

Mesure de la vitesse de dissolution pour l'amélioration et le contrôle de la qualité des médicaments*

PIERRE BURI

Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Genève, Sciences II, 30, Quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4, Suisse

Abstract: The main purpose of this presentation is to define the different situations in which dissolution tests are used. The criteria for choosing a method and the establishment of the experimental procedure depend on the research goal. Information concerning the dissolution medium (surfactants, enzymes, volume, de-aeration) confirms, disproves, or completes the classical recommendations.

Keywords: *Dissolution tests; dissolution media.*

Introduction

Les premières mesures de la vitesse de dissolution de principes actifs incorporés à des comprimés ont maintenant plus de 50 ans. Les premières allusions aux éventuelles corrélations entre ce processus et la vitesse d'absorption remontent à 1951. Il a cependant fallu attendre l'avènement de la biopharmacie, et en particulier les travaux de Wagner [1], pour mesurer l'importance de la vitesse de dissolution et de libération sur ce que l'on appelait au même moment la biodisponibilité du principe actif. Ce n'est en effet qu'en 1970 que Wagner écrit:

“Quand le processus de dissolution est beaucoup plus lent que celui de la désagrégation et de l'absorption, c'est la dissolution qui contrôle la vitesse d'absorption”.

C'est effectivement à l'état dissous seulement qu'un médicament franchit par diffusion la barrière phospholipidique constituant les parois membranaires des cellules, dont celles des muqueuses où se déroulent l'absorption.

Ainsi, la détermination de la cinétique de dissolution est devenue un des plus importants tests d'évaluation des formes galéniques solides, quelles que soient leur nature et leur voie d'administration, même si les formes perorales comme les comprimés ou les capsules constituent l'essentiel de ces essais.

* Presented at the 1st International Symposium on Drug Analysis, June 1983, Brussels, Belgium.

Cet exposé se propose comme but de distinguer les différentes raisons de procéder à des tests de dissolution, ce qui peut dicter le choix d'une méthode ou les conditions expérimentales. Il abordera également quelques règles de méthodologie à respecter, pas toujours évidentes pour tous et discutera parallèlement de la signification et de la valeur de cet outil d'évaluation de la qualité des médicaments.

Buts des Tests de Dissolution In Vitro

Si l'objectif final demeure toujours l'optimisation du médicament, plusieurs raisons motivent le recours aux mesures de dissolution.

Etude théorique de la cinétique de libération

Ce premier objectif concerne principalement les formes médicamenteuses à libération prolongée ou contrôlée, dont on attend et recherche une cinétique de libération déterminée. Connaître le type de cinétique qui caractérise la libération d'un principe actif est non seulement une préoccupation théorique et académique mais aussi une information pour le fabricant. Ce dernier peut rechercher une libération à vitesse constante, soit d'ordre zéro, s'il dispose d'une technologie adéquate, ou alors un profil s'en approchant, par des procédés de fabrication plus simples. Différents systèmes de dissolution permettent de respecter des conditions déterminées de géométrie, de maintenir l'interface solide/liquide constante, qu'elle comprenne une partie ou l'intégralité de la surface du solide. C'est ainsi que l'on contrôle, pour les comprimés matriciels (matrices inertes, hydrophiles, lipidiques), la validité des célèbres équations d'Higuchi, soit la relation linéaire entre la quantité libérée et la racine carrée du temps, dont celle s'appliquant aux matrices inertes poreuses:

$$Q = [DC_s (\epsilon/\tau) (2A - \epsilon C_s)t]^{1/2}.$$

Cette équation indique que la quantité libérée Q dépend du coefficient de diffusion D de la substance et de sa solubilité C_s dans le milieu de dissolution, de sa concentration initiale A , de la porosité totale de la matrice ϵ et de la tortuosité τ . Du point de vue méthodologie, elle montre le rôle de l'agitation, déterminant l'épaisseur de la couche de diffusion, du volume de milieu de dissolution, devant être suffisant pour assurer les "sink conditions" ou encore de sa tension superficielle dont dépendra la vitesse de pénétration dans le réseau poreux, surtout s'il est hydrophobe, donc difficilement mouillable.

