

CONTRÔLES DE PHARMACOTECHNIE

Introduction

- ▣ Les produits pharmaceutiques sont soumis au contrôle de la qualité et de la conformité.
- ▣ Tout produit pharmaceutique à usage de la médecine humaine, prêt à l'emploi ne peut être mis sur le marché que s'il a été au préalable contrôlé et certifié conforme au dossier d'enregistrement.

Introduction

- Il existe deux sortes d'évaluations des médicaments:
- Une évaluation in vivo:

Essais cliniques, études de biodisponibilité, études de biodisponibilité comparatives.

- Une évaluation in vitro:

Contrôle qualité par contrôle de paramètres de:
physico-chimie
pharmacotechnie
microbiologie
pharmacotoxicologie

Définitions

- **Qualité :**

La qualité est un mode d'amélioration interne et de valorisation externe du savoir faire.

Plusieurs autres définitions de la qualité font référence aux normes suivantes:

- ▣ AFNOR
- ▣ NF X50-120
- ▣ ISO 9001: 2008

- ▣ ISO 8402-94
- ▣ ISO 9000 : 2000

Définitions

- **Assurance qualité :**
 - ▣ Elle permet de fournir au client la confiance dans la capacité de l'entreprise à fabriquer des produits de qualité. Elle intervient généralement en amont du contrôle qualité pour mettre en place les mesures nécessaires pour que tous les produits analysés par le contrôle de la qualité soient conformes aux spécifications.
 - ▣ En cas d'incident, elle met en place des mesures permettant de supprimer le risque que cet incident se reproduise ; c'est la notion de CAPA

Définitions

- **Contrôle qualité :**

Le contrôle qualité fait partie des BPE; il concerne l'échantillonnage ,les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation , de documentation et de libération qui garantissent que:

les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières , les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation , la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Définitions

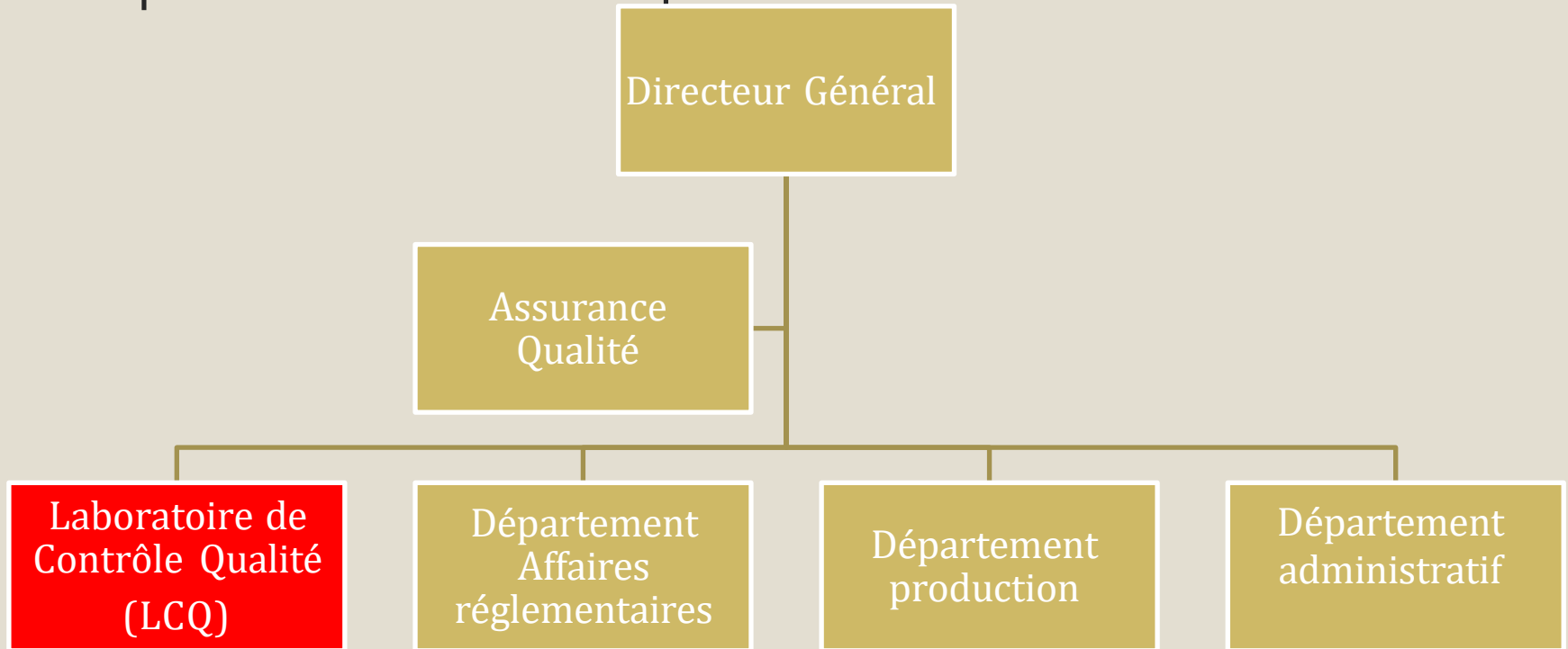
- **Différents types de contrôle qualité :**

- ▣ La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production à savoir :
 - Contrôle des matières premières (substances actives et excipients) et des articles de conditionnement.
 - Contrôle in process des produits semi-finis (PSO).
 - Contrôle du produit fini.
- ▣ Ces contrôles sont renseignés sous forme de fiches de spécifications dans les documents soumis aux autorités:
 - ASMF: Active Substance Master File (pour la substance active). (Module 03)
 - Dossier pharmaceutique du produit fini. (Module 03)

Définitions

- **Différents types de contrôle qualité :**
 - ▣ Les contrôles doivent être effectués selon des méthodes validées (méthode pharmacopée préalablement vérifiée ou méthode interne développée et validée par le fabricant), adaptées pour garantir la qualité du médicament.

Place du LCQ dans l'organigramme d'un site de fabrication pharmaceutique:



Différents services dans un LCQ:

Laboratoire Contrôle Qualité



PHYSICO-CHIMIE PHARMACOTECHNIE MICROBIOLOGIE PHARMACO-TOXICOLOGIE

Laboratoire IPC

(généralement dans les zones de production)

Différents contrôles de pharmacotechnie:

- ▣ Les essais de pharmacotechnie occupent une place très importante dans le contrôle qualité des médicaments, ils assurent à côté des autres essais la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.
- ▣ Plusieurs essais de pharmacotechnie sont décrits dans les pharmacopées à savoir:

Différents contrôles de pharmacotechnie:

