Lisa** pour leur soutien moral et leurs
encouragements permanents, je vous souhaite un avenir radieux, rayonnant de bonheur et de
fraternité.*

*À **mon mari**, mon soutien infailible, celui qui a été ma source d'encouragement inépuisable. Grâce à
toi, j'ai franchi chaque étape de mon parcours avec confiance et détermination. Je te suis
éternellement reconnaissante.*

*À **ma meilleur amie** Lynda, je souhaite te dédier ces mots particuliers en tant que confidente
précieuse. Chaque fois que le doute m'a envahie, tu as su me soutenir et me rappeler mes propres
capacités. Je tiens sincèrement à exprimer ma profonde gratitude pour ta présence à mes côtés.
Merci infiniment..*

*A mes braves amis qui m'ont soutenu de près ou de loin pendant tout mon parcours **Nouara**, **Lila**,
Liza, **Ouardia**, **Ghenima**, **Saïd**, **Hacen**, **Mohammed** je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et
ma profonde admiration.*

*À **ma chère amie** Sonia et sa familles, celle qui a partagé avec moi les moments agréables de ce
travail, je tiens à te remercier sincèrement pour m'avoir accordé ta confiance. Que Dieu le tout
puissant te procure une vie longue et heureuse*

A tous ceux qui me sont chers.

Lydia

Dédicaces

Je remercie le bon dieu de m'avoir donné le courage pour réaliser ce travail et la patience pour aller jusqu'au bout du parcours de mes études.

***A mes chers parents** En témoignage de ma profonde affection et ma gratitude pour votre bonté et vos sacrifices. Votre amour, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous m'avez toujours incité à aller de l'avant. Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant à tous les sacrifices et l'affection, dont vous m'avez entouré. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous.*

Puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

*A une personne qui compte énormément à mes yeux « **Setti alledja** ». Merci d'être toujours aussi fière de moi. Merci d'avoir illuminé ma vie. Tu es et tu seras toujours la meilleure de toutes les grands-mères.*

***A la mémoire de ma grand-mère paternelle**, dieu t'accueille dans son vaste paradis.*

A mes très chères sœurs Zouhra et Taous.

A mes très chers frères Boussad, Idir et Amokrane.

Qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans les moments les plus durs, je dis un immense merci pour vous exprimer tout le respect et l'amour que j'ai pour vous et pour vous témoigner de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde pour moi et vous offre un avenir plein de succès, bonheur du monde.

A mon beau frères Hocine.

A mes adorables neveux Augustin et Mebarek.

***A ma binôme Sondra et sa famille** avec qui j'ai passé 5ans d'études, ces années passées en ta charmante compagnie sont sans doute gravées dans ma mémoire. Que dieu le tout puissant te procurer une longue et heureuse vie.*

***A nawel** avec qui on a partagé ces mois de stage pratique à Novo Nordisk.*

***A tous mes amis** avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.*

SONIA.

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de La Metformine.....	04
Figure 2 : Modèle boule et bâton de la Metformine.....	04
Figure 3 : Synthèse de la metformine réalisée pour la première fois par Werner et Bell.....	05
Figure 4 : Action de la Metformine sur la production hépatique de glucose.....	07
Figure 5 : Schéma des quatre types d'appareils de dissolution.....	14
Figure 6 : L'appareil de dissolutest.....	15
Figure 7 : Appareille à panier.....	15
Figure 8 : Appareille à palette.....	15
Figure 9 : Domaine spectrale de rayonnement électromagnétique.....	17
Figure 10 : Schémas d'une cellule.....	18
Figure 11 : Instrumentation dans l'UV/Visible.....	19
Figure 12 : Dissolutest.....	27
Figure 13 : Spectrophotomètre UV.....	27
Figure 14 : Les différentes étapes de réalisation du test de dissolution.....	30
Figure 15 : Echantillons filtrés et les échantillons non filtré.....	33
Figure 16 : Différentes étapes de réalisation du test de spécificité.....	34
Figure 17 : Droite d'étalonnage du principe actif metformine HCl.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques la de la Metformine.....	05
Tableau 2 : Définitions des critères de la validation analytique.....	23
Tableau 3 : Verreries et consommable et équipements utilisés dans ce présent travail.....	27
Tableau 4 : Conditions opératoires du dissolutest et de la spectrophotométrie ultraviolet.....	28
Tableau 5 : Séquence d'analyse de dissolution des comprimés.....	31
Tableau 6 : Critère d'acceptation de test de dissolution de metformine HCl.....	32
Tableau 7 : Critères d'acceptation de répétabilité et de similarité.....	32
Tableau 8 : Les différentes préparations effectuées pour les échantillons de linéarité.....	36
Tableau 9 : Récapitulatif du la procédure de test précision intermédiaire.....	36
Tableau 10 : Les résultats de RSD (Relative Standard Deviation) et de similarité des tests de linéarité et de spécificité	38
Tableau 11 : Les résultats de RSD (Relative Standard Deviation) et de similarité de test de précision intermédiaire (premier jour).....	38
Tableau 12 : Les résultats de RSD (Relative Standard Deviation) et de similarité des tests de filtration et de précision intermédiaire (deuxième jour).....	39
Tableau 13 Résultat du test de filtration sur les échantillons filtré pour les comprimés de 500mg	39
Tableau 14 : Résultat du test de filtration sur les échantillons filtré pour les comprimés de 1000mg.....	40
Tableau 15 : résultat de test de spécificité sur le placebo.....	41
Tableau 16 : Pourcentage de PA libéré à différentes concentrations mesuré par absorption à 233 nm.....	41
Tableau 17 : Résultat de la différence (%) de test de précisions intermédiaire en deux jours différents	43

Liste des abréviations

ADC : Article De Conditionnement.

ALAM : Acidose Lactique Associée à la Metformine.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

A_{placebo} : Absorbance du placebo.

A_s : Absorbance du standard.

A_{sa} : Absorbance de la solution d'échantillon.

A_{std} : Absorbance de la solution standard.

ATP : Adénosine-Triphosphate.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

C : Concentration.

C_m : Centimètre.

C_{sa} : Concentration de l'échantillon.

C_{std} : Concentration du standard.

CSTD : Concentration de la solution standard (mg/ml).

DF : Facteur de dilution.

Diff : % de différence entre l'échantillon non filtré et l'échantillon filtré.

Df : % dissous calculé à partir de l'échantillon filtré.

Du : % dissous calculé à partir de l'échantillon non filtré.

EMA: European Medicines Agency.

ΔH °: Enthalpie.

F : Facteur de similarité.

FDA : Food and Drug Administration.

GLUT : Glucose Transporteur.

HVAC : Heating, Ventilation and Air Conditioning.

I : Intensité après passage à travers la cuve contenant la solution.

I₀ : Intensité de la lumière incidente.

ICH : International Conference on Harmonization.

ISO : International Standard Organisation.

K : Constante caractéristique de l'échantillon.

L : Longueur.

Liste des abréviations

L.mol⁻¹ : Litre.mol⁻¹.

LMTO : Local Manufacturing Tizi-Ouzou.

mg : Milligramme.

ml : Millilitre.

nm : Nanomètre.

(ε) : Coefficient d'extinction molaire.

OCT : Organic Cationic Transporter.

PA : Principe Actif.

PVDF : Polyvinylidene Fluoride.

R₂ : Coefficient de Corrélation.

S₁, S₂, S₃ : Niveau 1, Niveau 2 et Niveau 3.

STD : Standard.

T : Transmittance.

tr/min : Tour par Minute.

Ts : Teneur en comprimés.

µg : Microgramme.

USP : United States Pharmacopée.

UV : Ultra-Violet.

UV-Visible : Ultra-Violet Visible.

V : Volume du milieu.

V_{diss} : Volume du milieu de dissolution.

V_{sa} : Volume de la fiole jaugée utilisée pour la dilution de l'échantillon.

V_{sa} : Volume de la pipette utilisée pour la dilution de l'échantillon.

% libéré : Quantité libérée de metformine.

WSTD : Pesée de Metformine HCl standard de travail.

Sommaire

- Liste des tableaux
- Liste des figures
- Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Partie théorique

Chapitre I: Présentation du site et du produit

I.Présentation du site Novo Nordisk	3
I.1Bref aperçu historique	3
I.2.Différents départements	3
I.2.1.Service qualité.....	3
I.2.1.1. Service assurance qualité.....	3
I.2.1.2. Laboratoire de contrôle qualité.....	3
I.2.2. La production	4
I.2.3. La maintenance.....	4
I.2.4. Le magasin.....	4
II. Présentation de la métformine	4
II.1. Définition.....	4
II.2.Structure et mécanisme de synthèse de la metformine	4
II.2.1.Structure chimique.....	4
II.2.2. Mécanisme de synthèse	5
II.3. Propriétés de la metformine.....	5
II.3.1. Propriétés physico-chimiques.....	5
II.3.2. Propriétés pharmacologiques.....	6
II.3.2.1. Pharmacocinétique.....	6
II.3.2.2. Pharmacodynamique.....	6
II.4. Mécanisme d'action et indication thérapeutique.....	6
II.4.1. Mécanisme d'action.....	6
II.4.2. Indication thérapeutique	7
II.5. Contre-indications, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	8
II .5.1. Contre-indications.....	8
II. 5.2. Interaction médicamenteuse.....	7
II.5.3. Précaution d'emploi.....	8
II.6. Toxicité de la metformine.....	8

Chapitre II : Etude de la dissolution

Introduction.....	9
I. Définition.....	9
II. Rôle de la dissolution.....	9
III. Intérêt de la dissolution.....	9
IV. Facteurs influençant la dissolution.....	10
IV .1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	10
IV.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité	10
IV.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution	11
IV.2. Facteurs liés à la formulation	12
IV.3. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	13
V. Appareillages.....	13
V.1. Types d'appareil.....	14
V.1.1. Appareil à panier.....	14
V.1.2. Appareil à palette.....	15

Chapitre III : Spectroscopie UV-Visible

Introduction.....	16
I.Définition.....	16
II. Absorption du rayonnement dans le domaine UV-Vis.....	16
III. Principe.....	17
III.1. Espace absorbante.....	17
IV.Application analytique de la spectroscopie UV-Vis.....	17
IV.1. Analyse qualitative.....	17
IV.2. Analyse quantitative.....	18
IV.3. Loi d'absorption de la lumière- loi de Beer-Lambert	18
V. Appareillage.....	19
V.1. Source de lumière.....	19
V.2. Monochromateur	19
V.3. Diviseur de faisceau ou photomètre	20
V.4. Détecteur	20
V.5. Echantillonnage	20
V.6. Solvants	20
V.7. Cellules.....	20

Chapitre IV : Validation analytique

Introduction.....	21
I. Place de la validation des méthodes d'analyse dans l'assurance qualité	21
II. Définition.....	21
III. Objectifs de la validation analytique.....	22
IV. Critères de la validation analytique.....	22

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

I. Matériels.....	27
I.1. Verrerie et équipements.....	27
I.2. Réactifs.....	28
I.3. Condition opératoire de la dissolution et de spectrophotométrie UV	28
II. Méthodes.....	28
II.1. Préparation de la solution tampon à pH = 6,8.....	28
II.2. Solution standard.....	29
II.2.1 solutions standard mère (1mg/ml).....	29
II.2.2. Solution standard, STD 1 et STD 2 (10µg/ml).....	29
II.2.3. Protocole de préparation des échantillons.....	30
III. Séquence d'analyse.....	31
III.1. Critères d'acceptations.....	32
IV. Evaluation de système du suitability	32
V. Protocole de validation de la méthode de dissolution de la metformine par UV.....	33
V.1. Test de filtre.....	33
V.1.1. Procédure.....	33
V.1.2. Calculs	33
V.1.3. Critères d'acceptation.....	34
V.2. Spécificité.....	34
V.2.1. Procédure.....	34
V.2.2. Calculs	35
V.2.3. Critères d'acceptation.....	35

V.3. Linéarité.....	35
V.3.1. Procédure.....	35
V.3.2. Critères d'acceptation.....	36
V.4. Précision intermédiaire.....	36
V.4.1. Procédure.....	36
V.4.2. Calculs	37
V.4.3. Critères d'acceptation.....	37

Chapitre II: Résultats et discussion

Tests de système de suitability.....	38
II. Test de filtration	39
III. Test de spécificité.....	40
IV. Test de linéarité	41
V. Précisions intermédiaire	42
Conclusion générale.....	44
– Références	
– Annexes	
– Résumé	



Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur crucial axé sur la recherche, le développement, la production et la commercialisation de médicaments. Elle joue un rôle essentiel dans l'amélioration de la santé publique en développant des traitements novateurs pour prévenir, traiter et guérir des maladies.

La validation des méthodes de dissolution est de la plus haute importance dans le domaine pharmaceutique. En effet, celle-ci doit être rigoureuse et ce, pour obtenir des données précises et reproductibles, mais aussi pour garantir l'innocuité et l'efficacité des médicaments administrés aux patients.

