

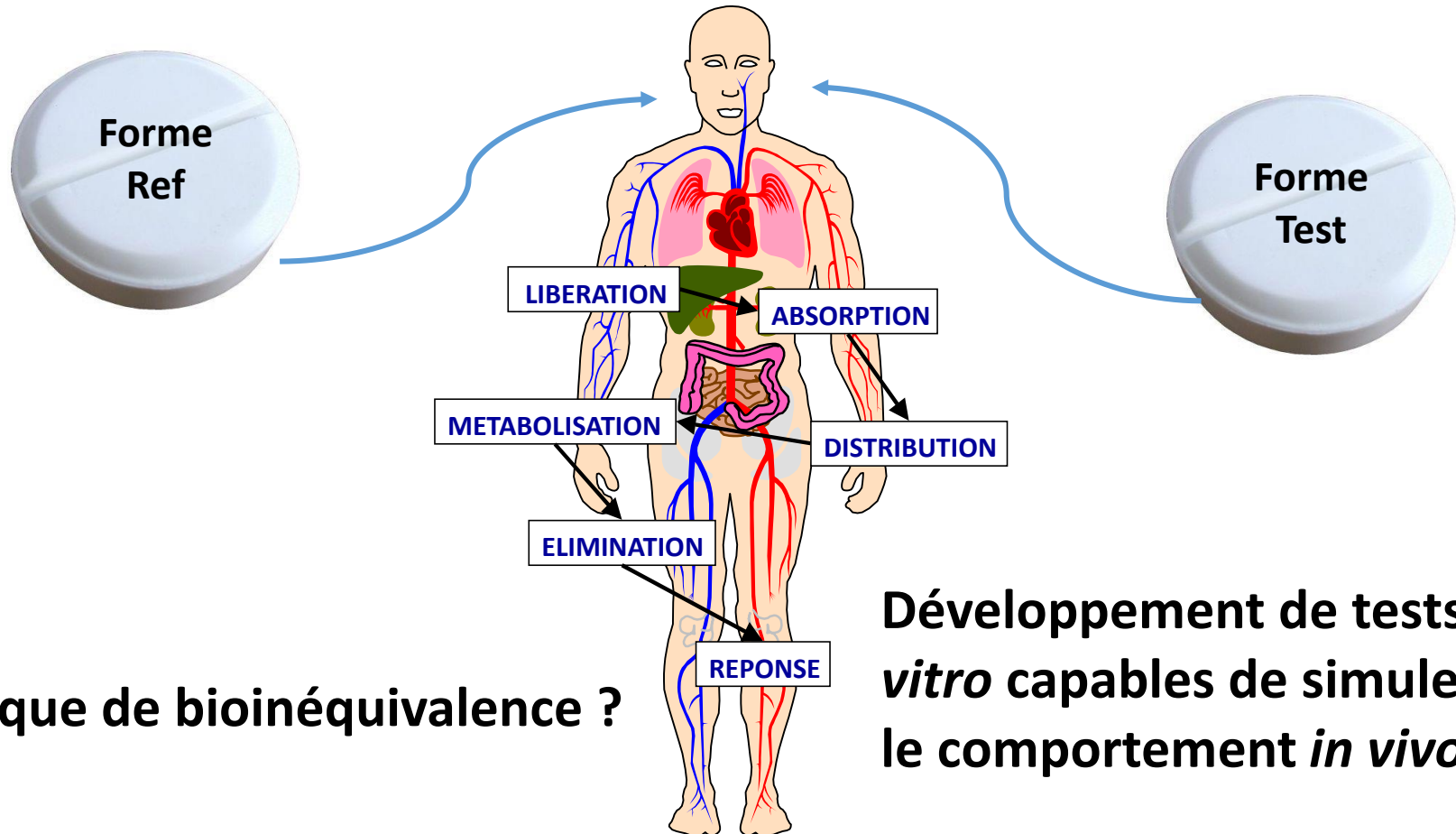
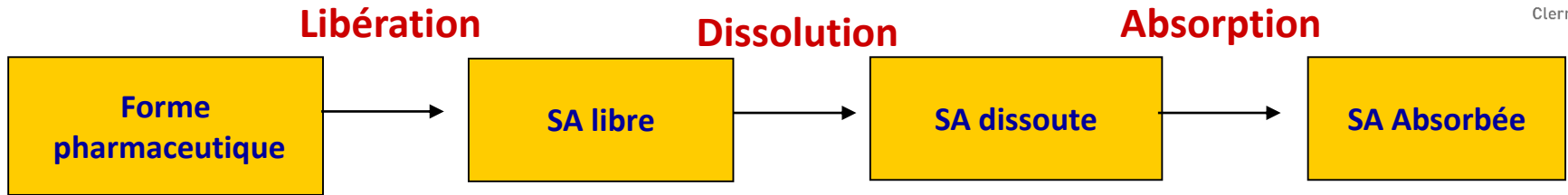
Place des essais de dissolution dans les études de bioéquivalence

