



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



RegLec

## Биовейвер для лекарственных препаратов немедленного высвобождения

Ромодановский Д.П.

26 мая 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



## Виды биоэкви́вера в ЕАЭС.

Биоэкви́вер (*bioequiver*) – процедура оценки биоэквивалентности (БЭ) лекарственных препаратов (ЛП) без проведения исследований *in vivo*.

Цель – уменьшение количества исследований БЭ если эквивалентность *in vivo* подтверждается обоснованными данными, полученными *in vitro*.

- Биоэкви́вер на основе БКС
- Биоэкви́вер для дополнительных дозировок



## Биолейвер на основе БКС

Приложение №4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЛП в ЕАЭС.

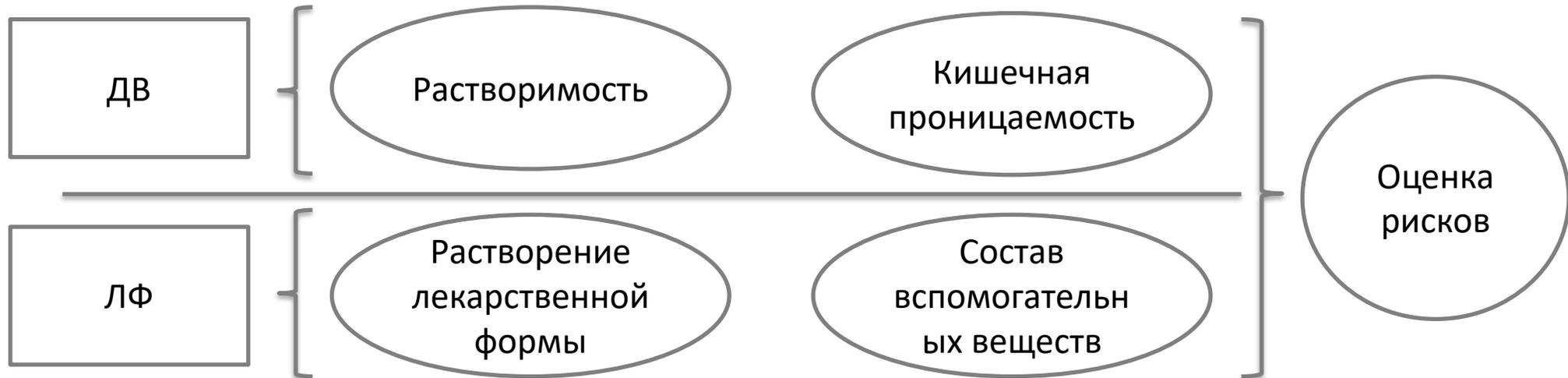
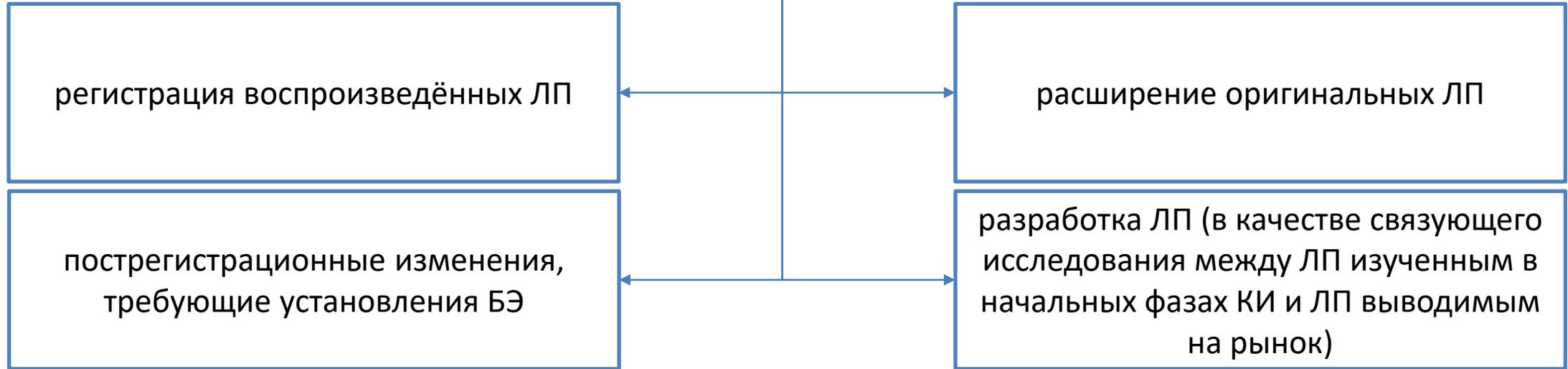
БКС (*БСК*) – биофармацевтическая классификационная система действующих веществ (ДВ) в зависимости от растворимости и кишечной проницаемости.

