

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, противозепилептические)**
- **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»

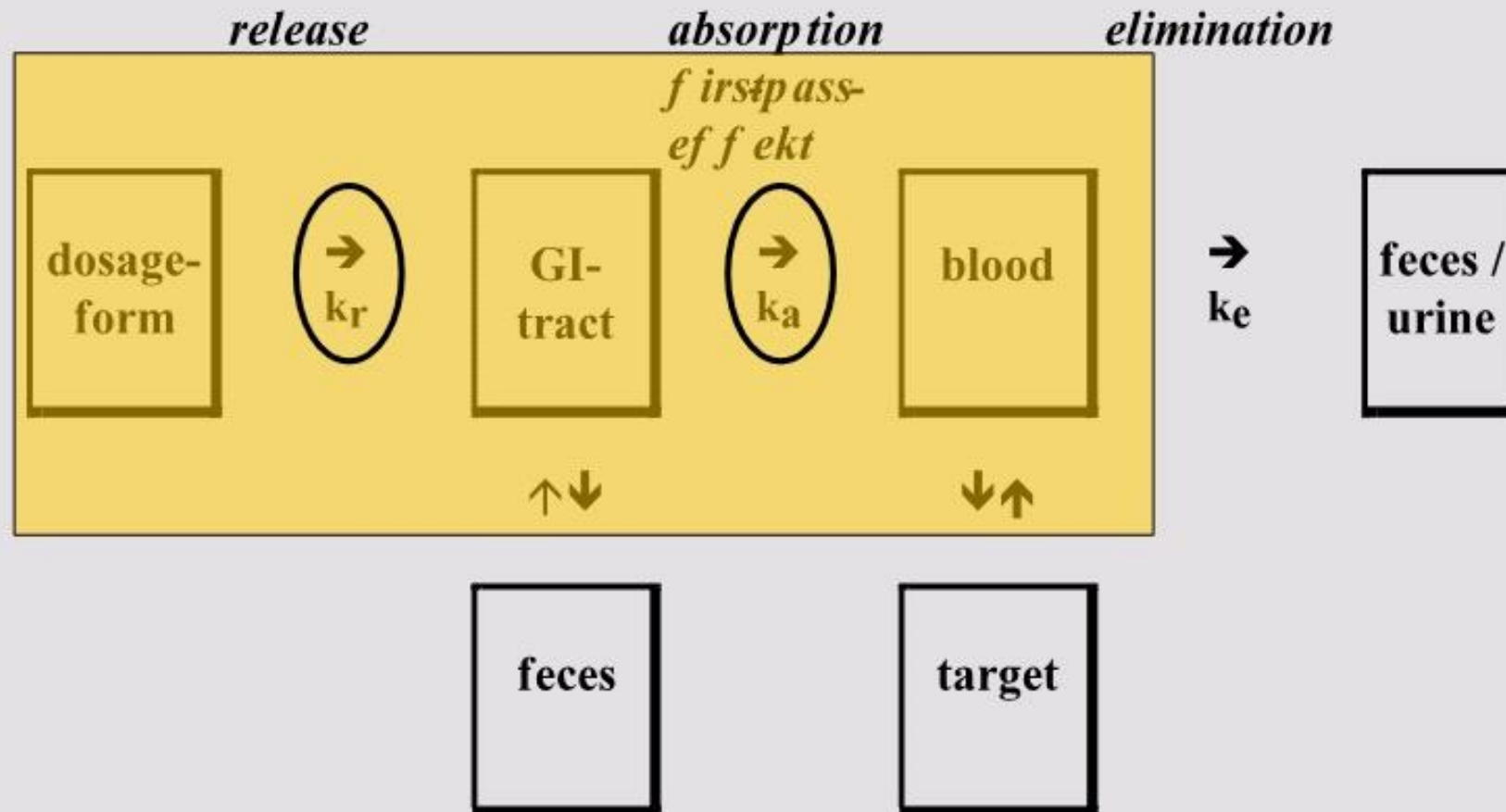
- **предсказание изменений биодоступности, суррогатного параметра терапевтической эффективности и устойчивости как параметра стабильности ЛС**

