

Essais de dissolution et lyodisponibilité

Dr. OUAHAB Ammar

1. Définition

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide, liquide ou gazeux dans solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution

La lyodisponibilité est la cinétique par laquelle cette dispersion fait disponible la fraction moléculaire.

L'essai de dissolution est un test pharmacotechnique destinée à déterminer la plus au moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution en milieu déterminé le ou les PA qu'elles conditionnent.

Le passage en solution est apprécié par la présence du PA dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution dans des points de temps différents.

2. Objectifs

Dans l'industrie pharmaceutique, les tests de dissolution de médicaments sont couramment utilisés pour fournir des informations critiques sur la libération de médicaments in vitro à des fins de

- ✓ contrôle de la qualité, c'est-à-dire pour évaluer la cohérence d'un lot à l'autre de formes posologiques orales solides telles que les comprimés
- ✓ le développement de médicaments, c'est-à-dire: pour prédire les profils de libération de médicaments in vivo.

Situations typiques où les tests de dissolution jouent un rôle vital: Il existe trois :

- (i) **décisions de formulation et d'optimisation**: pendant le développement du produit, pour les produits où la performance de dissolution est un attribut de qualité critique, la formulation du produit et le processus de fabrication sont optimisés en fonction de la dissolution.
- (ii) **Décisions de bioéquivalence**: lors du développement de produits génériques, et également lors de la mise en œuvre de modifications de processus ou de formulation post-approbation, la similitude des profils de dissolution in vitro entre le produit de référence et sa version générique ou modifiée est l'une des principales exigences pour les décisions d'approbation réglementaire.
- (iii) **Conformité du produit et décisions de libération**: lors de la fabrication de routine, les résultats de la dissolution sont très souvent l'un des critères utilisés pour prendre des décisions de libération du produit

3. Facteurs intervenant dans la dissolution

3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule :

3.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité :

- a. Nature chimique de la molécule:
- b. pH du milieu de dissolution :
- c. Température :
- d. Polymorphisme :

3.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

- a. Taille des particules et la surface de contact :
- b. Vitesse d'agitation :
- c. Viscosité du milieu de dissolution :
- d. Tension superficielle:
- e. Condition Sink: Les conditions SINK se produisent normalement dans un volume de milieu de dissolution qui est au moins 3 à 10 fois le volume de saturation.

3.2. Facteurs liés à la formulation :

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif.

- a. Diluants :
- b. Dêlitants ou désintêgrants :

c. Liants ou agglutinants :

d. Lubrifiants :

3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :

a. La méthode de granulation

b. La compression

3.4. Facteurs dépendant de la méthode de dissolution (Conditions opératoires) :

- . L'appareil à utiliser ;
- . la composition,
- . le volume et
- . la température du milieu de dissolution ;
- . la vitesse de rotation ;
- . l'intervalle de temps,
- . la méthode et le volume d'échantillonnage du milieu de dissolution ou les conditions d'enregistrement continu ;
- . la méthode d'analyse du milieu de dissolution prélevé ;
- . les critères d'acceptation.

4. Les caractéristiques idéales d'un appareil de dissolution

- Simple , facile à manipuler et utilisable dans différentes conditions.
- Composants spécifiques et reproductibles.
- Sensibles pour détecter des modifications de procédés et des différences entre les formulations.
- Conditions SINK maintenues.
- Permet l'étude des différentes formes orales solides.

Il n'est pas possible de concevoir un appareil unique utilisable pour toutes les formes :200 appareils dans la littérature.

5. Les essais de dissolution

5.1. Essai de dissolution des formes solides

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physico-chimiques de la forme pharmaceutique considérée.

L'appareil à palette est souvent le mieux adapté dans le cas des formes orales solides.

Les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils:

- Appareil 1: panier tournant.
- Appareil 2: palette tournante
- Appareil 3:cylindre réciproque.
- Appareil 4: la cellule à flux continu.

Appareil 1: panier tournant.

Composants:

- Récipient cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué par une tige verticale
- à l'extrémité de laquelle est fixé un panier cylindrique.

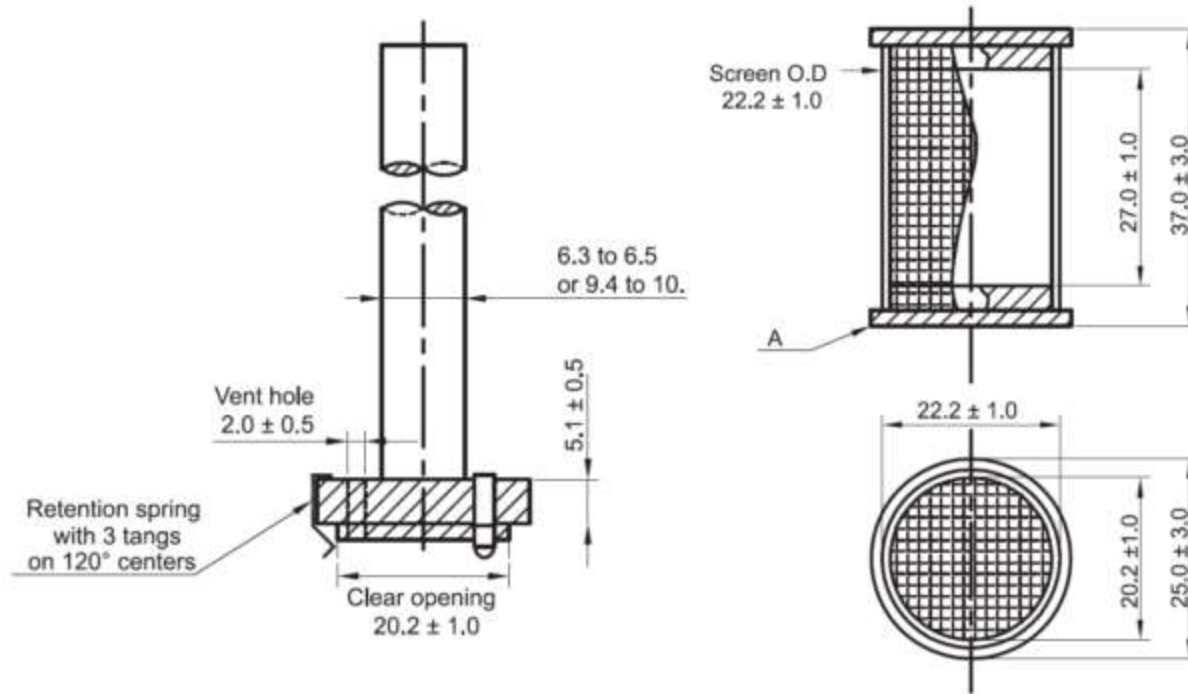


Fig. Panier tourant

PROCEDURE

Formes posologiques solides à libération conventionnelle.