Eric Beyssac
Université Clermont Auvergne



Bioéquivalence Enjeux et Défis
Congrès International du Laboratoire National
de contrôle des Médicaments
5 & 6 Avril 2019
Hotel El Mouradi – Gammarth - Tunis

La dissolution *in vitro*

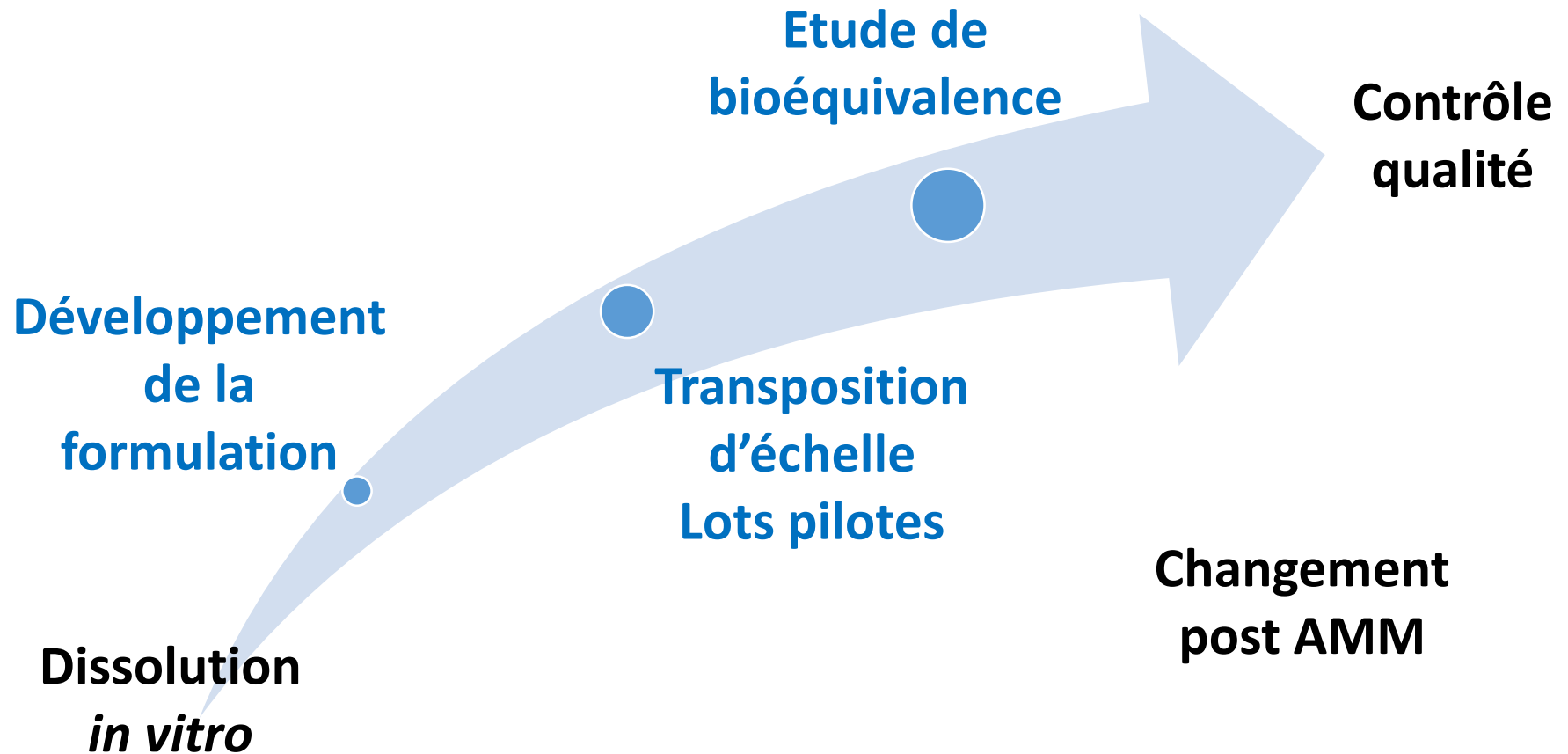


Risque de bioéquivalence ?