La validation d'une méthode de dissolution a donc pour but de vérifier les performances de cette méthode dans des conditions spécifiques. Cela comprend la détermination des paramètres expérimentaux appropriés tels que le milieu de dissolution, la vitesse d'agitation, la température et la durée de l'essai. Elle permet aussi de s'assurer que l'équipement utilisé est adéquat et bien calibré.

Des contrôles de routine sont donc obligatoires, et ce, pour assurer la qualité du médicament avant sa distribution et son utilisation. Parmi les techniques d'analyses utilisées nous avons la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou encore la spectroscopie UV-Visible.

Ce projet de fin d'étude a été réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique Novo Nordisk. Dans ce mémoire, nous mettons en évidence l'importance de la validation de la méthode de dissolution de la metformine, en soulignant les aspects clés liés à sa qualité, à sa performance et à sa sécurité.

La metformine est un médicament antidiabétique oral couramment utilisé pour traiter le diabète de type 2. Sa dissolution dans le tractus gastro-intestinal est un paramètre essentiel pour assurer son efficacité thérapeutique.

C'est justement dans ce contexte que s'inscrit ce travail. En effet, le but a été d'étudier une approche à suivre pour valider une méthode de dissolution de la metformine HCl par spectroscopie UV-Visible tout en nous référant à la norme USP et aux guidelines ICH Q2 (R1) Ce travail est composé de deux parties.

Une partie théorique qui se concentre sur une étude bibliographique portant sur la metformine en général, comprenant des notions sur les méthodes de validation et de dissolution de la metformine.

Les différentes étapes de la méthode de validation spécifique à la metformine y seront également abordées.

Introduction

Et enfin, une partie pratique où sont décrits dans un premier temps, les différentes méthodes et matériels utilisés dans l'évaluation des différents paramètres de la validation.

Puis pour finir, nous y exposeront l'ensemble des résultats obtenus.

Partie théorique

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both with rounded ends and a slight shadow effect.

Chapitre I : Présentation du site et du produit

I. Présentation du site Novo-Nordisk

I.1. Bref aperçu historique

Novo Nordisk, dont l'histoire remonte aux années 1920 à Copenhague est une société pharmaceutique internationale dont le siège est au Danemark. Elle a pour logo le taureau Apis, suivant la tradition européenne de marquage des cibles pharmaceutiques avec des symboles d'animaux. Fondée en 1923, elle est le résultat de la fusion (1989) de deux sociétés pharmaceutiques danoises, Novo Industrie Nordisk Gentofte. Née dans le cadre de la coopération entre l'Algérie et le Danemark, elle est située à environ 7 km au sud-est de la wilaya de Tizi-Ouzou dans la zone industrielle d'Oued-Aïssi à Aïssat Idir. Sa superficie est de 22 000 m², dont 2900 m² sont construits faisant d'elle la première usine construite par Novo Nordisk en Afrique.

L'usine est conçue selon les exigences d'une bonne fabrication et les propres normes de Novo Nordisk pour la production de la « Metformine » sous le nom commercial Novoformine® à différentes doses de 500mg, 850mg et 1000mg, médicament oral destiné au traitement du diabète de type 2, appelé " diabète insulino-dépendant". Officiellement inaugurée en mai 2006, l'usine emploiera initialement 240 travailleurs et aura une capacité de production d'environ plus de 20 millions de boîtes par an. Le premier lot a été commercialisé en 2008.

I.2. Différents départements

Le site de production se compose de trois sections principales, qui sont :

I.2.1. Service qualité

Le service qualité s'assure que la Metformine est un produit de haute qualité fabriqué selon les exigences d'une bonne pratique de fabrication. Cette section est divisée en deux parties distinctes :

I.2.1.1. Service assurance qualité

Le service assurance qualité joue un rôle important dans l'industrie pharmaceutique, orientant le travail des différents services et s'assurant qu'il est effectué selon les exigences de la pharmacopée et des recommandations internationales, et traite toutes sortes d'erreurs de qualité (non-conformités) dans l'usine.

I.2.1.2. Laboratoire de contrôle qualité

Il est responsable du contrôle des matières premières utilisées dans la production, des matériaux de conditionnement (ADC), de l'eau purifiée, de l'eau brute et des produits finis. Son objectif est de s'assurer que les résultats obtenus sont conformes aux spécifications. Le

Chapitre I : Présentation du site et du produit

laboratoire de contrôle qualité se compose de trois entités : laboratoire de physico-chimie, laboratoire des matières premières et articles de conditionnement et le laboratoire de microbiologie

I.2.2. La production

Ce département est conçu pour répondre aux exigences de production de la Metformine afin d'assurer des niveaux de qualité constants lors de la production selon les BPF (bonnes pratiques de fabrication) ; et de l'AMM (autorisation de la mise sur le marché).

La section est conçue pour répondre aux exigences de la production de la Metformine, qui passe par trois processus, à savoir :



I.2.3. La maintenance

Ce département est responsable de la maintenance de quelques équipements de production et assure aussi l'utilités (HVAC et production d'eau purifiée).

I.2.4. Le magasin

Ce département concerne les unités d'approvisionnement et de stockage des matières premières et des articles de conditionnement ainsi que le produit fini.

II. Présentation de la Metformine

II.1. Définition

La Metformine est le médicament de première ligne pour le diabète de type 2. En raison de son efficacité, il est le médicament le plus couramment prescrit pour cette maladie, et en particulier pour les patients en surpoids ou obèses.[1] La Metformine améliore l'hyperglycémie principalement en réduisant la production de glucose dans le foie. [2]

II.2. Structure et mécanisme de synthèse de la Metformine

II.2.1. Structure chimique

Nomenclature : N, N-diamide Dimethylimidodicarbonimidic.

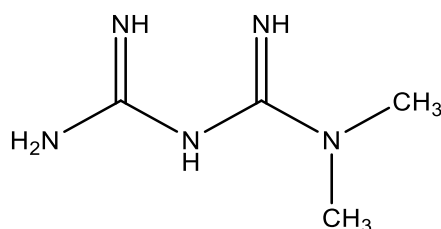


Figure 1 : Structure chimique de La Metformine. [3]

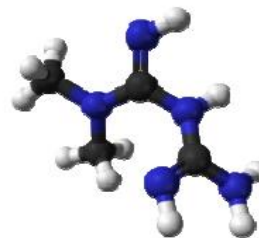


Figure 2 : Modèle boule et bâton de La Metformine. [3]

II.2.2. Mécanisme de synthèse

En 1922, Werner et Bell ont décrit la méthode de synthèse de la Metformine qui consistait en une simple réaction de précipitation de chlorhydrate de diméthylamine et de 2-cyanoguanidine sous chaleur, comme illustré dans la figure 3.[4]

D'autres méthodes de synthèse ont également été brevetées. Pour obtenir le chlorhydrate de Metformine, la forme salée du médicament, on utilise une réaction équimolaire de diméthylamine et de 2-cyanoguanidine dissous dans du toluène avec refroidissement pour former une solution concentrée, suivie de l'ajout lent d'acide chlorhydrique en quantité équimolaires. Le mélange est ensuite porté à ébullition et après refroidissement, le chlorhydrate de metformine est récupéré sous forme de précipité avec un rendement de 96%. [4]

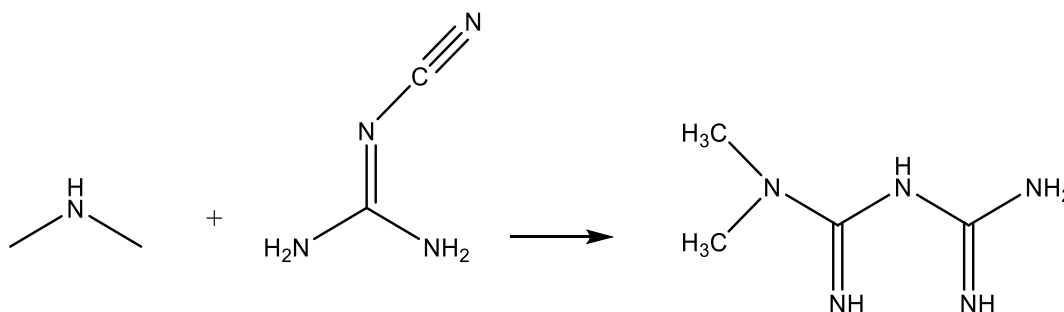


Figure 3 : Synthèse de la Metformine réalisée pour la première fois par Werner et Bell.[4]

II.3. Propriétés de la Metformine

3.1. Propriétés physico-chimiques

Le tableau ci-dessous récapitule les propriétés physico-chimiques de la Metformine.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques de la Metformine.

Propriétés chimiques. [3]	Formule brute	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5$
	Masse molaire	$165,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
	pH en solution aqueuse	6,7 (solution à 1%)
	pKa	12,4
	Teneur.	98,5% à 101,0 % (substance desséchée).[5]
Propriétés physiques. [5]	Point de fusion	222°C à 226°C
	Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
	Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs

II.3.2. Propriétés pharmacologiques

II.3.2.1. Pharmacocinétique

La Metformine est administrée par voie orale et est absorbée dans l'intestin grêle. Elle présente une biodisponibilité d'environ 50 à 60 %. Elle n'est pratiquement pas liée aux protéines, la molécule est distribuée selon un modèle en deux parties dans le secteur plasmidique et intracellulaire et intra érythrocytaire [6]. Sa demi-vie est de 1,5 à 4,5 heures. La Metformine n'est pas métabolisée dans le foie, mais est excrétée par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après absorption intestinale, la molécule de Metformine est principalement transportée par les transporteurs de cations organiques OCT1 2.3.(Organics cation transporter 1.2 et 3).[7]

II.3.2.2. Pharmacodynamique

La Metformine abaisse à la fois la glycémie de base et la prise de poids gestationnelle (PPG). Elle agit principalement en empêchant la production excessive de glucose dans le foie et en réduisant la gluconéogenèse [8].

D'autres effets potentiels de la Metformine comprennent une augmentation de l'absorption du glucose, une augmentation de la signalisation de l'insuline, une diminution de la synthèse des acides gras et des triglycérides et une augmentation de la β -oxydation des acides gras. La metformine peut également augmenter l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques et éventuellement diminuer l'absorption alimentaire et intestinale du glucose [9]. Étant donné que la Metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline endogène, elle ne provoque pas d'hypoglycémie ou d'hyperinsulinémie, qui sont des effets secondaires courants d'autres médicaments contre le diabète.[9]

II.4. Mécanisme d'action et indication thérapeutique

II.4.1. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action cellulaires de la Metformine sont encore mal connus. Certaines études pointent essentiellement vers un effet membrane [10]. La liaison d'une molécule à une membrane modifie sa fluidité et la forme de certaines protéines. Ceci s'applique aux transporteurs de glucose (GLUT-1 et GLUT-4).[10]

Cette liaison protéique a pour conséquence une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4, ainsi qu'une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. [10]

D'autres auteurs suggèrent une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales par une interférence avec le métabolisme du calcium. Enfin, des études plus récentes ont montré une activation par la Metformine de l'AMP-kinase [10]. En effet, la captation cellulaire de la

Chapitre I : Présentation du site et du produit

Metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'organique transporter 1 (OCT 1). La production de glucose hépatique nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. Une administration de Metformine diminue la production d'ATP par les cellules du foie et ainsi réduit la production hépatique de glucose.[10]

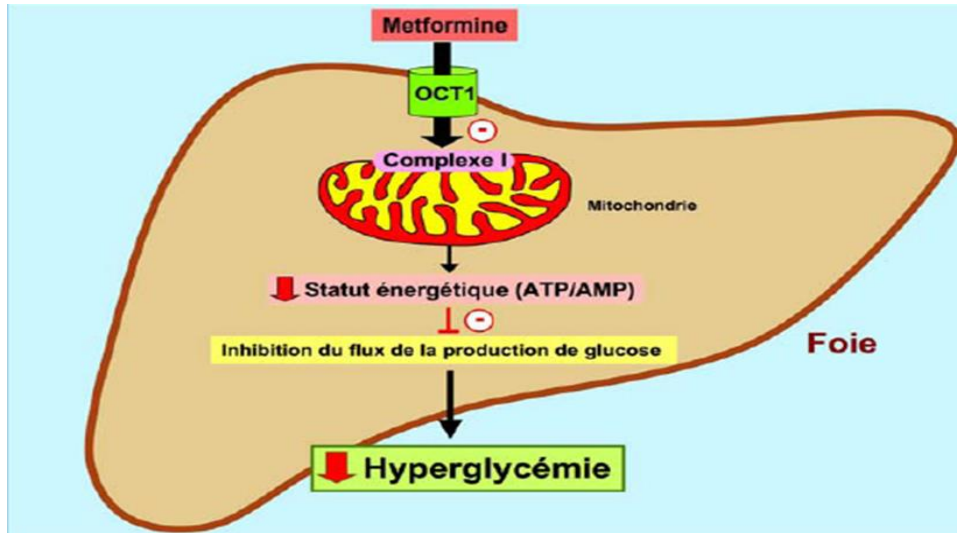


Figure 4 : Action de la Metformine sur la production hépatique de glucose. [10]

II.4.2. Indication thérapeutique

La Metformine a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1994. C'est le premier choix contre le diabète de type 2 car elle sensibilise l'insuline et réduit la glycémie basale et postprandiale en inhibant la glycogénèse dans le foie.[11]

II.5. Contre-indications, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

II.5.1. Contre-indications

La Metformine est contre-indiquée dans les cas énumérés ci-dessous :

- Hypersensibilité à la Metformine ou à ses excipients.
- Acidocétose diabétique.
- Insuffisance rénale chronique avec une clairance inférieure à 30 ml/min.
- Maladie aigüe ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle qu'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, ou un choc.[12]

II.5.2. Interaction médicamenteuse

La Metformine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, elle est donc moins susceptible d'interagir avec des médicaments fortement liés à ces protéines, tels que les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et les probénécides sulfonylurées.[13]

II.5.3. Précaution d'emploi

Le patient doit être en particulier informé des risques d'hypoglycémie et des moyens de les éviter, notamment de la nécessité d'adopter une alimentation régulière.

