

Formulation et transposition à l'échelle industrielle

SUPAC (Scale - Up and Post Approval Changes)

Dr. Ouahab Ammar

La formulation d'un médicament est le procédé de mise au point de la composition d'un médicament et du mode de fabrication de ce médicament. Il est élaboré pour permettre une meilleure assimilation de la substance active du médicament.

Différentes formes possibles d'administration d'un médicament

Lorsqu'un traitement est prescrit à un patient, le médecin choisit le médicament qui lui convient et la forme de ce médicament la mieux adaptée à sa pathologie, c'est-à-dire la forme pour laquelle l'efficacité de la substance active sera maximale. On appelle forme galénique la préparation prête à l'emploi sous laquelle se présente un médicament :

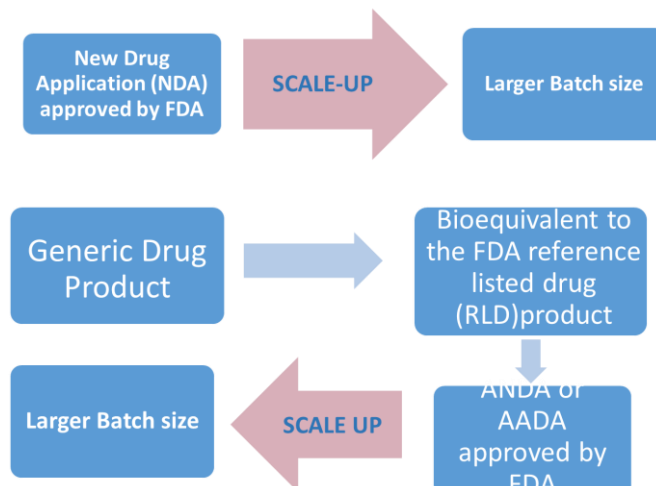
Exemples :

- les comprimés secs ;
- les comprimés effervescents ;
- les gélules ;
- les sirops ;
- les suppositoires ;
- les crèmes et les pommades.

Médicaments princeps et génériques

- Un médicament générique contient le même principe actif que le médicament « princeps », c'est-à-dire original, seuls les excipients peuvent changer.
- Les principes actifs sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc.
- Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée.
- Les comprimés et les gélules sont des formes très courantes pour l'administration par voie orale, de même que les liquides stériles pour l'administration parentérale ou l'usage ophtalmique

Accroissement d'échelle

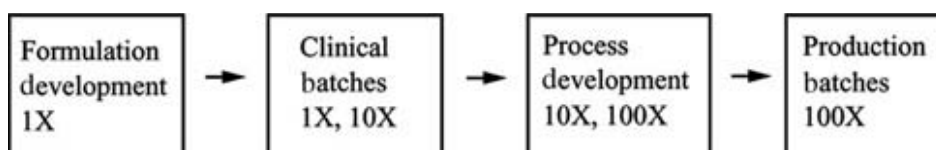


- Le programme pilote de production peut être réalisée comme une responsabilité partagée entre les laboratoires de développement et leur homologue de fabrication approprié ou comme une démonstration de processus par un département de développement, l'usine pilote ou d'un processus désigné séparé.

Soutenir la documentation de transfert de technologie applique à la fois le processus et le système spécifique étant qualifié et validé et les normes d'essai et méthodes d'essai connexes. Le transfert formel de technologie est normalement fabriqué à partir des laboratoires de développement ou de l'usine pilote de développement de processus à la fonction de production pharmaceutique.

Les étapes de transfert de technologie.

En réalité, un certain nombre de points et les documents de transfert de technologie sont générés en tant que produit de validation prospective à travers les différentes étapes du développement du produit. Ces étapes de transfert de technologie en termes de mise à l'échelle sont illustrés sur la Fig.



Les formes galéniques pharmaceutiques solides (comprimés et gélules) sont utilisés pour illustrer les différentes étapes de produits et de processus. Ces principes et pratiques sont également applicables d'une manière générale au développement des liquides et semi-solides, des formes posologiques pharmaceutiques (non présenté ici).

