



Faculté de médecine

Département de Pharmacie

Laboratoire de Pharmacie Galénique



# Contrôle Biopharmaceutique

Année universitaire 2019/2020

Pr. M.DJEBBAR

# Introduction

- Les essais de désagrégation et de dissolution sont des tests indispensables lors du développement des formes pharmaceutiques.
- En effet, ils aident à comprendre le comportement biopharmaceutique et permettent de contrôler des lots dont il reflète la pharmacocinétique et la biodisponibilité in vivo.



# **I. Essais de désagrégation**

# 1. Principe

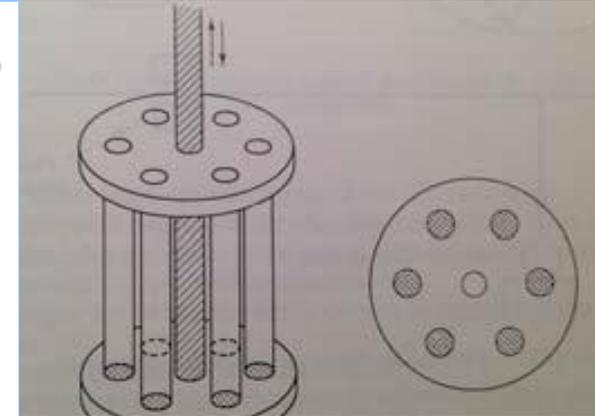
❖ Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des formes galéniques solides (comprimés, gélules, suppositoires,...) à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.



## 2. Conditions opératoires

### ➤ Formes orales solides « Comprimés, Gélules » »

- 6 unités/ unité par tube
- Nature du milieu: Variable
- Placer un disque dans chaque tube si nécessaire
- Vérifiez la température:  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Ajuster le volume du liquide d'immersion.
- A la fin du temps spécifié, examiner les unités.



## 2. Conditions opératoires

### ➤ Suppositoires et ovules

- 3 suppositoires ou ovules.
- Déposer une unité sur la plaque inférieure du support.
- Volume de l'eau: 4 litres.
- Vérifier la température:  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- Faire tourner les support de  $180^{\circ}$  chaque 10 min.



# 3. Résultats et interprétation

La désagrégation est considérée comme complète:

- Lorsqu' il ne subsiste aucun résidus sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage.
- S'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable.

# 3. Résultats et interprétation

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



## **II. Essais de dissolution**

# 1. Principe

- ❖ Ce test est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à **laisser passer en solution**, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent.
- ❖ Le passage en solution est apprécié par **dosage du PA** dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

## 2. Intérêt

- ❖ En **préformulation**: Connaître la solubilité du PA.
- ❖ En **développement**: Aider à l'optimisation de la formule et du process de fabrication.
- ❖ En **contrôle de routine**: Assurer 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.

# 3. Appareils de dissolution

On distingue plusieurs appareils standardisés:

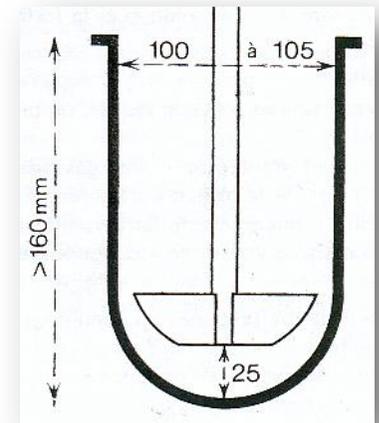
- Appareil à panier tournant (USP I)
- Appareil à palettes tournantes (USP II)
- Appareil à cylindres réciproques (USP III)
- Cellule à flux continu.

**NB/** Choix de l'appareil dépend des caractéristiques physico-chimiques de la forme pharmaceutique.

# 3. Appareils de dissolution

## ➤ Appareil à Palette tournante

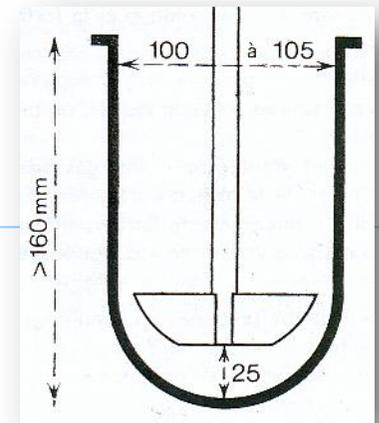
Dans la plupart des cas, cette méthode donne des résultats reproductibles mais des problèmes de reproductibilité peuvent survenir si la forme galénique flotte dans le récipient de dissolution.



