

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ТРЕБОВАНИЯ
к качеству лекарственных препаратов с модифицированным
высвобождением для приема внутрь

I. Введение

1. Общие положения

Настоящий документ устанавливает требования к качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь.

Требования распространяются на лекарственные формы, в которых определенным образом осуществлено изменение (модификация) скорости и/или места высвобождения действующего(их) вещества(в) в сравнении с лекарственными формами со стандартным высвобождением. Такая модификация может проводиться в нескольких целях, например, для продления терапевтической активности лекарственного препарата, уменьшения токсического действия, защиты действующего вещества от деградации вследствие низкого значения pH, высвобождения действующего вещества из лекарственной формы в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта для оказания местного действия или в определенные временные точки.

Документ охватывает различные части регистрационного досье, связанные с качеством лекарственного препарата, и его следует рассматривать вместе с соответствующими нормативными документами Союза, относящимися к клиническим аспектам.

Настоящий документ обязателен для применения юридическими лицами, подающими заявление на государственную регистрацию лекарственного препарата в ЕАЭС, при проведении экспертизы регистрационных досье, а также для разработчиков лекарственных препаратов. Требования применяют при планировании и проведении научных исследований по фармацевтической разработке, а также при составлении регистрационных досье.

Введение в действие настоящего документа не влечет за собой новых требований к уже присутствующим на рынке ЕАЭС зарегистрированным лекарственным препаратам.

2. Термины и определения

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

«биосерия» (biobatch) – серия, используемая в клиническом исследовании биодоступности/биоэквивалентности или клиническом исследовании эффективности. Размер биосерии соответствует по меньшей мере размеру опытно-промышленной серии, то есть для твердых лекарственных форм для приема внутрь не менее 10 % от размера серии при полномасштабном производстве или 100 000 единицам лекарственной формы (в зависимости от того, что больше);

«внешняя прогностическая способность» (external predictability) – прогностическая способность, оценка которой проводится с использованием результатов, отличных от тех, на основании которых установлена корреляция «in vivo – in vitro» (далее – IVIVC) (насколько точно модель прогнозирует результаты);

«внутренняя прогностическая способность» (internal predictability) – прогностическая способность, оценка которой проводится с использованием результатов исходных испытаний, на основании

которых установлена IVIVC (насколько точно модель описывает результаты, использованные для установления IVIVC);

«вспомогательное вещество, контролирующее высвобождение» (release controlling excipient) – вспомогательное вещество с определяющим влиянием на высвобождение действующего вещества;

«высвобождение нулевого порядка» (zero order release) – высвобождение действующего вещества, скорость которого не зависит от времени;

«деконволюция» (deconvolution) – определение кинетики поступления действующего вещества в организм (как правило, по абсорбции или растворению *in vivo*) с помощью математической модели, основанной на интеграле конволюции (свертка функций). Например, зависимость скорости абсорбции (r_{abs}) от времени, которая приводит к концентрации действующего вещества в плазме ($c(t)$), может быть рассчитана путем решения следующего интеграла конволюции для r_{abs} :

$$c(t) = \int_0^t c\delta(t-u)r_{abs}(u) du$$

Функция $c\delta$ отражает зависимость концентрации от времени, получаемую при мгновенной абсорбции единицы количества действующего вещества и обычно рассчитываемую по результатам внутривенного струйного (болюсного) введения, приема раствора, суспензии или быстро высвобождающихся лекарственных форм с немедленным высвобождением для приема внутрь;

«демпинг дозы» (dose dumping) – непреднамеренно быстрое высвобождение действующего вещества из лекарственной формы;

«конволюция» (convolution) – прогнозирование концентрации действующего вещества в плазме с помощью математической модели, основанной на интеграле конволюции (свертка функций). Например,

для прогнозирования концентрации действующего вещества в плазме ($c(t)$), исходя из зависимости скорости абсорбции (r_{abs}) от времени, может быть использован следующий интеграл конволюции:

$$c(t) = \int_0^t c\delta(t - u) r_{abs}(u) du$$

Функция $c\delta$ отражает зависимость концентрации от времени, получаемую при мгновенной абсорбции единицы количества действующего вещества и обычно рассчитываемую по результатам внутривенного струйного (болюсного) введения;

«корреляция *in vivo* – *in vitro*» (*in vivo* – *in vitro* correlation) – вероятностная зависимость (взаимосвязь) линейного характера параметров биодоступности лекарственного препарата от его физико-химических свойств или характеристик (IVIVC);

«лекарственные формы с модифицированным высвобождением» (*modified release dosage forms*) – лекарственные формы, для которых скорость и/или место высвобождения действующего(их) вещества(в) отличаются от лекарственных форм со стандартным высвобождением при том же пути введения. Модификация достигается путем разработки особого состава и (или) особой технологии производства. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают лекарственные формы с пролонгированным, отложенным (отсроченным), пульсирующим и ускоренным высвобождением;

«лекарственные формы с пролонгированным высвобождением», «лекарственная форма с замедленным высвобождением» (*prolonged release dosage forms*) – лекарственные формы с модифицированным высвобождением, характеризующиеся более медленным высвобождением, чем у лекарственных форм со стандартным

высвобождением при том же пути введения. Пролонгированное высвобождение достигается путем разработки особого состава и/или особой технологии производства;

«лекарственная форма со стандартным высвобождением», «лекарственная форма с немедленным высвобождением» (conventional release dosage form) – лекарственная форма с высвобождением действующего вещества, преднамеренно не модифицированным с помощью особого состава и/или особой технологии производства. Для твердых лекарственных форм профиль растворения действующего вещества существенно зависит от его внутренних свойств;

