

classique, sur un intervalle approprié, à l'aide par exemple, de solutions salines saturées à 25 °C telles que celles citées dans le tableau 2.9.39.-1.

Tableau 2.9.39.-1 – Solutions salines saturées normalisées

Solution saline saturée à 25 °C	HRE (pour cent)	A_w
Sulfate de potassium (K ₂ SO ₄)	97,3	0,973
Chlorure de baryum (BaCl ₂)	90,2	0,902
Chlorure de sodium (NaCl)	75,3	0,753
Nitrate de magnésium (Mg(NO ₃) ₂)	52,9	0,529
Chlorure de magnésium (MgCl ₂)	32,8	0,328
Chlorure de lithium (LiCl)	11,2	0,112



04/2017:20940

2.9.40. UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES⁽²⁸⁾

Pour que l'uniformité des préparations unidoses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Les préparations unidoses sont définies comme des formes pharmaceutiques contenant, par unité, une dose unique ou une fraction de dose d'une substance active. ◊ Sauf indication contraire, ◊ les spécifications d'uniformité des préparations unidoses ne s'appliquent pas aux solutions, suspensions, émulsions ou gels, conditionnés en récipients unidoses, qui sont appliqués par voie cutanée en vue d'une action locale. ◊ L'essai d'uniformité de teneur n'est pas exigé pour les préparations de polyvitamines, de monovitamines et d'oligo-éléments. ◊

L'uniformité d'une préparation unidose est définie comme le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active. Par conséquent, sauf indication contraire

dans la Pharmacopée, les exigences du présent chapitre s'appliquent individuellement à chacune des substances actives contenues dans la préparation unidose, lorsque celle-ci en contient plusieurs.

L'uniformité des préparations unidoses peut être démontrée par 2 méthodes : l'uniformité de teneur et la variation de masse (voir tableau 2.9.40.-1).

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses repose sur le dosage individuel de la (des) substance(s) active(s) dans un certain nombre d'unités, afin de déterminer si ces teneurs individuelles sont comprises dans les limites établies. Cette méthode peut être appliquée dans tous les cas.

L'essai de variation de masse est applicable aux formes pharmaceutiques suivantes :

(1) les solutions contenues dans des récipients unidoses ou des capsules à enveloppe molle ;

(2) les préparations solides (y compris poudres, granulés et préparations solides stériles) conditionnées en récipients unidoses et ne contenant pas de substances actives ou inactives ajoutées ;

(3) les préparations solides (y compris stériles) conditionnées en récipients unidoses et contenant ou non des substances actives ou inactives ajoutées, qui ont été préparées à partir de solutions vraies puis cryodesséchées dans le récipient final et dont l'étiquette spécifie qu'elles ont été ainsi préparées ;

(4) les capsules à enveloppe dure (gélules), les comprimés non enrobés et les comprimés pelliculés qui contiennent au moins 25 mg d'une substance active représentant au moins 25 pour cent en masse de la préparation unidose ou, dans le cas des gélules, du contenu de la gélule ; toutefois, l'uniformité des autres substances actives présentes en moindre proportion est démontrée par rapport aux exigences d'uniformité de teneur.

L'application de l'essai d'uniformité de teneur est exigée pour toutes les formes pharmaceutiques ne répondant pas aux conditions d'application de l'essai de variation de masse spécifiées ci-dessus. ♦ Cependant, pour les produits se situant au-dessous du seuil de 25 mg/25 pour cent, la vérification de l'uniformité peut être effectuée par l'essai de variation de masse plutôt que d'uniformité de teneur à la condition suivante : l'écart type relatif (ETR) de la concentration de la substance active dans la préparation unidose finale n'est pas supérieur à 2 pour cent, d'après les données obtenues lors de la validation du procédé et du développement, et sous réserve d'approbation de ce changement par l'autorité compétente. L'ETR de la concentration est l'ETR de la concentration par unité de prise (m/m ou m/V), qui est égale au résultat du dosage effectué sur chaque unité rapporté à la masse individuelle de l'unité. Voir la formule de calcul de l'ETR dans le tableau 2.9.40.-2. ♦

Tableau 2.9.40.-1. – Application aux différentes formes pharmaceutiques des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM)

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour cent	< 25 mg ou < 25 pour cent
Comprimés	non enrobés		VM	UT
	enrobés	pelliculés	VM	UT
		autres	UT	UT
Capsules	enveloppe dure		VM	UT
	enveloppe molle	suspensions, émulsions, gels	UT	UT
		solutions	VM	VM
Préparations solides en récipients unidoses	monocomposant		VM	VM
	multicomposants	solutions cryodesséchées dans le récipient final	VM	VM

(28) Ce chapitre a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation des pharmacopées.

