

5.17. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX MÉTHODES D'ESSAI DES FORMES PHARMACEUTIQUES



01/2023:51701

5.17.1. RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'ESSAI DE DISSOLUTION

Ce chapitre général n'est pas obligatoire ; il fournit des informations sur l'essai de dissolution, sur les milieux de dissolution recommandés et sur l'expression des spécifications de dissolution des formes orales (voir le chapitre général 2.9.3. Essai de dissolution des formes solides). Ces informations sont reconnues comme étant des paramètres généralement acceptés dans le domaine de la dissolution.

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution de la ou des substances actives d'une forme pharmaceutique solide, les aspects suivants sont à spécifier :

- l'appareil à utiliser et, s'il s'agit de l'appareil à flux continu, le type de cellule à utiliser,
- la composition, le volume et la température du milieu de dissolution,
- la vitesse de rotation, ou le débit du milieu de dissolution,
- le mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume), ou les conditions de suivi en continu,
- la procédure analytique,
- les critères d'acceptation.

Le choix de l'appareil est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. L'emploi de l'appareil à flux continu peut être préférable lorsqu'un volume important de milieu de dissolution est requis pour réaliser les conditions d'immersion adéquates, ou lorsqu'un changement de pH est nécessaire.

CONDITIONS OPÉRATOIRES

Le fonctionnement des appareils à palette, à panier et à mouvement alternatif repose généralement sur le principe de l'application de conditions d'immersion telles que le produit déjà passé en solution n'entraîne pas de modification significative de la vitesse de dissolution du produit restant. Ces conditions sont normalement réalisées lorsque le volume du milieu de dissolution représente au moins 3-10 fois le volume de saturation.

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physicochimiques de la ou des substances actives et du ou des excipients, dans les limites des conditions auxquelles la forme pharmaceutique est susceptible d'être exposée après son administration. Ceci s'applique notamment au pH et à la force ionique du milieu de dissolution.

Le pH du milieu de dissolution est habituellement compris entre 1 et 8. Dans certains cas justifiés, un pH plus élevé peut être nécessaire. Pour les valeurs basses de pH dans la zone acide, on utilise normalement de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Les milieux de dissolution recommandés sont décrits ci-après.

L'utilisation d'eau comme milieu de dissolution n'est recommandée que lorsqu'il est établi que les variations de pH n'affectent pas les propriétés de dissolution.

Dans certains cas spécifiques et sous réserve de l'Autorité compétente, les milieux de dissolution peuvent contenir des enzymes, des tensioactifs ou d'autres substances inorganiques et organiques. Pour l'examen des préparations contenant des substances actives faiblement solubles dans les solutions aqueuses, une modification du milieu de dissolution peut être nécessaire. Il est alors recommandé d'utiliser un tensioactif à faible concentration ; l'emploi de solvants organiques est déconseillé.

La présence de gaz dissous dans le milieu de dissolution peut affecter les résultats de l'essai, en particulier dans le cas de l'appareil à flux continu, où une désaération du milieu est nécessaire pour éviter la formation de bulles dans la cellule. La méthode de désaération suivante peut être utilisée : chauffez le milieu à environ 41 °C, en agitant doucement, puis filtrez immédiatement sous vide sur un filtre de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm, en agitant énergiquement, et poursuivez l'agitation sous vide pendant environ 5 min.

D'autres techniques de désaération peuvent également être utilisées pour l'élimination des gaz dissous.

Pour les appareils à palette et à panier, le volume de milieu utilisé est normalement de 500 mL à 1000 mL, et la vitesse de rotation appliquée de 50 tr/min à 100 tr/min ; elle ne doit pas excéder 150 tr/min.

Pour l'appareil à flux continu, le débit est normalement ajusté à une valeur comprise entre 4 mL/min et 50 mL/min.

MILIEUX DE DISSOLUTION RECOMMANDÉS

Les milieux de dissolution suivants peuvent être utilisés.

Tableau 5.17.1.-1. – Exemples de milieux de dissolution

pH	Milieu de dissolution
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Tampon phosphate ou acétate
pH 5,5 et pH 5,8	Tampon phosphate ou acétate
pH 6,8	Tampon phosphate
pH 7,2 et pH 7,5	Tampon phosphate

La composition et le mode de préparation de ces milieux sont décrits ci-après.

