

# **E**tude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps

A. Ba, M. Bauer, H. Hamdani, N. de la Torre, J.Y. Videau, O. Yameogo

Cette étude est présentée dans le cadre d'une sensibilisation aux problèmes de qualité des médicaments génériques utilisés dans les PMA (pays les moins avancés). Son but n'est pas d'apporter de nouvelles informations sur des molécules déjà bien connues et largement utilisées depuis longtemps mais de montrer qu'un médicament est le résultat d'un équilibre complexe faisant intervenir de nombreux paramètres. La comparaison de la libération in vitro du principe actif de différents génériques du glibenclamide confirme, dans ce sens, les conclusions émises lors d'une publication précédente sur des génériques du furosémide (3). Si pour le furosémide, une dissolution très retardée du principe actif suggère avec certains génériques un risque de diminution d'efficacité pour le patient, la dissolution plus précoce du glibenclamide en comparaison au produit princeps pourrait évoquer, avec une prescription à posologie similaire, des risques d'incidents hypoglycémiques. Il est de ce fait nécessaire que chaque fabricant de génériques, maîtrisant parfaitement les règles de l'art pharmaceutique, s'assure que son médicament est identiquement substituable au produit princeps par des essais de libération du principe actif in vitro, mais aussi pour de nombreuses molécules pharmacologiquement « critiques », par des études de bioéquivalence in vivo.

Mots clés : Glibenclamide – Dissolution – Génériques – Polymorphisme – Bio-équivalence – Granulométrie – Formulation.

## **I** **INTRODUCTION**

L'accessibilité aux soins de santé pour tous, vœu pieux de la conférence internationale d'Alma-Ata en 1978, est aujourd'hui rendue possible sur l'ensemble de la planète et plus encore dans les pays en difficulté économique, grâce au développement de politique d'accès au médicament essentiel générique (MEG). Les listes de médicaments essentiels publiées depuis

## **Comparative behavioural study in dissolution of various generic Glibenclamide generic tablets with princeps drugs**

This paper is presented in the context of sensitisation to quality issues of generic drugs used in the Least Developed Countries (LDCs). Its objective is not to bring any new information on largely known and used molecules, but to demonstrate that a drug is the result of a complex balance and has numerous parameters. The comparison of the in vitro release of active principle (AP) of various glibenclamide generic drugs confirms in this sense the conclusions presented in a previous publication on furosemide generics (3). A much delayed release of the furosemide active principle suggests a risk of reduction of efficiency of certain generic drugs, whereas an earlier dissolution of the glibenclamide compared with the generic drug could generate, with a solution of similar posology, some risks of hypoglycemia. It is hence necessary that each manufacturer of generic drugs has a very good command of the state-of-the-art in pharmaceuticals, and makes sure his drug can be substituted to a princeps. For this purpose, some in vitro trials of the active principle release must be carried out, as well as in vivo bioequivalence tests for numerous molecules that are pharmacologically "critical".

Key words : Glibenclamide – Dissolution – Generic drugs – Polymorphism – Bio-equivalence – Granulometry – Formulation.

## **I** **INTRODUCTION**

Access to health care for all, which was a pious hope of the international conference of Alma-Ata in 1978, is nowadays possible on the whole planet, even in countries facing economic problems, due to the development of a policy of access to essential generic drugs (MEG). Some lists of essential drugs published since 1977 by the World Health Organi-

1977 par l'Organisation Mondiale de la Santé contient en effet une très forte majorité de molécules « génériques » permettant une meilleure accessibilité financière aux populations les plus défavorisées. Cet avantage économique joue aussi un rôle prépondérant pour l'approvisionnement dans le cadre des missions de solidarité internationale financées par les pays nantis vers les pays les plus pauvres.

Cependant cette accessibilité financière ne doit en aucun cas se faire au détriment de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament qui doivent être garanties tout au long de la chaîne pharmaceutique depuis l'élaboration du principe actif, la formulation et les différentes étapes de fabrication jusqu'au produit fini. Ceci met donc en jeu plusieurs notions : la qualité des matières premières, le développement d'une formulation bioéquivalente et de stabilité comparable à celle du produit princeps.

Or avec la mondialisation, l'ouverture du marché du médicament à des entreprises pharmaceutiques d'origines diverses dans le commerce international doit offrir toutes les garanties de sécurité pour le bénéficiaire final, c'est à dire le patient. Il faut absolument en particulier répéter la mise en garde suivante : des différences de comportement en dissolution peuvent, dans certains cas, aboutir à des biodisponibilités telles qu'elles ne permettent pas l'interchangeabilité d'un générique à un autre dans un cadre thérapeutique (notion d'équivalence thérapeutique telle que définie par l'OMS [1]).

Par ailleurs, beaucoup de médicaments princeps (et donc leurs copies) se présentent sous forme solide (comprimés, gélules, suspension, etc) ; il est bien connu que leur stabilité et leur cinétique de dissolution *in vitro* et *in vivo* vont dépendre des caractéristiques physiques du principe actif (PA) et de la forme galénique (ou produit fini (PF)) [2] :

- formes cristallines/polymorphisme,
- habitus cristallin,
- granulométrie des particules individuelles/états d'agglomération,
- nature des excipients et procédé de fabrication de la forme pharmaceutique.

Nous avons déjà eu l'occasion dans cette revue de souligner l'importance de l'habitus et des états d'agglomération sur la cinétique de dissolution des comprimés princeps de furosémide comparée à celles de différentes formes génériques provenant de divers pays en voie de développement [3].

Dans le cadre de la poursuite de ce type d'étude appliquée aux médicaments génériques appartenant à la liste des Médicaments Essentiels de l'OMS, l'exemple du glibenclamide a été choisi. Cette molécule (voir structure sur la figure 1) présente une activité puissante à faible dose dans le traitement du diabète non-insulino dépendant. Sa faible solubilité dans les milieux aqueux de pH physiologiques (1.0 - 7.5) et sa bonne perméabilité en font typiquement un produit de classe 2 dans la classification BCS (Biopharmaceutics Classification System). Ceci laisse présager que la biodisponibilité de cette entité puisse être sous la dépendance de sa cinétique de dissolution *in vivo* à

sation contain a very large majority of "genericable" molecules, granting thus better financial access for the most disadvantaged populations. This economical advantage also plays a crucial role in supply in the context of international solidarity missions financed by rich countries.

However, this financial access must in no case be detrimental to the quality, the efficiency and the safety of the drug, which must be granted during the whole pharmaceutical chain from the preparation of the active principle, the formulation and the various manufacturing stages, until the final product. Several notions must then get involved: raw materials' quality, development of a bioequivalent stability formulation, comparable to that of the generic drug. On the other hand, globalisation, the opening of the drug market to pharmaceutical companies of various countries must provide all guarantees of safety to the final beneficiary, i.e. the patient. The warning must however be repeated time and again: some differences of behaviour in dissolution may in certain cases lead to such bioavailability, that they can not enable the interchangeability of generic drugs in a therapeutic context (notion of therapeutic equivalence as defined by the WHO [1]).

On the other hand, many generic drugs (and hence their imitations) are developed as solid dosage forms (tablets, capsules, suspensions, etc). Their stability as well as their *in vitro* and *in vivo* kinetics of dissolution will depend on physical characteristics of the active principle (AP) and of the galenical form (or final product (FP)) [2] :

- crystalline forms/polymorphism,
- crystalline habitus,
- individual particles granulometry/agglomeration,
- nature of excipients and manufacturing process of the dosage form.

We have already mentioned in this paper the importance of the habitus and of states of agglomeration on the dissolution kinetics of reference furosemid tablets compared to those of various generic formulations coming from various developing countries [3].

In the framework of the continuation of this type of study applied to generic drugs on the WHO list of Essential Drugs, the example of the glibenclamide has been chosen. This molecule (see structure on figure 1) has a strong activity at low dose for the treatment of diabetes non insulin-dependant. Due to its low solubility in aqueous environment of physiological pH (1.0-7.5) and its proper permeability, it is a typically class 2 product in the BCS classification (Biopharmaceutics Classification System). This is a sign that the bioavailability of this entity can depend on its *in vivo* dissolution kinetics from the dosage form [4]. As in the case of studies on furosemid, some glibenclamide tablets produced in various countries have been compared in dissolution with the generic drug, and for each of them the corresponding active principle batches could be obtained and characterized by scanning electronic microscopy (SEM) and by granulometric analysis by laser diffraction. We will see how, in this

partir de la forme pharmaceutique [4]. Comme dans le cas du travail sur le furosémide, des comprimés de glibenclamide issus de divers pays du globe ont été comparés en dissolution par rapport au produit princeps et pour chacun d'eux, les lots de principe actif correspondants ont pu être obtenus et caractérisés par microscopie électronique à balayage (MEB) et par analyse granulométrique par diffraction laser. Nous allons voir comment dans ce cas, les caractéristiques physiques des différents lots de PA ne suffisent pas à fournir une explication rationnelle pour les diverses courbes de dissolution observées. Cela souligne, si besoin en était, combien c'est l'ensemble des paramètres caractéristiques d'une formulation qu'il faut considérer (nature et caractéristiques des excipients - processus de fabrication) pour pouvoir expliquer certains comportements pharmaceutiques.

## II MATERIEL ET MÉTHODE

### 2.1. Produit étudié

Le glibenclamide est une ancienne molécule tombée dans le domaine public en Juillet 1983, ce qui a permis l'arrivée sur le marché de nombreux génériques.

Quatre lots de génériques d'origines différentes ont été comparés au produit princeps du laboratoire Aventis (France). Les génériques provenaient de Chypre, d'Inde, de Grande-Bretagne et du Kenya. Les cinq lots de comprimés de glibenclamide dosé à 5 mg ont été fabriqués à partir de principe actif dont chaque laboratoire a également gracieusement fourni un échantillon du lot de la matière première utilisée. Le lot C<sub>n</sub> de comprimés provenant d'un fournisseur X, a été fabriqué à partir du lot P<sub>n</sub> de matière première.