«погрешность прогнозирования» (percent prediction error) –

$$PE (\%) = \frac{\text{наблюдаемое значение} - \text{прогнозируемое значение}}{\text{наблюдаемое значение}} \times 100$$

«серии с предельным содержанием» (side batch) – серии, соответствующие предполагаемым верхнему или нижнему пределам спецификации высвобождения *in vitro*, которая составлена на основании описанного производственного процесса путем установления его параметров в диапазоне максимальной вариабельности, ожидаемой по результатам исследований по валидации процесса;

«среднее время абсорбции» (mean absorption time) – время достижения действующим веществом системного кровотока с момента применения лекарственного препарата, равное среднему времени процессов высвобождения и абсорбции *in vivo* ввиду их протекания во входном компартменте (камере):

$$MAT = MRT_{\text{oral}} - MRT_{\text{i.v.}}$$

где MRT_{oral} – среднее время удерживания действующего вещества при приеме внутрь;

$MRT_{i.v.}$ – среднее время удерживания действующего вещества при внутривенном введении;

«среднее время растворения *in vitro*» (mean *in vitro* dissolution time)

– среднее время растворения лекарственного препарата *in vitro*:

$$MDT_{vitro} = \frac{\int_0^{\infty} (M^{\infty} - M(t)) dt}{M^{\infty}}$$

«среднее время растворения *in vivo*» (mean *in vivo* dissolution time)

– среднее время растворения лекарственного препарата *in vivo*:

$$MDT_{solid} = MRT_{solid} - MRT_{solution}$$

где MRT_{solid} – среднее время удерживания действующего вещества при приеме твердой лекарственной формы;

$MRT_{solution}$ – среднее время удерживания действующего вещества при введении раствора;

«среднее время удерживания *in vivo*» (mean *in vivo* residence time)

– среднее время удерживания действующего вещества в организме:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

где AUC (area under the curve) – полная площадь под кривой «концентрация – время»;

AUMC (area under the moment curve) – полная площадь под кривой первого момента «произведение времени на концентрацию – время»;

«статистические моменты» (statistical moments) – параметры, описывающие характеристики зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени (площадь, среднее время удерживания и дисперсия среднего времени удерживания) и скорость экскреции его с мочой;

«условия достаточного разбавления» (sink conditions) – условия, предполагающие, что количество вещества в растворе при завершении испытания на растворение не превышает 30 % от концентрации его в насыщенном растворе.

3. Область применения

В настоящих Требованиях отражены аспекты качества лекарственных форм с модифицированным высвобождением, в особенности, фармацевтическая разработка и исследования *in vitro*. Требования охватывают лекарственные формы для приема внутрь только с пролонгированным высвобождением и отложенным (отсроченным) высвобождением, основанным на принципе гастрорезистентности (устойчивости к действию желудочного сока). Лекарственные формы с пульсирующим и ускоренным высвобождением не входят в область применения данного документа. Лекарственные формы с отложенным (отсроченным) высвобождением, разработанные на других принципах, в том числе с высвобождением в определенной области желудочно-кишечного тракта, под влиянием определенного триггер-фактора (например, ферментов) или в определенное время после приема внутрь не рассматриваются.

Многие принципы в отношении лекарственных форм пролонгированного высвобождения для приема внутрь, обсуждаемые в разделе II настоящих Требований, распространяются на другие лекарственные формы с модифицированным высвобождением, предназначенные для приема внутрь или другого пути введения.

В настоящем документе обозначения физических величин (например, AUC, AUMC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ и др.) или сокращения (например, IVIVC, MAT, MDT, MRT и др.), принятые в

фармакокинетике и теории статистического моментного анализа, сохранены в неизменном виде.

II. Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

4. Разработка лекарственных препаратов

4.1. Основные положения

Качество лекарственных форм с пролонгированным высвобождением непрерывно совершенствуется в процессе разработки нового лекарственного препарата. Подбор состава проводится при разработке на сериях небольшого размера с учетом физико-химических свойств действующего вещества, стабильности и характеристик абсорбции лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. После подбора компонентов состава лекарственного препарата начинается последовательное расширение масштабов производственного процесса. В течение данного периода предполагается осуществление корректирующих действий, необходимых для достижения полномасштабного производства. Такое корректирование может сводиться к изменению состава, производственных процессов, оборудования или производственного участка.

В некоторых случаях корректирующие действия могут оказывать влияние на свойства лекарственного препарата. В связи с этим разработку испытания на растворение *in vitro* рекомендуют проводить так, чтобы оно было способным обнаружить изменения, которые могут влиять на эффективность или безопасность продукта.

Фармацевтическая разработка должна устанавливать связь (качественную или количественную) фармакокинетических параметров

посредством высвобождения *in vivo* действующего вещества со скоростью растворения *in vitro*.

Состав лекарственной формы, подобранный при разработке, должен оцениваться в различных условиях растворения для определения его чувствительности/робастности в предполагаемой физиологической среде после введения. Дискриминационная способность условий испытаний, выбранных для повседневного контроля, может определяться путем сравнения данных растворения *in vitro* и данных биодоступности для различных составов. Рекомендуется устанавливать корреляцию данных *in vivo-in vitro* (IVIVC). Испытание на растворение с IVIVC уровня А после соответствующей валидации можно использовать в качестве метода отборочного контроля, соответствующего исследованиям *in vivo*, в то время как при отсутствии IVIVC уровня А испытание может использоваться только в качестве метода контроля качества.