Pour une telle étude, il est utile de disposer d'un système d'analyse en continu ou du moins qui permette le prélèvement d'échantillons à des temps très rapprochés. Il est alors possible de saisir avec précision le début et la fin du processus de dissolution pour mettre en évidence un temps de latence et une phase d'épuisement, fractions du profil ne suivant pas la loi générale.

La Fig. 1 montre le profil de dissolution du chlorure de potassium incorporé dans une matrice inerte d'éthylcellulose [2]. La linéarité de la libération en fonction de \sqrt{t} n'est vérifiée que sur une fraction de la courbe, ce qui apparaîtrait moins nettement avec un nombre d'échantillons limité.

Notons cependant qu'un dispositif avec une face plane unique exposée au solvant permet également de mettre en évidence le rôle de paramètres de formulation. La Fig. 2 révèle que la concentration en agent viscosifiant d'une matrice hydrophile permet de moduler la libération du principe actif [3]. Elle indique également que la quantité libérée

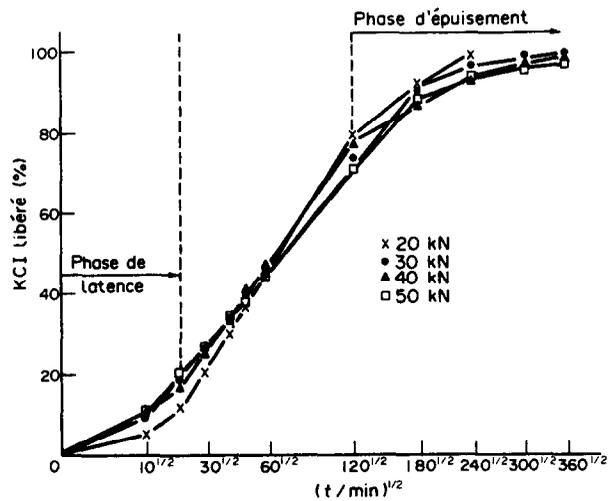


Figure 1
Influence de la force de compression sur la libération du chlorure de potassium incorporé à une matrice d'éthylcellulose [2].

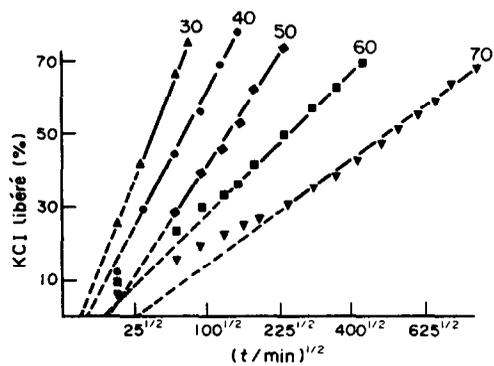


Figure 2
Influence de la concentration en hydroxypropyl-méthylcellulose sur la libération du chlorure de potassium [3].

est proportionnelle à \sqrt{t} après un temps de latence d'autant plus élevé que la concentration en agent gélifiant est importante.

En résumé, une méthode de dissolution utilisée pour une recherche avant tout théorique doit assurer des caractéristiques géométriques de l'interface solide/liquide bien définies, être sensible et reproductible. Elle peut être sophistiquée si nécessaire et très bien adaptée au but recherché, même si elle offre de mauvaises corrélations *in vitro*-*in vivo*, sans cependant les exclure d'office. Ce point sera repris plus loin.