2.9. MÉTHODES DE PHARMACOTECHNIE

2.9. Méthodes de pharmacotechnie.....	281	2.9.20. Contamination particulière : particules visibles... ..	322
2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules.....	281	2.9.22. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles.....	322
2.9.2. Désagrégation des suppositoires et des ovules.....	283	2.9.23. Densité pycnométrique des solides.....	324
2.9.3. Essai de dissolution des formes solides.....	284	2.9.25. Essai de dissolution des gommages à mâcher médicamenteuses.....	324
2.9.4. Essai de dissolution des dispositifs transdermiques.....	294	2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse.....	326
2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses.....	296	2.9.27. Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses.....	329
2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses.....	297	2.9.29. Dissolution intrinsèque.....	329
2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés.....	297	2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser.....	331
2.9.8. Résistance à la rupture des comprimés.....	298	2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre.....	335
2.9.9. Mesure de la consistance par pénétrométrie.....	298	2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres.....	341
2.9.10. Teneur en éthanol et tableaux alcoométriques.....	300	2.9.37. Microscopie optique.....	344
2.9.11. Recherche du méthanol et du 2-propanol.....	301	2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique.....	346
2.9.12. Classification granulométrique des poudres par tamisage.....	302	2.9.40. Uniformité des préparations unidoses.....	349
2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air.....	302	2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes.....	352
2.9.15. Volume apparent.....	304	2.9.42. Essai de dissolution des formes solides lipophiles.....	353
2.9.16. Écoulement.....	305	2.9.43. Dissolution apparente.....	354
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales.....	305		
2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines.....	306		
2.9.19. Contamination particulière : particules non visibles.....	319		

- **Pharmacotechnie :**

La pharmacotechnie est l'étude de la transformation des matières premières (principes actifs et excipients) en médicaments, au moyen de méthodes (opérations de fabrication) et d'appareillages appropriés.

Contrôles de pharmacotechnie des formes orales solides

1. Désagrégation des comprimés et des capsules
2. Essai de dissolution des formes solides
3. Friabilité des comprimés non enrobés
4. Résistance à la rupture des comprimés
5. Uniformité de masse des préparations unidoses
6. Uniformité de teneur des préparations unidoses
7. Uniformité des préparations unidoses

1. 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 désagrégation 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 reste aucun résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule. Une masse molle ne comportant pas de noyau palpable est tolérée.

▣ Appareillage :

Il en existe 2 types :

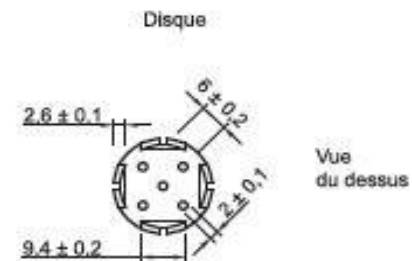
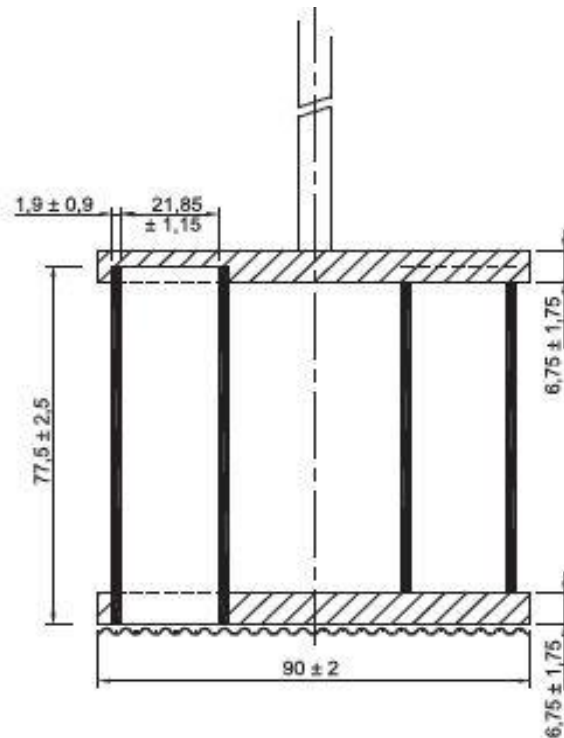
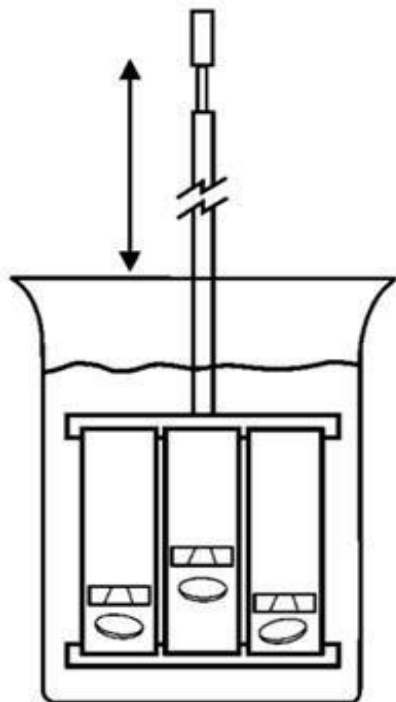
- Appareillage A : pour les comprimés et capsules de dimensions normales (≤ 18 mm).
- Appareillage B : pour les comprimés et capsules de grandes dimensions (> 18 mm).



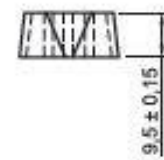
■ Appareillage A :

Il se compose de :

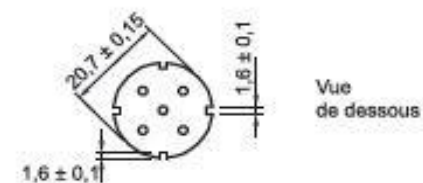
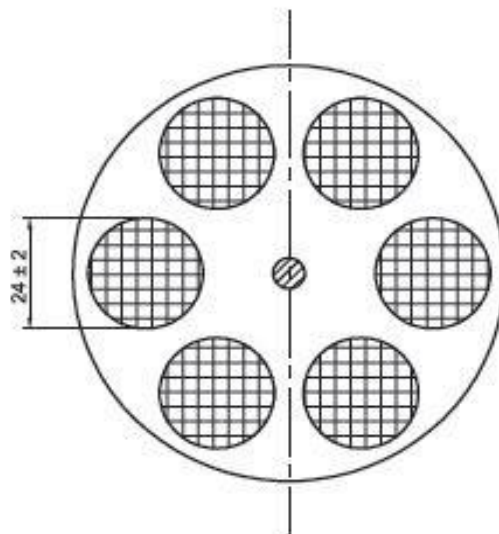
- ▣ Panier porte-tubes ;
- ▣ Vase cylindrique de 1L destiné à contenir le liquide d'immersion ;
- ▣ Système thermostatique pour maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39°C ;
- ▣ Dispositif servant à imprimer au porte-tubes un mouvement vertical alternatif de montée-descente,
- ▣ Ensemble mobile :
 - Un râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux 2 extrémités maintenus en position verticale par deux plaques percées de 6 trous ;
 - Sous la plaque inférieure est fixée une grille métallique.
- ▣ Disques : chaque tube est pourvu d'un disque cylindrique en plastique percé de 5 trous.



