



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Регуляторные аспекты теста «Растворение» в Европейском союзе

Конференция по тесту «Растворение», исследованиям
биоэквивалентности и процедуре «биоверификация»

6-7 октября 2011 г., Москва, Россия

Evangelos Kotzagiorgis
Quality of Medicines Sector
EMA

Evangelos.Kotzagiorgis@ema.europa.eu





План лекции

- ***Общие положения***
- ***Руководство***
- ***Примеры***
- ***Заключение***





Общие положения

□ Что такое «Растворение»?

Физический смысл: “процесс перехода твердого вещества в раствор”

Биофармацевтический смысл: “Количество действующего вещества в твердой дозированной ЛФ, которое растворяется в единицу времени при стандартизованных условиях на границе «твердое тело-жидкость», температуре и составе среды



Общие положения

□ Почему важно проводить тест «Растворение»?

Note For Guidance On Development Pharmaceuticals
(CPMP/QWP/155/96)

Кол-во ЛВ, высвободившееся в условиях *in vitro* предназначено для оценки поведения ЛС *in vivo*.

...определение характеристик ЛС по показателю «Растворение» должны рутинно



Общие положения

□ Почему важно проводить тест «Растворение»?

- Обеспечивает надлежащий контроль за процессом – повышает качество ЛС, что обеспечивает повышение его эффективности и безопасности.
- Уменьшает время и ресурсы на разработку ЛС – меньше исследований *in vivo*: биовейвер, основанный на IVIVC или БКС.



Общие положения

- Почему важно проводить тест «Растворение»?
 - Помогает понять механизм высвобождения для ЛС с модифицированным высвобождением
 - Определяет стабильность характеристик высвобождения ЛС
 - Является физическим тестом, который помогает оценить изменения ЛС



Общие положения

- **Тест «Растворение» во время разработки**
 - Для понимания механизма высвобождения ЛФ с модифицированным высвобождением
 - Для валидации производственного процесса
 - В дополнение к исследованиям биодоступности, в качестве альтернативы исследованиям биоэквивалентности



Общие положения

□ Тест «Растворение» и действующее вещество

- Истинное растворения (Ph.Eur. 2.9.29)
- Кажущееся растворение (Ph.Eur. 2.9.43)

□ Тест «Растворение» и IVIVC

- Дискриминирующий метод
- Установление корреляции *In Vitro* – *In Vivo*



Общие положения

□ Тест «Растворение» и биоэквивалентность

□ Чтобы в некоторых случаях показать сходство между разными ЛФ одного и того же ЛС и препарата сравнения (процедура «биоверификация» для изменения ЛФ во время разработки ЛС и воспроизведенных ЛС)

□ Для установления посерийной

9
однородности ЛС для выбора пригодной



Общие положения

Тест «Растворение» и контроль качества

- Чтобы получить информацию о сериях исследуемого и референтного препарата для исследований БД/БЭ и КИ для подтверждения норм спецификаций контроля качества.
- Определяет стабильность характеристик высвобождения ЛС.
- В контроле качества для подтверждения однородности производственного процесса –



Общие положения

- **Тест «Растворение» и качество через разработку (QbD)**
 - Отражает клиническое действие ЛС.
 - Позволяет понять, какие критические параметры влияют на растворение
 - Критические показатели качества
 - Критические параметры производства
 - Как средство при разработке ЛС
 - Более устойчивый процесс
 - Посредством контроля ключевых параметров достигается необходимый профиль высвобождения



План лекции

- **Общие положения**
- **Нормативная документация**
- **Примеры**
- **Заключение**





Рекомендации Европейской Фармакопеи(5.17.1)

- аппарат для теста «Растворение»
- среда растворения (состав, объем и температура)
- скорость вращения мешалки или скорость потока
- время, способ и объем отбираемых проб, либо условия для непрерывного мониторинга
- метод количественного определения
- нормы



Европейская Фармакопея

□ **Аппарат для теста «Растворение»** (*Ph.Eur.*)

- Вращающаяся корзинка
- Лопастная мешалка
- Качающийся барабан
- Проточная ячейка
- Лопасть над диском
- Cell method
- ¹⁴ □ Вращающийся цилиндр



Рекомендации Европейской Фармакопеи(5.17.1)

□ Среда растворения

- **условия предельного разбавления:** объем среды растворения должен превышать объем, необходимый для получения насыщенного раствора в 3-10 раз.
- обычно **водные** среды растворения.
- **pH** среды растворения обычно **от 1 до 8**.
- может содержать **ферменты, ПАВ** (или другие органические и неорганические вещества)
- **деаэрация** среды для удаления растворенных газов (особенно для проточной ячейки)



