

Сравнительная оценка  
результатов испытаний  
«Растворение» и «Распадаемость»

МОСКВА

6-7 октября 2011 г.

Dr. Johannes Krämer

# Связь между растворением и распадаемостью

## План лекции

- **Научное обоснование**
- **Возможность отказа от теста «Растворение»: ICH Q6A**
- **Методы установления взаимосвязи**
- **Результаты для исследуемого образца**
- **Результаты для всей продуктовой линии данного ЛВ**
- **Установление спецификаций теста «Распадаемость»**

# Предварительно необходимо провести оценку рисков



## Включает в себя

- **ЛС для лечения неотложных состояний (например, противоэпилептические)**
- **Узкий терапевтический индекс (согласно приложению к SUPAC IR)**
- **Полная оценка ЛС согласно БКС**
  - стабильность в ЖКТ
  - энтерогепатическая циркуляция
  - область абсорбции в ЖКТ ...
- **Оценка лекарственной формы**
  - вспомогательные вещества

# Цели испытания «Растворение»

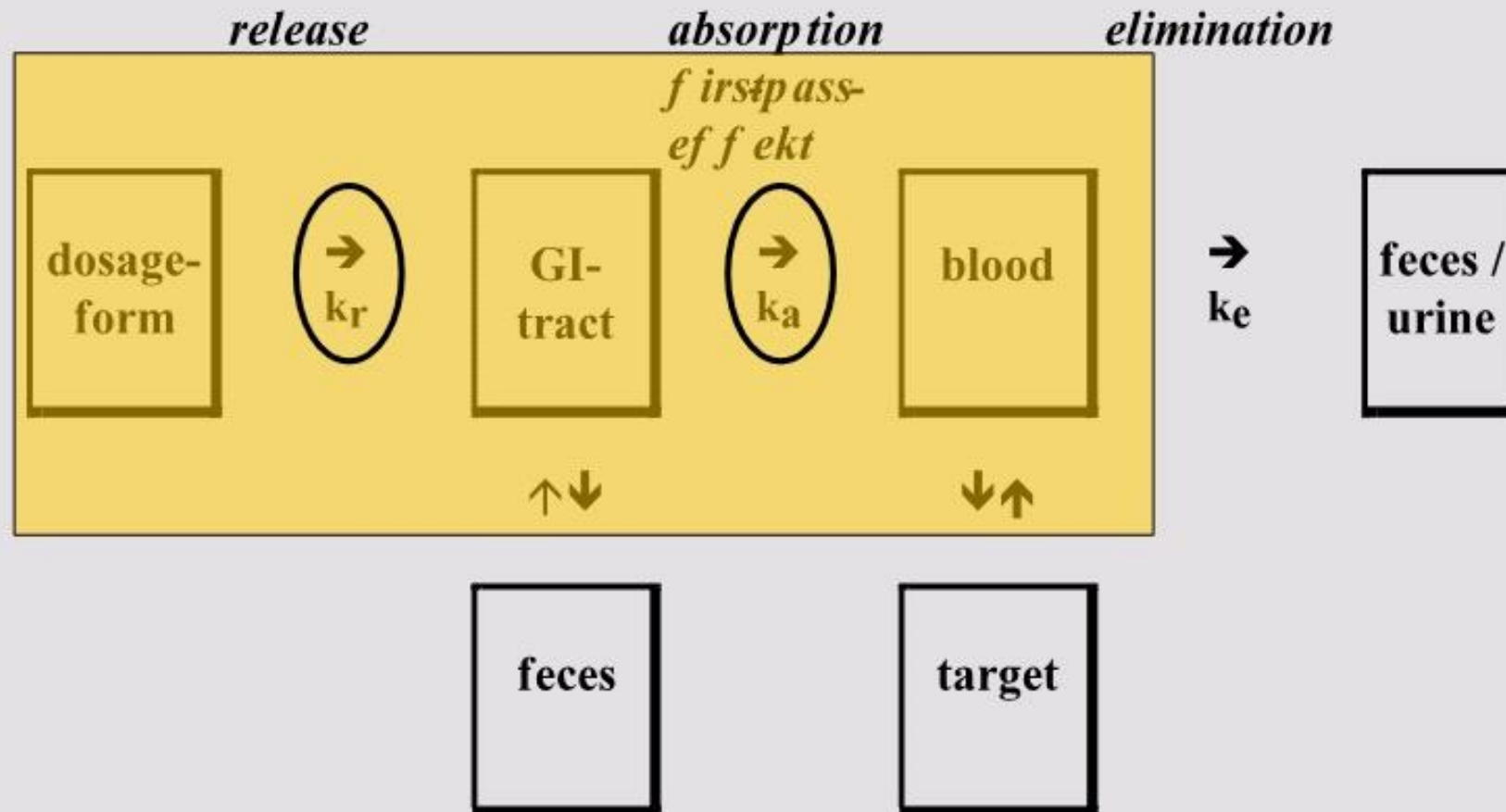
- **предсказание изменений биодоступности, суррогатного параметра терапевтической эффективности и устойчивости как параметра стабильности ЛС**

**критические параметры производства**

- **В контроле качества для исследования однородности качества ЛС в рамках технологического диапазона производственного процесса**



# Предсказание биофармацевтического поведения ЛС на основании БКС



# Биофармацевтическая классификационная система

## COMPARATIVE categorization

- растворимость ЛВ  
в физиологическом  
диапазоне pH
- проницаемость ЛВ  
в изолированном сегменте  
тонкого кишечника человека  
при pH 6,5

# БКС – основа для установления спецификации для испытания «Растворение»



## определение растворимости

ЛВ «высоко растворимо» если отношение дозы к растворимости составляет менее 250 мл

Максимальная дозировка ЛС растворима в буферных растворах в физиологическом диапазоне (pH 1,2 – 8,0) при 37°C. Определяют отношение максимальной дозировки к минимальной концентрации ЛВ, полученной при определении растворимости в буферных растворах

т.е.: ЛВ «Х» имеет минимальную растворимость при pH 1,2 1,5 мг/мл.