- Placer le volume indiqué du milieu de dissolution (± 1 pour cent) dans le récipient de l'appareil spécifié. Assembler l'appareil, équilibrer le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ ° C et retirer le thermomètre. L'essai peut également être effectué avec le thermomètre en place, à condition qu'il soit démontré que des résultats équivalents à ceux obtenus sans le thermomètre sont obtenus.
- Placer 1 unité de dosage dans l'appareil, en prenant soin d'exclure les bulles d'air de la surface de l'unité de dosage. Faites fonctionner l'appareil au débit spécifié. Dans l'intervalle de temps spécifié, ou à chacun des moments indiqués, retirer un échantillon d'une zone à mi-chemin entre la surface du milieu de dissolution et le haut du panier ou de la lame rotative, à au moins 1 cm de la paroi du vaisseau. Lorsque plusieurs durées d'échantillonnage sont spécifiées, remplacer les aliquotes prélevées pour l'analyse par des volumes égaux de milieu de dissolution frais à 37 ° C ou, s'il peut être démontré que le remplacement du milieu n'est pas nécessaire, corriger le changement de volume dans le calcul. Garder le récipient couvert pendant la durée de l'essai et vérifier la température du milieu à des moments appropriés. Effectuer l'analyse en utilisant une méthode d'essai appropriée. Répétez le test avec des unités de dosage supplémentaires.

Si un équipement automatisé est utilisé pour l'échantillonnage ou si l'appareil est autrement modifié, la vérification que l'appareil modifié produira des résultats équivalents à ceux obtenus avec l'appareil décrit dans ce chapitre, est nécessaire.

- **Milieu de dissolution.** Un milieu de dissolution approprié est utilisé. Le volume spécifié fait référence à des mesures effectuées entre 20 ° C et 25 ° C. Si le milieu de dissolution est une solution tamponnée, ajustez la solution de sorte que son pH se situe à 0,05 unité près du pH spécifié. Les gaz dissous peuvent provoquer la formation de bulles, ce qui peut modifier les résultats du test. Dans de tels cas, les gaz dissous doivent être éliminés avant le test.
- **Temps.** Lorsqu'une seule spécification de temps est donnée, l'essai peut être conclu dans un délai plus court si l'exigence de quantité minimale dissoute est remplie. Les échantillons ne doivent être retirés qu'aux moments indiqués, dans une tolérance de $\pm 2\%$.

Formes posologiques solides à libération prolongée

- **Procédure.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle.
- **Milieu de dissolution.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle.
- **Temps.** Les points de temps de test, généralement 3, sont exprimés en heures. (1^{er} point a 20% à 30% dissout. Le deuxième point est donc fixé à environ 50% de libération. Le dernier point a plus de 80%)

Formes posologiques solides à libération retardée

Procédure. Utiliser méthode A ou méthode B

- Method A

- Stade acide. Placer 750 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M dans le récipient et assembler l'appareil. Laisser le milieu s'équilibrer à une température de $37 \pm 0,5$ ° C. Placer 1 unité posologique dans l'appareil, couvrir le récipient et faire fonctionner l'appareil au débit spécifié. Après 2 h de fonctionnement dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M, retirer une partie aliquote du fluide et procéder immédiatement comme indiqué au stade tampon. Effectuer une analyse de l'aliquote en utilisant une méthode d'essai appropriée.

- Étape tampon. Complétez les opérations d'ajout du tampon et d'ajustement du pH en 5 min. Avec l'appareil fonctionnant à la vitesse spécifiée, ajouter au fluide dans le récipient 250 ml d'une solution de phosphate trisodique dodécahydraté 0,20 M qui a été équilibrée à $37 \pm 0,5$ ° C. Ajuster, si nécessaire, avec de l'acide chlorhydrique R 2 M ou de l'hydroxyde de sodium 2 M R à un pH de $6,8 \pm 0,05$. Continuez à faire fonctionner l'appareil pendant 45 minutes ou pendant la durée spécifiée. À la fin de la période de temps, retirer une partie aliquote du liquide et effectuer l'analyse en utilisant une méthode d'essai appropriée.

- Method B

- Stade acide. Placer 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M dans le récipient et assembler l'appareil. Laisser le milieu s'équilibrer à une température de $37 \pm 0,5$ ° C. Placer 1 unité posologique dans l'appareil, couvrir le récipient et faire fonctionner l'appareil au débit spécifié. Après 2 h de fonctionnement dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M, retirer une partie aliquote du fluide et procéder immédiatement comme indiqué au stade tampon. Effectuer une analyse de l'aliquote en utilisant une méthode d'essai appropriée.

- Étape tampon. Pour cette étape de la procédure, utilisez un tampon préalablement équilibré à une température de $37 \pm 0,5$ ° C. Vidanger l'acide du récipient et ajouter 1000 ml de tampon phosphate pH 6,8, préparé en mélangeant 3 volumes d'acide chlorhydrique 0,1 M avec 1 volume d'une solution 0,20 M de phosphate trisodique dodécahydraté R et en ajustant, si nécessaire, avec de l'acide chlorhydrique 2 M R ou hydroxyde de sodium 2 M R à un pH de $6,8 \pm 0,05$. Ceci peut également être accompli en retirant de l'appareil le récipient contenant l'acide et en le remplaçant par un autre récipient, contenant le tampon et en transférant l'unité de dosage au récipient contenant le tampon. Continuez à faire fonctionner l'appareil pendant 45 minutes ou pendant la durée spécifiée. À la fin de la période de temps, retirer une partie aliquote du liquide et effectuer l'analyse en utilisant une méthode d'essai appropriée.

- **Temps.** Tous les temps d'essai indiqués doivent être observés dans une tolérance de $\pm 2\%$, sauf indication contraire.