L'indice zéro correspond au médicament princeps Daonil®, produit de référence. Chaque générique s'est vu attribuer un indice de 1 à 4.

S'agissant simplement de comparer différents génériques et le produit princeps, le glibenclamide standard (Sigma) a été utilisé comme étalon de travail pour des raisons économiques.

### 2.2. Matériel et méthode

#### 2.2.1. Dosage du glibenclamide

Le dosage des matières premières a été réalisé en titrimétrie par NaOH 0.1M en présence de phénoptaléine, selon la Pharmacopée Européenne 4<sup>ème</sup> édition (monographie 01/2002:0718).

Le dosage des comprimés de glibenclamide a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP) selon la British Pharmacopoeia 2001. L'appareil utilisé est composé d'une pompe isocratique, HPLC PUMP 420 et d'un détecteur UV/VIS, HPLC Detector 432 de marque Kontron Instruments (Milan, Italie), d'un injecteur WISP 712 Waters (Ma., USA), d'une colonne de type C18 (ODB2 interchrom)

case, the physical characteristics of various PA batches are not sufficient to provide a rational explanation for the various dissolution curves observed. This proves to what extent all the parameters of a formulation must be taken into consideration (nature and characteristics of excipients - manufacturing process) in order to explain some pharmaceutical behaviours.

## II EQUIPMENT AND METHOD

### 2.1. Product examined

Glibenclamide is an ancient molecule that has been out of copyright since July 1983, which has permitted the introduction of numerous generic drugs on the market.

Four batches of generic drugs of various origins have been compared to the reference drug obtained from the Aventis pharmaceutical company (France). The generics came from Cyprus, Great Britain, and Kenya. The five batches of glibenclamide tablets dosed at 5 mg have been manufactured on the basis of an active principle; each laboratory has provided a sample of the raw material used.

A C<sub>n</sub> batch of tablets supplied by an X supplier has been manufactured on the basis of a P<sub>n</sub> batch of raw material.

The zero index corresponds to Daonil® which is the reference product. An index from 1 to 4 has been attributed to each generic drug.

As the aim was simply to compare various generic drugs with the reference product and due to economic reasons, standard glibenclamide (Sigma) was used as working standard.

### 2.2. Equipment and method

#### 2.2.1. Dosage of glibenclamide

In accordance with the European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> edition (monography 01/2002:0718), the dosage of raw materials has been carried out in titrimetric analysis by NaOH 0.1M in the presence of phenoptaléine,

The dosage of glibenclamide tablets was made by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), according with the British Pharmacopoeia, 2001. The equipment used included an isocratic pump, HPLC Pump 420 and a detector UV/VIS, HPLC Detector 432 of the Kontron Instruments brand (Milan, Italy), an injector WISP 712 Waters (Ma., USA), a column of

et pour l'acquisition des données le logiciel Data System 450 de Kontron Instruments.

Les résultats obtenus pour la teneur en glibenclamide étaient conformes pour tous les échantillons.

### 2.2.2. Diffraction des rayons X

Les diagrammes de diffraction de RX de poudre ont été réalisés à l'aide d'un appareil Siemens D500 (radiation CuK, filtre nickel, 35KV)

### 2.2.3. Spectre infrarouge

L'appareil utilisé est le Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer paragon 1000.

### 2.2.4. Microscopie

La MEB a été effectuée sur un appareil Jeol CF35.

### 2.2.5. Granulométrie

Granulomètre : Mastersizer S marque Malvern-lentille 300RF (gamme 0.05-850 µm)

Disperseur voie liquide : MSX2 avec vitesse de circulation de 1200 rpm

Modèle optique : 3OHD

Nombre de balayages : 4000

Solution dispersante : Eau/Nonidet P40 0.03 en masse

La poudre est ajoutée directement dans la solution dispersante en circulation dans le granulomètre afin d'obtenir une obscurité comprise entre 10 et 30%.

La mesure est enregistrée après 5 min de circulation de la suspension dans le granulomètre. Chaque résultat est la moyenne de deux mesures réalisées sur deux prises différentes.

### 2.2.6. Désagrégation

Les tests de désagrégation ont été réalisés avec un instrument Type PTZ de Pharma Test (Hainburg, Allemagne) selon l'essai A de la Pharmacopée Européenne 4<sup>ème</sup> édition.

### 2.2.7. Cinétique de dissolution

Les cinétiques de dissolution ont été effectuées sur un appareil à palette Logan dissolution system DTB 678, réglé à 75 rpm et thermostaté à  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  et les absorbances ont été mesurées sur un spectrophotomètre Uvikon 810, de Kontron Instruments.

Mode opératoire (pour la justification du choix, voir paragraphe 3-4).

Préparation du milieu de dissolution, tampon phosphate à pH 7,4 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et NaOH), préalablement dégazé et d'un volume de 900ml.

Echantillons à analyser : 6 comprimés de chaque lot ont été analysés : des prélèvements de 5 ml à 10, 20, 30, 60, 90, 120 et 150 min ont été filtrés puis

C18 type (ODB2 interchrom), as well as the computer system Data System 450 de Kontron Instruments for data acquisition.

The results obtained as for the glibenclamide content were compliant for all the samples.

### 2.2.2. X-ray diffraction

Diffraction diagrams of RX of powder have been carried out with a Siemens D500 device (radiation CuK, nickel filter, 35KV)

### 2.2.3. Infrared spectre

The device used was the Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer paragon 1000.

### 2.2.4. Microscopy

The MEB has been realised on a Jeol CF35 instrument.

### 2.2.5. Granulometry

Granulometer: Mastersizer brand Malvern-lense 300RF (range 0.05-850 µm)

Liquid diffuser: MSX2 circulation speed of 1200 rpm

Optic model: 3OHD

Number of scans: 4000

Diffused solution: water/Nonidet P40 0.03 in mass

Powder was added directly into the dispersing solution circulating in the granulometer in order to obtain an obscuration situated between 10 and 30%.

The measurement is registered after 5 mn of circulation of the suspension in the granulometer. Each result is the mean of both measurements carried out on two various samplings.

### 2.2.6. Disintegration

Some disintegration tests have been carried out with a Pharma Test device Type PTZ (Hainburg, Allemagne) in compliance with the A trial of the European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> edition.

### 2.2.7. Dissolution kinetics

Dissolution kinetics have been checked on a palette device LOGAN dissolution system DTB 678, adjusted at 75 rpm and thermostated at  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; absorbencies were measured on a spectrophotometer UVIKON 810, by Kontron Instruments.

Operating process (justification of the choice in paragraphs 3-4).

Preparation of the dissolution medium, phosphate buffer at pH 7.4 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> and NaOH), after degassing, and a volume of 900ml.

Samples to analyse: 6 tablets of each batch were analysed: some samples ranging from 5 ml to 10, 20, 30, 60, 90, 120 and 150 min were filtered and

dosés par spectrophotométrie à 227 nm, en utilisant en référence une solution de glibenclamide standard de travail.

Le pH des milieux de dissolution a été mesuré à la fin de la manipulation afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de variation pouvant influencer l'étude.

### 2.2.7.1. Interprétation mathématique des résultats

Les calculs ont été faits en utilisant le fichier Excel.

La dissolution du principe actif a été mesurée aux temps : 10, 20, 30, 60, 90, 120 et 150 min pour chaque échantillon. La méthode du «fit factor» a été utilisée pour comparer les différentes courbes et comporte les exigences suivantes (préconisées par la FDA-guidance for industry [5]) :

- le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20 % pour les premiers points de cinétiques (c'est-à-dire t=15 min) et 10 % pour les autres points.

- au delà de 85 % de dissolution pour les deux produits, ne prendre qu'un seul point.

- les facteurs de similitude ( $f_1$ ) et de différence ( $f_2$ ) ont été calculés en prenant un seul point au delà de 85 % de dissolution pour les deux produits.

- les coefficients de variation n'allaient pas au-delà de :

- 7.6% (<20%) pour le temps t= 10 min,

- 9.2% (<10%) pour les autres temps.

Par contre, elle impose également d'appliquer le fit factor sur 12 comprimés, mais en pratique nous n'avons pu le réaliser que sur 6 comprimés, la taille des échantillons obtenus pour certains d'entre eux étant trop petite.

« Fit Factor »:

$$f_1 = \frac{\epsilon W t}{R_1 - T_1} \left| \frac{R_2 - T_2}{\epsilon W R_1} \right|$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ \frac{1 + \epsilon W_1 (R_1 - T_1)^2}{1 + \epsilon W_2 (R_2 - T_2)^2} \right]^{-1/2} * 100 \right\}$$

$W_1 = 1/n$ , n étant le nombre de mesures effectuées pour chaque courbe.

$R_t =$  % de dissolution à un temps donné pour le lot à tester.

$T_t =$  % de dissolution à un temps donné pour le lot de référence.

$F_1$  est d'autant plus élevé que les deux courbes sont différentes

Deux courbes sont d'autant plus différentes que la valeur de  $f_2$  est faible

Deux courbes sont considérées différentes si  $f_1$  est supérieur à 10 et  $f_2$  inférieur à 50.

### III

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GLIBENCLAMIDE ET LES CORRÉLATIONS IN VITRO - IN VIVO

### 1. INTRODUCTION

Le glibenclamide (figure 1) est une aryl-sulfonylurée, pratiquement insoluble dans les milieux aqueux dont les pH sont situés entre 1.2 et 6.0 (solubilité aux environs du mg/l). La solubilité ne croît de façon

dosed by spectroscopy at 227 nm, with the use, as reference, of a standard working glibenclamide solution.

The pH of the dissolution medium has been measured at the end of the manipulation in order to check that no variation is likely to influence the study

### 2.2.7.1. Mathematical interpretation of the results

Calculations were carried out on an Excel file.