Таблетки представлены в дозировках 200 и 300 мг.

$300 \text{ мг} / 1,5 \text{ мг/мл} = 200 \text{ мл} \rightarrow$  ЛВ имеет «высокую растворимость»

# Биофармацевтическая классификационная система

## растворимость

## проницаемость

пример 1 высокая

высокая

пример 2 низкая

высокая

пример 3 высокая

низкая

пример 4 low

низкая



# Спецификации испытания «Растворение»

## **ЛФ немедленного высвобождения согласно требованиям FDA:**

**ЛФ немедленного высвобождения считается** быстро растворимой,  
если  $\geq 85\%$  **ЛВ** от заявленного содержания высвобождается в  
течение **30 мин**

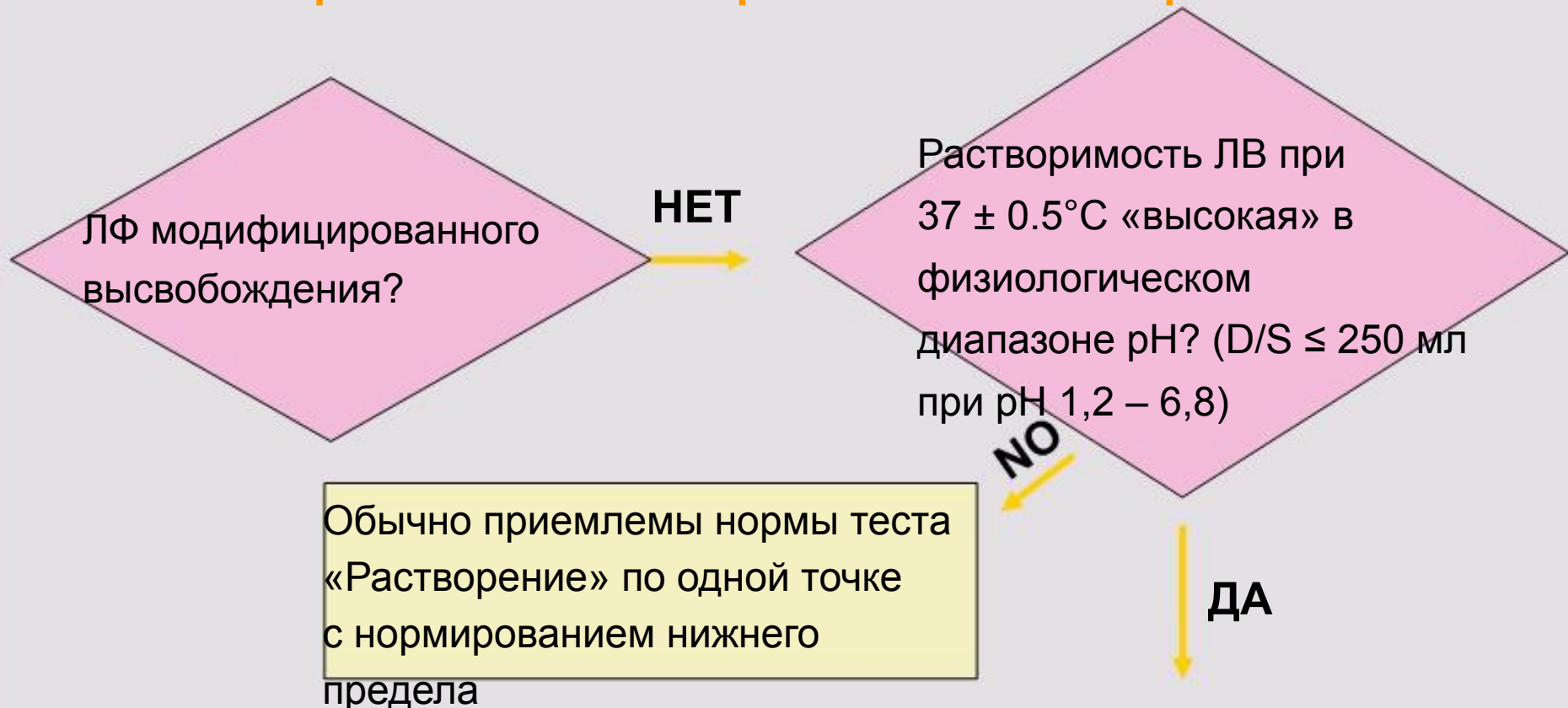
**Аппарат 1 при 100/150 об/мин или Аппарат 2 при 50/75 об/мин  
в 900 мл каждой из нижеперечисленных сред:**

- 1) 0,1 М HCl или искусственный желудочный сок без ферментов, и**
- 2) буферный раствор pH 4,5, и**
- 3) буферный раствор pH 6,8 или искусственный кишечный сок без ферментов**