# 3. Appareils de dissolution

## ➤ Appareil à Palette tournante

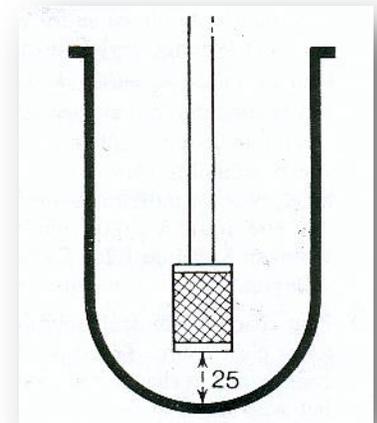
Dans ce cas, un dispositif de lestage (fil en acier inoxydable) est utilisé pour maintenir la forme en place.



# 3. Appareils de dissolution

## ➤ Appareil à Panier tournant

Cette méthode convient bien pour les gélules, mais la faible efficacité du brassage du milieu de dissolution n'assure pas une homogénéité suffisante de celui-ci et entraîne des variations dans les résultats.

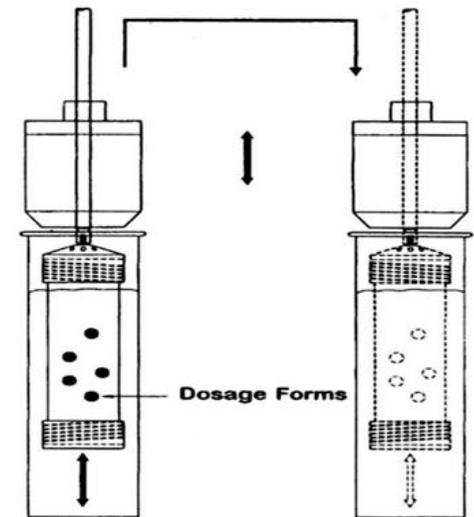


# 3. Appareils de dissolution

## ➤ Appareil à cylindres réciproques

Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagrégation.

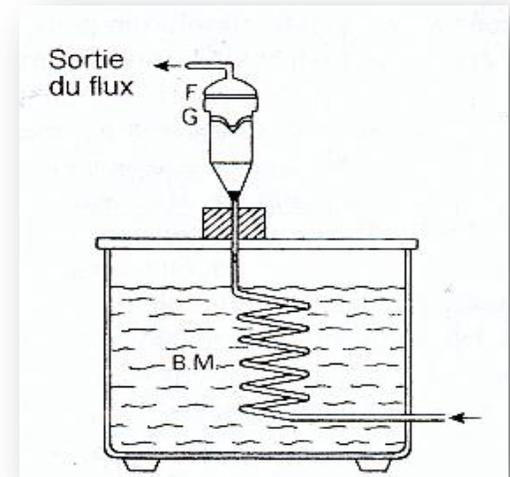
Il est utilisé pour étudier la dissolution des *formes à libération prolongée* et pour simuler les variations de pH rencontrés au niveau du tractus gastro-intestinal.



# 3. Appareils de dissolution

## ➤ Appareil à flux continu

- Possibilité de réaliser un gradient de pH;
- Les gélules peuvent être étudiées directement sans qu'il soit nécessaire de les y maintenir ;
- il existe des cellules adaptées aux autres formes pharmaceutiques: suppositoires, capsules molles, etc.



# 3. Appareils de dissolution

Méthodes	Formes pharmaceutiques
Panier tournant	Forme orale solide Comprimé à croquer Suppositoire
Palette tournante	Forme orale solide Comprimé à croquer Suspension buvable Suppositoire
A flux continue	Forme à libération modifier avec un PA faiblement soluble Suppositoire Implant Forme semi solide Poudre et granulé Capsule molle

## 4. Conditions opératoires

### ➤ Milieu de dissolution

- ❖ Volume: utiliser un volume de milieu de dissolution tel que la concentration maximale en fin d'essai ne dépasse pas 30% de la concentration à saturation (condition Sink). (500 à 1000 mL)
- ❖ pH: le choix est en fonction des propriétés physico chimiques du PA (pka). Les milieux de dissolution s'étendent sur une gamme de pH de 1 à 7,5.

## 4. Conditions opératoires

### ➤ Vitesse de rotation

- Elle simule la motilité intestinale.
- Elle doit être suffisante pour faciliter la diffusion du principe actif dans le milieu et assurer une bonne homogénéisation (représentativité du prélèvement).
- Elle peut avoir ou non une influence sur la libération à partir de la forme.
- La note technique laisse un large choix : de 50 à 150 tours par minute pour la palette.

