

Polymorphisme et état solide : impact sur les études de bioéquivalence

AHU OUESLATI HANÈNE : CHEF DE SERVICE ANALYSES CHIMIQUES, LNCM

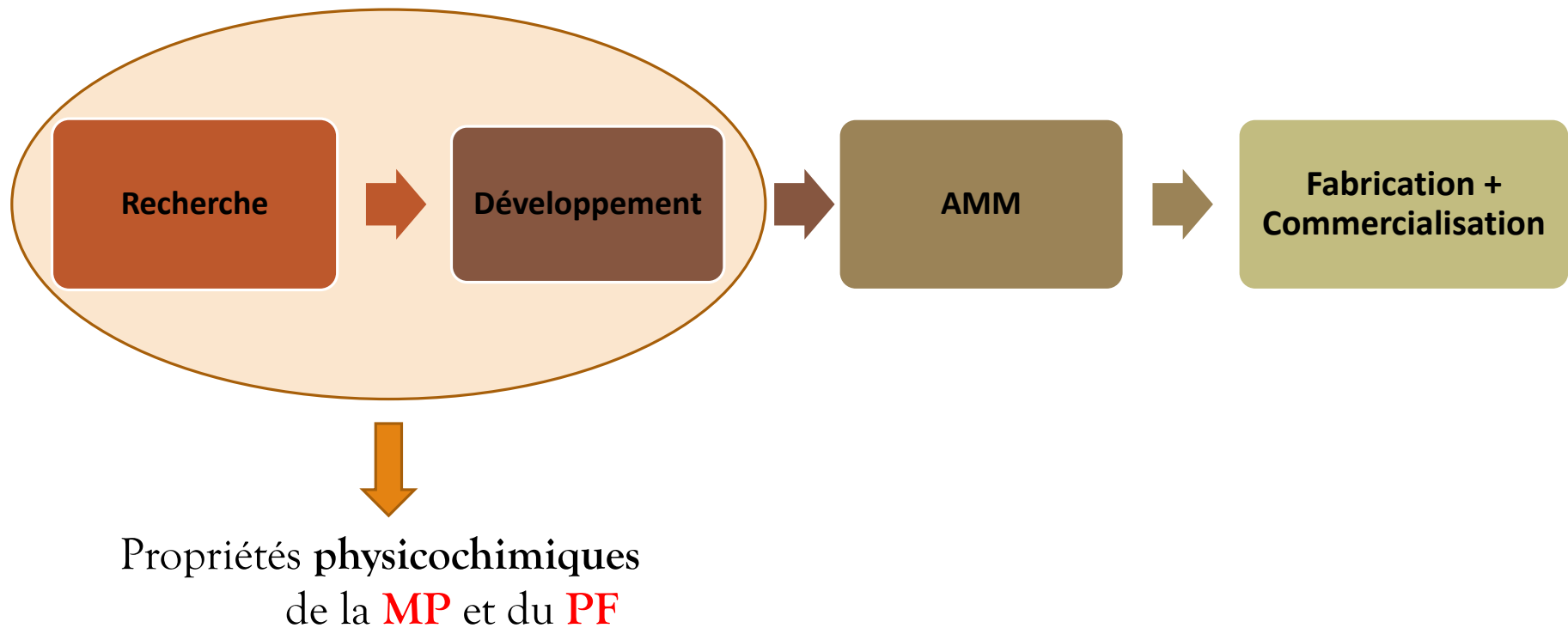
DR. HAYKEL GALAI : MAITRE DE CONFÉRENCES INRAP

Congrès international du Laboratoire National du Contrôle de Médicaments
« Bioéquivalence : Enjeux et défis. 5-6 Avril 2019 »

Sommaire

- Introduction
- Etat solide
- Polymorphisme
- Molécules peu solubles/Interaction excipients-PA
- Aspect réglementaire
- Conclusion

Introduction



A quoi sert l'étude du polymorphisme ?

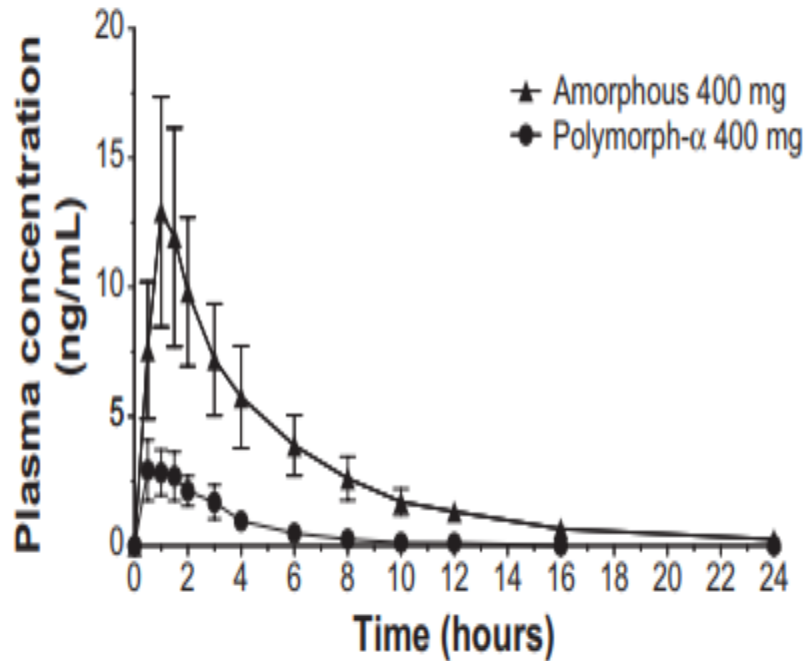
Exp : Rifaximine

- Etude clinique randomisée
- 12 volontaires sains
- Deux traitements, dose unique, deux périodes, cross-over.
- Echantillons plasmatiques et urinaires
- Méthode d'analyse LC-MS.
- Comparaison : forme **cristalline** / forme **amorphe**.

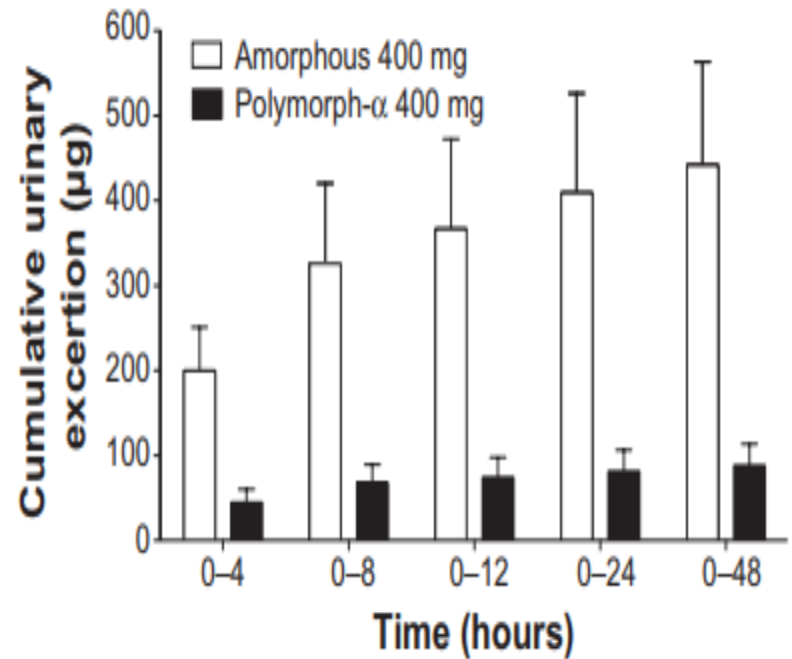
A quoi sert l'étude du polymorphisme ?

Exp : Rifaximine

A



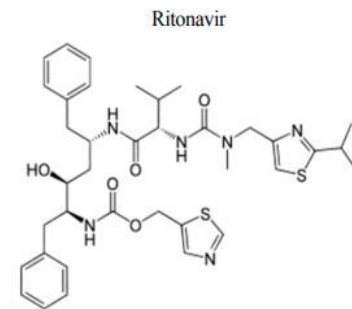
B



A quoi sert l'étude du polymorphisme ?