Milieux à l'acide chlorhydrique

- *Acide chlorhydrique 0,2 M.*
- *Chlorure de sodium 0,2 M.* Dissolvez 11,69 g de *chlorure de sodium R* dans de l'eau R et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Pour préparer des milieux aux pH mentionnés dans le tableau 5.17.1.-2, mélangez 250,0 mL de chlorure de sodium 0,2 M et le volume indiqué d'*acide chlorhydrique 0,2 M*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'eau R.

Les milieux à l'acide chlorhydrique peuvent également être préparés avec du chlorure de potassium, au lieu du chlorure de sodium.

Tableau 5.17.1.-2. – Milieux à l'acide chlorhydrique

pH	HCl (mL)
1,2	425,0
1,3	336,0
1,4	266,0
1,5	207,0
1,6	162,0
1,7	130,0
1,8	102,0
1,9	81,0
2,0	65,0
2,1	51,0
2,2	39,0

Solutions tampons acétate

- *Acide acétique 2 M*. Prélevez 120,0 g d'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.
- *Solution tampon acétate pH 4,5*. Dissolvez 2,99 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 14,0 mL d'*acide acétique 2 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.
- *Solution tampon acétate pH 5,5*. Dissolvez 5,98 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 3,0 mL d'*acide acétique 2 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.
- *Solution tampon acétate pH 5,8*. Dissolvez 6,23 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 2,1 mL d'*acide acétique 2 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions tampons phosphate

Pour préparer des solutions tampons aux pH indiqués dans le tableau 5.17.1.-3, mélangez 250,0 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et le volume indiqué d'*hydroxyde de sodium 0,2 M*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Tableau 5.17.1.-3. – Solutions tampons phosphate

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8
NaOH (mL)	18,0	28,0	40,5	58,0	82,0	112,0
pH	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH (mL)	145,5	173,5	195,5	212,0	222,5	230,5

Autres solutions tampons phosphate

- *Solution tampon phosphate pH 4,5*. Dissolvez 13,61 g de *phosphate monopotassique R* dans 750 mL d'*eau R*; ajustez le pH, si nécessaire, avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ou de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.
- *Solution tampon phosphate pH 5,5 R*.
- *Solution tampon phosphate pH 6,8 R1*.
- *Solution tampon pH 7,2 R*.
- *Solution tampon phosphate pH 7,5 (0,33 M) R*.

Suc intestinal artificiel pH 6,8

Mélangez 77,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M*, 250,0 mL d'une solution contenant 6,8 g de *phosphate monopotassique R*, et 500 mL d'*eau R*. Ajoutez 10,0 g de *poudre de pancréas R*,

mélangez et ajustez le pH si nécessaire. Complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Suc gastrique artificiel

Dissolvez 2,0 g de *chlorure de sodium R* et 3,2 g de *poudre de pepsine R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 80 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. La poudre de pepsine peut être omise si nécessaire.

Accroissement du pH

Dans le cas des essais effectués à pH croissant, l'une des séquences suivantes peut être utilisée :

Temps (h)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7
pH	1,0							
pH	1,2	6,8						
pH	1,2	2,5	4,5	7,0		7,5		
pH	1,5	4,5			7,2			

Différentes méthodes sont possibles pour obtenir ces variations de pH :

- remplacement d'une solution tampon par une autre (substitution globale),
- prélèvements successifs de la moitié du milieu (substitution au 1/2) pour la remplacer par une solution tampon de pH plus élevé : le pH initial est de 1,2 et la seconde solution employée est la solution tampon phosphate pH 7,5,
- addition comme décrit ci-après, à une solution initiale de pH 1,5, d'une dose d'un mélange en poudre contenant du *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* et de l'*acétate de sodium anhydre R*, de façon à obtenir un pH de 4,5, puis d'une seconde dose de façon à obtenir un pH de 7,2 :
 - *solution chlorhydrique pH 1,5* : dissolvez 2 g de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 31,6 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* ;
 - *solution tampon pH 4,5* : mélangez 2,28 g de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* et 1,77 g d'*acétate de sodium anhydre R* ; dissolvez ce mélange dans la solution chlorhydrique pH 1,5 décrite ci-dessus ;
 - *solution tampon pH 7,2* : mélangez 2,28 g de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* et 1,77 g d'*acétate de sodium anhydre R* ; dissolvez ce mélange dans la solution tampon pH 4,5 décrite ci-dessus.