## 4. Conditions opératoires

### ➤ Méthode de dosage

La nature du PA et des excipient intervient dans le choix de la méthode d'analyse :

❖ Spectrophotométrie UV-Visible: Rapide, facilement automatisable, faible coût

- ✓ Nature du blanc
- ✓ Cuve
- ✓ Longueur d'onde

# 4. Conditions opératoires

## ➤ Méthode de dosage

La nature du PA et des excipient intervient dans le choix de la méthode d'analyse :

❖ **HPLC**: Formulation contenant plusieurs PA, formes faiblement dosées.

- ✓ Composition de la phase mobile ,
- ✓ Type de colonne ,sa longueur, diamètre ,T°
- ✓ Débit
- ✓ Volume d'injection
- ✓ Longueur d'onde

## 4. Conditions opératoires

### ➤ Mode de prélèvement

- Ils doivent être effectués au même niveau à une distance plus ou moins grande du point où la dissolution a lieu (à la surface du milieu).
- Les prélèvements doivent être préalablement filtrés à l'aide d'un dispositif approprié qui ne laisse passer que les particules dissoutes (filtre en verre fritté, nylon 0,45  $\mu\text{m}$ ).

## 5. Normes de dissolution

- Formes à libération immédiate: un seul point généralement 30 ou 60 minutes.
- PA peu soluble (dissolution plus lente): deux points (30 et 90 min).
- Formes à libération prolongée: trois points (au début, au milieu et enfin de cinétique).

## 6. Expressions des résultats

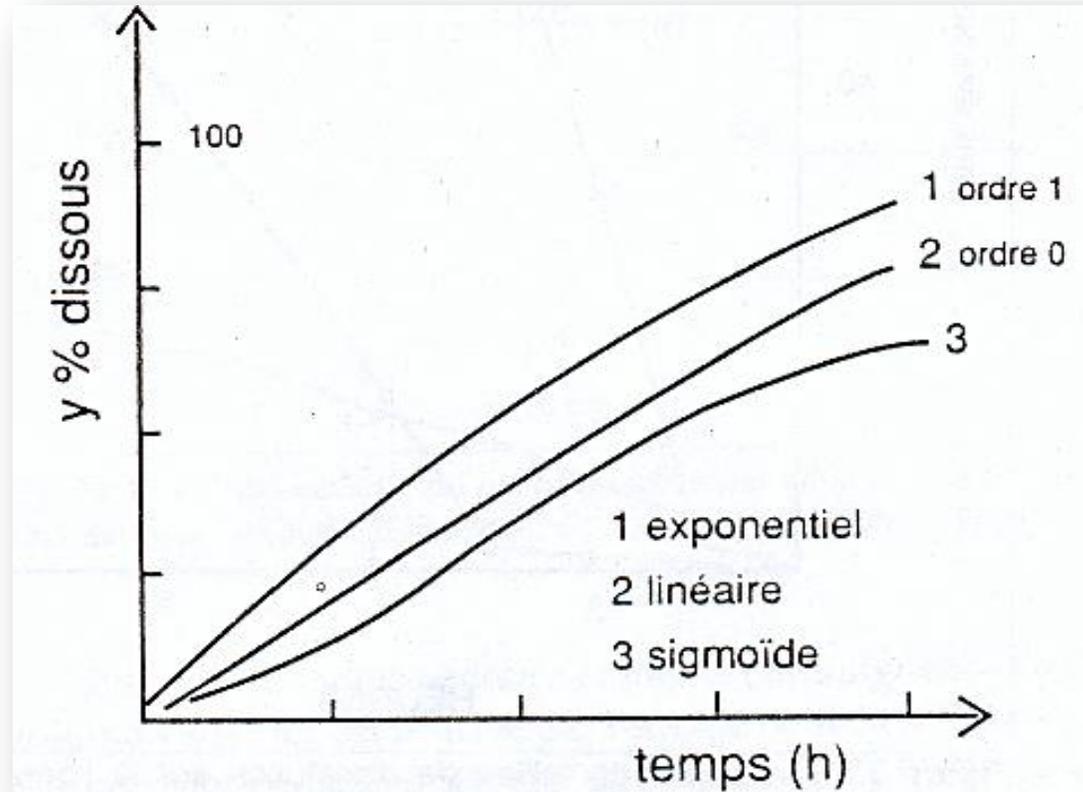


Figure: Divers profils de dissolution.