Ограничения – биолейвер основанный на БКС применим только в отношении ЛП для приема внутрь в твердых лекарственных формах (ЛФ) с немедленным высвобождением, ДВ которых высоко растворимые с предсказуемой абсорбцией.

Биолейвер неприменим в отношении ЛП с узким терапевтическим диапазоном (УТД); ЛП в подъязычных, защечных ЛФ, а также ЛП в ЛФ диспергируемых в полости рта (если характерна абсорбция в полости рта).



## Биовейвер основанный на БКС





# Классификация

БКС основывается на **растворимости** и **проницаемости** ДВ через слизистую оболочку ЖКТ.  
Согласно этой классификации, АФИ делятся на четыре класса:

	растворимость	проницающая способность
Класс I:	хорошая	хорошая
<b>Класс II:</b>	<b>плохая</b>	хорошая
Класс III:	хорошая	плохая
<b>Класс IV:</b>	<b>плохая</b>	плохая



# Растворимость и проницаемость

Растворимость ДВ	Проникающая способность (всасывание)
Максимальная дозировка.	Оценка абсолютной биодоступности
Не менее 3 сред растворения в диапазоне pH 1-6,8 (например, среды с pH 1,2; 4,5; 6,8).	Материального баланса
Объем среды – 250 мл. Температура $37 \pm 1$ °C.	Биоэквивалентность между водной и твердой ЛФ НВ
Контроль pH среды – «до-после».	Исследования проницаемости in vitro
Критерий оценки – полное растворение (отношение максимальной дозировки действующего вещества (D, мг) к биофармацевтической растворимости (S, мг/мл) меньше и равно 250 мл).	Критерий оценки - полное всасывание (более 85% дозы).

*В целях описания действующего вещества достаточно литературных данных в реферируемых научных изданиях или документах уполномоченных органов...*



## Растворение ЛФ

ТСКР ЛФ исследуемого ЛП в сравнении с референтным ЛП.

Требования к исследуемому и референтному ЛП описаны в пп. 18-23 раздела 2 Правил БЭ ЕАЭС (изучение не менее 2 серий, отличия в содержании ДВ не более 5%, размер серий и пр.).

Требования к проведению ТСКР – Приложение 5 к Правилам БЭ ЕАЭС.

Критерии оценки:

Для 1 класса по БКС – более 85% за 15 минут (очень быстрое растворение) или более 85% за 30 минут (быстрое растворение).

Для 3 класса по БКС – более 85% за 15 минут.

Отчет согласно Приложению 7 к Правилам БЭ ЕАЭС.