- Etape des études de Pré formulation : PA et excipients
- Etape I Conception et développement du produit
- Etape II Préparation des lots pour essais cliniques.
- Etape III disposition a l'échelle industrielle et évaluation
- Etape IV validation formel du processus

Etape I Conception et développement du produit

Après des études de préformulation réussies, le PA est transféré au laboratoire des formulations pour des études préliminaires de conception et de développement du produit. Dans la plupart des cas, le médicament est mélangé avec un diluant approprié ou d'un agent de remplissage et de glissement et introduit dans des capsules à carapace dure opaque en deux parties pour les études de stabilité préliminaire et pour la phase I des essais cliniques par rapport aux capsules placebo.

Excipients sont choisis parmi les catégories suivantes:

- Des liants, des diluants, des désintégrants y compris les alginates, le phosphate de calcium, la cellulose, les dextrates, la gélatine, les povidones, l'amidon et leurs dérivés, le sorbitol, le saccharose, et leurs dérivés.
- Des agents de glissement et des lubrifiants, y compris le dioxyde de silicium colloïdal, l'huile végétale hydrogénée, huile minérale, le PEG, le gel de silice, le laurylsulfate de sodium, les stéarates, le talc

En même temps, des études initiales d'une formulation de comprimé prototype doit être démarré. Les principales étapes de la séquence de conception et de développement de produits sont données ci-dessous.

La conception des produits: 1X l'échelle de laboratoire (1-10 kg)

Capsule à enveloppe dure (phase I Essais cliniques) suivi d'un comprimé prototype

- - La compression par voie sèche par rapport à la voie humide
- - Maximiser la stabilité chimique et physique
- - Minimiser les coûts de produits et de procédés
- - la caractérisation du produit
- - Selection de produit
- - Processus de conception

Bien que le travail est effectué dans le laboratoire de recherche ou des formulations utilisant des équipements de transformation à petite échelle, il est important d'acquérir une expérience précoce avec les systèmes de colorants qui sont sélectionnés pour le comprimé fini; les colorants aident dans l'évaluation d'uniformité de mélange.

En plus de dépistage des excipients et de leur sélection, il est important de mesurer les paramètres de procédé qui sont plus amplement explorées durant les phases de disposition à l'échelle. Ces facteurs de procédé comprennent:

- Fluidité,
- Compaction et la compressibilité des poudres et des granulés,
- l'uniformité du contenu des mélanges de poudres et granulés et des comprimés finis,
- l'absorption d'humidité,
- Profils de dissolution in-vitro,
- les tests de stabilité à grande échelle.

Etape II Préparation des lots pour essais cliniques.

- Après la (1X) " go " lot de laboratoire a été déterminé à la fois physiquement et chimiquement stable, basée sur des tests accélérés, température élevée (1 mois à 45C ou 3 mois à 40 ° C et 80% d'humidité relative)
- l'étape suivante (étape II) est l'accroissement d'échelle du produit et son processus (10X) pour arriver a une taille de lot d'un laboratoire pilote. Ce lot représente la première répliquées d'échelle de la formule désignée. Sa taille est généralement comprise entre 10 et 100 kg, 10 et 100 L ou 100 000 à 10 000 unités. Souvent, ces lots de laboratoire pilote sont utilisés dans les essais cliniques et les études de bioéquivalence. Selon la FDA, l'exigence minimale pour un biobatch est de 100.000 unités.

Les lots de laboratoire pilote sont généralement préparés en petit équipement de pilote au sein d'un établissement désigné et approuvé. Le nombre et la taille de ces lots de laboratoire pilote peuvent varier, selon une ou plusieurs des facteurs suivants:

- la disponibilité de l'équipement
- la disponibilité de PA
- Coût des matières premières
- exigences d'inventaire pour les deux études cliniques et non cliniques

La portée de l'étape II se compose essentiellement des études d'optimisation de produit et de caractérisation de processus.

- *Optimisation de produit:* Établir la formule logique et les conditions limites pour le PA et les excipients
- *Caractérisation de processus:* Définir les opérations de l'unité, les variables de processus et les paramètres de réponse :

- Définir les variables critiques de processus et les paramètres de réponse à l'aide des modèles expérimentaux simples.

- Mettre en place des limites de contrôle provisoires pour les variables critiques de processus et de leurs paramètres de réponse.

- Maintenir la stabilité du produit.

Les opérations de l'unité de développement d'une forme posologique solide comprennent:

- Granulation
- Séchage
- Tamisage
- Mélangeage et mixage
- Encapsulation et/ou compression d'un comprimé
- Enrobage
- Remplissage et emballage

Les opérations de l'unité qui sont considérées comme critiques sont déterminées par l'analyse des variables de processus et leur réponse mesurée respectivement pour chaque opération.