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 (рН 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 рН 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**

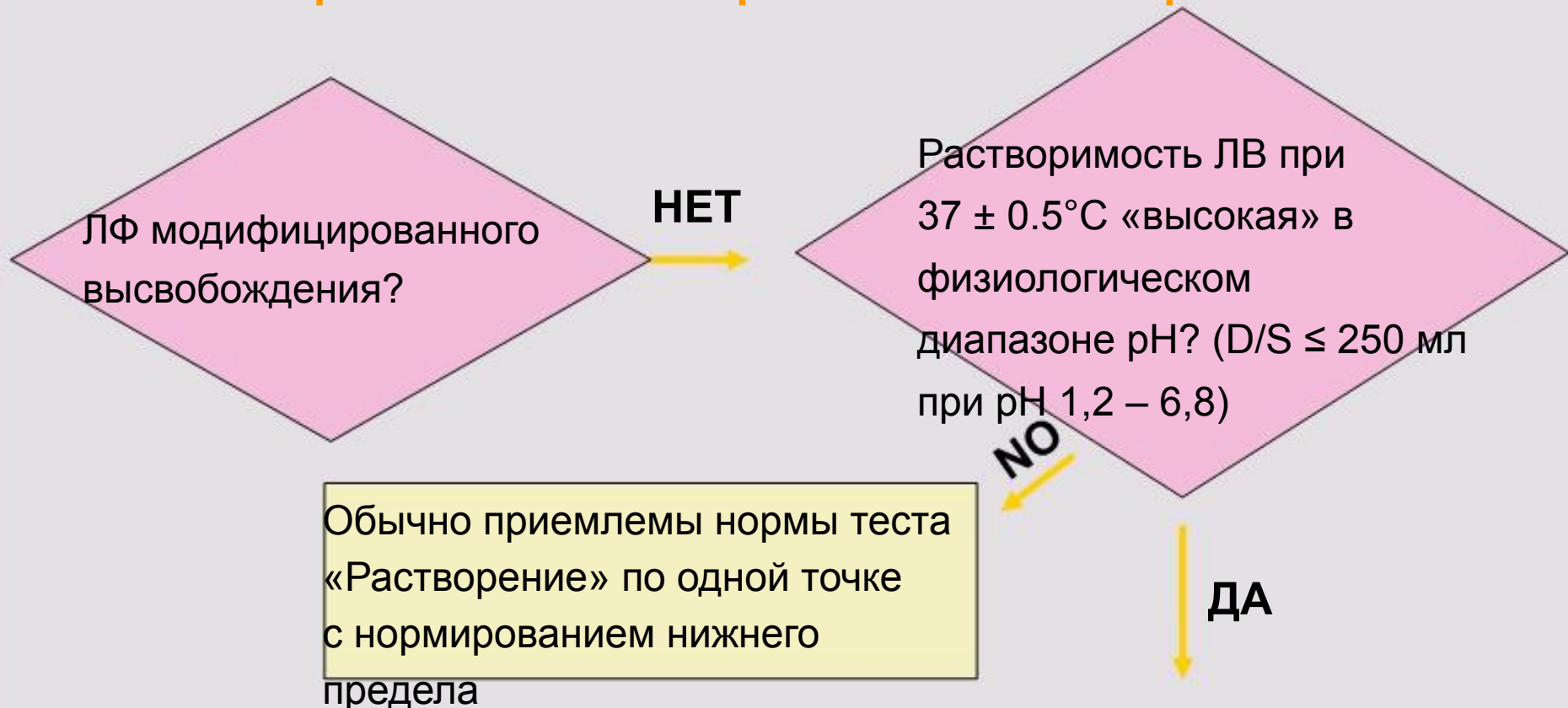
**Аппарат 1 при 100/150 об/мин или Аппарат 2 при 50/75 об/мин
в 900 мл каждой из нижеперечисленных сред:**