Exp : Ritonavir

- Plusieurs lots : Non conformes par rapport aux spécifications de l'essai de dissolution.
 - Une forme II a été mise en évidence = (-) 50% de la solubilité intrinsèque de la forme I.
- ➔ Impact de l'état solide du PA sur la dissolution ➔ la biodisponibilité



Etat solide

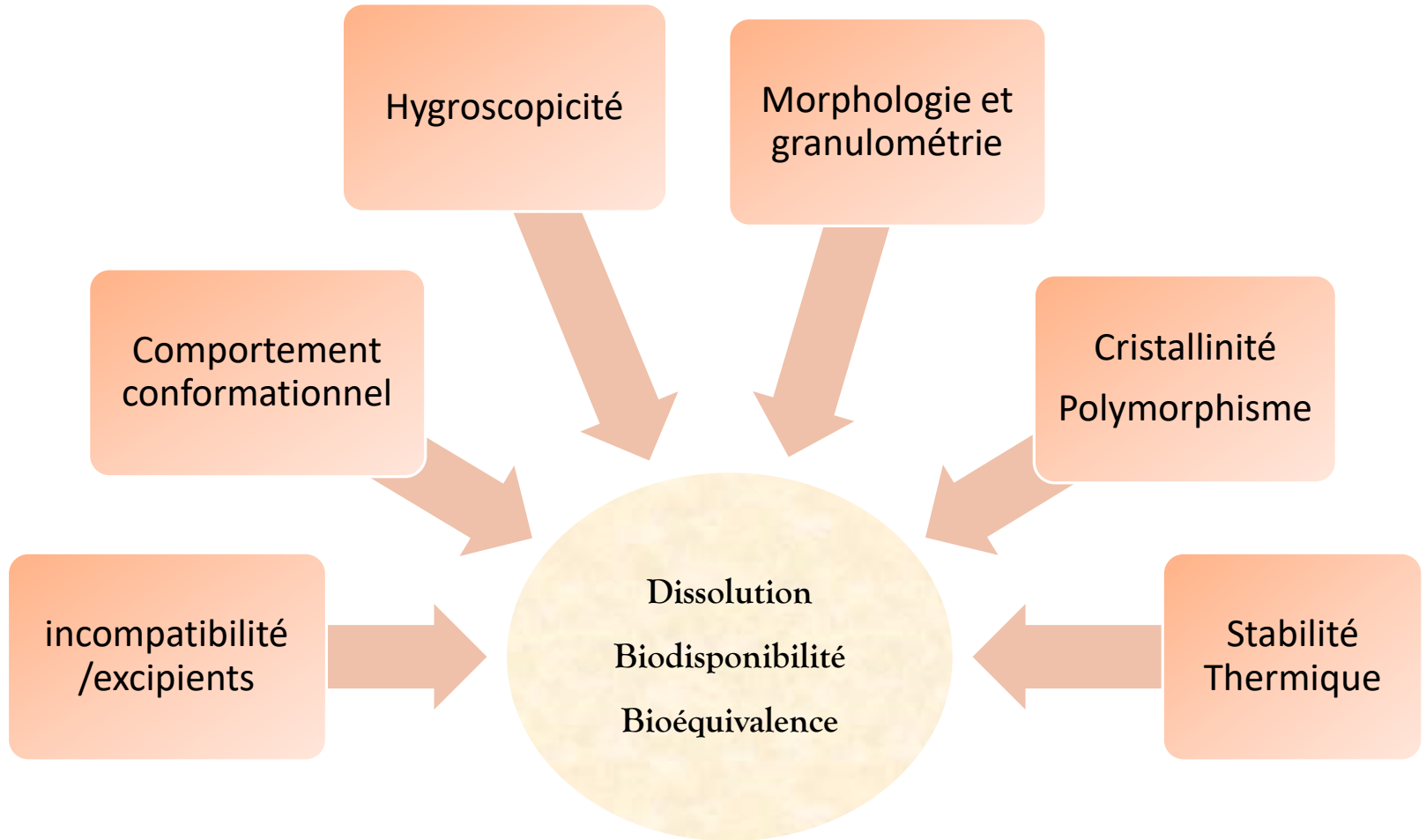


Propriétés **spécifiques** liées
à la **molécule**

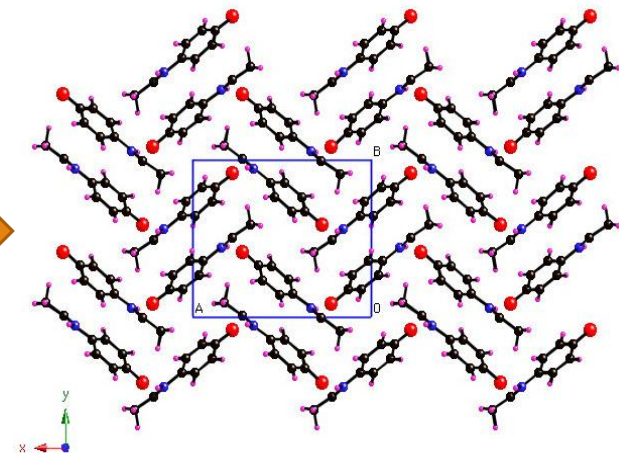
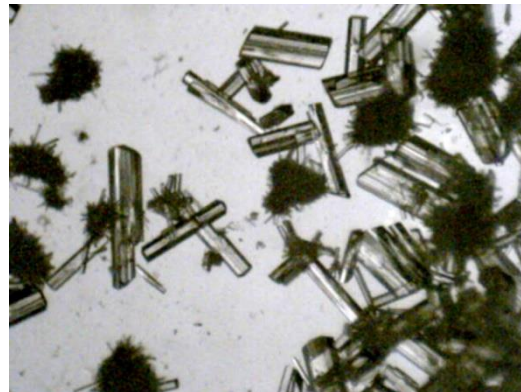
+

Propriétés spécifiques liées aux
arrangements des molécules (**état
solide**)

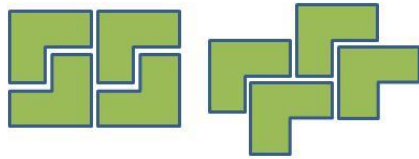
Etat solide : propriétés physiques



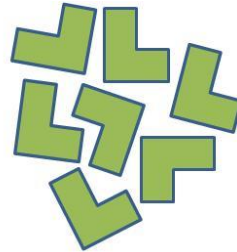
Etat solide



Etat solide



polymorphes



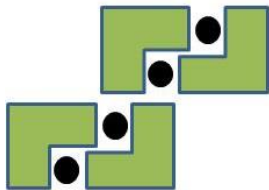
Amorphe



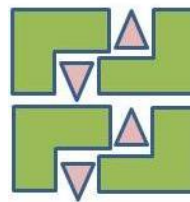
Anhydrate / Hydrate /
solvate

≠ formes solides

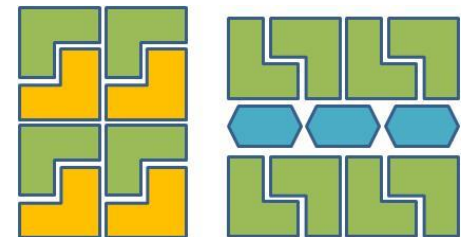
Complexe, Sels



Co-cristaux



Solution solide
(continu, discontinu)



Enantiomères, Conglomérates, racémique

Etat solide

- Une substance chimique est dite **polymorphe** lorsqu'elle existe sur deux ou plusieurs formes cristallines.
- **Forme cristalline** : arrangements $\neq$ et/ou conformations des molécules
- **Forme Amorphe** : arrangement désordonné des molécules
- **Solvates** : Molécules hôte+ **solvant** stœchiométriques ou non stœchiométriques (généralement cristallin)

Polymorphisme

➤ 1788 1^{ère} notion
de polymorphisme
Heinrich :

1822
définition
Mitscherlich

1832
composé
organique
Wölmer

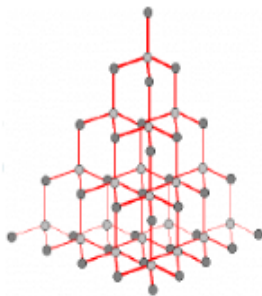
1965
Définition Mc
Crone

Polymorphisme

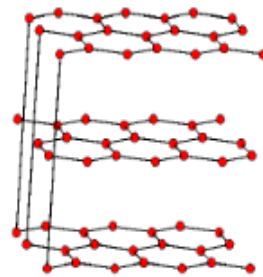
- Une substance chimique est dite **polymorphe** lorsqu'elle existe sur deux ou plusieurs formes cristallines.
- Les formes cristallines ➔ **≠** arrangements ou conformations des molécules dans le réseau cristallin.
- Domaine pharmaceutique : le polymorphisme concerne plus de **60%** des molécules de principe actif

Polymorphisme

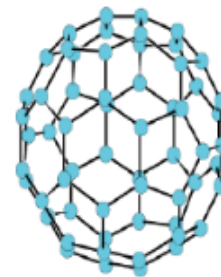
Formes cristallines du carbone



(a) Diamond (cubic)

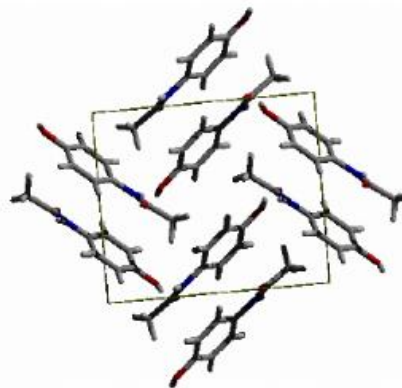


(b) Graphite (hexagonal)

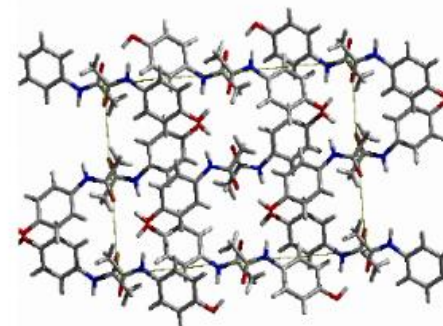


(c) Fullerene

Formes cristallines du paracétamol



Monoclinic form I



Orthorhombic form II

Polymorphisme

- Arrangements $\neq$ des molécules dans le réseau cristallin.