Développement de tests *in vitro* capables de simuler le comportement *in vivo*

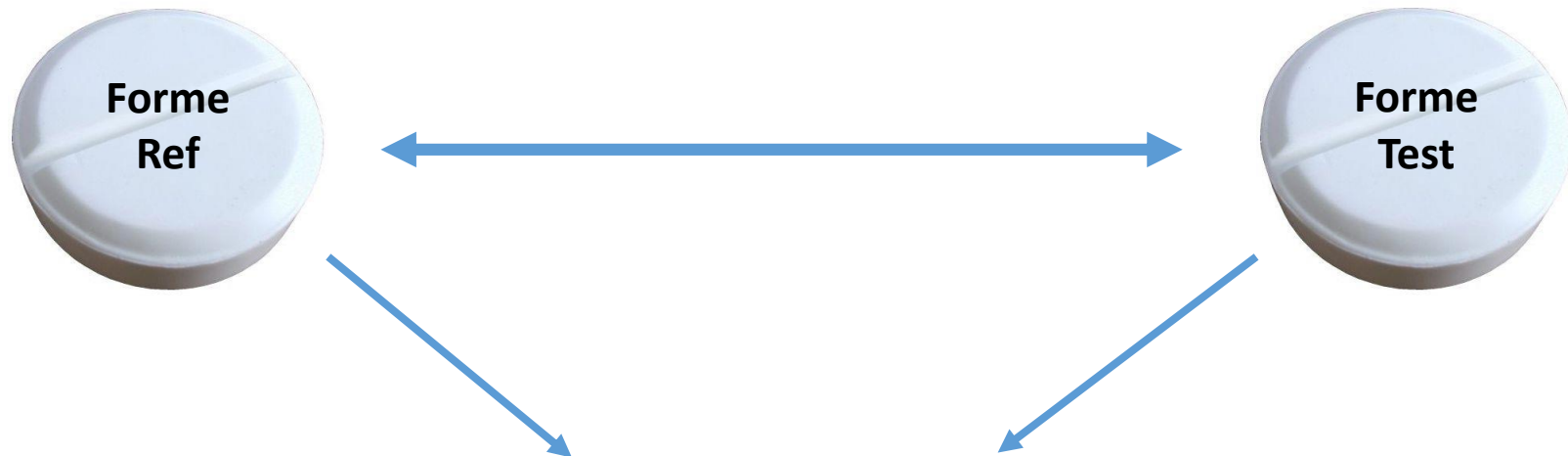
La dissolution *in vitro*

- Les tests de dissolution sont indispensables pour caractériser les substances actives et comme contrôle qualité des formes pharmaceutiques



Importance des cinétiques de dissolution *in vitro*

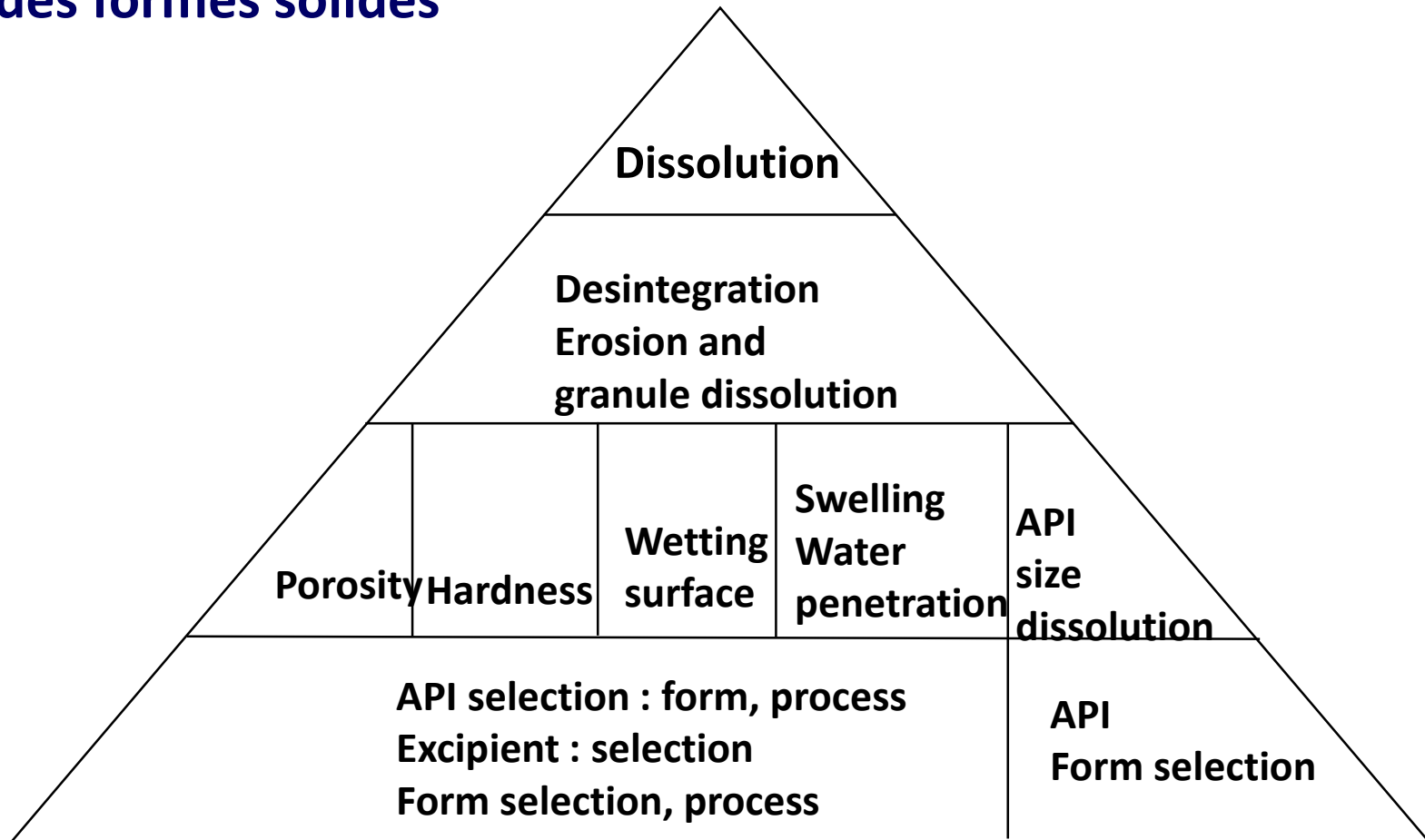
Facteurs influençant la vitesse de dissolution des SA à partir des formes solides