Vue du dessus



Vue de côté



Vue de dessous



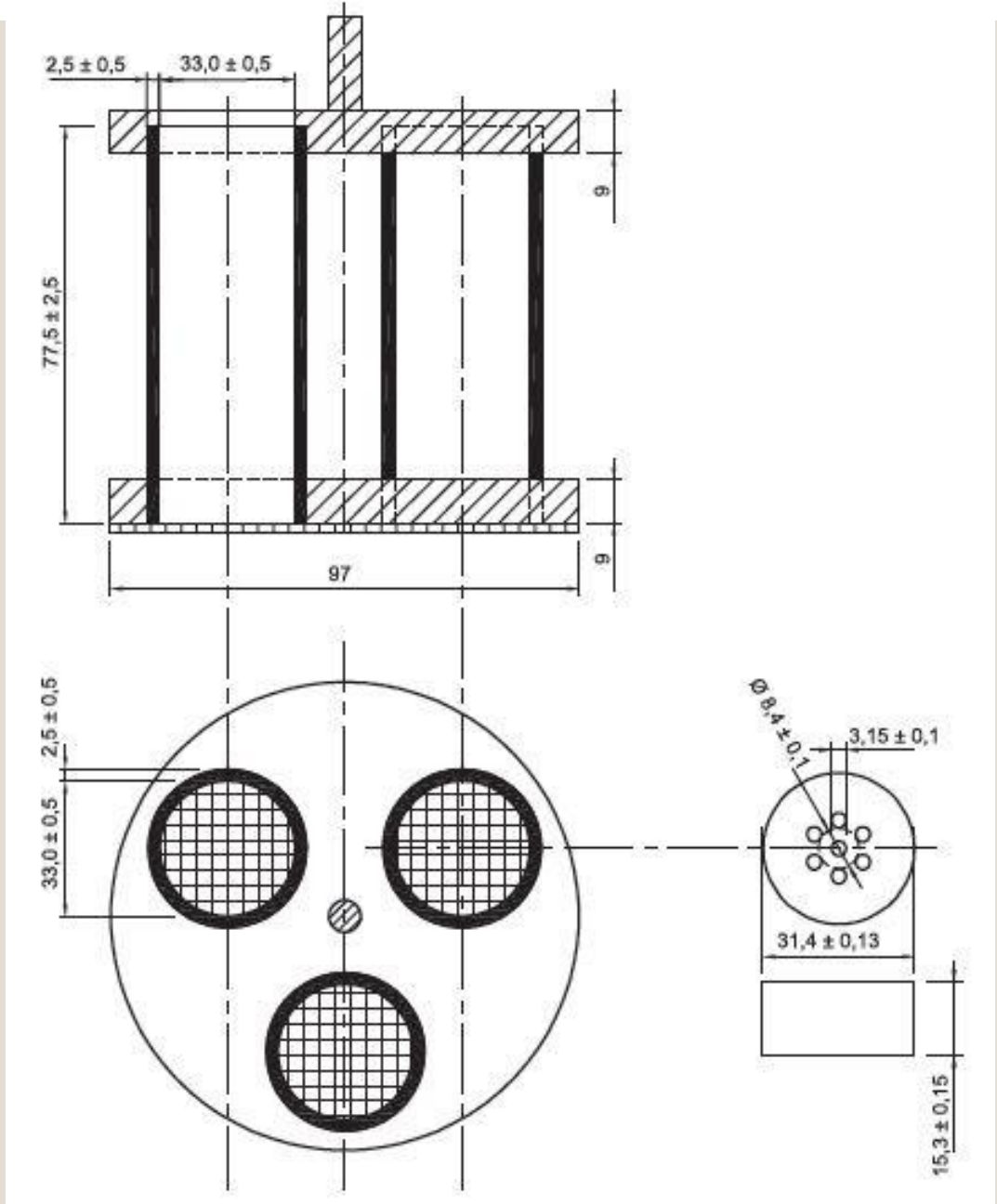
Appareil de désagrégation A

■ Appareillage B :

Il diffère de l'appareillage A par :

- ▣ 3 tubes au lieu de 6 ;
- ▣ Le diamètre des tubes est plus grand ;
- ▣ Les disques sont plus grands et sont percés de 7 trous .





Appareil de désagrégation B

▣ Mode opératoire :

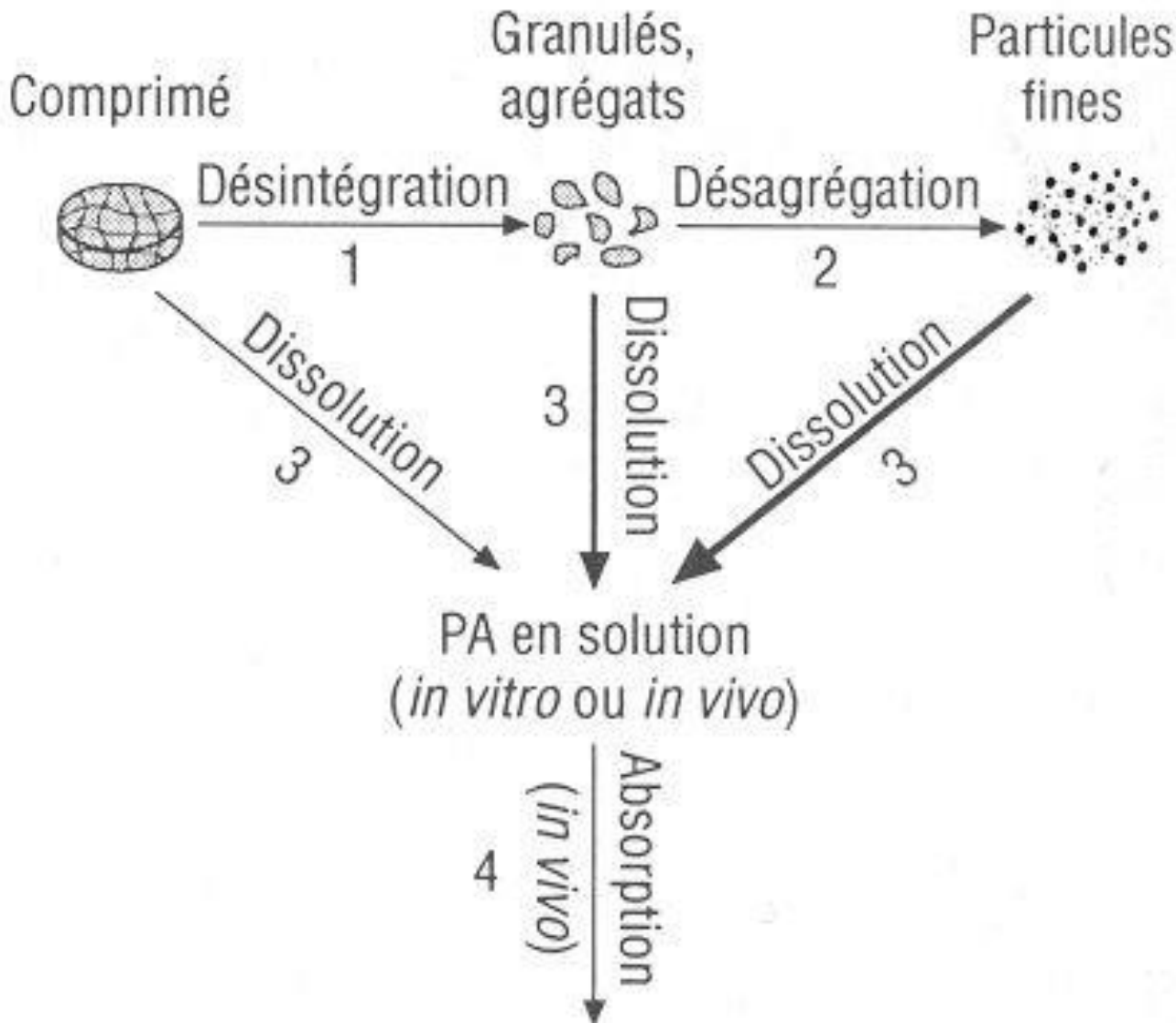
- ▣ Le test se fait sur 6 unités.
- ▣ Placez 1 unité dans chaque tube;
- ▣ Ajoutez un disque si l'emploi de disques est prescrit;
- ▣ Faites fonctionner l'appareil en utilisant le milieu spécifié maintenu à 37 ± 2 °C ;
- ▣ Le volume de liquide introduit dans le vase est ajusté de façon que le haut du panier ne sera à aucun moment submergé ;
- ▣ Au temps indiqué, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai.
- ▣ L'essai est satisfaisant si les 6 échantillons sont désagrégés.