Pour opérer sous gradient continu de pH, il est possible d'utiliser la cellule à flux continu.

QUALIFICATION ET VALIDATION

En raison de la nature de la procédure analytique, la qualité par la conception des équipements utilisés pour les essais de dissolution *in vitro* est un aspect important de leur qualification. Toute perturbation d'origine mécanique, telle que des vibrations ou une agitation indésirable, est à éviter.

La qualification de l'équipement utilisé doit prendre en compte les dimensions et tolérances de l'appareil. Les paramètres d'essai critiques, comme la température et le volume du milieu de dissolution, la vitesse de rotation ou le débit de liquide, les prises d'essai et les procédures de prélèvement doivent faire l'objet de contrôles périodiques lors des périodes d'utilisation.

On peut contrôler les performances de l'équipement en réalisant l'essai sur un produit de référence sensible aux variations des conditions hydrodynamiques. Ces contrôles peuvent être effectués de façon périodique ou en continu, pour comparaison avec les résultats obtenus par d'autres laboratoires.

Au cours des essais, une inspection et une observation critiques sont nécessaires. Cette approche est particulièrement importante pour expliquer d'éventuels résultats aberrants.

La validation des systèmes automatisés, qu'elle porte sur la partie échantillonnage et analyse ou qu'elle concerne également la préparation des milieux de dissolution et la réalisation de l'essai, doit porter sur l'exactitude, sur la fidélité et sur l'élimination des risques de contamination au cours des procédures de dilution, de transfert, de nettoyage et de préparation des échantillons ou solvants.

EXPRESSION DES SPÉCIFICATIONS DE DISSOLUTION DES FORMES ORALES

Une spécification de dissolution est exprimée en termes de quantité Q de substance active qui se dissout dans un intervalle de temps spécifié, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

Formes à libération immédiate

Dans la plupart des cas, dans des conditions opératoires raisonnables et justifiées, les critères d'acceptation au niveau S_1 correspondent à une quantité de substance active libérée d'au moins 80 pour cent, dans un intervalle de temps défini, généralement 45 min ou moins. Ceci correspond à une valeur de Q de 75 pour cent, dans la mesure où le tableau 2.9.3.-1 indique pour le niveau S_1 que les valeurs individuelles obtenues avec chacune des 6 unités examinées ne sont pas inférieures à $Q + 5$ pour cent, c'est-à-dire pas inférieures à 80 pour cent.

Un critère d'acceptation à un seul point est généralement suffisant pour démontrer que la majorité de la substance active a été libérée, bien qu'il puisse être nécessaire, dans certaines circonstances, de réaliser un essai à d'autres intervalles de temps afin de démontrer que la dissolution est satisfaisante.

Formes à libération prolongée

Pour les formes à libération prolongée, les critères d'acceptation de l'essai de dissolution comportent normalement au moins 3 points. Le 1^{er} point vise à éviter une libération trop rapide de la substance active (« dose dumping ») ; le temps choisi correspond donc, en règle générale, à un taux de dissolution de 20 pour cent à 30 pour cent. Le 2^e point définit le profil de dissolution et correspond, par conséquent, à un taux de libération d'environ 50 pour cent. Le dernier point sert à vérifier que la libération de la substance est presque totale, c'est-à-dire, selon l'acceptation la plus courante, supérieure à 80 pour cent.

Formes à libération retardée

Selon leur formulation, les formes à libération retardée peuvent libérer la ou les substances actives de façon fractionnée ou en totalité lorsqu'elles sont contrôlées dans des milieux de dissolution différents (par exemple dans des conditions de pH croissant). Les spécifications de dissolution sont donc à établir au cas par cas.