- ✓ Propriétés physico chimiques de la substance active pure
- ✓ Caractéristiques physiques de la forme pharmaceutique
- ✓ Mouillabilité de la forme pharmaceutique
- ✓ Capacité du milieu de dissolution à pénétrer dans la forme
- ✓ Capacité de gonflement de la forme pharmaceutique
- ✓ Désagrégation

Importance des cinétiques de dissolution *in vitro*

Facteurs influençant la vitesse de dissolution des SA à partir des formes solides



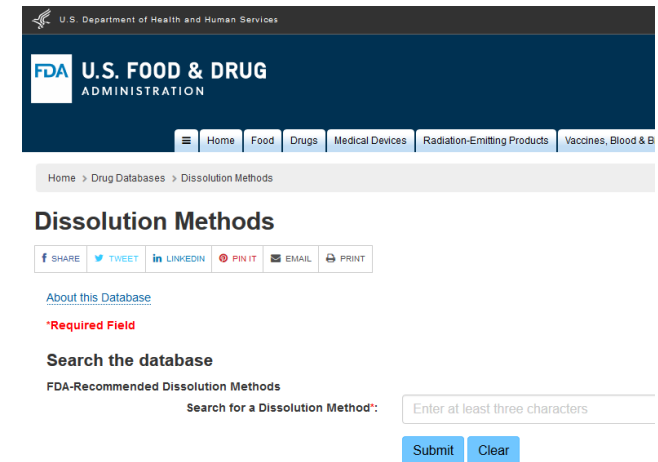
Adapted from A Quality by Design Approach to Dissolution Based on the Biopharmaceutical Classification System, R. Reed

Développement d'une méthode de dissolution

- Cas des génériques

Base du développement de la méthode

- Monographie FDA ou USP
- Données de la littérature



- Développer une méthode robuste, reproductible et discriminante pour assurer la qualité du produit et détecter les changements de qualité qui peuvent affecter la performance *in vivo*
 - Choix de l'appareil
 - Choix de la vitesse
 - Choix du milieu de dissolution

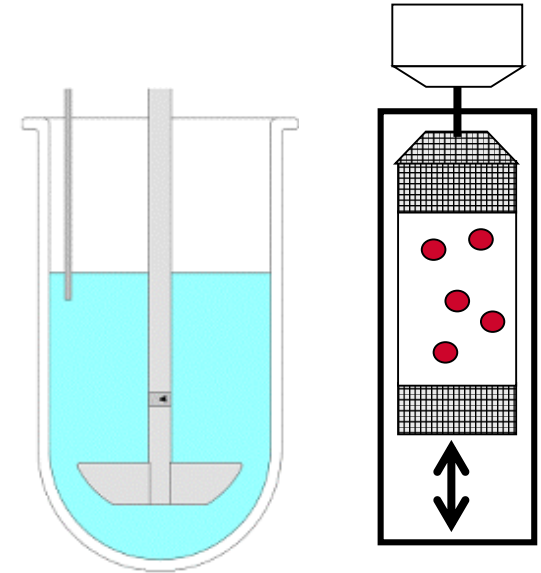
Développement d'une méthode de dissolution

- Choix de l'appareil de dissolution
 - Fonction de la forme
 - Forme à libération immédiate
 - Forme gastro résistante
 - Forme à libération modifiée
 - Type de libération
 - Type de forme : forme monolithique, multiparticulaire

→ Appareil à palettes tournantes 1^{er} choix

- ❖ Revue des données de la database FDA
- ❖ Plus de 50% des formes sont des comprimés
- ❖ L'appareil à palettes est le plus commun
- ❖ L'appareil à cylindres réciproques recommandé pour 3 formes à libération prolongée
- ❖ L'appareil à flux continu recommandé pour 3 méthodes

From . E. Shohin et al - -Dissolution Technologies – August 2016



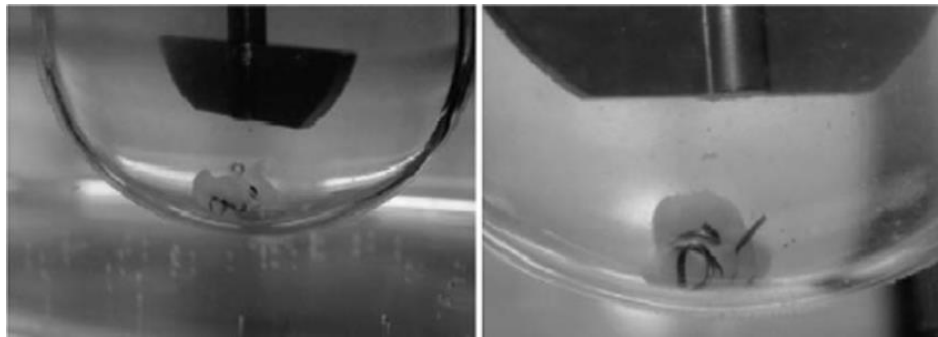
Développement d'une méthode de dissolution