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
		autres	UT	UT
Solutions contenues dans des récipients unidoses			VM	VM
Autres : formes pharmaceutiques non couvertes par les précédentes catégories, notamment mais non exclusivement les suppositoires, les dispositifs transdermiques et les préparations semi-solides appliquées par voie cutanée en vue d'une distribution systémique de la substance active			UT	UT

Tableau 2.9.40.-2.

Variable	Définition	Conditions	Valeur
\bar{X}	Moyenne des teneurs individuelles (x_1, x_2, \dots, x_n), exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette		
x_1, x_2, \dots, x_n	Teneur individuelle des unités examinées, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette		
n	Effectif de l'échantillon (nombre d'unités le constituant)		
k	Constante d'acceptabilité	Si $n = 10$, alors	2,4
		Si $n = 30$, alors	2,0
s	Ecart type de l'échantillon		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
ETR	Ecart type relatif		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (cas 1) A appliquer lorsque $T \leq 101,5$	Valeur de référence	Si $98,5$ pour cent $\leq \bar{X} \leq 101,5$ pour cent, alors	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5$ pour cent, alors	$M = 98,5$ pour cent (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101,5$ pour cent, alors	$M = 101,5$ pour cent (VA = $\bar{X} - 101,5 + ks$)
M (cas 2) A appliquer lorsque $T > 101,5$	Valeur de référence	Si $98,5$ pour cent $\leq \bar{X} \leq T$, alors	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5$ pour cent, alors	$M = 98,5$ pour cent (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > T$, alors	$M = T$ pour cent (VA = $\bar{X} - T + ks$)
Valeur d'acceptation (VA)			Formule générale : $ M - \bar{X} + ks$ Le mode de calcul est spécifié ci-dessus pour les différents cas.

Variable	Définition	Conditions	Valeur
$L1$	Valeur d'acceptation maximale autorisée		$L1 = 15,0$ sauf indication contraire
$L2$	Intervalle maximal autorisé pour l'écart des unités individuelles examinées par rapport à la valeur calculée de M	A la borne inférieure, aucun résultat individuel inférieur à $0,75 M$; à la borne supérieure, aucun résultat individuel supérieur à $1,25 M$ (sur la base d'une valeur de $25,0$ pour $L2$)	$L2 = 25,0$ sauf indication contraire
T	Teneur cible par unité de prise lors de la fabrication, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette. Sauf indication contraire, T est égal à 100 pour cent, ou T est la teneur cible par unité de prise, autorisée, du fabricant		

UNIFORMITÉ DE TENEUR

Prélevez au minimum 30 unités et procédez comme indiqué ci-après pour la forme pharmaceutique considérée. Si une procédure différente est utilisée pour le dosage de la préparation et l'essai d'uniformité de teneur, il peut être nécessaire d'établir un facteur de correction à appliquer aux résultats de ce dernier.

Formes solides. Dosez individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée. Calculez la valeur d'acceptation (voir tableau 2.9.40.-2).

Formes liquides ou semi-solides. Dosez individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée. Effectuez le dosage sur la quantité de produit, bien mélangé, qui est extraite d'un récipient individuel dans les conditions normales d'utilisation. Exprimez les résultats en termes de dose délivrée. Calculez la valeur d'acceptation (voir tableau 2.9.40.-2).

Calcul de la valeur d'acceptation

Calculez la valeur d'acceptation (VA) à l'aide de la formule :

$$|M - \bar{X}| + ks$$

dont les termes sont définis dans le tableau 2.9.40.-2.

VARIATION DE MASSE

Effectuez un dosage de la (des) substance(s) active(s) sur un échantillon représentatif du lot, par une méthode d'analyse appropriée. La valeur obtenue constitue le résultat A , exprimé en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette (voir Calcul de la valeur d'acceptation). La concentration (masse de substance active rapportée à la masse de l'unité) est supposée uniforme. Prélevez au minimum 30 unités de la préparation unidoses et procédez comme indiqué ci-après pour la forme pharmaceutique considérée.

Comprimés non enrobés ou pelliculés. Pesez individuellement 10 comprimés, de façon exacte. Calculez la teneur en substance active de chaque comprimé, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette, à partir de la masse individuelle des comprimés et du résultat du dosage. Calculez la valeur d'acceptation.