The dissolution of the active principle was measured at the following times: 10, 20, 30, 60, 90, 120 and 150 min for each sample. The «fit factor» method was used to compare the various curves and includes the following requirements (recommended by the FDA-guidance for industry [5]) :

- the coefficient of variation must not vary by more than 20% for the first kinetic points (i.e. t=15 min) and 10 % for the other points,

- above the 85 % dissolution rate for both products, only one point should be used.

The similitude factor ( $f_1$ ) and difference factor ( $f_2$ ) have been calculated by taking only one point above 85% of dissolution for both products.

(the coefficients of variation did not exceed:

- 7.6% (<20%) for time t= 10 min,

- 9.2% (<10%) for other times.

On the other hand, it imposes as well the application of the fit factor on 12 tablets, but in practice we could carry it out only on 6 tablets, since the size of some of the samples was too small.

“Fit Factor”:

$$f_1 = \frac{\epsilon W t}{R_1 - T_1} \left| \frac{R_2 - T_2}{\epsilon W R_1} \right|$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ \frac{1 + \epsilon W_1 (R_1 - T_1)^2}{1 + \epsilon W_2 (R_2 - T_2)^2} \right]^{-1/2} * 100 \right\}$$

$W_t = 1/n$ , n being the number of measurements carried out for each curve.

$R_t =$  % of dissolution in a given time for the batch to test.

$T_t =$  % of dissolution at a given time for the reference batch.

$F_1$  is all the higher as the two curves are different.

The lower the value of  $f_2$ , the more both curves diverge.

Two curves are considered different if  $f_1$  is higher than 10 and  $f_2$  lower than 50.

### III

## GENERAL CONSIDERATIONS ON GLIBENCLAMIDE AND THE IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS

### 1. INTRODUCTION

Glibenclamide (figure 1) is an aryl-sulfonylurate, almost insoluble in aqueous environments whose pH is located between 1.2 and 6.0 (solubility around 1 mg/l). The solubility increases significantly only

significative qu'à partir de pH = 7 [6] en accord avec le caractère acide faible, pKa de 5,8 de cette entité de type sulfonyleurée. La forme non ionisée, prédominante dans le tractus gastro-intestinal, possède vraisemblablement une bonne perméabilité membranaire intrinsèque

(nous n'avons pas malheureusement trouvé de référence à ce sujet) et l'on peut raisonnablement supposer que cette molécule appartient à la classe 2 du système BCS. On est ici typiquement dans un cas où la biodisponibilité peut être sous contrôle de la cinétique de dissolution in vivo et donc des caractéristiques physiques du PA seul et de sa formulation galénique (cf. paragraphe 3.3). Comme la littérature le démontre abondamment, de nombreuses études ont été consacrées aux différences de cinétique de dissolution observées pour des formes génériques commercialisées de glibenclamide, par rapport au produit princeps Daonil® sans cependant s'intéresser précisément à la recherche des causes possibles.

L'existence d'un polymorphisme avéré [6-8] pour cette molécule est évidemment un thème incontournable qui va être abordé dans le paragraphe suivant.

### 3.2. Le polymorphisme du glibenclamide

Comme souvent, la littérature n'est pas toujours très claire ni exempte de contradiction sur ce chapitre. Nous admettrons l'existence avérée de 3 formes [6-8] cristallines vraies et d'un certain nombre de solvates a priori sans grand intérêt d'un point de vue pharmaceutique. Bien évidemment, comme cela est très souvent le cas avec ce type de molécules organiques, il est possible dans diverses conditions d'obtenir des phases amorphes présentant des Tg (Température de transition vitreuse) aux environs de 70°C, la molécule étant donc dans un état vitreux à température ambiante [9]. Il a été montré que cette phase vitreuse présentait une cinétique de dissolution beaucoup plus rapide que celle des formes cristallines. Nous reviendrons sur l'existence de ces phases amorphes dans le cadre de la discussion.

La forme cristalline présente de fait dans le médicament princeps est la forme I. Elle présente un point de fusion aux environs de 175°C. Nous n'avons cependant pas trouvé dans la littérature une étude complète précisant les relations thermodynamiques existant entre la forme I et les autres formes cristallines citées dans les différentes publications. On peut juste supposer en l'absence d'informations univoques publiées que la forme I est la plus stable.

Les différents lots de PA utilisés dans les comprimés sont tous également sous la forme cristalline I comme le montre les diagrammes de RX de poudre des lots P1, P2, P3, P4 comparés à celui du lot princeps P0 ainsi qu'au diagramme théorique calculé à partir de l'étude du monocristal de la forme I (figure II).

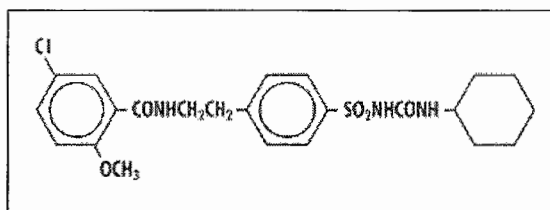


Figure I.  
Figure I.

starting from pH = 7 [6] in compliance with the low acid character, pKa of 5,8 of this entity of sulfonyleurée type. The non ionized form, which prevails in the G.I. tract probably has a good intrinsic membrane permeability (we have however not found any reference on

this issue), and we can reasonably suppose that this molecule belongs to class 2 of the BCS system. This is a typical case where bioavailability can be under the control of in vivo dissolution kinetics, hence of physical characteristics of the AP alone and of its pharmaceutical formulation (cf. paragraphe 3.3). Abundant literature proves that numerous studies have been dedicated to the differences of dissolution kinetics observed between commercialised generic forms of glibenclamide, and generic drugs Daonil®, without however any explanation on the possible causes.

The existence of an established polymorphism [6-8] for this molecule is obviously a major issue, which will be tackled in the next paragraph.

### 3.2. Glibenclamide's polymorphism

The literature on this subject is not always clear and free from contradictions. Let us admit the established existence of 3 real crystalline forms [6-8] and a certain number of solvates presenting a priori not much interest from a pharmaceutical point of view. Obviously, as it is very often the case with this type of organic molecules, it is possible in various conditions to obtain amorphous phases with a Tg (glassy transition temperature) of around 70°C,

The molecule being hence in glassy (amorphous) state at ambient temperature [9], it has been demonstrated this amorphous phase had a much more rapid dissolution kinetics than that of crystalline formulations.

We will come back to the existence of these amorphous phases in the frame of the discussion.

The crystalline form present in the generic drug is form I. Its melting point is around 175°C.

We have however not found any complete study in the literature that details the thermodynamic relations between form I and other crystalline forms mentioned in various publications. In the absence of published univocal information, we can only suppose that form I is the most stable form.

The various AP batches used in tablets all have the I crystalline form, as the RX powder diagrams of P1, P2, P3, P4 batches compared to that of the princeps batch P0, as well as the theoretical diagram calculated on the basis of the study of form I single crystal (figure II).

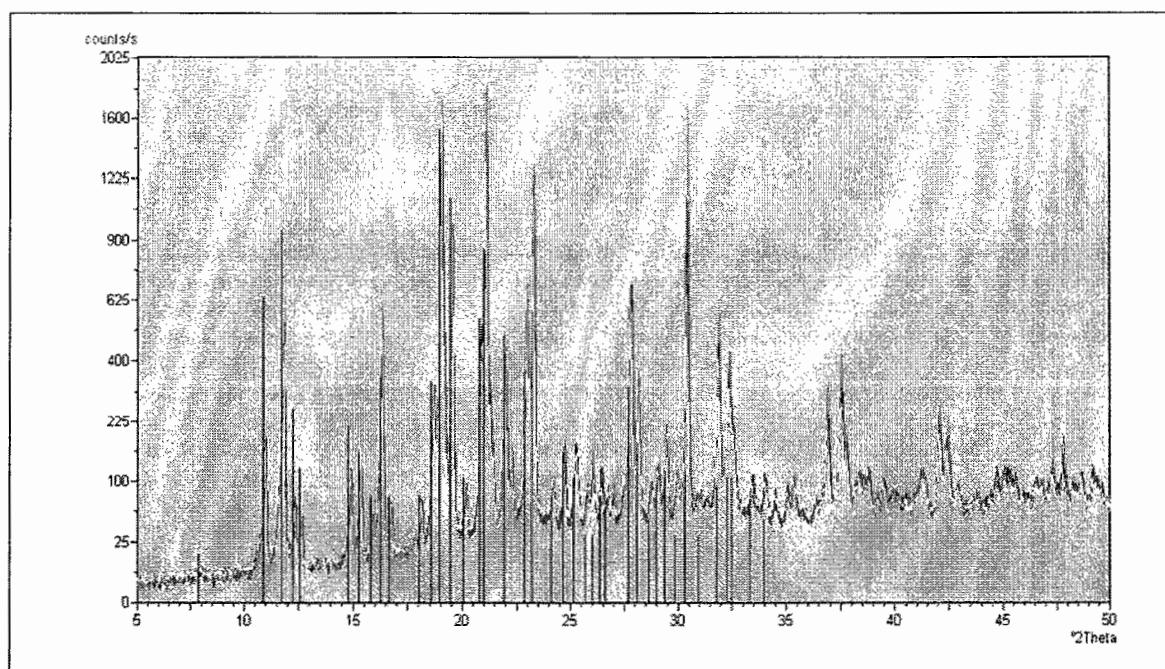


Figure II - Superposition des diffractogrammes des lots de matière première P0, P1, P2, P3 et P4.  
Figure II - Superimposing of diffraction diagrams of batches of raw materials P0, P1, P2, P3 et P4.

L'étude par spectrométrie infrarouge confirme cette même forme I pour tous les lots.