- Choix de la vitesse
 - Panier (70) à 100 rpm
 - Palettes 50 à (75) rpm

Eviter les artefacts

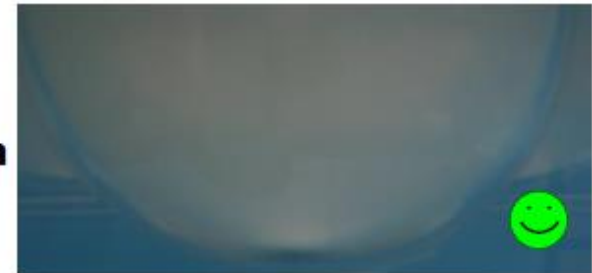
→ coning effect

→ Cross linking pour les gélules



From V. Gray et al, Dissolution technologies Nov 2014

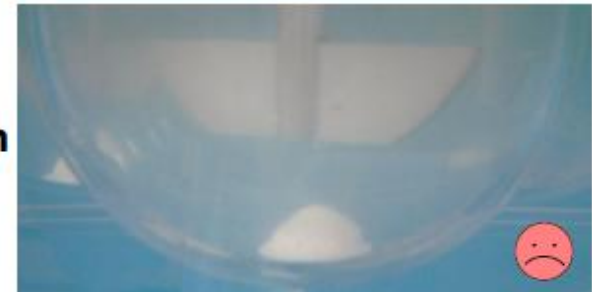
100 rpm



75 rpm



50 rpm



From P. Andersch – Next Parma – Informa BABE Conference May 2014 Budapest

Développement d'une méthode de dissolution

- Choix du milieu de dissolution

La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active et des excipients

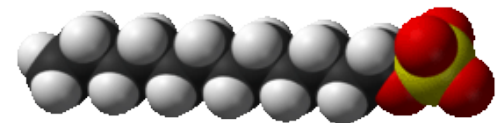
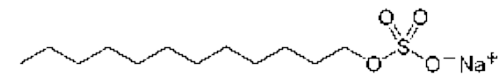
Maintien des conditions « sink » $C < C_s$

Milieu dans les limites des conditions auxquelles le médicament est susceptible d'être exposé après son administration

→ pH compris entre 1,0 et 7,0 et jamais $> 8,0$

Utilisation de surfactant dans le cas des produits peu ou pas solubles

Justifier le type et la quantité de surfactant



Lauryl sulfate de sodium
From www.additifs-alimentaires.net

Dissolution et étude de bioéquivalence

- Données *in vitro* requises



Plusieurs lots du commerce
Date de stabilité différente?

Dissolution à pH 1,2

Dissolution à pH 4,5

Dissolution à pH 6,8

Dissolution selon QC si différent des pH précédents

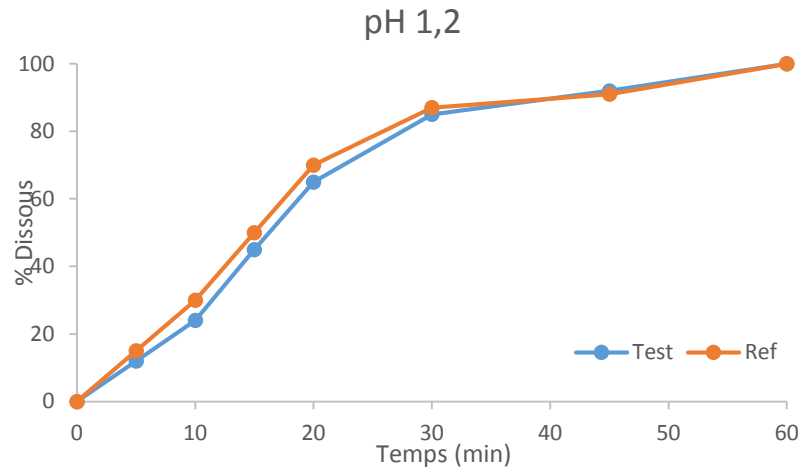
Si pas de différence *in vitro* et différence *in vivo*

