



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

S2415
E: 51478

DISTR. : LIMITED
DISTR. : LIMITEE

WHO/PHARM/94.570
ORIGINAL : ANGLAIS

Prière d'adresser vos observations dans les deux mois qui suivent la date d'expédition de ce courrier au Dr A. Mechkovski, Gestion et Politiques pharmaceutiques, Assurance de la qualité, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Essai de dissolution des formes orales solides

Cet essai est destiné à déterminer la quantité de principe(s) actif(s) libérée par des formes orales solides, telles que les comprimés et les capsules, au bout d'un temps déterminé dans un volume connu du milieu de dissolution. Il n'est pas nécessairement applicable à toutes les formes orales solides.

Appareillage

Toutes les parties de l'appareil, y compris celles en métal, qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution doivent être chimiquement inertes et ne pas absorber la préparation ou le milieu de dissolution, réagir en leur présence ou influencer leur comportement.

L'appareil doit être construit de façon à réduire les vibrations au minimum.

Il est préférable d'utiliser un appareil qui permette d'observer toutes les opérations.

L'appareil à palette (Figure 1) est constitué par :

- un récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité nominale de 1000 ml, en verre ou en un autre matériau transparent de qualité convenable; le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que d'autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et des dispositifs de prélèvement;
- un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette (voir Figure 1); la palette est insérée sur la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige; l'axe de la tige ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du récipient et la partie inférieure de la palette est à 25 ± 2 mm du fond du récipient; la partie supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse; la rotation de l'agitateur doit être uniforme, sans oscillation importante;
- un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

L'appareil à panier est identique à l'appareil à palette décrit ci-dessus, si ce n'est que l'agitateur comporte un panier au lieu d'une palette (Figure 2).

Le panier est constitué de deux parties. La partie supérieure, percée d'un orifice, est fixée à la tige de l'agitateur. Elle est munie de trois attaches à ressort ou de tout autre dispositif approprié permettant de retirer la partie inférieure pour introduire l'échantillon à examiner; ces attaches servent à fixer la partie inférieure concentriquement à l'axe du récipient pendant l'essai. La partie inférieure amovible est constituée par une toile métallique soudée formant un cylindre vertical bordé à chaque extrémité par une étroite bande métallique; les fils ont un diamètre de 0,254 mm et l'ouverture des mailles carrées est de 0,381 mm. Pour les essais en milieu acide, on peut utiliser un panier revêtu d'un plâchage en or de 2,5 μm d'épaisseur. La distance entre le panier et le fond du récipient doit être de 23 à 27 mm pendant l'essai.

Conditions d'essai

Les conditions suivantes sont précisées dans la monographie de la préparation soumise à l'essai :

- composition et volume du milieu de dissolution;
- vitesse de rotation de la palette ou du panier;
- intervalle de temps, mode de prélèvement et quantité de solution à examiner, ou conditions d'enregistrement continu;
- méthode d'analyse;
- limites concernant la ou les quantité(s) de principe(s) actif(s) qui doit (doivent) se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Milieu de dissolution

Si le milieu de dissolution est tamponné, ajustez son pH à $\pm 0,05$ unité près. Avant l'essai, éliminez éventuellement les gaz dissous qui pourraient provoquer la formation de bulles.

MODE OPERATOIRE RECOMMANDE

Introduisez dans le récipient le volume indiqué du milieu de dissolution prescrit dans la monographie de la préparation; assemblez l'appareil et placez-le dans le bain thermostaté; laissez la température du milieu de dissolution atteindre $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et retirez le thermomètre.

Dans le cas de l'appareil à palette, laissez descendre un comprimé ou une capsule au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action, en veillant à ce qu'aucune bulle d'air ne soit présente à la surface de l'échantillon. Si l'échantillon a tendance à flotter, utilisez un dispositif approprié tel qu'une hélice de verre ou une hélice constituée par un fil de métal pour le maintenir au fond du récipient.

Dans le cas de l'appareil à panier, placez un comprimé ou une capsule dans un panier sec et abaissez celui-ci jusqu'à la position prévue avant de mettre le dispositif de rotation en action.

Mettez immédiatement la palette ou le panier en rotation à la vitesse spécifiée dans la monographie.

Au moment prescrit, ou à une fréquence déterminée (voir annexe 1, section 3.3), effectuez des prélèvements dans une zone située entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette ou du panier, à 10 mm au moins de la surface* et à 10 mm au moins de la paroi du récipient.

* Distance recommandée : 4,5 cm.

Remplacez le volume prélevé par un volume égal du milieu de dissolution, sauf dans le cas d'une mesure en continu ou lorsque l'examen porte sur un échantillon unique, ou bien tenez compte de la diminution de volume dans les calculs.