## Оценка состава и рисков

Оценка состава	Оценка рисков
Для 1 класса – <u>одинаковый качественный и количественный состав</u> вспомогательных веществ.	Оценка рисков принять ошибочное заключение о возможности применения процедуры биоверификации:
Для 3 класса – <u>идентичный качественный и высоко сопоставимый количественный состав</u> вспомогательных веществ. Критерии сопоставимости приведены в таблице 1 Приложения 4 к Правилам БЭ ЕАЭС.	<ul style="list-style-type: none"><li>-Широта терапевтического диапазона.</li><li>-Оценка показаний к применению.</li><li>-Оценка профиля эффективности и переносимости, длительности клинического применения.</li></ul>
Качественный и количественный состав вспомогательных веществ с <u>доказанной способностью повлиять на биодоступность</u> (например, сорбитол, маннитол, ПАВ и др.) должны быть <u>идентичны</u> у исследуемого и референтного препаратов вне зависимости от класса БКС.	Для ЛП с ДВ из 3 класса БКС более критичная оценка терапевтических рисков.
Необходимо максимально полно охарактеризовать каждое вспомогательное вещество п. 20 раздела IV Приложения 5 к Правилам БЭ ЕАЭС.	



## Пример оценки состава

1. Мемантин, 1 класс БКС.

2. В сравнении с референтным препаратом имелись различия.

В ЛФ ИП:

- **лактоза** используемая в качестве наполнителя – не влияет на растворение ЛФ и биодоступность.
- **полисорбат 80** в оболочке – не влияет на растворение ЛФ и биодоступность; оболочка не несёт никаких определенных функций.
- имеются различия в используемые **разрыхлителях** в сравнении с ЛФ РП.
- **масса таблетки** ИП больше чем у РП.
- не смотря на наличие различий не ожидается воздействия на перистальтику, ЖКТ, проницаемость или взаимодействие с мембранными переносчиками. В исследованиях совместимости не было обнаружено взаимодействия активного вещества с вспомогательными веществами. Профиль растворения продемонстрировал отсутствие влияния различий состава вспомогательных веществ на скорость растворения.



## Пример оценки рисков

1. Эналаприл, **3 класс БКС**, является антигипертензивным средством, также используется для профилактики сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка.
2. Обладает **благоприятным профилем эффективности и переносимости** доказанным в клинических исследованиях и длительным опытом клинического применения.
3. Существует **широкий диапазон доступных дозировок**, и рекомендуемая доза составляет от 2,5 до 40 мг в день.
4. **Не считается препаратом с узким терапевтическим индексом**. Следовательно, относительно незначительные колебания концентрации эналаприла и эналаприлата в крови между различными препаратами эналаприла не должны приводить ни к серьезным нежелательным реакциям, связанных с концентрацией, ни к случаям неэффективности терапии.
5. Также **время проявления терапевтического эффекта** (обусловленные различиями в  $T_{max}$  и  $C_{max}$ ) **не имеет клинической значимости в долгосрочной перспективе** лечения артериальной гипертензии.

\*Verbeeck RK, Kanfer I, Löbenberg R, et al. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Enalapril. J Pharm Sci. 2017 Aug;106(8):1933-1943. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.019. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28435140.



## Модули регистрационного досье

- Соответствующие данные в обоснование запросов о биоэкви́вере на основе БКС необходимо включить в модуль 5.
  - Раздел 5.3.1 «Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности».
- Резюме этих данных необходимо представить в модуле 2.
  - Раздел 2.7.1 с обоснованием биоэкви́вера на основе БКС, а также перечнем соответствующих перекрестных ссылок на прочие разделы регистрационного досье, относящиеся к обоснованию биоэкви́вера.



## Биоэкви́вер для допóлнительных дозировок

Правила проведения исследований биоэквивалентности в рамках ЕАЭС Позволяет обосновать не проведение исследований биоэквивалентности для всех дозировок ЛП.

- Основные критерии:
- Линейность фармакокинетики ЛС в диапазоне дозировок;
- Идентичность производственного процесса (место, технология, оборудование);
- Идентичность качественного состава препарата для всех дозировок;
- Количественный состав между дозировками пропорционален или выполнено требование пп. "i и ii", или "i и iii", п. 60;
- Подтверждена эквивалентность профиля кинетики растворения в ТСКР.