Capsules à enveloppe dure (gélules). Pesez individuellement 10 capsules, de façon exacte, en veillant à préserver l'identité de chaque capsule. Videz chaque capsule de son contenu par un moyen approprié. Pesez individuellement les enveloppes vides, de façon exacte et calculez la masse nette du contenu de chaque capsule en soustrayant la masse de l'enveloppe de la masse brute de la capsule. Calculez la teneur en substance active du contenu de chaque capsule à partir de la masse individuelle du contenu des capsules et du résultat du dosage. Calculez la valeur d'acceptation.

Capsules à enveloppe molle. Pesez individuellement 10 capsules intactes, de façon exacte, en veillant à préserver l'identité de chaque capsule. Ouvrez ensuite les capsules avec

un instrument approprié, propre et sec, de type ciseaux ou lame de rasoir, et videz-les de leur contenu en lavant avec un solvant approprié. Laissez le solvant retenu dans les enveloppes s'évaporer à température ambiante, pendant environ 30 min, en prenant les précautions nécessaires pour éviter toute perte ou absorption d'humidité. Pesez individuellement les enveloppes et calculez la masse nette du contenu. Calculez la teneur en substance active du contenu de chaque capsule à partir de la masse individuelle du contenu des capsules et du résultat du dosage. Calculez la valeur d'acceptation.

Formes solides autres que les comprimés et capsules.

Procédez comme indiqué pour les capsules à enveloppe dure, en traitant chaque unité comme décrit. Calculez la valeur d'acceptation.

Formes liquides \diamond ou semi-solides \diamond . Pesez individuellement, de façon exacte, la quantité de liquide ou de semi-solide extraite de 10 récipients dans les conditions normales d'utilisation. Si nécessaire, calculez le volume équivalent après avoir déterminé la masse volumique. Calculez la teneur en substance active du contenu de chaque récipient à partir de la masse individuelle du contenu des récipients et du résultat du dosage. Calculez la valeur d'acceptation.

Calcul de la valeur d'acceptation. Calculez la valeur d'acceptation (VA) comme indiqué dans l'essai d'uniformité de teneur, mais en remplaçant les teneurs individuelles des unités par les teneurs individuelles estimées, définies ci-après :

x_1, x_2, \dots, x_n = teneur individuelle estimée des unités examinées,

où

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$$

w_1, w_2, \dots, w_n = masse individuelle des unités examinées,

A = teneur en substance active, en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette, obtenue par une méthode d'analyse appropriée (dosage),

\bar{W} = moyenne des masses individuelles (w_1, w_2, \dots, w_n).

CRITÈRES

Sauf indication contraire, appliquez les critères suivants.

Formes solides, semi-solides et liquides. Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités examinées est inférieure ou égale à $L1$ pour cent. Si elle est supérieure à $L1$ pour cent, effectuez l'essai sur les 20 unités suivantes et calculez la valeur d'acceptation. Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation finale des 30 unités est inférieure ou égale à $L1$ pour cent et si aucune teneur individuelle par unité n'est inférieure à $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou supérieure à

$(1 + L2 \times 0,01)M$ dans le calcul de la valeur d'acceptation dans l'essai d'uniformité de teneur ou de variation de masse. Sauf indication contraire, $L1$ est égal à 15,0 et $L2$ à 25,0.



04/2012:20941

2.9.41. FRIABILITÉ DES GRANULÉS ET DES SPHÉROÏDES

Ce chapitre décrit 2 méthodes de détermination de la friabilité des granulés et des sphéroïdes utilisables au cours des études de développement. Il est cependant reconnu que plusieurs autres méthodes équivalentes peuvent être utilisées.

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des granulés et des sphéroïdes. La friabilité est définie comme une réduction de la masse des granulés ou des sphéroïdes ou la formation de fragments de granulés ou de sphéroïdes, survenant lorsque les granulés ou les sphéroïdes sont soumis à des sollicitations mécaniques durant la manipulation (chute, vibration, fluidisation, etc.). L'abrasion, la rupture ou la déformation sont des exemples de changements présentés par les granulés ou les sphéroïdes.

PROCÉDÉ A

Appareillage (appareil à lit fluidisé). L'appareil (voir figure 2.9.41.-1) se compose d'un tube de verre (A) de forme cylindrique, puis conique dans sa partie inférieure. Il est fermé à son extrémité supérieure par un tamis d'ouverture de maille de 500 μm ou tout autre tamis approprié servant de couvercle (B). L'extrémité conique est raccordée à un tube de verre en U (C), qu'il est possible de détacher pour sortir les granulés ou les sphéroïdes. Le tube en U est connecté à un raccord en T (D), dont l'une des entrées est reliée par un tube de silicone à un manomètre permettant de régler le débit de l'air comprimé (utilisez de l'air comprimé conforme aux exigences de teneur en eau de la monographie *Air médicinal* (1238)), et dont l'autre entrée est raccordée via un tube de silicone à un débitmètre à dérivation (E) (0,10-1,00 $\text{m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$).