Appareil 2 : Appareil à palettes tournantes

Composants:

- Récipient cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant assurant l'agitation.
- Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0,5$ ° C)

Conditions:

- 25 ± 2 mm entre le bas de mobile tournant et le fond intérieur du récipient
- L'unité de dosage couler au fond du récipient avant de commencer la rotation de mobile tournant

Procédure: Idem a l'appareil 1

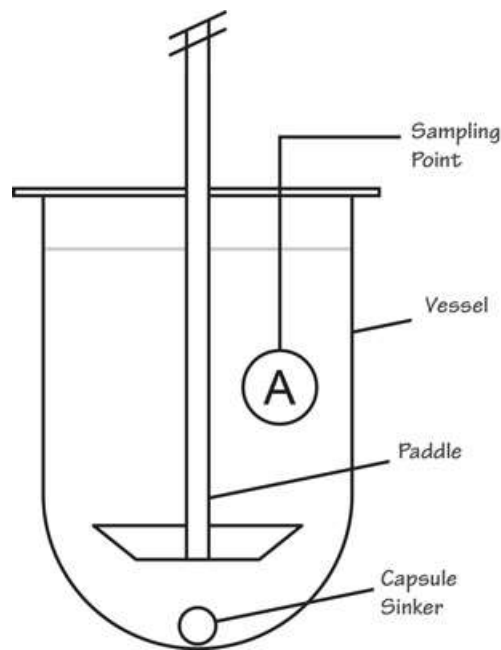
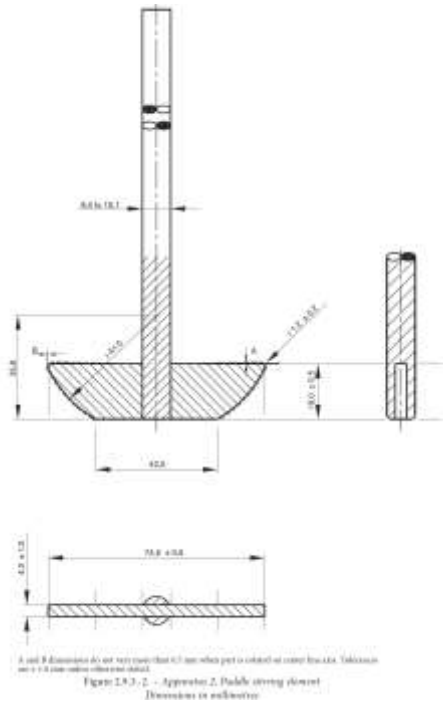


Fig. palette tournante

Dispositif plongeur

- Un petit morceau de matériau non réactif, comme pas plus de quelques tours d'hélice de fil, peut être attaché à des unités de dosage qui, autrement, flotteraient. Un autre dispositif plongeur est illustré à la figure 2.9.3.-3. D'autres dispositifs plongeurs validés peuvent être utilisés.

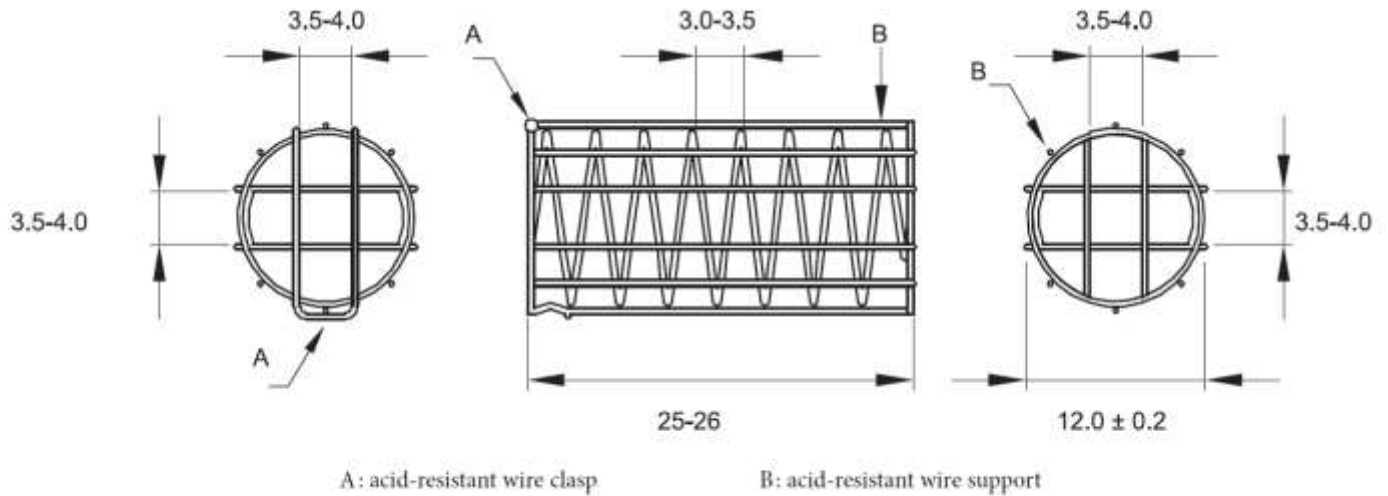


Figure 2.9.3.-3. – Alternative sinker
 Dimensions in millimetres

Fig. dispositif plongeur

- En utilisant l'appareil à palette ou à panier, le volume de milieu de dissolution est normalement de 500 à 1 000 ml. Une vitesse d'agitation comprise entre 50 tr / min et 100 tr / min est normalement choisie; il ne doit pas dépasser 150 tr / min.

Appareil 3: à cylindre réciproque

Composants:

- un ensemble de récipients cylindriques en verre à fond plat;
- un ensemble de cylindres réciproques en verre; raccords inertes (acier inoxydable type 316 ou autre matériau approprié)
- les écrans qui sont faits d'un matériau non absorbant et non réactif approprié, et qui sont conçus pour s'adapter aux hauts et aux bas des cylindres alternatifs;
- un ensemble moteur pour alterner les cylindres verticalement à l'intérieur des récipients,
- un bain-marie approprié de toute taille appropriée qui permet de maintenir la température à $37 \pm 0,5 \text{ } ^\circ \text{C}$ pendant l'essai.
- Un dispositif est utilisé qui permet de sélectionner et de maintenir le taux de réciprocité
- Les récipients sont fournis avec un couvercle d'évaporation qui reste en place pendant la durée de l'essai.

