

INFLUENCE DES CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DU FUROSEMIDE SUR SA LIBÉRATION À PARTIR DE COMPRIMÉS GÉNÉRIQUES *EFFECTS OF THE PHYSICAL CHARACTERISTICS OF FRUSEMIDE ON ITS RELEASE FROM GENERIC TABLETS*

M. BAUER, A. COUTEAU, F. MONJANEL, M. PAGES, J.Y. VIDEAU, O. YAMEOGO

En l'absence de relations in vitro/in vivo claires, il est pour le moins important dans le cadre du développement de produits génériques que les profils de dissolution entre le produit princeps et le produit copie soient comparables afin d'éviter toute ambiguïté. Un certain nombre de paramètres physico-chimiques influent sur la libération d'un principe actif hors de sa forme pharmaceutique. De ce point de vue et appliquée au furosemide, diurétique largement utilisé, la présente étude montre, à partir de produits issus du marché du médicament essentiel générique (« médicaments multisources » selon la terminologie de l'OMS), comment une même forme cristalline, obtenue suivant des morphologies particulières (habitus) et des états d'agglomération/agrégation différents, peut être caractérisée par des cinétiques de dissolution très différentes.

Mots clés : Furosemide – Dissolution – Comprimés génériques – Polymorphisme – Agglomération – Agrégation – Habitus – Biodisponibilité.

S'il est évident que pour des raisons économiques et humanitaires, l'existence du concept de générique est indispensable, cela ne doit en aucun cas s'accompagner d'un défaut de maîtrise dans la qualité.

Un nombre impressionnant d'articles, de revues et d'ouvrages dédiés aux conséquences des propriétés physico-chimiques des poudres (principes actifs, excipients) utilisées dans l'industrie pharmaceutique sur la fabricabilité, la stabilité, voire la biodisponibilité des formes pharmaceutiques administrées par voie orale ont été publiés [1-4]. Il n'est cependant pas rare de trouver sur le marché des génériques destinés à des pays en voie de développement des médicaments présentant des caractéristiques différentes du produit princeps, du fait justement d'une non-maîtrise de ces propriétés physicochimiques.

Il faut souligner en particulier que l'adoption de la guideline ICH Q3C traitant des solvants résiduels a amené beaucoup de fabricants de principes actifs à changer leurs solvants de cristallisation sans toujours évaluer les conséquences en termes de polymorphisme et de morphologie des particules cristallines (forme externe ou habitus). Le processus de cristallisation qui est à l'origine du phénomène du polymorphisme et de la croissance cristalline doit être parfaitement maîtrisé par les chimistes si l'on veut contrôler la qualité finale du médicament.

Si les conséquences du polymorphisme sur les caractéristiques des formes pharmaceutiques sont bien connues, celles

In the absence of any clear in vitro/in vivo relationship, it is at least important that the dissolution profiles of the generic compounds could be comparable with the one of the original pharmaceutical form in order to avoid any ambiguity. Several physicochemical parameters impact on the release of an active ingredient from its pharmaceutical form. Applied to frusemide (furosemide), diuretic largely used, the present study shows, utilizing products obtained from the essential generic medicine market ("multisource products" in accordance with WHO's denomination), how the same crystalline form, produced according to different morphologies (habits) and different agglomeration/aggregation states, could be characterised by very different kinetics of dissolution.

Key words: Frusemide (furosemide) – Dissolution – Generic tablets – Polymorphism – Agglomeration – Aggregation – Habit – Bioavailability.

Although it is clear that the production of generic drugs is essential for economic and humanitarian reasons, this must not be accompanied by deficiencies in quality.

Numerous articles, reviews and reports dealing with the effects of the physicochemical properties of powders (active substances, excipients) used in the pharmaceutical industry on the manufacture, stability and bioavailability of oral dosage forms, have been published [1-4]. Nevertheless, it is not usual to find on the market generic drugs intended to be sold in developing countries, which actually possess different characteristics from the original product effectively due to a poor control of these physicochemical properties.

It must be stressed that the adoption of the ICH Q3C guideline dealing with residual solvents has caused many manufacturers to change their crystallisation solvents, but they have not always evaluated the effects of these changes on the polymorphism or the morphology of crystalline particles (external shape or habits). The crystallisation process, which affects polymorphism and the growth of crystals, must be carefully controlled in order to master the final quality of the product.

Although the effects of polymorphism on the characteristics of pharmaceutical dosage forms are well known, those involving

concernant les morphologies des particules et les états d'agrégation ou d'agglomération sont pour le moins aussi importantes.

La présente publication a pour but de montrer comment une molécule extrêmement connue et répandue quant à son utilisation comme le furosémide peut présenter, suivant son origine, des aspects physiques différents en termes de morphologie particulière tout en correspondant à la même forme cristalline. Nous évaluerons quelles en sont les conséquences en termes de dissolution au niveau des comprimés issus de ces différentes qualités. Plus précisément, l'étude a porté sur des lots de comprimés et des principes actifs (PA) correspondants provenant de divers fabricants représentatifs du marché du médicament essentiel générique (MEG) (Afrique, Europe, Asie Mineure) ainsi que du fabricant du produit *princeps*.

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. PRODUITS ÉTUDIÉS

Les analyses décrites portent sur quatre lots de PA de furosémide d'origines diverses, obtenus du laboratoire découvreur du produit *princeps* (Allemagne), et de trois autres fournisseurs situés en France, Inde et Emirats arabes unis. Ces quatre lots de PA ont été utilisés pour la fabrication de quatre lots de comprimés à 40 mg de furosémide et provenant de quatre fabricants différents, situés en France pour le produit *princeps* et en Kirghizie, France et Kenya pour les autres. Les principes actifs sont notés P1, P2, P3 et P4, auxquels correspondent respectivement les comprimés L1, L2, L3 et L4.

La substance de référence est le furosémide standard (Sigma).

2. APPAREILLAGES

2.1. Cinétique de dissolution

La cinétique de dissolution a été effectuée sur un appareil Logan Dissolution System DTB 67 réglé à 50 rpm.