Formes galéniques	Milieu	Temps limites
Comprimés non enrobés	Eau à 37 + 2°C	15 min
CDmprimés pelliculés	Eau à 37 + 2°C	30 min
Comprimés enrDbés autres que les cDmprimés pelliculés	Eau à 37 + 2°C SinDn HCl D,1M à 37 à 2°C	6D min
Gélules, capsules molles	Eau à 37 + 2°C	3D min
Comprimés effewescents Lyophilisats DFîsLJX (Sanséquipement particulier)	Eau (2DD ml) 15 –25°C	5 min 3 min
CDmprimés sDlubles et dispersibles CDIT primés orodispersibles	Eau t5 –25°C Eau à 37°C + 2°C	3 min
Comprimés et capsules gastrDréustants	HCl D.1M à 37 + 2°C et Tampon pH 6.B à 37°C	2 h pas de désagrégation dD min

▣ **Interprétation des résultats :**

- Si toutes les unités sont complètement désagrégées, le produit est conforme.
- Si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaisantes si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

2. Essai de dissolution des formes solides



Phase

Biopharma-
ceutique

2. Essai de dissolution des formes solides

▣ **Principe :**

L'essai de dissolution est destiné à déterminer l'aptitude des formes pharmaceutiques solides orales (comprimés et capsules) à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent.

La vitesse de passage en solution est évaluée par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalle de temps donné.

Lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé.

▣ Intérêts :

L'essai de dissolution est demandé à plusieurs stades du développement du médicament :

■ En développement (avant l'AMM):

Des études comparatives de dissolution permettent d'optimiser la formule ou le procédé de fabrication.

■ En contrôle de routine (post AMM):

Il sert à démontrer la reproductibilité inter lots du procédé de fabrication et la conformité du produit fini.

■ Étude de l'équivalence in vitro :

Comparaison des profils de dissolution générique/princeps.

▣ Appareillage :

Il existe 4 types d'appareils de dissolution pour les formes orales solides standardisés et définis par les Pharmacopée (Américaine, Européenne et Japonaise) :

- Appareil 1 : appareil à panier tournant ;
- Appareil 2 : appareil à palette tournante ;
- Appareil 3 : appareil à cylindres réciproques ;
- Appareil 4 : cellule à flux continu.

Le choix de l'appareillage est fonction des caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique.

■ Appareils 1 et 2 :

L'appareil à palette et l'appareil à panier sont souvent les mieux adaptés dans le cas des formes orales solides.

Ils se composent des éléments suivants :

- ▣ Un récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1L, muni d'un couvercle ;
- ▣ Un agitateur constitué par une tige verticale qui se termine par le mobile tournant (palette ou panier) ;
- ▣ Un bain d'eau avec thermostat permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.