Cette identité de la forme cristalline pour tous les lots de PA utilisés lève a priori l'hypothèse de polymorphisme dans le cas des différences observées dans la cinétique de dissolution des comprimés.

Comme nous l'avons souligné plus haut, d'autres aspects doivent être pris en compte sur lesquels nous reviendrons. Mais il faut maintenant aborder le point central de la problématique liée à la biodisponibilité du glibenclamide, à savoir l'existence possible d'une corrélation (*in vivo*-*in vitro*) et la définition subséquente des conditions d'un test *in vitro* de dissolution apte à discriminer et à caractériser les formes génériques par rapport à la formulation princeps.

### 3.3. Corrélation *in vivo* - *in vitro* du glibenclamide et études comparatives sur des génériques du glibenclamide

Depuis la mise sur le marché international des génériques de glibenclamide dans les années 80, de nombreux scientifiques se sont penchés sur la qualité des génériques comparée à celle de la molécule princeps issue du laboratoire détenant à l'origine le brevet de protection intellectuelle. L'une d'entre elles a eu l'intérêt d'étudier à grande échelle ces génériques, puisqu'elle avait, en 1993, analysé 142 formulations venant de 28 pays différents [10]. Cette publication fait état de différences de cinétiques de dissolution. A ce stade, la question d'une possible corrélation - *In Vivo* - *In Vitro* était inévitable.

Plusieurs études ont de fait permis de mettre en évidence qu'une telle corrélation IV/IV existait pour le glibenclamide.

The infrared spectrometric study confirms the same I form for all the batches.

This identity of the crystalline form for all the PA batches used eliminates a priori the hypothesis of polymorphism in the case of the differences observed in the dissolution kinetics of tablets.

As we have underlined it before, some other aspects must be taken into consideration, and we will come back to them. We must now tackle the core issue of bioavailability of glibenclamide, i.e. the possible existence of a correlation (*in vivo* - *in vitro*) and the subsequent definition of the conditions of *in vitro* dissolution trial able to discriminate and characterise generic formulations against the reference drug formulation.

### 3.3. *In vivo* - *in vitro* correlation of glibenclamide and comparative studies on glibenclamide generics

Since the sale on the international market of glibenclamide generic drugs in the 80ies, numerous scientists have worked on the quality of generic drugs compared to the quality of the princeps molecule released by the laboratory that holds the intellectual property patent. One of them has studied these generics on a large scale, since in 1993 it had analysed 142 formulations coming from 28 different countries [10]. This publication mentions some differences in the dissolution kinetics. At this stage, the question of a possible *In Vivo* - *In Vitro* correlation was inevitable.

Several studies have made it possible to demonstrate that such IV/IV correlation exists for glibenclamide.

Des études menées par Blume et al. ont montré que des différences dans la dissolution in vitro avaient des répercussions sur la pharmacodynamique du produit [11,12,13,14].

Celui-ci avait testé en 1985 différents génériques du marché allemand et mis en évidence une corrélation IV-IV linéaire du glibenclamide [15]. Il avait en particulier montré une corrélation entre la dissolution dans les dix premières minutes et le taux de glucose sanguin dans les trois premières heures. Ceci a conduit l'auteur à affirmer qu'un nouveau produit commercialisé devait libérer au moins 80% de la molécule en dix minutes pour être considéré comme bioéquivalent à la molécule princeps [16].

Une étude plus poussée menée en 2000 [17] a également tenté d'établir des modèles de corrélation basés sur le guide édité par la FDA [18]. Elle a utilisé le même milieu de dissolution (tampon phosphate à pH 7,4) et montré que le niveau C permettait d'avoir de très bonnes corrélations entre la cinétique de dissolution et la concentration sanguine du produit. Ce modèle utilisait le C<sub>MAX</sub> et l'AUC comme paramètres in vivo et des taux de dissolution aux temps 10, 45 et 120 minutes comme paramètres in vitro. Le coefficient de corrélation étant élevé quelque soit le temps de prélèvement (10', 45' ou 120'), le modèle C pourrait être appliqué à n'importe quel temps.

Enfin, une étude en 2000 [19] a tenté de comparer les milieux standards avec des milieux se rapprochant du milieu biologique (en anglais « biorelevant dissolution media »). Il a pu être ainsi constaté que des milieux contenant des adjuvants de dissolution (taurocholate de sodium et lécithine) semblent mieux discriminer les formulations entre elles, si on les compare à des milieux tampons simples. De fortes corrélations ont été montrées avec de tels milieux enrichis et pourraient dorénavant constituer des milieux de choix pour une prévision des comportements in vivo.

### 3.4. Choix des conditions d'étude de la dissolution in vitro

La méthode utilisée dans la publication de Balan et al en 2000 et utilisant l'appareil à palette contenant 900 ml de tampon phosphate pH = 7,4 et pour laquelle un niveau de corrélation C a été démontré, a été finalement adoptée. Ceci est en accord avec Chang et al [20] montrant qu'un pH compris entre 7 et 8 était le plus adapté pour une comparaison des génériques du glibenclamide.

Notons que dans la littérature, on trouve un milieu boraté à pH = 9,8 décrit par l'office des médicaments génériques des Etats-Unis (Office of Generic Drugs, division of bioequivalence [21]). Ce milieu où la molécule fortement ionisée se solubilise facilement, n'offre d'évidence aucun pouvoir discriminant. Tous les échantillons testés, y compris le produit princeps, ont atteint les 100 % de dissolution après 5 minutes.

L'utilisation des milieux dits « biorelevant » décrits dans la publication de Löbenberg et al (19) mériteraient absolument d'être testés dans le cadre d'une

Some studies carried out by Blume & al. proved that some differences in the in vitro dissolution had repercussions on the product's pharmacodynamics [11,12,13,14].

In 1985 Blume analysed various generic drugs present on the German market, and he revealed a linear IV-IV correlation of glibenclamide [15]. In particular, he demonstrated the existence of a correlation between dissolution in the first ten minutes and the level of glucose in blood during the first three hours. As a result, the author stated that a newly marketed product should release at least 80% of the molecule within 10 minutes in order to consider it as a bioequivalent to the princeps molecule [16].

An in-depth study carried out in 2000 [17] also aimed at defining some correlation models based on a guideline published by FDA [18]. It used the same dissolution medium (phosphate buffer at pH 7,4), and demonstrated that the C level made it possible to reach very good correlations between the dissolution kinetics and the concentration of product in blood. That model used the C<sub>MAX</sub> and the AUC as in vivo parameters, and dissolution rates at times 10, 45, and 120 minutes as in vitro parameters. The correlation coefficient being high whatever the sampling time (10', 45' or 120'), the C model could be applied to any time.

Lastly, a study carried out in 2000 [19] tried to compare the standard media with some media that are close to the biological environment ("biorelevant dissolution media"). One could hence state that some media containing dissolution adjuvants (taurocolic sodium salt and lecithin) seem to better discriminate the formulations between themselves, if compared to simple buffer media. Some strong correlations have been demonstrated with such enriched environments and could from now on provide the dissolution medium of choice for the prevision of in vivo behaviours.

### 3.4. Choice of study conditions for the in vitro dissolution

The method published by Balan & al. in 2000 used a pallet device containing 900 ml of phosphate buffer pH=7.4. The C level of correlation was demonstrated and finally adopted. This complies with Chang & al [20], who proved that a pH between 7 and 8 was the most adapted to compare glibenclamide generics.

Let us note that the scientific literature mentions a borated environment at pH= 9.8 described by the office of generic drugs of the United States (Office of Generic Drugs, division of bioequivalence [21]).

In such environment, the strongly ionised molecule dissolves easily, which provides obviously no discriminating power. All the tested samples, included the generic drug, reached 100% dissolution after 5 minutes.

The use of so-called "biorelevant" environments described in a publication by Löbenberg and al (19) would deserve to be tested, as extension of this



extension de ce travail. Ce n'est évidemment pas le rôle de la CHMP (voir note) d'effectuer ce type d'étude mais bien plutôt celui des laboratoires pharmaceutiques qui ont l'ambition de développer un générique dans le respect de l'éthique du développement pharmaceutique.

work. This kind of studies should obviously not be performed by CHMP (see note), but rather by pharmaceutical laboratories whose ambition is to develop a generic drug compliant with the ethics of pharmaceutical development.

#### IV RÉSULTATS OBTENUS POUR LES CINÉTIQUES DE DISSOLUTION

La figure III représente les cinétiques de dissolution obtenues pour les comprimés  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  et  $C_4$  par rapport à la formulation princeps  $C_0$ .

#### IV RESULTS OBTAINED FOR DISSOLUTION KINETICS

Figure III represents the dissolution kinetics obtained for  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  and  $C_4$  tablets in comparison to the formulation of the  $C_0$  reference drug.