Filtrez le liquide prélevé à l'aide d'un filtre inerte d'une porosité appropriée. Utilisez un filtre qui ne retient pas de manière significative le principe actif et ne contient aucune substance extractible par le milieu de dissolution, ou qui influencerait la méthode d'analyse prescrite. Il est également possible de procéder par centrifugation.

Sauf indication contraire, menez l'essai en parallèle sur cinq autres comprimés ou capsules.

Déterminez la quantité de principe(s) actif(s) dissoute dans le temps prescrit, selon la méthode indiquée dans la monographie de la préparation. Le résultat doit être exprimé en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

L'annexe 1 explique en détail le mode opératoire à l'intention des personnes qui n'ont pas l'habitude de la méthode.

L'annexe 2 est un exemple de fiche de contrôle des performances du système. Elle ne fait pas partie des spécifications.

Figure 1. Appareil à palette*

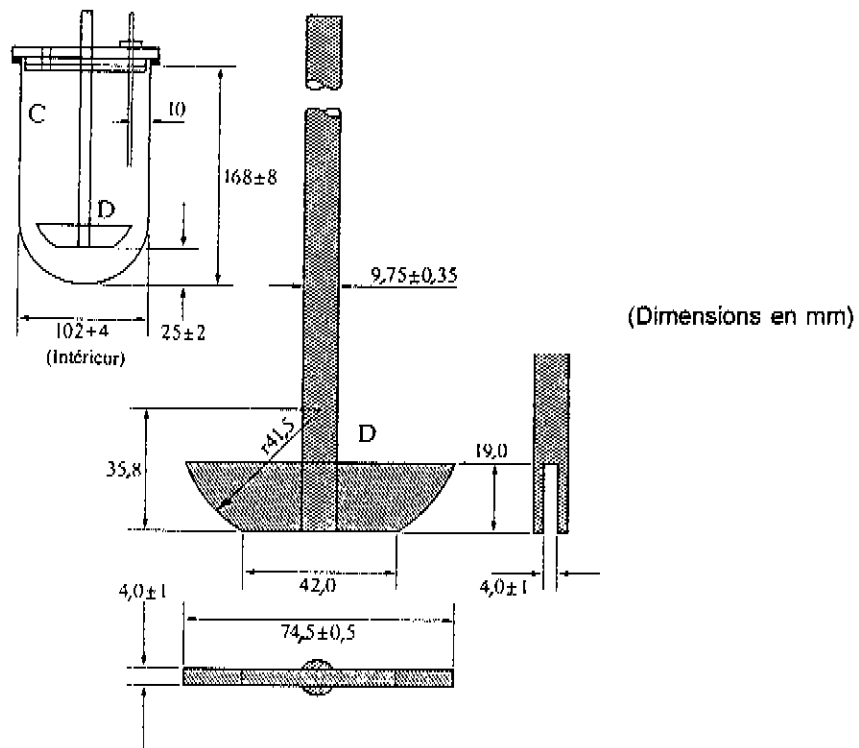
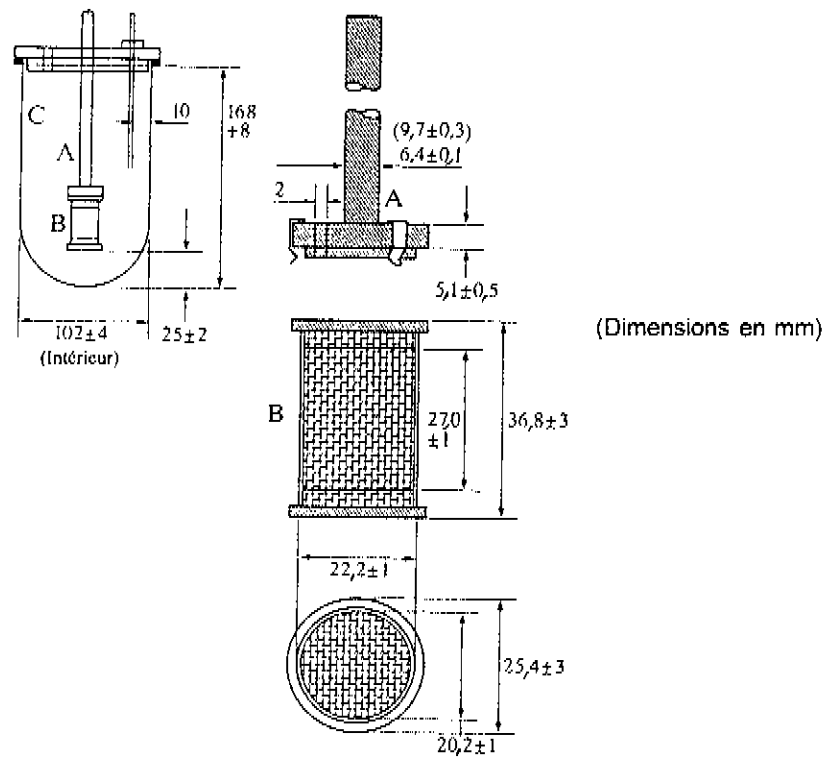


Figure 2. Appareil à panier*



* Dessins reproduits avec l'autorisation de la British Pharmacopoeia Commission.