PALETTE

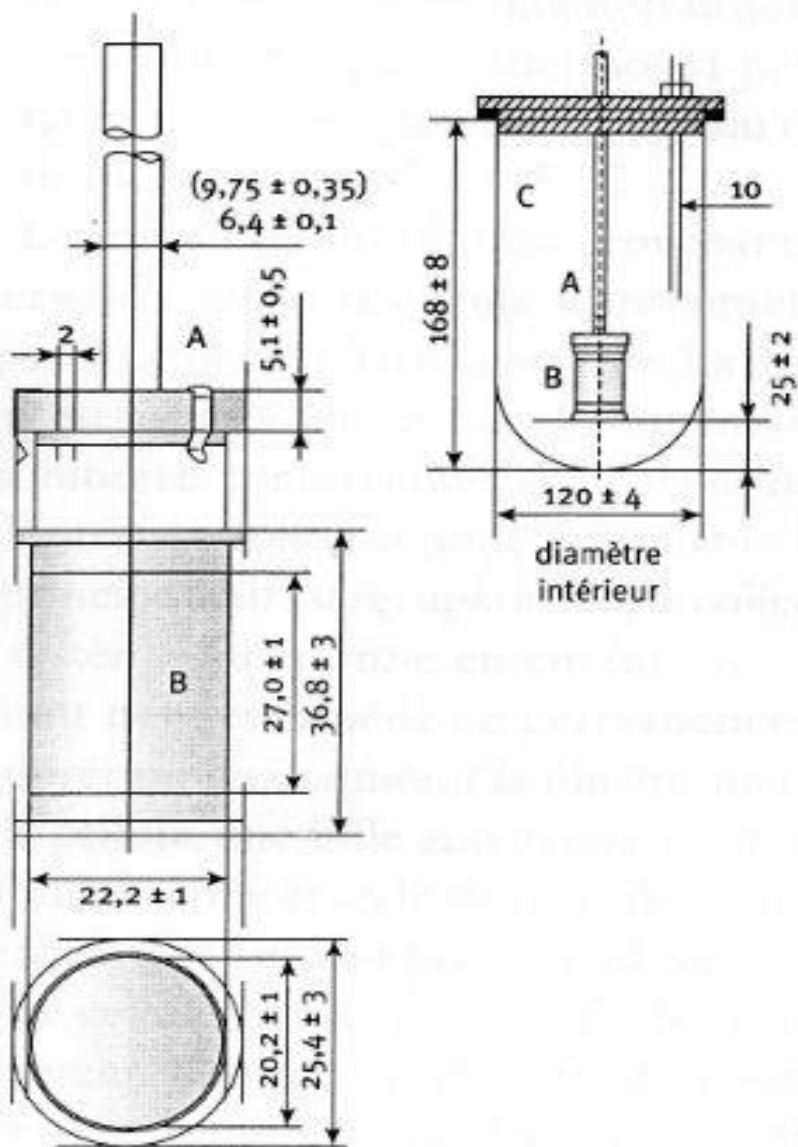


PANIER

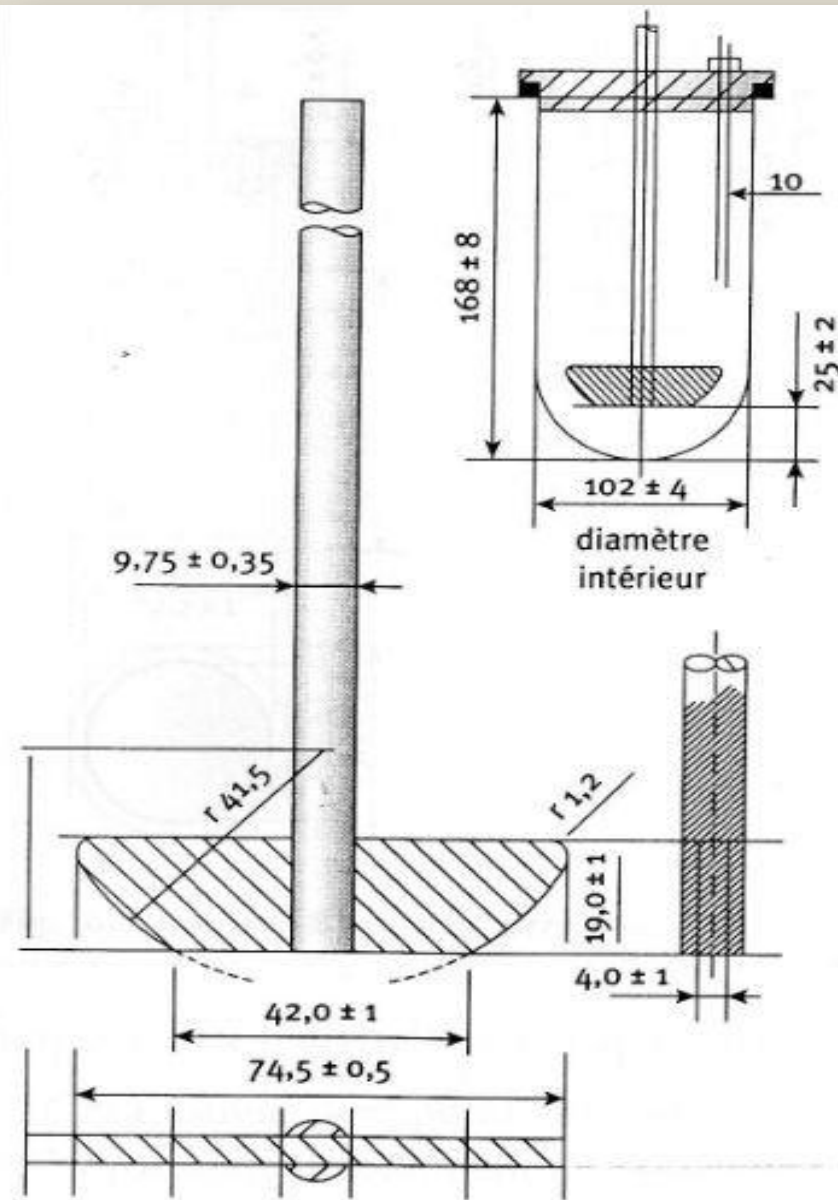


Bac de dissolution:

- Contenance 1L ou plus
- Gradué ou non
- Verre ordinaire
- Verre ombré



Appareil à panier



Appareil à palette

■ Appareils 3 et 4 :

L'appareil à cylindres réciproques (à pistons) et la cellule à flux continu permettent un changement de pH contrôlé du milieu de dissolution tout au long du test, pour simuler les variations de pH rencontrées au niveau du tractus gastro-intestinal.

Ces appareils ont été plus particulièrement développés pour étudier la dissolution des formes à libération prolongée.

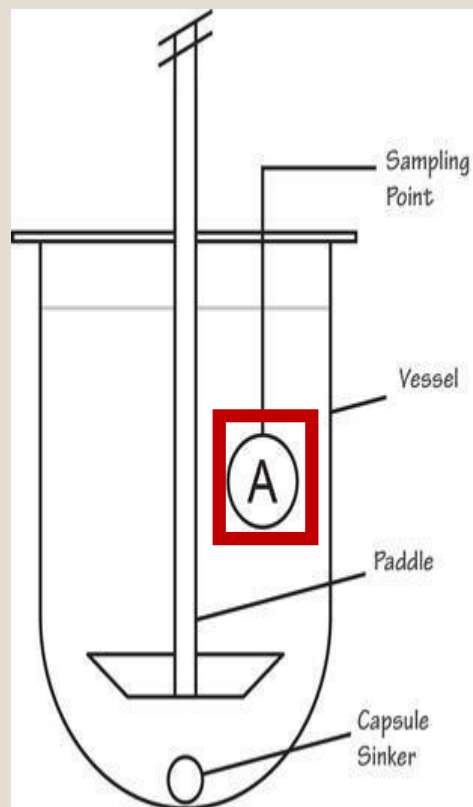
CELLULE À FLUX CONTINU



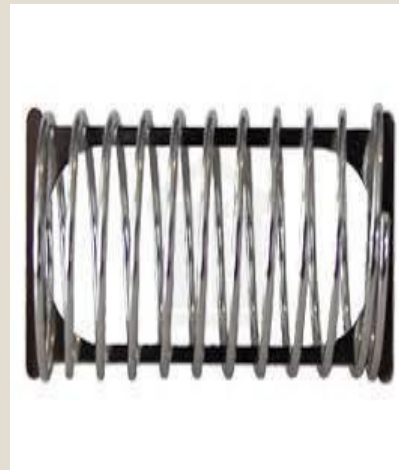
▣ Mode opératoire (Appareils 1 et 2) :

- ▣ Introduisez le volume indiqué du milieu de dissolution (± 1 pour cent) dans le récipient ;
- ▣ assemblez l'appareil ;
- ▣ équilibrez le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C et retirez le thermomètre ;
- ▣ placez 1 unité de la préparation à examiner dans chaque récipient et couvrez le pendant toute la durée de l'essai ;
- ▣ mettez l'appareil en marche à la vitesse spécifiée.
- ▣ Dans l'intervalle de temps spécifié ou à chacun des temps indiqués, prélevez un échantillon du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu et du haut du panier ou de la pale en rotation, et à au moins 1 cm de la paroi du récipient.
- ▣ Filtrez les échantillons immédiatement après prélèvement.
- ▣ Effectuez une analyse des échantillons prélevés, par une méthode de dosage appropriée.

Zone de
prélèvement (A):



SINKER:



Prélèvement:



- **Interprétation des résultats :**
 - **Formes à libération conventionnelle :**

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
S_1	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent.
S_2	6	La moyenne des 12 unités ($S_1 + S_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
S_3	12	La moyenne des 24 unités ($S_1 + S_2 + S_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

▣ Conditions opératoires :

Les paramètres de dissolution devant être spécifiés sont :

- ▣ Type de l'appareillage : palette ou panier, ...etc..
- ▣ Composition du milieu de dissolution : aqueux de pH habituellement compris entre 1 et 8.
- ▣ Volume : représente 3 à 10 fois au moins le volume de saturation (conditions d'immersion ou SINK), généralement 500 ml à 1000 ml.
- ▣ Vitesse de rotation : 50 à 100 tr/min, elle ne doit pas excéder 150 tr/min.
- ▣ Spécifications de dissolution : la valeur de Q est de 75% en 45 min.
- ▣ Support de filtration et dilution éventuelle des échantillons.
- ▣ Préparation des standards.
- ▣ Technique de dosage (spectrophotométrie UV-visible ou HPLC).
- ▣ Formule de calcul du taux de PA dissous.

