

TP – Les méthodes pharmaco-techniques

I. Les tests pharmaco-techniques

Les tests pharmaco-techniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physique, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations. Ces tests sont réalisés sur les préparations solides.

Comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une entité de prise d'une ou plusieurs substances actives (principes actifs). Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression une quantité constante de particules.

Principaux tests pharmaco-techniques

Les tests pharmaco-techniques ont pour but : l'étude des variations pharmaco-techniques des comprimés lors de la fabrication ou pendant le stockage.

Les principaux tests sont :

- Essai d'uniformité de masse
- Test de sécabilité
- Test de la résistance à la rupture
- Test de la friabilité
- Test de la désagrégation des comprimés
- Test de la dissolution de la substance active

1. Essai d'uniformité de masse

• *Principe*

L'essai d'uniformité de masse des comprimés consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimés prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen de comprimé de l'échantillon prélevé. Il permet donc de garantir une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.

• *Appareillage*

Les épreuves comportant des mesures de masse exigent l'emploi de balances de sensibilité correspondante au degré de précision recherchée. Elle doit être conçue de façon à pouvoir supporter la charge maximale sans que se développent des tensions indésirables et sans que sa sensibilité soit modifiée suite à des pesées répétées.

La balance doit reposer sur un support stable empêchant toute vibration mécanique et doit également être protégée de l'humidité et des vapeurs acides.

• *Mode opératoire*

Pesez individuellement 20 comprimés, prélevés au hasard du lot à contrôler et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau suivant (Tableau 1), mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 1 : Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (Mm)	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$Mm \leq 80 \text{ mg}$	10
	$80 \text{ mg} < Mm < 250 \text{ mg}$	7,5
	$Mm \geq 250 \text{ mg}$	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres	$Mm < 300 \text{ mg}$	10
	$Mm \geq 300 \text{ mg}$	7,5

2. Test de sécabilité

• Principe

Le test de sécabilité est réalisé sur les comprimés non enrobés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie recommandée, il a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.

• Appareillage

Balance de sensibilité correspondante au degré de précision recherchée.

• Mode opératoire

Prélevez 30 comprimés au hasard et cassez-les en fractions à la main. A partir des fractions obtenues avec un comprimé, prenez une fraction et rejetez la ou les autres fractions. Pesez individuellement chacune des 30 fractions et calculez la masse moyenne.

Les comprimés non enrobés satisfont à l'essai de sécabilité, si la masse individuelle d'une fraction au plus se situe en dehors des limites de 85% à 115% de la masse moyenne. Ils ne satisfont pas à l'essai de sécabilité, si la masse individuelle de plus d'une fraction se situe en dehors des limites de 85% à 115% de la masse moyenne, ou si la masse individuelle d'une fraction se trouve en dehors des limites de 75% à 125% de la masse moyenne.

3. Test de résistance à la rupture des comprimés :

• Principe

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés (mesure de la dureté), mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de compression si nécessaire.

Il est réalisé à différents temps de la fabrication :

- En début de compression (réglage presse)
- En cours de fabrication (carte de contrôle)
- En fin de fabrication (libération du lot).

- **Appareillage**

L'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement.

La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près.



Figure1 : (Duromètre), exemple d'appareil de mesure de la dureté des comprimés.

- **Mode opératoire :**

Placez le comprimé entre les mâchoires en tenant compte de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure. Pour chaque détermination, orientez le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.

Effectuez la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.

Exprimez les résultats en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées, toutes exprimées en newtons.

Indiquez le type d'appareil et l'orientation des comprimés.

Voir vidéo : <https://youtu.be/sMUaxCwJjEk?t=64>

4. Test de friabilité des comprimés non enrobés

- **Principe**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés. Elle consiste à apprécier la perte de masse de comprimés résultant du phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques.

Cet essai peut estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.

- **Appareillage**

Tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique.