Optimisation de la formulation

Le recours aux tests de dissolution lors du développement d'un médicament est de première importance pour optimiser la formulation. Le facteur temps jouant un rôle essentiel à ce stade de l'élaboration d'une nouvelle forme médicamenteuse, l'approche du phénomène sera d'autant plus approfondie que le produit est peu hydrosoluble. La nécessité d'un ajustement de la formulation dépendra donc des résultats d'essais préliminaires qui indiqueront si la forme galénique en question pose des problèmes réels

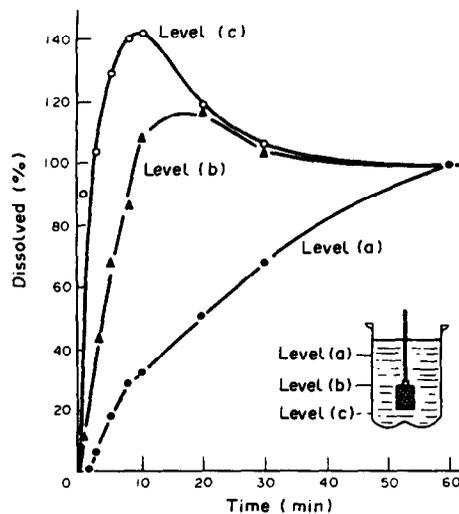
de dissolution ou si le processus, très rapide, laisse raisonnablement supposer de bonnes conditions d'absorption *in vivo*.

Notre intention n'est pas, ici, de proposer un modèle de dissolution plutôt qu'un autre. Ceux qui ont entendu J. Tingstad [4] au Congrès de la F.I.P. à la Haye en 1977, se souviennent de ce résumé explicite de la situation dans ce domaine: "il y a presque autant de façons de mesurer la vitesse de dissolution qu'il y a de chercheurs dans ce secteur: béchers, paniers, colonnes et flacons dans lesquels les milieux tournent, s'agitent, oscillent ou s'écoulent".

Il est donc plus utile de définir les principaux critères de choix, qui seront avant tout: la reproductibilité, la sensibilité, l'aspect pratique.

La *reproductibilité* de la méthode permet d'éviter des interprétations erronées, voire des modifications de formules inutiles, et de discerner les variations dues à la fabrication et non à l'appareillage. A cet égard, la plupart des spécialistes en la matière s'accordent à dire que la méthode du *panier tournant* (USP XX-NF XV) ne remplit pas ces conditions [5-7]. Le manque de reproductibilité et de fiabilité de cette méthode, pourtant une des rares à présenter un caractère officiel, est principalement dû à l'inhomogénéité de la répartition du soluté dans le liquide (Fig. 3) [5].

Figure 3
Courbes de dissolution du chlorure de sodium avec prélèvement des échantillons à trois niveaux différents [5].



Les différences seront d'autant plus marquées que le principe actif est rapidement solubilisé, cas du chlorure de sodium [5]. De plus, pour un temps de désagrégation court, une partie des particules franchit les mailles du panier, les autres demeurant à l'intérieur, ce qui entraîne des conditions de dissolution inhomogènes. Enfin un risque de colmatage de la grille par des excipients de nature hydrophile (amidon, hydrocolloïdes) est également à l'origine de ces variations.

On préférera donc souvent l'autre méthode bien connue de la Pharmacopée américaine, dite de la *pale tournante*, ou tout autre procédé qui a fait preuve de qualités de reproductibilité. Le choix dépend également des propriétés physico-chimique du principe actif et de la forme galénique. Selon la densité, la mouillabilité ou encore la forme galénique elle-même, une cellule à flux continu assurera une meilleure reproductibilité que tout autre dispositif qui ne permet pas au solvant un accès à la totalité du médicament. C'est souvent ce qui se passe avec des systèmes pulvérulents de

faible densité, donc flottant à la surface du milieu de dissolution ou adhérant à la paroi du récipient.

La *sensibilité* de la méthode permet de déceler des variations dues à des modifications de formulation ou de fabrication. On recherche donc des conditions expérimentales qui assurent un pouvoir discriminant élevé, l'une des principales conditions étant le mode d'agitation ou de renouvellement de l'interface solide/liquide. A une agitation douce correspond un pouvoir discriminant plus élevé qu'avec une agitation forte (débit rapide, vitesse de rotation élevée, mouvement violent du récipient lui-même entraînant une turbulence).

A cette condition apparaîtra par exemple l'influence relative du procédé de granulation, de la force de compression, de la granulométrie de la substance active, de la nature, de la concentration et du mode d'incorporation des adjuvants.