3. Friabilité des comprimés non enrobés

▣ **Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés.

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

▣ Intérêt :

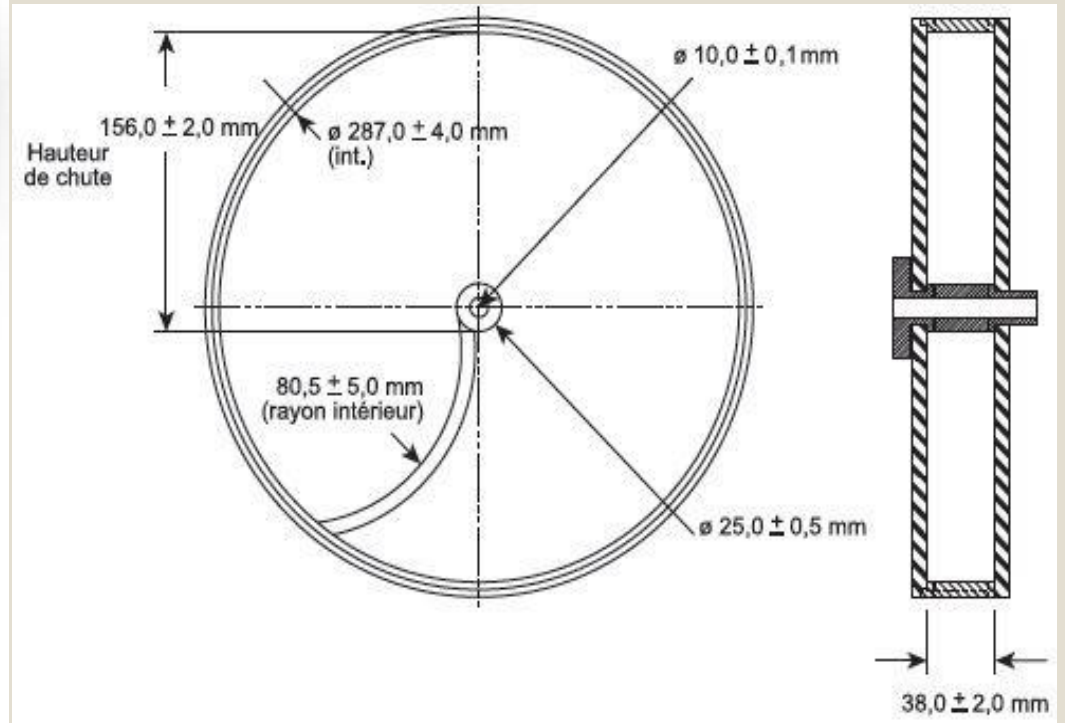
Cet essai peut estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport .

La mesure de la friabilité complète d'autres mesures de résistance mécanique, par exemple la résistance à la rupture.

▣ Appareillage :

Le friabilimètre se compose de :

- Un tambour transparent en polymère synthétique ;
- L'une des faces du tambour est amovible pour permettre l'introduction des comprimés ;
- À chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne ;
- La vitesse de rotation du tambour est de 25 ± 1 tr/min.



Friabilimètre

▣ Mode opératoire :

- Si la masse unitaire ≤ 650 mg, l'essai se fait sur un nombre de comprimés équivalent à 6.5 g. Si elle est > 650 mg, l'essai se fait sur 10 comprimés ;
- Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai ;
- Pesez les comprimés ;
- Placez les comprimés dans le tambour ;
- Procédez à 100 rotations (ou 4 min) ;
- Sortez les comprimés du tambour ;
- Éliminez les poussières libres comme précédemment ;
- Pesez à nouveau les comprimés ;
- La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1,0 %.

4. Résistance à la rupture des

▣ Principe : comprimés

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

La dureté des comprimés influence le temps de leur délitement, pour cela elle doit être contrôlée au cours de la compression à intervalle de temps régulier (tous les quarts d'heure) pour ajuster la force de compression si nécessaire.

▣ **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.



Duromètre

▣ Mode opératoire :

- Effectuez la mesure sur 10 comprimés.
- Placez le comprimé entre les 2 mâchoires et appuyez sur le bouton Start.
- L'appareil mesure dans un premier temps les dimensions du comprimé (diamètre et épaisseur), puis sa dureté.
- Pour chaque détermination, orientez le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.
- Exprimez les résultats en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimale et maximale des forces mesurées, toutes exprimées en newtons.

5. Uniformité de masse des préparations unidoses

Cet essai est exigé pour les comprimés non enrobés, les comprimés pelliculés et les capsules.

Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour toutes les substances actives, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

▣ Mode opératoire :

- Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard ;
- Déterminez la masse moyenne ;
- La masse individuelle de 2 au maximum des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage $>$ à celui qui est indiqué dans le tableau, mais la masse d'aucune unité ne peut être $>$ à $2 \times$ ce pourcentage.

		Ecart limites en pourcentage de & masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unités)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour usage parentéral (en unités)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	varies d'incertitude de masse	5
Poudres pour seringues et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique (en unités)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

6. uniformité de teneur des préparations unidoses

▣ **Principe :**

L'essai est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, pour vérifier qu'elle se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

L'essai s'applique pour les comprimés et les capsules dont le dosage est **inférieur à 2 mg** ou dans lesquelles la substance active représente **moins de 2%** de la masse totale.

▣ Mode opératoire :

- Prélevez au hasard 10 unités ;
- Dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée ;

▣ Interprétation des résultats :

■ Dans le cas des comprimés :

l'essai est conforme si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre **85% - 115%** de la teneur moyenne.

l'essai est non conforme si la teneur individuelle de 2 unités ou plus n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de **75% à 125%** de la teneur moyenne.

7. Uniformité des préparations unidoses

▣ **Principe :**

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

L'uniformité des préparations unidoses peut être démontrée par 2 méthodes :

- Uniformité de teneur
- Variation de masse

Tableau 2.9.à0.1. -1pplication ain diiiiérentes/orries pharmaceutiques des essais d'uniformilé de teneur(U7) et Je rorio/i0x Je nazse (Yñ)

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour	< 25 mg ou < 25 pour
Comprimés	non enrobés		VM	UT
	enrobés	pelliculés	VM	UT
		autres	UT	UT
Capsules	enveloppe dure		VM	UT
	cowlop moi	suspensions, émulsions, Sels	UT	UT
		soñtitiOfis	VM	VM
Préparations solides en récipients unidoses	mono-composant		VM	VM
	riiUñtî€OITlyOSdfits	soñtitiOfis CÇÖÜPM CÜées dans le récipient final	VM	VM
		autres	UT	UT
Solutions contenues dans des récipients unidoses			VM	VM
Autres			UT	UT

▣ Mode opératoire :

▣ UNIFORMITÉ DE TENEUR :

Dosez individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée.

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 :

Pesez individuellement 10 comprimés (ou contenu de 10 gélules), de façon exacte. Calculez la teneur en substance active de chaque unité, à partir de la masse individuelle et du résultat du dosage.