Рекомендации Европейской Фармакопеи(5.17.1)

□ **Скорость вращения мешалки или скорость потока**

- обычно от 50 до 100 об/мин
- не должна превышать 150 об/мин
- для проточной ячейки скорость потока обычно составляет 4 - 50 мл/мин



Рекомендации Европейской Фармакопеи(5.17.1)

□ **Нормы**

Нормы спецификации приводятся как **количество (Q) ЛВ, высвободившегося** в течение **установленного времени**, в **процентах** от содержания, **заявленного на этикетке.**



Нормы

- ✓ **Q=75-80% (обычно не более 80%, т.к. надо сделать допущения для норм количественного определения и однородности дозирования).**
- ✓ **Должны быть установлены на основании данных, полученных в испытании по показателю «профиль растворения».**
- ✓ **Необходимо соотнести с уже существующими данными (по сериям для клинических исследований). Серии с приемлемыми результатами в данном испытании также должны удовлетворять нормам.**



European Pharmacopoeia

Other dosage forms

2.9.4. Испытание «Растворение» для трансдермальных ЛФ

- Лопасть над диском
- Метод ячейки
- Вращающийся цилиндр

2.9.42. Испытание «Растворение» для липофильных твердых дозированных ЛФ (Особых): проточная ячейка



Нормативная документация

Разработка методики теста «Растворение»

- **Достаточная дискриминирующая способность** между сериями ЛС с точки зрения критических параметров производства, влияющих на БД
- Подтверждение **посерийной однородности** серий ЛС для КИ, исследований БД и рутинных производственных серий
- Определение **стабильности характеристик высвобождения ЛС.**



Нормативная документация

Общие требования к тесту «Растворение»

“...в зависимости от ЛФ такие параметры как **растворение**...должны рассматриваться на стадии **разработки ЛС.**”

“Разработка исследований должна быть направлена на **установление... характера высвобождения...**”

“Процесс высвобождения... обычно представлен **распадаемостью и растворением...**”

Note For Guidance On Development Pharmaceuticals

21

(CPMP/QWP/155/96)



Нормативная документация

Разработка методики теста «Растворение»

выбор методики теста «Растворение»... должен учитывать результаты исследований *in vivo* ... и по возможности должен состоять из исследования, коррелирующего высвобождение *in vitro* с результатами *in vivo* для установления достоверных норм (критериев приемлемости испытания *in vitro*”

NfG on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)



Нормативная документация

Разработка методики теста «Растворение»

Данные изменения [от первоначального состава до последующих изменений] могут влиять на свойства ЛС. Поэтому рекомендуется, чтобы **разработанная методика теста «Растворение» *in vitro* была способна выявлять изменения, которые могут влиять на эффективность и безопасность ЛС**

Note For Guidance On Quality of modified release

23

products-section I (CPMP/QWP/604/96)



Нормативная документация

дискриминирующая способность

Дискриминирующая способность теста «Растворение» для рутинного контроля качества может быть установлена путем сравнения данных *in vitro* и данных БД разных ЛФ.

*При установлении IVIVC тест «Растворение» может быть использован для оценки поведения ЛС *in vivo*, при отсутствии IVIVC он может быть использован только как метод контроля качества.*

**Note For Guidance On Quality of modified release products-section I
(CPMP/QWP/604/96)**



Нормативная документация

Сравнение профилей растворения

В большинстве случаев для установления сходства профили растворения необходимо сравнивать. Это можно сделать методами моделей или модель-независимыми методами. Очень часто это расчет f_2



Нормативная документация

Разработка спецификаций

“Спецификация критических показателей качества ЛС, таких как **растворение, должна устанавливаться на **серии ЛС, для которой подтверждена БЭ.**”**

“Если иное не обосновано, спецификации теста «**Растворение**» in vitro, используемые для контроля качества, должны устанавливаться на основании профиля растворения для **серии ЛС, биоэквивалентной** препарату сравнения.”



Нормативная документация

Разработка спецификаций

“... установление IVIVC может ...помочь в разработке спецификации и применяться для упрощения принятия некоторых регуляторных решений...”

Note For Guidance On Quality of modified release products-section I (CPMP/QWP/604/96)

“Четкая корреляция в последующем может сделать необязательным проведение исследований биоэквивалентности в случае изменения состава ЛС или процесса его производства.”

**ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development
EMA/CPMP/167068/2004-ICH**



Нормативная документация

Разработка спецификаций

“В случае установления **четкой корреляции** между характером высвобождения *in vitro* и параметрами биодоступности *in vivo*, *in vitro* тест может **косвенно давать прогноз *in vivo* поведения**, подтверждая биологическую эквивалентность серий при рутинном анализе”.



Нормативная документация

Разработка спецификаций

ЛФ немедленного высвобождения

Обычно как минимум 80% ЛВ высвобождается за установленное время, чаще всего это 45 мин или менее ($Q=75\%$).

Обычно достаточно анализа в одной временной точке, однако может потребоваться введение дополнительных точек для подтверждения. Что процесс растворения проходит нормально.

European Pharmacopoeia (2.9.3 & 5.17.1)



Нормативная документация

Разработка спецификаций

Пролонгированные ЛФ

Обычно пробы отбирают в 3 и более временных точках (Ph.Eur. 2.9.3 & 5.17.1):

1. 1 точка – предупреждение преждевременного высвобождения ЛВ («dose dumping»). Обычно за это время высвобождается около 20-30%.
2. 2 точка – определяет профиль растворения – обычно соответствует высвобождению 50% номинального количества ЛВ.
3. Последняя точка подтверждает полное высвобождение, что обычно должно соответствовать более, чем 80% высвобождения.



Нормативная документация

Разработка спецификаций

Пролонгированные ЛФ

Приемлемые границы (верхняя и нижняя граница процента высвобождения) определяются для каждой точки и могут быть определены различными способами: **зависимыми** или нет от установления **IVIVC**.

В любом случае границы должны быть **клинически обоснованными**.

Note For Guidance On Quality of modified release products-section I (CPMP/QWP/604/96)



Нормативная документация

Разработка спецификаций

ЛФ с отложенным высвобождением (Ph.Eur. 2.9.3 & 5.17.1):

Различный в зависимости от ЛФ (частичное или полное высвобождение при тесте в различных средах с разным значением pH)

Кишечнорастворимые ЛФ: не менее 2 точек в 2 тестах или 2 разные спецификации в параллельных тестах

1. Верхняя граница нормы (спустя 1 или 2 ч в кислой среде)
2. Обычно не менее 80 спустя заданный период времени в соответствующем буферном растворе (желательно pH 6,8)



Нормативная документация

Разработка спецификаций

ЛФ с отложенным высвобождением

Одна единица ЛС для нераспадающихся ЛФ и несколько – для распадающихся

Нормы устанавливают на серии ЛС, на которой проводили исследования БЭ с пригодным поведением *in vivo*.

Испытание ЕФ для кишечнорастворимых ЛС непригодно для распадающихся ЛФ с несколькими единицами ЛС. Для таких ЛС испытания на проверку устойчивости в желудке и растворение должны проводиться на одной системе.



План лекции

- ***Общие положения***
- ***Руководство***
- ***Примеры***
- ***Заключение***





Пример (1)

Сублингвальные таблетки – дозировка ЛС хорошо растворима в воде

- **быстро распадающиеся** сублингвальные таблетки
- **быстрое растворение ЛВ в физиологическом диапазоне pH,**
- Установление **дискриминирующего** теста, применяемого для контроля качества, является сложным.
- **невозможно** установить корреляцию *in vitro* – *in vivo* в связи с быстрым высвобождением ЛВ из



Пример (1)

Сублингвальные таблетки – дозировка ЛС хорошо растворима в воде

Note For Guidance On Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)

“Тест «Растворение» необходимо проводить на стадии **разработки** ЛС и исследований стабильности, **если** данная методика в дальнейшем будет использоваться для **рутинного** контроля качества.”

“По результатам таких исследований [определение характеристик растворения на стадии разработки] может приниматься решение о



Пример (1)

Сублингвальные таблетки – дозировка ЛС хорошо растворима в воде

Все серии ЛС для КИ соответствуют нормам спецификации по тесту «**распадаемость**» (<10 с) и имеют **сходные профили растворения**.

Было установлено, что **внешний вид** является **более чувствительным показателем**, чем растворение или распадаемость.

В НД показатель «**Растворение**» не был

введен. **Контроль внешнего вида и**

распадаемости был признан **достаточным**

для оценки характеристик ЛС.



Пример (2)

~~капсулы с пролонгированным высвобождением –
диффузионные матричные системы гранул
ЛВ практически нерастворимо в воде~~

Применение: один раз в день

Среда растворения: Вода pH 4,5, 0,005% ГПМЦ,
натрия лаурилсульфат 0,1%

Временные точки: 0,5 ч, 1,5 ч и 24 ч.