Enfin, au stade de la formulation et du développement surtout, on ne saurait trop recommander d'observer ce qui se passe dans le ballon et de ne pas se contenter de l'examen des profils de dissolution ou des différents paramètres calculés d'après les données obtenues. Les raisons d'une anomalie ou d'une différence difficilement explicables par les chiffres ou les courbes deviennent évidentes par l'observation du processus au cours du temps. La faible mouillabilité d'un pulvérulent, la désagrégation retardée d'un comprimé ou d'une gélule, le mode de dispersion d'une masse d'excipient, sont des indications visuelles aussi utiles pour le formulateur que les valeurs d'un $t_{50\%}$.

Contrôle de fabrication, reproductibilité

Ce type de contrôle est avant tout destiné à suivre et à surveiller la *reproductibilité* et l'*uniformité* des lots de fabrication. Cela signifie que ces tests donneront parfois des résultats très positifs mais ne prouveront pas la qualité du médicament. Cette dernière est établie dans le stade décrit précédemment de l'optimisation de la formulation, donc au niveau du développement. Ainsi le contrôle d'uniformité ne sera garant de la qualité du médicament que si les valeurs trouvées correspondent à celles estimées satisfaisantes dans l'évaluation de l'étape antérieure.

Les critères de choix d'une méthode de contrôle, utilisés en routine pour s'assurer de la reproductibilité d'un lot à l'autre mais aussi de l'uniformité au sein d'un même lot, sont plus nombreux que dans la situation précédente:

- reproductibilité des résultats;
- sensibilité assez élevée pour déceler les variables classiques de la composition (manque de reproductibilité des caractéristiques physico-chimiques des excipients) ou de la fabrication (force de compression, démélange, etc.);
- simplicité assurant une rapide mise en marche pour un nouvel essai;
- possibilité d'automatisation (dissolution, prélèvement d'échantillon, dosage);
- caractère officiel souhaité, ce qui donne plus de valeurs aux essais de contrôle;
- corrélation *in vitro* avec la méthode utilisée pour le développement si le procédé choisi pour le contrôle est différent.

Une méthodologie parfaitement adaptée ne représente toutefois qu'une partie de la démarche; l'analyse statistique des résultats et l'établissement de spécifications raisonnables en sont le complément indispensable. Ces dernières doivent distinguer les variations tolérables dues aux méthodes de fabrication de celles qui paraissent inacceptables, susceptibles d'engendrer des différences significatives de l'absorption.

Etablissement de corrélations in vitro-in vivo

Le remplacement de longues et coûteuses investigations *in vivo* par des tests de

dissolution *in vitro* est certainement le rêve d'économie de tous les fabricants de médicaments. Or ce vœux risque de ne pas être exaucé avant longtemps. Les essais de dissolution permettent par contre de prendre une décision importante: les résultats de libération *in vitro* sont bons ou suffisants pour commencer les essais *in vivo*, en excluant les formes dont les performances de dissolution sont faibles. Ces qualités *in vitro* se situent à deux niveaux:

- les résultats de mesure de la vitesse de dissolution sont suffisants pour espérer une biodisponibilité favorable, en comparant les courbes obtenues avec des courbes de références reflétant les conditions *in vitro* optimales. Ces courbes sont par exemple celles qui résultent de la dissolution de la substance pure. Il est cependant à noter ici que les différentes opérations de la mise en forme galénique peuvent aboutir à des dissolutions plus rapides que celles obtenues avec le principe actif seul;
- l'investigation *in vitro* montre que la reproductibilité des caractéristiques de dissolution, à la fois au sein d'un même lot de fabrication et d'un lot à l'autre est en partie assurée et atteint un niveau acceptable.

Le respect de ces deux exigences ne signifie pas que des circonstances particulières d'absorption ou de fabrication ne justifieront une étude *in vitro* ultérieure plus approfondie.