En cas d'hypoglycémie :

Rassurer le patient, trouver la cause de l'hypoglycémie afin d'éviter un nouvel épisode. [15]

II.6. Toxicité de la Metformine

- **Chez l'adulte**

En cas de surdosage aigu, l'acidose lactique associée à la Metformine (ALAM) est fréquente. L'hypoglycémie est rare et plutôt associée à l'usage con-comitant d'autres antidiabétiques oraux. Quelques cas d'hyperglycémie sont rapportés, mais ils sont encore plus rares et attribués au diabète lui-même ou à une pancréatite aiguë. [15]

- **Chez l'enfant**

L'ingestion de doses inférieures à 1700 mg n'est pas associée à des effets toxiques graves. Il convient de doser les taux sérique, plasmatique ou sanguin de Metformine pour confirmer le diagnostic, évaluer le pronostic d'une intoxication et suivre l'efficacité du traitement. Avec une posologie thérapeutique, ce taux est de 1 à 4 mg/l. Il s'élève de 40 à 120 mg/l en cas de surdosage aigu, et de 80 à 200 mg/dl en cas de surdosage fatal.[15]

A decorative horizontal border with rounded ends, resembling a scroll. It has a thin black outline and a light gray shadow on the left side, giving it a three-dimensional appearance.

Chapitre II : Etude de la dissolution

Introduction

Une forme pharmaceutique doit impérativement se dissoudre ou libérer le principe actif (PA) dans le milieu environnant le site d'administration, afin qu'il soit absorbé, à l'exception de celle administrée par voie parentérale et les solutions administrées par voie orale. Les étapes de la mise en solution peuvent être résumées par la libération à partir de la forme galénique puis la dissolution du PA. Cette phase biopharmaceutique, première étape entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de l'effet, est primordiale car elle précède l'absorption et peut la limiter si elle est insuffisante.

I. Définition

La dissolution est définie comme un processus physico-chimique dans lequel un soluté se dissout dans un solvant pour créer une solution homogène.[16]

II. Rôle de la dissolution

Le test de dissolution revêt une importance cruciale dans la garantie de la qualité des médicaments, particulièrement lorsque des modifications sont apportées au processus de fabrication, telles que l'utilisation de nouveaux excipients, la mise à jour de machines ou encore, le transfert de la production vers un nouveau site.[17] Dans les pays en développement, où les ressources nécessaires pour mener des études de biodisponibilité (*in vivo*) sont limitées, il est possible de recourir à des tests de dissolution qui consistent en la comparaison des courbes de dissolution entre le médicament de référence et le générique afin d'évaluer la qualité de ce dernier. [2]

III. Intérêt de la dissolution

L'intérêt de ce test réside :

- Au stade de la pré-formulation afin de déterminer la solubilité du principe actif (PA).
- Pendant la phase de développement, où la connaissance de la solubilité du principe actif permet d'optimiser à la fois la formule et le processus de fabrication.
- Pour le contrôle de routine. En effet, la solubilité du principe actif est essentielle pour garantir la qualité et les performances des produits pharmaceutiques, en assurant la reproductibilité entre les différents lots.
- L'étude d'équivalence *in vitro* permet de comparer les profils de dissolution du médicament princeps et du médicament générique. [18]

IV. Facteurs influençant la dissolution

IV.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

Les facteurs qui influencent la solubilité sont différents de ceux qui altèrent la rapidité de dissolution, on distingue :

IV.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité

La solubilité représente la quantité maximale d'une substance qu'il est possible de dissoudre dans une quantité appropriée de solvant. [19]

➤ Structure chimique de la molécule

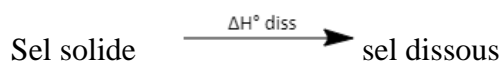
La capacité d'un corps à se dissoudre dépend de sa composition chimique ainsi que de celle du solvant. Il existe deux types de solubilité : la solubilité ionique qui implique une dissociation en ions et la solubilité polaire qui résulte des affinités entre les groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre. [19]

Les composés contenant des groupes hydrophiles ont tendance à se dissoudre principalement dans des solvants polaires, tandis que les composés hydrophobes ont tendance à se dissoudre dans des solvants apolaires. [19]

➤ Température

Lorsqu'on dissout quelque chose, il y a souvent une réaction thermique qui se produit, qui peut se manifester par la libération ou l'absorption de chaleur. [19]

L'effet de la température dépend de l'enthalpie de la réaction.



- ❖ Si : $\Delta H^\circ \text{ diss} > 0$ (processus endothermique) : la dissolution est favorisée par l'élévation de la température, la solubilité augmente. [19]
- ❖ Si : $\Delta H^\circ \text{ diss} < 0$ (processus exothermique) : la chaleur de dissolution est positive, la solubilité diminue avec la température. [19]
- ❖ Si : $\Delta H^\circ \text{ diss} = 0$: la température n'influence pas la solubilité. (Exemple : NaCl). [19]

Pour la plupart des composés solides, la solubilité augmente lorsque la température de la solution augmente. [19]

➤ pH du milieu de dissolution

La solubilité des molécules ayant des propriétés acides ou basiques faibles est altérée par le pH, qui agit en induisant l'ionisation de la molécule. En d'autres termes, le pH affecte la capacité de ces molécules à se dissoudre. [19]

Chapitre II : Etude de la dissolution

- ❖ Lorsque le pH augmente, la proportion de molécules acides faibles qui se dissocient en ions augmente, ce qui entraîne une augmentation de la solubilité de ces molécules. [19]
- ❖ Lorsque le pH diminue, la proportion de molécules bases faibles qui restent sous forme non ionisée augmente, ce qui entraîne une diminution de leur solubilité. [19]

Les composés qui ne possèdent pas de propriétés acido-basiques ne sont pas affectés par les variations. [19]

➤ Polymorphisme

A une température donnée, la forme cristalline la moins stable présente la plus grande solubilité. L'état amorphe d'un produit est plus soluble que son état cristallisé. [19]

IV .1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution

➤ Substances additives

Les substances ajoutées à un solvant peuvent modifier la solubilité de certains produits. [19]

➤ Vitesse de dissolution

Les principaux facteurs intervenants dans la vitesse de dissolution sont :

- ✚ La granulométrie, qui représente la surface de contact solide-liquide, joue un rôle important dans la dissolution d'un solide. En effet, plus les particules sont fines, plus la vitesse de dissolution est élevée car la surface de contact entre le solide et le liquide est augmentée, favorisant ainsi la diffusion des molécules du solide dans le liquide.

- ✚ La viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion. [19]

➤ Taille des particules et la surface de contact

La vitesse à laquelle un médicament se dissout dépend directement de la surface de contact entre ses particules et le milieu de dissolution. Ainsi, on peut conclure que la forme géométrique des particules influence la surface de contact et, par conséquent, la vitesse de dissolution. [20]

➤ Viscosité du milieu de dissolution

La viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion. [21]. [22]

➤ Tension superficielle

Les agents de surface, également connus sous le nom de tensioactifs, jouent un rôle important dans la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants réduisent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, ce qui améliore la capacité du solvant à pénétrer. En conséquence, cela a un effet significatif sur la vitesse de dissolution. [22]

IV .2. Facteurs liés à la formulation

Les excipients jouent un rôle essentiel sur le plan galénique, car ils simplifient le processus de fabrication des comprimés. En outre, ils sont responsables d'assurer la libération du principe actif contenu dans le médicament. [23]

➤ Diluants

Les diluants sont ajoutés lorsque la quantité du principe actif est insuffisante pour former un comprimé de taille standard. Leur fonction principale consiste à remplir et à augmenter le volume des comprimés [24]. Tels que l'amidon, le sucre et les sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [23].

➤ Délitamment ou désintégrant

Les agents délitants, tels que la cellulose, la gomme et l'amidon, sont utilisés dans le but de favoriser la désintégration des comprimés et la libération du principe actif dans le tube digestif. Ces agents ont la capacité de gonfler au contact de l'eau, ce qui facilite l'absorption d'eau par le comprimé et entraîne l'écartement des granules. [25]. La désintégration du comprimé est une étape fondamentale préalable à la dissolution. En favorisant la désintégration, on accroît la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé, ce qui conduit à une augmentation de la vitesse de dissolution. [23].

➤ Liants ou agglutinants

Le liant est responsable de la cohésion des particules pendant la compression. Cependant, un excès de liant entraîne une augmentation de la dureté du comprimé et du temps de désintégration, ce qui ralentit la vitesse de dissolution [21]. [22]

➤ Lubrifiants

Les lubrifiants jouent un triple rôle à savoir :

- ✚ Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids.
- ✚ Faciliter l'absorption du comprimé.
- ✚ Donner un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. Cependant, ils peuvent avoir un impact sur la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ce qui signifie qu'ils créent un film hydrophobe autour du comprimé. Cela retarde la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé et ralentit ainsi sa vitesse de dissolution. [23].

IV.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

➤ La méthode de granulation

Le procédé de granulation contribue à l'augmentation de la vitesse de dissolution des substances peu solubles. Cependant, les facteurs clés qui influencent les caractéristiques de dissolution sont la formulation, la phase de mélange et le temp de l'ajout des différentes substances de la formule, plutôt que la méthode de granulation elle-même. Grâce aux avancées technologiques, ces aspects peuvent être mieux contrôlés pour améliorer la dissolution des substances peu solubles. [20]

➤ La compression

La compression exerce une influence sur la densité apparente, la porosité, la dureté et le temps de désintégration. Elle joue un double rôle en ce sens qu'elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, tout en réduisant la vitesse de dissolution en renforçant la cohésion des particules, ce qui entraîne une augmentation de la densité et de la dureté. [20]

V. Appareillages

En raison de la variété des formes solides des médicaments et des différentes propriétés physicochimiques de leurs ingrédients actifs, il est impossible de concevoir un seul dispositif qui conviendrait à toutes les formes.

Il existe de nombreux appareils décrits dans la pharmacopée, dont certains sont spécifiquement conçus pour une forme de médicament en particulier. Les autorités réglementaires ont normalisé quatre appareils pour les tests de dissolution des formes solides de médicaments, tel que présenté dans la figure 5 ci-dessous, afin de garantir un contrôle qualité fiable et reproductible [26].

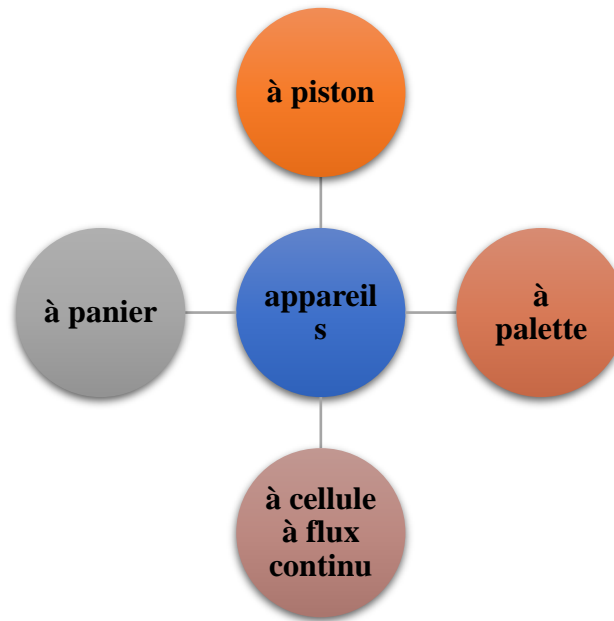


Figure 5 : Schéma des quatre types d'appareils de dissolution.

