



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

# Регуляторные аспекты теста «Растворение» в Европейском союзе

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

6-7 октября 2011 г., Москва, Россия

Evangelos Kotzagiorgis  
Quality of Medicines Sector  
EMA

[Evangelos.Kotzagiorgis@ema.europa.eu](mailto: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
- <sup>14</sup> □ 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/CHMP/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 рН,**
- 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.

<sup>38</sup> 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»

(<sup>4</sup>вращающаяся 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!

---

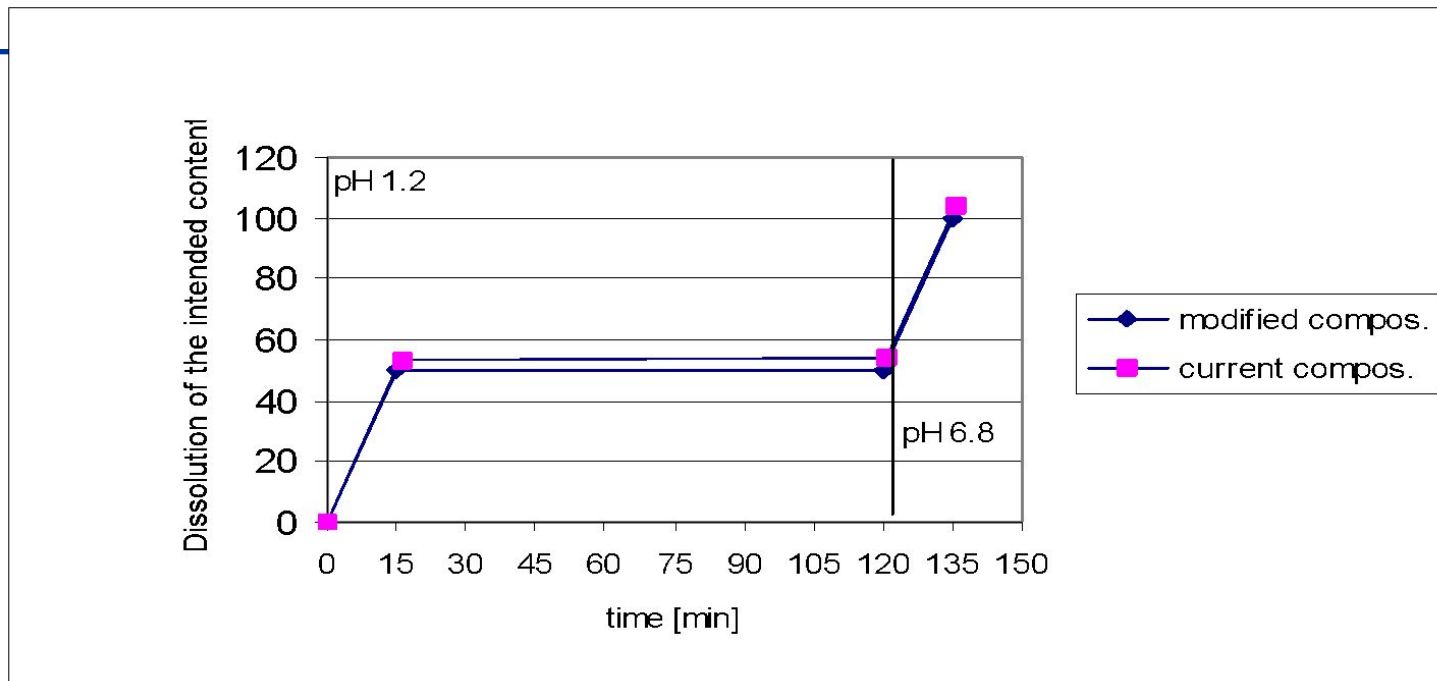
Капсулы наполняют двумя типами пеллет:

- 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 \*\*)