Профили эквивалентны при pH 2,0 и pH 6,0.

³⁸ Нечеткое описание методики теста «Растворение» и



Пример (2)

капсулы с пролонгированным высвобождением –
матриксная система - гранулы

Обычно 3 или более временных точек. (Ph.Eur 5.17.1)

1. Чтобы убедиться, что нет преждевременного высвобождения дозы.
2. Чтобы установить профиль (кривую) растворения.
3. Чтобы убедиться, что высвобождение полное (> 80%).

“выбор теста «Растворение»... должен быть обоснован. Это необходимо учитывать при



Пример (2)

капсулы с пролонгированным высвобождением –
матриксная система - гранулы

Вторая временная точка 1,5 ч не отражает среднего времени высвобождения в течение 24 ч, которое обеспечивает форму профиля растворения

Комбинация **двух методик теста «Растворение»**: одна для **начальной части** профиля высвобождения, другая – для **оставшихся 24 ч**.



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

ЛФ: таблетки немедленного высвобождения 200 мг и суспензия для внутреннего применения 50 мг/5 мл.

Дополнительные дозировки: таблетки 400, 100 и 50 мг.

Гидрофильная матриксная система ГПМЦ.

Соотношение вспомогательных веществ одинаково для всех дозировок.

Методика теста «Растворение»

(⁴вращающаяся корзина, 75 об/мин, 2%

натрия лаурилсульфат, pH 6,8)



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? Не обеспечиваются условия предельного разведения выбранная методика теста «Растворение» (рН 6,8 и 2 % натрия лаурилсульфата) для дозировки 400 мг должна быть обоснована.

На основании типичного времени транзита ЛС в ЖКТ, пролонгированные таблетки будут большую часть времени находиться в кишечнике, таким образом выбирают среду растворения с высоким значением рН (6.8) для отражения преобладающих условий ЖКТ.



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? Не обеспечиваются условия предельного разведения

выбранная методика теста «Растворение» (рН 6,8 и 2 % натрия

лаурилсульфата) для дозировки 400 мг **должна быть обоснована.**
Первоначальное содержание натрия лаурилсульфата 6%. Условия предельного

разведения (ЕФ 5.17.1.) ~ четырехкратный объем среды, необходимый для

получения насыщенного раствора.

Для того, чтобы контроль качества ЛС по показателю «Растворение» был более

«биорелевантным», содержание натрия лаурилсульфата было снижено до 2

%. Полное высвобождение: 58 % от насыщенного раствора **не соответствует**

классическому определению "условий предельного разведения". Однако

данная методика была признана более биорелевантной.



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? Не обеспечиваются условия предельного разведения

выбранная методика теста «Растворение» (рН 6,8 и 2 % натрия лаурилсульфата) для дозировки 400 мг **должна быть обоснована.**

Одна среда растворения. Важно подтвердить, что растворение в кислой среде НЕ приводит к преждевременному высвобождению дозы.

Это подтверждается сравнением профилей при рН 1 (без натрия лаурилсульфата), рН's 4,5 и 6,8 (2% натрия лаурилсульфата).



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

- ? Состав среды растворения** должен быть обоснован для дозировок 50 и 100 мг, т.к. **натрия лаурилсульфат** может оказать негативное влияние на дискриминирующую способность методики.
- Скорость растворения в кислой среде гораздо медленнее, чем в щелочной.*
- Результаты in vivo соответствуют результатам in vitro.*
- В кислой среде в течение 24 ч высвобождение неполное, что повысило уверенность в выборе среды.*
- Итоговое подтверждение – установление IVIVC**



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? **необходимо показать, что методика** теста «Растворение» **способная выявить различия** между низшими дозировками ЛС.
Потому что

Существенное **снижение скорости растворения** при низких концентрациях натрия лаурилсульфата и значительно меньшая дискриминаторная способность для 50 мг и 100 мг

Данные *in vivo* достоверно отражали выбор данной среды. Было показано, что среда растворения с натрия лаурилсульфатом отражает поведение ЛС *in vivo* для серий ЛФ (с пропорциональным составом) и имеет **положительный**

эффект на дискриминирующую способность методики



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? необходимо показать, что методика теста «Растворение» способная выявить различия между низшими дозировками ЛС.

И потому что

"Для различных дозировок одного и того же ЛС должны использоваться одинаковые ...условия теста «Растворение»

NfG on Quality of Modified Release Products.