Si différence *in vitro* et pas de différence *in vivo* → discuter

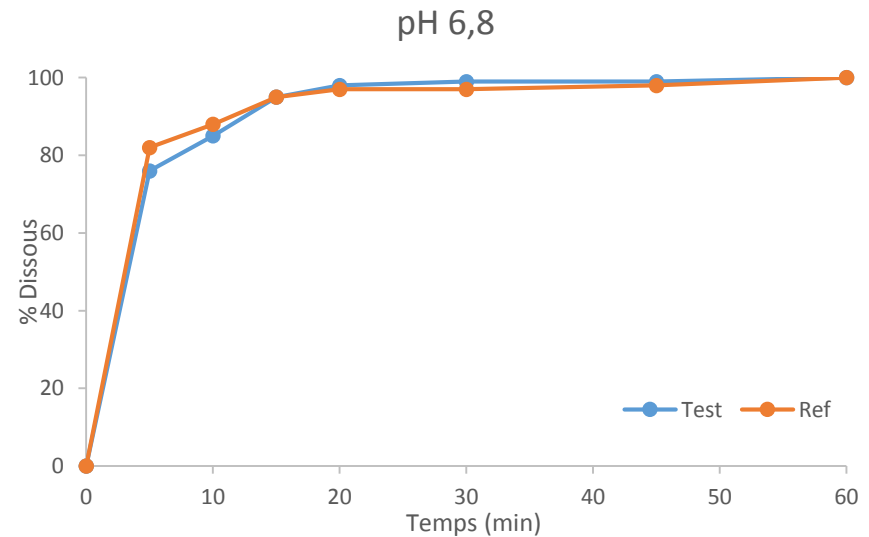
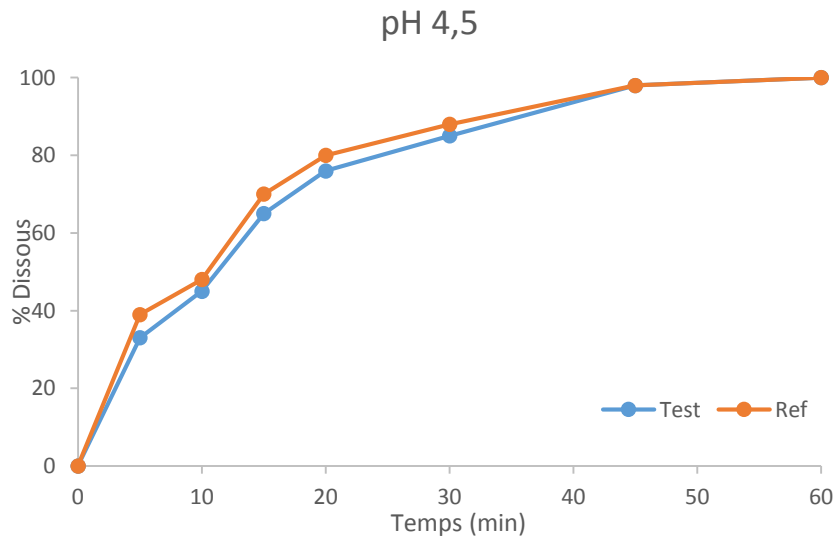