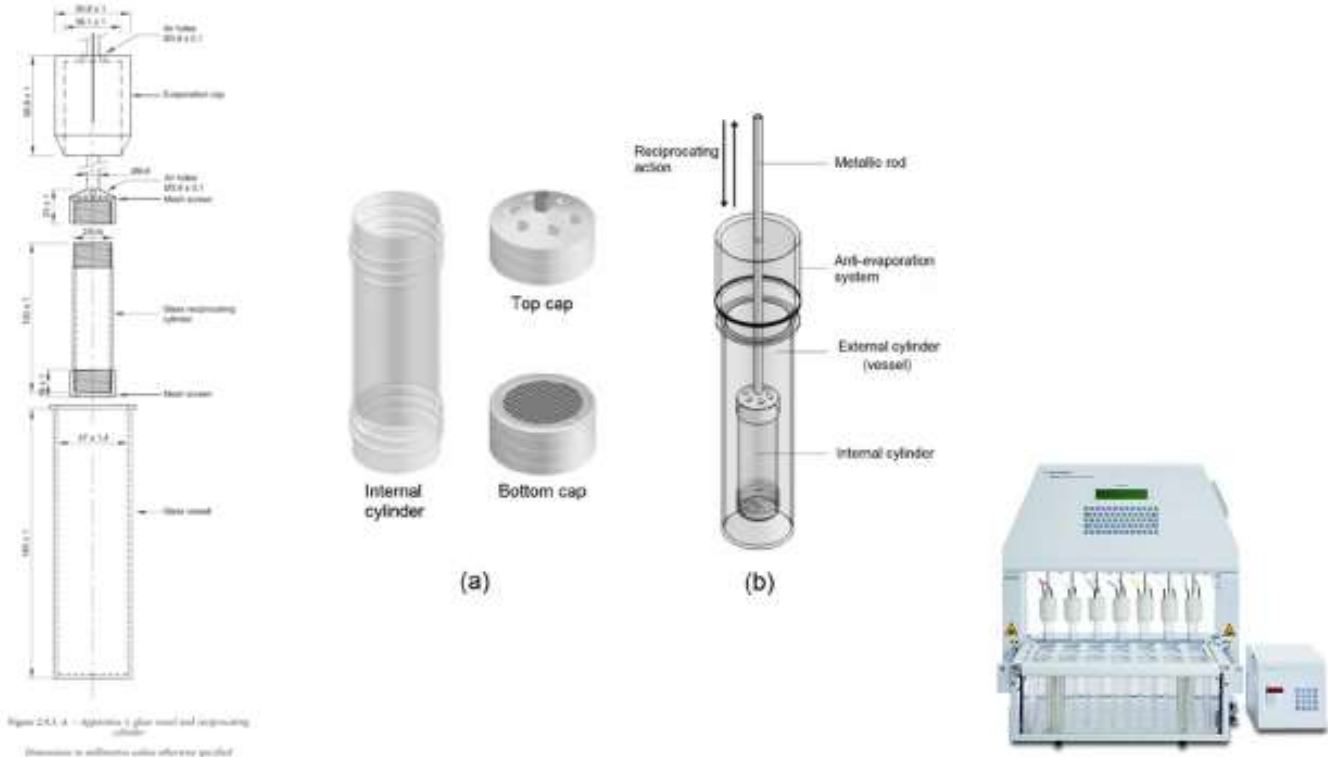


Fig. cylindre réciproque

- Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagrégation.
- Il a été plus particulièrement développé pour étudier la dissolution des formes à libération prolongée et pour simuler les variations de pH rencontrés au niveau du tractus gastro-intestinal.
- le cylindre réciproque se déplace sur une distance totale de 9,9 à 10,1 cm

Formes posologiques solides à libération conventionnelle

Procédure. Placer le volume indiqué du milieu de dissolution (± 1 pour cent) dans chaque récipient de l'appareil. Assembler l'appareil, équilibrer le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5 \text{ } ^\circ \text{C}$ et retirer le thermomètre. Placer 1 unité de dosage dans chacun des cylindres alternatifs, en prenant soin d'exclure les bulles d'air de la surface de chaque unité de dosage, et faire fonctionner immédiatement l'appareil comme spécifié. Pendant la course ascendante et descendante, le cylindre alternatif se déplace sur une distance totale de 9,9-10,1 cm. Dans l'intervalle de temps spécifié, ou à chacun des moments indiqués, soulevez les cylindres alternatifs et retirez une partie du milieu d'une zone à mi-chemin entre la surface du milieu de dissolution et le fond de chaque récipient. Effectuez l'analyse comme indiqué. Si nécessaire, répétez le test avec des unités de dosage supplémentaires. Remplacer l'aliquote retirée pour l'analyse par des volumes égaux de milieu de dissolution frais à $37 \text{ } ^\circ \text{C}$ ou, lorsqu'il peut être démontré que le remplacement du milieu n'est pas nécessaire, corriger le changement de

volume dans le calcul. Garder le récipient couvert avec le capuchon d'évaporation pendant la durée de l'essai et vérifier la température du milieu à des moments appropriés.

- **Milieu de dissolution.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous les appareils 1 et 2.
- **Durée.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous les appareils 1 et 2.

Formes posologiques à libération prolongée

- **Procédure.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous Appareil 3.
- **Milieu de dissolution.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération prolongée sous les appareils 1 et 2.
- **Temps.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération prolongée sous les appareils 1 et 2.

Formes posologiques à libération retardée

- **Procédure.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération retardée, méthode B, sous les appareils 1 et 2, en utilisant une rangée de récipients pour le milieu au stade acide et la rangée suivante de récipients pour le milieu au stade tampon, et en utilisant le volume de milieu spécifié (généralement 300 ml).
- **Temps.** Procéder comme indiqué pour les formes posologiques à libération retardée sous les appareils 1 et 2.

Appareil 4: à flux continu à travers une cellule

Composants:

- un réservoir
- une pompe pour le milieu de dissolution;
- une cellule à circulation;
- un bain-marie qui maintient le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ ° C.
- Un collecteur (dans le cas de circuit ouvert)

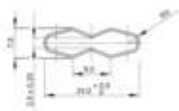
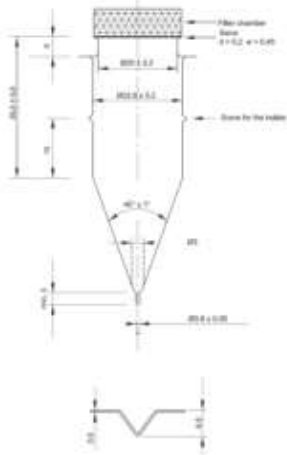
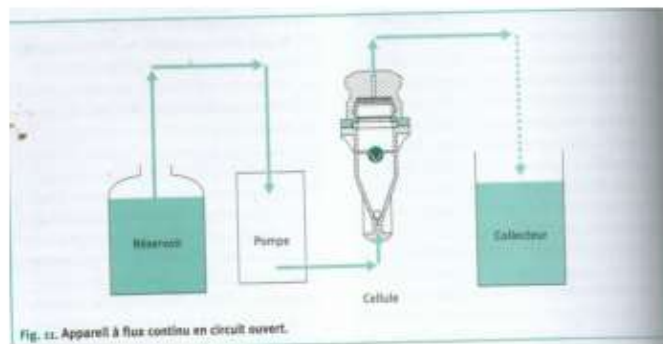


Fig. 11. Appareil à flux continu en circuit ouvert.



- La dissolution est assurée par le passage du milieu de dissolution par le renouvellement permanent de l'interface solide-liquide .
- Le milieu chargé en principe actif est récupéré dans le collecteur.
- Le système fonctionne en circuit ouvert ou bien fermé , du solvant neuf est amené en permanence.