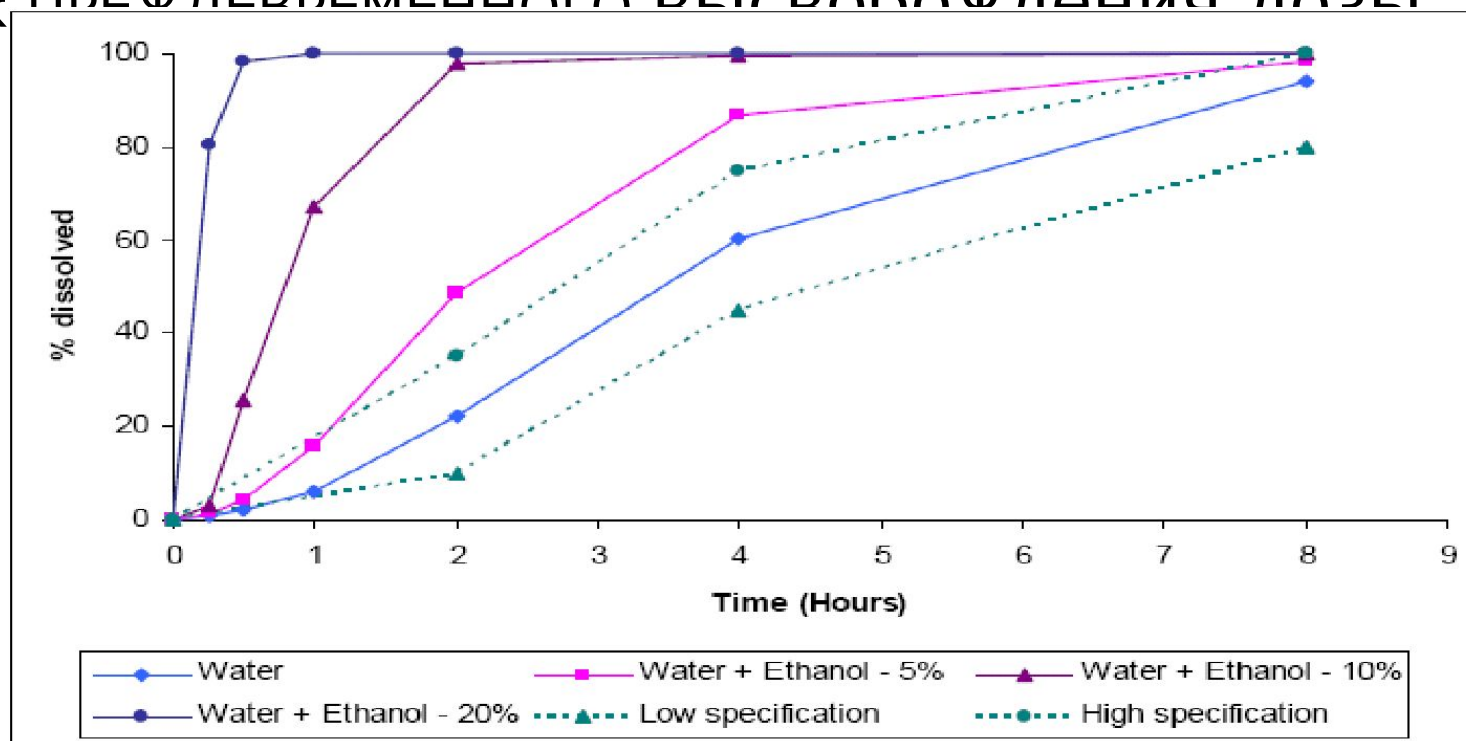
**54** **Заключение: процедура «биовер» для**

## 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 бioneквивалентность)
  - ✓ Выявляет изменения в составе ЛФ или производственном процессе
- ✓ Отражает/воспроизводит **физиологические условия** или взаимодействия
- ✓<sup>58</sup> 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