- 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**

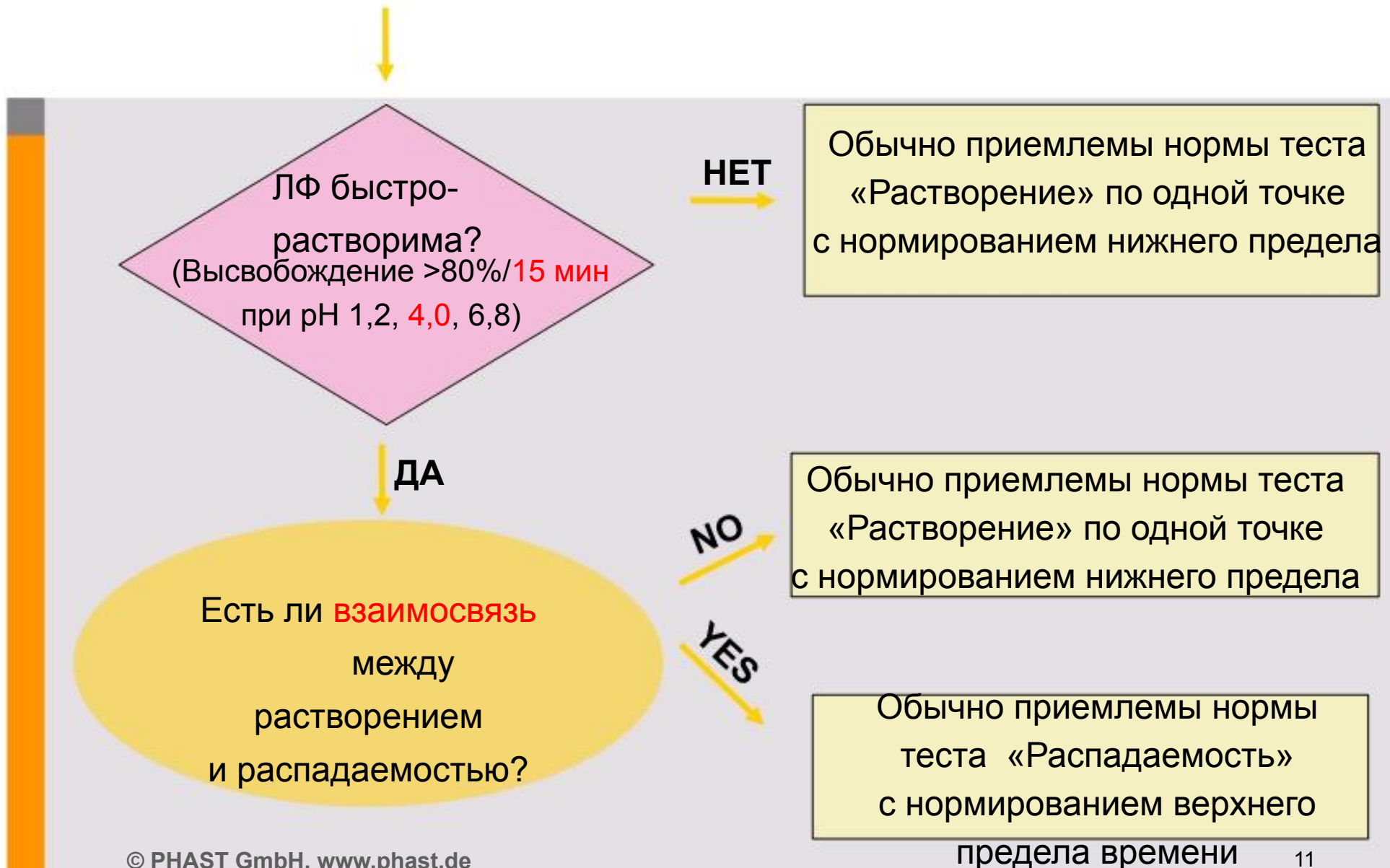
Схема принятия решения # 7:

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

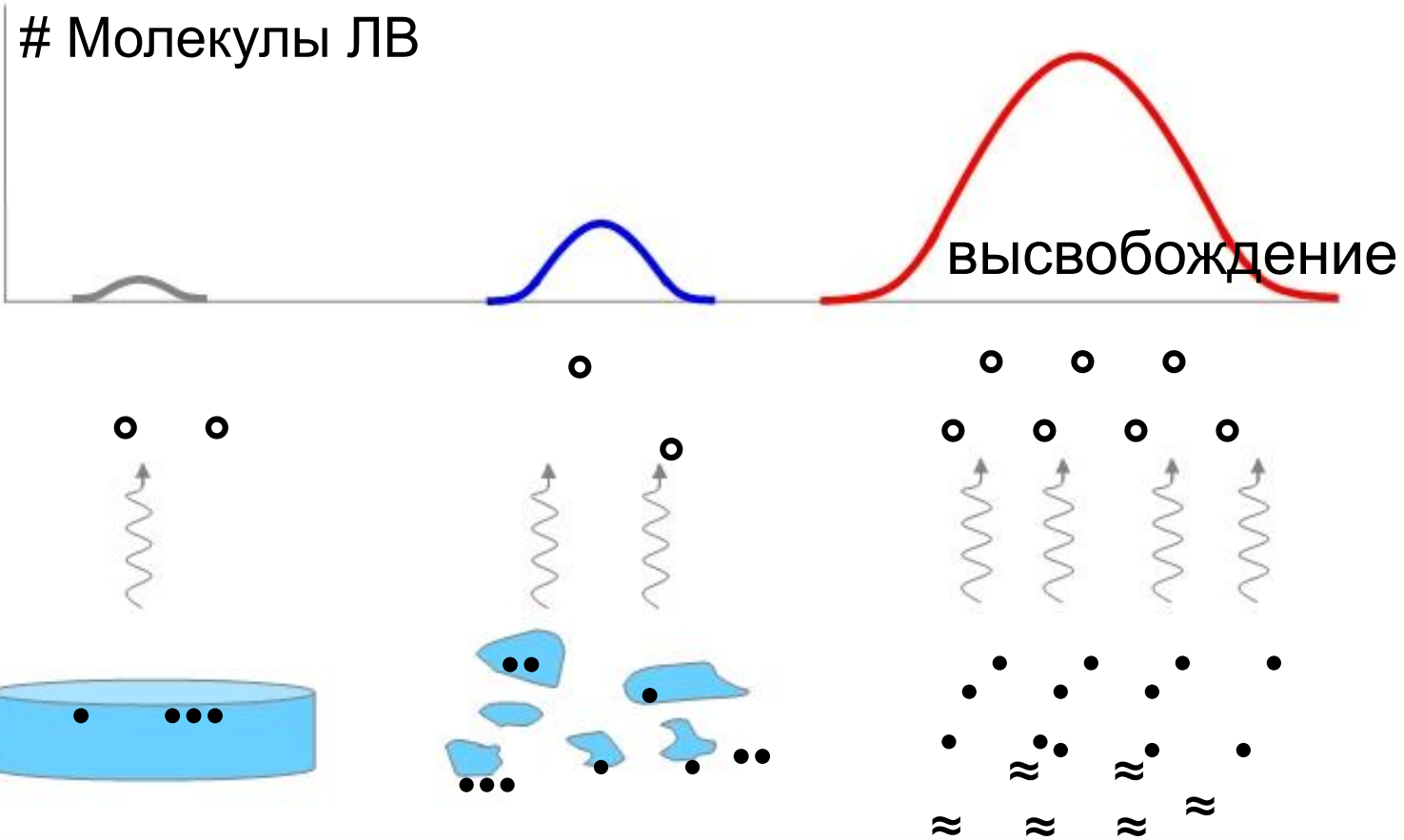
распадаемость – это отдельный этап растворения или его необходимое условие для ЛФ немедленного высвобождения

