

Большинство жизненных задач решаются как алгебраические уравнения: приведением их к самому простому виду.

Л. Толстой «Круг чтения»

Рождественский Д.А., к.м.н.

Евразийская экономическая комиссия

ПРОЦЕДУРА «БИОВЕЙВЕР» ДЛЯ ПРИВЕДЕНИЯ В СООТВЕТСТВИЕ ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОБРАЩЕНИЕМ НА РЫНКЕ

ВИДЫ ПРОЦЕДУР «БИОВЕЙВЕРА» И ТСКР В ЕАЭС

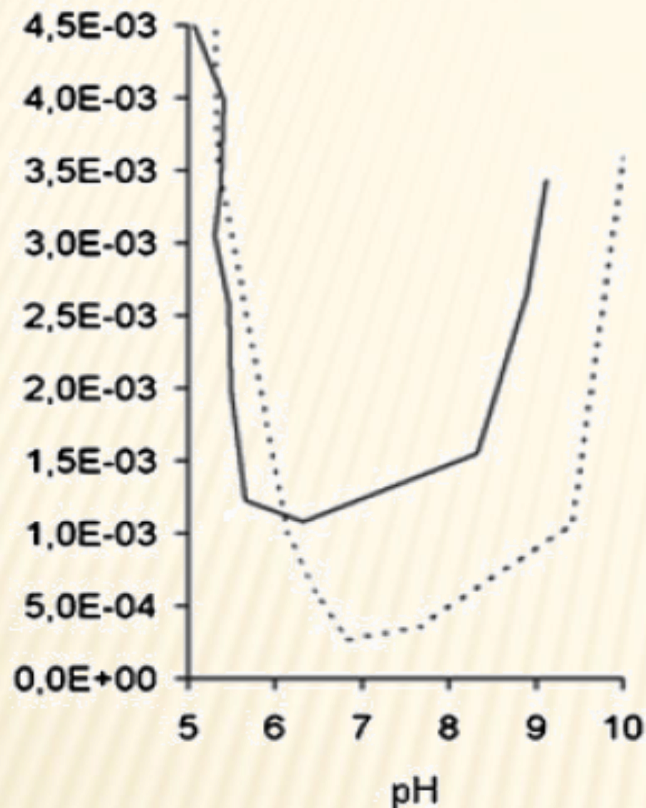
1. Процедура «биовейвера» для регистрации ЛП как замена БЭИ:
ЛП немодифицированного высвобождения с АФИ I и III класса БСК
компаратор – дозировка оригинального ЛП.

2. Процедура «биовейвера» для линейки дозировок в рамках БЭИ:
компаратор – дозировка генерика, прошедшая БЭИ.

3. Процедура ТСКР как этапа БЭИ лекарственного препарата:
компаратор – дозировка оригинального ЛП.

Процедура «биовейвера» для MDR при внесении изменений в досье:
применяется только при условии подтверждения IVVC
компаратор – дозировка генерика MDR, прошедшая БЭИ.

1 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ БИОВЭЙВЕР: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАСТВОРИМОСТИ И ОПИСАНИЕ СВОЙСТВ АФИ



pH-зависимые профили растворимости различных субстанций ципрофлоксацина

(J. Pharm. Sci., 2009; 98: 3788-3801)

- ✘ Цель: Документальное подтверждение соответствия используемой в производстве субстанции (АФИ) I/III классам БКС.
- ✘ Анализ известных биофармацевтических факторов для АФИ: наличие полиморфных форм и их физико-химические характеристики.
- ✘ Подтверждение идентичности АФИ:
 - + ДА: идентичные АФИ, разные соли АФИ;
 - + НЕТ: разные эфиры, стереоизомеры, комплексы...
- ✘ Построение профиля (изотермы) растворения как минимум в 4 точках: pH в 1,2; 4,5 и 6,8, а также $pK_a \pm 1,0$ АФИ.
- ✘ Расчет показателя растворимости для АФИ

Монографии FIP по биовейверам:

<https://www.fip.org/bcs-monographs>

🔍 Онлайн-классификатор BCS: <http://www.ddfint.net/search.cfm>

РАСТВОРИМОСТЬ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ АФИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДЛЯ СКОПИРОВАННОГО ЛП

- ✘ Растворимость АФИ определяют как «высокую (хорошо растворим)» если его доза, равная максимальной перорально назначаемой дозе ЛП (в мг) полностью растворяется в 250 мл среды растворения на всем диапазоне рН 1,0-6,8 при $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

$$S = \frac{\text{ВРД, мг}}{\text{Растворимость, мг/л}} \times 1000 \leq 250 \text{ мл}$$

Для проверки правила используют как минимум 3 контрольные точки (1,2-4,5-6,8) и среду для КК

- ✘ Проницаемость (всасываемость) АФИ определяют как «высокую» если в тонком кишечнике абсорбируется более 85% принятой дозы ЛП.