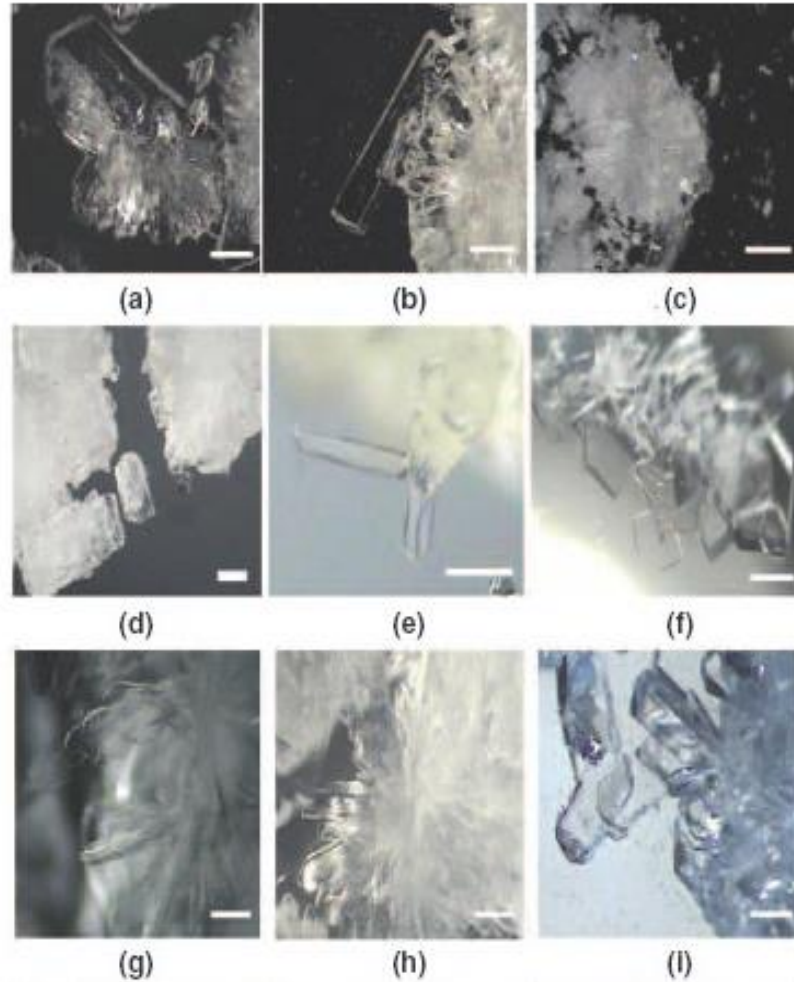
Morphologies $\neq$

+

Propriétés physico-chimiques $\neq$

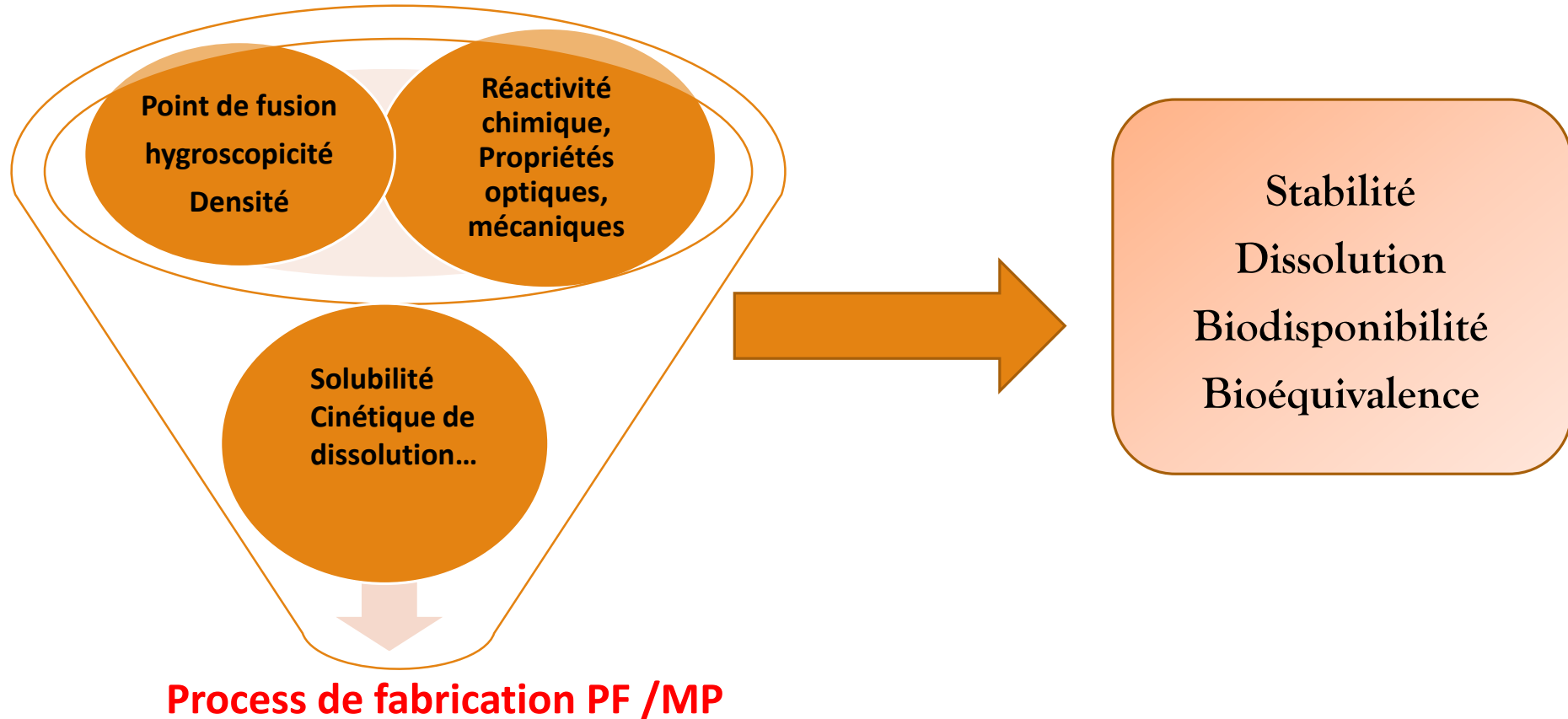
Polymorphisme

➤ Morphologies ≠



Polymorphisme

➤ Propriétés physico-chimiques ≠



Polymorphisme : méthodes d'analyse

➤ Cristallographiques (DRX)

- Identification de la structure cristalline.
- Déterminer le degré de cristallinité.

➤ Calorimétriques(DSC, ATG)

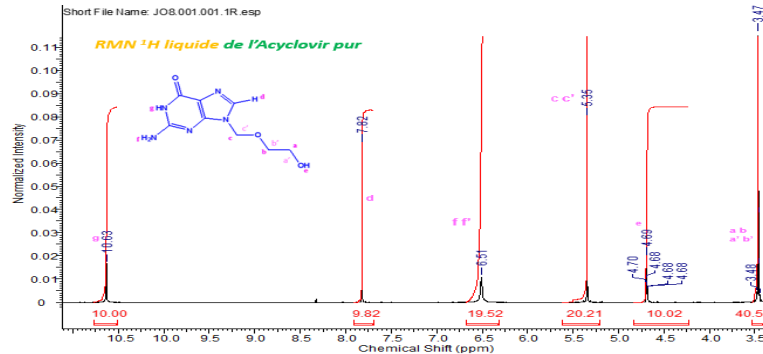
- Déterminer la stabilité thermique de la molécule.
- Repérer les « **changements d'état** » (fusion, décomposition, déshydratation,...)
- Déterminer la pureté (θ de fusion) et le taux d'hydratation
- Taux

➤ Spectroscopiques(IR, Raman, RMN)

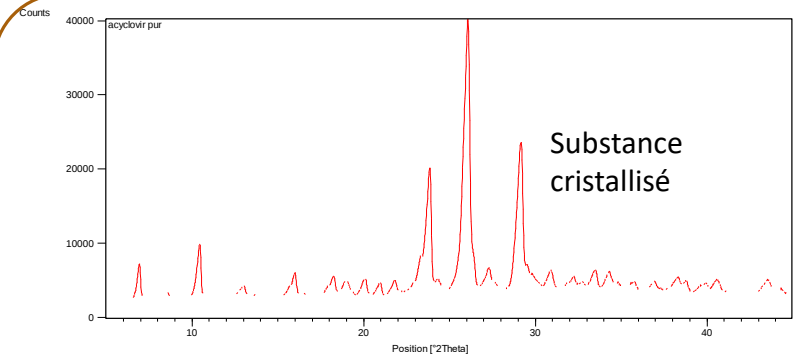
- Empreinte structurale, degrés de cristallinité

Acyclovir Hydraté (3: 2)