Formes posologiques solides à libération conventionnelle

- **Procédure.** Placez les perles de verre dans la cellule spécifiée. Placer 1 unité posologique sur les billes ou, si spécifié, sur un support métallique. Assemblez la tête de filtre et fixez les pièces ensemble à l'aide d'un dispositif de serrage approprié. Introduire par la pompe le milieu de dissolution réchauffé à $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ à travers le fond de la cellule pour obtenir le débit spécifié et mesuré avec une précision de 5%. Recueillir l'éluat par fractions à chacun des moments indiqués. Effectuez l'analyse comme indiqué. Répétez le test avec des unités de dosage supplémentaires.
- **Milieu de dissolution.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous les appareils 1 et 2.
- **Durée.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous les appareils 1 et 2.

Formes posologiques à libération prolongée

- **Procédure.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous Appareil 4.
- **Milieu de dissolution.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous Appareil 4.
- **Temps.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération conventionnelle sous Appareil 4.

Formes posologiques à libération retardée

- **Procédure.** Procéder comme décrit pour les formes posologiques à libération retardée sous les appareils 1 et 2, en utilisant le support spécifié.
- **Temps.** Procéder comme indiqué pour les formes posologiques à libération retardée sous les appareils 1 et 2.

Pour l'appareil à écoulement continu, le débit de liquide est normalement réglé entre 4 ml / min et 50 ml / min.

5.2. Essai de dissolution des dispositifs transdermiques

5.2.1. DISK ASSEMBLY METHOD (méthode d'assemblage de disque)

- Appareil 2 - $32 \pm 0.5^\circ \text{C}$
- Stainless Steel Disk Assembly (SSDA)= Assemblage de disque en acier inoxydable

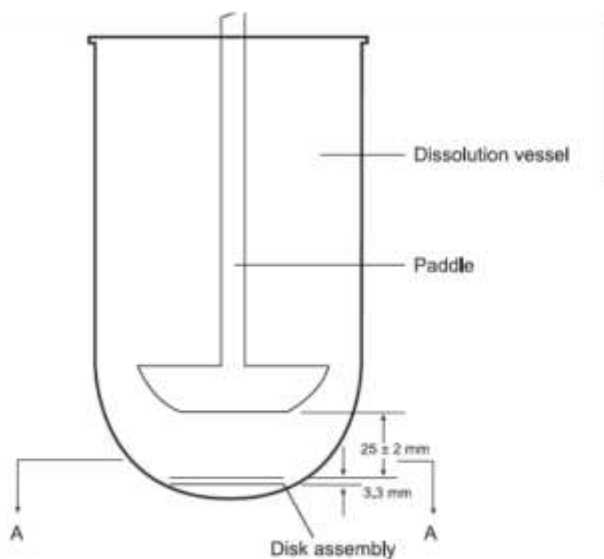


Figure 2.9.4.-2. - Paddle and disk

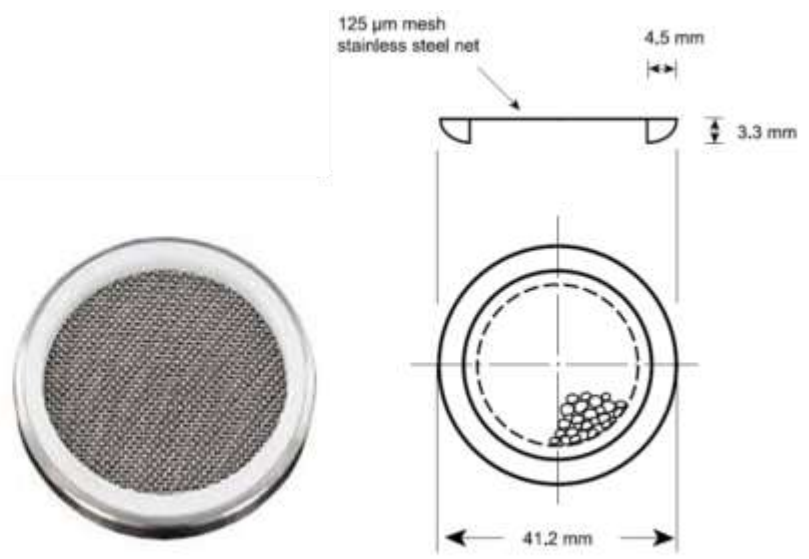


Figure 2.9.4.-1. - Disk assembly

Fig. assemblage de disque

5.2.2. CELL METHOD (méthode de la cellule)

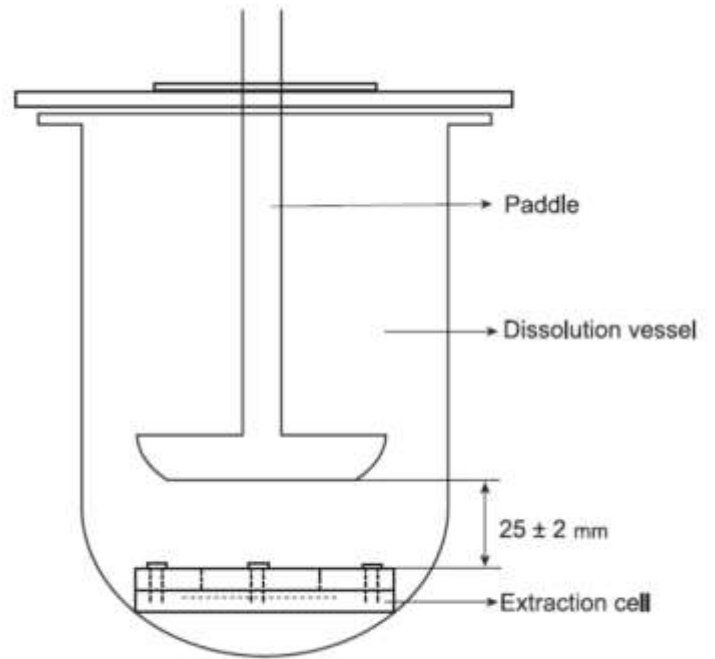
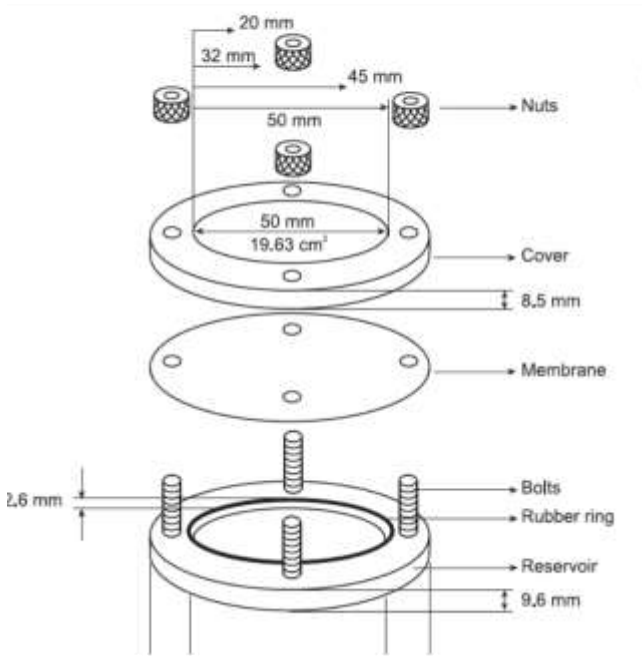