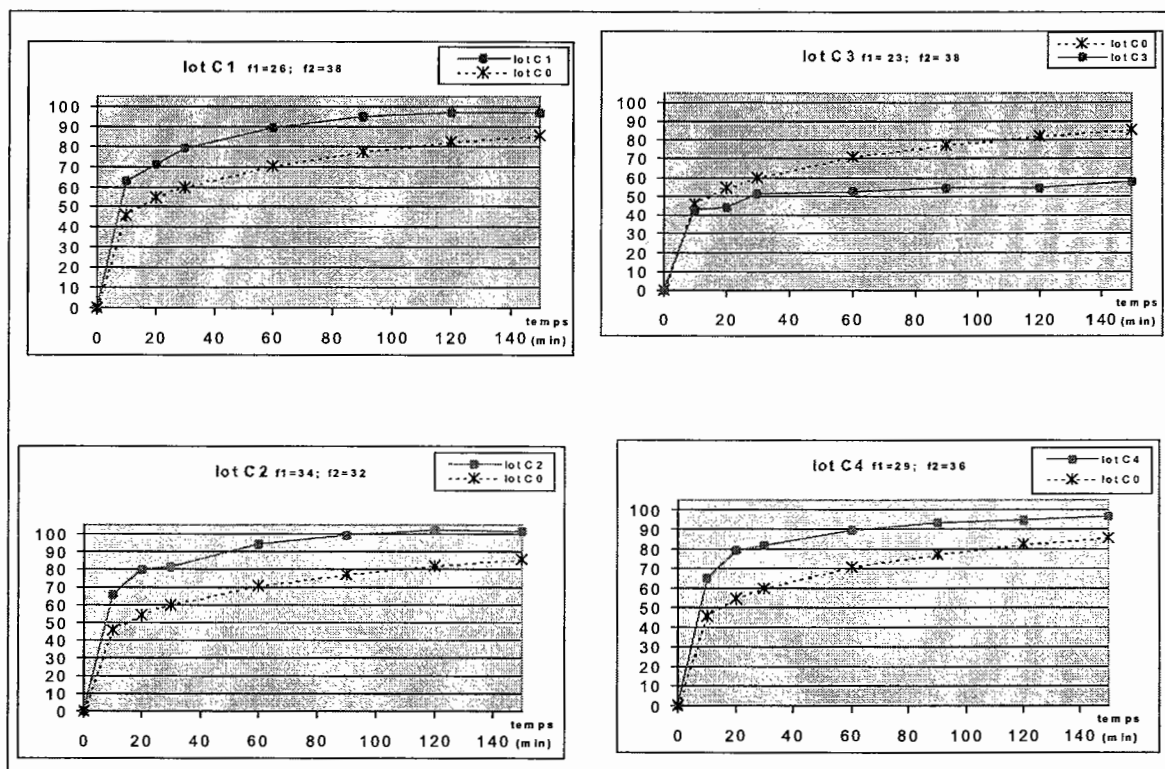


Figure III - Comparaison des courbes de dissolution des lots avec le produit de référence  $C_0$ .  
Figure III - Comparison of dissolution curves of batches with the  $C_0$  reference product.

Une différence significative dans la cinétique de dissolution entre les génériques étudiés et le produit princeps est mise en évidence comme les résultats obtenus pour les facteurs  $f_1$  et  $f_2$  en attestent (tableau I). Mis à part le produit fini  $C_3$ , tous les autres génériques présentent une vitesse de dissolution plus rapide que celle du Daonil®.

A significant difference between the generic drugs studied and the princeps product in the dissolution kinetics has been emphasised, as the results obtained for the  $f_1$  and  $f_2$  factors demonstrate it (table I). Apart from the product  $C_3$ , all the other generic drugs have a higher dissolution rate than that of the Daonil®.

NB : Comme nous l'avons signalé dans le paragraphe 2.2.7., le calcul des « fit factors » s'effectue à partir des résultats obtenus avec 12 comprimés, cela n'a pas été possible (vide supra). Cependant à titre de tendance, une analyse de la signification des valeurs moyennes à 10 et 20 minutes a été faite pour chaque lot de générique comparé au produit princeps ; cette étude montre que les différences obtenues sont statistiquement significatives confirmant les résultats obtenus avec la méthode des « fit factors ».

NB : as mentioned in paragraph 2.2.7., the calculation of the "fit factors" is carried out on the basis on the results obtained with 12 tablets; this has not been possible (vide supra). However, as tendency, an analysis of the signification of the mean values at 10 and 20 minutes has been carried out for each generic batch compared to the princeps product; this study shows that the differences obtained are statistically significant confirming the results obtained with the "fit factors" method.

Il est intéressant de noter qu'une étude menée par H.Blume avait également montré une cinétique de dissolution plus grande pour un générique suisse comparativement à la molécule princeps, pouvant aboutir, selon l'auteur, à des effets cliniques augmentés et à un risque de toxicité, lors de la substitution du produit princeps par le générique [22].

It is worth noting that a study realised by H.Blume had also demonstrated higher dissolution kinetics for a Swedish generic drug as compared to the princeps molecule that could lead to stronger clinical effects and to a risk of toxicity at the substitution of the princeps by the generic drug [22].

Tableau I - Tableau récapitulatif des facteurs de similitude  $f_1$  et de différence  $f_2$  des différents lots avec le lot de référence Co.  
Table I - Summary table of similarity factors  $f_1$  and difference factors  $f_2$  of various batches with the Co reference batch.

lot/batch	Valeur de $f_1$ /Value of $f_1$	Valeur de $f_2$ /Value of $f_2$	normes/standards	conclusion
C <sub>1</sub>	26	38	Si $f_1 > 10$ et $f_2 < 50$ , alors les deux courbes sont considérées différentes. If $f_1 > 10$ and $f_2 < 50$ , both curves are then considered different.	Courbes différentes Different curves
C <sub>2</sub>	34	32		Courbes différentes Different curves
C <sub>3</sub>	23	38	Si $f_1 < 10$ et $f_2 > 50$ , alors les deux courbes sont considérées identiques. If $f_1 < 10$ and $f_2 > 50$ , both curves are then considered identical.	Courbes différentes Different curves
C <sub>4</sub>	29	36		Courbes différentes Different curves

Une autre étude, thaïlandaise cette fois, avait également mis en évidence un générique venant du Canada dont la vitesse de dissolution était plus importante que celle de la molécule de référence (Daonil®) [20].

Si en fonction des publications citées plus haut on admet l'existence d'une corrélation IV/IV la bonne question à se poser dans ces conditions est : ces médicaments génériques ont-ils été réellement soumis à une étude de bioéquivalence vis à vis de Daonil® avant leur commercialisation ? Et si oui, quels en ont été les résultats ! Nous n'avons malheureusement pas eu accès à cette information fondamentale mais il est à noter que dans de très nombreux cas les médicaments génériques destinés à l'exportation vers les pays du « tiers monde » ne font pas, « pour des raisons de coût », l'objet d'études de bioéquivalence.

CHMP n'intervenant qu'en tant qu'observateurs a posteriori sur le produit fini déjà distribué, nous avons essayé dans cette étude comme dans le cas du furosémide d'inventorier les causes possibles de ces différences observées en dissolution.

Another Thai study also analysed a generic drug from Canada whose dissolution rate was higher than that of the reference molecule (Daonil®) [20].

If we admit the existence of an IV/IV correlation on the basis of the mentioned publications, the proper question to ask is: have these generic drugs really been submitted to a bioequivalence study in respect of Daonil® prior to their introduction on the market? If yes, what were the results? Unfortunately, we have had no access to such fundamental information, but one should note that in very numerous cases generic drugs exported to "third world" countries are not submitted to equivalence studies, due to the cost of such studies.

Since our role as CHMP is restricted to the a posteriori observation of the final product already distributed, we have tried, in this study as in the case of furosemid, to list the possible causes of the differences in dissolution observed.

## V CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES LOTS DE PA

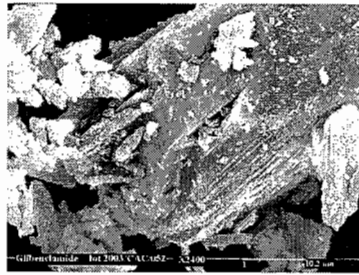
Les poudres correspondants aux cinq lots P0, P1, P2, P3 et P4 de glibenclamide ont été examinées par MEB et leur granulométrie déterminée à l'aide d'un granulomètre à diffraction laser.

Contrairement au cas du furosémide examiné dans la précédente publication [3], les habitus des produits génériques (figure IV) ne sont pas très différents d'un lot à l'autre ni par rapport à celui du produit princeps. On observe beaucoup de particules sous

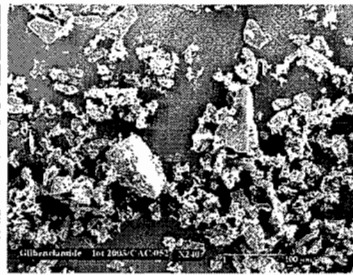
## V PHYSICAL CHARACTERISTICS OF AP BATCHES

Powders corresponding to the five batches P0, P1, P2, P3 et P4 of glibenclamide have been examined by MEB, and their granulometry has been determined with a laser diffraction granulometer.

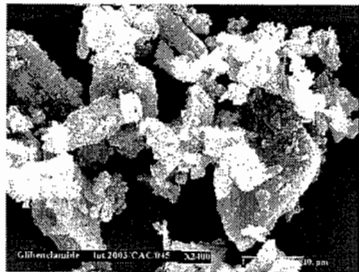
Contrarily to the case of furosemid examined in a previous publication [3], the generic drug's habitus (figure IV) are neither very different from one batch to another, nor from the one of the princeps product. We may observe many particles in the form of pla-



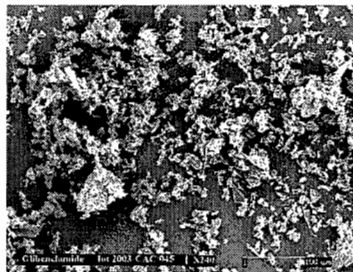
lot P0 (x2400)



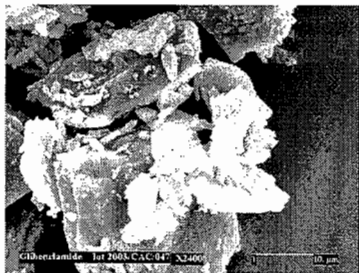
lot P0 (x240)



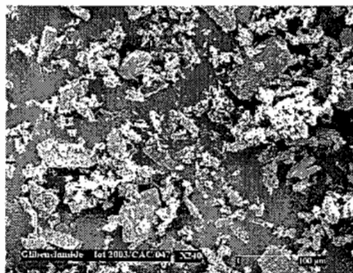
lot P1 (x2400)



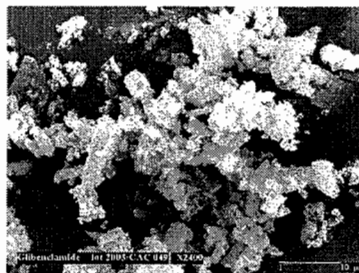
lot P1 (x240)