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 :
 $x_1, x_2, \dots, x_n = \text{teneur individuelle estimée des unités examinées, où}$

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

$w_1, w_2, \dots, w_n = \text{masse individuelle des unités examinées,}$

$A = \text{résultat du dosage,}$

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

▣ Critères d'acceptation :

Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités examinées est inférieure ou égale à $L1$. Si elle est supérieure à $L1$, effectuez l'essai sur 20 autres unités 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 $L1$ et si aucune teneur individuelle par unité n'est inférieure à $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou supérieure à $(1 + L2 \times 0,01)M$.

$L1$ est égal à 15,0 et $L2$ à 25,0.

Contrôles de pharmacotechnie des suppositoires et

1. DÉSAGRÉGATION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES
2. TEMPS DE RAMOLLISSEMENT DES SUPPOSITOIRES LIPOPHILES

1. Désagrégation des

▣ **Principe:** suppositoires et des ovules

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des suppositoires ou des ovules à se ramollir ou se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit.

▣ Appareillage :

L'appareil est constitué par :

- ▣ Un manchon à paroi transparente ;
- ▣ Un support métallique fixé à l'intérieur du manchon au moyen de 3 crochets ;
- ▣ Ce dernier comporte 2 plaques en métal inoxydable, de forme circulaire, percées chacune de 39 trous.
- ▣ L'essai est réalisé à l'aide de 3 supports placés chacun dans une cuve de 4L remplie d'eau de température maintenue à 36-37 °C. Les 3 supports peuvent également être placés dans une même cuve de 12 litres.
- ▣ La cuve est munie d'un dispositif permettant de maintenir l'appareil verticalement à 90 mm au moins au-dessous de la surface de l'eau et de le tourner de 180° autour d'un axe horizontal.



Appareil pour la désagrégation des suppositoires et des ovules

▣ Mode opératoire :

- ▣ Opérez sur 3 suppositoires ou ovules ;
- ▣ Déposez chacun d'eux sur la plaque inférieure d'un support ;
- ▣ Introduisez et fixez chaque support dans le manchon d'un appareil ;
- ▣ Tournez les appareils de 180° toutes les 10 min.
- ▣ Examinez l'état des échantillons après le délai indiqué dans la monographie.
- ▣ L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés.

Forme pharmaceutique	Temps limite de désagrégation
Suppositoires à excipient gras	30 min
Suppositoires à excipient hydrosoluble	60min
OVUI9S	60 min
Comprimés vaginaux	30 mm

2. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles

▣ **Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le temps écoulé jusqu'à ce qu'un suppositoire placé dans l'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge définie.

Autres contrôles de pharmacotechnie

Essai de dissolution des dispositifs transdermiques (patches):

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des dispositifs transdermiques.

▣ Mode opératoire :

1. MÉTHODE DE L'APPAREIL À DISQUE :
2. MÉTHODE DE LA CELLULE
3. MÉTHODE DU CYLINDRE ROTATIF

La température est maintenue à $32 \pm 0,5$ °C.

Le récipient est couvert pour réduire l'évaporation.

▣ Interprétation :

Le dispositif transdermique satisfait à l'essai si la quantité de principe(s) actif(s) passée en solution, exprimée par la quantité par surface et par unité de temps, est comprise dans les limites prescrites aux temps de prélèvement définis.

Mesure de la consistance par pénétrométrie

Cet essai est destiné à mesurer, dans des conditions déterminées et validées, la pénétration d'un mobile dans le produit à examiner contenu dans un récipient de dimensions et forme définies.

La profondeur de pénétration est exprimée en dixièmes de millimètres par la moyenne arithmétique des 3 résultats de mesure.

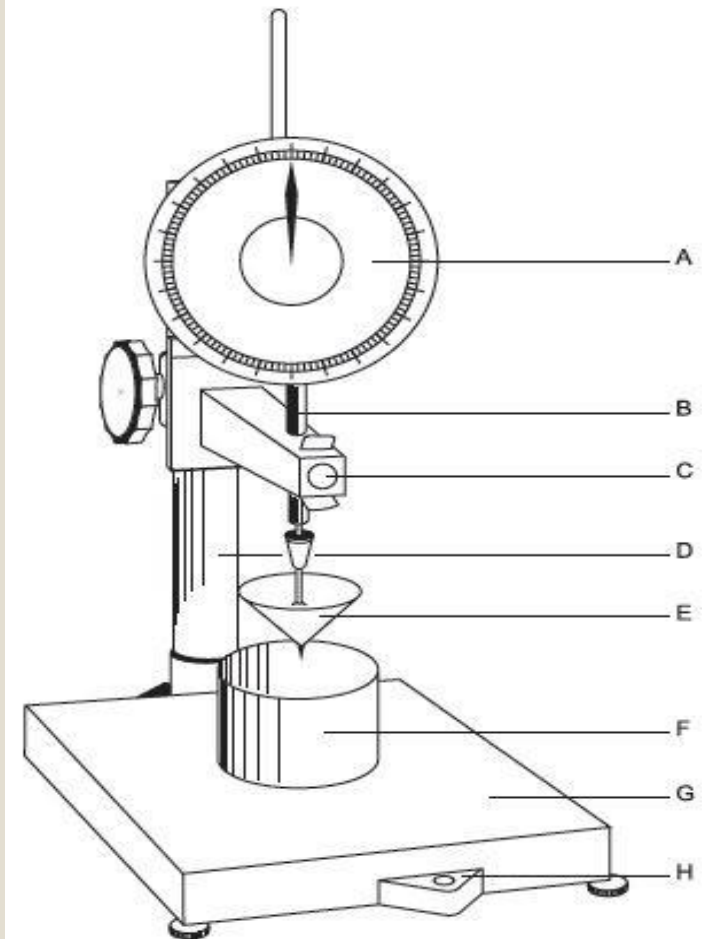


Figure 2.9.9-1. – Pénétromètre

Classification granulométrique des poudres par tamisage

Le degré de finesse d'une poudre peut être exprimé par rapport aux tamis qui sont conformes aux spécifications des tamis non analytiques.

Lorsque le degré de finesse des poudres est déterminé par tamisage, il est défini en fonction du ou des nombres de tamis utilisé(s) en exprimant la finesse de la poudre en pourcentage (m/m) qui passe à travers le(s) tamis utilisé(s).

▣ Mode opératoire :

Assemblez les tamis et opérez d'une manière appropriée jusqu'à ce que le tamisage soit pratiquement achevé. Pesez les fractions séparées de poudres.

Écoulemen t

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudres, granulés...) à s'écouler verticalement.

L'essai se fait à l'aide d'un entonnoir normalisé, maintenu verticalement par un dispositif approprié. L'ensemble doit être protégé des vibrations.

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en secondes et en dixièmes de secondes, par rapport à 100 g d'échantillon.

MODE OPÉRATOIRE

- ▣ Dans l'entonnoir sec, dont l'orifice d'écoulement a été préalablement obturé introduisez sans tasser une prise d'essai ;
- ▣ Libérez l'orifice de l'entonnoir et mesurez le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon.
- ▣ Effectuez trois déterminations.