После завершения масштабирования целесообразно сравнить в исследованиях биодоступности лабораторные/опытно-промышленные серии с сериями полномасштабного производства, когда коэффициент масштабирования превышает 10 (по сравнению с лабораторной/опытно-промышленной биосерией), чтобы убедиться, что выбранные условия испытания на растворение подходят при выпуске лекарственного препарата для клинических исследований, масштабирования и производстве (см. также 4.3, 4.4 и 4.5).

4.2. Терапевтические цели и принципы системы высвобождения

Должны быть представлены терапевтические цели и обоснование лекарственной формы с пролонгированным высвобождением. Следует указать фармакокинетические (например, AUC, C_{max}, T_{max}, t_{1/2}) и физико-химические характеристики фармацевтической субстанции (например,

растворимость при различных значениях рН, коэффициент распределения, размер частиц, полиморфизм), имеющие отношение к разработке лекарственного препарата. Должна быть изложена подробная информация о вспомогательном(ых) веществе(ах), контролирующем(их) высвобождение. Следует привести ссылки на нормативные документы по фармацевтической разработке.

Должны быть описаны следующие характеристики системы пролонгированного высвобождения:

способ достижения пролонгированного высвобождения (тип мембраны, матрица и т.д.);

механизм и кинетика высвобождения (диффузия, эрозия, осмос и т.д. или их комбинации);

тип системы, например, нераспадающаяся цельная единица лекарственной формы, распадающаяся таблетка/капсула, содержащая гранулы, и т.д.

Следует показать, что препарат с пролонгированным высвобождением сохраняет характеристики высвобождения действующего вещества независимо от изменений, которым он подвергается в физиологических условиях. Такие изменения зависят, например, от времени прохождения через желудочно-кишечный тракт, воздействия пищи, состава желудочного и кишечного сока при патологических состояниях и одновременного потребления алкоголя.

Как правило, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь не должны иметь разделительной риски, так как разделение или другие манипуляции с препаратами с модифицированным высвобождением могут отрицательно влиять на характеристики модифицированного высвобождения из лекарственной формы, что может привести к демпингу дозы. Любые рекомендации по

разделению единицы лекарственной формы с модифицированным высвобождением должны сопровождаться научным обоснованием об отсутствии влияния разделения на характеристики модифицированного высвобождения, в том числе на данные исследований *in vitro* и/или *in vivo*, в случае приемлемости.

4.3. Разработка методик растворения

Скорость высвобождения должна быть определена *in vitro* с помощью методики испытания на растворение. Разработка подходящей методики испытания должна быть основана на физико-химических характеристиках *in vitro* и характеристиках *in vivo* действующего вещества и лекарственного препарата с учетом механизма высвобождения.

Испытание на растворение *in vitro* должно быть способно:

устанавливать различия между сериями в связи с критическими параметрами процесса (СРР), которые могут оказывать влияние на требуемую биодоступность;

определять постоянство характеристик от серии к серии (серии для клинических испытаний, серии для исследований биодоступности и производственных серий);

определять стабильность соответствующих характеристик высвобождения препарата в течение предложенного срока хранения (срока годности) при предложенных условиях хранения.

В связи с этим следует проводить оценку *in vitro* лекарственной формы с пролонгированным высвобождением при различных условиях (состав среды растворения, рН (обычно в диапазоне рН 1-7,5, при необходимости до рН 8,0), прибор, перемешивание и т.д.). Должны быть выбраны условия испытания, включая временные точки и частоту

отбора проб, обеспечивающие наибольшую дискриминационную способность испытания.

Для обеспечения надлежащего контроля рН во время испытания на растворение должен использоваться буферный раствор подходящей емкости. В противном случае может возникнуть необходимость контролирования уровня рН среды в течение всего испытания. Выбор поверхностно-активного вещества и его количество, добавленное в среду растворения, должны быть обоснованы, а постоянство качества от серии к серии обеспечено.

Добавление ферментов в среду растворения представляется приемлемым, а в обоснованных случаях даже целесообразным (например, при необходимости доставки лекарственного средства в кишечник, в случае желатиновых капсул). При добавлении ферментов в среду растворения должны быть обоснованы их тип и концентрация. Кроме того, должно быть обеспечено постоянство качества ферментов от серии к серии, в том числе активность (МЕ/мг или МЕ/мл) или концентрация (мг/мл), если применимо. Следует отметить, что указанная в Фармакопее Союза концентрация фермента в искусственном желудочном соке/искусственном кишечном соке, значительно выше соответствующих физиологических значений.

Следует использовать обоснованные концентрации ферментов, если они являются составной частью механизма контроля растворения. Использование биорелевантной среды может улучшить корреляцию с данными *in vivo* и обнаружить возможное воздействие пищи.

Объем среды растворения предпочтительно должен обеспечить условия достаточного разбавления.

Для лекарственных форм, имеющих кинетику высвобождения нулевого порядка (с латентным периодом или без него), должна быть

установлена спецификация скорости растворения с течением времени (в процентах в час от указанного на этикетке) предпочтительно для заданного промежутка времени (см. также подраздел 5). С целью обоснования того, что данную лекарственную форму можно рассматривать как форму с кинетикой высвобождения нулевого порядка, должна быть дополнительно представлена графическая зависимость скорости растворения от времени. При использовании дополнительных подробных сведений, относящихся к выбору прибора, условиям испытания, валидации (квалификации) и критериям приемлемости, приводят ссылку на Фармакопею Союза.

Особое внимание следует уделять важности любого изменения в фармацевтической субстанции (например, размер частиц, полиморфизм), контролирующем(их) высвобождение вспомогательном(ых) вещество(ах) (например, размер частиц, гелеобразующие свойства) или производственном процессе с точки зрения его влияния на биодоступность *in vivo*.