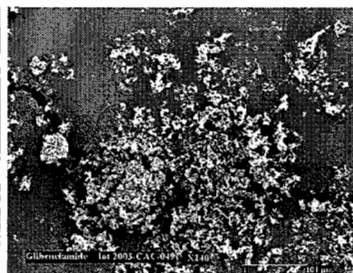
lot P2 (x2400)



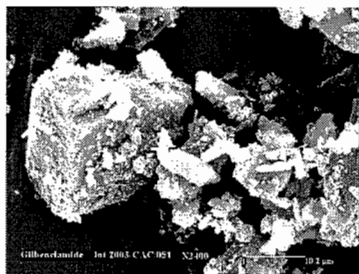
lot P2 (x 240)



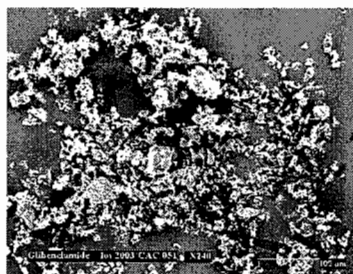
lot P3 (x 2400)



lot P3 (x 240)



lot P4 (x 2400)



lot P4 (x 240)

Figure IV - Clichés en microscopie électronique à balayage.  
Figure IV - Pictures made by scanning electronic microscopy

forme de plaquettes ou de bâtonnets. On note bien sûr quelques états d'agglomération.

Dans le *tableau II* sont présentés les résultats obtenus par granulométrie laser après passage de la préparation aux ultra-sons. Cependant, les résultats obtenus avant sonication étant très comparables, cela montre que les agglomérats sont de type lâche et que vraisemblablement, ceux-ci sont détruits a priori au cours du processus de fabrication.

Tableau II - Répartition granulométrique en % pour chaque lot de matière première.  
Table II - Granulometric distribution in % for each batch of raw material.

Diamètre/Diameter	Lot P <sub>0</sub> /Batch P <sub>0</sub>	Lot P <sub>1</sub> /Batch P <sub>1</sub>	Lot P <sub>2</sub> /Batch P <sub>2</sub>	Lot P <sub>3</sub> /Batch P <sub>3</sub>	Lot P <sub>4</sub> /Batch P <sub>4</sub>
Diam.<1μ	8%	10%	7%	21%	14%
Diam.<5μ	23%	36%	19%	62%	40%
Diam.<10μ	42%	58%	34%	88%	63%
Diam.<20μ	69%	80%	55%	88%	83%
Diam.<40μ	93%	94%	77%	97%	95%
Diam.<50μ	98%	96%	83%	99%	97%

La granulométrie des lots P<sub>1</sub> et P<sub>4</sub> est en moyenne plus faible que celle du produit de référence P<sub>0</sub> et peut, en partie au moins, expliquer la cinétique de dissolution plus rapide des comprimés C<sub>1</sub> et C<sub>4</sub>, comparée à celle des comprimés C<sub>0</sub>. A contrario, la granulométrie du lot P<sub>2</sub> semble légèrement plus grosse que celle de P<sub>0</sub>, ce qui, à habitus comparable, ne permet pas d'expliquer pourquoi la cinétique du lot C<sub>2</sub> est également plus rapide que celle du lot C<sub>0</sub> de référence. Enfin le lot P<sub>3</sub> présente visiblement une granulométrie plus fine que celle de P<sub>0</sub>. Un examen attentif des clichés obtenus par MEB à l'échelle 100 μm confirme cette observation. C'est cependant les comprimés C<sub>3</sub> issus de P<sub>3</sub> qui présentent la cinétique de dissolution la plus lente avec même, un plateau marqué vers les 60 % dissous après 30 minutes.

Visiblement, les données physiques examinées dans ce paragraphe ne permettent pas d'expliquer les comportements observés en dissolution et il est nécessaire d'envisager maintenant les aspects liés à la formulation et au procédé de fabrication.

## VI FORMULATION ET PROCESSUS DE FABRICATION

Les *tableaux III* et *IV* donnent les compositions qualitatives et les caractéristiques géométriques des comprimés (il n'a malheureusement pas été possible d'obtenir les compositions quantitatives).

On sait par expérience que la forme des comprimés peut influencer l'hydrodynamique de la solution sous agitation et induire des différences dans les profils de dissolution. Ceci pourrait être évoqué pour les comprimés C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> (ronds) par rapport aux comprimés princeps C<sub>0</sub> (oblongs). Cependant, les comprimés C<sub>4</sub>, eux aussi de dissolution plus rapide, sont eux-mêmes oblongs. De même C<sub>3</sub>, dont la dissolution est plus longue et surtout limitée est très comparable

ques or sticks. Several states of agglomeration can be noticed.

*Table II* presents the results obtained by laser granulometry after ultrasound treatment of the preparation. However, the results obtained prior to sonication being quite similar; this proves that agglomerates are of loose type and that they are probably destroyed a priori during the manufacturing process.

The granulometry of the P<sub>1</sub> and P<sub>4</sub> batches is on average lower than that of the reference product P<sub>0</sub> and may, at least partly, explain the faster dissolution kinetics of C<sub>1</sub> and C<sub>4</sub> tablets, compared to that of C<sub>0</sub> tablets. On the contrary, the granulometry of the P<sub>2</sub> batch seems slightly higher than that of P<sub>0</sub>, which, for a comparable habitus, does not explain why the kinetics of the C<sub>2</sub> batch is as well faster as that of the reference C<sub>0</sub> batch. Finally, the P<sub>3</sub> batch has a visibly finer granulometry than that of P<sub>0</sub>. A careful examination of the pictures obtained by MEB at 100 μm scale confirms that observation. It is however the C<sub>3</sub> tablets manufactured from the AP P<sub>3</sub> that show the slowest dissolution kinetics, even with a plateau of around 60% dissolution rate after 30 minutes.

Visibly, the physical data examined in this paragraph do not make it possible to explain the behaviours observed in dissolution, and it is necessary to envisage now some aspects connected with the formulation and the manufacturing process.

## VI FORMULATION AND MANUFACTURING PROCESS

*Tables III* and *IV* present the qualitative compositions and the geometrical characteristics of the tablets (it was not possible to obtain their quantitative compositions).

We know by experience that the form of tablets can influence the hydrodynamics of the stirred solution and induce some differences on the dissolution profiles. This could be mentioned for C<sub>1</sub> and C<sub>2</sub> (round) tablets compared with C<sub>0</sub> (oblong) princeps. However, C<sub>4</sub> tablets, which have a faster dissolution rate, are oblong themselves. In the same way, C<sub>3</sub>, whose dissolution rate is longer and above all limited is very comparable to the one of C<sub>0</sub>, apart

Tableau III - Composition qualitative des comprimés.

Lot C <sub>0</sub>	Lactose monohydraté : agent de dilution Amidon de maïs prégélatinisé : agent liant Talc : agent glissant et lubrifiant Silice colloïdale anhydre : agent glissant (et désintégrant) Stéarate de magnésium : agent lubrifiant
Lot C <sub>1</sub>	Lactose BP : agent de dilution Starch (dried) BP : agent liant Cellulose microcristalline : agent diluant et désintégrant Povidone BP : agent liant Isopropyl alcohol : solvant Méthylène chloride : solvant Talc BP : agent glissant et lubrifiant Magnesium stearate : agent lubrifiant Sodium starch glycolate BP : agent désintégrant
Lot C <sub>2</sub>	Lactose monohydraté : agent de dilution Microcristalline cellulose : agent diluant et désintégrant Sodium Starch Glycolate : agent désintégrant Magnesium Stearate : agent lubrifiant
Lot C <sub>3</sub>	Dicalcium Phosphate Dihydrate (PhEur) 140 mg : agent diluant Maize Starch PhEur 15mg : agent liant Magnesium Stearate PhEur 1,05mg : agent lubrifiant Microcristalline Cellulose PhEur 19,40mg : agent diluant et désintégrant
Lot C <sub>4</sub>	Starch : agent liant Lactose : agent de dilution Potassium stearate : agent lubrifiant Aerosil 200 (colloidal anhydrous silica) : agent glissant (et désintégrant)

Table III - Qualitative composition of tablets.

Batch C <sub>0</sub>	monohydrated lactose: dilution agent Preliminary jellified corn starch: binder Talc: lubricant and glidant Silice colloïdale anhydre: glidant (and desintegration agent) Magnesium Stearate: lubricant.
Batch C <sub>1</sub>	BP Lactose: dilution agent Starch (dried) BP: binder Microcristalline cellulosis: dilution and desintegration agent Povidone BP: binder Isopropyl alcohol: solvent Chloride methylene: solvent BP Talc: glidant and lubricant Magnesium stearate: lubricant Sodium starch glycolate BP: disintegration agent
Batch C <sub>2</sub>	Monohydrate lactose: diluent Microcristalline cellulose: dilution and disintegration agent Sodium Starch Glycolate: disintegration agent Magnesium Stearate: lubricant
Batch C <sub>3</sub>	Dicalcium Phosphate Dihydrate (PhEur) 140 mg: diluent Maize Starch PhEur 15mg: binder Magnesium Stearate PhEur 1,05mg: lubricant Microcristalline Cellulose PhEur 19,40mg: diluent and disintegration agent
Batch C <sub>4</sub>	Starch: binder Lactose: dilution agent Potassium stearate: lubricant Aerosil 200 (colloidal anhydrous silica): glidant and disintegration agent

Tableau IV - Caractéristiques des comprimés de lots.  
Table IV - Characteristics of batch tablets.