Dissolution et étude de bioéquivalence

- Données *in vitro* requises
Si substance active très soluble Classe 1 ou 3

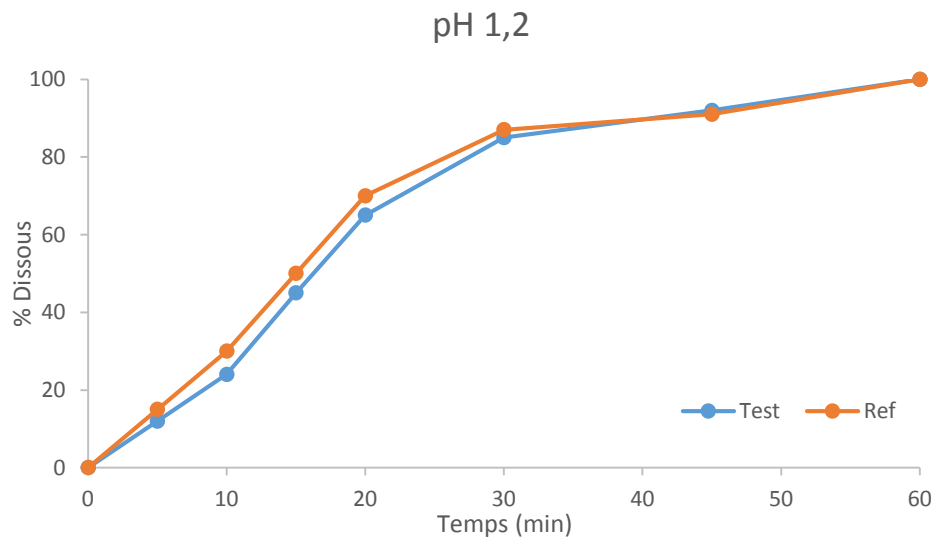


QC = pH 6,8

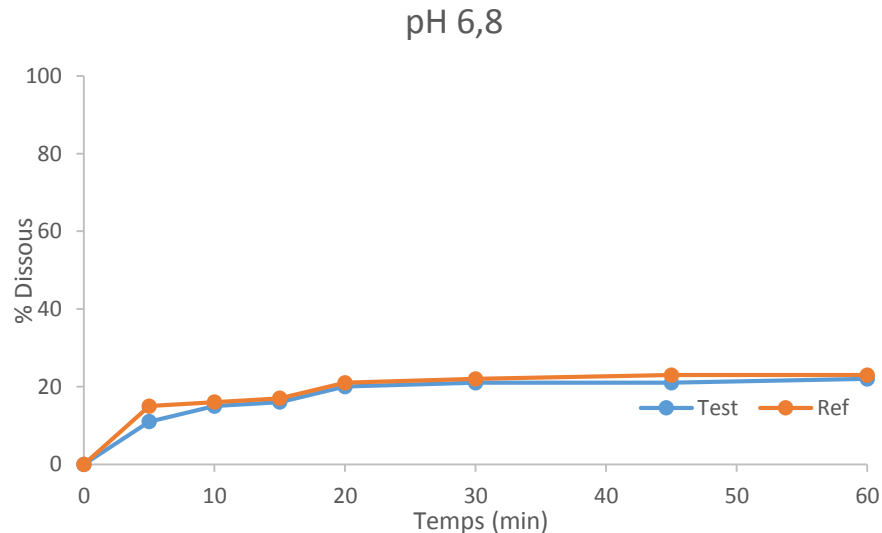
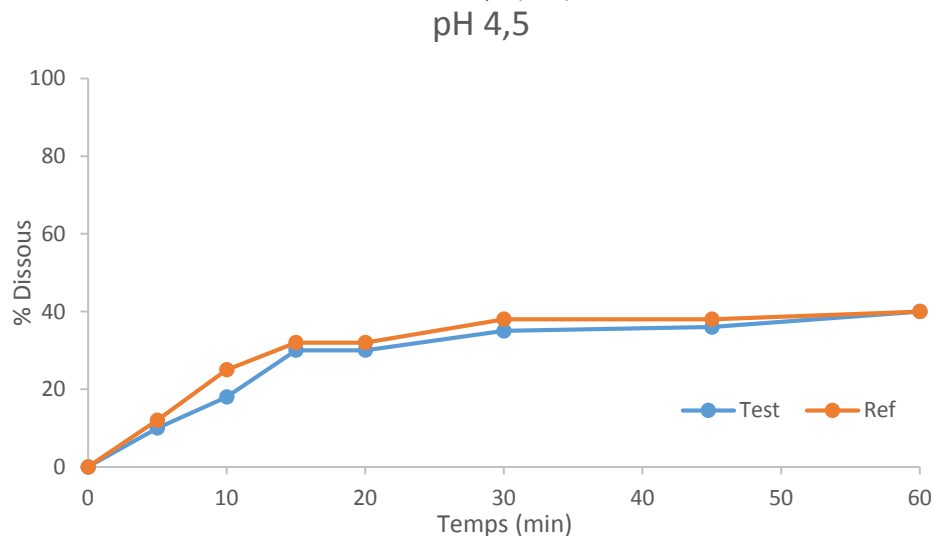


Dissolution et étude de bioéquivalence

- Données *in vitro* requises
Si substance active peu soluble



Conditions sink dans QC et éventuellement dans certains pH hors QC



Dissolution et biowaiver

- Classe 1 et classe 3

Dissolution à pH 1,2

Dissolution à pH 4,5

Dissolution à pH 6,8

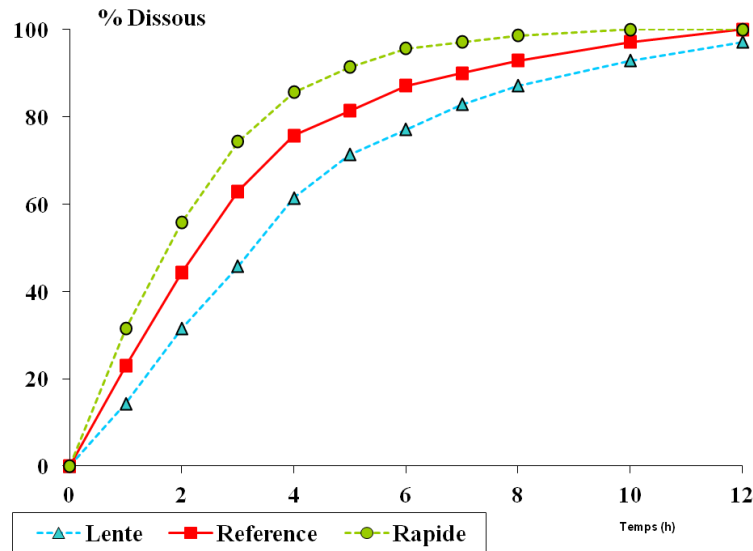


Si % dissous \geq 80 % en 15 minutes \rightarrow Pas de test statistique

**Si % dissous $<$ 80 % en 15 minutes \geq 80 % en 15 minutes
 \rightarrow test statistique F2**

Test F1/F2

• Comparaison des courbes de dissolution



- Fonction de relative différence (%) f1
 - R(t) % de dose dissoute REFERENCE
 - T(t) % de dose dissoute PRODUIT A TESTER

$$f1 = \frac{\sum_{i=1}^n |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^n (Ri)}$$

