

Применение процедуры исследования in vivo – in vitro корреляции (IVIVC) для лекарственных форм модифицированного высвобождения

Александр Солодовников

заместитель директора
ООО «Статэндокс»

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85 *(ред. от 04.09.2020)* «**Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза**»
 - Приложение N 10 «**Требования к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением**»
 - Приложение N 3 «**Указания по определению корреляции данных, полученных in vitro и in vivo**»
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.01.2018 N 2 «**О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь**»

- CHMP Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (*EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (20 Nov 2014)*)
 - Appendix III: in vitro in vivo correlation
- CHMP Guideline on quality of oral modified release products (*EMA/CHMP/QWP/428693/2013 (20 Mar 2014)*)
- FDA CDER Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations (September 1997)

- Рабочая группа ASCPT/DIA/APS/FDA в **1987 году** представила отчет Report of the Workshop on CR Dosage Forms: Issues and Controversies, в котором указала, что **текущее состояние науки и технологии не позволяет разработать практически применимые модели IVIVC для препаратов с модифицированным высвобождением, но признала разработку подобных моделей перспективной целью для будущих исследований.**

- В 1988 USP были представлены уровни IVIVC (A, B и C), которые используются до сих пор
- Рабочая группа ASCPT/DIA/APS/FDA в 1990 в рамках совещания In vitro/In vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified Release Dosage Forms пришла к выводу, **хотя не всегда удается получить значимую IVIVC, можно рассматривать ее для отдельных препаратов**

- Раздел USP 1088 в 1991 году описывает технологии, приемлемые для определения IVIVC уровней А, В и С и методы для определения спецификаций растворения.
- В отчете 1993-го года USP/AAPS/FDA Report: Scale-up of Oral Extended Release Dosage Forms (1993) уже было решено, что тест растворения с учетом наличия данных IVIVC может быть чувствительным, надежным и воспроизводимым суррогатным методом для оценки биоэквивалентности.

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

- "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.
- Прогностическая математическая модель, описывающая зависимость между in vitro свойством лекарственной формы с пролонгированным высвобождением (как правило скоростью или степенью растворения либо высвобождением действующего вещества) и соответствующим in vivo ответом, например, плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством.

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

- Корреляция данных, полученных in vitro и in vivo (IVIVC) - это математическая модель, характеризующая зависимость между свойством лекарственной формы (главным образом растворением или высвобождением действующего вещества), установленным in vitro, и соответствующим ответом in vivo (главным образом плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством).
- Подобная зависимость возникает, только если высвобождение действующего вещества из лекарственного препарата позволяет контролировать скорость появления действующего вещества в плазме

*Приложение № 3 к Приложению № 10 к Руководству по БЭ
ЕАЭС*

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

- **"внутренняя прогностическая способность" (internal predictability)** - прогностическая способность, в отношении которой проводится оценка с использованием результатов исходных испытаний, на основании которых установлена корреляция "in vivo - in vitro" (**насколько точно модель описывает результаты, использованные для установления корреляции "in vivo - in vitro"**);
- **"внешняя прогностическая способность" (external predictability)** - прогностическая способность, в отношении которой проводится оценка с использованием результатов, отличных от тех, на основании которых установлена корреляция "in vivo - in vitro" (**насколько точно модель прогнозирует результаты**);

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

"конволюция" (свертка) (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 свертки:

:

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

где:

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

t - время;

r_{abs} - скорость абсорбции;

u - переменная интегрирования;

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

"деконволюция" (обратная свертка) (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 свертки для r_{abs} :

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

где:

$c\delta$ - функция, отражающая зависимость концентрации действующего вещества от времени, получаемую при мгновенной абсорбции единичного 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;

t - время;

r_{abs} - скорость абсорбции;

u - переменная интегрирования;

Что такое in vivo – in vitro корреляция (IVIVC)?

"погрешность прогнозирования" (percent prediction error) - выраженная в процентах погрешность прогнозирования концентрации действующего вещества, которая рассчитывается по следующей формуле:

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

- **уровень А** отражает **поточечную зависимость между кривой растворения препарата in vitro и кривыми растворения in vivo**, полученными
 - **методом деконволюции данных о концентрации в плазме** (*метод Вагнера-Нельсона, Лу-Ригельмана, численная деконволюция*)
или
 - **другими соответствующими методами** (*методы моделирования, основанные на конволюции или дифференциальных уравнениях с использованием средних данных, или методы моделирования популяционной фармакокинетики*).