Les formes gastrorésistantes requièrent au minimum des spécifications à 2 points dans le cas d'un essai séquentiel, et 2 spécifications différentes dans le cas d'un essai en parallèle. Dans un essai séquentiel, le 1^{er} point représente une limite supérieure et correspond à une exposition de 1 h ou 2 h en milieu acide, le 2^e point à un temps de séjour prédéfini dans une solution tampon appropriée (de préférence de pH 6,8).

Dans la plupart des cas, les critères d'acceptation au niveau B_1 correspondent à une quantité de substance active libérée d'au moins 80 pour cent. Ceci correspond à une valeur de Q de 75 pour cent, dans la mesure où le tableau 2.9.3.-4 indique pour le niveau B_1 que les valeurs individuelles obtenues avec chacune des 6 unités examinées ne sont pas inférieures à $Q + 5$ pour cent, c'est-à-dire pas inférieures à 80 pour cent.



5.17.2. RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'ESSAI DE CONTAMINATION PARTICULAIRE : PARTICULES VISIBLES

Ce chapitre général n'est pas d'application obligatoire. Il fournit des informations sur l'essai des particules visibles pour les préparations liquides dont les monographies renvoient au chapitre général 2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles. Ces informations reflètent les approches en vigueur en matière d'inspection visuelle et de contrôle des particules visibles dans les médicaments. Ce chapitre n'a pas pour objectif de traiter des exigences relevant des bonnes pratiques de fabrication, mais s'applique conjointement à ces exigences.

INTRODUCTION

La contamination particulaire des préparations liquides est la présence non intentionnelle, dans ces préparations, de substances non dissoutes, mobiles, autres que des bulles de gaz. Cette contamination peut provenir de sources diverses et, quel qu'en soit le type, doit être réduite autant que possible. Le niveau de contamination particulaire des préparations doit être contrôlé. Selon la taille des particules, la contamination particulaire peut être visible ou non visible. Dans certains produits tels que les préparations parentérales, la présence de particules visibles est considérée comme un problème de sécurité potentiel bien qu'il n'y ait peu de preuves directes issues d'études cliniques ; il convient donc de la limiter autant que possible dans toute préparation parentérale à usage humain ou vétérinaire. Les particules visibles étant, a priori, hétérogènes et non uniformément distribuées au sein d'un lot donné, il est important d'utiliser des échantillons suffisamment grands. La présence de telles particules, bien qu'en général aléatoire, peut cependant être la manifestation d'un problème systématique ; elle doit par conséquent donner lieu à une évaluation et des mesures appropriées doivent être prises pour éliminer les éventuelles sources de contamination particulaire et/ou pour agir sur la formulation, l'emballage primaire ou le procédé de fabrication, selon le cas.

L'origine des particules peut être extrinsèque (environnement, équipement, emballage primaire, personnel) ou intrinsèque (formulation - substance active et excipients -, résidus ou contaminants du processus, interactions formulation-emballage primaire). Les particules d'origine extrinsèque peuvent être, par exemple, des fibres de cellulose, du verre, des paillettes de peinture, des poils ou cheveux, ou des fragments d'insectes. Les particules d'origine intrinsèque peuvent être, par exemple, des composants protéiques, des gouttelettes de silicone, des précipités inorganiques tels que du sulfate de baryum ou d'aluminium, des acides gras résultant de la dégradation des polysorbates, ou des écailles de verre. La détection des particules n'est parfois possible qu'en cours de conservation, c'est-à-dire lors des études de stabilité du produit, d'où l'importance d'assurer le suivi de la contamination particulaire par des méthodes appropriées telles que celle décrite dans le chapitre général 2.9.20 pour les particules visibles ou celles décrites dans le chapitre général 2.9.19 pour les particules non visibles. L'évaluation de la contamination particulaire doit se fonder sur les risques associés au produit et à la voie d'administration.

Il peut arriver, par exemple dans le cas de médicaments de thérapie cellulaire ou de dispersions, que les particules soient constituées de la substance active elle-même et que, par conséquent, leur présence soit intentionnelle. A l'exception de ces cas particuliers, la présence de particules visibles dans