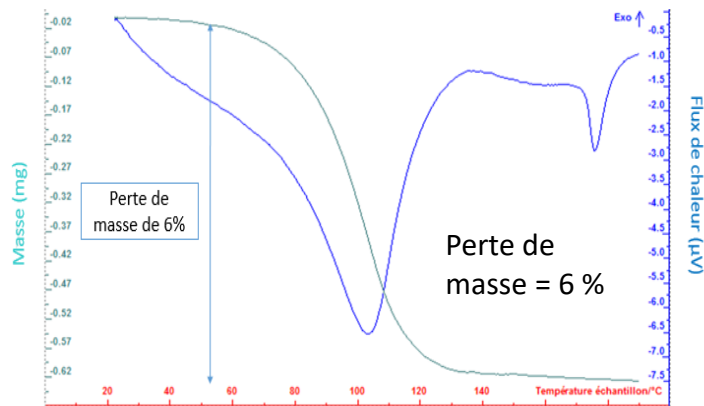
RMN



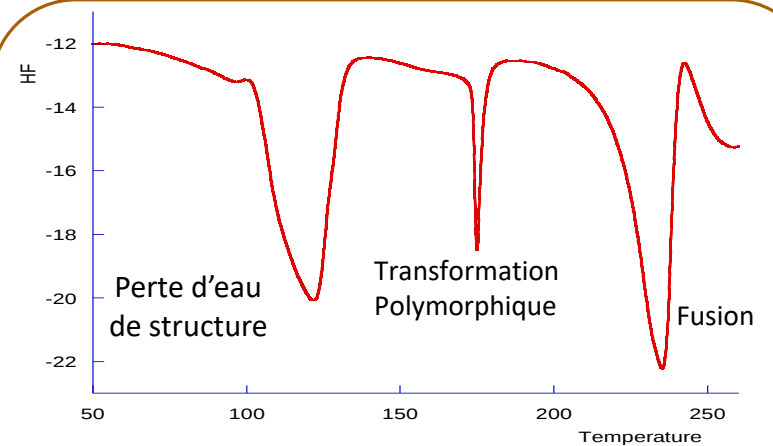
DRX



ATG ATD



DSC



Polymorphisme : transformation de phases ?



- le polymorphe actif n'est pas forcément la forme thermodynamiquement stable :

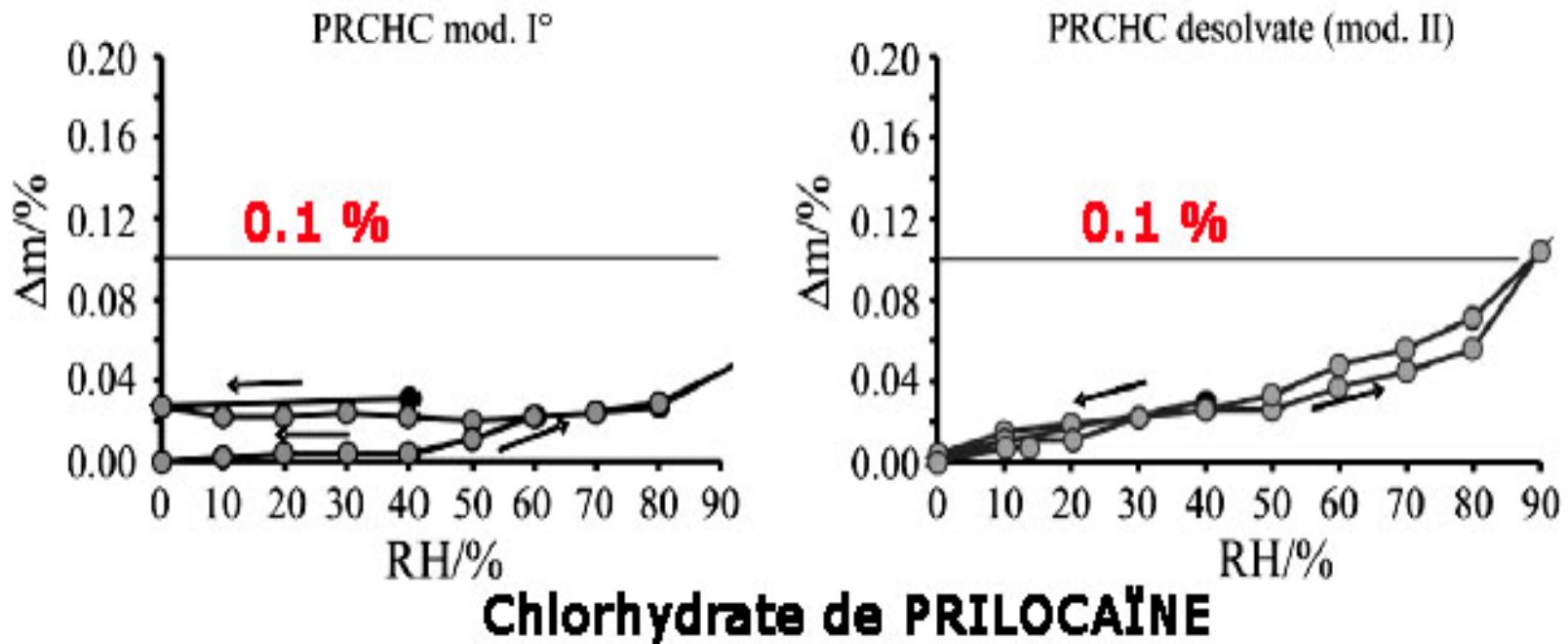
Maîtriser la stabilité de la forme polymorphique

Eviter son évolution vers une autre forme

Polymorphisme : transformation de phases ?

Transformation de phase	Etape de fabrication
Forme I → Forme II	Broyage, Compactage, Compression, Température / trempe
	Cristallisation / différents solvants
Cristallin → Amorphe	Micronisation, extrusion, Co-broyage avec des additifs (polymère, sucres...)
	Dissolution/précipitation, Fusion-trempe, Séchage, Atomisation,
Amorphe → Cristallin	Chauffage, humidité
Solvatation- Désolvatation	Cristallisation, Granulation humide, Stockage sous humidité, chauffage

Polymorphisme : transformation de phases ?



Prilocaine

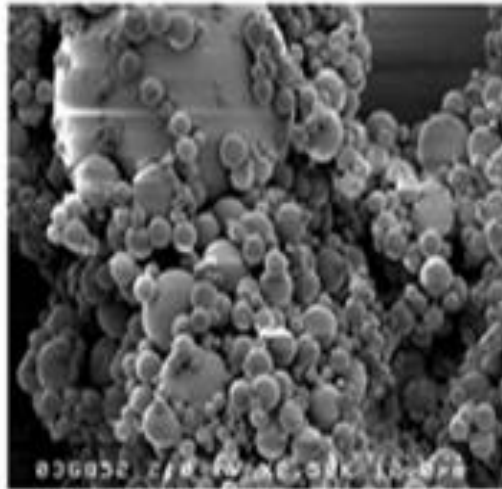
MM=220,311 g/mol

$C_{13}H_{20}N_2O$

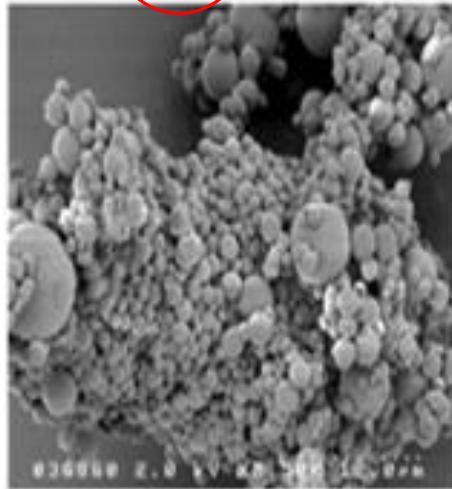
(RS)-N-(2-méthylphényl)-2-propylamino-propanamide

Polymorphisme : transformation de phases ?

Dispersion type	True density (g/cm ³)	Surface area (m ² /g)	Bulk density (g/ml)	Tap density (g/ml)	Carr index (%)
Spray dried dispersion (slugged and milled)	1.285	1.485	0.42	0.64	34
Hot melt extruded dispersion (milled)	1.268	0.066	0.53	0.71	26