2 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ БИОВЭЙВЕР: ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ТСКР ДЛЯ ЛП

- ✘ Генерик с АФИ класса I БКС является биодейвером если по результатам ТСКР он:
 - + Имеет **ОЧЕНЬ ВЫСОКУЮ** скорость растворения во всех средах (высвобождение более 85% за 15 мин). При этом не требуется сравнивать его профиль с профилем референтного препарата.
 - + Имеет **ВЫСОКУЮ** скорость растворения во всех средах (высвобождение более 85% за 16-30 мин), а его профиль растворения сопоставим с профилем референтного препарата по критерию f_2 .

- ✘ Генерик с АФИ класса III БСК является биодейвером если **и сам генерик и референтный препарат** :
 - + Имеют **ОЧЕНЬ ВЫСОКУЮ** скорость растворения во всех средах.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ТСКР

Три буферные среды с pH 1,2; 4,5 и 6,8 (на основе буферов ЕФ)

Предельная скорость вращения: корзинки – 100 rpm,
лопастной мешалки – 50 rpm

Профиль построен не менее чем по 3 точкам, при этом не более чем 1 точка имеет показатели высвобождения >85%

Обязательная точка контроля – 15 мин.

Каждая временная точка получена по 12 значениям,

RSD < 20% для первой и < 10% для остальных точек

Необходима валидация аналитического метода по параметрам:
диапазон определяемых концентраций, точность, правильность, специфичность.

Анализ подобия по фактору f_2 50-100

(при высвобождении более 85% за 15 мин расчет фактора не требуется)

Альтернативные методики расчета подобия (должны быть обоснованы):

метод линейной регрессии, анализ функции Вейбулла

ВЫБОР АППАРАТОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РАСТВОРЕНИЯ

Аппарат	Применение	Достоинства	Недостатки
Аппарат I Вращающая корзинка	Капсулы Драже Формы SR	Хорошая изученность Легко переводится в автоматизированный режим	Взаимодействие «распад-растворение» Гидродинамическая «мертвая зона» под корзинкой Важна дегазация среды Ограниченный объем корзинки влияет на растворение средств II/IV классов БКС
Аппарат II Лопастная мешалка	Таблетки Капсулы Драже Формы SR	Стандартный метод Прост в использовании Воспроизводим Хорошая изученность Позволяет менять pH Легко переводится в автоматизированный режим	Сложная гидродинамика, зависит от формы и дефектов сосуда Эффект «конуса» при растворении Для капсул требуются специальные фиксаторы
Аппарат III Поршневой цилиндр	Таблетки Драже Формы MR	Простота замены pH Простота контроля гидродинамики	Малый объем среды Плохо изучен
Аппарат IV Проточная ячейка (кювета)	II/IV класс БСК Суппозитории Импланты Мягкие капсулы Формы MR	Простота замены pH Возможность работы в открытом/закрытом режиме Управление гидродинамикой	Необходима деаэрация Большой объем среды Высокая трудоемкость

СВЕДЕНИЯ О ПОДГОТОВКЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ

- ✘ Исследования проводят при температуре $37 \pm 0,5$ °С в объеме среды растворения, отмеренным с точностью $\pm 1\%$.
- ✘ Объем среды растворения должен составлять 900 мл и менее (и удовлетворять условию предельного растворения для III класса БСК).
- ✘ Не допускается введение соразтворителей в среду. Для желатиновых оболочек (в капсулах, таблетках) допустимо введение ферментов (пепсин для рН=1,2 и панкреатин для рН=6,8) в среду.
- ✘ Обязательным является контроль рН до и после окончания процесса растворения.
- ✘ Проведение дегазации среды растворения:
 - + Стандартный способ дегазации: нагревание среды при аккуратном перемешивании до температуры около 41 °С, немедленном фильтровании под вакуумом через фильтр с размером пор 0,45 мкм или менее при интенсивном перемешивании и продолжают перемешивать под вакуумом в течение около 5 мин.
 - + При нагревании до 41 °С точка кипения большинства водных растворов достигается уже при давлении 80 мБар. Таким образом, фильтрация среды под вакуумом будет вызывать ее кипение с потерей растворенных газов. Поры фильтра будут способствовать увеличению поверхности контакта кипящей жидкости и вакуума.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ О ТСКР