Методика количественного определения действующего вещества в образцах для испытания должна быть валидирована в соответствии с нормативными документами Союза с учетом стабильности действующего вещества, растворенного в среде, и влияния вспомогательных веществ.

Для различных дозировок одного и того же препарата следует использовать идентичные или, если невозможно, сопоставимые условия испытания.

Как правило, в процессе разработки результаты для каждой единицы лекарственной формы, их среднее значение и вариабельность (измеряемая например, стандартным отклонением или доверительным интервалом 95 %) должны быть представлены для каждой временной

точки. Использование других статистических подходов должно быть обосновано. Профиль растворения следует определять для всех дозировок и любых изменений состава и/или процесса производства лекарственного препарата при его разработке.

4.4. Дискриминационная способность испытания на растворение

Следует показать, что испытание на растворение при выбранных условиях способно дискриминировать серии лекарственного препарата с приемлемыми и неприемлемыми характеристиками высвобождения.

Подтверждение дискриминационной способности испытания может быть достигнуто одним из следующих подходов, указанных в порядке приоритетности:

включением серий лекарственного препарата, не показавших приемлемых фармакокинетических параметров *in vivo*. На основании результатов испытания могут быть составлены спецификации для отклонения таких серий по данным растворения, что может быть количественно обосновано с помощью валидированной IVIVC, разработанной с учетом серий с неприемлемыми фармакокинетическими параметрами;

при отсутствии серий с неприемлемым профилем поведения *in vivo*, сравнением данных растворения со средними значениями фармакокинетического параметра (точечные расчеты) в исследованиях *in vivo*. Такие данные могут сопоставляться путем проверки порядка ранжирования результатов;

при невозможности осуществления ни одного из первых двух подходов, целенаправленным изменением характеристик фармацевтической субстанции (например, распределения частиц по размерам), состава и/или параметров производственного процесса для получения различных профилей растворения *in vitro* без необходимости

получения данных испытания *in vivo* для тех же серий. Однако такие методики испытаний могут привести к чрезмерной дискриминации, т.е. даже серии с приемлемым профилем поведения *in vivo* могут быть отклонены при контроле качества.

4.5. Исследование биодоступности

Следует представить краткое описание исследований биодоступности. Данные должны включать информацию о фармакокинетике ($AUC_{0 \rightarrow t_{last}}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} и, если приемлемо, другие соответствующие параметры (C_{min} в стационарном состоянии, частичная AUC, отношение C_{max}/C_{min} и т.д.), для воспроизведенных лекарственных препаратов также оценку результатов в каждой временной точке и доверительные интервалы 90 %), производственных площадках и датах производства, номерах и размерах серии, составах и результатах растворения использованных серий.

Исследования биодоступности следует проводить с сериями лекарственного препарата размером 100 000 единиц или не менее 10 % от размера серии полномасштабного производства, в зависимости от того, что больше, если основные клинические исследования не проводились с сериями такого размера. В этом случае могут быть достаточными исследования биодоступности, выполненные с сериями меньшего размера, если данные серии были произведены способом, соответствующим полномасштабному производственному процессу. Так, например, если испытания фазы II (включая основные клинические исследования, исследования биодоступности) проводятся на серии в 15 кг, основные клинические испытания (данные исследования биодоступности отсутствуют) – на серии в 60 кг и предполагается полномасштабное производство серии в 600 кг, осуществление

дополнительных исследований биодоступности на серии в 60 кг не требуется.

4.6. Сравнение профилей растворения

В ряде случаев для установления сходства должны быть сопоставлены профили растворения, например, после масштабирования, или изменения состава и/или производственного процесса, или в случае экстраполяции результатов *in vivo*, что необходимо в случае регистрации различных дозировок. Подобие профилей растворения должно быть установлено с использованием не менее 12 индивидуальных значений для временной точки. Следует рассмотреть временные точки и частоту отбора проб с учетом физико-химических характеристик *in vitro* и характеристик *in vivo* действующего вещества и механизма высвобождения лекарственного препарата.

В случаях применения экстраполяции результатов *in vivo* при регистрации различных дозировок лекарственного препарата, если не все из них сопоставляются *in vivo* с препаратом сравнения, растворение испытуемого препарата других дозировок следует сравнивать с дозировкой испытуемого препарата, использованного в исследовании биоэквивалентности.

Следует сопоставить профили растворения, при этом установление их подобия также может требовать подтверждения статистическими методами с использованием модельно-независимых или модельно-зависимых методов, например, линейной регрессии количества растворенного вещества в процентах в определенных временных точках, статистического сравнения параметров функции Вейбулла или расчета коэффициента подобия.

4.7. Сравнение данных исследования *in vitro-in vivo*

Испытание на растворение *in vitro* является важным не только в обеспечении необходимого постоянства качества от серии к серии, но также как показатель постоянства в пределах серии (т.е. когда все единицы лекарственной формы имеют предполагаемую эффективность *in vivo*). Путем установления четкой корреляции между характеристиками высвобождения *in vitro* и параметрами биодоступности *in vivo* испытание на растворение *in vitro* может служить в качестве заместительного индикатора поведения *in vivo* и тем самым подтвердить постоянство терапевтической эффективности повседневно производимых серий лекарственного препарата. При установлении корреляции следует показать вариабельность данных и привести ее обоснование. Как правило, чем выше вариабельность данных, используемых для разработки корреляции *in vivo-in vitro* (IVIVC), тем меньше уровень доверительности может быть в расчетах параметров модели и тем выше неопределенность в ее прогнозировании поведения *in vivo*.