A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

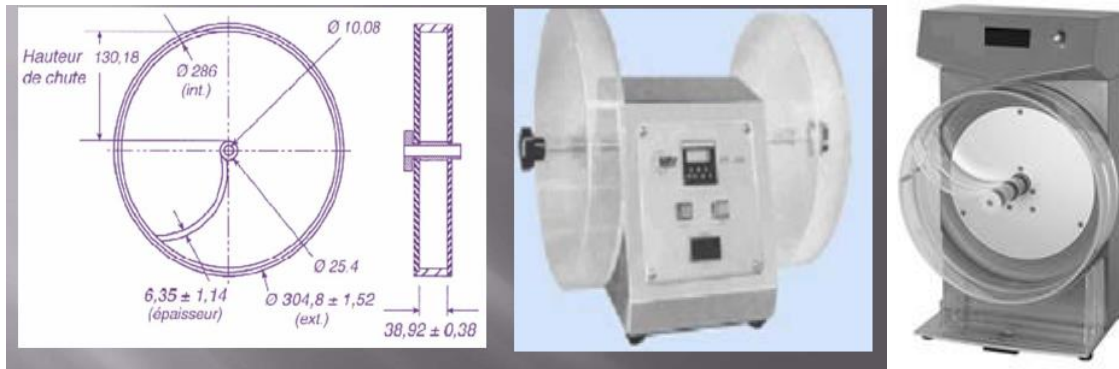


Figure 2 : Exemple d'appareil de mesure de la friabilité des comprimés.

• *Mode opératoire*

- Prélevez un échantillon de 20 comprimés si la masse unitaire est inférieure ou égale à 0.65 g sinon en prélever seulement 10.
- Placez les comprimés sur un tamis et éliminez les poussières.
- Pesez les comprimés et les placer dans le tambour.
- Procédez à 100 rotations puis retirez les comprimés
- Eliminez la poussière et pesez à nouveau.
- La perte maximale doit être < 1%.

Voir vidéo : <https://youtu.be/hhNWlplCjJU?t=73>

5. Désagrégation des comprimés et des capsules

• *Principe*

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.

La désintégration n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif.

La désagrégation est complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage.

• *Appareillage*

2 types d'appareillages peuvent être utilisés :

Utilisez l'appareillage A pour les comprimés et les capsules dont la dimension n'excède pas 18 mm et l'appareillage B pour des comprimés et des capsules plus grands.



Figure 3 : Exemple d'appareil de test de la désagrégation des comprimés.

• *Mode opératoire*

Test s'effectue sur 6 unités (01 unité par tube).

- placez 01 disque dans chaque tube.

- Vérifiez la température et ajuster le volume du liquide d'immersion de la manière suivante :

Dans sa position la plus élevée la grille métallique est au moins à 15 mm en dessous de la surface du liquide.

Dans sa position la plus basse la grille est au moins à 25 mm du fond

- Les extrémités supérieures des tubes restent au-dessus de la surface du liquide.

- A la fin du temps spécifié, remonter le porte- tubes hors du liquide, et examinez les unités.

Produit est Conforme : Si les 6 unités sont désagrégées.

S'il y a 1 ou 2 unités qui ne sont pas désagrégées refaire le test sur 12 unités supplémentaires.

Le test est satisfaisant si on a au moins 16/18 unités sont désagrégées (Tableau 2).

Tableau 2 : critères d'acceptation des essais de désagrégation des comprimés.

Formes galéniques	Milieu	Temps limites
Comprimés conventionnels	Eau à $37 \pm 2^\circ\text{C}$	< 15 min
Comprimés recouvertes d'un enrobage ordinaire	Eau à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ou	< 60 min
	HCl à $37 \pm 2^\circ\text{C}$	< 30 min
Gélules, capsules molles	Eau à $37 \pm 2^\circ\text{C}$	< 30 min
Comprimés solubles, dispersibles, orodispersibles	Eau 15-25°C	< 3 min
Comprimés et capsules entérosolubles	HCl 0.1 M	> 120 min (pas de désintégration)
	et Tampon pH = 6.8	< 60 min

Voir vidéo : <https://youtu.be/BGPKluUL7jE?t=46>

6. Test de dissolution des formes solides

• *Principe*

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules ou les suppositoires).