растворение – это сложный процесс

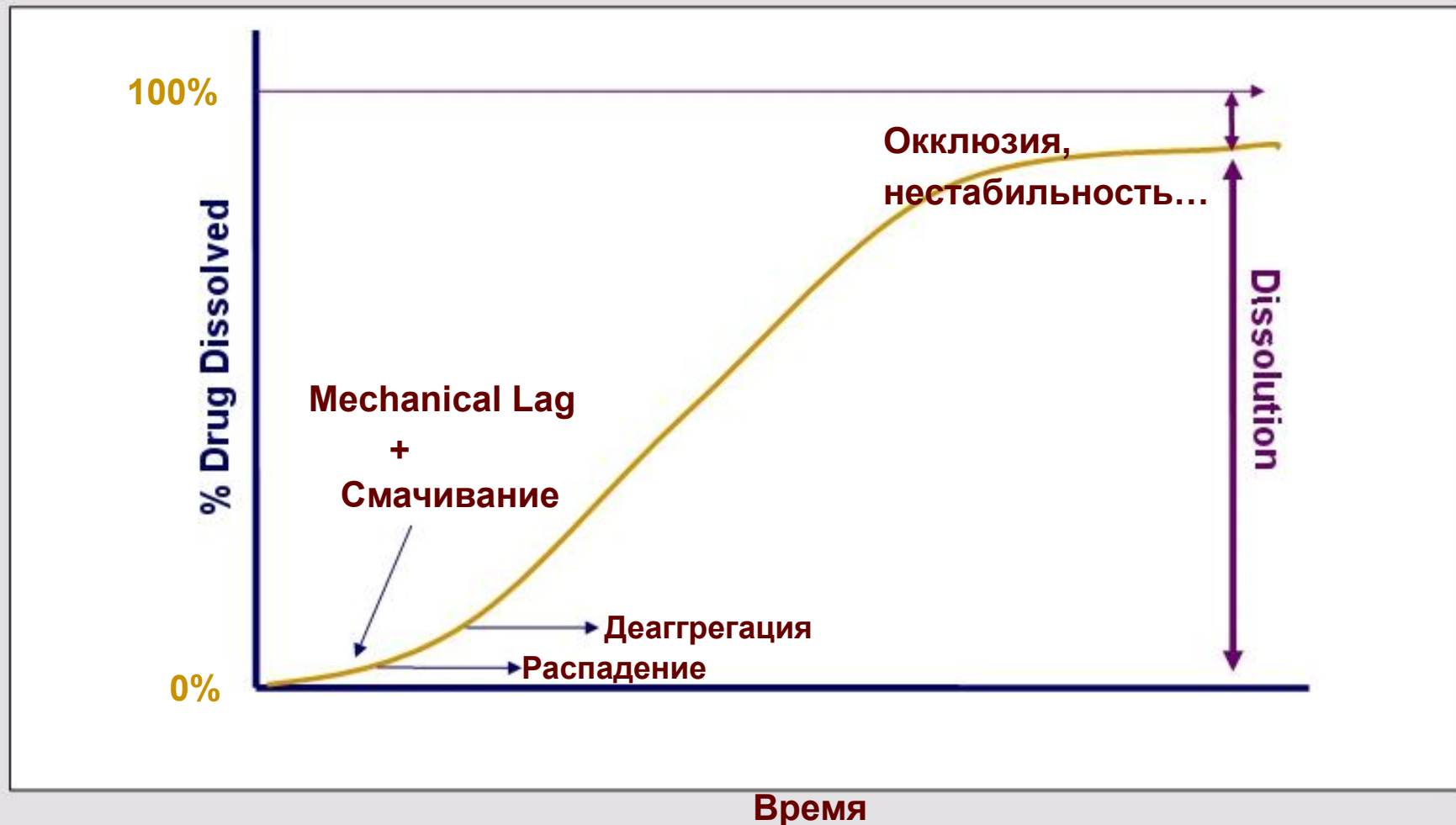
- растворение с поверхности таблетки
- процесс распада и увеличение площади поверхности
- деагрегация и разделение вспомогательных веществ и ЛВ
- растворение частиц ЛВ