Afin d'analyser la cinétique de libération d'un principe actif, il est nécessaire de sélectionner un dispositif et de définir les conditions opératoires correspondantes. [27]



V.1. Types d'appareil

Les dispositifs les plus fréquemment employés à travers le monde sont ceux dotés d'un panier et d'une palette. Ces dispositifs sont simples, résistants, standardisés et largement répandus. [27]

V.1.1. Appareil à panier

Le dispositif est constitué des éléments suivants (voir figure 6) :

- Un récipient cylindrique d'une capacité d'un litre, pouvant être couvert, fabriqué en verre ou en tout autre matériau transparent et inerte.
- Un agitateur composé d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique (voir figure 7).
- Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée, ou chauffé par un dispositif adapté tel qu'un chauffe-ballon. Le bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir une température de $37 \pm 0,5$ °C à l'intérieur du récipient et assure également un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. [27]



Figure 6 : Dissolutest.

V.1.2. Appareil à palette

L'appareil à palette présente une configuration similaire à celle de l'appareil à panier, à la différence que son élément agitateur est constitué d'une palette composée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de manière à ce que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient, et sa rotation doit être uniforme et sans oscillation significative pouvant affecter les résultats. La pale est insérée sur la tige de manière à ce que leurs axes coïncident et que la surface inférieure de la pale soit exactement de niveau avec l'extrémité de la tige (voir figure 8).[27]

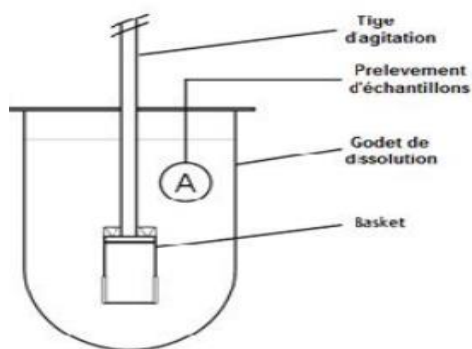


Figure 7 : Appareille à panier

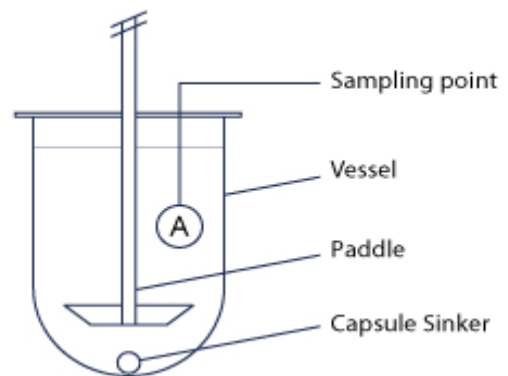


Figure 8 : Appareille à palette

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and rounded corners on the right, framing the chapter title.

***Chapitre III : Spectrophotométrie
UV-Visible***

Introduction

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode physique basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'ondes déterminées. Elle permet entre autres d'identifier une substance chimique et de déterminer la concentration d'un soluté dans une solution, par l'interaction des électrons des molécules du soluté.

Cette interaction se traduit par :

- ✚ Absorption de la radiation électromagnétique par la matière.
- ✚ Emission de l'énergie absorbée par la matière.

I. Définition

La spectrophotométrie est une technique d'analyse quantitative qui implique la mesure de l'absorbance ou de la densité optique d'une substance chimique spécifique. [28]

Elle permet d'obtenir le profil spectral des composés analysés sous forme d'un graphique indiquant la transmittance ou l'absorbance en fonction des longueurs d'onde mesurées en nanomètres. [29]

II. Absorption du rayonnement dans le domaine UV-VIS

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm (voir figure 9).

- ❖ Visible: 400 nm (indigo) - 800 nm (rouge)
- ❖ Proche-UV : 200 nm - 400 nm
- ❖ UV-lointain : 10 nm - 200 nm.

L'étude des spectres UV procure d'importants résultats concernant les énergies de liaison et les niveaux d'énergie électroniques.

L'utilisation des spectrophotomètres ultra-violet est maintenant courante dans les laboratoires. L'absorption dans le visible est liée à la couleur, une des propriétés les plus étonnantes des composés chimiques. [30]

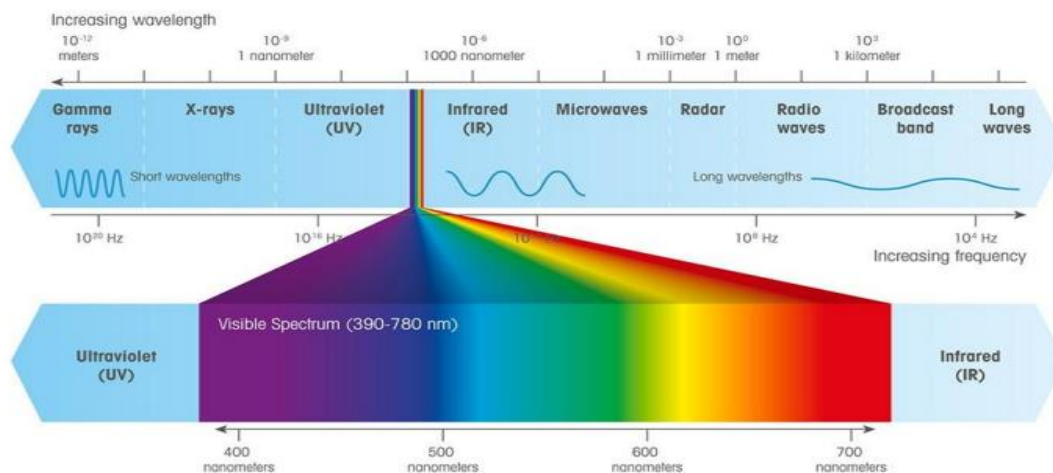


Figure 9 : Domaine spectrale du rayonnement électromagnétique. [31]

III. Principe

Les molécules qui affichent un spectre d'absorption UV/visible absorbent des photons dont l'énergie correspond aux longueurs d'onde comprises entre 190 nm et 800 nm. Lorsqu'elles absorbent des photons dans cette plage, les électrons de valence des molécules acquièrent de l'énergie. L'absorption dans la plage UV-Visible est due aux changements d'énergie moléculaire associés aux transitions électroniques. [32]

III.1. Espace absorbante

Pour observer une transition électronique dans l'UV ou le visible, la molécule doit avoir des électrons qui peuvent être facilement excités par le rayonnement. Cela se produit le plus souvent avec des molécules organiques insaturées qui possèdent des liaisons « p » ou des électrons non liants « n », ou encore des espèces inorganiques qui ont des électrons dans des orbitales « d ». [31]

IV. Application analytique de la spectrophotométrie UV-Visible

IV.1. Analyse qualitative

Les changements moléculaires qui se produisent dans le domaine UV-visible impliquent des transitions électroniques des électrons de liaison, qui permettent la caractérisation de la molécule elle-même plutôt que des atomes qui la composent. Ces transitions impliquent des électrons passant entre des orbitales moléculaires. Les groupes fonctionnels responsables de l'absorption UV-visible (appelés chromophores) sont des groupes contenant des électrons délocalisés, tels que des doubles liaisons conjuguées ou des noyaux aromatiques [33].

IV.2. Analyse quantitative

Les mesures sont basées sur la loi de Beer-Lambert, qui établit une relation entre l'absorption de la lumière et la concentration d'une substance en solution dans des conditions particulières [34].

IV.2.1. Loi d'absorption de la lumière - loi de Beer-Lambert

Considérons une solution absorbante de concentration C , placée dans une cuve d'épaisseur « L » (voir figure 10), à travers laquelle passe une lumière monochromatique [34].

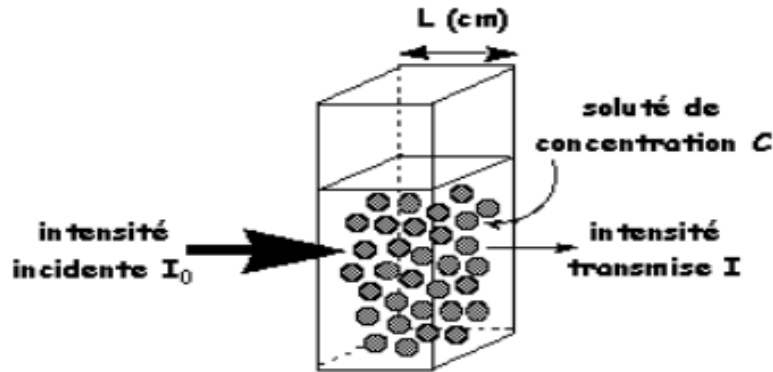


Figure 10 : Schémas d'une cellule. [34]

Une fraction du rayonnement sera absorbée par l'échantillon, tandis qu'une autre partie sera transmise à travers celui-ci. L'intensité de la lumière monochromatique qui traverse un milieu absorbant décroît de manière exponentielle. [34]

$$I = I_0 e^{-kcl}$$

- ❖ I_0 est l'intensité de la lumière incidente.
- ❖ I est l'intensité après passage à travers la cuve contenant la solution (intensité transmise).
- ❖ l est la distance traversée par la lumière (épaisseur de la cuve) (en cm).
- ❖ C est la concentration des espèces absorbantes.
- ❖ k est une constante caractéristique de l'échantillon.

Cette équation peut se réécrire $\text{Log}(I_0 / I) = \epsilon lc$.

- ❖ $\log(I_0 / I)$ est l'absorbance notée (A).
- ❖ $T = \frac{I}{I_0}$ est la transmittance.

Le coefficient d'extinction molaire (ϵ) est une propriété de la substance étudiée à une longueur d'onde spécifique et s'exprime en $L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, où (C) représente la molarité.

Ainsi on peut énoncer la relation bien connue appelée **loi de Beer-Lambert** :

$$A = -\log(T) = \epsilon lc$$

Chapitre III : Spectrophotométrie UV/VISIBLE

La **loi de Beer-Lambert**, qui ne concerne que la fraction de la lumière absorbée, **est vérifiée** dans les conditions suivantes :

- ✓ La lumière utilisée doit être monochromatique ;
- ✓ Les concentrations doivent être faibles ;
- ✓ La solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène ;
- ✓ Le soluté ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques ;
- ✓ Le soluté ne doit pas donner des associations variables avec le solvant. [34]

V. Appareillage

Pour examiner les absorptions, il est indispensable de se munir d'un instrument nommé spectromètre. La figure ci-dessous illustre le principe de fonctionnement d'un spectromètre d'absorption UV-Visible à double faisceau. [31]

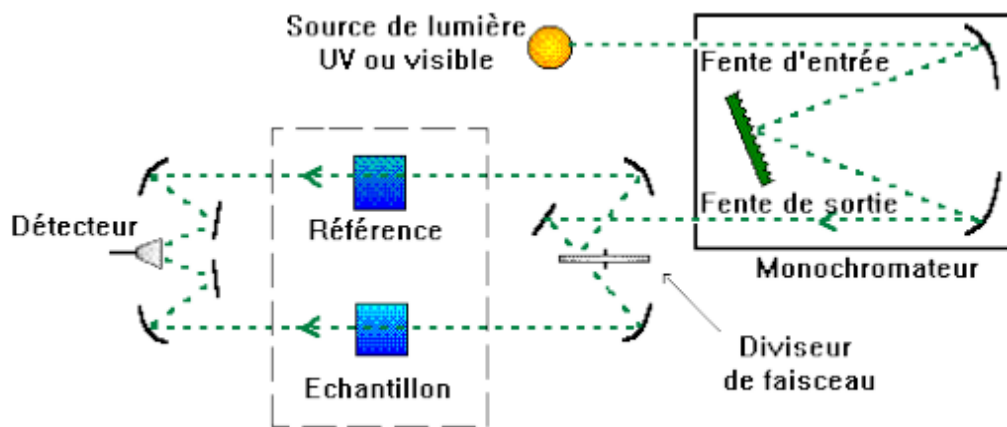


Figure 11 : Instrumentation dans l'UV/Visible. [31]

V.1. Source de lumière

La fonction de la source consiste à émettre la radiation lumineuse. Pour la plage de longueurs d'onde de l'UV (190 à 400 nm), une lampe à décharge de deutérium est utilisée comme source, tandis qu'une lampe à filament de tungstène est employée pour la plage de longueurs d'onde comprise entre 350 et 800 nm. [31]

V.2. Monochromateur

Le monochromateur est chargé de séparer le rayonnement polychromatique émis par la source en radiations monochromatiques. [31]

Les monochromateurs couramment employés se composent généralement d'une fente d'entrée, d'un élément de dispersion tel qu'un prisme ou un réseau de diffraction, ainsi que d'une fente de sortie. [31]

V.3. Diviseur de faisceau ou photomètre

La radiation monochromatique obtenue à la sortie du monochromateur est fractionnée en deux faisceaux qui pénètrent respectivement les compartiments contenant l'échantillon et la référence. [31]

V.4. Détecteur

Le détecteur utilisé est un tube photomultiplicateur qui transforme le flux lumineux reçu en un courant électrique. Cependant, ce type de détecteur est de plus en plus remplacé par des photodiodes, qui sont des semi-conducteurs plus réceptifs. Le détecteur est connecté à un enregistreur, qui permet de produire un spectre d'absorption de l'échantillon étudié. [31]

V.5. Echantillonnage

Les composés peuvent être examinés sous diverses formes physiques, telles que gazeuse, liquide, solide, etc. Toutefois, dans la plupart des cas, l'analyse est effectuée en solution. [31]

V.6. Solvants

Afin de procéder à l'analyse en solution, le composé doit être dissous dans un solvant adéquat qui a la propriété de dissoudre le produit et d'être transparent (c'est-à-dire ne pas absorber) dans la région de l'étude. [31]

V.7. Cellules

La solution à analyser doit être introduite dans une cellule ou une cuvette. Les cellules de mesure sont communément des tubes parallélépipédiques de 1×1 cm de section et de 4 à 5 cm de hauteur. Pour les mesures dans la plage UV-visible, les cellules sont fabriquées en quartz, tandis que le verre est utilisé uniquement pour les mesures dans la plage visible.[31]

A decorative border resembling a scroll, with rounded corners and a slight shadow effect, framing the chapter title.