2.2. Dosage du furosémide

Le dosage du furosémide par spectrométrie UV-visible a été effectué sur un spectromètre Uvikon 810.

2.3. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X de poudre a été réalisée à l'aide d'un appareil Siemens D500 (radiation $\text{CuK}\alpha$, filtre nickel, 35 KV, 30 mA, temps de comptage 1 s, pas de $0,04^\circ$).

2.4. Microscopie

La microscopie électronique à balayage (MEB) a été effectuée sur un appareil Jeol CF35.

2.5. Modélisation

La modélisation de la maille cristalline et du spectre théo-

the particle morphology and states of aggregation or agglomeration are at least as important.

The aim of this paper is to demonstrate how the same crystalline form of an extremely well-known and widely-used active substance such as frusemide may have, depending on its source, a different physical appearance in terms of particle morphology. We have assessed the effects on the dissolution of tablets produced using frusemide from different sources. The study was performed using active substance (AS) and corresponding tablets prepared from samples of AS supplied by representative manufacturers of the essential generic medicine (EGM) market (Africa, Europe, Asia Minor), and by the manufacturer of the original compound.

I. MATERIALS AND METHODS

1. PRODUCTS STUDIED

The study has been performed on four batches of frusemide AS from the following sources: original manufacturer (Germany), France, India and the United Arab Emirates. These four batches of AS were used for the manufacture of four batches of 40 mg frusemide tablets by four manufacturers: original product (France), France, Kenya, Kirghizia. The active substances were designated P1, P2, P3, P4 whilst the corresponding tablets were designated L1, L2, L3 and L4.

Frusemide reference substance (Sigma).

2. EQUIPMENTS

2.1. Kinetics of dissolution

Logan dissolution system DTB 67 (50 rpm).

2.2. Frusemide content

UV spectrophotometry determination: spectrophotometer Uvikon 810.

2.3. X-ray powder diffraction analysis

Siemens D500 diffractometer ($\text{CuK}\alpha$ radiation/nickel filter/ 35 kV, 30 mA, counttime 1 s, in steps of 0.04°).

2.4. Microscopy

Scanning electron microscopy (SEM): Jeol CF35 instrument.

2.5. Modelisation

The dimensions of the asymmetric unit, the crystalline

rique de RX de poudre a été réalisée à partir du logiciel Cerius 2 (Accelrysine) en partant des données de Lamotte *et al.* [7] ainsi que de la Cambridge Structural Data [8] (*vide infra*).

La modélisation de la morphologie dans le vide de la particule de furosémide forme I a été obtenue en utilisant la méthode *growth morphology* fondée sur la notion d'énergie d'attachement.

2.6. pH

Les pH ont été mesurés à l'aide d'un pH-mètre Dow Corning 220.

3. MÉTHODES

3.1. Analyse et dosage

Les différents lots de principe actif ont été analysés suivant la monographie de la Pharmacopée européenne 3^e édition. Les résultats obtenus ont été trouvés conformes aux spécifications. Le dosage des comprimés a été effectué suivant la méthode de la BP 99 (spectrométrie UV à 271 nm). Les résultats obtenus pour la teneur en furosémide ont été trouvés conformes.

3.2. Cinétique de dissolution

- Méthode correspondant à l'appareil à palette tournante (Ph. Eur.) réglé à 50 rpm.
- Milieux de dissolution (utilisés après dégazage) :
 1. tampon phosphate pH 5,8 (900 ml) suivant USP 23,
 2. tampon acétate pH 4,6 (900 ml) suivant USP 23.
- Température du bain-marie : + 37°C.

Le pH des milieux de dissolution a été mesuré en fin de manipulation afin de vérifier que les composants des comprimés n'introduisaient pas de variations significatives.

Six comprimés de chaque lot ont été testés avec des prélèvements de 5,0 ml effectués à 10, 20, 30, 45, 60, 90 et 120 min. Ceux-ci ont été ensuite dosés par spectrophotométrie UV à 274 nm dans le cas du pH 4,6 et 277 nm dans le cas du pH 5,8 en utilisant une solution de référence de furosémide standard.

II. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le furosémide (*figure 1*), ou acide 4-chloro-N furfuryl-5-sulfamo-anthranilique, est un diurétique utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, des œdèmes d'origine rénale et hépatique et de l'insuffisance cardiaque. Il est le plus souvent utilisé en traitement prolongé, mais aussi sur un ou deux jours à une dose importante (injection) en cas d'insuffisance rénale aiguë. D'un point de vue pharmacocinétique, sa biodisponibilité est d'environ 60% ; il agit au bout de 30 à 60 min per os et sa demi-vie plasmatique est courte (1 h).

lattice and the theoretical XRPD spectrum have been determined using the Cerius 2 (Accelrysine) Software starting from Lamotte et al. and the Cambridge Structural Data (vide infra).

The theoretical morphology of the particle in the vacuum has been calculated using the growth morphology methodology based on the attachment energy concept.

2.6. pH determination

Corning 220 pH-meter.

3. METHODS

3.1. Analysis and dosage

The different batches of DS were analysed according to the European Pharmacopoeia (3rd edition) monograph. The results obtained complied with the specifications.

The tablet content determination was performed according to the BP 99 (UV spectrophotometry at 271 nm). The results obtained complied with the specifications.

3.2. Kinetics of dissolution

- *Paddle method (Eur. Ph.), stirring rate 50 rpm.*
- *Dissolution media (used after deaeration):*
 1. *phosphate buffer pH 5.8 (900 ml) according to USP 23,*
 2. *acetate buffer pH 4.6 (900 ml) according to USP 23.*
- *Double-boiler temperature: + 37°C.*

The pHs of the dissolution media were checked at the end of the tests since they could be affected by the components of the formulation. No significant change was noted.

Six tablets of each batch have been tested using 5.0-ml sample taken at 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 mn. The frusemide concentration was determined by UV spectrophotometry at 274 nm for the pH 4.6 and 277 nm for the pH 5.8 media using a frusemide standard solution.