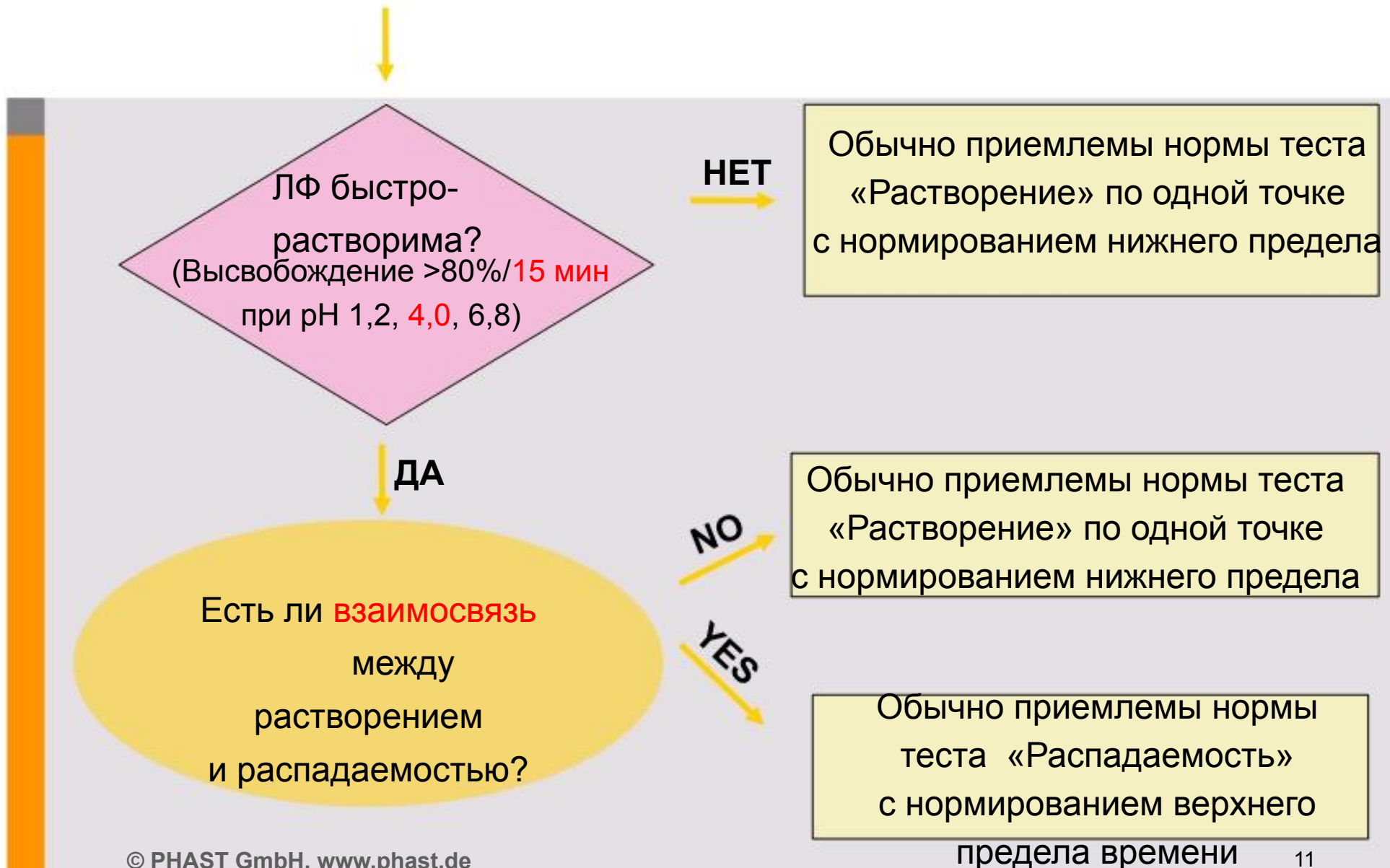
## Схема принятия решения # 7:

Установление норм для теста «Растворение»

### 1. Какие нормы теста «Растворение» являются приемлемыми?



# Используем руководство ICH ...



# Связь между растворением и распадаемостью

**сама по себе не является корреляцией:**

- **распадаемость в контроле качества ЛС – это время полного завершения кинетического процесса (время)**
- **растворение в контроле качества ЛС представляет собой количество ЛВ, высвободившегося за единицу времени (скорость)**
- **отсутствуют аналогичные параметры для корреляции**

Была ли установлена взаимосвязь между растворением и распадаемостью?