L'établissement et la valeur des corrélations *in vitro*–*in vivo* ont fait couler beaucoup d'encre. Sans prétendre qu'elles ne sont pas utiles, nous pensons cependant qu'elles ne représentent pas le principal critère de choix pour l'établissement d'un protocole de dissolution. La signification physico-chimique de ce genre de test est souvent plus importante que sa signification biologique. Ce type de corrélations sera établi par la suite, quand les études d'absorption sont entreprises et que l'expérimentateur dispose d'un ensemble de données *in vivo*. Ces corrélations valoriseront alors le procédé d'évaluation et lui donnera plus de poids pour la suite de l'étude ou pour les contrôles de routine. Par contre, la recherche de ces corrélations ne doit pas être le critère obsessionnel dictant l'application d'une méthode plutôt que d'une autre. A ce sujet, nous savons que les avis sont très partagés et qu'ils seront souvent opposés à celui émis dans ces pages.

D'autre part, s'il est souvent aisé de corréler des résultats *in vitro* avec des données obtenues chez l'homme ou l'animal, la signification réelle de ces corrélations n'est pas toujours évidente. Ce sujet mériterait un exposé à lui seul, par sa complexité et par le nombre élevé de types de corrélations qu'il est loisible d'établir. Plusieurs revues intéressantes couvrent ce sujet [8–10].

Etudes comparatives de plusieurs formes différentes du même principe actif

On peut être amené à comparer la disponibilité *in vitro* de plusieurs formes galéniques différentes renfermant une même quantité d'un principe actif identique. Le protocole de ce genre d'étude est délicat à établir et il nécessite une totale impartialité, quels que soit l'objectif du travail et la finalité de la démonstration.

Plusieurs situations se présentent, simplifiant ou compliquant la tâche de l'expérimentateur.

Dans le premier cas, on connaît le principe de la conception du médicament. S'il s'agit de comparer l'influence d'une ou plusieurs variables, telles que nature ou concentration d'un adjuvant, force de compression, granulométrie, le problème est facile et on peut se reporter au cas (b) de cet exposé; cette évaluation concerne surtout les formes conventionnelles, avec une libération aussi rapide que possible de leur principe actif.

La situation est bien différente avec des formes à libération prolongée, cette dernière étant contrôlée par des procédés de fabrication très différents, par exemple comprimés de type matriciel (matrices hydrophiles, inertes, lipidiques) et formes enrobées. Une méthode unique donnera pour chacune de ces formes des performances de dissolution différentes, sans qu'il soit permis de conclure selon une seule investigation.

Prenons un exemple. On veut comparer deux formes à libération prolongée contenant le même principe actif, bien soluble, à des doses identiques. La première est une matrice inerte dont la libération est essentiellement dépendante de la pénétration capillaire du liquide dans le réseau poreux. La seconde est une gélule renfermant des microbilles enrobées de polymères solubles à différents pH. Le comprimé matriciel, dans un milieu unique, donne un profil de dissolution satisfaisant. La gélule, au contraire, présente une disponibilité *in vitro* insuffisante ou trop élevée selon le pH de ce milieu. Par contre, évaluée dans des solutions-tampon de pH variable, elle aurait révélé d'excellentes qualités. On arrive donc à une conclusion assez personnelle, à savoir que dans le cas de formes à libération prolongée, le système de contrôle et le milieu de dissolution doivent tenir compte du principe de la libération. Si elle est pH-dépendante, l'étude se fera dans plusieurs milieux de pH variables. Si la libération est assurée par la dégradation enzymatique d'un excipient, la présence de l'enzyme spécifique dans le liquide est indispensable. Si la pénétration capillaire est prédominante, la tension superficielle doit être ajustée à celle des fluides digestifs par adjonction de tensio-actifs. Cela signifie donc que seul un milieu bien étudié ou la répétition de tests de dissolution dans plusieurs conditions permettra d'établir un classement des performances *in vitro* des formes comparées.

La situation est encore plus difficile dans le second cas, où l'on désire comparer des formes à libération prolongée provenant de différentes firmes, et dont on ignore le principe de fabrication. Seuls les résultats provenant d'un ensemble de tests auront une signification. Si ce n'est pas réalisable pour des raisons de temps ou d'argent, il est peut-être préférable de s'abstenir d'une telle étude!