Пример (3)

пролонгированные таблетки 400, 100 и 50 мг – II класс БКС

? Ужесточение норм теста «Растворение» на средних временных точках должно применяться для дозировок 50 & 100 мг **в случае отсутствия IVIVC**. Нормы устанавливаются на основании диапазона данных теста «Растворение» только для серий, исследованных на БЭ. **Более широкие границы норм допустимы только при** **Нормы теста «Растворение» для средних временных точек были ужесточены на основании данных теста растворение для серий, исследованных на БЭ**



Пример (4)

LE, пролонгированные капсулы – новый состав!

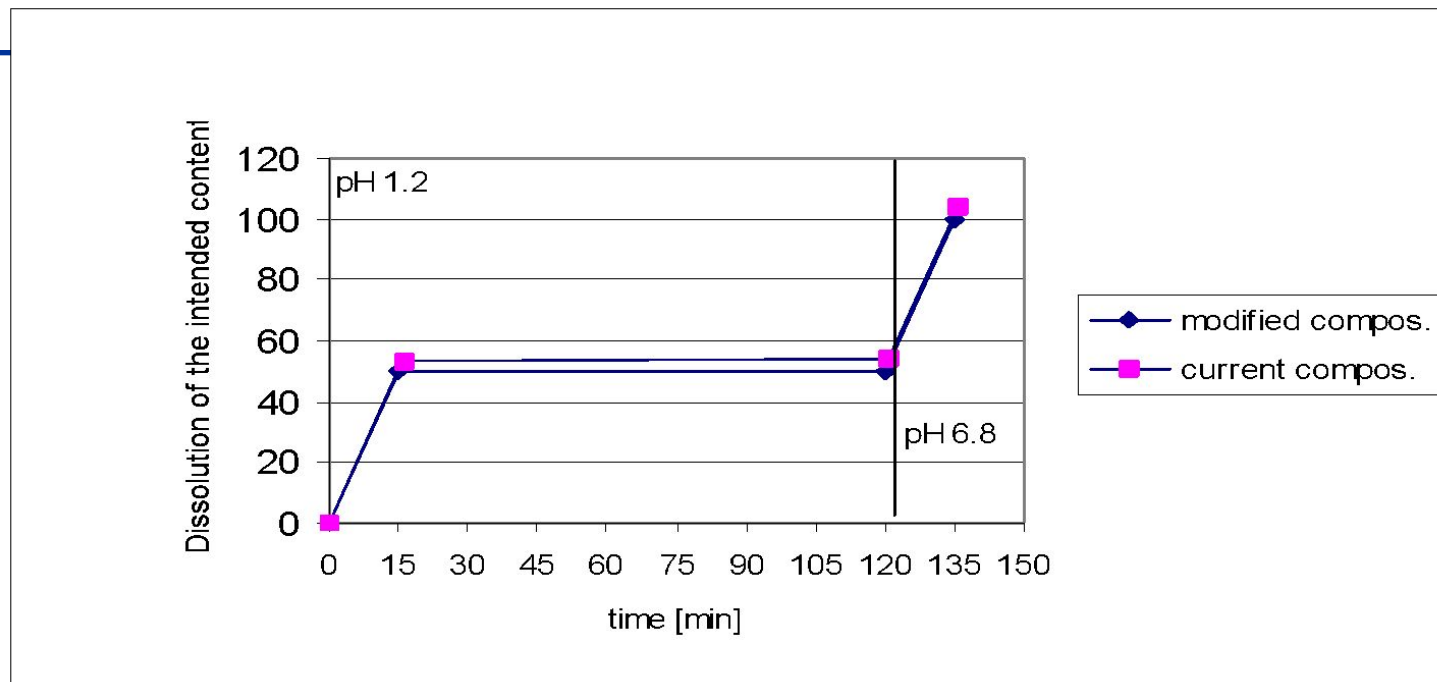
Капсулы наполняют двумя типами пеллет:

- 50 % дозы – немедленного высвобождения
- 50 % - отсроченного высвобождения
- задержка высвобождения на 2 часа обеспечена.



Пример (4)

LE, пролонгированные капсулы – новый состав!



Механизм отсроченного высвобождения – кишечнорастворимая оболочка для второй части дозы. □ Если время нахождения в желудке менее 2 часов, задержка высвобождения также будет менее, чем 2 часа.

Неправильная интерпретация данных растворения!





Пример (5)

Таблетки с немедленным высвобождением, растворимость ЛВ зависит от рН – высокая при низких значениях, снижается при высоких.