Chapitre IV : Validation analytique

Introduction

Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants. Mais la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, elle représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôle.

I. Place de la validation des méthodes d'analyse dans l'assurance qualité

L'assurance qualité est, selon la norme ISO 8402 « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » [35]

La qualité est quant à elle, l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. (ISO 9000-1). [36]

A partir de ces deux définitions, on peut déduire qu'il existe une relation étroite entre la validation et la qualité. En effet, la validation des procédés de fabrication et des méthodes d'analyse constitue un outil qui permet de concevoir, construire et atteindre la qualité requise, garantissant ainsi que la méthode ne procure pas de résultats inattendus et que le produit est d'une sûreté et d'une efficacité satisfaisante. [37]

II. Définition

La validation d'une procédure analytique est définie :

- Selon la clause 5.4.5.1 de la norme ISO 17025, 2005 : « la validation est la confirmation par examen et apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies. » [38]
- Selon l'ICH Q2(R1) : la validation d'une procédure analytique : « l'objectif de la validation des méthodes d'analyse est de démontrer qu'elles conviennent aux usages auxquels on les destine. » [39]

Chapitre IV : Validation analytique

- Selon Food and Drug Administration (FDA) : « valider une méthode consiste à démontrer, avec un degré de confiance élevé et sous une forme documentée, que la méthode permet d'obtenir un résultat analytique qui atteint les spécifications à l'avance. » [40]
- Selon les BPF : « l'établissement d'une preuve documentée, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre, ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ». [41]

III. Objectifs de la validation analytique

Dans l'industrie pharmaceutique, il est impératif de procéder à une validation analytique avant de passer de la phase de développement à la phase de routine. Cette étape vise à garantir que chaque mesure effectuée ultérieurement en routine sera suffisamment précise pour être considérée comme fiable et acceptable, tout en effectuant une série d'opérations pour prouver que le protocole est précis et fiable, permettant ainsi de faire confiance aux résultats fournis pour un usage déterminé. [42]



IV. Critères de validation

Les principaux critères de validation couramment utilisés dans les laboratoires sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Définitions des critères de la validation analytique.

Critères	Références	Définitions
Spécificité/Sélectivité	ICH	La spécificité est la capacité d'évaluer sans équivoque l'analyte en présence de composants dont on peut s'attendre à ce qu'ils soient présents. Il s'agit généralement d'impuretés, d'agents de dégradation, de la matrice, etc. [39]
Linéarité	ICH	La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité (dans un intervalle donné) à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration

Chapitre IV : Validation analytique

		(quantité) de l'analyte dans l'échantillon. [39]
Exactitude	ICH	L'exactitude correspond au degré de concordance entre la valeur de la méthode obtenue et la valeur de référence ou la valeur considérée comme véritable par convention. L'exactitude est confondue avec la justesse. [39]
Précision	ICH	<p>La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion, coefficient de variation) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène (résultats d'essais indépendants) dans des conditions prescrites. Elle fournit une indication sur les erreurs liées au hasard. Elle peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité, la fidélité intermédiaire (intra laboratoire) et la reproductibilité (inter laboratoire). [43]</p> <p> La répétabilité : conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et pendant un court intervalle de temps. [43]</p> <p> La fidélité intermédiaire :</p> <p>conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essai identiques</p>

Chapitre IV : Validation analytique

		<p>dans le même laboratoire, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents et pendant un intervalle de temps donné. [43]</p> <p>✚ La reproductibilité : conditions où les résultats d'essai sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents. [43]</p>
La sensibilité	La norme ISO 17025	<p>Selon cette norme, la sensibilité d'une procédure d'analyse peut être définie comme étant le rapport de la variation de la réponse de la méthode d'analyse à la variation de la quantité d'analyte. [44]</p>
Intervalle de dosage	ICH	<p>L'intervalle de mesure d'une procédure analytique c'est l'intervalle entre la concentration (quantité) supérieure et inférieure de l'analyte dans l'échantillon (y compris ces concentrations) pour lequel il a été démontré que la procédure analytique présente un niveau approprié de précision, d'exactitude et de linéarité. [39]</p>

Chapitre IV : Validation analytique

Limite de détection	ICH	<p>La limite de détection d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte. [39]</p>	
Limite de quantification (LQ)	ICH	<p>La limite de quantification d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude appropriée. La limite de quantification est un paramètre des essais quantitatifs pour les faibles niveaux de composés dans les matrices d'échantillons, et est utilisée en particulier pour la détermination des impuretés et/ou des produits de dégradation. [39]</p>	
	EMA	<p>La limite inférieure de quantification (LLOC) d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude prédéfinie. [45]</p>	<p>La limite supérieure de quantification (ULOC) d'une procédure analytique individuelle est la plus grande quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude prédéfinie. [45]</p>

Chapitre IV : Validation analytique

Robustesse	ICH	La robustesse d'une méthode d'analyse est une mesure de sa capacité à ne pas être affectée par des variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode et fournit une indication de sa fiabilité dans des conditions normales d'utilisation. [39]
-------------------	------------	---

Partie pratique



Chapitre I : Matériels et méthodes

Chapitre I : Matériels et méthodes.

Dans cette partie, nous nous intéressons à la vérification de la méthode de dissolution de la Metformine par spectroscopie UV. La dissolution est une étape cruciale dans le développement pharmaceutique, car elle permet de déterminer la vitesse et l'étendue de libération du médicament à partir de sa forme.

Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'industrie Novo Nordisk de Tizi-Ouzou (LMTO).

I. Matériels

I.1. Verrerie et équipements

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des équipements, verreries et consommable utilisés.

Tableau 3 : Verreries, consommable et équipements utilisés

Verreries et consommable	Équipements
<ul style="list-style-type: none">• Bêchers.• Pipettes.• Micropipette.• Fioles jaugées.• Seringues 10ml.• Erlenmeyer de 5L.• Éprouvettes.• Sabo et papiers de pesage.• Filtre PVDF (Polyvinylidene Difluoride) de 0,45 µm.• Spatules de pesée.• Barreaux magnétiques.• Pipettes en plastique pour ajustement.• Para film.• Les embouts	<ul style="list-style-type: none">• Dissolutest sotax (Figure 12)• UV visible spectrophotomètre (Sotax ou équivalent). (Figure 13)• Canules d'échantillonnage• Chronomètre• Balance analytique• Microbalance analytique• Sonicateur• pH-mètre• Agitateur magnétique



Figure 12 : Dissolutest



Figure 13 : Spectrophotomètre UV

I.2. Réactifs

- Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4).
- Hydroxyde de potassium (NaOH).
- Acide phosphorique (H_3PO_4).
- Metformine HCl standard.
- Placebo (les excipients qui rentrent dans la formulation du médicament).
- Opadray.

Tous les standards et les réactifs utilisés durant cette étude ont une date valide.

I.3. Condition opératoire de la dissolution et de spectrophotométrie UV.

Les conditions opératoires appliquées pour le test de dissolution par spectrophotométries UV sont mentionnés ci-dessous.

Tableau 4 : Conditions opératoires du dissolutest et de la spectrophotométrie ultraviolet.

Paramètres	Comprimés de 500mg	Comprimés de 850mg et 1000mg
Milieu de dissolution	Tampon pH 6,80	Tampon pH 6,80
Vitesse de rotation	50 tr/min	75 tr/min
Une tige	A palette	A palette
Volume de dissolution	1000ml	1000ml
Auto zéro	Tampon pH 6,80	Tampon pH 6,80
Longueur d'onde	233nm	233nm
Température de l'essai	37±0,5	37±0,5
Durée de l'essai	30minute±2%	30minute±2%

II. Méthodes

II.1. Préparation de la solution tampon à pH 6,80

- ✓ Placer chaque bécher de 250 ml utilisé sur la balance analytique et tarer.
- ✓ Peser 4,7g ± 5% pour le NaOH, et 3,4g ±5% g pour le KH_2PO_4 .
- ✓ Ajouter environ 200ml d'eau purifiée pour chaque solution.
- ✓ Mettre les béchers contenant les solutions de NaOH dans un bain ultra-son pendant 15mn puis agiter.
- ✓ Mettre sous agitation les solutions de KH_2PO_4 pendant 15 minutes.

Chapitre I : Matériels et méthodes.

- ✓ Verser un bécher de NaOH et de KH_2PO_4 dans un erlenmeyer et ajuster avec 5L d'eau purifiée.
- ✓ Mettre sur une plaque chauffante et agiter.
- ✓ Mettre la sonde pH dans l'erlenmeyer et l'ajuster à $6,80 \pm 0,05$ avec une solution acide de H_3PO_4 ou basique de NaOH 2N et faire une lecture de pH.
- ✓ Combiner deux erlenmeyer de 5L dans un bidon de 10L
- ✓ Etiqueter.

II.2. Solution standard

II.2.1. Solutions standard mère (1mg/ml)

- ✓ Peser 50 mg ($\pm 2,5$ mg) de Metformine HCl standard dans une fiole jaugée de 50 ml en deux fois (STD mère 1 et STD mère 2).
- ✓ Ajouter environ 25ml de tampon phosphate à pH 6,8
- ✓ Agiter jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules visible.
- ✓ Remplir jusqu'à au trait de jauge avec le tampon phosphate pH 6,8.
- ✓ Inverser la fiole 5 fois et agiter vigoureusement.
- ✓ Aucune particule ne doit être visible.

II.2.2. Solution standard, STD 1 et STD 2 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

- ✓ Pipeter 1,0 ml de chaque solution standard mère dans une fiole jaugée de 100 ml
- ✓ Compléter jusqu'au trait de jauge avec le tampon phosphate à pH 6,8.
- ✓ Inverser la fiole 5 fois et agiter vigoureusement.

Le calcul de la concentration du standard s'est fait selon l'équation (1) suivante :

$$C_{\text{STD}} = \frac{W_{\text{std.P}}}{V_{\text{SSS.100\%}}} \times DF$$

Avec :

- C_{STD} : concentration de la solution standard (mg/ml)
- W_{STD} : pesée de Metformine HCl standard de travail
- P : pureté du standard Metformine (%)
- V : volume de la fiole jaugée pour la solution mère standard (ml).
- DF : facteur de dilution (1/100).

II.2.3. Protocole de préparation des échantillons

- ✓ Peser 6 comprimés séparément.
- ✓ Placer chaque comprimé dans chaque récipient de dissolution.
- ✓ Commencer le test en notant l'heure et la température affichées sur le dissolutest, tout en déclenchant le chronomètre.
- ✓ Placer la canule d'échantillonnage reliée à la seringue dans chaque récipient de dissolution.
- ✓ Au bout de 30 minutes, prélever l'échantillon et noter le récipient de dissolution.
- ✓ Filtrer l'échantillon avec un filtre du type PVDF (0,45µm).



Figure 14 : les différentes étapes de réalisation du test de dissolution.

II.2.4. Préparation des échantillons

Les échantillons sont dilués à l'aide d'un tampon phosphate de pH 6,80 comme décrit ci-dessous :

- ✓ Pour les comprimés de 500mg : pipeter 1ml de filtrat dans une fiole jaugée de 50ml.
- ✓ Pour les comprimés de 850mg et 1000mg : pipeter 1ml de filtrat dans une fiole jaugée de 100ml.
- ✓ Compléter au trait de jauge.
- ✓ Inverser le flacon 5 fois et agiter vigoureusement tout en les maintenant inversés.

Le calcul de la concentration de l'échantillon s'est fait selon l'équation (2) suivante :

$$C_{sa} = \frac{A_{sa} \cdot C_{std} \cdot V_{sa}}{A_{std} \cdot P_{sa}}$$

Avec :

Chapitre I : Matériels et méthodes.

- C_{sa} : concentration de l'échantillon (mg/ml de milieu de dissolution).
- A_{sa} : absorbance de la solution d'échantillon.
- C_{std} : concentration de standard (mg de chlorhydrate de metformine/ml).
- V_{sa} : volume de la fiole jaugée utilisée pour la dilution de l'échantillon (ml).
- A_{std} : absorbance de la solution standard.
- P_{sa} : volume de la pipette utilisée pour la dilution de l'échantillon (ml).