Règles et Méthodologie

De nombreux traités, guides ou revues décrivent très clairement les recommandations de base universellement valables pour tous les tests de dissolution. Ainsi sont établies des 'checklists', stipulant tous les contrôles auxquels il faut se plier pour assurer des conditions expérimentales optimales [10, 12, 13]. Ils concernent la température du milieu, la vitesse d'agitation, l'absence de vibration, la géométrie, etc. Il nous semble inutile d'énumérer ici les 50 points constituant par exemple la 'checklist' préconisée par Hanson [12], le lecteur peut s'y référer. Nous préférons discuter quelques aspects concernant la nature du milieu de dissolution, son volume, son renouvellement ou son agitation.

Adjonction de tensio-actifs

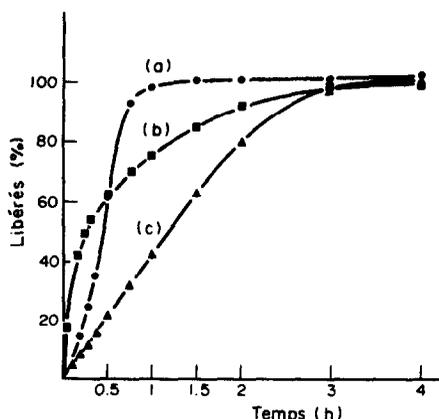
Le groupe de travail émanant de la F.I.P. et chargé du problème des tests de dissolution recommande un milieu de dissolution aussi simple que possible. Si nous approuvons cette première règle, il faut cependant admettre des adjonctions dont l'absence rend une étude de dissolution dépourvue de signification. Si cette remarque s'applique à nouveau en priorité à des formes à libération prolongée, elle est aussi valable avec des médicaments conventionnels à libération rapide. Nous pensons aux

formes galéniques qui renferment des principes actifs de très faible solubilité dans l'eau, dans l'acide chlorhydrique 0,1 N ou dans des solutions-tampon de pH physiologiques variables. Certaines de ces substances, malgré une solubilité pratiquement nulle, sont parfois bien absorbées, ce qui peut paraître paradoxal. Une des explications est la présence de substances solubilisantes contenues dans les sucs digestifs. On pense spécialement aux sels biliaires [13–17], mais aussi à la lécithine ou la lysolécithine, cas cependant plus rare [18–20].

La quantité de sels biliaires déversée chaque jour dans le tractus intestinal est importante, de l'ordre de 12 à 40 g par jour, la plus grande partie étant recyclée par réabsorption. Selon Sjövall [21], la molarité des sels biliaires totaux présents dans l'intestin 30 min après ingestion d'un repas type contenant une huile végétale est de 0,04 mol. Cette concentration est bien supérieure à la CMC et permet une solubilisation micellaire des principes actifs, facile à démontrer *in vitro*, bien connue pour certains médicaments tels que la griséofulvine, l'hexoestrol, l'indométacine, etc.

Ainsi, certains tests de dissolution n'auront un sens que si l'on ajoute au milieu des tensio-actifs présentant un pouvoir solubilisant voisin de celui des sels biliaires. Le prix de ces derniers est en effet prohibitif pour un emploi de routine et ils devront être remplacés par d'autres dérivés dont on a prouvé la stabilité dans le milieu utilisé et l'absence d'interaction chimique avec le principe actif. Il est donc possible, de cette manière, de mener un test de dissolution dans des conditions proches de la réalité physiologique. Cette adjonction permet alors de déceler des différences dues à la formulation ou à la fabrication (Fig. 4).

Figure 4
Dissolution d'un principe actif insoluble dans l'eau, incorporé à trois gélules de formulation différente, dans un tampon du pH 6,8 additionné de taurocholate de sodium 0,05 M.