Серия ЛВ для исследования биоэквивалентности и 2 более низкие дозировки показали сходные профили растворения при рН 1,2; 2,0; 4,5; 6,8. Как и ожидалось, скорость растворения была **высокой при рН 1,2**, но из-за зависимости растворимости от рН, растворение было **медленным и неполным при рН 6,8**.

Соответствует ли это критериям руководства по проведению процедуры «биоэвейвер» для разных дозировок?

- Один и тот же производитель; ОК
- Линейная фармакокинетика; ОК
- Одинаковый качественный состав; ОК





Пример (5)

Таблетки с немедленным высвобождением, растворимость ЛВ зависит от pH – высокая при низких значениях, снижается при высоких.

- Сходны ли профили растворения в одинаковых условиях (pH 1,2, pH 2,0, pH 4,5, and pH 6,8) ?

Стоит ли использовать ПАВ при pH 4,5 и 6,8 для интенсификации высвобождения?





Пример (5)

Таблетки с немедленным высвобождением, растворимость ЛВ зависит от pH – высокая при низких значениях, снижается при высоких.

Растворение и тестового, и референтного препаратов при pH 4,5 и 6,8 □ следовательно, профили растворения не эквивалентны при pH 4,5/6,8.

Однако, сниженное высвобождение при pH 4,5 и 6,8 – является следствием истинной низкой растворимости ЛВ и не связано с **составом ЛФ**.



Пример (5)

Таблетки с немедленным высвобождением, растворимость ЛВ зависит от pH
– высокая при низких значениях, снижается при высоких.

Для контроля качества выбирают наиболее **подходящую среду растворения**, сходную с условиями растворения **in vivo**

(Выбор среды происходит среди условий, сходных с теми, в которые попадает ЛФ после ее приема, на основе физико-химических характеристик ЛВ. Ph. Eur 5.17.1)

Руководствами по исследованию биоэквивалентности не рекомендуется ни создание условий предельного разведения, ни использование ПАВ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)

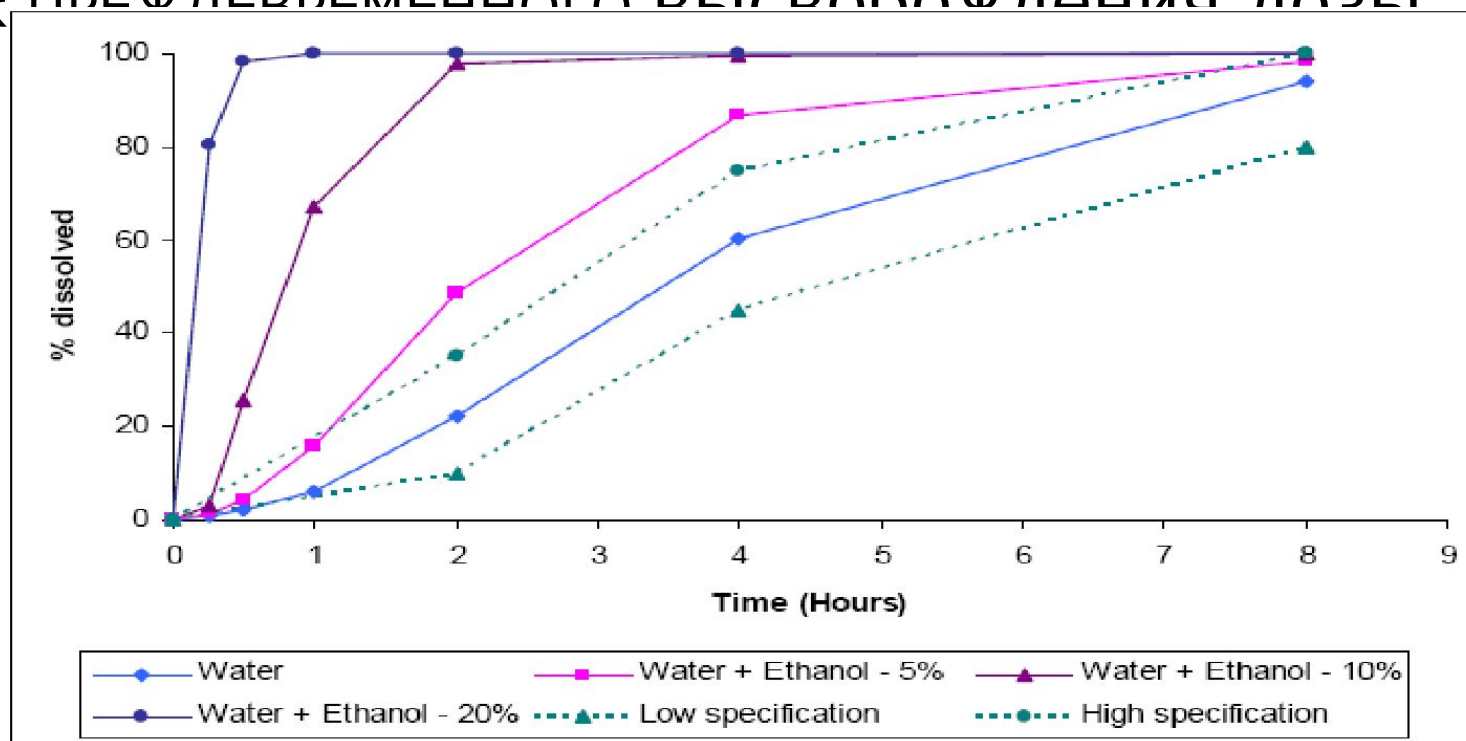
54 **Заключение: процедура «биовер» для**