Unit Operation	Process variables (X) ^a	Measured responses (Y) ^b
Granulation (Power type)	Load Speed (main chopper) Liquid addition rate Granulation time	Power consumption
Drying	Load Inlet temperature Air-flow rate Drying time	Moisture content Bulk density
Sizing (Screening)	Load Screen size Speed Feed rate	Particle size distr. Bulk density
Blending (Mixing)	Load Speed Mixing time	Blend uniformity
Encapsulation	Fill volume Tamper setting Speed Glidant (type, amount)	Capsule weight Moisture content Dissolution Content uniformity Potency
Tablet compression	Press speed Feed rate Precompression force Compression force	Tablet weight Moisture content Hardness/friability Thickness Dissolution/disintegration Content uniformity Potency
Coating (Film type)	Load Pan speed Spray rate Air flow	Weight gain

^a7–23 possible variables.

^b11–16 possible responses.

Afin de déterminer les paramètres de contrôle critiques et leurs opérations unitaires, les techniques d'analyse de contrainte suivie par des plans factoriels fractionnaires sont utilisés pour remettre en question les limites de contrôle provisoires (que l'on appelle l'analyse du pire cas) établi pour le processus à ce stade intermédiaire.

Le temps et les efforts consacrés pour qualifier le processus au stade 10X simplifie souvent le travail qui suit au cours des étapes III et IV. (**Design Expert 10.0**)

Récemment plus de scientifiques fait le cas pour une installation pilote séparé (fonction de développement de processus) pour combler le déficit de communication entre la R & D et de production.

Etape III disposition a l'échelle industrielle et evaluation

- Le transfert de technologie du produit et de processus de la fonction de développement traditionnelle de produits à une fonction de développement de processus séparé (usine pilote) ou à la production elle-même est normalement effectuée au (100X) stade de production pilote de lot (100-1000 kg):
- La production de lots à grande échelle pour une éventuelle utilisation commerciale ou clinique dans le future
- Évaluer les paramètres critiques du procédé; produits et processus sont augmenter à un autre ordre de grandeur (100X)
- Optimisation des processus: - Mélange et mixage
 - Le temps de séchage
 - les opérations de fraisage
 - la force de compression
 - Vitesse d'Encapsulation, les paramètres de damage
 - Vitesse, débit d'air, les paramètres de pulvérisation, la température

- Maintenir la stabilité de produit.

Les documents de transfert de technologie devraient inclure les informations techniques requis pour l'inspection:

1. Informations de Preformulation
2. Rapport sur le développement de Produit
3. Rapport de stabilité de Produit
4. Rapport des méthodes analytiques
5. La formule de fabrication, instructions de fabrication, spécifications de fabrication en cours et du produit fini à une taille de lot de 100X.

Etape IV validation formel du processus

- Dans le cours normal des événements et à la suite d'une inspection de pré-approbation complétée avec succès, formel, validation des processus en trois lots est effectuée conformément au protocole approuvé lors de l'inspection pré-approbation.
- L'objectif principal de l'exercice formel de validation du procédé consiste à établir la reproductibilité et la cohérence des processus. Le programme ne vise pas à remettre en question les limites de contrôle supérieur et inférieur (ce qu'on appelle l'analyse de pire des cas) des variables critiques de processus. Cette limite de contrôle supérieure et inférieure défi est normalement effectué pendant la phase II (taille 10X) de caractérisation et optimisation de processus, et programme de qualification, en utilisant des modèles expérimentaux appropriés et raisonnables

Récemment, la FDA, avec la coopération de l'industrie pharmaceutique a mis au point une série de procédures d'orientation pour accélérer l'approbation des modifications post-approbation avec ou sans changements d'échelle de processus. A l'heure actuelle le programme SUPAC (scale-up and post approval changes) couvre les catégories de produits suivantes:

- Les formes solides à libération immédiate (IR).
- Les formes solides à libération modifiée (MR).
- Les formes semi-solides (SS).

Qu'est-ce que SUPAC ?

- Dans le processus de développement d'un nouveau médicament, les tailles de lots utilisés dans les premières études humaines sont de petite taille.
- La taille des lots est progressivement augmentée (Scale - up).
- Le processus de mise à l'échelle et les modifications apportées après l'approbation de la composition, le processus de fabrication, l'équipement de fabrication, et le changement d'emplacement sont devenus connus comme **Scale-Up and Post approval Changes, or SUPAC**.