# Связь между растворением и распадаемостью

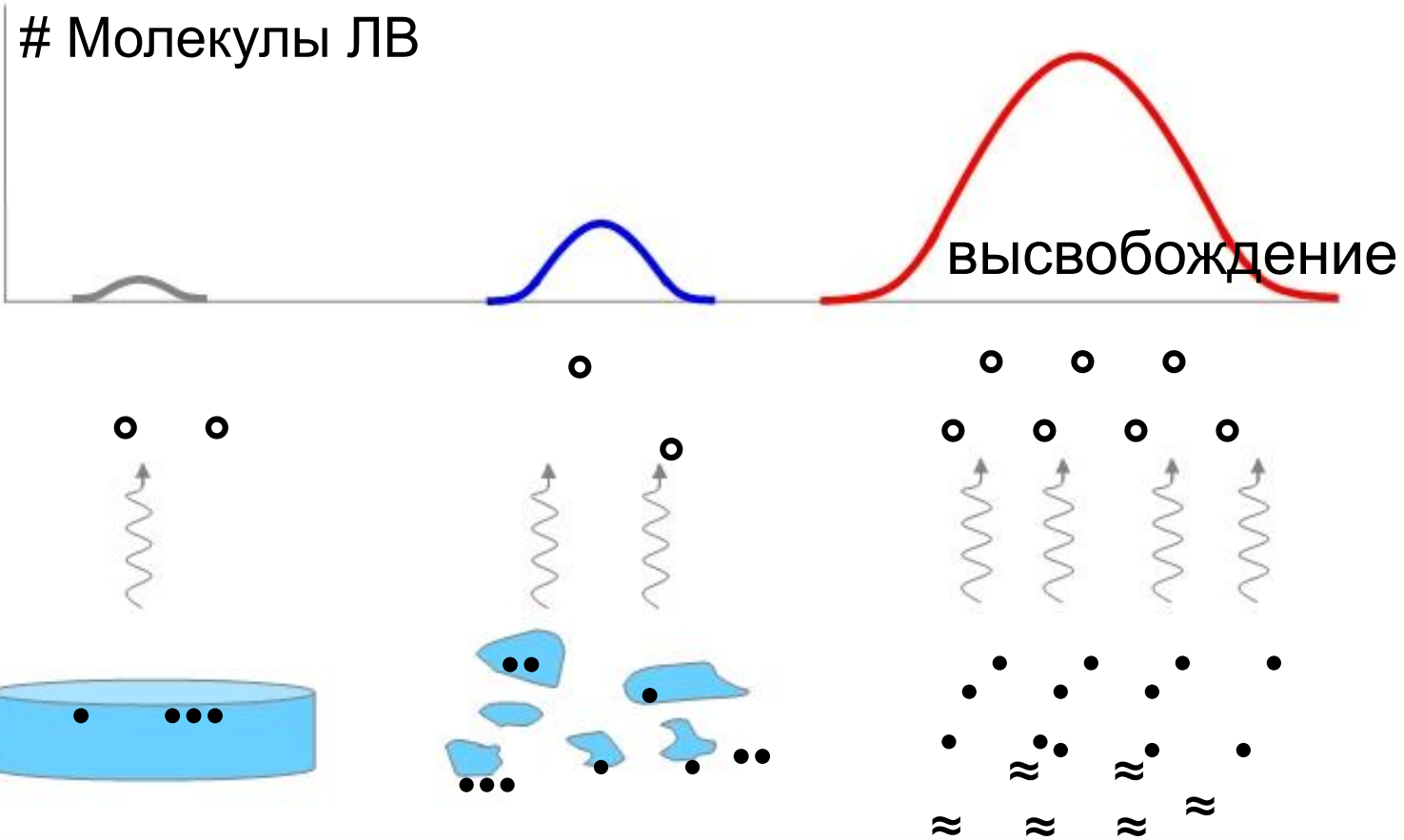
**распадаемость – это отдельный этап растворения или его необходимое условие для ЛФ немедленного высвобождения**

**растворение – это сложный процесс**

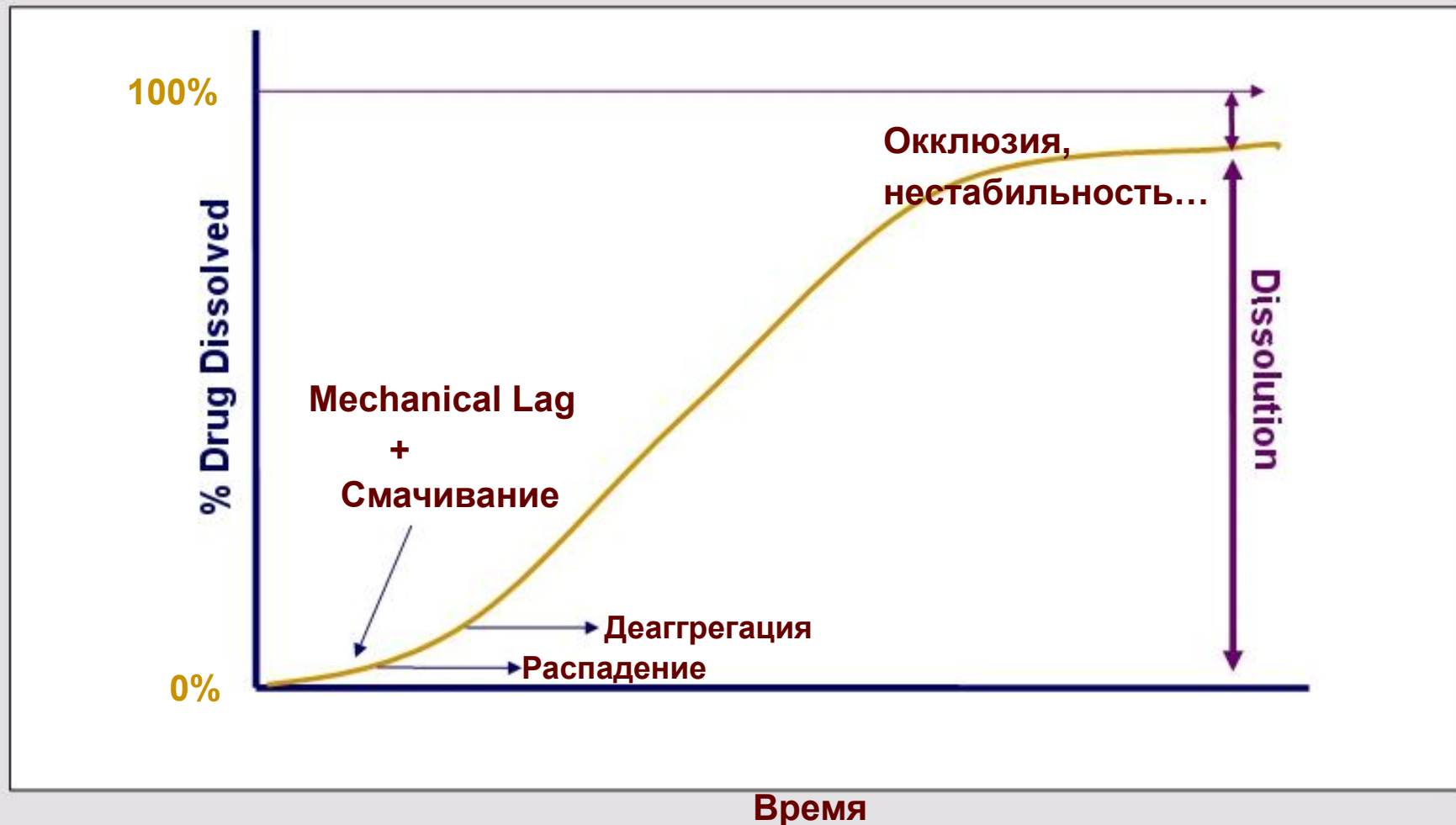
- растворение с поверхности таблетки
- процесс распада и увеличение площади поверхности
- деагрегация и разделение вспомогательных веществ и ЛВ
- растворение частиц ЛВ