II. RESULTS AND DISCUSSION

Frusemide (4-chloro-N-furfuryl-5-sulphamoylanthranilic acid) (Figure 1) is a diuretic used for the treatment of hypertension, œdema of renal and hepatic origin and heart failure. It is most often used as a long-term treatment, but it is also used for one or two days at a high dose (injection) in cases of acute renal failure. With respect to its pharmacokinetic properties, the therapeutic effect is obtained after 30 to 60 min following an oral dose with a bioavailability of approximately 60%. Its plasma half-life is short (1 h).

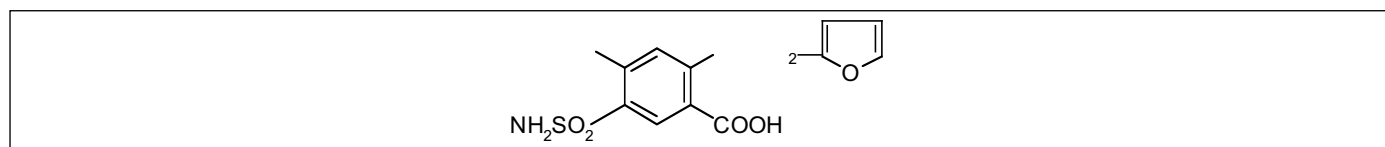


Figure 1 - Structure de la molécule de furosémide. / Figure 1 - Structure of the frusemide molecule.

Le polymorphisme du furosémide a fait l'objet d'études approfondies [5, 6]. Sept formes ont été décrites et caractérisées :

- quatre polymorphes vrais I, II, III, VI,
- deux solvates : IV (DMF), V (dioxane),
- une forme amorphe.

Actuellement, seule la forme I, qui est la forme thermodynamiquement la plus stable, est commercialisée. La structure du monocristal (forme I) a été publiée en 1975 [7, 8]. La figure 2 représente la maille cristalline obtenue pour la forme I, dont les caractéristiques sont rappelées dans le tableau I.

Il est intéressant de noter que l'unité asymétrique comporte deux molécules de furosémide de conformations différentes [7]. A partir du spectre de diffraction du monocristal, il est possible de calculer le spectre de diffraction des rayons X obtenu à partir de la poudre et de le comparer avec le spectre de poudre expérimental obtenu à partir d'un des quatre échantillons de PA (figure 3). L'accord est tout à fait satisfaisant. On peut donc admettre que la forme cristalline concernée correspond bien à la forme I, et ce pour les quatre échantillons puisque leur diagramme de rayons X de poudre sont également pratiquement superposables. La comparaison des spectres IRFT obtenus pour les quatre PA, également comparables (non fournis dans cette publication), confirme l'identité du polymorphe obtenu.

En revanche, si les poudres sont examinées en microscopie électronique à balayage (MEB), on voit apparaître des différences spectaculaires tant au niveau de la morphologie des cristaux que des états d'agrégation et/ou d'agglomération (figures 4 à 7). Aucune information n'a pu être obtenue quant aux solvants et aux conditions de cristallisation utilisés par les différents fabricants, mais il est évident que des différences notables existent. Ceci est encore une fois l'illustration qu'une même forme cristalline, suivant les conditions de cristallisation (température, agitation, solvant, impuretés, etc.), peut être obtenue suivant des habitus et des états d'association différents.

Pour des produits très peu solubles dans les milieux aqueux comme le furosémide, la morphologie et la polarité des faces cristallines, les états d'agglomération/agrégation et finalement la distribution granulométrique réelle (incluant donc les agglomérats/agrégats) vont jouer un rôle majeur dans le processus de dissolution, avec des conséquences possibles sur la biodisponibilité si la cinétique de dissolution *in vivo* en constitue l'étape limitante.

Tableau I - Caractéristiques de la maille cristalline de la forme I de furosémide [7].

Système	Triclinique
a	10,467 Å
b	15,801 Å
c	9,584 Å
α	71,87°
β	115,04°
γ	108,48°
Groupe de symétrie	P1
Z	4

The polymorphism of frusemide has been the subject of two detailed studies [5, 6]. Seven forms have been described and characterised:

- four true polymorphs (I, II, III, VI),
- two solvates : IV (DMF), V (dioxan),
- one amorphous form.

Only the most thermodynamically stable form I is currently marketed. The single crystal structure (form I) was reported in 1975 [7, 8]. Figure 2 shows the unit cell obtained for form I, the characteristics of which are shown in Table I.

It is interesting to note that the asymmetric unit contains two molecules of frusemide of different conformations [7]. From the diffraction pattern of a single crystal, the X-ray powder diffraction pattern can be calculated and compared with the experimental powder diffraction pattern recorded on each of the four samples of the AS (Figure 3). The agreement is quite satisfactory. It can therefore be assumed that this crystalline form corresponds to form I for all four samples since their X-ray powder diffraction patterns were practically superimposable. The FTIR spectra recorded for the four ASs were also similar (data not shown), confirming the identity of the polymorph obtained.

In contrast, when the powders were examined by SEM, dramatic differences were observed both in terms of the crystal morphology and of the states of aggregation and/or agglomeration (Figures 4 to 7). No information could be obtained about the solvents or crystallisation conditions employed by the manufacturers, but it is clear that there must be significant differences. This again illustrates the fact that, depending on the crystallisation conditions (temperature, mixing, solvent, impurities, etc.), a single crystalline form may have different habits and states of association.

In the case of compounds such as frusemide, which are very slightly soluble in aqueous solution, the morphology and polarity of the crystalline surfaces, the state of agglomeration/aggregation, and finally the actual particle size distribution (including the agglomerates/aggregates), will play a major role in the dissolution process, with potential consequences on the bioavailability if the *in vivo* dissolution rate is the limiting step.

Tableau I - Unit cell characteristics of form I of frusemide [7].

