

Après avoir connecté la balance, le solide poreux est placé dans le porte-échantillon et suspendu un peu au-dessus de la surface du liquide (voir figure 2.9.45.-3), à l'aide du mécanisme élévateur.

Le liquide est encore élevé jusqu'à ce qu'il entre juste en contact avec la base de l'échantillon poreux. On mesure alors la prise de masse, en fonction du temps, qui accompagne la montée du liquide dans le solide. Les données collectées peuvent être présentées sous la forme d'un graphique ou d'un tableau. L'appareil peut réaliser l'ensemble de la détermination de façon automatique.

#### PARAMÈTRES CRITIQUES

Une attention particulière doit être portée aux aspects suivants.

##### Propriétés de l'échantillon :

- teneur en eau,
- propriétés à l'état cristallin ou à l'état solide de l'échantillon (polymorphisme, type de solvate).

##### Préparation de l'échantillon :

- pour les mélanges, homogénéité du mélange,
- distribution granulométrique ; avant de procéder à l'essai, il est parfois recommandé de tamiser l'échantillon (par ex. sur un tamis de 250 µm),
- paramètres de compaction optimaux (quantité d'échantillon, nombre de chocs ou masse du piston),
- uniformité de l'état de compaction des différents échantillons de poudre,
- propreté du porte-échantillon ou, le cas échéant, du verre fritté (à nettoyer soigneusement),
- amélioration possible de l'uniformité des résultats grâce à l'utilisation d'un porte-échantillon en aluminium.

##### Liquide d'immersion :

- indication des spécifications du liquide d'immersion.

#### OPTION 1 (PROCÉDURE PARAMÉTRIQUE)

Prélevez un échantillon d'au moins 100 unités selon un plan d'échantillonnage prédéfini.

L'uniformité des préparations unidoses est évaluée par détermination de l'uniformité de teneur ou de la variation de masse, comme prescrit dans le tableau 2.9.40.-1. 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, mais en utilisant pour la constante  $k$  la valeur indiquée dans le tableau 2.9.47.-1 en fonction de l'effectif de l'échantillon.

#### CRITÈRES

Sauf indication contraire, appliquez les critères suivants.

Les exigences d'uniformité sont satisfaites si les 2 conditions suivantes sont remplies :

1. la valeur d'acceptation  $VA$  est inférieure ou égale à  $L1$ ,
2. dans le calcul de la valeur d'acceptation  $VA$  pour l'uniformité de teneur ou la variation de masse, le nombre d'unités individuelles non comprises dans l'intervalle  $(1 \pm L2 \times 0,01)M$  est inférieur ou égal à la valeur  $c2$  indiquée dans le tableau 2.9.47.-1 pour l'effectif d'échantillon  $n$ .

Sauf indication contraire,  $L1$  est égal à 15,0 et  $L2$  à 25,0.

Le tableau 2.9.47.-1 est à interpréter comme suit :

- pour un échantillon d'effectif  $n = 400$ , l'entrée  $n \geq 385$  donne  $k = 2,23$  et  $c2 = 3$ ,
- pour un échantillon d'effectif  $n = 450$ , l'entrée  $n \geq 407$  donne  $k = 2,24$  et  $c2 = 3$ ,
- pour un échantillon d'effectif  $n = 500$ , l'entrée  $n \geq 490$  donne  $k = 2,24$  et  $c2 = 4$ .

#### OPTION 2 (PROCÉDURE NON PARAMÉTRIQUE)

Prélevez un échantillon d'au moins 100 unités selon un plan d'échantillonnage prédéfini.

L'uniformité des préparations unidoses est évaluée par détermination de l'uniformité de teneur ou de la variation de masse, comme prescrit dans le tableau 2.9.40.-1. Déterminez la teneur individuelle ou la masse des unités et calculez les teneurs individuelles comme prescrit dans le chapitre général 2.9.40. Comptez le nombre d'unités individuelles de teneur non comprise dans l'intervalle  $(1 \pm L1 \times 0,01)T$ , et le nombre d'unités individuelles de teneur non comprise dans l'intervalle  $(1 \pm L2 \times 0,01)T$ . Déterminez si les valeurs obtenues sont conformes aux limites indiquées dans le tableau 2.9.47.-2.

#### CRITÈRES

Sauf indication contraire, appliquez les critères suivants.