Figure 2.9.4.-4. – Paddle over extraction cell

5.2.3. ROTATING CYLINDER METHOD (méthode du cylindre rotatif)

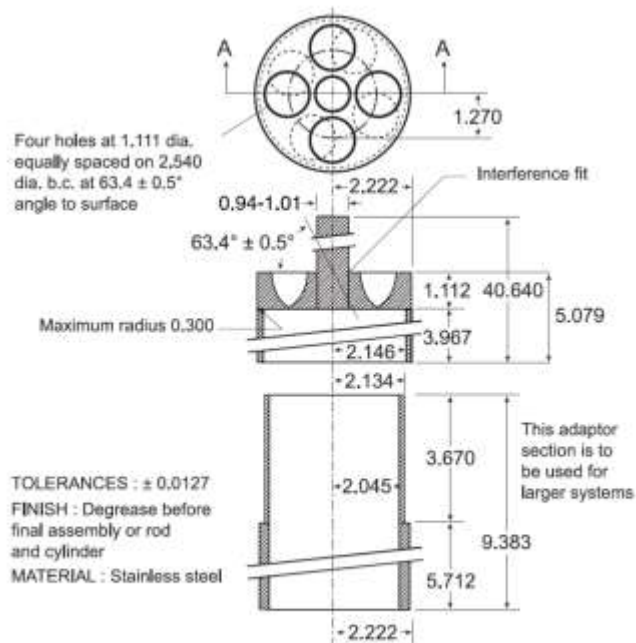
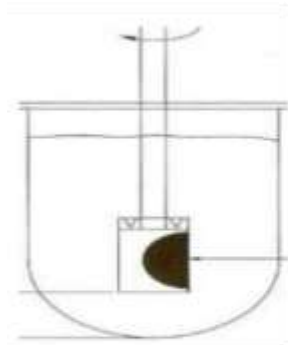


Figure 2.9.4.-5. – Cylinder stirring element
 Dimensions in centimetres

5.3. Dissolution intrinsèque

La dissolution intrinsèque est définie comme la vitesse de dissolution des substances pures après compactage dans des conditions de surface constantes. Son évaluation est utile pour la caractérisation des substances actives et des excipients. Les mesures sont en milligrammes par minute par centimètre carré (mg/min/cm²).

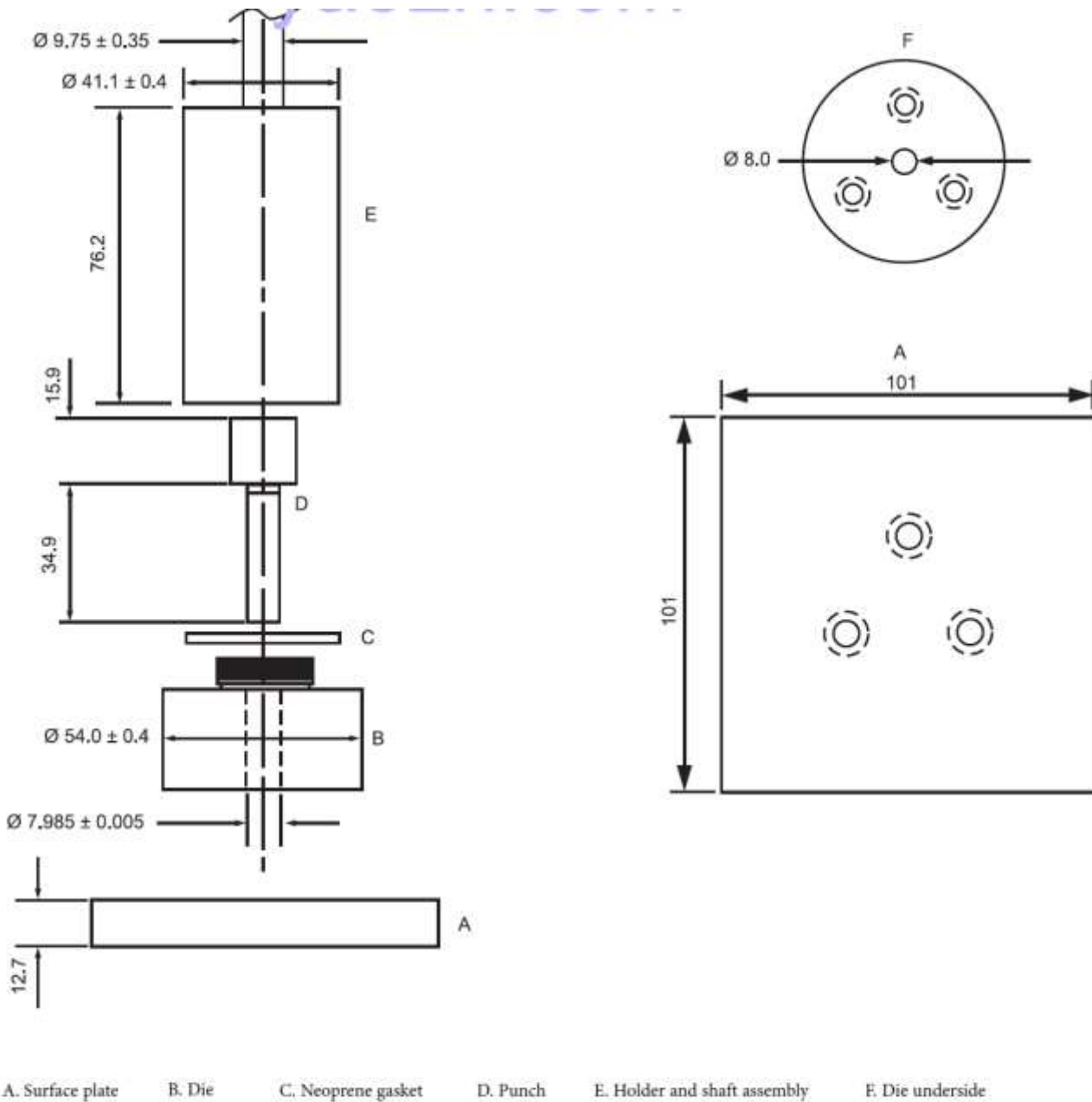


Figure 2.9.29.-1. – Typical apparatus used to obtain the compact for the determination of the intrinsic dissolution
 Dimensions in millimetres

6. INTERPRÉTATION DES CINÉTIQUES DE DISSOLUTION

- Cinétique de dissolution: résultats obtenus sont exprimés en % cumulés en fonction du temps et tendent vers 100 %.
- Dans le cas des formes à libération immédiate un seul point est utilisé, généralement 30 ou 60 minutes.
- Pour les formes à LM: trois points: début, milieu, fin.