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

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_{vitro} = 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

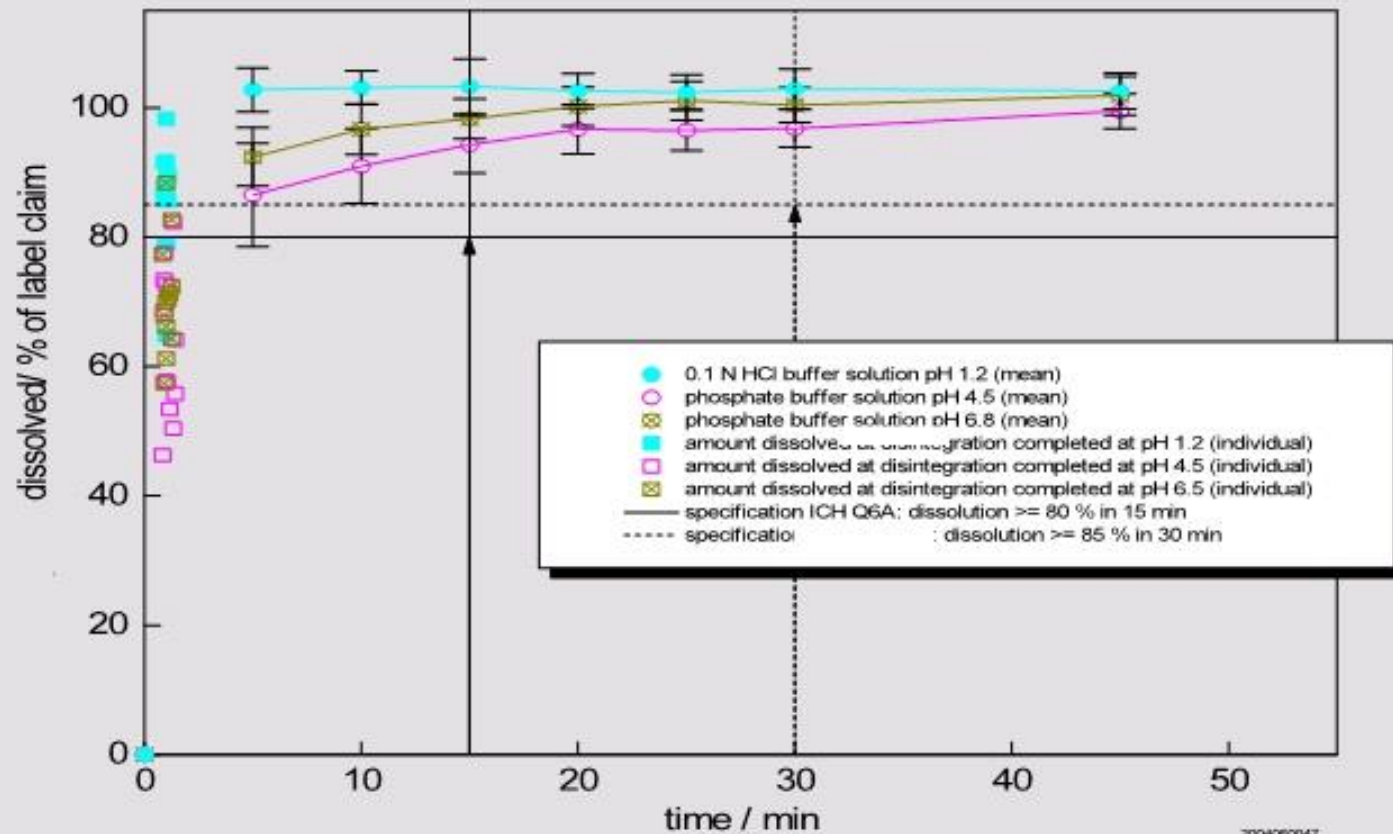
растворение >> 80 % в течение 30 мин и 15 мин