	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
Forme/Shape	oblongue/oblong	rond/round	rond/round	oblongue/oblong	oblongue/oblong
Longueur (en mm) Length (in mm)	10	-	-	10	10
Largeur (en mm) Width (in mm)	5	-	-	5	5
Diamètre (en mm) Diameter (in mm)		7	7		
Épaisseur (en mm) Thickness (in mm)	2,5	2,7	2,7	2,5	2,5

à celle de C<sub>0</sub>, hormis dans la composition, puisque seulement dans le cas C<sub>3</sub>, du phosphate dicalcique dihydrate est présent dans la formulation.

Le tableau V présente les résultats obtenus dans le test de désagrégation effectué suivant la Pharmacopée Européenne 4<sup>ème</sup> édition.

from the composition, since only in the case of C<sub>3</sub>, some dehydrate dicalcium phosphate is present in the formulation.

Table V presents the results obtained through the disintegration test carried out according to the 4<sup>th</sup> edition of the European Pharmacopoeia.

Tableau V - Temps de désagrégation des lots de comprimés.  
Table V - Dissolution time of batches of tablets.

Temps de désagrégation Time of dissolution	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
Temps en seconde Time in seconds	95	50	15	30

Par rapport aux résultats de la dissolution il est surprenant de constater que le comprimé C<sub>3</sub> est celui qui donne le temps de désagrégation le plus court (15 s) et le produit princeps le plus long (95 s). Ces résultats ne permettent donc pas d'expliquer vraiment ceux obtenus en dissolution pour les comprimés C<sub>3</sub> mais vont par contre dans le bon sens pour les comprimés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>. Arrivé à ce stade de la dissolution, il faut faire une remarque fondamentale concernant les comprimés C<sub>3</sub>. Lors du test de dissolution, il a été observé que, contrairement aux lots C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>, les particules obtenues après désagrégation du comprimé ne se dispersaient pas dans le milieu mais restaient rassemblées sous forme d'un cône au fond du récipient comme cela arrive avec des formulations ayant un grain dense. La surface offerte au solvant est ainsi plus réduite que dans le cas d'une dispersion isotrope des particules dans le milieu expliquant le ralentissement de la dissolution. La présence du phosphate dicalcique et les conditions de compression ne sont peut être pas étrangères à ce comportement. Par ailleurs, en fonction des conditions utilisées pour préparer le grain à comprimer, il n'est pas impensable d'imaginer qu'une partie du glibenclamide se soit transformée en sel de calcium moins soluble (hypothèse). Par ailleurs, au moment de la dissolution, il n'est pas inimaginable que eu égard à la quantité de phosphate dicalcique (140 mg) comparée à celle du PA (5 mg), une partie de ce dernier se soit également transformé en sel de calcium expliquant éventuellement le plateau observé dans ce cas. Enfin, en l'absence de données quantitatives comparées en stéarate de magnésium entre C<sub>0</sub> et C<sub>3</sub>, il

Compared with the results of dissolution, it is surprising to observe that C<sub>3</sub> tablet provides the shortest disintegration time (15 s) and the longest being provided by the princeps product (95 s). These results do not make it possible to really explain those obtained in dissolution for the C<sub>3</sub> tablets, but take the proper direction for the C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> and C<sub>4</sub> tablets. At this stage of dissolution, a fundamental comment on C<sub>3</sub> tablets must be made. During the dissolution test, it has been observed that, contrarily to the C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> and C<sub>4</sub> batches, the particles obtained after disintegration of the tablet did not scatter in the medium but remained assembled in the form of a cone at the bottom of the recipient, as it happens with dense grain formulations. The surface in contact with the solvent is hence more reduced than in the case of an isotropic scattering of particles in the medium, which explains the slower dissolution. The presence of dicalcium phosphate and the conditions of compression may have a link with this behaviour. On the other hand, depending on the conditions used to prepare the grain to compress, we could well imagine that part of the glibenclamide has transformed into less soluble salt calcium (hypothesis). Moreover, at the time of dissolution, it is not unlikely that, taken into consideration the quantity of dicalcium phosphate (140 mg) compared to that of the PA (5 mg), part of it has also transformed into calcium salt, which could explain the plateau observed. Finally, in the absence of quantitative comparative data between C<sub>0</sub> and C<sub>3</sub> in magnesium stearate, we can hardly speculate any further on the possible role of that excipient.

On the basis of the suggested hypotheses, the

est difficile de spéculer plus avant sur le rôle possible de cet excipient.

Si moyennant les hypothèses proposées, le comportement des comprimés C<sub>3</sub> peut être globalement compris par rapport à celui du princeps et des génériques, il faut essayer dans le cas des comprimés C<sub>2</sub>, voire C<sub>1</sub> et C<sub>4</sub> de trouver d'autres types d'explications.

Dans le paragraphe 3.2, nous avons été amenés à parler de l'existence possible de phases vitreuses pour le glibenclamide conduisant, comme cela est prévisible [2], à des cinétiques intrinsèques de dissolution plus rapide que dans le cas de la forme cristalline I (voir la publication de Hassan et al [8]). Il est bien connu que la compression peut engendrer une « amorphisation » partielle ou totale du PA ou d'une partie des excipients de la formulation avec comme conséquence une accélération de la cinétique de dissolution. Le processus de compression à travers des contraintes de cisaillement peut induire localement [6] un échauffement suffisamment important pour faire fondre le glibenclamide qui peut ensuite se transformer en phase vitreuse au cours du refroidissement. Si Panagopoulou-Kaplani et al [6] ont pu montrer ce phénomène en travaillant sur le PA lui-même, cette démonstration est beaucoup plus difficile à faire sur des comprimés dosés à 5 mg de PA dans un mélange de 150 mg d'excipient mais pas impossible peut être à l'aide de technologies comme la spectrométrie IR par transformée de Fourier ou autres. La forme I et la forme amorphe présentent en effet des différences marquées (à condition bien sûr que les excipients ne viennent pas les masquer). On peut objecter qu'au cours du temps, la phase amorphe aurait pu recristalliser. Il est cependant connu que la présence d'excipients peut inhiber la recristallisation. Il est difficile d'aller plus loin dans la spéculation n'ayant pu obtenir les détails du procédé de fabrication et des compositions.

## VII CONCLUSION

L'étude présentée ici a montré que les comprimés génériques étudiés n'étaient pas au sens strict équivalent d'un point de vue pharmaceutique aux comprimés princeps de Daonil®. L'existence d'une corrélation de niveau C dans le cas des conditions de dissolution utilisées laisse penser que les différences observées (cf valeurs de  $f_1$  et  $f_2$ ) peuvent générer soit une augmentation rédhitoire des taux sanguins (aspect toxicité) soit une diminution de ces mêmes taux (activité thérapeutique) par rapport au produit princeps. Cela ne peut cependant remplacer une étude formelle de bioéquivalence suivant les canons reconnus qui seule pourra valablement conclure. Il n'est pas certain en effet que la difficulté méthodologique rencontrée in vitro dans le cas des comprimés C<sub>3</sub> ait une quelconque pertinence in vivo. Par ailleurs, un niveau de corrélation type C est loin d'être un outil complètement fiable. Par contre, et c'est notre leitmotiv, la firme pharmaceutique désireuse de déve-

behaviour of C3 tablets can be globally understood when compared to the behaviour of the princeps and the generic drugs; in the case of C<sub>2</sub>, or even probably C<sub>1</sub> and C4 tablets some other types of explanation should be looked for.

In paragraph 3.2 we tackled the issue of the possible existence of glassy (amorphous) phases for glibenclamide that would predictably lead [2] to intrinsic dissolution phases quicker than in the case of the crystalline form I (see the publication of Hassan and al [8]). It is widely known that compression can produce a partial or total "amorphisation" of the PA or of part of the excipients of the formulation; its consequence would be an acceleration of the dissolution kinetics. Due to shearing constraints, the compression process can induce a local [6] overheating strong enough to melt the glibenclamide, that can then transform into vitreous phase during cooling. If Panagopoulou-Kaplani and al [6] demonstrated this phenomenon by working on the AP itself, such demonstration is much more difficult to carry out on tablets dosed at 5 mg of AP in a mixture of 150 mg of excipient; it however may be possible with the help of technologies as FTIR or others. The I form and the amorphous state are indeed quite different (on condition the excipients do not conceal them). It could be argued that the amorphous phase could have crystallised with time. It is however well-known that the presence of excipients can inhibit recrystallisation. Without any details on the manufacturing process and compositions, we can hardly go any further in speculation.

## VII CONCLUSION

This study has demonstrated that the generic drugs examined are not in the strict sense of the word equivalent from a pharmaceutical point of view to Daonil®. The existence of a correlation of C level in the case of the dissolution conditions applied lets us think that the differences observed (cf value of  $f_1$  and  $f_2$ ) can generate either an unacceptable raise of concentration in blood (toxicity aspect), or a reduction of these levels (therapeutic activity) compared to the princeps product. This can however not replace a formal bioequivalence study compliant with some accepted standards that could bring valid conclusions. Indeed, there is no evidence that the methodological difficulty of in vitro analysis in the case of C<sub>3</sub> tablets may have any relevance from an in vivo perspective. Moreover, a C type correlation level is far from being a totally reliable tool. But-and this is our major leitmotiv- a pharmaceutical company which would like to develop a generic drug should imperatively use

opper un générique devrait impérativement utiliser cet outil pour faire sa mise au point pharmaceutique avec comme but d'avoir des caractéristiques de PA et de dissolution (tests  $f_1$ - $f_2$ ) aussi comparables que possible d'avec celles du produit princeps. Une fois cette mise au point terminée, elle devra alors passer à l'étude de bioéquivalence. Signalons que la commission de la Pharmacopée Britannique souhaite inclure dans la monographie du «glibenclamide tablets» un test de dissolution avec des spécifications adéquates [25].

Si pour les pays développés, l'exigence de bioéquivalence est incontournable ainsi que le respect des guidelines ICH impératif, il n'en est malheureusement pas de même dans les pays en voie de développement.