Le calcul de libération en % à quant à lui été calculer selon l'équation (3) ci-dessous :

$$\% \text{ Libéré} = \frac{C_{sa} \cdot V_{diss}}{T_s} \times 100\%$$

Avec :

- **% libéré** : quantité libérée de metformine HCl (% de la demande d'étiquette)
- V_{diss} : volume du milieu de dissolution
- C_{sa} : concentration de l'échantillon (mg/ml de milieu de dissolution)
- T_s : teneur en comprimés (500mg, 850mg ,1000mg)

III. Séquence d'analyse

Le tableau ci-dessous résume les séquences d'analyse de dissolutions des comprimés utilisés à une longueur d'onde de 233nm.

Tableau 5 : Séquence d'analyse de dissolution des comprimés

Identification	Réplication	Fonction
Blanc	1	Auto zéro
Standard 1	3	Calcul
Standard 2	3	Norme de control
Comprimé 1	1	Solution échantillon
Comprimé 2	1	Solution échantillon
Comprimé 3	1	Solution échantillon
Comprimé 4	1	Solution échantillon
Comprimé 5	1	Solution échantillon
Comprimé 6	1	Solution échantillon
Standard 1	2	Calcul

III.1. Critères d'acceptations

Les critères d'acceptabilité d'un test de dissolution sont exposés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Critère d'acceptation de test de dissolution de Metformine HCl

Niveau	Nombre d'unités testées	Dosage de la Novoformine	Valeur Q (%)	Critères d'acceptation à 30 minutes
S ₁	6	500 mg	80	Chaque unité est $\leq 85\%$ (Q+5%)
		850 et 1000 mg	75	Chaque unité est $\leq 85\%$ (Q+5%)
S ₂	6	500mg	80	-Moyenne de 12 unités $\geq 80\%$ (Q) -Aucune unité n'est $< 65\%$ (Q-15%)
		850 et 1000 mg	75	-Moyenne de 12 unités $> 75\%$ (Q) -Aucune unité n'est $< 60\%$ (Q-15%)
S ₃	12	500mg	80	-Moyenne de 24 unités $\geq 80\%$ (Q) -Pas plus de 2 unités sont $< 65\%$ (Q-15%) -Aucune unité n'est $< 55\%$ (Q-25%)
		850 et 1000 mg	75	-Moyenne de 24 unités $\geq 75\%$ (Q) -Moyenne de 24 unités $< 60\%$ (Q-15%) -Aucune unité n'est $< 50\%$ (Q-25%)

Les limites pour tous les comprimés sont établies en fonction des valeurs Q avec :

- Q = 80% pour les comprimés à 500mg.
- Q = 75% pour les comprimés de 850 et 1000mg.

IV. Evaluation du système du suitability

Les critères d'acceptation de la répétabilité et du facteur de similitude sont présentés dans le tableau 7.

Le tableau 7 : Critères d'acceptation de répétabilité et de similarité.

Test	Critères	Description
Répétabilité	$\leq 2\%$	Les injections de répétabilité sst calculées à partir des 5 injections de STD 1
Facteur de similitude	98% à 102%	Similarité entre STD 1 et STD 2 $\frac{A_{STD1}(\text{moyenne de 5 injections}) \times \text{Pesée STD2}}{A_{STD2}(\text{moyenne de 3 injection}) \times \text{Pesée STD1}} \times 100$

V. Protocole de validation de la méthode de dissolution de la Metformine par UV

V.1. Test de filtre

Selon l'USP 711, la filtration des échantillons peut être omise si la différence entre les échantillons filtrés et non filtrés n'est pas importante. Pour cela, les comprimés de 500 et 1000mg ont été testés. La solution d'échantillon est divisée en deux, une partie est filtrée et l'autre non.

V.1.1. Procédure

Un test de dissolution a été réalisé pour évaluer la dissolution de 2 lots de comprimés de 1000mg et 500mg respectivement. Pour ce faire, des seringues de 10ml ont été utilisées pour prélever l'échantillon ainsi que les étapes énumérées ci-dessous :

- Monter un filtre à disque en PVDF de 0,45µm sur la seringue.
- Eliminer les 3ml à utiliser pour les tests.
- Filtrer 3ml à utiliser pour les tests.
- Utiliser l'échantillon restant dans la seringue comme échantillon non filtré.
- Calculer le % dissous pour les deux types d'échantillons.

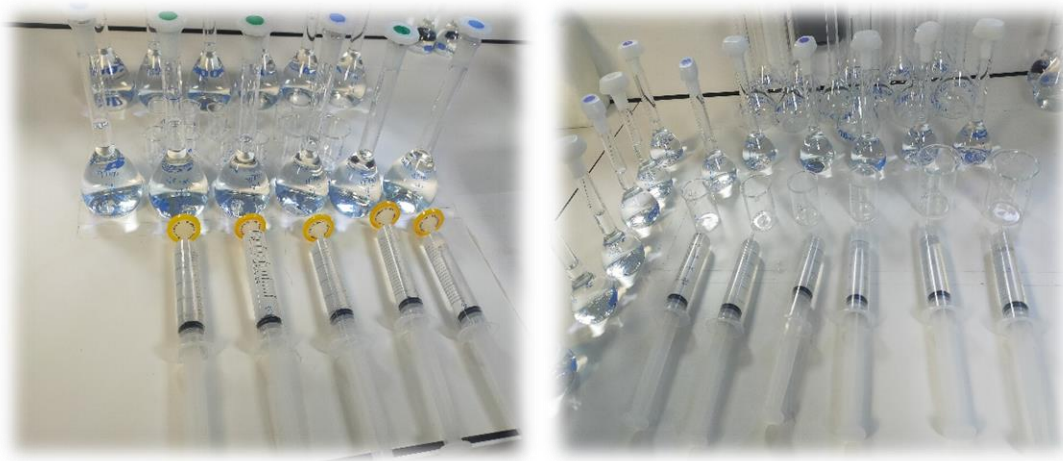


Figure 15 : échantillons filtrés et échantillons non filtré.

V.1.2. Calculs

Le calcul de la différence entre la solution non filtrée et filtrée s'est fait selon la formule (4) suivante :

$$\text{Diff} = \left| \frac{D_u - D_f}{D_u} \right| 100$$

Avec :

- Diff : % de différence entre l'échantillon non filtré et l'échantillon filtré.
- D_u : % dissous calculé à partir de l'échantillon non filtré.
- D_f : % dissous calculé à partir de l'échantillon filtré.

V.1.3. Critères d'acceptation

La différence entre filtré et non filtré est $\leq 2\%$ (pour tous les comprimés).

V.2. Spécificité

La spécificité est testée en mesurant l'absorbance du placebo à 233nm.

V.2.1. Procédure

- Peser et transférer 52mg $[\pm 2.5\text{mg}]$ de placebo (excipients du granulat de la Metformine) et 52mg $[\pm 2.5\text{mg}]$ d'opadray dans un récipient de dissolution contenant 1000ml de milieu de dissolution.
- Commencer l'expérience de dissolution et prélever un échantillon après 30min $\pm 2\%$.
- Filtrer l'échantillon avec un filtre à disque de 0,45 μm
- Analyser l'échantillon à 233nm.



Figure 16 : différentes étapes de réalisation du test de spécificité.

V.2.2. Calculs

L'interférence du placebo par comparaison avec le standard comme indiqué dans L'USP doit être calculée selon la formule (5) suivante :

$$I = \frac{A_p \cdot C_s \cdot V}{A_s \cdot L} \times 100$$

Avec :

- **I**: Interférence (%).
- **A_p**: Absorbance de placebo.
- **C_s**: Concentration de Standard (mg/ml).
- **A_s**: Absorbance de standard
- **V**: Volume du milieu (1000ml)
- **L**: Allégation sur l'étiquette (1000mg considéré comme le pire des cas).

V.2.3. Critères d'acceptation

Le % d'interférence doit être inférieur à 2% par rapport au standard.

V.3. Linéarité

Pour vérifier la linéarité, on effectue un test sur une solution diluée de chlorhydrate de metformine standard afin de déterminer s'il existe une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration de chlorhydrate de metformine dans la plage de la méthode [46]. Ce test de linéarité doit être réalisé en utilisant au moins cinq concentrations qui couvrent une fourchette de 20% à 120% de la valeur alléguée sur l'étiquette, avec une valeur Q inférieure à 25% (35% pour les dosages de 850 mg et 1000 mg, et 30% pour le dosage de 500 mg).

V.3.1. Procédure

Une série de dilutions est préparée à partir de la solution mère standard (1,2 mg/ml), tel qu'illustré dans le tableau 8. Chaque dilution est préparée séparément à partir de la même solution mère, sans qu'il y ait de dilution en série.

Pour la préparation de chaque niveau il faut :

- Solution mère standard : peser et transférer 60mg de Metformine HCl standard dans une fiole jaugée de 50 ml contenant un milieu de dissolution.
- Diluer à 50 ml avec un milieu de dissolution
- Pipeter et transférer le volume correspondant de solution mère standard décrit dans le tableau 8 dans une fiole jaugée de 100 ml.
- Remplir jusqu'au trait de jauge avec le diluant (tampon pH 6,80).

Chapitre I : Matériels et méthodes.

Le tableau ci-dessous récapitule la préparation de cinq niveaux de concentration à partir d'un standard mère.

Tableau 8 : les différentes préparations effectuées pour les échantillons de linéarité.

Dil. No	Volume Pip (ml)	Vol(ml)	Conc($\mu\text{g/ml}$)
1	0,25	100	3,0
2	0,40	100	4,8
3	0,60	100	7,2
4	0,80	100	9,6
5	1,00	100	12,0

V.3.2. Critères d'acceptation

- La droite de régression couvrant 30% à 120% doit être visuellement linéaire.
- Les erreurs résiduelles doivent être distribuées aléatoirement.
- Les coefficients de détermination R^2 de la ligne doivent être $\geq 0,98$

V.4. Précision intermédiaire

Dans le but d'obtenir des résultats plus précis, une étude a été menée pour évaluer deux doses de médicaments, l'une de 500 mg et l'autre de 1000 mg, en utilisant deux appareils différents : un dispositif de dissolution et un dispositif UV-visible. En outre, ces tests ont été effectués à deux dates différentes par deux analystes différents.

V.4.1. Procédure

Un test de dissolution a été effectué sur les comprimés de 500 et 1000mg comme décrit dans la méthode en respectant la configuration ci-dessous. Une fois le test effectué, le pourcentage de dissolution pour chaque échantillon testé est calculé.

Tableau 9 : Récapitulatif de la procédure du test de précision intermédiaire.

Jours	Analystes	Dissolutest	Spectrophotométrie UV
1 ^{er} jour	A	1	1
2 ^{ème}	B	2	2

V.4.2. Calculs

Le calcul de la différence en % entre le % dissous des deux tests s'est fait en utilisant la formule (6) ci-dessous :

$$\% \text{Différence} = \frac{|Moy_{\text{jour1}} - Moy_{\text{jour2}}|}{Moy(\text{jour1 et jour2})} \times 100$$

V.4.3. Critère d'acceptation

Différence entre les moyennes des deux jours est $\leq 10\%$.

A decorative border resembling a scroll, with rounded corners and a slight shadow effect, framing the chapter title.

Chapitre II : Résultats et discussion

Chapitre II : Résultats et discussion

Ce dernier chapitre résume l'ensemble des résultats obtenus au cours de nos manipulations ainsi que leur interprétation.

I. Tests du système de suitability

Dans le but d'évaluer la fiabilité, la précision et la stabilité des résultats, un test de répétabilité et de similarité a été réalisé. Les résultats obtenus sont résumés dans les trois tableaux ci-dessous.

Tableau 10 : Résultats du RSD et de similarité des tests de linéarité et de spécificité.

	Standard	Absorbance	Pesée (mg)	RSD% (Voir annexe 2)	Similarité	
Test de linéarité et de spécificité	STD1	STD1.1	0,807	50,77	0,3	98,2
		STD1.2	0,806			
		STD1.3	0,805			
		STD1.4	0,811			
		STD1.5	0,811			
		Moyenne	0,808			
	STD2	STD2.1	0,825	50,64	N/A	
		STD2.2	0,820			
		STD2.3	0,818			
		Moyenne	0,821			

Tableau 11 : Résultats du RSD et de similarité de test de précision intermédiaire (premier jour.)

	Standard	Absorbance	Pesée (mg)	RSD% (Voir annexe 2)	Similarité	
Test de précision intermédiaire	STD1	STD1.1	0,805	50,08	0,5	99,1
		STD1.2	0,804			
		STD1.3	0,804			
		STD1.4	0,814			
		STD1.5	0,814			
		Moyenne	0,808			
	STD2	STD2.1	0,822	50,42	N/A	
		STD2.2	0,821			
		STD2.3	0,821			
		Moyenne	0,821			

Chapitre II : Résultats et discussion

Tableau 12 : Résultats du RSD et de similarité des tests de filtration et de précision intermédiaire (deuxième jour).