Установленная IVIVC уровня А может сократить количество исследований *in vivo* в процессе разработки лекарственного препарата, быть полезной в составлении спецификаций и использоваться для продвижения определенных регуляторных решений (например, масштабирование и внесение изменений в регистрационное досье). Следовательно, попытка разработать такую IVIVC должна быть принята заявителем во внимание. Кроме того, установление IVIVC уровня А позволяет уверенно использовать испытание на растворение как инструмент управления изменениями. В качестве альтернативы для сравнения данных исследования *in vitro-in vivo* может быть приемлемо

применение модели на основе механизма действия (например, фармакокинетических моделей на физиологической основе (PBPK)).

Валидация IVIVC уровня А сводится к подтверждению достаточности ее прогностической способности. IVIVC уровня А устанавливаются на основе, например, методики деконволюции, в которой абсорбция *in vivo* или растворение *in vivo* могут быть предсказаны, исходя из данных исследования *in vitro* (подробно в Приложении). Валидированная IVIVC уровня А позволяет использовать связанное с ним испытание на растворение *in vitro* в качестве заменяющего исследование *in vivo*, так как полученный профиль зависимости «концентрация *in vivo* – время» можно прогнозировать, используя данные испытания на растворение *in vitro* и уравнение IVIVC. Данный подход предполагает, что[^]

1) такая IVIVC может надежно использоваться только для интерполяции (объяснено ниже) и

2) одна модель IVIVC должна применяться ко всем составам лекарственной формы, используемым при разработке и валидации модели.

IVIVC не может служить основанием требовать биоэквивалентность лекарственных препаратов от разных заявителей на основе данных только *in vitro*.

Модель IVIVC следует использовать для интерполяции в пределах диапазона данных, используемых в ее разработке, а не экстраполяции за пределы диапазона, в котором известно ее применение. Данный принцип особенно важен при подаче заявлений в регуляторные органы, касающихся, например, обоснования спецификации растворения и в случае применения процедуры биоэкви-валентности. Изложенное выше имеет

определяющее значение при выборе составов лекарственной формы, включенных в исследование IVIVC.

Как правило, рекомендуется использовать составы с широко варьируемыми профилями растворения *in vitro* для разработки и валидации IVIVC, так как использование составов с небольшими различиями в их профилях растворения *in vitro* ограничит возможности для расширения диапазона спецификации и диапазона, для которого может быть обоснован биоэквивалент. Однако следует учитывать, что в случае экстремальных составов могут вступать в действие различные механизмы высвобождения или другие биофармацевтические факторы, влияя на зависимость высвобождения действующего вещества в условиях *in vitro* и *in vivo* и препятствуя получению одного уравнения IVIVC, которое описывает поведение всех составов в предложенном для биоэквивалента диапазоне. Следовательно, составы должны быть выбраны таким образом, чтобы тот же самый механизм по возможности контролировал высвобождение действующего вещества как *in vitro*, так и *in vivo*. Как правило, это ограничивает диапазон профилей растворения *in vitro*, используемых на практике для разработки и валидации IVIVC.

Если для дальнейшей разработки впоследствии выбран экстремальный состав (т.е. состав с самым быстрым или состав с самым медленным растворением *in vitro*, используемые в IVIVC), целесообразно расширить диапазон валидации IVIVC путем получения данных в условиях *in vivo* для другого состава (с еще более быстрым или медленным растворением, в зависимости от обстоятельств) и использования таких данных для внешней валидации существующей IVIVC или повторной разработки и валидации новой IVIVC. Другими

словами, важно, чтобы предполагаемый целевой состав был подобран в соответствии с методом группирования (брэкетинга).

5. Составление спецификаций

Спецификация должна быть составлена с использованием дискриминирующего испытания на растворение.

Как правило, в спецификацию растворения *in vitro* лекарственного препарата с пролонгированным высвобождением для приема внутрь должно быть включено не менее трех точек: ранняя временная точка для исключения демпинга дозы и (или) определения характеристик начальной дозы (обычно от 20 % до 30 % растворенного вещества), не менее одной точки для обеспечения соответствия форме профиля растворения (около 50 % растворенного вещества) и одна точка для обеспечения высвобождения подавляющего количества действующего вещества ($Q = 80 \%$). Если максимальное количество растворенного вещества составляет менее 80 %, последней временной точкой должно быть время достижения плато-эффекта профиля растворения.

Для лекарственных препаратов с нулевым порядком высвобождения спецификация скорости растворения (времени) для заданного интервала времени может быть более подходящей, чем суммарное количество растворенного вещества в отдельной временной точке. В тех случаях, когда кинетика высвобождения нулевого порядка сочетается с переменным латентным периодом (время задержки эффекта), такая спецификация является обязательной. Методика установления латентного периода определяется заявителем.

Приемлемое отклонение, допускаемое около каждой временной точки (верхний и нижний пределы), может быть определено различными способами:

1) отсутствие IVIVC. Допустимые пределы могут быть выведены в результате распространения данных по растворению *in vitro* серий с подтвержденной приемлемой эффективностью *in vivo* (биосерия(и)), или путем доказательства биоэквивалентности серий в предложенных верхней и нижней границах диапазона растворения (так называемая концепция «серии с предельным содержанием»).