- уровень В отражает **одноточечную зависимость по одному из показателей**:
- между средним временем растворения лекарственного препарата *in vitro* и средним временем удерживания *in vivo* или средним временем растворения *in vivo* с использованием принципов анализа статистических моментов;
- между константой скорости растворения *in vitro* (k_d) и полученной константой скорости абсорбции (k_{abs});

- уровень C отражает **одноточечную зависимость** 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 растворенного действующего вещества в нескольких временных точках профиля растворения**, считается установленной множественная корреляция уровня C.

- Уровень А IVIVC, в отличие от уровней В и С, позволяет **установить** **поточечную зависимость** между кривой растворения препарата *in vitro* и профилем "концентрация - время" *in vivo* и является желательным уровнем для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением.
- Если IVIVC используется в целях проведения биоэквивалентности, достижение корреляции уровня А является обязательным условием

- При наличии корреляции *in vivo* - *in vitro* уровня А испытание на растворение после соответствующей валидации можно использовать в качестве квалифицирующего метода контроля, обладающего релевантностью *in vivo*, в то время как при отсутствии корреляции *in vivo* - *in vitro* уровня А испытание может использоваться только в качестве метода контроля качества

Для чего используется IVIVC?

При разработке лекарственного препарата с модифицированным высвобождением **рекомендуется изучить IVIVC:**

- а) для определения высвобождения *in vivo* действующего вещества из лекарственного препарата и влияния лекарственной формы на абсорбцию действующего вещества;
- б) для установления *in vivo* значимости полученных *in vitro* результатов испытаний на растворение и выбора соответствующих показателей в спецификаций на растворение;
- в) для обоснования проведения биовейвера на поздних фазах клинической разработки лекарственного препарата или на пострегистрационном этапе при изменении состава лекарственной формы.

- В перекрестном исследовании **здоровым добровольцам** дают **2 или более лекарственных препарата с одинаковым механизмом высвобождения с различающимися профилями растворения** и подходящую лекарственную форму референтного лекарственного препарата (в целях деконволюции) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для приема внутрь или лекарственный препарат с обычным высвобождением).
- Также могут быть предусмотрены альтернативные дизайны исследования (например, параллельный, рандомизированный либо частично, либо полностью), выбор которых осуществляется в зависимости от
 - *свойств лекарственного препарата с модифицированным высвобождением,*
 - *вариабельности фармакокинетических показателей действующего вещества,*
 - *переносимости этого действующего вещества и т.д.*

- **Исследование IVVC** лекарственного препарата с модифицированным высвобождением **проводят натощак, даже если этот препарат рекомендуется принимать с пищей.**
- **Содержание действующего вещества в плазме или крови (исходного вещества или иного подходящего анализита)** определяется в соответствии с **Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85.**

- Не допускается экстраполяция **вне изученного диапазона для препаратов**, использованных для создания и валидации IVIVC в целях регистрации и контроля за обращением **этих лекарственных препаратов** (например, при составлении спецификаций на них или проведении при регистрации биовеивера).
- Таким образом, выбор лекарственных препаратов для оценки требует тщательного анализа **с учетом таких факторов, как**
 - механизм высвобождения действующего вещества,
 - способ обеспечения достаточных различий между лекарственными препаратами и др.)
- *в соответствии с Руководством по качеству лекарственных препаратов в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для приема внутрь.*