System	Triclinic
a	10,467 Å
b	15,801 Å
c	9,584 Å
α	71,87°
β	115,04°
γ	108,48°
Symmetry group	P1
Z	4

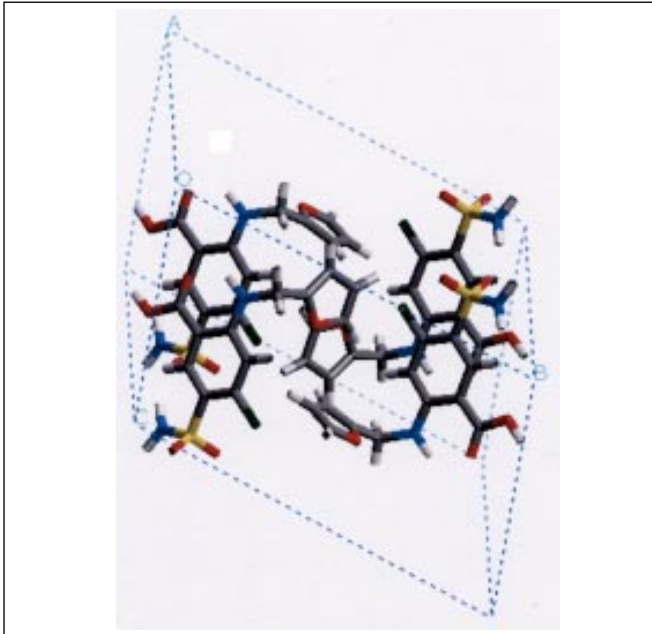


Figure 2 - Maille cristalline triclinique du cristal de furosémide projetée suivant le plan (b,c).
Figure 2 - Triclinic unit cell of the frusemide crystal.

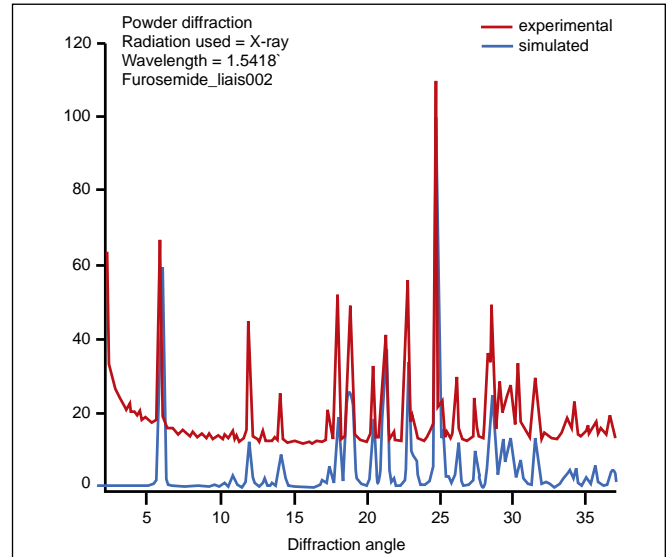


Figure 3 - Comparaison des spectres de rayons X de poudre : en rouge, spectre expérimental de la forme I ; en bleu, spectre théorique déduit de la structure obtenue sur le monocristal [7].
Figure 3 - Comparison of the X-ray powder diffraction patterns: in red, experimental pattern of form I; in blue, theoretical pattern calculated from the structure determined on a single crystal [7].

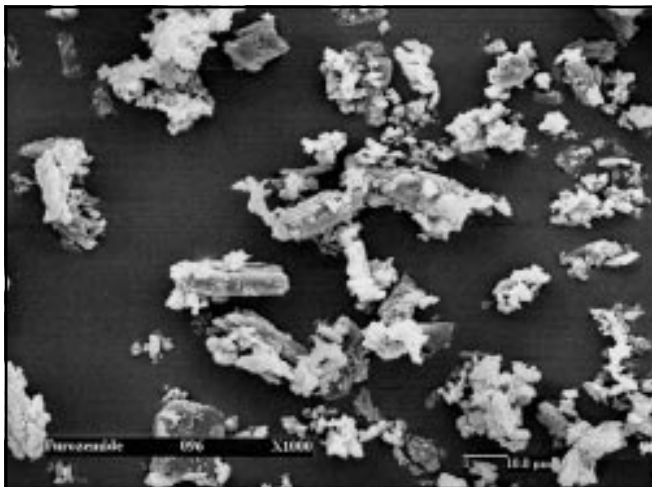


Figure 4 - Photographie MEB du principe actif P1.
Figure 4 - SEM photomicrograph of active substance P1.

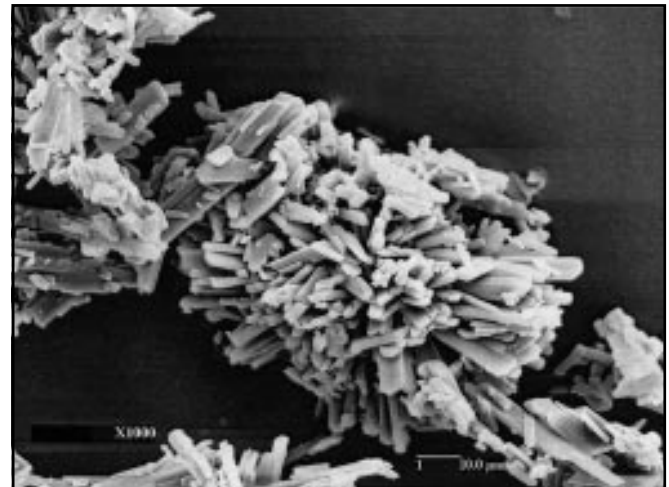


Figure 6 - Photographie MEB du principe actif P3.
Figure 6 - SEM photomicrograph of active substance P3.