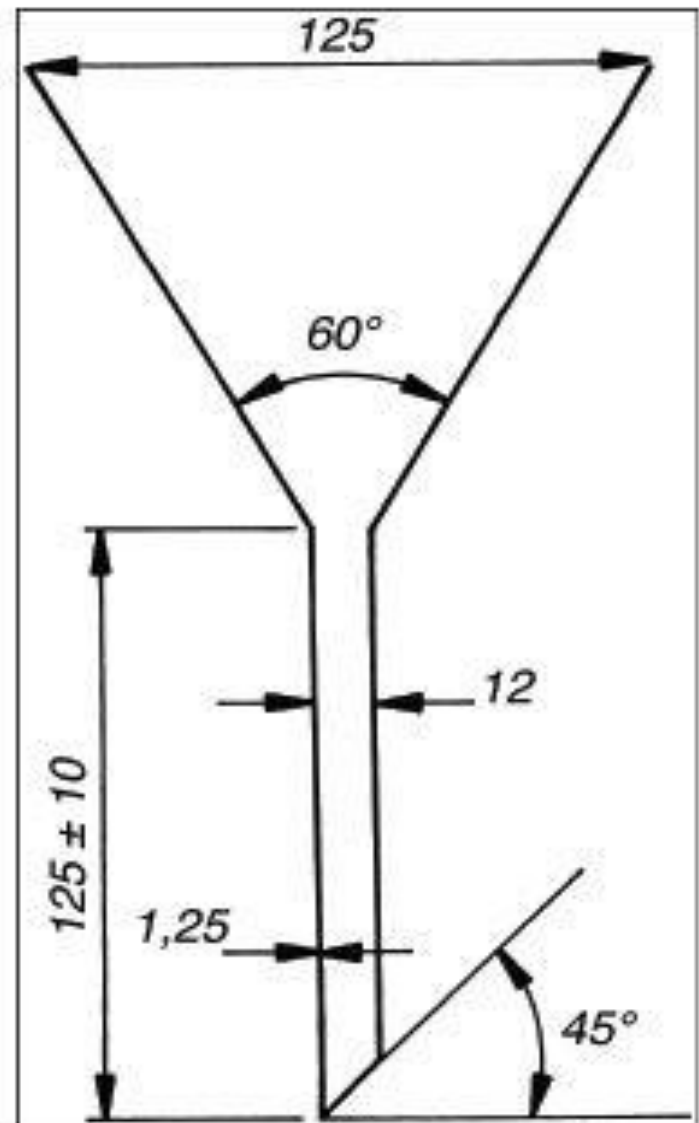


Figure 2.9.16-2

Dimensions en millimètres

Contamination particulaire :

Pour la détermination de la contamination particulaire, 2 procédés sont possibles :

particules non visibles

- ▣ MÉTHODE 1. ESSAI DE COMPTAGE DES PARTICULES PAR BLOCAGE DE LA LUMIÈRE
- ▣ MÉTHODE 2. ESSAI DE COMPTAGE DES PARTICULES AU MICROSCOPE OPTIQUE

Pour la recherche des particules non visibles dans les préparations injectables et les préparations pour perfusion, utilisez de préférence la méthode 1.

Contamination

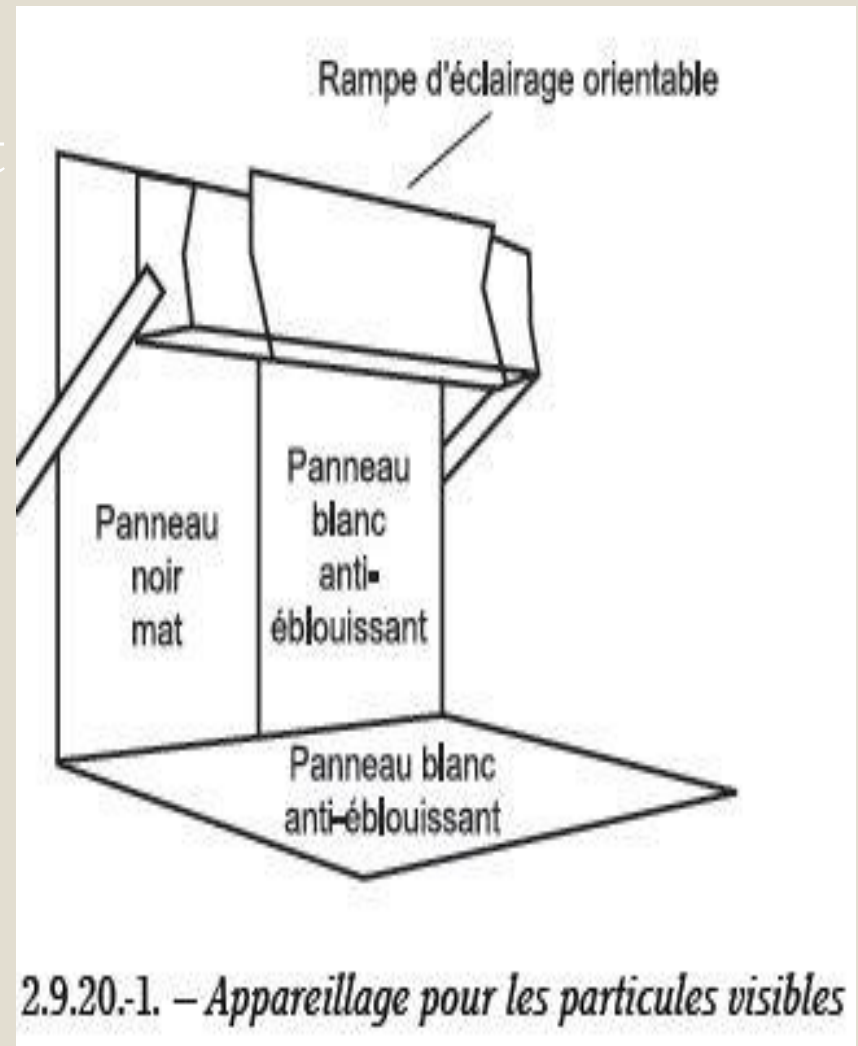
particulaire :

L'objectif de l'essai est de fournir une méthode simple d'évaluation visuelle de la qualité des solutions parentérales en ce qui concerne les particules visibles.

L'appareillage se compose d'un poste d'observation comprenant :

Mode opératoire :

- ❑ Décollez éventuellement les étiquettes, puis lavez et séchez l'extérieur du récipient.
- ❑ Agitez doucement ou renversez le récipient avec précaution, en veillant à éviter la formation de bulles d'air ;
- ❑ Observez-le pendant 5 s environ contre le panneau blanc.
- ❑ Répétez cette opération contre le panneau noir.
- ❑ Notez la présence de toute particule.



Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses

L'essai suivant est destiné aux formes pharmaceutiques orales telles que les granulés, les poudres orales et les liquides pour usage oral, qui sont conditionnées en récipients multidoses auxquels le fabricant adjoint un dispositif doseur (cuillère, compte-goutte,...etc).

Pesez séparément 20 doses, prélevées au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur et déterminez leur masse individuelle et la masse moyenne. 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la moyenne de plus de 10 pour cent et aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent.

Conclusion

Les contrôles de pharmacotechnie occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physiques, chimiques et microbiologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leur utilisation.

Le test de dissolution reste incontournable dans l'évaluation de la qualité des formes orales solides car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif de sa forme galénique.

Ces essais sont du ressort du fabricant qui s'en sert pour le développement, la fabrication et le contrôle du produit fini.