	Standard		Absorbance	Pesée (mg)	RSD (Voir annexe 2)	Similarité
Test de filtration et précision intermédiaire	STD1	STD1.1	0,811	50,18	0,4	99,1
		STD1.2	0,803			
		STD1.3	0,804			
		STD1.4	0,816			
		STD1.5	0,819			
		Moyenne	0,809			
	STD2	STD2.1	0,808	50,07	N/A	
		STD2.2	0,807			
		STD2.3	0,808			
Moyenne		0,808				

Discussion

Le facteur de similarité indique que les valeurs se situent dans l'intervalle de 98% à 102%. Ces pourcentages élevés indiquent une très forte similarité entre les résultats obtenus.

Quant au test de répétabilité de l'équipement, les résultats obtenus indiquent une variabilité inférieure à 2%. Cela indique que les mesures effectuées sur des échantillons identiques dans des conditions similaires ont une faible variation.

II. Test de filtration

Les tableaux 13 et 14 représentent les résultats obtenus du test de filtration.

Tableau 13 : Résultat du test de filtration sur les échantillons filtré pour les comprimés de 500mg.

Dose	N° de cp	Abs pour échantillon filtré	Taux D% (filtré)	Abs pour échantillon (non filtré)	Taux D% (non filtré)	Différence (%) (voir annexe 3)
500mg	1	0,7924	97,7	0,7871	97,2	0,2
	2	0,7887	97,3	0,7962	98,3	0,7
	3	0,7959	98,2	0,78.75	97,2	0,4
	4	0,8074	99,6	0,8107	100,1	0,8
	5	0,7866	97,0	0,7847	96,9	0,7
	6	0,8192	101,1	0,8186	101,1	0,9

Chapitre II : Résultats et discussion

Tableau 14 : Résultat du test de filtration sur les échantillons filtré pour les comprimés de 1000mg

Dose	N° de cp	Abs pour échantillon filtré	Taux D% (filtré)	Abs pour échantillon non filtré	Taux D% (Non filtré)	Différence (%)
1000mg	1	0,8005	99,6	0,7990	99,4	0,5
	2	0,8028	99,9	0,7970	99,1	1,0
	3	0,8115	101,0	0,8081	100,5	1,0
	4	0,8014	99,7	0,8076	100,5	0,5
	5	0,8165	101,6	0,8222	102,3	0,1
	6	0,7964	99,1	0,7890	98,2	0,1

Discussion

- ✚ Les résultats obtenus avec les comprimés de 500mg indiquent une différence de 0,2 à 0,9 entre les mesures filtrées et non filtrées.
- ✚ Pour les comprimés de 1000mg, les résultats indiquent une différence de 0,5 à 1,0 entre les mesures filtrées et non filtrées.

Selon les résultats obtenus, il y a moins de 2% de différence entre les échantillons filtrées et non filtrées. Par conséquent, on conclut que l'utilisation d'un filtre n'est pas nécessaire pour cette méthode.

II. Test de spécificité

Une lecture d'absorbance à 233 nm a été effectuée afin de déterminer l'interférence du placebo, révélant les résultats dans le tableau suivant :

Chapitre II : Résultats et discussion

Résultat 15 : Résultat du test de spécificité sur le placebo. (Voir annexe 4)

Absorbance des standard 1		Absorbance du placebo	Concentration de standard (Annexe 2) (mg/ml)	Volume du milieu (ml)	Ligation sur l'étiquette (mg)	Interférence (%) (Annexe 4)
STD1.1	0,812	0,0310	0,01013	1000	1000	0,039
STD1.2	0,812					
STD1.3	0,812					
STD1.4	0,814					
STD1.5	0,813					
Moyenne	0,812					

Discussion

✚ Le coefficient d'interférence (I) obtenu dans le test de spécificité est de 0,039%. Ce dernier est largement inférieur à 2%.

Ceci prouve qu'il n'y a aucune interférence des excipients avec le principe actif metformine HCl. On en conclue alors que la méthode est spécifique.

IV. Test de linéarité

Les résultats obtenus en pourcentage de PA libéré à différentes concentrations mesurées par absorption à 233 nm sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16 : Pourcentage de PA libéré à différentes concentrations mesuré par absorption à 233 nm.

Concentration	% PA libéré	Abs (233nm)	Moyenne des absorbances
3	30	0,238	0,584
4,8	48	0,382	
7,2	72	0,564	
9,6	96	0,771	
12	120	0,967	

En utilisant les résultats du tableau précédent, il est possible de tracer graphiquement une droite de régression linéaire pour la gamme de concentrations du principe actif metformine

Chapitre II : Résultats et discussion

HCl. Cette droite représente la variation des absorbances en fonction des différentes valeurs de concentration des échantillons (voir la figure 17 ci-dessous).

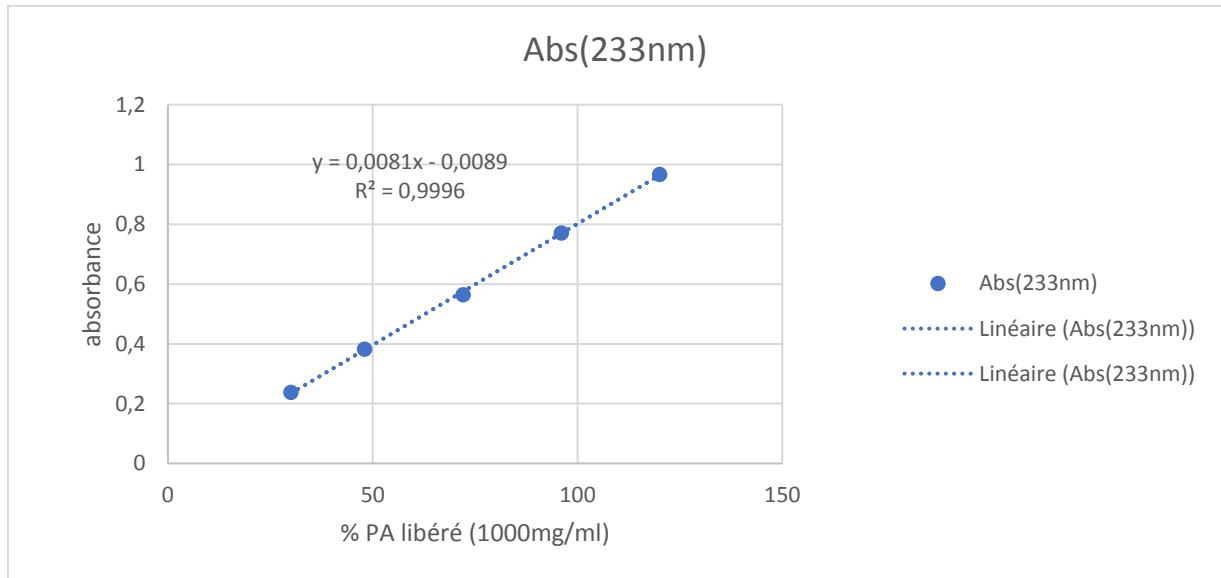


Figure 17 : Droite d'étalonnage du principe actif metformine HCl.

Discussion

- ✚ En examinant le graphe obtenu, on observe une relation linéaire. Ces résultats indiquent que l'absorbance est proportionnelle à la concentration, ce qui suggère une cinétique de libération progressive du principe actif.
- ✚ Le coefficient de corrélation (R^2) de linéarité du standard Metformine HCl est de 0,999. Le test de la linéarité est conforme aux critères préétablis. La méthode est donc jugée linéaire.

V. Précisions intermédiaire

Les taux de dissolution des comprimés de 500 et 1000 mg obtenus lors des deux différents jours sont répertoriés dans le tableau 17.

Chapitre II : Résultats et discussion

Tableau 17 : Résultat de la différence (%) de test de précisions intermédiaire en deux jours différents

Dose (mg)	Jour	Analyste	Équipement	N° de cp	Taux de dissolution % (annexe 5)	Moyenne (%)	Moyenne de 2 jours (%)	% différence (Annexe 6)
500	1	A	1	1	100,6	99,2	98,9	0,7
				2	100,7			
				3	97,3			
				4	99,0			
				5	100,8			
				6	97,0			
	2	B	2	1	97,7	98,5		
				2	97,3			
				3	98,2			
				4	99,6			
				5	97,0			
				6	101,0			
1000	1	A	1	1	97,8	99,1	99,6	1
				2	98,8			
				3	99,1			
				4	99,7			
				5	98,9			
				6	100,3			
	2	B	2	1	99,6	100,1		
				2	99,9			
				3	101,0			
				4	99,7			
				5	101,6			
				6	99,1			

Discussion

- ✚ Les résultats indiquent que les taux de dissolution des échantillons examinés varient entre 99,2% et 98,5% pour la dose de 500 mg, et entre 99,1% et 100,1% pour la dose de 1000 mg.
- ✚ La différence observée entre les deux jours avec deux équipements différents et deux analystes différents est inférieure à 5%.

Ces résultats suggèrent que les échantillons se dissolvent de manière similaire et conforme aux normes.



Conclusion

Conclusion

L'objectif de cette étude a été de vérifier une méthode de dissolution de la Metformine HCl, dans les comprimés dits gastro-intestinaux de 500mg, 850mg et 1000mg par spectrophotométrie Ultra-Violet. Pour atteindre cet objectif, cette méthode a été validée selon la monographie USP (United States Pharmacopée.).

Les analyses de validation ont été réalisées sur le produit fini Novoformine® dans le laboratoire de contrôle qualité de l'industrie pharmaceutique Novo Nordisk. Des tests de filtration, de linéarité et de spécificité, suivis d'un test de précision intermédiaire ont été effectués pour valider la méthode. Ces derniers ont abouti à des résultats très satisfaisants vis-à-vis des objectifs préétablis.

L'évaluation des critères de validation analytique de la méthode a démontré :

- La spécificité de la méthode avec absence d'interférence entre l'excipients placebo et Metformine HCl ;
- La linéarité de la méthode dans un intervalle de concentration de 30% à 120% indique que la quantité de PA libérée augmente progressivement avec la concentration, ce qui suggère une cinétique de libération progressive avec des coefficients de corrélation satisfaisants de 0,9996 (linéarité de la Metformine HCl). Le test statistique prévu pour l'étude de la linéarité est conforme aux critères préétablis. La méthode est donc jugée linéaire.
- Les résultats du test de filtration indiquent qu'il y a une différence inférieure à 2% entre les données filtrées et non filtrées. Par conséquent, nous en déduisons que l'utilisation d'un filtre n'est pas nécessaire.
- Un test de précision intermédiaire a été effectué pour évaluer la fiabilité et la cohérence. La différence observée entre les deux jours dans deux équipements différents et par deux analystes est inférieure à 5%. Ces résultats suggèrent que les échantillons se dissolvent de manière similaire et conforme aux normes Cela permet de s'assurer que les mesures effectuées sont fiables et que les variations attendus n'affectent pas la fiabilité des résultats obtenues.

De ce fait cette méthode peut être d'utilisée dans le test de routine.

Références

- [1]. Flory, J., & Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. *Jama*, 321(19), 1926-1927.
- [2]. Foretz, M., Hébrard, S., Leclerc, J., & Viollet, B. (2008). O31 Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Diabetes & Metabolism*, 34, H19.
- [3]. Moumou, F., & Braik, N. (2018). Mise au point et validation d'une méthode de dosage simultané de deux antidiabétiques oraux : Metformine et Sitagliptine par HPLC. Application du protocole SFSTP 2006 (Doctoral dissertation, UMMTO).
- [4]. Wentling, G. (2017). Glucophage® (metformin hydrochloride), the wonder drug: a biguanide class treatment of type 2 diabetes. *Monarch Rev.*, 4, 112-128.
- [5]. Pharmacopée européenne.
- [6]. Wilcock, C., & Bailey, C. J. (1994). Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*, 24(1), 49-57.
- [7]. Jonker, J. W., Wagenaar, E., & Mol, C. A. A. M. (2001). Buitelaar M, Koepsell H, Smit JW, Schinkel AH. Reduced Hepatic Uptake and Intestinal Excretion of Organic Cations in Mice with a Targeted Disruption of the Organic Cation Transporter 1 (Oct1 [Slc22a1]). *Gene. Mol. Cell. Biol*, 21, 5471-5477.
- [8]. Hundal, R. S., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., ... & Shulman, G. I. (2000). Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49(12), 2063-2069.
- [9]. Foretz, M., & Viollet, B. (2011). Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *Journal of Hepatology*, 54(4), 827-9.
- [10]. Rinaldi, D. (2012). La metformine, une vieille molécule pleine d'espoir (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [11]. Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 143-156.
- [12]. STEVENS Alexandre, l'année 2018. Thèse doctorat sur l'étude descriptive de la sévérité des intoxications à la metformine au Centre Antipoison d'Angers
- [13]. Priva-METFORMIN, P. MONOGRAPHIE DE PRODUIT.
- [14]. <https://pharmacomedicale.org/>
- [15]. Wakim, J., Khoury, E., & Décosterd, D. (2013). Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? *Rev Med Suisse*, 9, 1473-7.