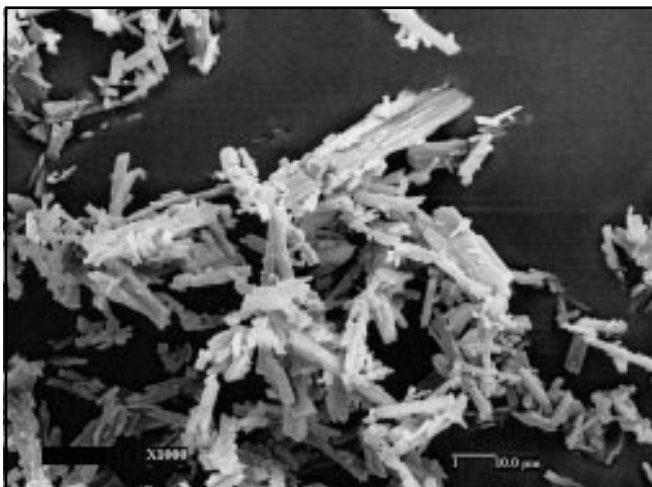


Figure 5 - Photographie MEB du principe actif P2.
Figure 5 - SEM photomicrograph of active substance P2.

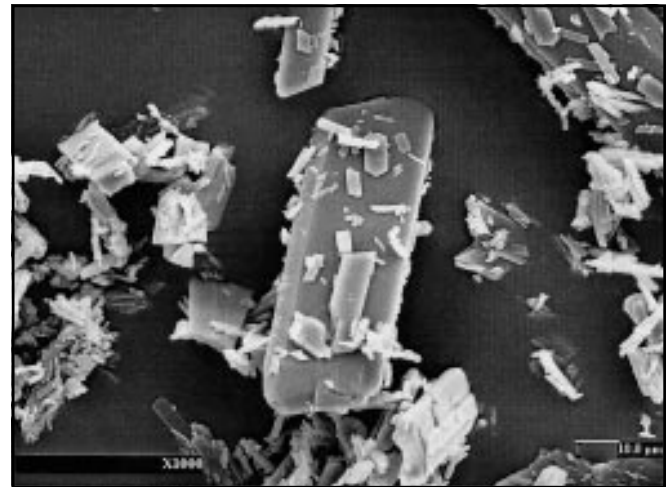


Figure 7 - Photographie MEB du principe actif P4.
Figure 7 - SEM photomicrograph of active substance P4.

Les produits P1 et P3 sont obtenus sous forme de bâtonnets, mais dans des états d'agglomération différents qui laissent penser que P3, avec ses associations de particules en forme de hérissos, développera moins de surface spécifique et conduira *a priori* à une cinétique plus lente que dans le cas de P1 si le procédé de fabrication des comprimés ne modifie pas complètement la situation. Notons en passant qu'à partir du monocristal, il est possible de calculer théoriquement la morphologie des particules en utilisant la méthode dite « *growth morphology* », fondée sur le concept d'énergie d'attachement. La *figure 8* présente le résultat obtenu. On obtient une structure plaquettaire qui n'est pas complètement sans rappeler la forme de la particule présentée (*figure 7*), même si les différences sont visibles. Pour opérer une comparaison, il aurait fallu indexer les faces par goniométrie, ce qui n'était pas le but de ce travail. Soulignons seulement que les écarts de croissance des faces constatés entre les morphologies expérimentale et théorique sont vraisemblablement dus aux interactions entre ces mêmes faces et le solvant de cristallisation (qui peut être différent suivant les produits étudiés, sans parler du rôle possible joué par les impuretés présentes). *A contrario*, on voit dans le cas de P2 et surtout P4 que la croissance des faces cristallines a été différente, avec cependant, dans le cas de P2, une granulométrie plutôt fine (< 100 µm) et peu d'agglomération, ce qui devrait être plus favorable à la dissolution. Enfin, P4 correspond à de volumineuses particules individuelles de type plaquette (>> 100 µm), ce qui devrait significativement diminuer la cinétique de dissolution.

L'examen des courbes de dissolution obtenues à partir des comprimés correspondant à L1, L2, L3 et L4, tant à pH 5,8 (*figure 9*) que pH 4,6 (*figure 10*) confirment la non-lyoéquivalence des quatre produits pharmaceutiques du point de vue de la dissolution. Les conditions correspondant au pH 4,6 sont plus discriminantes, ce qui s'explique par le fait que le furosémide est un acide faible de $pK = 3,9$ [6, 9]. On notera en passant que les produits L3 et L4 ne satisfont ni aux normes de la BP 99 (70% après 45 min) ni à celles de l'USP 23 (80% après 60 min).

Le classement des cinétiques obtenues $L2 > L1 > L3 > L4$ est assez bien corrélé avec l'explication donnée plus haut, à condition de supposer que le produit P2, caractérisé par des bâtonnets de taille plus petite que les bâtonnets/plaques présents dans P1, se désagglomère au cours de la fabrication du comprimé, ce qui n'est pas déraisonnable.

Concernant le furosémide, de Villiers *et al.* avaient déjà étudié en détail [10] ce sujet et avaient pu corréler le comportement en dissolution du polymorphe I avec sa morphologie, son état de cohésion et sa distribution granulométrique. Ils avaient entre autres montré que les agglomérats et les particules de grande taille n'étaient pas favorables à la dissolution. Nos travaux, effectués à partir de produits provenant du marché du médicament générique, confirment bien ces conclusions obtenues dans un cadre purement académique. Cela étant, comme nous l'avons également mentionné, le processus de fabrication des comprimés joue un rôle qui peut être plus ou moins important comme l'ont reconnu Qureshi et Mc Gilveray [11]. Pour être complet dans l'évaluation critique des différences observées dans les cinétiques de dissolution, mentionnons que les auteurs de la publication précédemment citée [11] évaluent

Compounds P1 and P3 were in the form of rods, but in different states of agglomeration, P3 had hedgehog-like particle associations which suggests it will have a lower specific surface area, and will thus have a slower dissolution rate than that of P1, if the tablet production process does not completely change the situation. Incidentally, it should be noted that from a single crystal, it is possible to calculate theoretically the particle morphology using the concept of energy attachment. Figure 8 shows the result obtained. A platelet-like structure is obtained which is not unlike the habit of the particle shown in Figure 7, even if some differences are present. To perform a comparison, it would have been necessary to index the faces by goniometry, which was not the goal of this publication. Let us stress only that the growth differences between the experimental and theoretical morphologies are likely to be due to interactions between those faces and the crystallisation solvent (which could be different from one product to another) without considering the possible role played by the impurities which may be present. In contrast, it can be seen that, in the case of P2, and particularly that of P4, the growth of the crystal surfaces was different, although in the case of P2 the particle size was fairly small (< 100 µm) and there was minor agglomeration, which could improve its dissolution. Finally, P4 consisted of very large individual plate-like particles (>> 100 µm), which could significantly reduce the dissolution rate.