Обычно допустимый диапазон значений высвобождения в любой заданный момент времени не должен превышать $\pm 10\%$ от указанного на этикетке содержания действующего вещества (т.е. общая вариабельность составляет 20% : требование $50 \pm 10\%$, таким образом, означает приемлемый диапазон от 40% до 60%), если более широкий диапазон не подтвержден исследованиями биоэквивалентности;

2) установленная IVIVC уровня А. Валидированная IVIVC уровня А позволяет использовать данные растворения *in vitro* (в данном случае предложенные, а не наблюдаемые данные) для замены исследования *in vivo* составов в предложенных пределах спецификации растворения. Профили растворения получают из предложенных пределов с помощью установленной IVIVC, предпочтительно включающей соответствующее математическое описание поведения функции растворения *in vitro* (функции Вейбулла, Хилла и т.д., основанные на поведении испытуемых составов при разработке лекарственного препарата) или обычно менее полезного подхода, основанного на высвобождении в различных временных точках. Полный профиль зависимости «концентрация в плазме – время» рассчитывают для предложенных верхнего и нижнего пределов растворения и рассматривают данные растворения *in vitro* для состава, предполагаемого для регистрации лекарственного препарата (состав сравнения), и использующего валидированную IVIVC. Соответствующая C_{\max} и выбранные значения

параметра AUC рассчитывают для предложенных нижнего и верхнего пределов, состава сравнения и вычисленных соотношений (верхнего предела к нижнему, верхнего предела к пределу для состава сравнения и нижнего предела к пределу для состава сравнения).

Основной принцип составления спецификации состоит в том, что все серии между нижним и верхним пределами спецификации растворения должны быть биоэквивалентными друг к другу. Если биоэквивалентность основана на данных *in vivo*, приемлемый диапазон максимального различия в сопоставляемых данных составляет 80-125 % с учетом доверительных интервалов для среднего значения C_{\max} и выбранного параметра AUC. Хотя некоторые методики анализа IVIVC позволяют количественно определять биологическую вариабельность (и прогнозировать доверительные интервалы), большинство методик прогнозируют лишь средние данные зависимости «концентрация – время». Следовательно, биоэквивалентность, прогнозируемая на основе средних данных (с использованием данных растворения вместо данных *in vivo* и подтвержденных IVIVC), критерии для пределов биоэквивалентности обязательно должны быть жестче, т.е. различие в значениях C_{\max} и выбранного параметра AUC для средних данных зависимости «концентрация – время» в испытании *in vivo*, прогнозируемых для верхнего и нижнего пределов спецификации растворения, должно быть менее 20 %. Пределы, основанные на различии более 20 % в значениях прогнозируемого C_{\max} и выбранного параметра AUC для верхнего и нижнего пределов спецификации, должны быть обоснованы.

Для лекарственных препаратов, всасывающихся в желудочно-кишечном тракте, AUC часто схожа у составов со значительно различающимися скоростями растворения и спецификация в большей

степени определяется C_{\max} , а не AUC. В этом случае использование IVIVC для составления спецификации, пределы которой шире $\pm 10\%$ при кумулятивном растворении в отдельных временных точках, может иметь преимущество, так как не каждая временная точка оказывает такое же воздействие на C_{\max} . Чувствительность C_{\max} к изменениям в растворении зависит от фармакокинетических свойств препарата (чем короче период полуэлиминации, тем больше чувствительность к изменениям в растворении) и формы зависимости IVIVC (т.е. быстрее растворение *in vitro* или *in vivo*).

6. Стратегия контроля качества

Общие требования по разработке и обоснованию стратегии контроля качества лекарственного препарата приводятся в соответствующих нормативных документах Союза. Особое внимание следует уделять контролю критических показателей качества, необходимых для контроля высвобождения лекарственного средства.

При фармацевтической разработке следует установить связь (качественную или количественную) фармакокинетических параметров посредством высвобождения *in vivo* действующего вещества со скоростью растворения *in vitro*.

При расширении области фармацевтической разработки соответствие требованиям растворения может подтверждаться испытанием на высвобождение в режиме реального времени. Так как скорость высвобождения действующего вещества может быть чувствительна к расширенному масштабированию, особенно важно, чтобы методика прогнозирования скорости высвобождения действующего вещества была верифицирована в условиях полномасштабного производства.

7. Внесение изменений в регистрационные досье на лекарственные препараты

Требования к данным, обосновывающим внесение изменений в регистрационное досье, зависят от степени значимости изменений, существования или отсутствия IVIVC уровня А, наличия или отсутствия изменений в методике (пределах растворения). Если данные биодоступности (биоэквивалентности) не представлены, их отсутствие всегда должно быть обосновано.

Если IVIVC уровня А установлена, а спецификация высвобождения не меняется, изменения могут быть приняты на основании данных *in vitro*, терапевтического индекса действующего вещества и прогностической способности IVIVC. В этом случае, отказ от исследований биоэквивалентности должен быть основан на сопоставлении прогнозируемых профилей зависимости «концентрация в плазме – время» и связанных с ними фармакокинетических параметров для составов до и после изменений, рассчитанных с использованием данных *in vitro* и валидированной IVIVC.

Как правило, данные биодоступности/биоэквивалентности необходимы для лекарственных препаратов с установленной корреляцией уровней В или С или при отсутствии IVIVC до предоставления обоснования для отсутствия таких данных.

III. Лекарственные формы с отложенным (отсроченным) высвобождением

8. Основные положения

Фармакопея Союза определяет несколько лекарственных форм с отложенным (отсроченным) высвобождением: кишечнорастворимые капсулы, таблетки и гранулы. В данном разделе представлены особые указания для кишечнорастворимых лекарственных форм.