**необходимое условие для растворения ЛФ немедленного высвобождения**

# Растворение – это сложный процесс



# Сигмовидный профиль растворения твердых дозированных ЛФ



# Связь между растворением и распадаемостью

**Пример для ЛС I класса БКС**



# Связь между растворением и распадаемостью

## протокол исследования:

- **подтвердите, что распадаемость является необходимым условием для растворения**
- **установите сопоставимые параметры**
  - т.е. количество высвободившегося ЛВ в момент полного распада на аппарате для теста «Растворение»
- **сравните аналогичные параметры для:**
  - свежепроизведенные серии ЛС
  - образцы для оценки стабильности методом ускоренного старения
  - архивные данные для успешно выпущенных серий ЛС
- **принятие допущения: количество высвободившегося ЛВ в момент полного распада на аппарате для теста «Распадаемость» сопоставимо с таковым для аппарата для теста «Растворение»**

# Объект исследования: ЛС «М», имеющее ЛФ немедленного высвобождения



форма таблетки		особая*1	особая*	особая*	особая* 1	особая* 1
	○*1			○		○*2
				□		□*2
С-вспомогат. в-ва мг в таблетки	1.0		5.0			
масса таб. / мг	174	174	174	174	174	174

\*1 тест «Растворение» проводили на аппаратах 1-3

\*2 тест «Растворение» проводили только на аппарате 1

○ = таблетка округлой формы

особая = анизодиаметрическая

□ = таблетка округлой формы с крестообразной насечкой

© PHAST GmbH, [www.phast.de](http://www.phast.de)

# Методика: тест «Растворение», n=12



Аппарат	<2>	<2>	<2>
pH среды	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
среда	дегазированная	дегазированная	дегазированная
объем среды	500/900 мл	500/900 мл	500/900 мл
скорость вращения	100 об/мин	100 об/мин	100 об/мин
температура	37°C	37°C	37°C

Временные точки отбора проб: спустя 5, 10, 15, 20, 25, 30, и 45 мин и во время полного распада

# Методика: тест «Распадаемость»



**согласно USP/Ph.Eur.**

- **n=12**
- **среда: вода**

## **отбор проб**

- **во время полного распада ЛФ**
- **в области, валидированной перед испытанием**
- **объединенные образцы для n=6**

# Методика: количественное определение, обработка данных

## количественное определение

- производная спектроскопия

## обработка данных

- время распадаения
  - согласно НД / фармакопейным требованиями
  - при помощи теории статистического моментного анализа
- профили растворения
  - согласно спецификациям ICH
  - при помощи теории статистического моментного анализа

# Теория статистического моментного анализа: средние времена

$$\text{MDT}_{\text{vitro}} = \left[ \int_0^{\infty} tM(t)dt \right] / \left[ \int_0^{\infty} M(t)dt \right]$$

M                   =       количество высвободившегося ЛВ  
MDT<sub>vitro</sub>         =       среднее время растворения *in vitro*

# Аддитивность средних времен

**Средние времена: преобразование данных с учетом асимметрии распределений**

- стадии процесса накладываются друг на друга и, таким образом, распределения также накладываются
- согласно теории статистического моментного анализа, статистические моменты суммируются

$$\text{MDT pH 1,2} = \text{MDgT\_Dissol1,2} + \text{MDisInT 1,2}$$

**MDT pH 1,2** среднее время растворения на аппарате для теста «Растворение» при pH 1.2

**MDgT\_Dissol1,2** среднее время распада на аппарате для теста «Растворение» при pH 1.2

**MDisInT 1,2** среднее время полного растворения после распада на аппарате для теста «Растворение» при pH 1.2

# Результаты: Растворимость



pH 1.2	125	103.1
pH 1.2	250	97.2
pH 4.0	125	106.3
pH 4.0	250	97.0
pH 6.8	125	100.5
pH 6.8	250	104.3