Examination of the dissolution curves obtained from the tablets designated L1, L2, L3 and L4 at pH 5.8 (Figure 9) and at pH 4.6 (Figure 10) confirms the lack of equivalence of the four pharmaceutical products in terms of dissolution profile. The conditions at pH 4.6 are more discriminatory, which can be explained by the fact that frusemide is a weak acid having a pKa of 3.9 [6, 9]. Incidentally, products L3 and L4 do not comply with the specifications of either the BP 99 (70% after 45 min), or the USP 23 (80% after 60 min).

The classification of the dissolution rates ($L2 > L1 > L3 > L4$) correlates fairly well with the explanation provided above, on condition that it is assumed that P2, characterised by rods which are smaller than the rods/plates present in P1, disagglomerates during the manufacture of the tablets, which is not an unreasonable supposition.

Villiers et al. have already performed detailed studies on this subject with regard to frusemide [10], and were able to correlate the dissolution behaviour of polymorph I as a function of its morphology, its state of cohesion and its particle size distribution. They have shown that the agglomerates and particles of large size are detrimental to dissolution. Our studies on marketed generic products, which were conducted entirely in an academic environment, clearly confirm these results. However, as we have previously indicated, the tablet manufacturing process plays a role which can be quite significant, as acknowledged by Qureshi and McGilveray [11]. For a comprehensive critical evaluation of the differences observed in the dissolution rates, it should be noted that the authors of the publication cited above [11] estimated that 20 to 38% of the variation

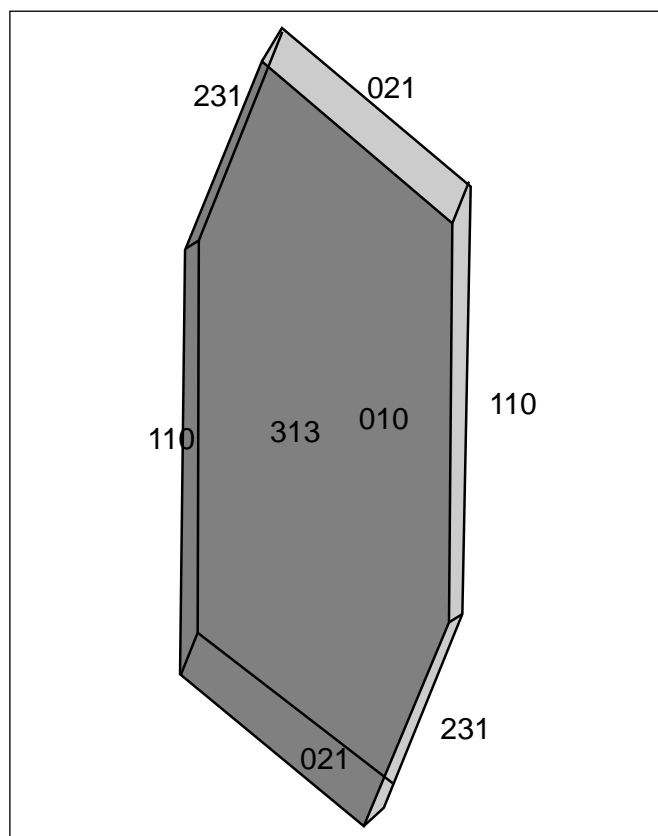


Figure 8 - Morphologie théorique dans le vide calculée par le logiciel MSI de la forme I du furosémide.

Figure 8 - Theoretical morphology in vacuum calculated by the MSI programme for form I of frusemide.

que 20 à 38% de la variabilité observée dans la dissolution seraient dus à la méthode elle-même. Ceci est sans doute vrai, mais les travaux présentés ici ont été obtenus dans le cadre d'un même laboratoire, par une même personne, travaillant sur le même appareil, ce qui peut pondérer quelque peu l'assertion évoquée ci-dessus.

La question se pose maintenant de savoir si une corrélation *in vitro-in vivo* (IV-IV) existe ou non ? Cette question à propos du furosémide a fait l'objet de publications contradictoires [11]. La variabilité interindividuelle de la résorption du furosémide ne favorise bien sûr pas la démonstration d'une telle corrélation.

Dans des situations douteuses comme celles-ci, il est nécessaire de se situer dans le cas du pire scénario. Il est donc important de recommander à tout fabricant potentiel d'un nouveau comprimé générique de faire sa mise au point en effectuant les essais de dissolution dans le tampon pH 4,6, beaucoup plus discriminant, pour lequel Aïache et Faglione [12] ont pu montrer un certain niveau de corrélation IV-IV dans le but d'obtenir un profil aussi semblable que possible à celui du produit *princeps*. Le fabricant devra de toute façon effectuer une étude de bioéquivalence comme les *guidelines* concernant les médicaments génériques le demandent. Les difficultés rencontrées avec les formulations conventionnelles du furosémide encouragent la recherche de formulations plus sophistiquées permettant une libération plus ciblée, conduisant à un meilleur taux d'absorption et à une moindre variabilité [13, 14].