Spray Dried prior to slugging



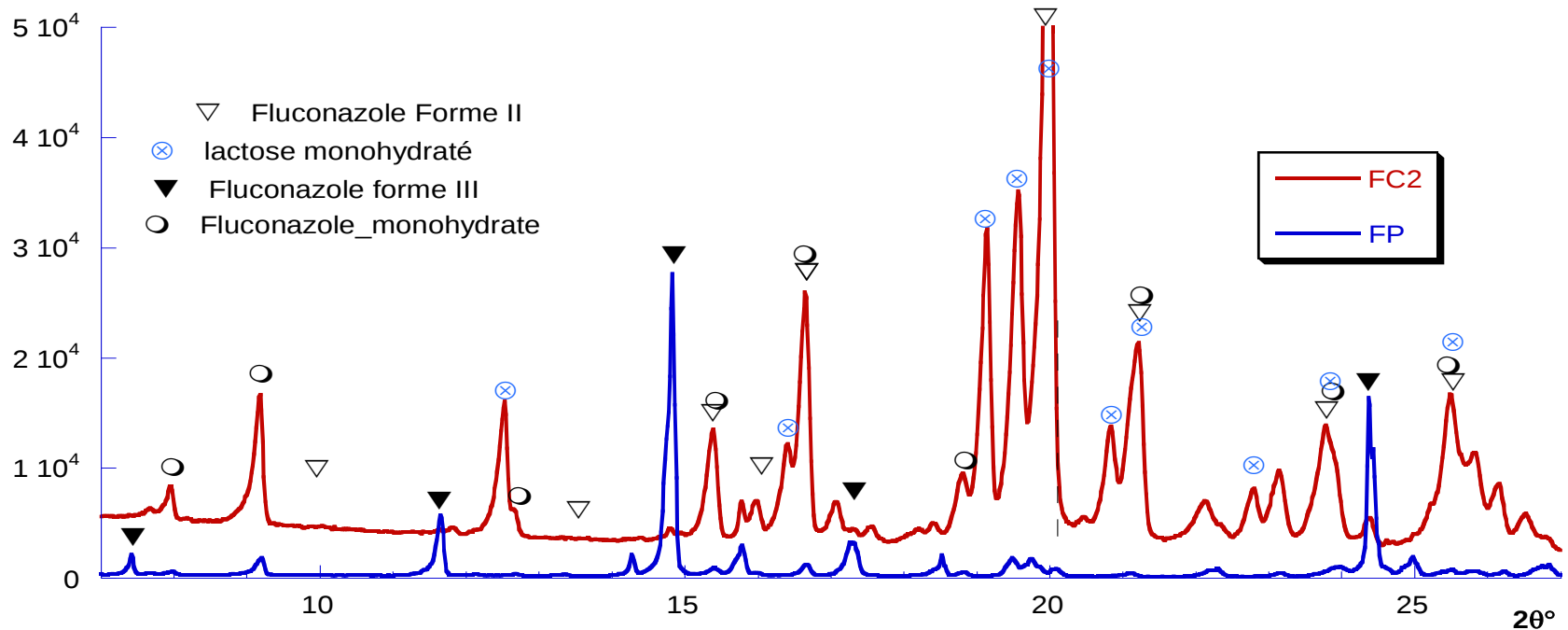
Spray Dried after slugging and milling



Hot melt extrudates after milling

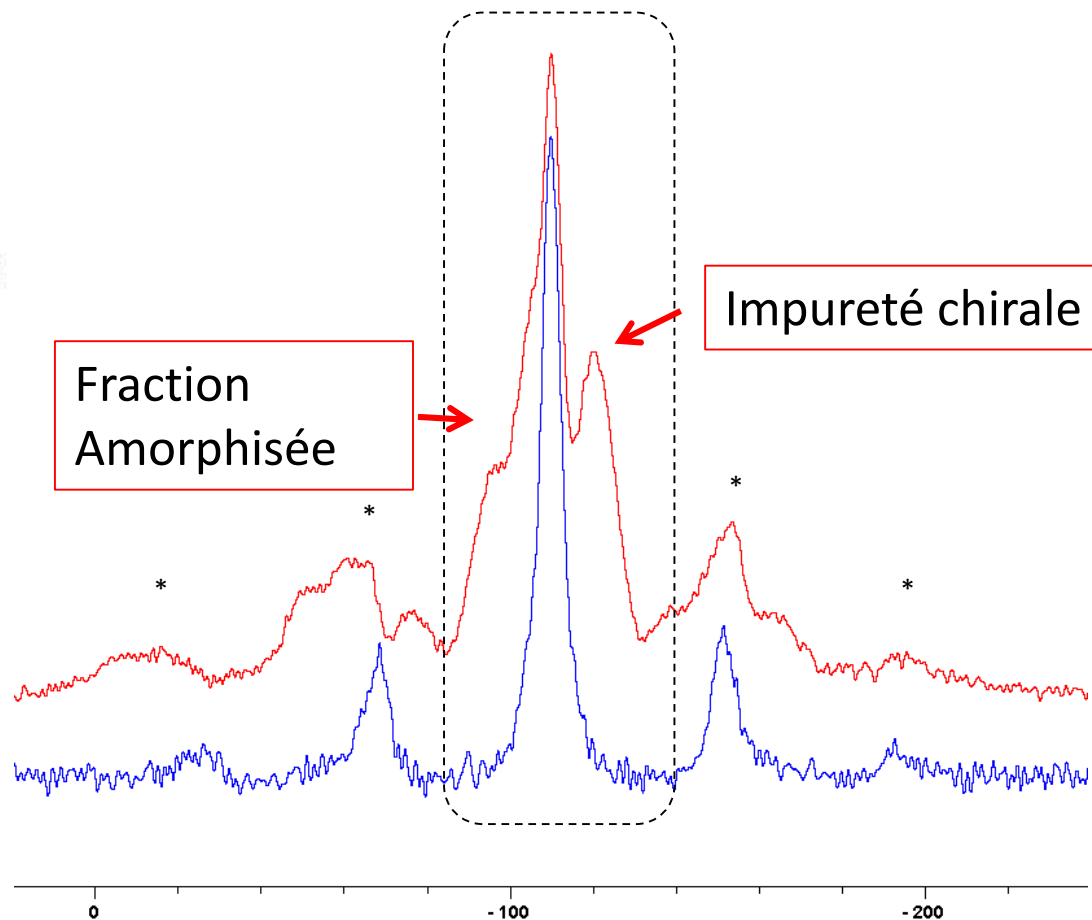
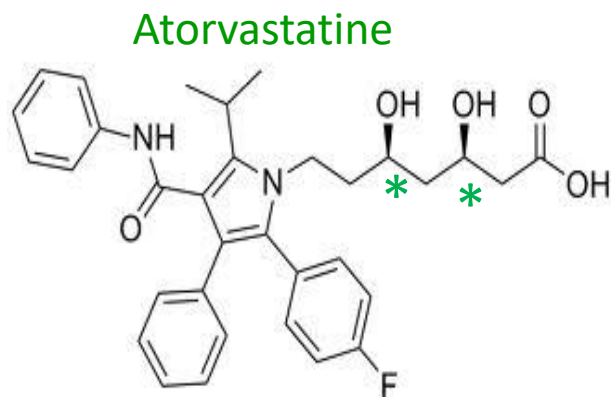
International Journal of Pharmaceutics, (2013).

Polymorphisme : transformation de phases ?



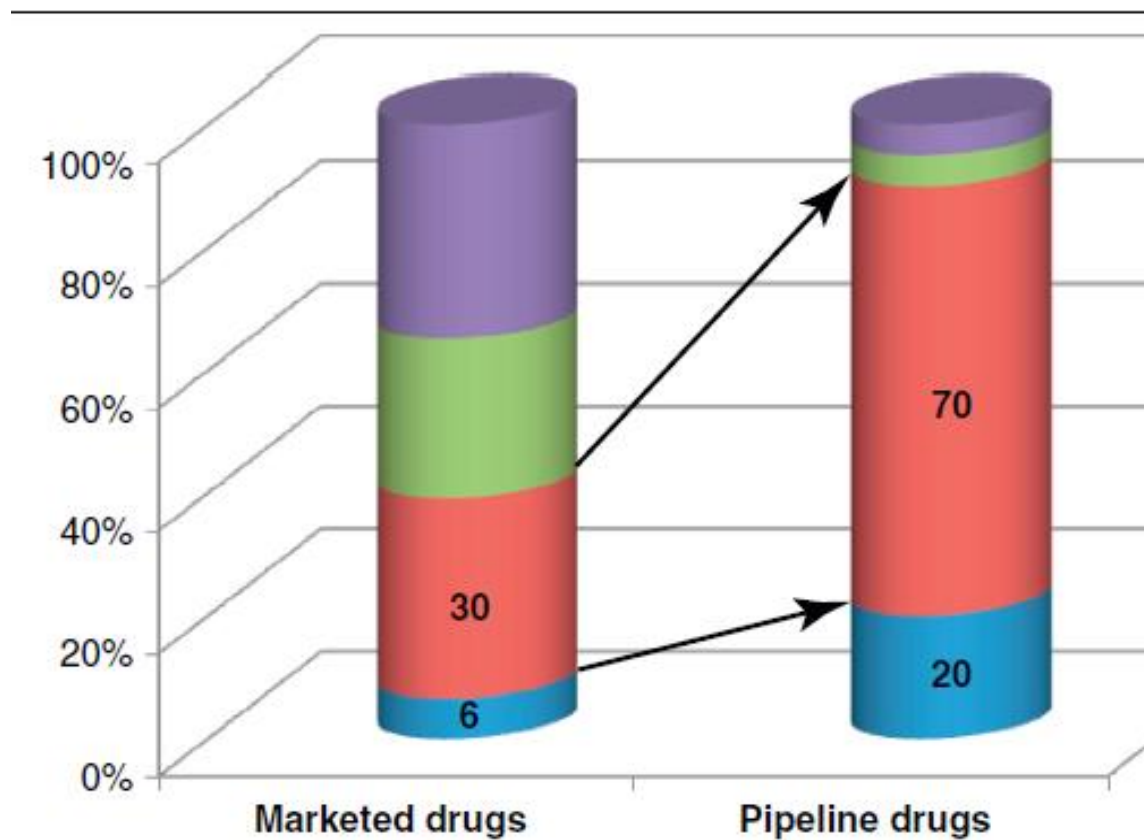
➔ Dans le Produit fini le fluconazole se convertit en monohydrate

Polymorphisme : transformation de phases ?