Лекарственные препараты, основанные на других принципах, также часто классифицируют как лекарственные формы с отложенным (отсроченным) высвобождением, в том числе разработанные для высвобождения в определенной области желудочно-кишечного тракта под влиянием определенного триггер-фактора (например, ферменты) или в определенное время после приема внутрь. Хотя описанные в настоящем документе принципы фармацевтической разработки, составления спецификаций и стратегии контроля качества в целом соответствуют также и другим лекарственным формам с отложенным (отсроченным) высвобождением, для таких лекарственных форм должны быть разработаны особые указания на основе принципа подбора соответствующего состава и механизма высвобождения.

Следует отметить, что в дополнение к вопросам, изложенным ниже, многие из положений, описанных выше для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для приема внутрь, относятся также к лекарственным формам с отложенным (отсроченным) высвобождением.

9. Разработка лекарственных препаратов

Следует представить краткое описание исследований биоэквивалентности. Данные должны включать информацию о фармакокинетике ($AUC_{0 \rightarrow t_{last}}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} и, если приемлемо, другие соответствующие параметры (например, частичную AUC); для воспроизведенных лекарственных препаратов также оценку в каждой временной точке и доверительные интервалы 90 %), производственных участках и датах производства, номерах и размерах серии, составах лекарственной формы и результатах растворения используемых серий.

Следует представить обоснование для отложенного (отсроченного) высвобождения, например, защита слизистой оболочки

желудка, защита действующего вещества от воздействия кислой среды желудка или предполагаемое высвобождение действующего вещества в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта для оказания местного действия и т.д.

Следует рассмотреть механизм высвобождения и обосновать выбор вспомогательного(ых) вещества(в), ответственного(ых) за отложенное (отсроченное) высвобождение, например, целенаправленное высвобождение при данном значении рН, чувствительность к воздействию ферментов, эрозии со временем и т.д.

При фармацевтической разработке следует установить связь (качественную или количественную) фармакокинетических параметров посредством высвобождения *in vivo* действующего вещества со скоростью растворения *in vitro*.

Для препаратов с отложенным (отсроченным) высвобождением выделяют два типа лекарственных форм, принципиально различающихся по поведению в желудке:

нераспадающиеся цельные лекарственные формы;

распадающиеся лекарственные формы, содержащие гранулы.

Разработка нераспадающихся кишечнорастворимых цельных лекарственных форм, обычно затруднена для кишечнорастворимых препаратов, так как время их нахождения в желудке не поддается прогнозированию и в целом дольше, чем у распадающихся лекарственных форм, содержащих гранулы. Поэтому такие нераспадающиеся цельные лекарственные формы подвержены более высокому риску демпинга дозы и/или имеют неустойчивые профили концентрации.

Если Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) требует одновременного приема с пищей или не исключает его,

испытание на гастрорезистентность следует проводить также в условиях, характерных для состояния сытости. Например, для определения устойчивости при высвобождении в полном желудке испытания должны выполняться при более высоком значении рН (например, в диапазоне 3,0-5,0) как нераспадающихся цельных лекарственных форм, так и распадающихся лекарственных форм, содержащих гранулы. Большое количество пищи в желудке временно приводит к повышению рН до значения 3,0 или выше, поэтому испытание при рН 2,0 не будет являться в достаточной степени подтверждающим.

10. Составление спецификаций

В спецификацию на растворение *in vitro* кишечнорастворимого лекарственного препарата должно быть включено не менее двух точек: ранняя временная точка для исключения высвобождения в кислой среде (менее 10 % растворенного вещества через 2 ч) и одна точка для обеспечения высвобождения основного количества действующего вещества в нейтральной среде.

Гастрорезистентность должна подтверждаться в течение двух часов или более. Критерии приемлемости для последующего этапа испытания указаны в Фармакопее Союза.

11. Стратегия контроля качества

Требования по разработке и обоснованию стратегии контроля качества лекарственного препарата приводятся в соответствующих нормативных документах Союза. Особое внимание следует уделять контролю критических показателей качества, ответственных за отложенное (отсроченное) высвобождение лекарственного средства, например, целостность кишечнорастворимой оболочки.

При фармацевтической разработке следует установить связь (качественную или количественную) фармакокинетических параметров посредством высвобождения *in vivo* действующего вещества со скоростью растворения *in vitro*. При расширении области фармацевтической разработки соответствие требованиям растворения может подтверждаться испытанием на высвобождение в режиме реального времени. Так как скорость высвобождения в лекарственных формах с отложенным (отсроченным) высвобождением может быть чувствительна к расширенному масштабированию, особенно важно, чтобы пространство проектных параметров было верифицировано в условиях полномасштабного производства.

12. Внесение изменений в регистрационные досье на лекарственные препараты

Так как испытание *in vitro* на гастрорезистентность для лекарственных форм с отложенным (отсроченным) высвобождением считается соответствующим условиям *in vivo*, изменения в составе вспомогательных веществ, ответственных за отложенное (отсроченное) высвобождение в таких препаратах, могут быть подтверждены данными *in vitro* лишь при обосновании. Профили высвобождения, полученные в результате испытаний на гастрорезистентность, должны быть неизменными.

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Требованиям к качеству лекарственных
препаратов с модифицированным
высвобождением для приема внутрь

УКАЗАНИЯ по установлению вида корреляции

I. Корреляция *in vitro-in vivo* (IVIVC)

Для установления IVIVC может использоваться ряд методик. Различают следующие уровни IVIVC:

Уровень А, представляющий собой взаимосвязь вида «точка-к-точке» (непрерывная) между кривой растворения *in vitro* лекарственного препарата и кривыми растворения *in vivo*, полученных методом деконволюции данных концентрации в плазме (метод Вагнера-Нельсона, Лу-Ригельмана, численная деконволюция) или другими соответствующими методами (например, методами моделирования, основанными на конволюции или дифференциальных уравнениях с использованием средних данных или моделирования популяционной фармакокинетики).