Пример (6)

влияние алкоголя на ЛС опиоидов с модифицированным высвобождением

Может оказывать неблагоприятное воздействие на характер высвобождения ЛВ из ЛФ для перорального применения.

Риск преждевременного высвобождения дозы





Пример(6)

влияние алкоголя на ЛС опиоидов с модифицированным высвобождением

Все ЛС с модифицированным высвобождением должны проверяться на предмет **несовместимости** с алкогольными напитками

Особенно важно для ЛВ с **узким терапевтическим индексом**.

Качество ЛС : Особая группа ЛС – ЛС для перорального применения, требующие исследование растворения *in vitro* в среде, содержащей алкоголь, в том числе ЛС опиоидов



План лекции

- **Общие положения**
- **Руководство**
- **Примеры**
- **Заключение**





Вопрос:

Существует ли «идеальная» методика теста «Растворение»?



- ✓ **дискриминирующая** методика
 - ✓ Позволяет прогнозировать поведение ЛС *in vivo* (указывать на бioneэквивалентность)
 - ✓ Выявляет изменения в составе ЛФ или производственном процессе
- ✓ Отражает/воспроизводит **физиологические условия** или взаимодействия
- ✓⁵⁸ Может быть использована с целью **контроля качества**



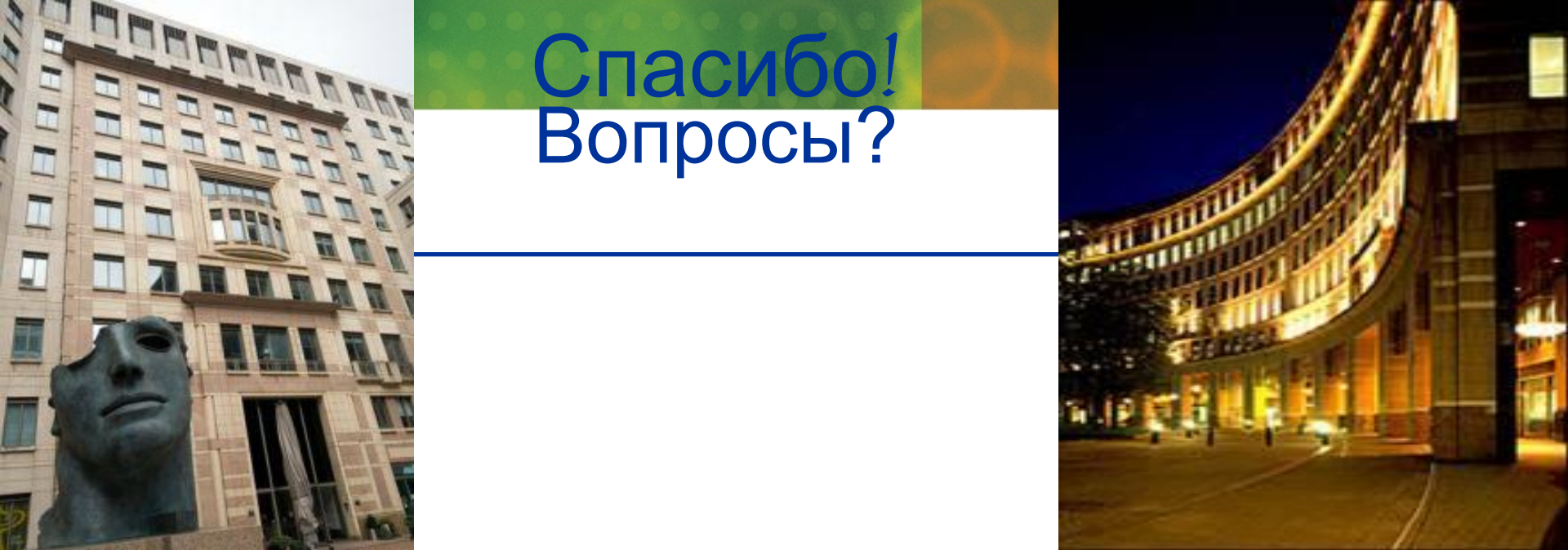
На практике

- ✓ Любая методика должна выявлять различия в составе ЛФ (слишком дискриминирующая)
- ✓ Предпочтительная среда растворения - вода (рН, возможно использовать ПАВ)
- ✓ **Условия предельного разведения** (как минимум в 3-10 раз больший объем, чем требуется для образования насыщенного раствора)
- ✓ **Одна и та же методика** (или сопоставимые) для всех серий/составов



“Совет от регуляторных органов”

- ✓ **Знай свой продукт!**
- ✓ **Тщательные выбор метода и его разработка**
- ✓ **Достаточно детальная информация/четкость информации**
- ✓ **Рациональность- обоснование**



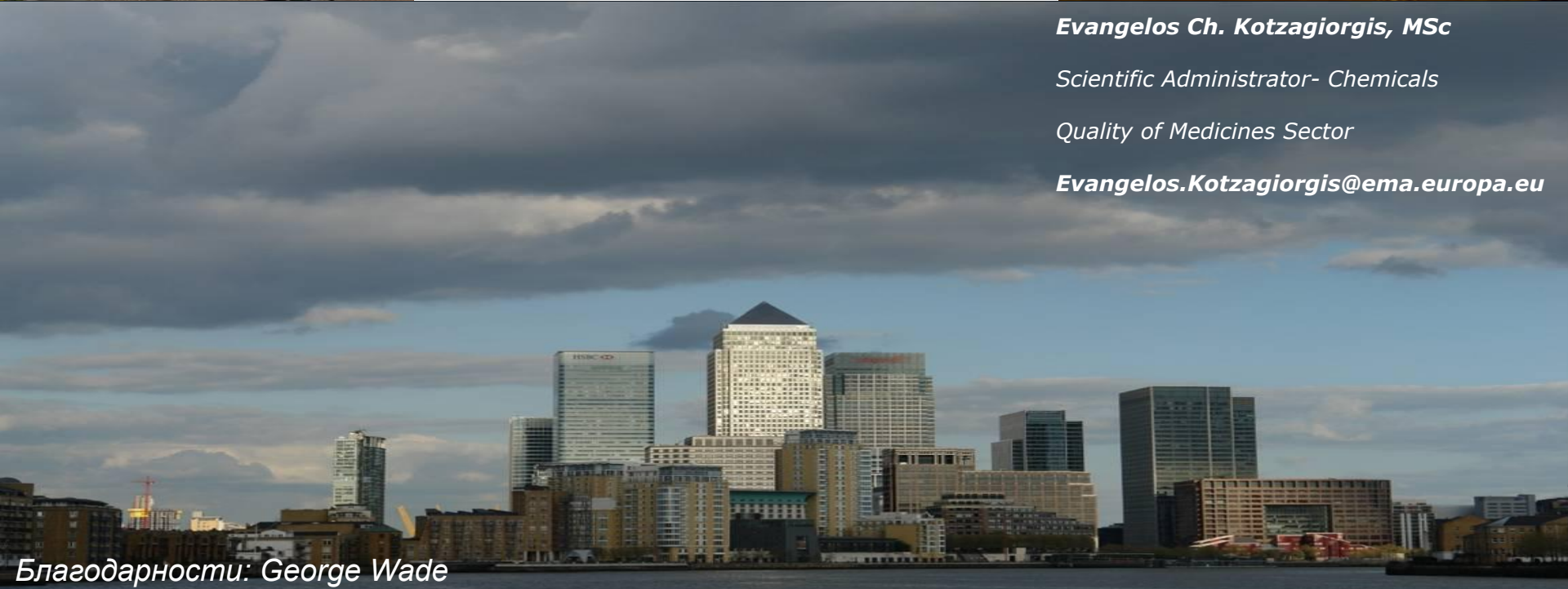
Спасибо!
Вопросы?

Evangelos Ch. Kotzagiorgis, MSc

Scientific Administrator- Chemicals

Quality of Medicines Sector

Evangelos.Kotzagiorgis@ema.europa.eu



Благодарности: George Wade