	Среда растворения	Время взятия образцов (минуты или часы)						f ₂
		5	10	15	20	
Дозировка 1	pH= ¹							
№ единиц	pH=							
№ серии	pH=							
	Среда для КК ²							
Дозировка 2	pH= ¹							
№ единиц	pH=							
№ серии	pH=							
	Среда для КК ²							
Дозировка 3	pH= ¹							
№ единиц	pH=							
№ серии	pH=							
	Среда для КК ²							

Примечания:

¹ показатели pH при биоэссе линейки дозировок и ТСКР как предшествующего этапа БЭИ, должны учитывать физиологические данные моделирования среды растворения;

формы для приема внутрь: 1,2 – 4,5 – 6,8

формы для ректального введения^(*): 7,5 – 7,7 – 8,7

трансдермальные формы^(*): 4,5 – 5,0 – 6,0

вагинальные формы^(*): 3,8 – 4,0 – 4,4

² приводится в случае, если среда для КК отличается от биофармацевтического моделирования

3-4 ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОВЭЙВЕР

3 этап: Оценка состава линеек лекарственных форм

- ✘ Документальное подтверждение соответствия качественного состава и сохранения пропорциональности/постоянства дозирования вспомогательных веществ, использованных в составе лекарственной формы

	R1	G1	G2	G3
АФИ	30	30	60	60
Excipient 1	50	50	40	100
Excipient 2	100	100	80	200
Всего:	180	180	180	360

	R1	G1	G2	G3	G4
АФИ	8,0	8,0	4,0	4,0	4,0
Excipient 1	50,0	50,0	54,0	25,0	50,0
Excipient 2	100,0	100,0	100	50,0	100,0
Всего:	158,0	158,0	158,0	79,0	154,0

4 этап: Оценка фармакологического риска связанного с неэквивалентностью препарата

- ✘ Документальная оценка риска, связанного с вероятностью принять ошибочное заключение в отношении:
 - не равной безопасности ЛП (учет терапевтического индекса, широты терапевтического действия, частоты СНР типа А по данным фармаконадзора);
 - не равной эффективности ЛП (учет клинических показаний к применению ЛП – наличие/отсутствие **острых** жизнеугрожающих состояний)

АНАЛИЗ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ СОСТАВА КАК КРИТЕРИЙ ПРИМЕНЕНИЯ БИОВЕЙВЕРА ЛИНЕЙКИ ДОЗИРОВОК

- ✘ Документальное подтверждение соответствия качественного состава и сохранения пропорциональности/постоянства дозирования вспомогательных веществ, использованных в составе лекарственной формы

АФИ/ОМТ>5%	R1		G1		G2		G3	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
АФИ	30	16,6	30	16,6	60	33,3	60	16,6
Excipient 1	50	27,8	50	27,8	40	22,2	100	27,8
Excipient 2	100	55,6	100	55,6	80	44,5	200	55,6
Всего:	180	100	180	100	180	100	360	100

АФИ/ОМТ<5%	R1		G1		G2		G3		G4	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
АФИ	0,5	0,3	0,5	0,3	1,0	0,7	1,0	0,3	1,0	0,7
Excipient 1	50	33,2	50	33,2	50	33,2	100	33,2	50	33,1
Excipient 2	100	66,5	100	66,5	99,5	66,1	200	66,5	100	66,2
Всего:	150,5	100	150,5	100	150,5	100	301	100	151	100

(ДАЖЕ ЕСЛИ ОЧЕНЬ-ОЧЕНЬ ПОПРОСИТЬ!)

- ✘ Определением возможности замены БЭИ исследованиями по процедуре «биоверификация».
- ✘ Оценкой фармакологических рисков или линейек дозировок ЛП.
- ✘ Подтверждением того, что какой-либо ЛП или АФИ может быть отнесен к I/III классу БСК.
- ✘ Подтверждением того, что какой-либо АФИ является высокорастворимым.