**установлено: максимальная дозировка ЛС растворима  
не более чем в 250 мл**



## **Растворимость:**

- **данные подтверждают хорошую растворимость**

## **Проницаемость:**

- **данные подтверждают хорошую проницаемость  
(данные НД)**

**таким образом, субстанция «М» относится к  
I классу БКС**

# Результаты: кинетика растворения

product name / geometry	pH	5	10	15	20	25	30	45
M / O	1.2	102.8	103.1	103.3	102.6	102.4	102.9	102.6
	4.5	86.5	90.9	94.3	96.7	96.5	96.8	99.4
	6.8	92.3	96.7	98.3	100.2	101.1	100.4	101.9
	1.2	102.8	103.1	103.3	102.6	102.4	102.9	102.6
	4.5	86.5	90.9	94.3	96.7	96.5	96.8	99.4

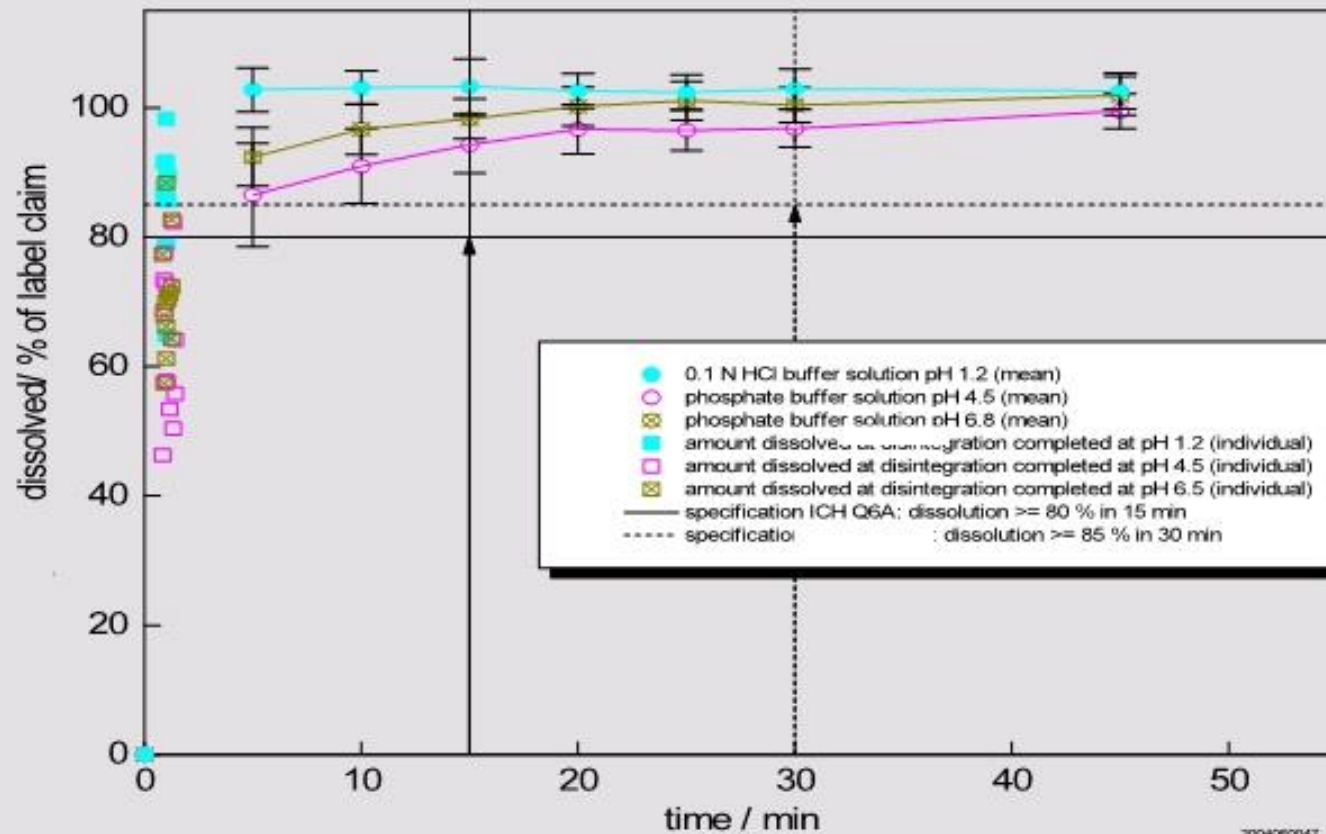
растворение >> 80 % в течение 30 мин и 15 мин