Or les directives de la F.I.P. concèdent l'emploi de certains agents tensio-actifs à des faibles teneurs, inférieures à la concentration micellaire critique, dans le but unique d'abaisser la tension superficielle du milieu aqueux. Seule la mouillabilité sera modifiée, ce qui est essentiel pour des systèmes pulvérulents hydrophobes ou pour des excipients dont l'angle de contact est élevé. C'est le cas de matrices inertes hydrophobes à base de polyéthylène, alors qu'avec un excipient hydrophile comme le chlorure de polyvinyle, offrant de bonnes caractéristiques de mouillabilité, cette adjonction est souvent sans incidence.

Solvants organiques. Le groupe de travail No. 5 de la F.I.P. exclut l'adjonction de tensio-actifs s'ils ont des propriétés solubilisantes, généralité qui nous paraît irration-

nelle; il admet par contre, dans une certaine limite, l'adjonction de solvants organiques, miscibles ou non miscibles à la phase aqueuse. Cependant ce subterfuge doit être réservé à des cas exceptionnels. Si le solvant est non miscible, il est destiné à extraire au fur et à mesure la faible quantité solubilisée par la phase aqueuse. Mais cette dernière, saturée de solvant, est susceptible de présenter des propriétés de solubilisation modifiées.

L'adjonction de solvants organiques miscibles est déconseillée car elle offre des conditions éloignées de toute réalité biologique. Toutefois, si elle est indispensable, elle doit se faire après le processus de désagrégation.

Enzymes. L'adjonction d'enzymes ne se justifie que si leur intervention dans le processus de libération a été prouvée. C'est le cas de l'amylase pour des formes désuètes comme les cachets amyliques, rarement celui de la pepsine avec des protéines (gélatine), de la lipase si l'excipient est lipidique (action surtout avec les triglycérides), de la pancréatine pour les capsules rendues gastrorésistantes par le formaldéhyde. L'activité enzymatique doit être contrôlée et la présence de ces adjuvants compliquent souvent le dosage, deux facteurs qui n'en rendent pas l'usage aisé.

Volume du milieu de dissolution. Il dépend en partie de l'appareillage mais doit surtout être déterminé par la solubilité du principe actif, pour que la totalité de l'expérience se déroule en 'sink conditions'; cela signifie que la concentration du soluté dans le milieu ne dépasse pas 10–20% de sa solubilité. Une étape préliminaire consiste à déterminer cette solubilité du principe actif dans le milieu de dissolution, ce qui n'est pas toujours fait de manière optimale. Il arrive en effet que la solubilité soit dépendante de la quantité de substance ajoutée en excès, donc de la concentration initiale. Plusieurs phénomènes expliquent cette constatation:

- modification du pH;
- principe actif composé de plusieurs formes cristallines de solubilité différente;
- particules ultra-fines mélangées à des particules grossières;
- présence d'impuretés, etc.

Ainsi, une détermination de la solubilité dans les conditions réelles du test de dissolution s'impose donc pour assurer des conditions de dilution suffisantes.

Si certains auteurs préconisent, pour des substances très peu solubles, un volume de dissolution élevé, par exemple 18 l pour la griséofulvine [22], nous pensons qu'une telle situation justifie plutôt l'emploi d'un système à flux continu en circuit ouvert. Il sera alors nécessaire de calculer le débit adéquat pour assurer les 'sink conditions', en fonction de la granulométrie de la substance [23], un débit trop lent pouvant entraîner une saturation dans la cellule.

Désaération. Il est maintenant recommandé d'éliminer l'air dissous dans le milieu aqueux par ébullition ou vide. Cet air perturbe de différentes manières le processus de libération. Des bulles autour de la forme médicamenteuse empêchent le contact avec la totalité du solide (formes entières ou divisées) et fera flotter les petites particules. Cependant, l'élimination de l'air du solvant n'empêchera pas l'apparition de bulles qui proviennent de l'air contenu dans le médicament, par exemple dans les capsules de gélatine ou les matrices hydrophiles. Dans ce dernier cas, il peut même influencer fortement le processus de libération et entraîner d'importantes déviations de la dépendance classique "quantité libérée proportionnelle à \sqrt{t} ". L'élimination préalable de cet air rétablit le comportement normal [24].