Scientific Rationale

- accélérer les processus de changements après l'approbation de produits pharmaceutiques
- FDA peut assurer leur sécurité et leur efficacité.
- réduire la charge réglementaire pour l'industrie

La FDA a publié divers lignes directrices pour les modifications SUPAC désignés comme

A. SUPAC-IR (for immediate-release solid oral dosage forms),

B. SUPAC-MR (for modified-release solid oral dosage forms), and

C. SUPAC-SS (for non-sterile semisolid dosage forms including creams, ointments, gels, and lotions).

Ces lignes directrices fournissent des recommandations pour approbation des modifications dans:

- Les composants et la composition
- Equipements et processus de production
- La taille de lot
- Le site de fabrication

Probabilité d'impact sur la qualité et la performance de la formulation

- **Niveau 1:** des modifications mineures qui sont faites sans l'approbation de la FDA et rapportées dans le Rapport annuel (AR).
- **Niveau 2:** les changements intermédiaires qui peuvent être engagées par premier dépôt d'un supplément de changement étant effectué (CBE) auprès de la FDA et d'attente de 30 jours pour une réponse avant d'engager le changement.

- **Niveau 3:** changement majeur dans lequel un supplément d'approbation préalable (PAS) est déposé auprès de la FDA et l'approbation doit être obtenue auprès de la FDA avant de procéder à la modification.

Les composants et la composition

Cette section se concentre sur les changements dans les excipients de produit médicamenteux

- SUPAC-MR: Excipient critique ou non critique pour la libération du médicament.
- Changements dans les excipients qui ne contrôlent pas la libération.
- Changements dans les excipients qui contrôlent la libération
 - SUPAC-SS: Changements dans les conservateurs.

SUPAC - IR

Niveau	CLASSIFICATION	EXCIPIENT (%m/m de total de la formule)	LES TESTES A FOURNIR	DOCUMENTATION
I	Delitition ou delitition partielle d'un ingrédient (couleur, la saveur ou le changement dans l'ingrédient des colorants) -Changements Aux excipients, exprimés en% (m/m) de la formulation totale, inférieure ou égale à l'intervalle d'excipient %	Agents de remplissage ± 5 <u>Désintégrants</u> Amidon ± 3 Autre ± 1 Binder ± 0,5 <u>Lubrifiants</u> Stéarate de Calcium (Ca) ou Magnésium (Mg) ±0,25 Autre ± 1 <u>Agents d'écoulement</u> Talc ± 1 Autre ± 0,1 Matière d'enrobage ± 1	-stabilité/ exigences officielles	Rapport annuel

<p>II</p>	<p>-changement en qualité technique des excipients</p> <p>-Changements En excipients, exprimés en % (m/m) de la formulation totale, supérieure au niveau 1.</p>	<p>Agents de remplissage ± 10</p> <p><u>Désintégrants</u></p> <p>Amidon ± 6</p> <p>Autre ± 1</p> <p>Binder ± 1</p> <p><u>Lubrifiants</u></p> <p>Stéarate de Calcium (Ca) ou</p> <p>Magnésium (Mg) ±0,5</p> <p>Autre ± 2</p> <p><u>Agents d'écoulement</u></p> <p>Talc ± 2</p> <p>Autre ± 0,2</p> <p>Matière d'enrobage ± 2</p>	<p>-l'application de la stabilité / exigences officinales</p> <p>-données de Dissolution:</p> <p><u>Case A</u> : High Permeability, High Solubility Drugs</p> <p>Single point Dissolution profile .</p> <p><u>Case B</u> : Low Permeability, High Solubility Drugs</p> <p>Multi point dissolution profile</p> <p><u>Case C</u> :High Permeability, Low Solubility Drugs</p> <p>Multi point and multi media dissolution profile</p>	<p>CBE</p> <p>Rapport annuel</p>
<p>III</p>	<p>Supérieur aux marges d'excipients de SUPAC-IR de niveau 1 et 2.</p>	<p>Supérieur aux marges d'excipients de SUPAC-IR de niveau 1 et 2.</p>	<p>- Application de la stabilité / exigences officinales</p> <p>-Cas B: profil de dissolution (Multi-point dissolution profile in the application /compendial medium at 15, 30, 45, 60, and 120 minutes or until an asymptote is reached for the proposed and currently accepted formulation)</p> <p>-Biostudy or IVIVC</p>	<p>supplément d'approbation préalable</p> <p>Rapport annuel</p>