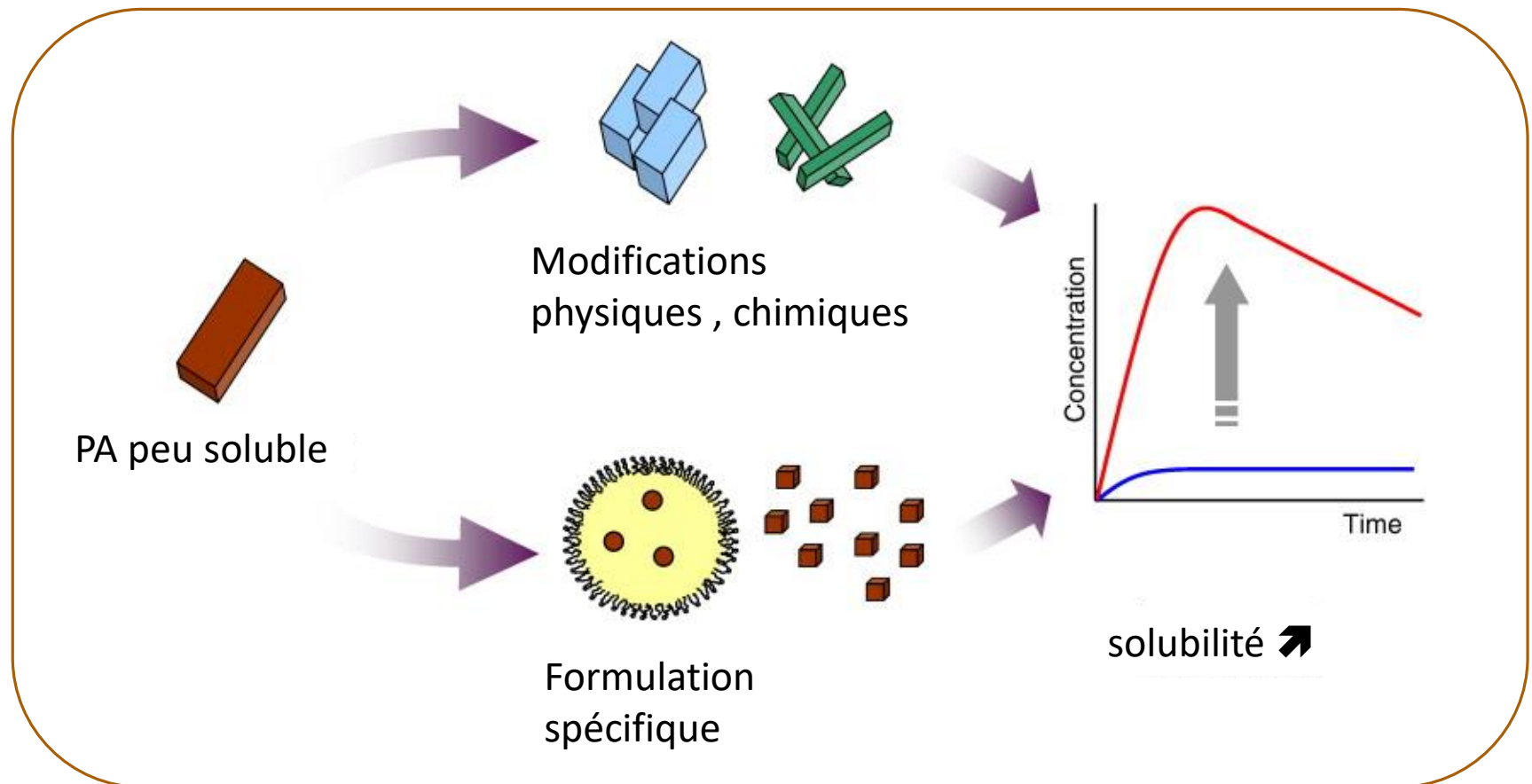
MAS-RMN 19F

Molécules peu solubles



Drug Discovery Today volume 2; 20 : (2015)

Molécules peu solubles

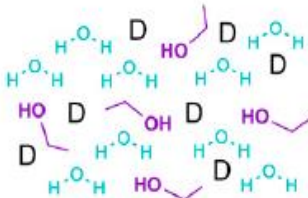


Ku and Dulin 2010

Molécules peu solubles

cosolvents

e.g. Prograf®, Valium®



salts

e.g. ziprasidone HCl, diclofenac sodium



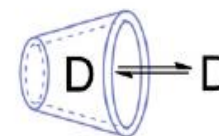
surfactants

e.g. Taxol®, Prograf®



cyclodextrins

e.g. Vfend®, Sporanox® IV



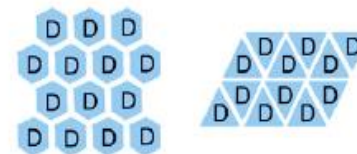
particle size reduction

e.g. Emend®, Rapamune®



Common strategies to address low drug solubility

polymorphs



lipid-based systems

e.g. Neoral®, Agenerase®



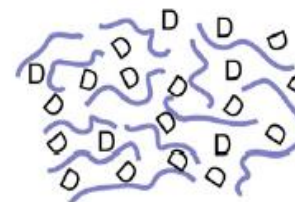
co-crystals

e.g. AMG 517

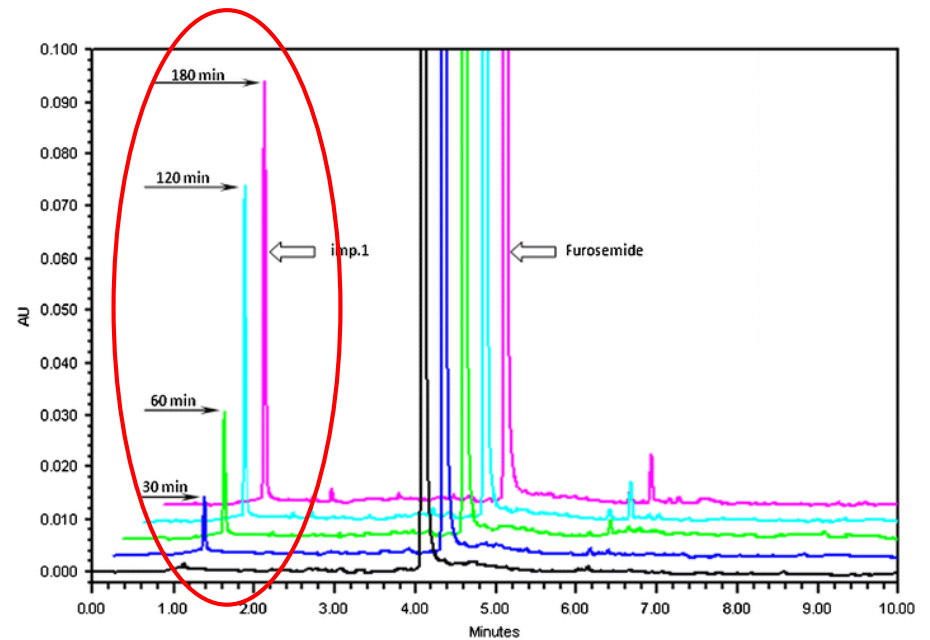
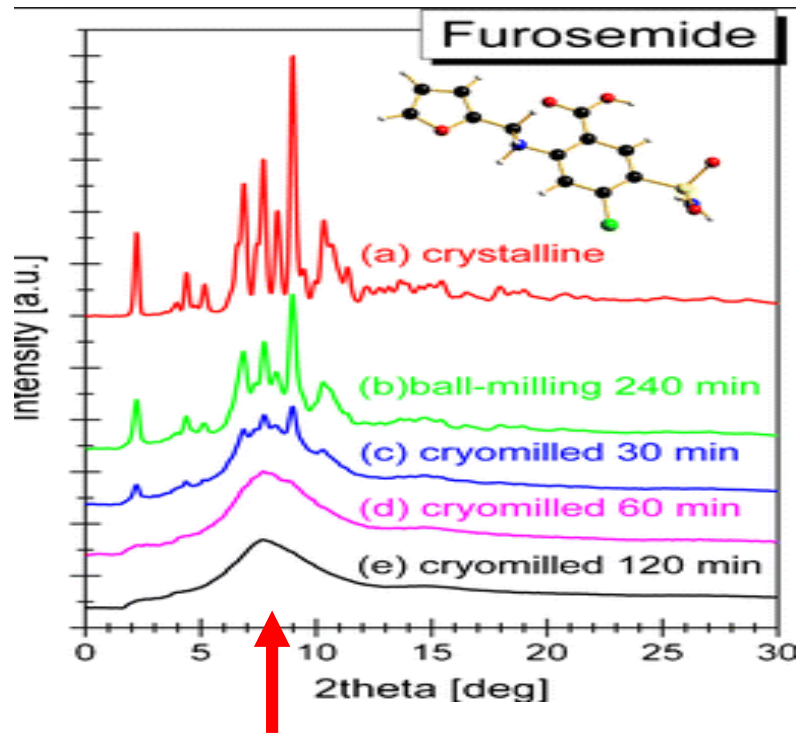