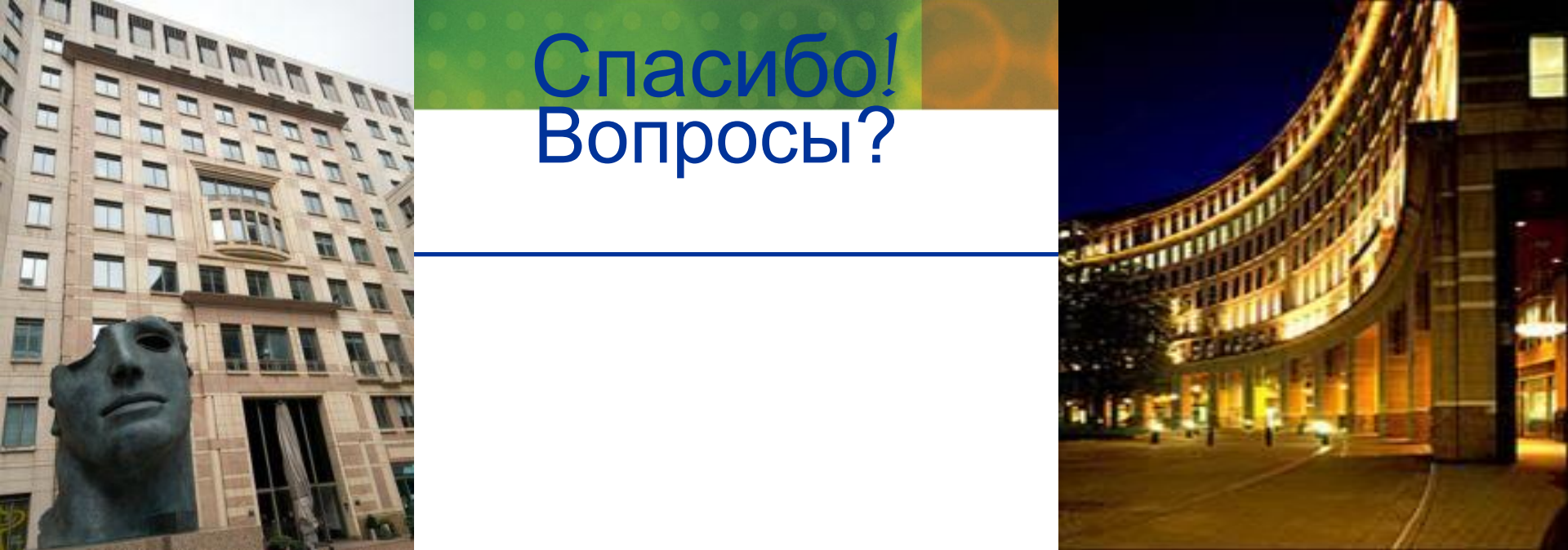




# “Совет от регуляторных органов”

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





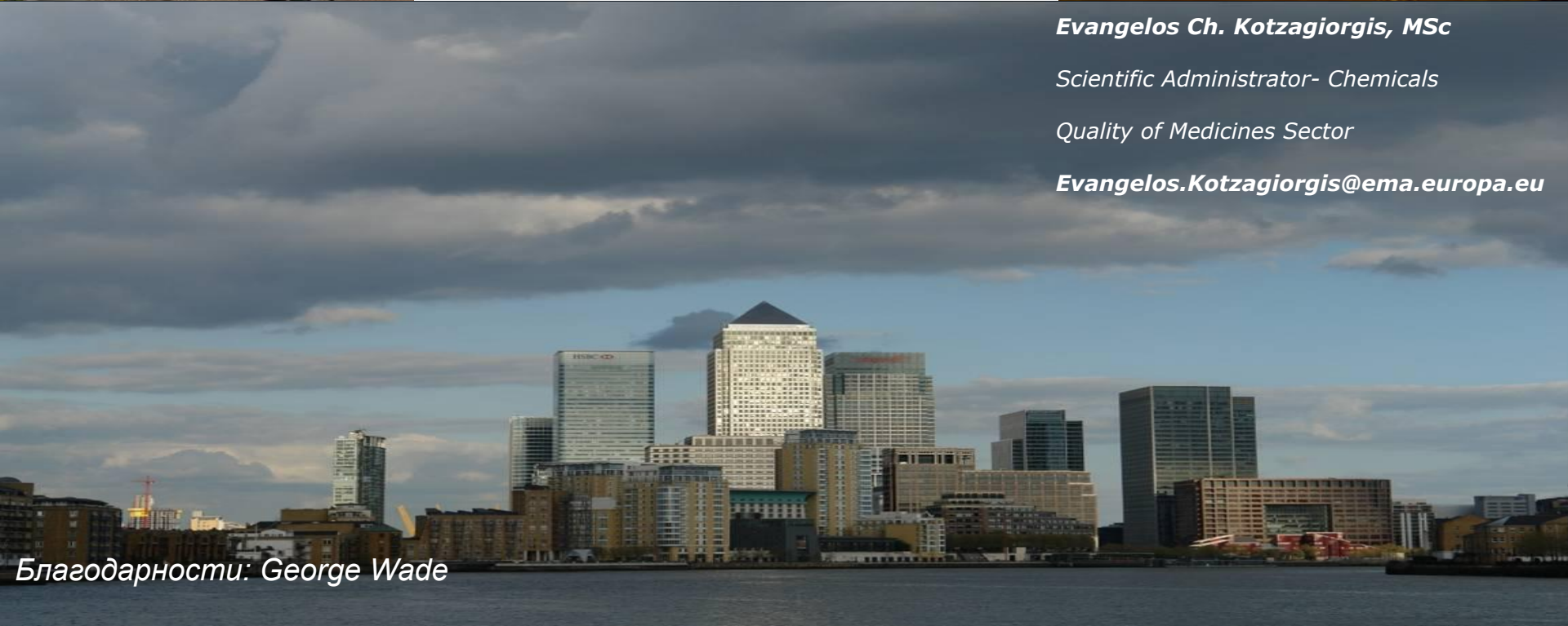
Спасибо!  
Вопросы?

***Evangelos Ch. Kotzagiorgis, MSc***

*Scientific Administrator- Chemicals*

*Quality of Medicines Sector*

***Evangelos.Kotzagiorgis@ema.europa.eu***



*Благодарности: George Wade*