- [16]. Aiache, J. M., Aiache, S., & Renoux, R. (2001). *Initiation à la connaissance du médicament*. Masson.
- [17]. Siepman, J., & Siepman, F. J. I. J. O. P. (2013). Mathematical modeling of drug dissolution. *International journal of pharmaceutics*, 453(1), 12-24.
- [18]. Daou, M., & Chebbi, F. (2016). Contrôle de qualité des comprimés cas d'un générique et d'un princeps de Captopril/Hydrochlorothiazide 50 mg-25mg (Doctoral dissertation, université de bouira).
- [19]. Alain le Hir. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8e édition. Paris : Elsevier Masson S.A.S, 2006. 137 p.
- [20]. Paradkar A., (2008). *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* ;3ème édition. P :8-6.
- [21]. Troy, D. B. (2005). Remington: The science and practice of pharmacy.
- [22]. Le Hir, A., Chaumeil, J. C., Brossard, D., Charrueau, C., & Crauste-Manciet, S. (2009). *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier, Masson.
- [23]. Allo, O., & Dalmaso, B. P. (2005). Pharmacie Galénique BP (2ème édn).
- [24]. Lamalmi F., Draoui M., Benramdane L., Cherrah Y., Idrissi M OB., Zahidi A, Imbenotte M., (2004). Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sous-gel. *Biologie et santé*, 4 (2) :P : 1-16.
- [25]. Tall ML., (2006) Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de metformine A propos de 7 spécialités. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, n°10.
- [26]. Tamazirt, B. (2017). Mise au point et validation d'une méthode de dosage du Diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC, en vue d'une étude du profil de dissolution.
- [27]. Kemel, K., & Kaci, C. (2017). Validation analytique d'une méthode de dosage de Dompéridone par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV et application au profil de dissolution comparatif du médicament générique Périidum comprimés 10 mg et le princeps Motilium (Doctoral dissertation, UMMTO).
- [28]. Berberan-Santos M.N. 1990 - Beer's Law Revisited - *J. Chem. Ed.*, 67, p. 757-759.
- [29]. Kemel, K., & Kaci, C. (2017). Validation analytique d'une méthode de dosage de Dompéridone par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV et application au profil de dissolution comparatif du médicament générique Peridium comprimés 10 mg et le princeps Motilium (Doctoral dissertation, UMMTO)

- [30]. Documents de docteur Derridj. F Cours de méthodes spectroscopique d'analyse. Université Mouloud Mammeri. Tizi Ouzou.
- [31]. Bakhouch.P. M. Techniques spectroscopiques d'analyse : Spectroscopies IR, UV-Vis et spectrométrie de Masse.
- [32]. Boukemara, L., & Boukhalfa, C. (2009). Etude de l'adsorption des ions phosphate sur des oxy-hydroxydes. Cas de l'hydroxyde de fer.
- [33]. Benali Khadidja, F. R. (2016). Etude comparative de l'activité biologique de la caféine et de la théobromine.
- [34]. Rouesac. F, Roussac. A.2004.Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes.6e Ed. Paris : DUNOD. P 158/160.
- [35]. Pasquali J. Plan d'assurance qualité (PAQ) : un outil de partenariat. 1998
- [36]. Roda J-M. Peut-on confondre la qualité et l'excellence des produits forestiers ? 2000.
- [37]. Aubreton R. Contribution à l'optimisation des méthodologies. La validation analytique et ses limites : pré-requis, exigences, méthodes, application. : Université de Limoges ; 2000.
- [38]. ISO N. CEI 17025, Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. 2005
- [39]. Guideline IHT. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1). 2005;1(20):05.
- [40]. Junior, V. R. A., Gómez-Ríos, G. A., Tascon, M., Queiroz, M. E. C., & Pawliszyn, J. (2019). Analysis of endocannabinoids in plasma samples by biocompatible solid-phase microextraction devices coupled to mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 1091, 135-145.
- [41]. Pectrometry. *Analytica chimica acta*. 2019 ;1091 :135-45.
- [42]. Santé OMS [Available from : <http://www.intox.org/databank/documents/supplem/supp/sup2f.htm> consulté le 10 mai 2023.
- [43]. Hubert, P., Nguyen-Huu, J. J., Boulanger, B., Chapuzet, E., Chiap, P., Cohen, N., ... & Valat, L. (2003). Validation des procédures analytiques quantitatives, harmonisation des démarches. *STP Pharma Pratiques*, 13(3).
- [44]. Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids-Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*. Elsevier.
- [45]. Guideline on bioanalytical method validation. EMA European Medicines Agency. 2011.
- [46]. ICH Q2 (R1): validation of analytical procedures: test and methodology.

Annexe 1

- Calcul du RSD

Pour le test de linéarité et spécificité

Le calcul du RSD s'est fait à partir du calcul de la variance et l'écart type selon la loi

suivante :
$$\text{Ecart type} = \sqrt{\frac{\sum (y - y_{\text{moyen}})^2}{n-1}}$$

Variance = $\sqrt{\text{Ecart type}}$

RSD = variance \times 100

Avec

- **N** : nombre de lecture d'absorbance du standard 1.
- **Y_i** : absorbance du standard 1.
- **Y_{moy}** : moyenne des absorbances du standard 1.

Tableau 1 : résultats du RSD pour le test de linéarité et spécificité.

Standard	Absorbance	(y _i -y _{moy})	(y _i -y _{moy}) ²	N-1	Variance	Ecart type	RSD(%)
STD1.1	0,807	-0,001	0,000001	4	0,000008	0,003	0,2
STD1.2	0,806	-0,002	0,000004				
STD1.3	0,805	-0,003	0,000009				
STD1.4	0,811	0,003	0,000009				
STD1.5	0,811	0,003	0,000009				
Moyenne	0,808	/	0,000032				

Tableau 2 : résultats du RSD pour le test de précision intermédiaire le 1^{er} jour.

Standard	Absorbance	(y _i -y _{moy})	(y _i -y _{moy}) ²	N-1	Variance	Ecart type	RSD (%)
STD1.1	0,805	-0,0032	0,000010	4	0,00003	0,0005	0,4
STD1.2	0,804	-0,0042	0,000004				
STD1.3	0,804	-0,0042	0,000001				
STD1.4	0,814	0,0058	0,000003				
STD1.5	0,814	0,0058	0,000003				
Moyenne	0,808	/	0,000012				

Tableau 3 : résultats du RSD pour le test de filtration et précision intermédiaire de 2^{ème} jour.

Standard	Absorbance	(y _i -y _{moy})	(y _i -y _{moy}) ²	N-1	Variance	Ecart type	RSD(%)
STD1.1	0,811	0,002	0,000004	4	0,000016	0,004	0,4
STD1.2	0,811	0,002	0,000004				
STD1.3	0,812	0,003	0,000009				
STD1.4	0,814	0,005	0,000025				
STD1.5	0,814	0,005	0,000025				
Moyenne	0,809	/	0,000067				

Annexe 2

Test de filtration

- Un exemple de calcul de différence (%) pour un comprimé à 1000mg

$$\text{Différence \%} = \left| \frac{D_u - D_f}{D_u} \right| \times 100$$

$$\text{Différence \%} = \left| \frac{99.6 - 99.4}{99.6} \right| \times 100$$

Donc on obtient :

$$\text{Différence} = 0,5$$

- Un exemple de calcul de différence (%) pour un comprimé à 500mg

$$\text{Différence} = \left| \frac{D_u - D_f}{D_u} \right| \times 100$$

$$\text{Différence} = \left| \frac{97.7 - 97.2}{97.7} \right| \times 100$$

Et on obtient :

$$\text{Différence} = 0,2$$

Annexe 3

Test de spécificité

Calcul de l'interférence

Tableau 4 : Absorbances du standard mère 1.

Échantillon	Absorbance
STD1, 1	0,812
STD1, 2	0,812
STD1, 3	0,812
STD1, 4	0,814
STD1, 5	0,813
Moyenne	0,812

• Calcul l'interférence pour le placebo

Le calcul l'interférence (I) s'est fait selon la loi suivante :

$$I = \frac{A_p.C_s.V}{A_s.L} \times 100$$

Annexes

$$C_{STD} = \frac{W_{std.P}}{V_{sss.100\%}} \times DF$$

Poids du standard 1 = 50.772mg et facteur de dilution

DF=1/100.

Pureté : 99,8% donc P=0,998 et volume de fiole = 50ml.

Après calcul, nous aurons :

$C_{std} = 0,01013 \text{ mg/ml}$ et $C_{std} = 10,13 \mu\text{g/ml}$

$A_p = 0,0310$ et $A_s = 0,812$

Pour l'interférence on a : volume de milieu = 1000ml $\longrightarrow I = \frac{A_p.C_s.V}{A_s.L} \times 100$

$L = 1000 \text{ mg}$

Donc on obtient :

$$I = \frac{0,0310 \times 0,01013 \times 1000}{0,812 \times 1000} \times 100 \quad \quad \quad \mathbf{I = 0,039\%}$$

Annexe 4

Précision intermédiaire

Calcul de % de dissolution d'un comprimé

Tableau 5 : Absorbances de chaque comprimé du 1^{er} jour de test précision intermédiaire et 2^{eme} jour de test.

N° de cp	Absorbance 500mg pour 1 ^{er} jour	Absorbance 500mg pour le 2 ^{eme} jour	Absorbance 1000mg pour 1 ^{er} jour	Absorbance 1000mg pour le 2 ^{eme} jour
1	0,814	0,792	0,790	0,801
2	0,815	0,789	0,798	0,803
3	0,788	0,796	0,800	0,811
4	0,801	0,808	0,805	0,801
5	0,816	0,786	0,799	0,817
6	0,785	0,819	0,810	0,796

- Exemple de calcul pour le comprimé à 1000 mg

On calcule la concentration du standard comme suit :

$$C_{STD} = \frac{W_{std.P}}{V_{sss.100\%}} \times DF$$

$$C_{STD} = \frac{50,082 \times 99,7}{50 \times 100} \times 1/100 \quad \quad \quad \mathbf{C_{STD} = 1,001}$$

Annexes

Puis on calcule la concentration d'échantillons (comprimé 1) comme suit :

$$C_{sa} = \frac{A_{sa} \cdot C_{std} \cdot V_{sa}}{A_{std} \cdot P_{sa}}$$
$$C_{sa} = \frac{0.790 \times 1.001 \times 100}{0.808 \times 1}$$
$$C_{sa} = 97,87$$

Enfin on calcule le % de dissolution du comprimé 1 comme suit :

$$\text{Libéré} = \frac{C_{sa} \cdot V_{diss}}{T_s} \times 100\%$$
$$\text{Libéré} = \frac{97.87 \times 1000}{1000} \times 100\%$$
$$\text{Libéré}\% = 97,87$$

- Exemple de calcul pour un comprimé à 500 mg

Pour cela, on suit les memes étapes que celles décrites précédemment dans le cas de 1000mg.

Les résultats obtenus sont :

$$C_{STD} = 1,001$$

$$C_{sa} = 50,29$$

$$\text{Libéré}\% = 100,6$$

Annexe 5

Calcul de la différence en %

$$\% \text{Différence} = \frac{|Moy_{jour1} - Moy_{jour2}|}{Moy(jour1 \text{ et } jour2)} \times 100$$

Moyjour1 : moyenne du taux de dissolution de la metformine exprimée en pourcentage.

Moyjour2 : moyenne du taux de dissolution de la metformine exprimée en pourcentage.

Moy(jour1 à jour2) : une moyenne différente de la quantité de metformine dissoute sur les deux jours.

➤ Pour 1000 mg

$$\% \text{Différence} = \frac{|99.1 - 100.1|}{0.5} \times 100$$

$$\% \text{Différence} = 1$$

➤ Pour 500 mg

$$\% \text{Différence} = \frac{|99.2 - 98.5|}{0.35} \times 100$$

$$\% \text{Différence} = 0,71$$

Résumé

Cette étude a eu pour objectif de valider une méthode de dissolution de la Metformine HCl, antidiabétique oral utilisé dans le traitement du diabète de type 2 au sein du laboratoire pharmaceutique Novo Nordisk afin de garantir son efficacité et sa sécurité.

Afin d'évaluer la performance de la méthode de dissolution, plusieurs paramètres ont été pris en compte, notamment, la température, le choix du milieu de dissolution, la vitesse de rotation, le temps requis pour que la metformine se dissolve. Ces paramètres ont été mesurés et comparé aux critères prédéfinis de dissolution.

L'ensemble des résultats obtenus ont démontré que la méthode de dissolution utilisée est valide, précise et reproductible.

Mots clés : novoformine®, metformine, dissolution, validation.

Abstract

The aim of this study was to validate a method for dissolving metformin, an oral antidiabetic used in the treatment of type 2 diabetes at the Novo Nordisk pharmaceutical laboratory, in order to guarantee its efficacy and safety.

In order to evaluate the performance of the dissolution method, several parameters were taken into account, including temperature, choice of dissolution medium, rotation speed and time required for metformin to dissolve. These parameters were measured and compared with the predefined dissolution criteria.

All the results obtained demonstrated that the dissolution method used is valid, precise and reproducible.

Keywords : novoformine®, metformine, dissolution, validation.