Pour ceux-ci où les structures étatiques ne permettent pas un tel contrôle de la bioéquivalence et une telle rigueur lors de l'enregistrement au niveau national du médicament, il serait souhaitable de mettre en place, à l'échelle internationale, une banque de données où les génériques ayant prouvé leur innocuité, efficacité et sécurité seraient répertoriés.

C'est ce que l'OMS s'efforce de réaliser à l'heure actuelle concernant les médicaments utilisés contre le SIDA, la malaria et la tuberculose. Suite à la publication d'appels à intérêt destinés aux fabricants de médicaments (spécialités princeps ou génériques) concernant ces trois maladies, l'OMS détermine sur dossier d'évaluation [23] et après audit des sites de fabrication [24], des préqualifications des couples produit-fournisseur.

Les listes des produits ainsi préqualifiés sont consultables sur le site internet de l'OMS. C'est ensuite aux structures d'approvisionnement de vérifier auprès des fabricants que le produit fourni sera bien celui préqualifié (même site de fabrication, même origine de matières premières, etc).

Comme dans le cas de notre précédent article, nous ne pouvons que souhaiter un engagement éthique de la part des fabricants et acheteurs de produits génériques destinés aux pays en voie de développement à obtenir pour les premiers et exiger pour les seconds des produits développés suivant les règles de l'art afin de ne pas laisser se développer une gestion de la santé à plusieurs niveaux de qualité.

## Références/References

1/ 34<sup>ème</sup> Rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. OMS Genève 1990.

2/ La cristallisation des molécules. Conséquences en termes de polymorphisme et faciès appliquées au domaine pharmaceutique. Concepts de base. M. Bauer, STP Pharma Pratiques 13 (2) 47-61 2003.

3/ M. Bauer, A. Couteau, F. Monjanel, M. Pages, J.Y. Videau, O. Yameogo: «Influence des caractéristiques physiques du furosémide sur sa libération à partir de comprimés génériques» STP Pharma Pratiques, 12 (2) 76-84, 2002.

that tool for its pharmaceutical statement in order to obtain AP's and dissolution characteristics ( $f_1$ - $f_2$  tests) as comparable as possible with those of the princeps product. This being made, it will then have to carry out a bioequivalence study. We should point out that the British Pharmacopoeia commission wishes to include a dissolution test with adequate specifications in the monograph of "glibenclamide tablets" [25].

In developed countries, the requirement of bioequivalence is mandatory, as well as compliance with ICH guidelines, which is regrettably not the case in developing countries.

In countries, where state structures do not enable the control of bioequivalence and do not impose high requirements at the registration of drugs at a national level, it would be recommended to set up an international data base listing the generic drugs that proved their harmlessness, efficiency and safety.

It is what the WHO tries to realise at the time being for AIDS, malaria and tuberculosis treatment. After the publication of calls for tender aimed at drug manufacturers (specialised in princeps or generic drugs) for these three diseases, the WHO determines some prequalifications of the pair manufacturer-supplier on the basis of their evaluation file [23] and after audit of manufacturing sites [24].

The lists of prequalified products can be consulted on the WHO internet site. The supplier is then in charge of checking at the manufacturer's that the product supplied is the same as the prequalified product (same manufacturing site, same origins of raw materials, etc).

As in our previous article, we can only wish that manufacturers and buyers of generic drugs sold in developing countries make the ethical commitment to obtain or require products developed according to the state-of-the-art and do not allow for the spreading of a health management with various levels of quality.

4/ H.H. Blume, B.S. Schug, «The Biopharmaceutics Classification System (BCS): Class III drugs - better candidates for BA/BE waiver?», *European Journal of Pharmaceutics Sciences* 9 (1999) 117-121.

5/ *Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral Dosage forms*, U.S. Department of health and Human services FDA, Center for Drug evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>.

6/ A. Panagopoulou-Kaplani, S. Malamataris: «Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide», *International journal of Pharmaceutics* 195 (2000) 239-246.

7/ M.S. Suleiman, N.M. Najib: «Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide», *International journal of Pharmaceutics*, 50 (1989) 103-109.



- 8/** M.Hassan, M.S.Salem, E.Sallam, M.K.Al-Hindawi : «Preparation and characterization of a new polymorphic form and a solvate of glibenclamide», *Acta pharmaceutica hungarica* 67, 81-88, 1997.
- 9/** M.A.Hassan, N.M. Najib and M.S. Suleiman, «Characterization of glibenclamide glassy state», *International Journal of Pharmaceutics*, 67, (1991) 131-137.
- 10/** Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V. : «Multi-national Postmarket Comparative study of Glibenclamide tablets-protocol», 6236 Eschborn, Postfach 5360.
- 11/** H.Blume, H.Förster, G.Stenzhorn, G.Fasskali, *Pharm. Ztg*, 130 (1985) 1070.
- 12/** H.Blume, G.Stenzhorn, M.Siewert, *Pharm. Ztg*, 129 (1984) 983.
- 13/** H.Blume, M.Siewert, *Pharm. Ztg*, 132 (1987) 2332.
- 14/** M.Siewert «Perspectives of in vitro dissolution tests establishing in vivo/in vitro correlations» *European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 1993, vol.18, n°1, 7-18.
- 15/** H.Blume, G.Stenzhorn, S.Ali «Bioavailability and Pharmacodynamic activity of commercial Preparations containing Glibenclamide» *Pharmazeutische Zeitung*, 1985, 130, n°17, 40-47.
- 16/** H.Blume, E.Mutschler «Bioäquivalenz», *Govi-Verlag, Eschborn*, 1989.
- 17/** G.Balan, P.Timmins, D.S.Greene, P.H.Marathe «In vitro in vivo correlation models for glibenclamide after administration of metformin/glibenclamide tablets to healthy human volunteers» *J.Pharma.Pharmacol.*, 2000, 52 :831-838.
- 18/** U.S. FDA Guidance for Industry (1997) Extended release oral dosage forms :development, evaluation and application of in vitro: in vivo correlations. U.S Department of Health and Human Services, Food and drug administration, Center for drug Evaluation and Research.
- 19/** R.Löbenberg, J.Krämer, V.Shah, G.Amidon, J.Dressman : «Dissolution testing as a pronostic tool for oral drug absorption : Dissolution behavior of Glibenclamide», *Pharmaceuti-cal research*, vol.17, N°4, 2000.
- 20/** M.S.Lee, Y.C.Chang, C.C.Shih, C. Chen, B-L Chang «Study on Dissolution Profile of Commercial Glyburide Tablets», *Journal of Food and Drug Analysis*, 1999,7 (1).
- 21/** Division of Bioequivalence, Office of generic drugs, 7500 Standish Place, Metro Park North, Rockville,MD 20855 «Guidance Glyburide in vivo bioequivalence and in vitro dissolution testing».
- 22/** H.Blume, S.L.Ali, M.Siewert : «Pharmaceutical quality of glibenclamide products : a Multinational Postmarket Comparative Study», *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19 (20), 2713-2741 (1993).
- 23/** (Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with special Reference to Multisource (Generic) Products : a Manual for a Drug Regulatory Authority, WHO/DMP/RGS/98,5) and bio-equivalence data (Annex 9, WHO Technical Report Series N° 863) and ICH guidelines.
- 24/** Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good Manufacturing Practices and Inspection.
- 25/** Summary minutes of 9th December 2002, Committee P: Pharmacy, British Pharmacopoeia Commission, consultable sur le site <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/bpc/pg1203.pdf>.

## Note

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Contrôle Qualité de la C.H.M.P. (Centrale Humanitaire Medico-Pharmaceutique) Etablissement Pharmaceutique grossiste export à vocation humanitaire. <http://www.chmp.org>.

## Remerciements

Nous tenons à remercier Harold Malandrini (Sanofi-Synthélabo), pour sa contribution précieuse à la réalisation des microphotographies par MEB et des études de répartition granulométriques, ainsi que Juliette de Miras pour la gestion du manuscrit avec son habituelle efficacité doublée de sa grande gentillesse.

## Adresse des auteurs

■ Michel Bauer, Sanofi-Synthélabo Recherche, 371, rue du Professeur Joseph Blayac, 34184 Montpellier Cedex 04, France.

■ Alassane Ba, Nathalie de la Torre, Olivier Yameogo, CHMP, 4, voie militaire des Gravanches, 63100 Clermont-Ferrand

■ Hakim Hamdani, Laboratoires Elaiapharm, 2881 Route des crêtes, BP 205, 06904 Sophia Antipolis France.

■ Jean-Yves Videau, Remed, 35, rue Daviel, 75013 Paris.

[jjvideau@wanadoo.fr](mailto:jjvideau@wanadoo.fr)

## Note

This study has been realized at the Laboratory of Quality control of the C.H.M.P. (Central Medico-Pharmaceutical Humanitarian) Pharmaceutical Establishment wholesaler export with humane vocation. <http://www.chmp.org>.

## Aknowledgments

We express our special thanks to Harold Malandrini (Sanofi-Synthélabo), for his precious contribution to the carrying out of microphotographies by MEB and granulometric distribution studies, as well as Juliette de Miras for the management of the manuscript, for her efficiency and her great kindness.

## Authors' addresses

■ Michel Bauer, Sanofi-Synthélabo Recherche, 371, rue du Professeur Joseph Blayac, 34184 Montpellier Cedex 04, France.

■ Alassane Ba, Nathalie de la Torre, Olivier Yameogo, CHMP, 4, voie militaire des Gravanches, 63100 Clermont-Ferrand

■ Hakim Hamdani, Laboratoires Elaiapharm, 2881 Route des crêtes, BP 205, 06904 Sophia Antipolis France.

■ Jean-Yves Videau, Remed, 35, rue Daviel, 75013 Paris.

[jjvideau@wanadoo.fr](mailto:jjvideau@wanadoo.fr)