6.1. Formes posologiques solides à libération conventionnelle

Les tolérances de dissolution les plus utilisées et référées sont basées sur le tableau d'acceptation USP. Les résultats sont évalués par étapes. Cela signifie que les répétitions sont autorisées avec des tolérances assouplies et un degré de variance plus élevé pour chaque test ultérieur.

- S 1: Testez 6 comprimés. Chaque unité pas moins de Q + 5% dissous.
- S 2: Testez 12 comprimés (dont 6 du stade 1). La moyenne est égale ou supérieure à Q, mais aucune unité inférieure à Q-15%.
- S 3: Testez 24 comprimés (dont 12 des stades 1 et 2). Moyenne égale et supérieure à Q, mais pas plus de 2 unités sont inférieures à Q-15% et aucune unité inférieure à Q-25%.

(Les valeurs Q sont fournies dans les monographies de produits individuels, représentant le pourcentage attendu de libération (dissolution) du médicament à certains moments, comme 30, 45, 60 minutes, etc.)

Compte tenu des critères ci-dessus avec une valeur Q de 80, on peut obtenir l'ensemble suivant pour des résultats acceptables.

	1	2	3	4	5	6	Mean	%RSD (CV)
Etape 1	95	100	91	90	98	102	96	5
Etape 2	96	88	65	110	66	65	82	23
Etape 3	55	61	92	98	105	102	85	26
	103	87	77	97	93	89	91	10

6.2. Formes posologiques à libération prolongée

L 1: Testez 6 comprimés. Aucune valeur individuelle ne se situe en dehors de chacune des plages indiquées et aucune valeur individuelle n'est inférieure à la quantité indiquée au moment du test final.

L 2: Testez 12 comprimés (dont 6 du stade 1). La valeur moyenne des 12 unités (L1 + L2) se situe dans chacune des plages indiquées et n'est pas inférieure à la quantité indiquée au moment du test final; aucun ne représente plus de 10% du contenu étiqueté en dehors de chacune des plages indiquées; et aucun n'est plus de 10 % du contenu étiqueté inférieur à la quantité indiquée au moment du test final.

L 3: Testez 24 comprimés (dont 12 des stades 1 et 2). La valeur moyenne des 24 unités (L1 + L2 + L3) se situe dans chacune des plages indiquées et n'est pas inférieure à la quantité indiquée au moment du test final; pas plus de 2 des 24 unités représentent plus de 10% du contenu étiqueté en dehors de chacune des plages indiquées; pas plus de 2 des 24 unités représentent plus de 10% du contenu étiqueté en dessous de la quantité indiquée au moment du test final; et aucune des unités ne représente plus de 20 % du contenu étiqueté en dehors de chacune des plages indiquées ou plus de 20 % du contenu étiqueté en dessous de la quantité indiquée au moment du test final.

6.3. Formes posologiques à libération retardée

Acide:

- A 1: Testez 6 comprimés. Aucune valeur individuelle ne dépasse 10 % dissous.
- A 2: Testez 12 comprimés (dont 6 du stade 1). La valeur moyenne des 12 unités (A1 + A2) n'est pas supérieure à 10% dissous, et aucune unité individuelle n'est supérieure à 25% dissous.
- A 3: Testez 24 comprimés (dont 12 des stades 1 et 2). La valeur moyenne des 24 unités (A1 + A2 + A3) n'est pas supérieure à 10% dissous et aucune unité individuelle n'est supérieure à 25% dissous.

Tampon

Sauf indication contraire, la valeur de Q est de 75% dissoute.

- B 1: Testez 6 comprimés. Chaque unité pas moins de Q + 5% dissous.
- B 2: Testez 12 comprimés (dont 6 du stade 1). La moyenne est égale ou supérieure à Q, mais aucune unité inférieure à Q-15%.

- B 3: Testez 24 comprimés (dont 12 des stades 1 et 2). Moyenne égale et supérieure à Q, mais pas plus de 2 unités sont inférieures à Q-15% et aucune unité inférieure à Q-25%.

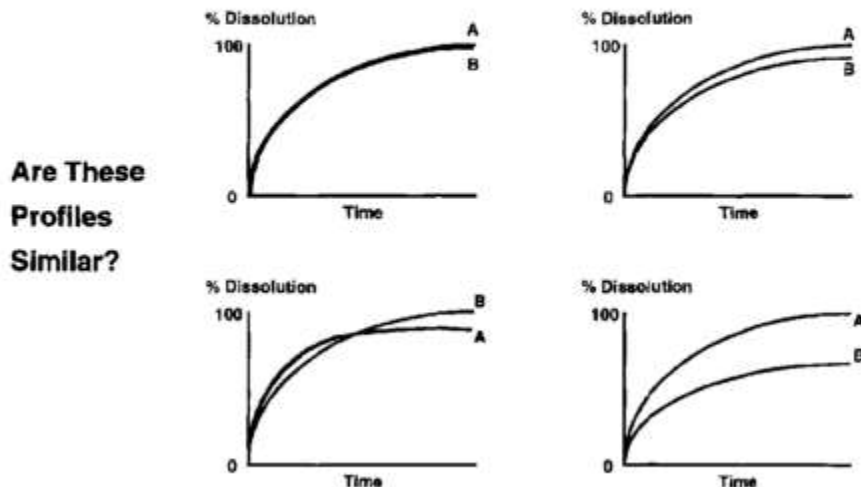
7. Comparaison des profiles de dissolution

7.1. Méthode Graphique

Dans cette méthode, nous traçons le graphique de la concentration en fonction de temps de soluté (médicament) dans le milieu de dissolution ou le fluide biologique.

- La forme de deux courbes est comparée pour comparaison de modèle de dissolution et la concentration de médicament à chaque point
- Si deux ou plusieurs courbes se chevauchent, la dissolution est comparable.
- Si la différence est petite, elle est acceptable mais lorsque
- les différences sont plus grandes, cela indiquent que le profil de dissolution n'est pas comparable.

Dissolution Profile Comparison



7.2. Approches statistiques,

7.2.1. Le test de Student, ou le test t peut être utilisé, par exemple, pour déterminer si les moyennes de deux ensembles de données sont significativement différentes l'une de l'autre.

7.2.2. L'Analyse de la variance (ANOVA) fournit un test statistique pour savoir si deux moyennes de population ou plus sont égales, et généralise donc le test t au-delà de deux moyennes.