Уровень В, представляющий собой взаимосвязь вида «одна точка» между:

а) средним временем растворения *in vitro* лекарственного препарата и средним временем удерживания *in vivo* или средним временем растворения *in vivo* с использованием принципов статистического моментного анализа или

б) константой скорости растворения *in vitro* (k_d) и полученной константой скорости абсорбции (k_{abs}).

Уровень C, представляющий собой взаимосвязь вида «одна точка» между количеством вещества, растворенного *in vitro* за определенное время, и средним значением одного из фармакокинетических параметров, например, AUC, C_{max} или T_{max}; если один или несколько фармакокинетических параметров коррелирует с количеством действующего вещества, растворенного при нескольких временных точках профиля растворения, считается установленной множественная корреляция уровня C.

II. Разработка IVIVC

1. Уровень A

Рекомендации по дизайну исследования и последующему анализу данных IVIVC изложены в соответствующих нормативных документах Союза. Как правило, в перекрестных исследованиях на здоровых добровольцах применяют два или более составов с достаточно разными профилями растворения и соответствующий состав сравнения (для целей деконволюции) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для внутривенного введения, раствор для приема внутрь или лекарственная форма с немедленным высвобождением). Исходные концентрации действующего вещества в крови или плазме количественно определяют как функцию времени. IVIVC можно моделировать непосредственно по концентрации в плазме (одноэтапный подход) или после деконволюции профилей «концентрация – время» для состава с модифицированным высвобождением относительно состава с немедленным высвобождением (двухэтапный подход). IVIVC уровня A обычно необходима для использования испытания на растворение *in vitro* в

качестве заместительного индикатора поведения *in vivo*, а также в качестве инструмента управления изменениями.

Первоначальное изучение составов в различных испытаниях/условиях на растворение при выпуске препарата позволяет установить испытание, обеспечивающее наибольшую дискриминационную способность. Временные точки испытания на растворение *in vitro* для составов, используемых в исследовании IVIVC, должны быть достаточно частыми, чтобы полностью охарактеризовать профиль растворения, в том числе плато-эффект (например, три последовательные точки, различающиеся не менее чем на 5 %). Меньшее число временных точек может быть выбрано для испытания с целью контроля качества, но обратное указание не выполняется: временные точки для контроля качества не подходят для компонента *in vitro* в наборе данных IVIVC, так как:

(1) разреженные данные не могут обеспечить точную интерполяцию между точками и

(2) отбор проб, остановленный до достижения плато-эффекта, приводит к неполному высвобождению действующего вещества и сомнительным результатам валидации IVIVC.

2. Уровни В и С

Как правило, корреляция уровней В и С не пригодна для обоснования значительных изменений в составе или процессе производства лекарственного препарата. Однако множественная корреляция уровня С может служить в качестве вспомогательного средства в составлении спецификации.

Разработку множественной корреляции уровня С проводят путем установления линейной корреляции на основе не менее трех временных точек между количеством растворенного вещества в трех или более

временных точках или трех MDT, с одной стороны, и соответствующими AUC и C_{max} для ряда составов с различными профилями скорости растворения *in vitro*, MRT или любым другим подходящим фармакокинетическим параметром (множественная корреляция уровня C), с другой стороны. Данные *in vitro* могут использоваться для прогнозирования эффективности *in vivo*. Следует отметить, что если достигается множественная корреляция уровня C, то также возможна разработка корреляции уровня A. IVIVC уровня A позволяет прогнозировать полный профиль зависимости «концентрация в плазме – время» (предоставляя полезную информацию о форме профиля и времени достижения максимальной концентрации) в дополнение к общим фармакокинетическим параметрам, таким как C_{max} и AUC, в то время как из множественной корреляции уровня C можно прогнозировать лишь общие фармакокинетические параметры. Корреляция уровня A, по сути, является предпочтительным подходом.

Параметры, применяемые для установления IVIVC различных уровней, приведены в таблице.

Таблица.

Параметры, применяемые для установления IVIVC различных уровней

Уровень	Вид взаимосвязи	Параметр	
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
A	«точка-к-точке» (непрерывная)	Профиль растворения	Фармакокинетическая кривая
B	«одна точка»	MDT _{vitro} k _d	MRT, MDT _{vivo} k _{abs}
C	«одна точка»	r _d (T _{20-30 %} , T _{50 %} , T _{80 %})	C _{max} , T _{max} , AUC (средние значения)
		Множественная корреляция C (T _{20-30 %} , T _{50 %} , T _{80 %}) или C (MDT)	C _{max} , T _{max} , AUC, MRT и др.

III. Оценка прогностической способности IVIVC

В связи с использованием IVIVC в качестве заместительного индикатора эффективности *in vivo* следует подтвердить, что прогнозирование эффективности *in vivo*, основанное на профиле растворения *in vitro*, пригодно для скоростей растворения *in vitro*, охватываемых IVIVC. Такая оценка должна быть сведена к расчету эффективности прогнозирования или, наоборот, его погрешности.

При оценке прогностической способности важное значение имеет понимание двух основных аспектов:

чем меньше данных, доступных для разработки и оценки IVIVC, тем больше дополнительных данных требуется для полной оценки прогностической способности IVIVC;

исследуемые составы должны надлежащим образом отличаться по скорости высвобождения (например, не менее чем на 10 % от растворенного количества), что приводит к значительному различию рассматриваемых фармакокинетических параметров.