# Результаты: количество высвободившегося ЛВ в момент распадения при pH 1,2

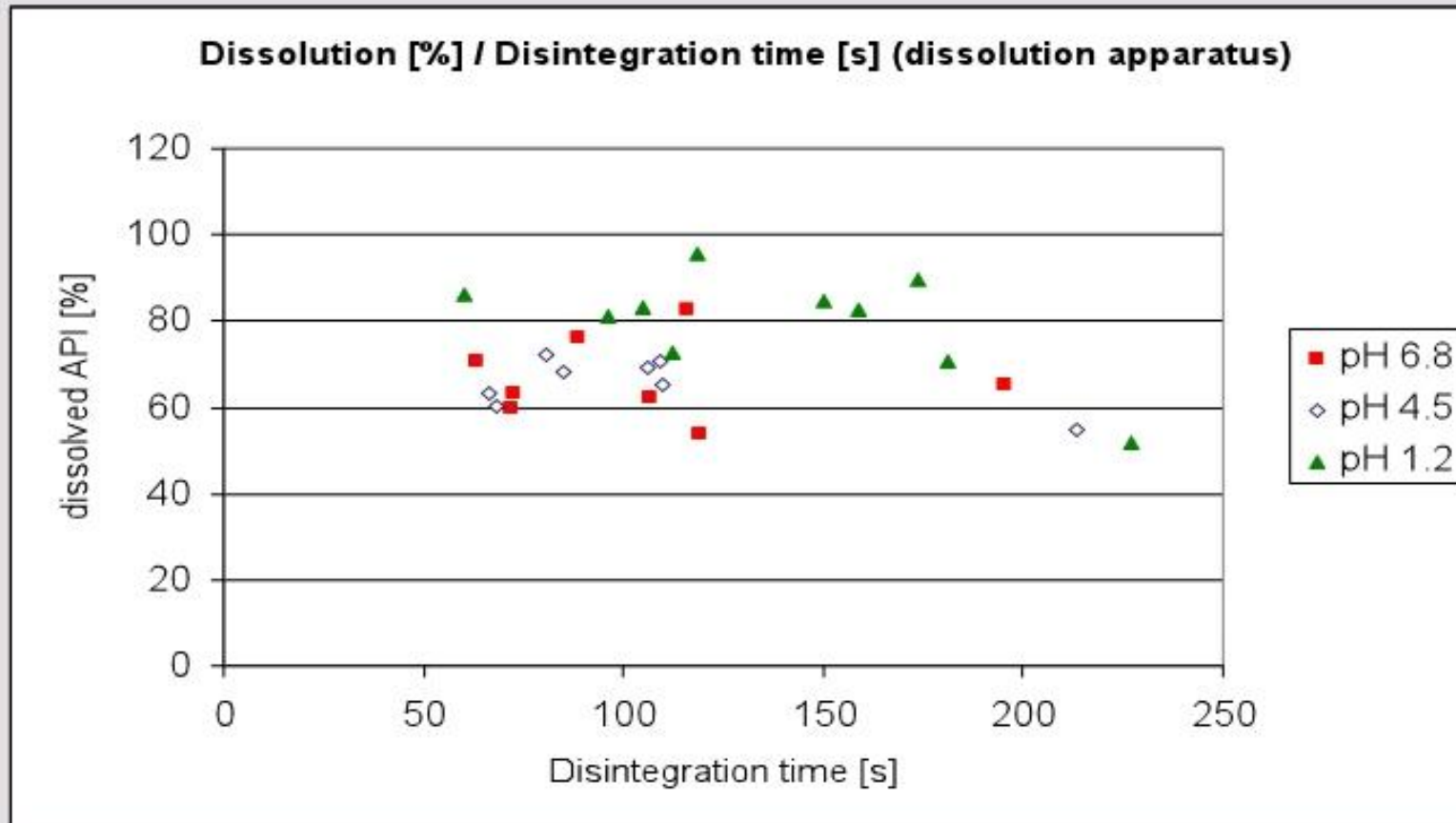
Таблетки на  
аппарате  
для теста  
«Растворение»  
pH 1,2

	Индекс	время распада на аппарате для теста «Растворение»	кол-во высвободившегося ЛВ (%)
<i>product name/ geometry</i>			
M 1.25 / O	1	60.0	64.8
	2	65.0	89.2
	3	60.0	87.5
	4	60.0	78.9
	5	60.0	91.7
	6	60.0	79.0
	7	55.0	86.2
	8	55.0	87.8
	9	55.0	91.5
	10	60.0	98.3
	11	65.0	85.7
	12	65.0	89.6