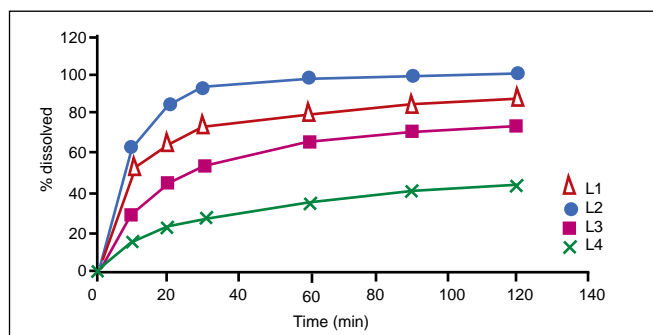


Figure 9 - Cinétique de dissolution des comprimés L1, L2, L3 et L4 à pH 4,6.
Figure 9 - Dissolution curves of tablets L1, L2, L3 and L4 at pH 4.6.

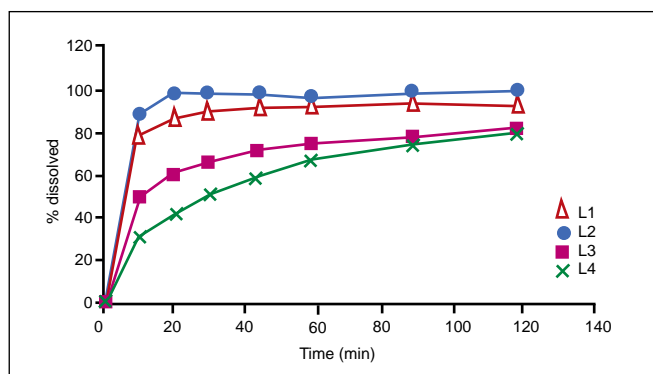


Figure 10 - Cinétique de dissolution des comprimés L1, L2, L3 et L4 à pH 5,8.
Figure 10 - Dissolution curves of tablets L1, L2, L3 and L4 at pH 5.8.

observed in the dissolution was due to the method itself. This may be true, but the studies described in this paper were performed in a single laboratory, by the same analyst working on the same apparatus, which counterbalances somewhat this assertion.

The question to be addressed now is: does an in vitro-in vivo (IV-IV) correlation exist or not? This matter has been the subject of contradictory publications with regard to frusemide [11]. The inter-individual variability in the resorption of frusemide undoubtedly hinders the demonstration of such a correlation.

In uncertain situations such as these, it is essential to assume the worst case scenario. It is therefore important to recommend that all potential manufacturers of new generic tablets should, during development, perform dissolution tests in buffer at pH 4.6, which is much more discriminatory, and for which Aïache and Faglione [12] were able to demonstrate some IV-IV correlation with the aim of obtaining a curve as similar as possible to that of the original product. Ultimately the manufacturer will have to perform in any case true bioequivalence studies. The problems encountered with conventional formulations of frusemide should stimulate research into more sophisticated formulations allowing more targeted release, leading to improved absorption and less variability [13, 14].

*
* *

*
* *

Le furosémide, objet d'un large intérêt en tant que médicament générique, est un très bel exemple de conséquence du processus de cristallisation sur les propriétés pharmaceutiques d'un principe actif et de sa forme pharmaceutique. Cet article suggère, entre autres, qu'il est fondamental de normaliser les caractéristiques physiques des principes actifs, surtout quand ceux-ci sont peu solubles. Parmi ces caractéristiques, l'habitus cristallin et les états d'agglomération sont au moins aussi importants à maîtriser que la forme cristalline elle-même. Il faut souhaiter que cet article puisse sensibiliser l'ensemble des partenaires des circuits d'approvisionnement pharmaceutique de l'aide humanitaire et des pays en voie de développement aux problèmes qui peuvent influencer sur la qualité du médicament. Cet exemple, applicable à de nombreux génériques dont le principe actif est peu soluble, devrait inciter les acheteurs et les fabricants à exiger et obtenir toutes les garanties sur le respect de l'« état de l'art » pour assurer au médicament qualité, efficacité, sécurité, afin de ne pas promouvoir une éthique de la santé multi-niveau.

Frusemide is a very important generic drug, and is a very good example of how crystallisation processes can affect the pharmaceutical properties of an active substance and its pharmaceutical dosage form. One of the aims of this paper is to propose that it is essential to standardise the physical characteristics of active substances, particularly when they are slightly soluble. Among these characteristics, the crystalline habit and the state of agglomeration are at least as important to fully control as the crystalline form itself. We hope that this article will heighten the awareness of all human aid agencies and developing countries concerned in the pharmaceutical supply network to problems which may influence the quality of the drug. We also hope that this example, applicable to many generics where the active principle is not very soluble, will incite purchasers and manufacturers to demand and verify all guarantees of the respect of the state-of-the-art to ensure that quality, efficacy and safety of the drug in order to avoid the promotion of multi-level health ethics.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHULIA D., DELEUIL M., POURCELOT Y. (Eds.) - Powder Technology and Pharmaceutical Processes. - Elsevier, Amsterdam, 1994.
2. THRELFALL T.L. - Analysis of organic polymorphs, a review. - *Analyst*, **120**, 2435-2460, 1995.
3. BRITAIN H.G. - Polymorphism in Pharmaceutical Solids. - Marcel Dekker, Inc., New York, 1999.
4. BAUER M. - Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique. - *STP Pharma Prat.*, **9** (5), 354-362, 1999.
5. DOHERTY C., YORK P. - Furosemide crystal forms, solid state and physicochemical analyses. - *Int. J. Pharm.*, **17**, 141-145, 1988.
6. MATSUDA Y., TATSUMI E. - Physicochemical characterization of furosemide modifications. - *Int. J. Pharm.*, **60**, 11-26, 1990.
7. LAMOTTE J., CAMPSTEYN H., DUPOND L., VERMEIRE M. - Structure cristalline et moléculaire de l'acide furfurylamino-2-chloro-4-sulfanroyl-5-benzoïque, la furosémide (C₁₂H₁₁ClN₂O₅S). - *Acta Cryst.*, **B34**, 1657-1661, 1978.
8. ALLEN F.H. - Cambridge Crystallography Database. - *Acta Crystallogr.*, **A54**, 758-771, 1998.
9. NEIL J.M., FELL A.F., SMITH G. - Evaluation of the stability of furosemide in intravenous infusions by reversed phase high-performance liquid chromatograph. - *Int. J. Pharm.*, **22**, 105-126, 1984.
10. DE VILLIERS M.M., VAN DER WATT J.G., LOTTER A.P., LIEBENBERG W., DEKKER T.G. - Correlation between physicochemical properties and cohesive behavior of furosemide crystal modifications. - *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21** (17), 1975-1988, 1995.
11. QURESHI S.A., MCGILVERAY I.J. - Assessment of pharmaceutical quality of furosemide tablets from multinational markets. - *Drug Dev. Int. Pharm.*, **24** (11), 995-1005, 1998.
12. FAGLIONE P.L., AIACHE J.M., CAMACHO R., AIACHES S., RENOUX R. - Estudio de biodisponibilidad de la furosemid (correlación *in vitro*/*in vivo*). - *Ciencia Industria Farmaceutica*, **4**, 311-319, 1985.
13. GABR K.E., BORG Th.M. - Formulation and evaluation of buffered floating furosemide delivery systems. - *STP Pharma Sci.*, **10** (2), 181-186, 2000.
14. EFENTAKIS M., KOUTLIS A. - Release of furosemide from multiple-unit and single-unit preparations containing different viscosity grades of sodium alginate. - *Pharm. Dev. Tech.*, **6**, 91-98, 2001.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Professeur Couquelet et Vincent Gaumet, de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand, pour l'aide apportée à Axelle Couteau dans la réalisation de sa thèse dont une partie fonde cette publication. Antoine Caron, Harold Malandrini et Philippe Ochsenbein (Sanofi-Synthélabo), pour leur contribution précieuse à la réalisation des microphotographies par MEB et de la modélisation, ainsi que Juliette de Miras pour la réalisation du manuscrit et Nick Anderson pour son aide à l'élaboration de la version anglaise ne sauraient être oubliés.