SUPAC – MR les excipients qui ne contrôlent pas la libération

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	-Delition ou delition partielle d'un ingredient -Jusqu'à SUPAC-IR niveau 1	l'application de la stabilité / exigences officinales	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport annuel
II	-changement dans la qualite technique des excipients -Excipient Jusqu'a SUPAC-IR niveau 2	-l'application de la stabilité / exigences officinales -Multi-point dissolution profiles (15,30,45,60 & 120 min) USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) Three different Media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release)	<ul style="list-style-type: none"> • CBE • Rapport annuel
III	-Plus que SUPAC-IR niveau 1 et niveau 2	-l'application de la stabilité / exigences officinales -Biostudy ou IVVC	<ul style="list-style-type: none"> • supplément d'approbation préalable • Rapport annuel

SUPAC – MR les excipients qui contrôlent la libération

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	-≤ 5% w/w change based on total release controlling excipient content. - No other changes	-l'application de la stabilité / exigences officinales	<ul style="list-style-type: none"> • rapport annuel
II	-change in technical grade of excipients -≤ 10% w/w change based on total release controlling excipient content.	-l'application de la stabilité / exigences officinales -Multi-point dissolution profiles (15,30,45,60 & 120 min) USP buffer pH 4.5-7.5 for extended release) Three different Media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for DR release)	<ul style="list-style-type: none"> • CBE • rapport annuel

III	- > 10% w/w change based on total release controlling excipient content.	-l'application de la stabilité / exigences officinales -Biostudy or IVIVC	<ul style="list-style-type: none"> • Prior approval supplement • rapport annuel
-----	--	--	---

SUPAC – SS Composants et Composition

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	<ul style="list-style-type: none"> - Deletion or partial deletion of an ingredient - Upto 5 % change in approved amount of ingredient. 	-application de la stabilité / exigences officinales	<ul style="list-style-type: none"> • rapport annuel
II	<ul style="list-style-type: none"> - Upto >5 % and ≤ 10 % change in approved amount of ingredient. -Change in particle size distribution of the drug substance, if the drug is in Suspension -change in supplier or technical grade of any other excipient 	l'application de la stabilité / exigences officinales -in vitro release test	<ul style="list-style-type: none"> • Supplément des changements étant effectués • rapport annuel
III	<ul style="list-style-type: none"> -change in approved amount of ingredient >10 % . -Change in crystalline form of the drug substance, if the drug is in suspension 	l'application de la stabilité / exigences officinales -in vitro release test -in vivo bioequivalence test.	<ul style="list-style-type: none"> • supplément d'approbation préalable • rapport annuel

SUPAC – SS Composants et Composition – Conservateurs

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	Quantitativement 10% ou moins de changement dans la quantité approuvée de conservateur	-l'application des exigences officinales -test d'efficacité de conservation au plus bas niveau de conservateur spécifié	<ul style="list-style-type: none"> • rapport annuel
II	10% -20 % de changement dans la quantité approuvée de conservateur	-l'application des exigences officinales -test d'efficacité de conservation au plus bas niveau de conservateur spécifié	<ul style="list-style-type: none"> • Supplément des changements étant effectués • rapport annuel

III	> 20% de changement dans la quantité approuvée de conservateur (Y compris la suppression) ou l'utilisation d'un agent de conservation différent.	-l'application des exigences officinales -dossiers de lots exécutés -Pour le nouveau conservateur: méthode d'analyse pour l'identification et le dosage; Des études de validation -test d'efficacité de conservation au plus bas niveau de conservateur spécifié	<ul style="list-style-type: none"> • supplément d'approbation préalable • rapport annuel
-----	---	---	--

Changement de fabrication- Equipements

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	-équipements remplaçant de même conception et principe -équipements automatisés	-Mise à jour des dossiers de lots -Application / exigences officinales -la stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • rapport annuel
II	Changer l'équipement de conception et de principe différent	-Mise à jour des dossiers de lots -Application / exigences officinales -la stabilité SUPAC –IR Multi-point dissolution profiles in multiple medias SUPAC – MR - Multi-point dissolution profiles in multiple medias SUPAC-SS In vitro release test Documentation	<ul style="list-style-type: none"> • rapport annuel • Supplément des changements étant effectués