- Fonction de Similarité f2

$$f2 = 50 * \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Ri - Ti)^2 \right)^{-0,5} * 100 \right]$$

- n nombre de temps de la cinétique de dissolution

Test F1/F2

- Comparaison des courbes de dissolution

- **Conditions d'application**

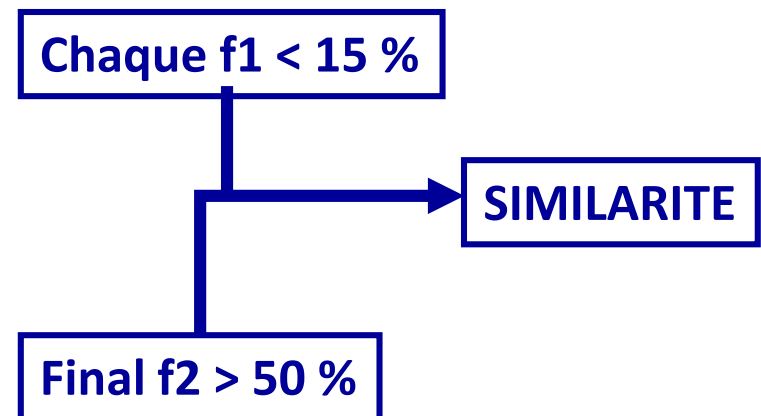
- 12 unités de chaque forme
- Utiliser la valeur moyenne
- CV% 1er temps < 20 %
- CV% autres temps < 10%
- Pas de correction de temps de latence
- Un seul temps après obtention du 85 %

- **Résultats**

- Max f1 proche de 0
- Final f2 proche de 100 %

- **Domaine de similarité**

- Final f2 > 50 %
- Max f1 < 15 %



Test F1/F2 et biowaivers

- Limites de F1/F2

Est il possible d'enlever des points qui ne correspondent pas?

Time (min)	Ref	Test
0	0	0
5	62.2	51.8
10	84.4	75.4
15	95.5	80.9
20	98.8	86.2
30	102.6	92.9

Avec 5, 10, 15 min → f2 = 47%

Avec 5, 10, 30 min → f2 = 51%

From JM Cardot, 2015

Test F1/F2 et biowaivers

- BE guideline (Human), Appendix I:

Pour comparer des formes à libération immédiate, un point à 15 min est essentiel pour savoir si une dissolution complète est atteinte avant la vidange gastrique

Si plus de 85% n'est pas dissous à 15 min mais à 30 minutes,

Au minimum 3 points sont nécessaires

- avant 15 min
- à 15 min
- Temps lorsque la libération est proche 85 %

Test F1/F2 et biowaivers

- Approche alternative pour F1/F2

→ conditions non requises

- ✓ CV >20% (1er point) >10% (autres points)

- ✓ Pas assez de points

→ Calcul de F2 impossible

Time (min)	Test %	Ref %	CV %
5	78	82	>20%
10	87	90	<10%
15	90	92	<10%
30	97	98	<10%

≥ 85% en 15 min
F2 pas nécessaire

Time (min)	Test %	Ref %	CV %
5	54	65	>20%
10	70	75	<10%
15	84	83	<10%
30	97	98	<10%

< 85% en 15 min
Calcul de F2 nécessaire
OK

Time (min)	Test %	Ref %	CV %
5	85	45	>20%
10	87	63	<10%
15	90	75	<10%
30	97	98	<10%

< 85% en 15 min
Calcul de F2 nécessaire
impossible de calculer F2

Normes de dissolution et génériques

- **Spécification**

Elle est exprimée par la quantité Q de substance active, en % de la teneur indiquée sur l'étiquette qui passe en solution dans un intervalle de temps spécifié.

- **Forme à libération immédiate**

- Q = 75 % sauf indication contraire
- Une limite unique

Niveau	Nombre d'unité examinées	Critères d'acceptation
S1	6	Aucune < à Q+5%
S2	6	Moyenne des 12 égale ou supérieure à Q aucune unité inférieure à Q-15%
S3	12	Moyenne des 24 égale ou supérieure à Q, au maximum 2 unités < à Q-15% et aucune < à Q-25%

Normes de dissolution et génériques

- Spécifications

Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action - EMA – July 2017

→ Change in Q value

- Dissolution biobatch $\geq 95\%$ en 15 minutes → $Q=85\%$ en 15 minutes
- Dissolution biobatch $< 95\%$ en 15 minutes mais $\geq 85\%$ en 15 minutes → $Q=75\%$, 80% ou 85% en 15 minutes
- Dissolution biobatch $\geq 85\%$ en 30 minutes → $Q=75\%$, 80% ou 85% en 30 minutes
- Dissolution biobatch $\geq 85\%$ en 45 minutes → $Q=75\%$, 80% ou 85% en 45 minutes.

Conclusion

- Importance de la dissolution dans le développement des génériques et la détermination de la bioéquivalence