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

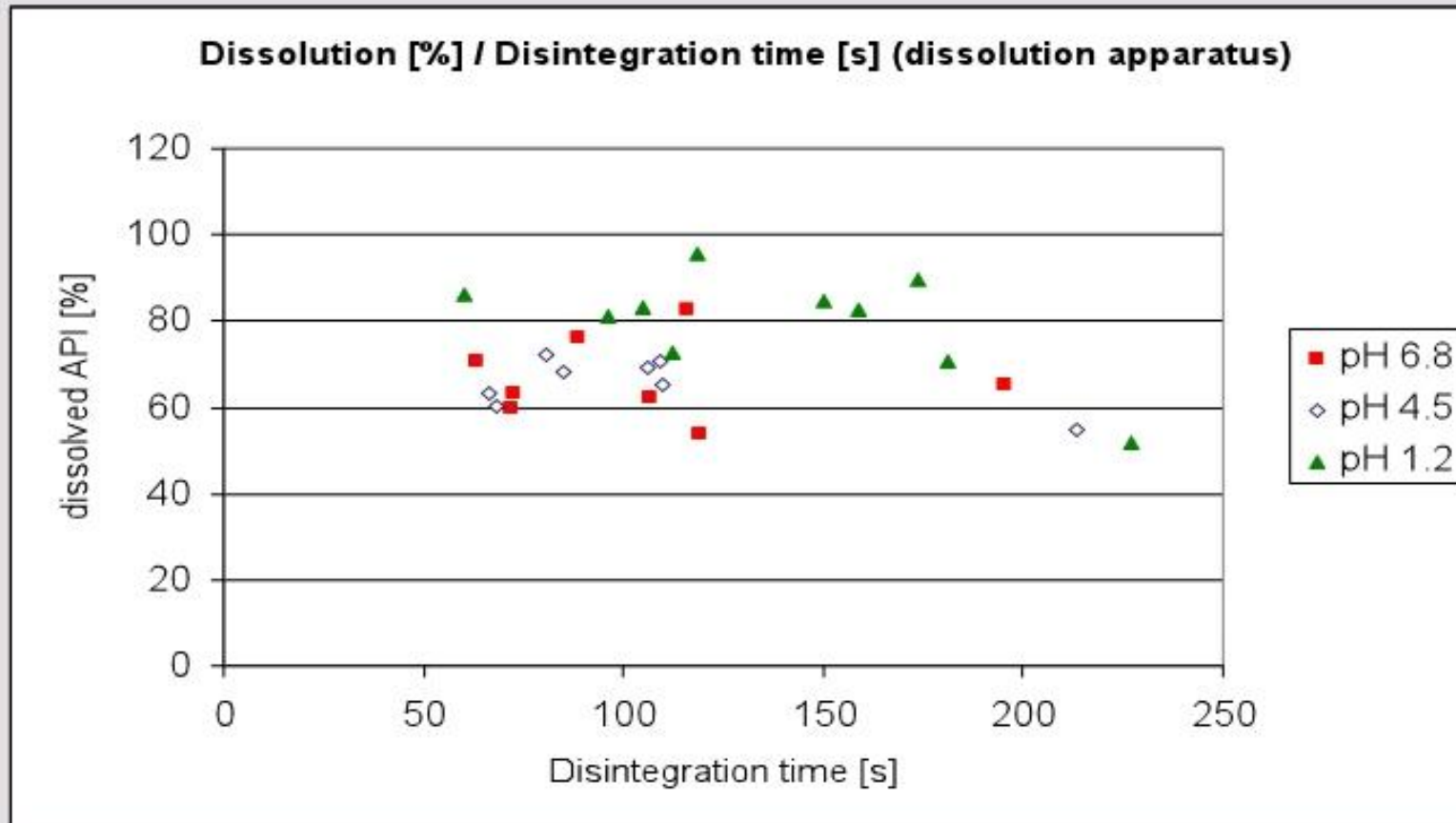
Таблетки на
аппарате
для теста
«Растворение»
pH 1,2