Changement de fabrication-Processus

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	-Ajustement des conditions de fonctionnement de l'équipement (vitesses de fonctionnement, temps de mélange) <u>Dans les champs d'application approuvés</u>	-Mise à jour des dossiers de lots -Application / exigences officinales -la stabilité	<ul style="list-style-type: none"> rapport annuel
II	Ajustement des conditions de fonctionnement de l'équipement (vitesses de fonctionnement, temps de mélange) <u>Au-dela des champs d'application approuvés</u> -SUPAC – SS Changement dans le processus de combinaison des deux phases	-Mise à jour des dossiers de lots -Application / exigences officinales -la stabilité SUPAC-IR Multi-point dissolution profile SUPAC-MR -Multi-point dissolution profiles in multiple medias (e.g., USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) three other media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release) SUPAC-SS In vitro release test Documentation	rapport annuel Supplément des changements étant effectués
III (SUPAC-IR SUPAC-MR)	Les changements dans le type de procédé utilisé (granulation humide à la compression directe)	-Mise à jour des dossiers de lots -Application / exigences officinales -la stabilité -Biostudy or IVIVC SUPAC-IR Multi-point dissolution profile SUPAC-MR Multi-point dissolution profiles in multiple medias (e.g., USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) three other media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release)	<ul style="list-style-type: none"> supplément d'approbation préalable rapport annuel

Changement de taille des lots (Scale Up)

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	Modification de la taille du lot, jusqu'à et y compris un facteur de 10 fois la taille du pilote / bio lot	<ul style="list-style-type: none"> Mise à jour des dossiers de lots application / exigences officinales la stabilité 	<ul style="list-style-type: none"> Annual report
II	- Les changements dans la taille des lots au-delà d'un facteur de dix fois la taille du pilote ou biobatch, - Aucun autre changement	<ul style="list-style-type: none"> Mise à jour des dossiers de lots application / exigences officinales la stabilité SUPAC –IR Multi-point dissolution profiles SUPAC – MR <ul style="list-style-type: none"> Multi-point dissolution profiles in multiple medias (e.g., USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) three other media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release) SUPAC-SS In vitro release test Documentation	<ul style="list-style-type: none"> rapport annuel Supplément des changements étant effectués

Site de fabrication

- les changements d'emplacement du site de fabrication, les opérations d'emballage et / ou laboratoire d'essais analytiques
- ne comprennent pas les changements d'échelle, les changements dans la production (processus et / ou de l'équipement), ou des changements de composants ou de la composition.
- Inspection des Bonnes Pratiques de Fabrication courantes (CGMP)

Niveau	CLASSIFICATION	TESTES	DOCUMENTATION
I	- changement du site au sein d'une seule installation - Aucun changement dans les SOP, les conditions environnementales ou les équipements utilisés - personnels communs	application / exigences officinales	<ul style="list-style-type: none"> Rapport annuel
II	- même campus continue - - - -personnel commun -Aucun autre changement	-Application / exigences officinales -Notification De l'emplacement du nouveau site -Mise à jour des dossiers de lots SUPAC – MR <ul style="list-style-type: none"> Multi-point dissolution profiles (15,30,45,60 & 120 min) USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) Three different Media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release)until 80% of Drug Released.	<ul style="list-style-type: none"> rapport annuel Supplément des changements étant effectués
III	Campus et personnel différent	-Application / exigences officinales -Notification De l'emplacement du nouveau site -Mise à jour des dossiers de lots SUPAC –IR Multi-point dissolution profile in the application/compendial medium SUPAC – MR <ul style="list-style-type: none"> Multi-point dissolution profiles (15,30,45,60 & 120 min) USP buffer media at pH 4.5-7.5 for extended release) Three different Media (e.g., Water, 0.1N HCl, and USP buffer media at Ph 4.5 And 6.8 for delayed release) untill 80 % of drug released.	<ul style="list-style-type: none"> supplément d'approbation préalable rapport annuel

Comparaison du profil de dissolution en utilisant le facteur de similitude f2

- la FDA a mis davantage l'accent sur une comparaison du profil de dissolution dans le domaine des changements post-approbation
- Parmi plusieurs méthodes étudiées pour la comparaison du profil de dissolution, f2 est la plus simple.
- Lorsque les deux profils sont identiques, $f_2 = 100$.
- FDA a établi une norme publique de la valeur f2 entre 50-100 pour indiquer la similarité entre deux profils de dissolution.