Les exigences d'uniformité sont satisfaites si les 2 conditions suivantes sont remplies :

1. le nombre d'unités individuelles non comprises dans l'intervalle  $(1 \pm L1 \times 0,01)T$  est inférieur ou égal à  $c1$ ,
2. le nombre d'unités individuelles non comprises dans l'intervalle  $(1 \pm L2 \times 0,01)T$  est inférieur ou égal à  $c2$ ,

$c1$  et  $c2$  étant les valeurs indiquées dans le tableau 2.9.47.-2 pour l'effectif d'échantillon  $n$ . Sauf indication contraire,  $L1$  est égal à 15,0 et  $L2$  à 25,0.

Le tableau 2.9.47.-2 est à interpréter comme suit :

- pour un échantillon d'effectif  $n = 400$ , l'entrée  $n \geq 394$  donne  $c1 = 11$  et  $c2 = 3$ ,
- pour un échantillon d'effectif  $n = 450$ , l'entrée  $n \geq 434$  donne  $c1 = 12$  et  $c2 = 3$ ,
- pour un échantillon d'effectif  $n = 500$ , l'entrée  $n \geq 490$  donne  $c1 = 13$  et  $c2 = 4$ .

04/2013:20947  
corrigé 8.1



## 2.9.47. DÉMONSTRATION DE L'UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES À PARTIR D'ÉCHANTILLONS DE GRANDE TAILLE

*Cette procédure est destinée notamment, mais non exclusivement, à l'évaluation des médicaments dont le processus de fabrication fait intervenir une approche de type contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour Process Analytical Technology).*

Lorsque l'évaluation porte sur des échantillons de grande taille ( $n \geq 100$ ), la conformité aux exigences du chapitre 2.9.40.

Uniformité des préparations unidoses peut être démontrée par la procédure suivante.

Le présent chapitre n'est pas d'application obligatoire. Deux essais alternatifs y sont décrits (option 1 et option 2), et un médicament satisfaisant aux exigences de l'un ou l'autre de ces essais est considéré comme conforme au chapitre 2.9.40. Les 2 essais sont équivalents du point de vue de la démonstration de la conformité au chapitre 2.9.40.

Tableau 2.9.47.-1. – Constante d'acceptabilité ( $k$ ) et nombre acceptable d'unités non comprises dans l'intervalle  $(1 \pm L2 \times 0,01)M$  ( $= c2$ ) pour un effectif d'échantillon donné ( $n$ )

$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$	$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$	$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$	$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$	$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$	$n$ ( $\geq$ )	$k$	$c2$
100	2,15	0	804	2,26	7	2480	2,29	23	4366	2,30	41	6252	2,31	59	8243	2,31	78
105	2,16		905	2,27		2585	2,29	24	4471	2,30	42	6357	2,31	60	8347	2,31	79
120	2,17		908	2,27	8	2690	2,29	25	4576	2,30	43	6462	2,31	61	8452	2,31	80
139	2,18		1013	2,27	9	2794	2,29	26	4680	2,30	44	6566	2,31	62	8557	2,31	81
161	2,19		1118	2,27	10	2899	2,29	27	4785	2,30	45	6671	2,31	63	8662	2,31	82
176	2,19	1	1223	2,27	11	3004	2,29	28	4890	2,30	46	6776	2,31	64	8767	2,31	83
189	2,20		1276	2,28		29	3109	2,29	29	4995	2,30	47	6881	2,31	65	8871	2,31
224	2,21		1328	2,28	12	3171	2,30	30	5099	2,30	48	6985	2,31	66	8976	2,31	85
270	2,22		1432	2,28	13	3213	2,30	30	5204	2,30	49	7090	2,31	67	9081	2,31	86
280	2,22		2	1537	2,28	14	3318	2,30	31	5309	2,30	50	7195	2,31	68	9186	2,31
328	2,23	1642		2,28	15	3423	2,30	32	5414	2,30	51	7300	2,31	69	9290	2,31	88
385	2,23	3	1747	2,28	16	3528	2,30	33	5519	2,30	52	7404	2,31	70	9395	2,31	89
407	2,24		1851	2,28	17	3633	2,30	34	5623	2,30	53	7509	2,31	71	9500	2,31	90
490	2,24	4	1918	2,29		17	3737	2,30	35	5728	2,30	54	7614	2,31	72	9605	2,31
516	2,25		1956	2,29	18	3842	2,30	36	5833	2,30	55	7719	2,31	73	9710	2,31	92
594	2,25	5	2061	2,29	19	3947	2,30	37	5938	2,30	56	7824	2,31	74	9814	2,31	93
672	2,26		2166	2,29	20	4052	2,30	38	6042	2,30	57	7928	2,31	75	9919	2,31	94
699	2,26	6	2270	2,29	21	4156	2,30	39	6136	2,31		57	8033	2,31	76		
			2375	2,29	22	4261	2,30	40	6147	2,31	58	8138	2,31	77			