7.3. Méthode modèle dépendant,

7.3.1. Cinétique d'ordre zéro (système osmotique, système transdermique)

La libération de PA d'ordre zéro contribue à la libération du médicament à partir de la forme posologique qui est indépendante de la quantité de médicament dans le système d'administration. (c'est-à-dire, libération constante du médicament) c'est-à-dire

$$A_0 - A_t = kt$$

A_0 = quantité initiale de médicament sous la forme posologique;

A_t = quantité de médicament sous la forme posologique au moment "t"

k = constante de proportionnalité

Application: systèmes transdermiques ainsi que comprimés matriciels contenant des médicaments à faible solubilité sous forme enrobée, systèmes osmotiques.etc

7.3.2. Cinétique de premier ordre (médicaments hydrosolubles en matrice poreuse)

En utilisant l'équation de Noyes Whitney, le taux de perte de médicament sous forme posologique (dA/dt) est exprimé comme;

$$-dA/dt = k(X_s - X) \quad (1)$$

En supposant que les conditions SINK= étape de limitation de la vitesse de dissolution pour l'étude in vitro
l'absorption = étape de limitation de la vitesse de dissolution pour l'étude in vivo.

Alors (1) devient: $-dA/dt = k(X_s) = \text{constant}$

Donc ça devient, $A = A_0 \times e^{-k}$

Applications: Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du médicament sous des formes pharmaceutiques contenant des médicaments solubles dans l'eau sous forme matricielle

7.3.3. Modèle de Higuchi (diffusion matrix formulation)

- Higuchi en 1961 a développé des modèles pour étudier la libération de médicaments solubles dans l'eau et peu solubles incorporés dans des matrices semi-solides et solides.
- Pour étudier la dissolution à partir d'un système à matrice homogène, la relation obtenue était;

$$A = [D(2C - C_s) C_s \times t]^{1/2}$$

Lorsque A est la quantité de médicament libérée dans le temps t 'par unité de surface,

C est la concentration initiale du médicament,

C_s est la solubilité du médicament dans le milieu matriciel

D est la diffusivité des molécules de médicament dans la substance matricielle.

Applications: formes pharmaceutiques à libération modifiée, systèmes transdermiques et comprimés matriciels avec des médicaments hydrosolubles

7.3.4. Modèle Baker-lonsdale (microsphères, microcapsules)

- En 1974, Baker-Lonsdale (Baker et Lonsdale, 1974) a développé le modèle à partir du modèle Higuchi et décrit la libération contrôlée de médicament à partir d'une matrice sphérique qui peut être représentée comme suit:

$$3/2 [1 - (1 - A_t/A_\infty)^{2/3}] - A_t/A_\infty = (3D_m C_{ms}) / (r_0^2 C_0) \times t$$

Où A_t est la quantité de médicament libérée au moment t

A_∞ est la quantité de médicament libéré à un temps infini,

D_m est le coefficient de diffusion,

C_{ms} est la solubilité du médicament dans la matrice,

r₀ est le rayon de la matrice sphérique

C₀ est la concentration initiale du médicament dans la matrice.

7.3.5. Modèle Hixon - crowell (matrice érodible)

- Pour évaluer la libération du médicament avec des changements dans la surface et le diamètre des particules / comprimés
- La vitesse de dissolution dépend de la surface du solvant - plus la surface est grande, plus la dissolution est rapide.
- Hixon-Crowell en 1931 (Hixon et Crowell, 1931) a reconnu que l'aire régulière des particules est proportionnelle à la racine cubique de son volume, a souhaité une équation comme

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K \times t$$

- W₀ = masse originale de particules de PA
- K = racine cubique constante de vitesse de dissolution
- W = masse de PA au moment «t»

Ce modèle est appelé «loi racine».

ORIENTATIONS POUR L'INDUSTRIE

Pour permettre l'application de ces modèles à la comparaison des profils de dissolution, les procédures suivantes sont suggérées:

1. Sélectionnez le modèle le plus approprié pour les profils de dissolution

2. En utilisant les données du profil généré pour chaque unité, ajustez les données au modèle le plus approprié.
3. **Calculez la MSD** (Multivariate Statistical Distance) dans les paramètres du modèle entre les lots de test et de référence.
4. Estimez la zone de confiance à 90% de la vraie différence entre les deux lots.
5. Comparez les limites de la région de confiance avec la région de similitude. Si la région de confiance se situe dans les limites de la région de similitude, le lot de test est considéré comme ayant un profil de dissolution similaire au lot de référence.

7.4. Méthode modèle indépendant

7.4.1. Le facteur de différence (f1)

Le facteur de différence (f1) tel que défini par la FDA calcule la différence en% entre 2 courbes à chaque instant et est une mesure de l'erreur relative entre 2 courbes.

$$f_1 = \left\{ \frac{\left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| \right\}}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100$$

n = Nombre de points de temps

Rt = % dissout a un temps t de produit de reference

Tt = % dissout a un temps t de produit testé

7.4.2. Le facteur de similitude (f2)

Le facteur de similitude (f2) tel que défini par la FDA est la transformation logarithmique de la racine carrée réciproque de la somme des erreurs quadratiques et est une mesure de la similitude du pourcentage (%) de dissolution entre les deux courbes.

$$f2 = 50 \times \log \left[\left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{r=1}^n wt(Rt - Tt) \right\}^{-0.5} \times 100 \right]$$

Procédure : Le test de similitude entre les profils de dissolution est basée sur les conditions suivantes

- ✓ Au moins trois points de temps de dissolution sont mesurés
- ✓ Le nombre idéal de produits médicamenteux testés pour la dissolution est de 12 pour le test et 12 pour la référence (6 minimum)
- ✓ Pas plus d'une valeur moyenne > 85% dissous pour chaque produit
- ✓ L'écart type de la moyenne de tout produit ne doit pas être supérieur à 10% à partir du 2^e jusqu'au dernier point de dissolution
- ✓ **Utiliser DDSolver (Microsoft Excel Add-on)**

Interpretation : En cas de variabilité élevée, le test f 2 n'est pas applicable, et le test de distance statistique multivariée (MSD) est fréquemment proposé comme alternative par la FDA et l'EMA

Conclusion

- Les contrôles pharmaco techniques en particulier le test de dissolution restent incontournables dans l'évaluation de la qualité des médicaments car ils fournissent 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, fabrication et contrôle du produit fini.

ReferencesL

- Pharmacopée Européenne 10.2
- Presentation : Akash gujarathi. comparison of dissolution profile by different methods & ivivc. dept. of pharmaceutics. poona college of pharmacy, centre of advanced research in pharmaceutical sciences. 2019