amorphous solid dispersions

e.g. Kaletra®, Sporanox®



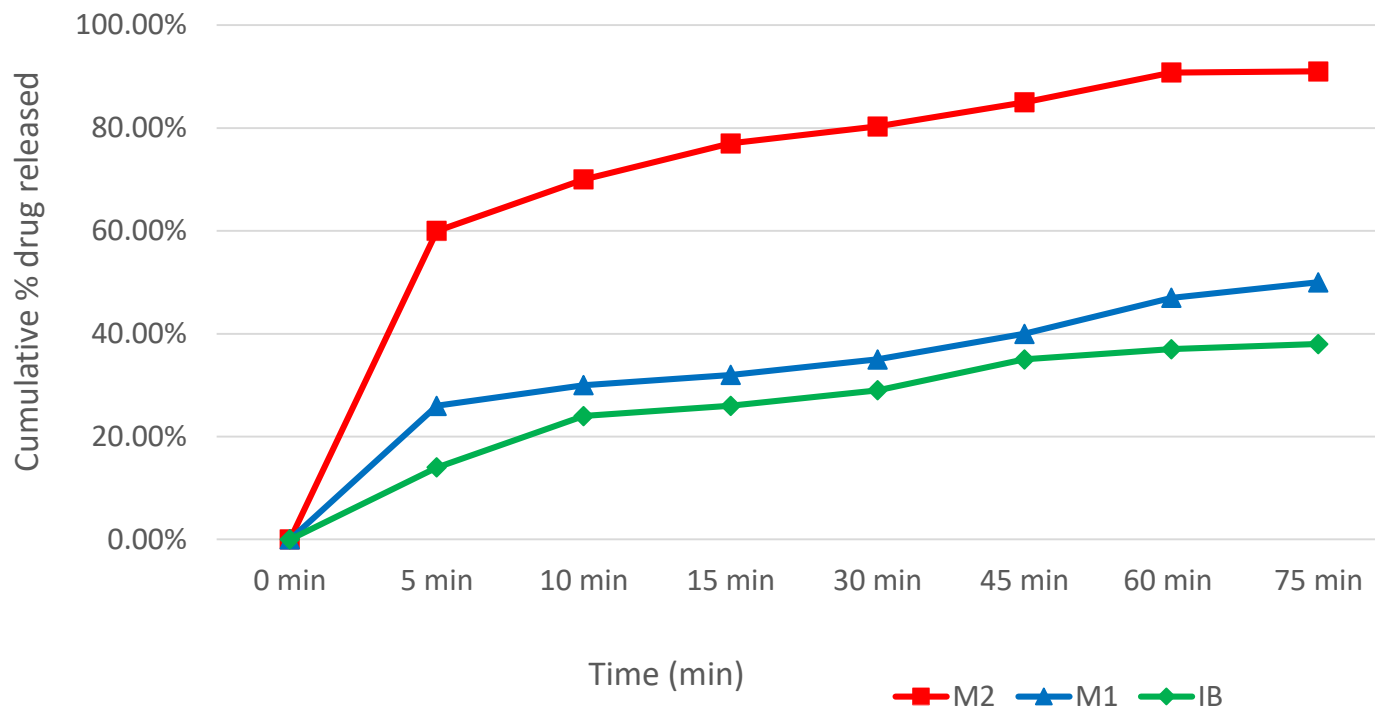
Molécules peu solubles



Pharm Res (2011) 28: 3220.

Molécules peu solubles

Ibuprofène

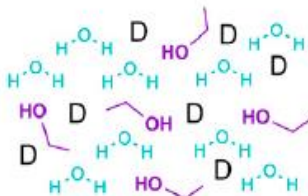


M1: 50% Ibu + 50% CD, M2: 40%Ibu+ 40%CD +20%PVP

Molécules peu solubles

cosolvents

e.g. Prograf®, Valium®



salts

e.g. ziprasidone HCl, diclofenac sodium



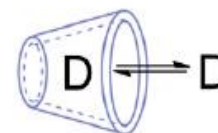
surfactants

e.g. Taxol®, Prograf®



cyclodextrins

e.g. Vfend®, Sporanox® IV



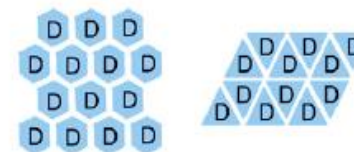
particle size reduction

e.g. Emend®, Rapamune®



Common strategies to address low drug solubility

polymorphs



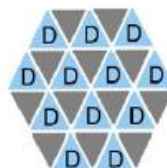
lipid-based systems

e.g. Neoral®, Agenerase®



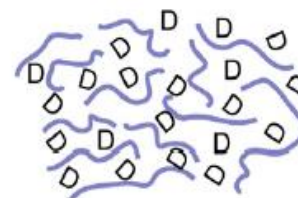
co-crystals

e.g. AMG 517



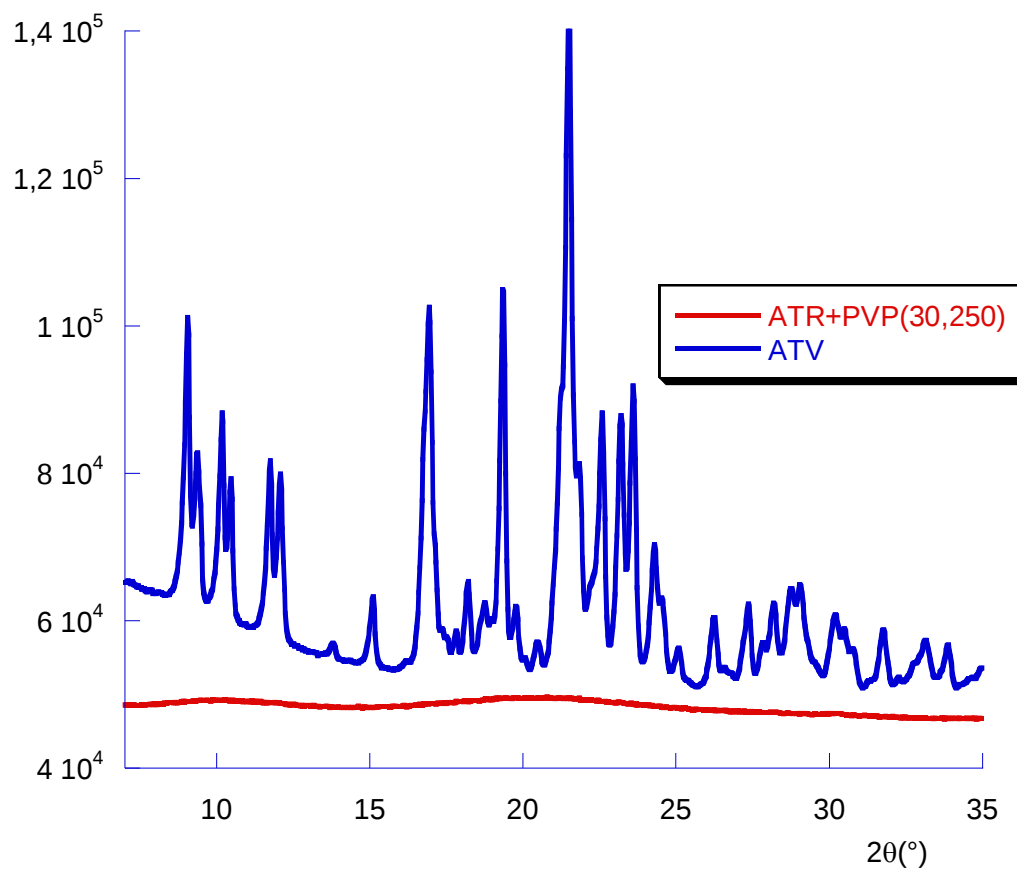
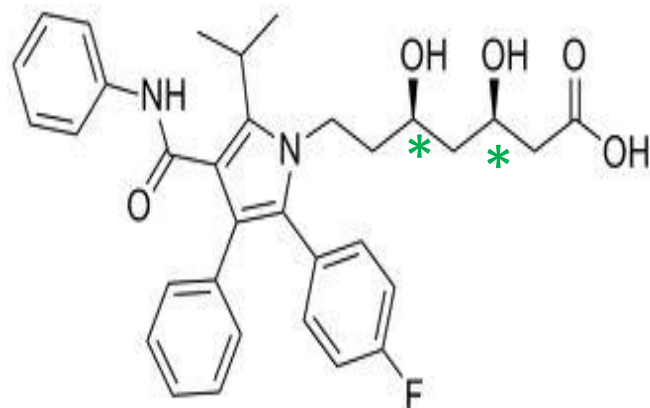
amorphous solid dispersions