## Информация по составу

- В подтверждение биоэвивера следует информацию о качественном и количественном составе дозировок предоставлять в следующем виде:

Ингредиент	Функция	Дозировка (заявленное содержание)					
		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)	
ЯДРО		Количество в единице	%*	Количество в единице	%*	Количество в единице	%*
ИТОГО			100 %		100 %		100 %
ОБОЛОЧКА							
ИТОГО			100 %		100 %		100 %

Примечание: необходимо отметить дозировку, которая относится к биосерии.

Биосерия – серия препарата, изученная в исследовании биоэквивалентности, должна соответствовать критериям пунктов 21-23 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС.

*\*каждый ингредиент, выраженный в массовой доле (%) от массы ядра или оболочки, концентрации — для растворов*



## Выбор условий проведения ТСКР

- Среда растворения
- В отсутствие иных обоснований рекомендуется проведение ТСКР не менее чем в трех средах со значениями рН 1,2; 4,5 и 6,8 (или 7,5 для ЛП с МВ):
  - 0,1 N HCl (или рН 1,2 — имитирует рН в желудке натошак),
  - ацетатный буфер с рН 4,5 (имитирует рН в верхнем отделе тонкой кишки)
  - фосфатный буфер с рН 6,8 (имитирует рН в среднем отделе тонкой кишки).
- В качестве дополнительных сред могут использоваться вода и среда для контроля качества ЛП (согласно НД).
- Методы приготовления растворов описаны в фармакопеях.
- Объем среды растворения должен находиться в пределах от 500 до 1000 мл, объем среды во время испытания не должен изменяться, температура среды  $37 \pm 0,5$  °С.



## Выбор условий проведения ТСКР

- Оборудование

- Рекомендуется использовать вращающуюся корзинку (Аппарат 1 по USP) или лопастную мешалку (Аппарат 2 по USP), если только не показана их непригодность.
- Следует поддерживать мягкие условия перемешивания (косвенно отражают моторику ЖКТ) для Аппарата 1 — 100 об./мин, Аппарата 2 — 50–75 об./мин.
- Для ЛП с МВ высвобождением разработаны также аппараты в наибольшей степени позволяющие имитировать условия нахождения ЛП в ЖКТ (пассаж по тракту, перистальтику, изменения условия среды растворения) (например, Аппараты 3 и 4 – качающийся цилиндр и проточная ячейка).



# Построение профилей растворения

- Основные правила
- Общие условия:
  - минимальное количество временных точек — 4 (включая нулевую точку отбора). Последняя временная точка отбора проб должна соответствовать моменту перехода в раствор не менее 90 % ФС или фазе насыщения процесса растворения.
  - Для обоих сравниваемых ЛП выбираются одинаковые временные точки.
  - В каждой временной точке должно быть не менее 12 групп сравнений.
  - Для каждого из сравниваемых ЛП допускается не более одного среднего значения растворения, превышающего 85 %, при расчете фактора сходимости,  $f_2$  (в расчет не включают данные по остальным временным точкам).
  - Коэффициент вариации высвобождения из ЛП не должен превышать 20 % в первой временной точке (после 0) и 10 % во всех последующих.
  - Для ЛП с немедленным высвобождением точка отбора в **15 минут** **является обязательной**.



# Оценка профилей растворения

- Критерии эквивалентности

## ЛП с НВ

Профиль растворения признается эквивалентным без математической оценки если более 85 % ФС переходит в раствор из обоих ЛП в течение 15 мин, во всех вышеуказанных средах растворения.

В иных случаях эквивалентность растворения оценивают исходя из фактора сходимости  $f_2$  – кинетика эквивалентна, если значение  $f_2$  находится в диапазоне 50–100 (показывает, что отличие не более 10%).

Эквивалентность кинетики растворения допускается оценивать и с помощью других методов

Например,

- модель-независимый подход с использованием доверительных интервалов, TOST.
- модель-зависимые методики (такие как линейная, квадратическая, логистическая, пробитная и модель Вейлбулла)).

Отчет о ТСКР согласно Приложению 7 к Правилам БЭ ЕАЭС.