	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

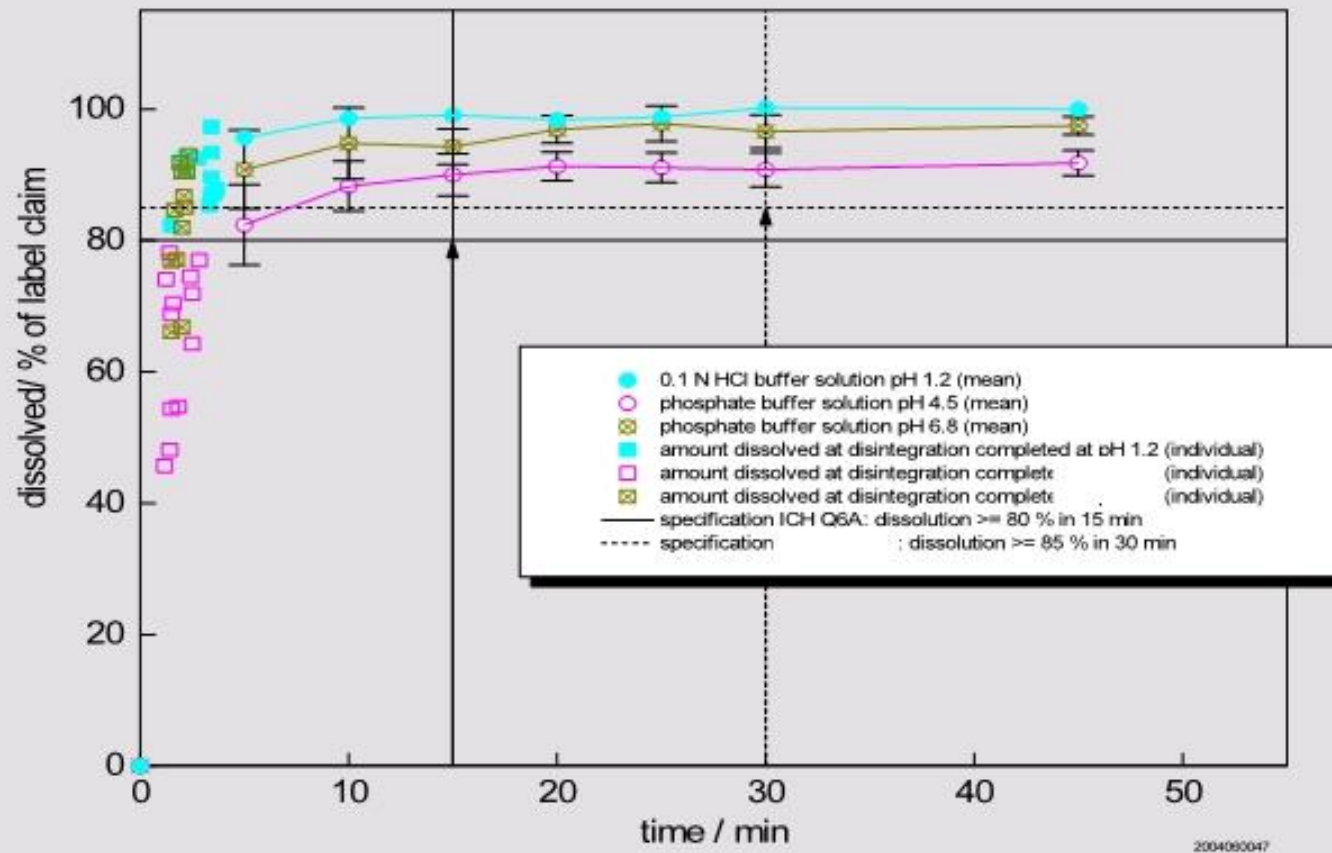
Результаты: тест «Растворение» для ЛС «М» 1,25, таблетки округлой формы



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