e.g. Kaletra®, Sporanox®



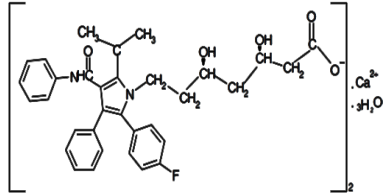
Molécules peu solubles

Atorvastatine

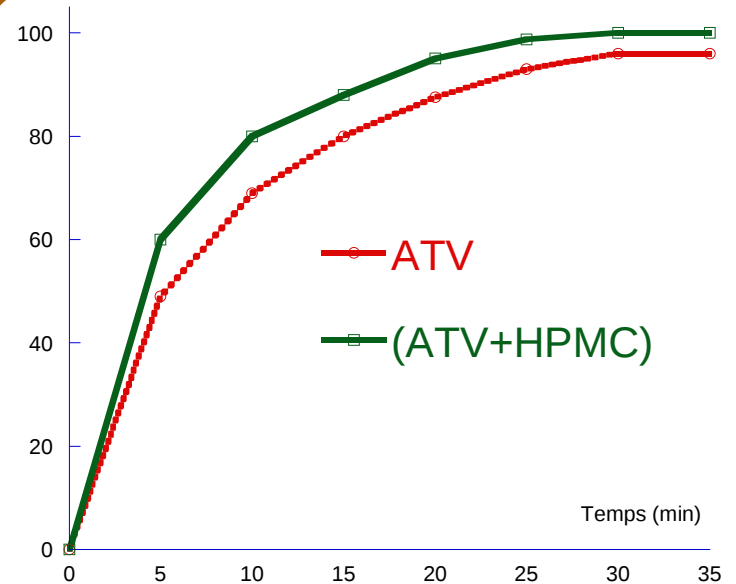
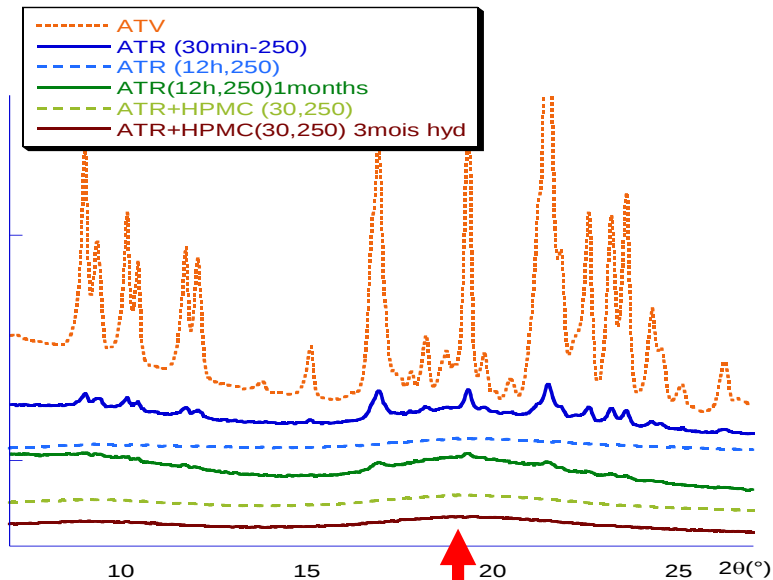
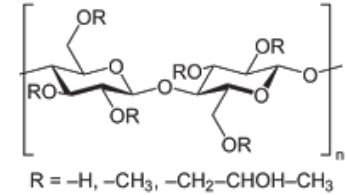


Molécules peu solubles

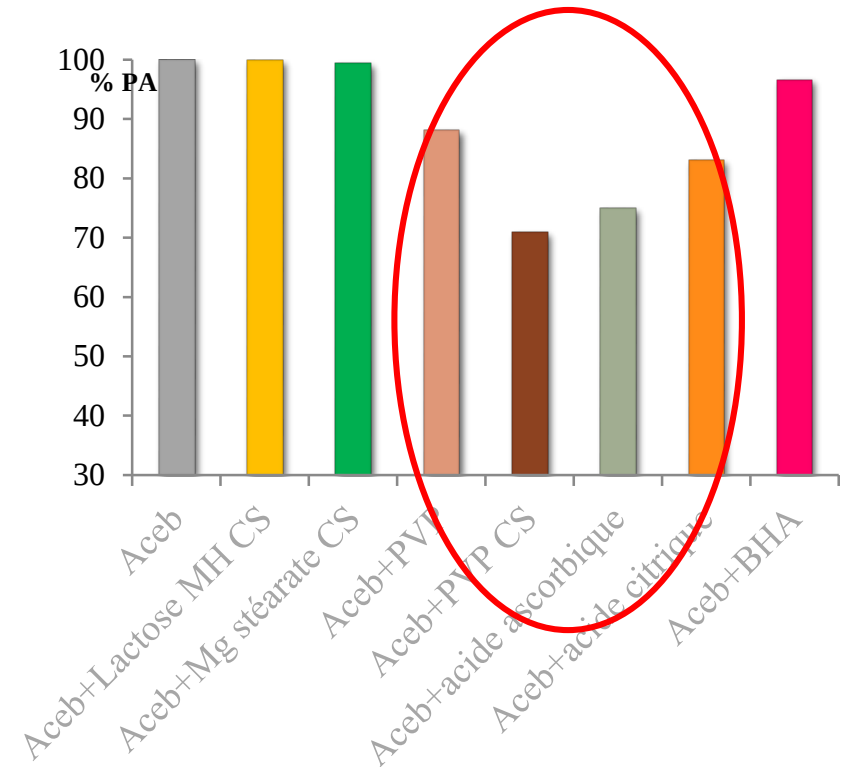
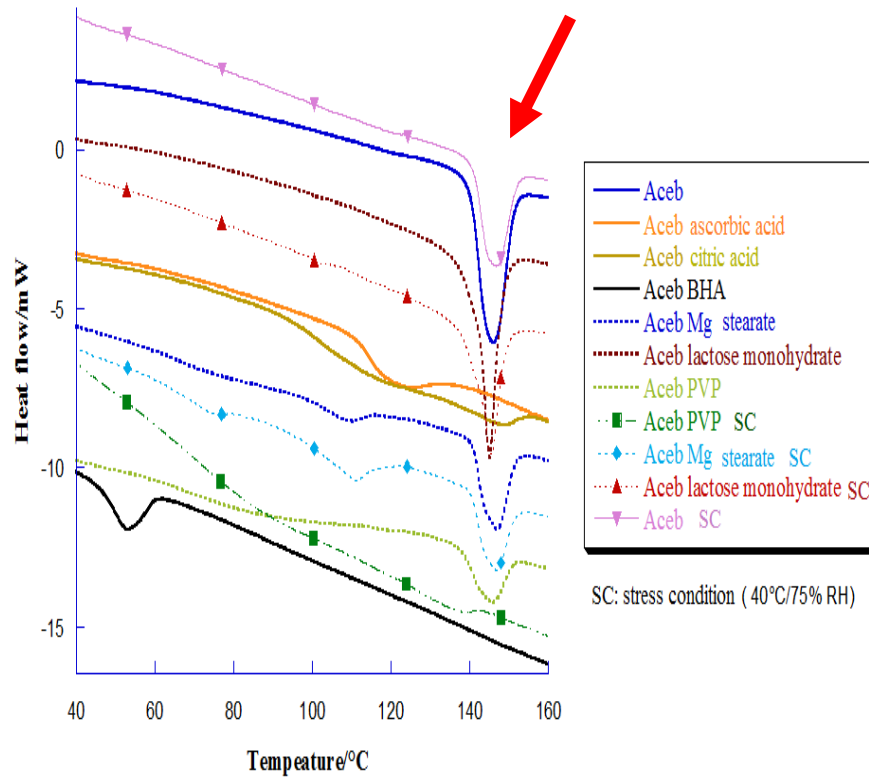
Atorvastatine



HPMC



Interactions excipients -PA



Dossier d'AMM

Module 3

3.2.S Substance active

- 3.2.S.1. Informations générales
- 3.2.S.2. Fabrication
- 3.2.S.3. **Caractérisation**
- 3.2.S.4. Contrôle de la substance active
- 3.2.S.5. Standards ou matières de références
- 3.2.S.6. Conditionnement
- 3.2.S.7. **Stabilité**

3.2.P Produit fini

- 3.2.P.1. Description et composition du produit fini
- 3.2.P.2. **Développement pharmaceutique**
- 3.2.P.3. Fabrication
- 3.2.P.4. Contrôle des excipients
- 3.2.P.5. **Contrôle du produit fini**
- 3.2.P.6. Standards ou matières de référence
- 3.2.P.7. Conditionnement
- 3.2.P.8. **Stabilité**

Dossier d'AMM

➤ Substance active

Guidelines ICH Q6A

- Screening des différents états physiques ?
- Caractérisation des polymorphes (DRX, IR, DSC,...) ?
- Etude des propriétés physicochimiques des formes ?
- Stabilité et évolution de la forme ?

➤ Produit fini

- Méthode d'analyse performante ?
- Stabilité ?



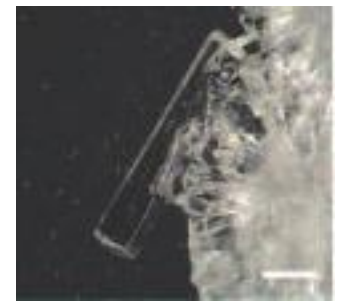
- Impact sur l'efficacité + la sécurité + la qualité du médicament ?
- Critères d'acceptation ?

Conclusion

- Les polymorphes possèdent des morphologies et des propriétés physico-chimiques différentes
- L'étude de l'état solide et du polymorphisme s'avèrent primordiales
- Maîtriser la stabilité de la forme polymorphique souhaitée



Qualité + Sécurité + Efficacité



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

H. Oueslati. Congrès international du LNCM
« Bioéquivalence : Enjeux et défis. 5-6 Avril 2019 »