DETAILS DU MODE OPERATOIRE

1. Vérification de l'appareillage (6 éléments)

- Vérifiez visuellement et avec une règle que la tige est parfaitement droite.
- Le cas échéant, vérifiez l'absence de fissures dans le revêtement de la palette ou du panier.
- Vérifiez les dimensions de la palette ou du panier, notamment en ce qui concerne la position de la palette et sa distance par rapport à l'axe.
- Montez la palette ou le panier et vérifiez son centrage.
- Vérifiez que la vitesse spécifiée peut être maintenue à ± 2 % près pendant tout l'essai.
- Vérifiez le niveau de vibration de l'ensemble de l'appareil, de préférence avec un vibromètre, et éliminez toutes les causes de vibration de façon à maintenir une amplitude inférieure à 1,3 mm.
- Vérifiez la propreté de la palette ou du panier et de tout élément de l'appareil qui sera en contact avec les solutions d'essai, en portant une attention particulière à la jonction de la palette et de la tige.
- Introduisez la palette ou le panier dans l'appareil et réglez sa distance par rapport au fond du récipient à la valeur indiquée (25 ± 2 mm).
- Introduisez la tige dans le mandrin de l'axe moteur et positionnez chaque récipient avec une jauge de centrage. Marquez les récipients pour pouvoir les remplacer facilement sans avoir à refaire le centrage.
- Vérifiez que les récipients ne présentent aucune anomalie de dimension ou de forme, notamment en ce qui concerne le fond hémisphérique et son rayon interne.
- Etalonnez le système à l'aide d'étalons convenables.*

2. Préparation du milieu de dissolution

- Choisissez le milieu de dissolution (voir section 6).
- Vérifiez le pH du milieu de dissolution jusqu'à la deuxième décimale à l'aide d'un pH-mètre correctement étalonné.
- Si des gaz sont dissous dans le milieu, ils peuvent former des bulles susceptibles de fausser les résultats. Les gaz dissous doivent être éliminés avant l'essai par une méthode appropriée (par exemple, par filtration sous vide ou dans un bain-marie à ultrasons).
- Préchauffez le milieu à une température égale ou légèrement supérieure à 37°C; mesurez la température avec un thermomètre de précision étalonné.

* Par exemple, les comprimés étalons disponibles auprès de la *United States Pharmacopeia*.

3. Préparation de l'essai

3.1 Appareillage

- Réglez la vitesse et assurez-vous qu'elle peut être maintenue à ± 2 % près.
- Vérifiez l'inclinaison de toutes les tiges en vous assurant qu'elle ne dépasse pas $1,5^\circ$.
- Vérifiez à nouveau le centrage des récipients avec une jauge et corrigez-le si l'inclinaison des tiges a été modifiée.
- Établissez des limites verticales, à l'aide de repères ou de colliers, de façon à pouvoir introduire les comprimés ou les capsules à examiner sans modifier les réglages entre chaque essai.
- Préparez les échantillons à examiner de façon à ce qu'ils soient prêts à être introduits dans les récipients.

3.2 Bain thermostaté

- Introduisez dans le récipient un volume exactement mesuré (à ± 1 % près) du milieu de dissolution; vérifiez sa température; vérifiez la méthode volumétrique utilisée pour le dosage subséquent ainsi que le matériel de pesée employé.
- Utilisez un bain-marie transparent permettant d'observer visuellement le processus de désintégration/désagrégation ou la présence éventuelle d'air.
- Réglez la température du bain de façon à maintenir une température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dans les récipients.
- Assurez-vous que le niveau du liquide dans le bain-marie dépasse le niveau maximal du milieu de dissolution dans les récipients.
- Vérifiez que le bain-marie est horizontal.

3.3 Echantillonnage

- Documentation
 - Déterminez la fréquence des prélèvements en consultant la procédure d'échantillonnage et décidez s'il est préférable de procéder aux six essais simultanément ou de façon échelonnée.
 - Vérifiez si l'intervalle de temps entre les prélèvements est suffisant (notamment en cas de prélèvement manuel).
 - Notez tous les renseignements concernant les points suivants :
 - la substance de référence utilisée et la façon de la préparer;
 - si les récipients sont source d'interférences et s'il y a lieu d'appliquer un facteur de correction prédéterminé lors des calculs;
 - si le pH de la solution à analyser est le même que celui du milieu de dissolution;
 - si le diluant utilisé pour le dosage est différent du milieu de dissolution;
 - si les autres solvants utilisés peuvent avoir un effet quelconque sur les résultats.