Conclusions

La diversité des buts d'un test de dissolution explique la difficulté de choisir la méthode optimale. Un éventail de critères de choix, variables selon le but recherché, est donc justifié. La signification physico-chimique du phénomène prédomine souvent sur l'aspect biologique. Si l'établissement de corrélations *in vitro*-*in vivo* est une des finalités de la dissolution, leur absence ne doit pas être un critère systématique d'exclusion.

Certains principes actifs insolubles dans les milieux artificiels usuels sont susceptibles d'être dissout par des éléments naturellement présents dans les sucs digestifs, tels que les sels biliaires. Il serait donc judicieux d'envisager, pour de telles substances médicamenteuses, le recours à des adjuvants possédant des propriétés similaires, plutôt que de décréter les tests de dissolution inapplicables à de tels dérivés.

Pour résumer, rappelons que les tests de dissolution correctement protocolés et interprétés contribuent à améliorer la qualité du médicament, en assurant la reproductibilité de la fabrication, les conditions satisfaisantes de dissolution, parfois une cinétique de libération déterminée.

Bibliographie

- [1] J. G. Wagner, *Drug Intelligence Clin. Pharm.* **4**, 33-37 (1970).
- [2] C. Boymond, E. Doelker et P. Buri, *Pharm. Acta Helv.* **56**, 26-30 (1981).
- [3] J.-L. Salomon, E. Doelker and P. Buri, *Pharm. Acta Helv.* **54**, 82-85 (1979).
- [4] J. E. Tingstad, *Pharm. Ind.* **40**, 751-757 (1978).
- [5] R. J. Withey, *J. Pharm. Pharmac.* **23**, 573-583 (1971).
- [6] R. V. Bathe, O. Häfliger, F. Langenbucher et D. Schönleber, *Pharm. Acta Helv.* **50**, 3-10 (1975).
- [7] J. T. Carstensen, T. Lai et V. K. Prasad, *J. Pharm. Sci.* **66**, 607-608 (1977).
- [8] E. Doelker, *Symposium de technologie pharmaceutique et de biopharmacie*, Zyma S.A., CH-Nyon (1979).
- [9] B. E. Cabana, dans *The Role of Dissolution in New Drug Approval and Assurance of Drug Bioavailability*, 20th Annual National Industrial Pharmaceutical Research Conference, Lake Dalton, USA (1978).
- [10] F.I.P. Working group No. 5, *Pharm. Ind.* **43**, 334-343 (1981).
- [11] H. Stricker, *Pharm. Ind.* **38**, 232-234 (1976).
- [12] W. A. Hanson, dans *Handbook of Dissolution Testing*, Pharmaceutical Technology Publication, Springfield, Oregon (1982).
- [13] C. Cox, C. C. Douglas, W. B. Furman, R. D. Kirchoeffer, J. W. Myrick et C. E. Wells, *Pharm. Technol.* **2**, 41-53 (1978).
- [14] T. R. Bates, S.-L. Lin et M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.* **56**, 1492-1495 (1967).
- [15] T. R. Bates, M. Gibaldi et J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* **55**, 191-199 (1966).
- [16] T. R. Bates, M. Gibaldi et J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* **55**, 901-909 (1966).
- [17] T. R. Bates, M. Gibaldi et J. L. Kanig, *Nature (London)* **210**, 1331-1333 (1966).
- [18] D. H. Neiderhiser et H. P. Roth, *Gastroenterology* **58**, 26-31 (1970).
- [19] A. G. Mattha, S. M. Omar et M. A. Kassem, *Int. J. Pharm.* **11**, 27-34 (1982).
- [20] M. Rosoff et A. T. M. Serajuddin, *Int. J. Pharm.* **6**, 137-146 (1980).
- [21] J. Sjövall, *Acta Physiol. Scand.* **46**, 339-345 (1959).
- [22] W. L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **59**, 937-942 (1970).
- [23] J. Posti et P. P. Speiser, *Int. J. Pharm.* **5**, 101-108 (1980).
- [24] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri et N. A. Peppas, *J. Pharm. Sci.* **72**, 1189-1191 (1983).

[Received 8 June 1983]