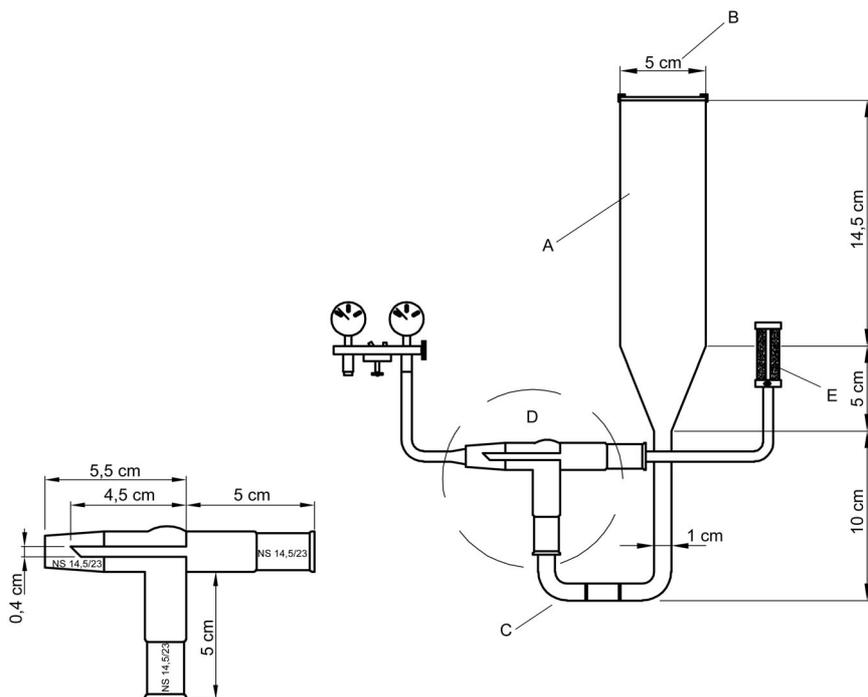


Figure 2.9.41.-1. – Appareil à lit fluidisé

Mode opératoire. Le mode opératoire suivant convient généralement. Éliminez les particules fines par tamisage (tamis ayant une ouverture de maille de 710 μm ou tout autre tamis approprié). Introduisez environ 8,0 g (m_1) de granulés ou de sphéroïdes dans le tube A. Fermez avec le couvercle B. Ajustez le débit d'air comprimé à 0,45 $\text{m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$. Au bout de 15 min, sortez les granulés ou les sphéroïdes de l'appareil en déconnectant le tube en U et pesez-les à nouveau (m_2). Examinez 3 échantillons et calculez la moyenne des valeurs obtenues. Il est recommandé de pulvériser un agent antistatique sur la paroi interne de l'appareil, toutes les 3 déterminations, afin d'empêcher la formation d'électricité statique.

Perte à la dessiccation. Sauf indication contraire, séchez à l'étuve à 105 °C. D'autres conditions de dessiccation décrites dans le chapitre général 2.2.32 peuvent également être utilisées.

Calcul

$$F = \frac{m_1 (100 - T_1) - m_2 (100 - T_2)}{m_1} \times 100$$

F = friabilité,

T_1 = perte à la dessiccation avant l'essai, en pour cent (moyenne de 2 déterminations),

T_2 = perte à la dessiccation après l'essai, en pour cent (moyenne de 2 déterminations),

m_1 = masse des granulés ou des sphéroïdes avant l'essai, en grammes,

m_2 = masse des granulés ou des sphéroïdes après l'essai, en grammes.

PROCÉDÉ B

Appareillage (appareil à oscillation). L'appareil (voir figure 2.9.41.-2) se compose d'un récipient de verre, dans lequel sont placés les granulés ou les sphéroïdes à examiner. Le récipient est soumis à des oscillations horizontales, dont la fréquence et la durée peuvent varier en continu. La fréquence peut être ajustée sur une échelle de 0-400 oscillations/min. La durée peut être réglée sur une valeur de 0-9999 s.

Mode opératoire. Le mode opératoire suivant convient généralement. Éliminez les particules fines par tamisage (tamis ayant une ouverture de maille de 355 μm ou tout autre tamis approprié). Dans le récipient de verre, pesez environ