- Inspection

- En cas de prélèvement manuel, vérifiez si la seringue (ou tout autre dispositif de prélèvement) est propre et munie des filtres appropriés.
- Vérifiez que rien ne gêne le fonctionnement des sondes de prélèvement.
- Assurez-vous que le prélèvement est effectué dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette, à 10 mm au moins de la paroi du récipient, et qu'il en sera de même pour chaque prélèvement successif.

3.4 Choix et vérification des méthodes analytiques

- Utilisez la méthode spécifiée dans la monographie de la préparation à examiner.
- Utilisez des filtres appropriés pour éviter toute adsorption ou interférence, à moins que la séparation ne soit effectuée par centrifugation.
- Si le système est automatisé, il faut utiliser des tubes appropriés pour éviter l'adsorption.
- Si l'on utilise une méthode spectrophotométrique, il est préférable de travailler dans la zone linéaire de la courbe d'absorption (extinction) à la longueur d'onde spécifiée.

4. Exécution de l'essai

- Introduisez les comprimés ou les capsules dans les récipients.
- Examinez l'ensemble de l'appareillage pour vérifier l'absence de bulles d'air.
- Mettez la palette ou le panier en rotation et déclenchez simultanément le chronomètre pour les prélèvements séquentiels.
- En cas de prélèvement simultané, introduisez un échantillon dans chaque récipient aussi rapidement que possible (appareil à palette).
- En cas de prélèvement échelonné dans un appareil à palette, attendez que les palettes soient en rotation, déclenchez le chronomètre au moment où vous déposez le comprimé ou la capsule aussi près que possible du centre du premier récipient, et répétez l'opération avec les autres récipients.
- Vérifiez fréquemment la température du bain-marie et celle du milieu de dissolution, et notez-les sur la liste de vérification.
- Remplissez la liste de vérification.
- Procédez au prélèvement.

5. Opérations finales

- Vérifiez la température du milieu de dissolution dans les récipients et notez tout écart dépassant la tolérance de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Notez la vitesse de rotation.
- Assurez-vous que toutes les données sont enregistrées ou imprimées avant de détruire les prélèvements (certains problèmes ne peuvent être résolus qu'en répétant l'essai).

- Notez tout aspect inhabituel tel qu'une coloration argentée indiquant la libération de gaz dissous.
- Notez l'état de toute partie non dissoute de la préparation examinée, comme sa position, sa forme, etc. (ces renseignements peuvent être précieux pour rechercher les causes d'un problème).
- Vérifiez le volume du contenu d'un ou deux récipients pour vérifier s'il n'y a pas eu évaporation susceptible de fausser les résultats de l'analyse.

6. Exemples de tampons pour l'essai de dissolution

• Tampon pH = 1,3

Dissolvez 2 g de chlorure de sodium R dans 800 ml d'eau déionisée, ajustez le pH à 1,3 avec de l'acide chlorhydrique (~70 g/l) TS et complétez à 1000 ml avec de l'eau.

• Tampon pH = 2,5

Dissolvez 2 g de chlorure de sodium R dans 800 ml d'eau déionisée, ajustez le pH à 2,5 avec de l'acide chlorhydrique (~70 g/l) TS et complétez à 1000 ml avec de l'eau.

• Tampon pH = 3,5

Dissolvez 7,507 g de glycine R et 5,844 g de chlorure de sodium R dans 800 ml d'eau déionisée, ajustez le pH à 3,5 avec de l'acide chlorhydrique (~70 g/l) TS et complétez à 1000 ml avec de l'eau.

• Tampon pH = 4,5

Dissolvez 6,8 g de dihydrogénophosphate de potassium R dans 900 ml d'eau déionisée, ajustez le pH à 4,5 avec de l'acide chlorhydrique (~70 g/l) TS ou de l'hydroxyde de sodium (~80 g/l) TS et complétez à 1000 ml avec de l'eau.

• Tampon pH = 6,9

Dissolvez 3,4 g de dihydrogénophosphate de potassium R et 3,55 g de dihydrogénophosphate de disodium R dans 800 ml d'eau déionisée, ajustez le pH à 6,9 avec de l'hydroxyde de sodium (~80 g/l) TS et complétez à 1000 ml avec de l'eau.

• Tampon pH = 7,2

Dissolvez 9,075 g de dihydrogénophosphate de potassium R dans une quantité suffisante d'eau déionisée pour obtenir 1000 ml (solution A). Dissolvez 11,87 g de dihydrogénophosphate de disodium R dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 1000 ml (solution B). Mélangez 300 ml de solution A et 700 ml de solution B.

RESULTATS

Nom du produit

Date

% dissous/ temps (t)	t 1	t 2	t 3	t 4	t 5	t 6
Tige ou essai N° 1						
2						
3						
4						
5						
6						
M						
σ						
ETR %						

= = =