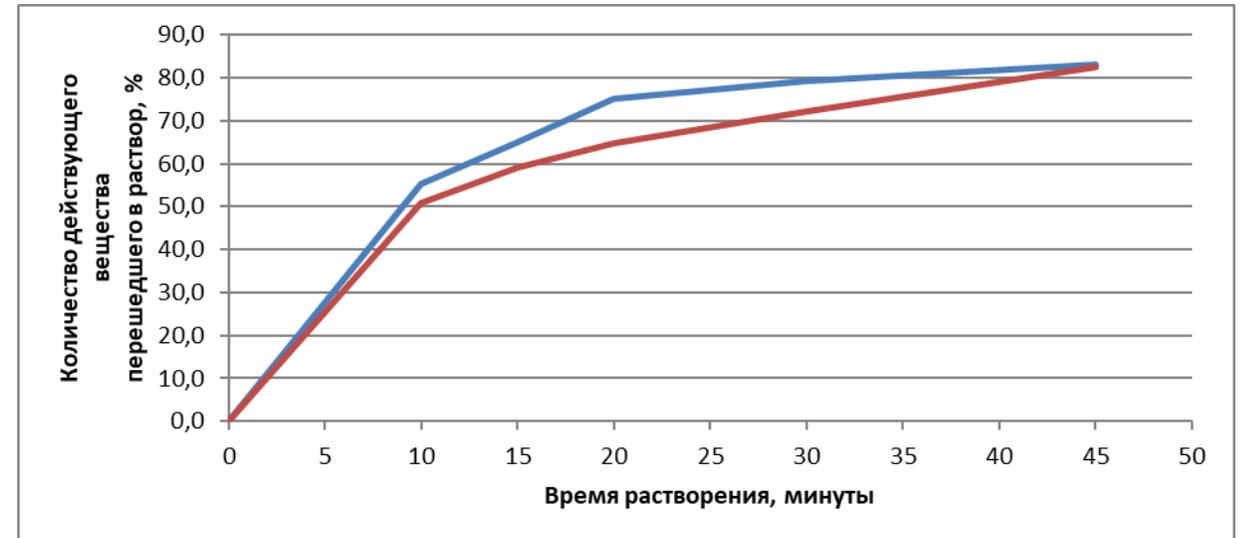


# Результаты ТСКР

№ группы	Время, минуты									
	Воспроизведенный препарат					Референтный препарат				
	10	15	20	30	45	10	15	20	30	45
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
Среднее арифметическое										
RSD										
Фактор подобия $f_2$										

$$f_2 = 50 \times \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [Q_R(t) - Q_T(t)]^2}{n}}} \right],$$

где  $f_2$  – фактор подобия (сходимости),  $n$  – количество временных точек,  $Q_R(t)$  – среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке  $t$  [после начала исследования] из референтного лекарственного препарата,  $Q_T(t)$  – среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке  $t$  [после начала исследования] из исследуемого лекарственного препарата.





# Результаты ТСКР

- Резюме результатов исследования растворения *in vitro*, в том числе относящиеся к запросу о биоэвивере должны предоставлять согласно таблицам:

Площадка проведения испытания на растворение		Расположение отчета об исследовании <том/страница, ссылка>
Условия растворения	Аппарат	
	Об. мин.	
	Среда растворения	
	Объем	
	Температура	
	Поверхностно-активное вещество	

Значения  $f_2$  необходимо рассчитать относительно дозировки, изученной в исследовании биоэквивалентности. Если использован метод, альтернативный  $f_2$ , в тексте следует привести обоснование.

Среда растворения		Время взятия образцов (минуты или часы)					$f_2$
		5	10	15	20		
Дозировка 1	рН=						
	№ единиц						
	№ серии						
	Среда для КК <sup>1</sup>						
Дозировка 2	рН=						
	№ единиц						
	№ серии						
	Среда для КК <sup>1</sup>						
Дозировка 3	рН=						
	№ единиц						
	№ серии						
	Среда для КК <sup>1</sup>						





Спасибо за внимание!