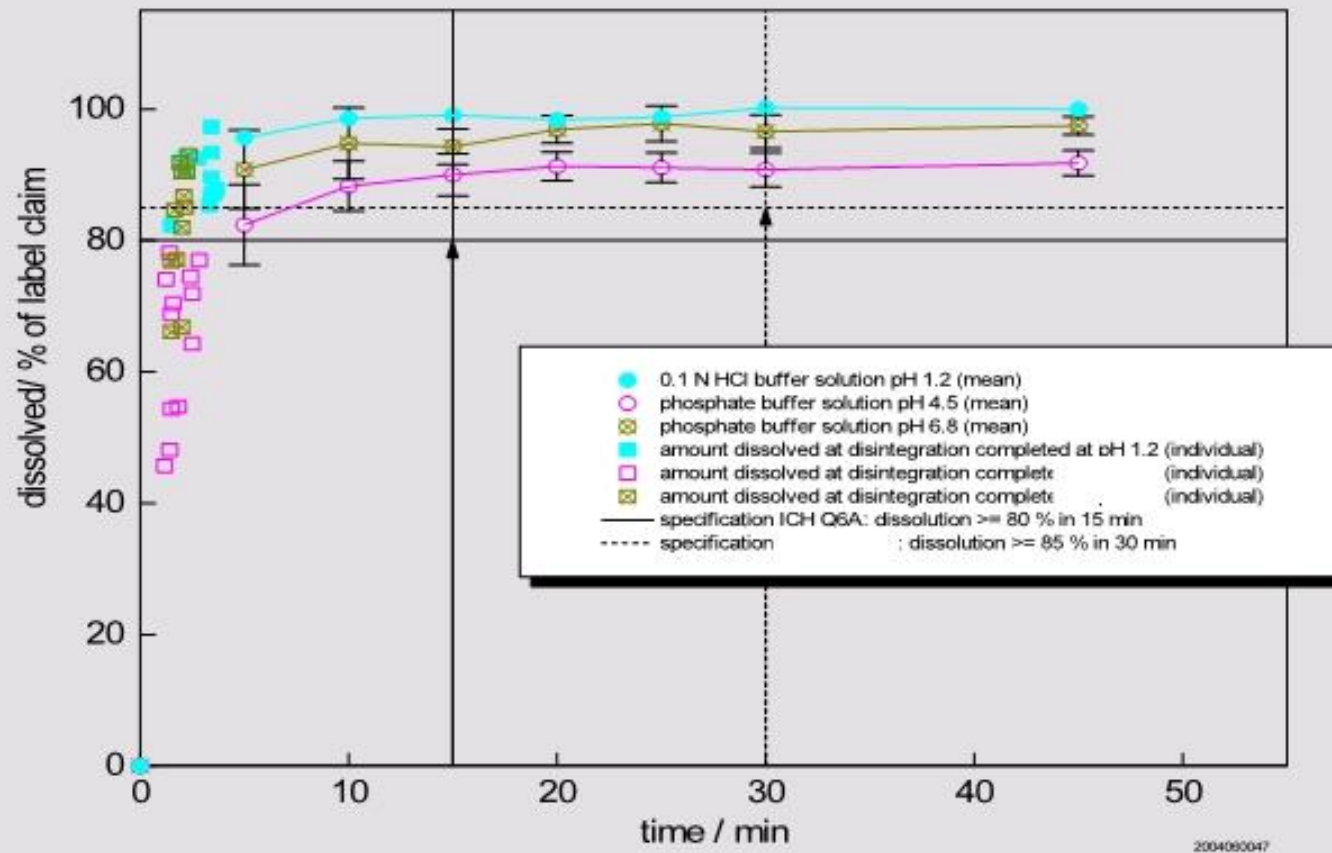
# Результаты: тест «Растворение» для ЛС «М» 1,25, таблетки округлой формы



Кол-во высвободившегося ЛВ на аппарате 2 при рН 1,2, 4,5, и 6,8 и время распадаения в воде (среднее значение, n = 12)



# Результаты: тест «Растворение» для ЛС «М» 2,5, таблетки с модифицированным высвобождением



- У параметра «MDgT\_Disint» вариабельность выше, чем у MDT при pH 1,2 – 6,8
- Результаты теста «Распадаемость» более вариабельны, чем результаты теста «Растворение»
- По параметру «MDgT\_Dissol» при pH 4,5 и 6,8 можно сделать вывод, что процесс распадаения наиболее вариабельная стадия процесса высвобождения, в то время как параметр «MdislnT» при pH 4,5 и 6,8 значительно менее вариабелен

# Выводы

- Процесс распада является необходимым условием для высвобождения ЛВ
  - Во время полного распада уже высвобождается относительно постоянное количество ЛВ
  - Это утверждение верно как для аппарата для теста «Растворение», так и для теста «Распадаемость»
  - Стадии процесса высвобождения накладываются друг на друга, они могут быть точно описаны с помощью теории моментного статистического анализа
  - Процесс распада является наиболее вариабельной стадией процесса высвобождения ЛВ
- Взаимосвязь между распадом и растворением является причинно-следственной связью**



# Схема принятия решения #7 согласно ICH Q6A: критерии соответствуют

- не является ЛФ с модифицированным высвобождением
- растворимость высокая в физиологическом диапазоне рН 1,2 – 6,8 растворение полное и быстрое. При всех условиях эксперимента более 80 % ЛВ высвободилось в течение 15 мин
- Не аналогичные результаты тестов «Растворение» и «Распадаемость»
- Отсутствует значимая линейная стохастическая взаимосвязь
- Взаимосвязь распадаемости и растворимости: распадение – лимитирующая стадия процесса растворения
- Результаты для аппаратов для теста «Растворение» и «Распадаемость» совпадают (данные не приведены)
- Результаты теста «Распадаемость» обладают большей вариабельностью
- Данные, полученные для исследуемых серий отражают свойства ЛС (архивные данные)

## **Заключение:**

От теста «Растворение» возможно отказаться при контроле качества всех серий данного ЛС, включая исследуемую

**Заключение: устанавливаем  
спецификацию**

**От теста «Растворение», как биофармацевтически  
релевантной процедуры, можно отказаться!**

- **Распадаемость является необходимым условием для  
растворения и может использоваться для посерийного  
контроля ЛС**
- **Сравнение результатов теста «Распадаемость» и «Растворение»  
на аппарате для теста «Распадаемость» позволяет сузить нормы  
спецификации до 5 мин (Ph, Eur. / USP: 15 мин)**

**Для всех дозировок ЛС «М» немедленного  
высвобождения были установлены нормы теста  
«Распадаемость»: не более 5 мин**



**PHAST**

quality standard