ADRESSES DES AUTEURS

Michel Bauer, Sanofi-Synthélabo, 195, route d'Espagne, 31036 Toulouse Cedex, France.

Axelle Couteau, Fabien Monjanel, Marie Pages, Jean-Yves Videau*, Olivier Yameogo, CHMP, 4, voie militaire des Gravanches, 63100 Clermont-Ferrand, France.

* Correspondance : contact@chmp.org

REFERENCES

1. CHULIA D., DELEUIL M., POURCELOT Y. (Eds.) - Powder Technology and Pharmaceutical Processes. - Elsevier, Amsterdam, 1994.
2. THRELFALL T.L. - Analysis of organic polymorphs, a review. - *Analyst*, **120**, 2435-2460, 1995.
3. BRITAIN H.G. - Polymorphism in Pharmaceutical Solids. - Marcel Dekker, Inc., New York, 1999.
4. BAUER M. - Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique. - *STP Pharma Prat.*, **9** (5), 354-362, 1999.
5. DOHERTY C., YORK P. - Furosemide crystal forms, solid state and physicochemical analyses. - *Int. J. Pharm.*, **17**, 141-145, 1988.
6. MATSUDA Y., TATSUMI E. - Physicochemical characterization of furosemide modifications. - *Int. J. Pharm.*, **60**, 11-26, 1990.
7. LAMOTTE J., CAMPSTEYN H., DUPOND L., VERMEIRE M. - Structure cristalline et moléculaire de l'acide furfurylamino-2-chloro-4-sulfanroyl-5-benzoïque, la furosémide (C₁₂H₁₁ClN₂O₅S). - *Acta Cryst.*, **B34**, 1657-1661, 1978.
8. ALLEN F.H. - Cambridge Crystallography Database. - *Acta Crystallogr.*, **A54**, 758-771, 1998.
9. NEIL J.M., FELL A.F., SMITH G. - Evaluation of the stability of furosemide in intravenous infusions by reversed phase high-performance liquid chromatograph. - *Int. J. Pharm.*, **22**, 105-126, 1984.
10. DE VILLIERS M.M., VAN DER WATT J.G., LOTTER A.P., LIEBENBERG W., DEKKER T.G. - Correlation between physicochemical properties and cohesive behavior of furosemide crystal modifications. - *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21** (17), 1975-1988, 1995.
11. QURESHI S.A., MCGILVERAY I.J. - Assessment of pharmaceutical quality of furosemide tablets from multinational markets. - *Drug Dev. Int. Pharm.*, **24** (11), 995-1005, 1998.
12. FAGLIONE P.L., AIACHE J.M., CAMACHO R., AIACHES S., RENOUX R. - Estudio de biodisponibilidad de la furosemid (correlación *in vitro*/*in vivo*). - *Ciencia Industria Farmaceutica*, **4**, 311-319, 1985.
13. GABR K.E., BORG Th.M. - Formulation and evaluation of buffered floating furosemide delivery systems. - *STP Pharma Sci.*, **10** (2), 181-186, 2000.
14. EFENTAKIS M., KOUTLIS A. - Release of furosemide from multiple-unit and single-unit preparations containing different viscosity grades of sodium alginate. - *Pharm. Dev. Tech.*, **6**, 91-98, 2001.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank Professor Couquelet and Vincent Gaumet of the Faculty of Pharmacy at Clermont-Ferrand for the assistance they provided to Axelle Couteau during the preparation of her thesis, part of which is the basis of this publication; Antoine Caron, Harold Malandrini and Philippe Ochsenbein (Sanofi-Synthélabo) for their valuable contribution during the recording of the SEM photomicrographs and the modelling, as well as Juliette de Miras for the preparation of the manuscript and Nick Anderson for the elaboration of the English version.

AUTHORS' ADDRESSES

Michel Bauer, Sanofi-Synthélabo, 195, route d'Espagne, 31036 Toulouse Cedex, France.

Axelle Couteau, Fabien Monjanel, Marie Pages, Jean-Yves Videau*, Olivier Yameogo, CHMP, 4, voie militaire des Gravanches, 63100 Clermont-Ferrand, France.

* Correspondence: contact@chmp.org