Intérêt :

En préformulation : Connaître la solubilité du PA.

En développement : Aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication.

En contrôle de routine : Assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot)

Etude d'équivalence in vitro : Comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique).

• *Appareillage*

Récipient cylindrique muni d'un couvercle.

Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant.

Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

- Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique.
- Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

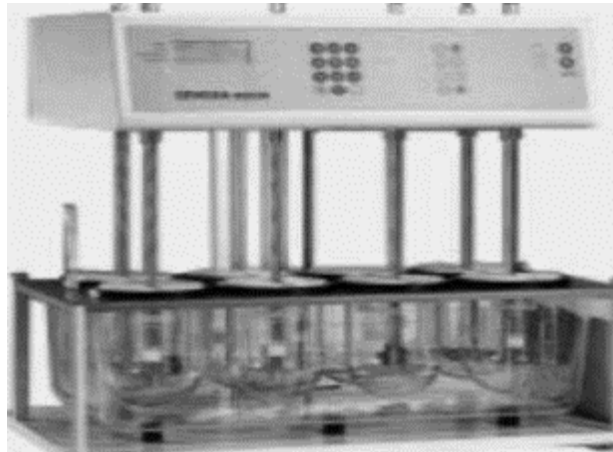


Figure 3 : Exemple d'appareil de test de dissolution des comprimés.

Voir vidéo : <https://youtu.be/THiiBA3rJQg?t=199>

• *Mode opératoire*

- Introduisez dans le récipient de l'appareil utilisé, le volume indiqué ($\pm 1\%$) du milieu de dissolution prescrit. Assemblez l'appareil. Chauffez le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Placez un comprimé dans l'appareil. Dans le cas de l'appareil à palettes tournantes, placez un comprimé non enrobé au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action.
- Prenez soin d'éviter la formation de bulles à la surface du comprimé et mettez immédiatement l'appareil en marche à la vitesse indiquée qui est contrôlée avec une précision de ± 4 pour cent.
- Au moment prescrit, effectuez les prélèvements du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette ou du panier à 10 mm au moins de la paroi du récipient.
- Lorsque des prélèvements multiples, par intervalles de temps, du milieu de dissolution sont exigés, compensez chaque volume prélevé, soit par addition d'un volume égal du milieu de dissolution, soit par calcul. Gardez le récipient couvert pendant toute la durée du test et vérifiez la température du milieu de dissolution par intervalle de temps.
- Filtrez les prélèvements du milieu de dissolution et procédez à l'analyse du filtrat suivant les indications données. Le filtre utilisé, doit avoir une porosité appropriée, être inerte, ne doit pas retenir de manière significative le PA contenu dans la solution et ne doit contenir aucune substance extractible par le milieu de dissolution qui influencerait les méthodes analytiques prescrites.
- Réalisez toutes les étapes précédentes pour tous les 6 comprimés prélevés.

Les informations suivantes sont à indiquer pour chaque préparation qui est soumise à l'essai :

- L'appareil à utiliser,
- La composition, le volume et la température du milieu de dissolution,
- La vitesse de rotation ou le débit du milieu de dissolution,
- L'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- La méthode d'analyse,
- La ou les quantités de P.A qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Les résultats du test sont exprimés en déterminant pour chaque comprimé testé, la quantité du PA dissous dans un temps prescrit. Cette quantité est exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

Les résultats du test peuvent être aussi exprimés en cinétiques de dissolution (pourcentage de PA dissous en fonction du temps).

Référence

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6^{ème} EDITION 2008