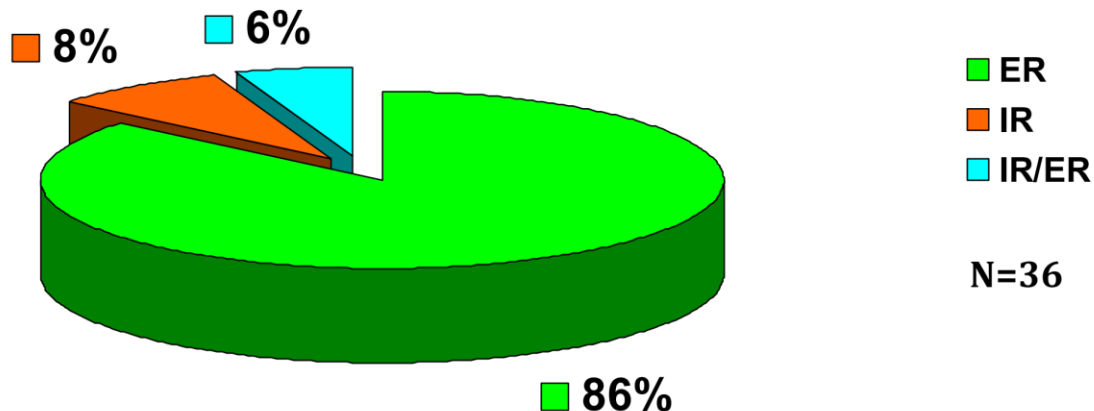
- Поскольку чувствительность профиля "концентрация - время" любого действующего вещества **зависит от его собственных фармакокинетических свойств**, выбор препаратов должен основываться на ожидаемом профиле "плазменная концентрация - время" (*имитация использования теоретической зависимости IVIVC или множества потенциальных зависимостей и известных фармакокинетических свойств действующего вещества*).

- *Различные дозировки одного и того же лекарственного препарата, как правило, не рассматриваются в качестве представляющих различные скорости высвобождения, несмотря на то, что разрешается использование различных дозировок для установления IVIVC или оценки внешней прогнозируемости.*
- *По этой причине оценка различия профилей растворения разных препаратов, как правило, основывается на проценте от номинального (или фактического) содержания действующего вещества*

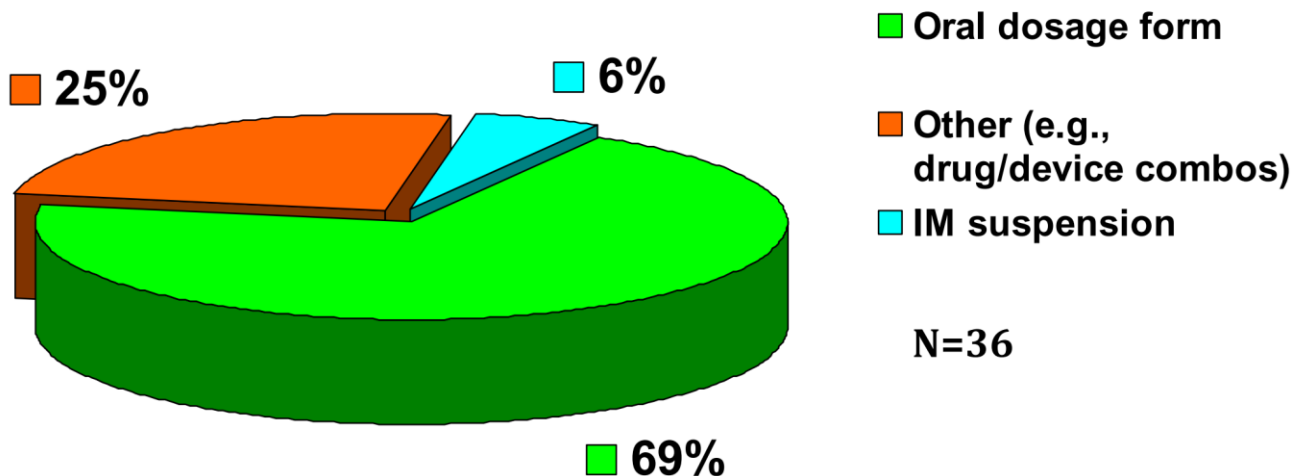
- Необходимо доказать, что испытание на растворение in vitro при выбранных условиях **способно дискриминировать серии лекарственного препарата с приемлемыми и неприемлемыми характеристиками высвобождения.**
- **Дискриминационная способность** испытания на растворение in vitro **может подтверждаться одним из следующих способов, указанных в порядке выбора их приоритетности:**

- **a) включение в испытания на растворение in vitro серий лекарственного препарата, не показавших приемлемых фармакокинетических параметров in vivo.**
- На основании результатов испытания могут быть составлены **спецификации для отбраковки таких серий на основании данных растворения, что может быть количественно обосновано с помощью валидированной корреляции in vivo - in vitro, разработанной с учетом серий с неприемлемыми фармакокинетическими параметрами.**

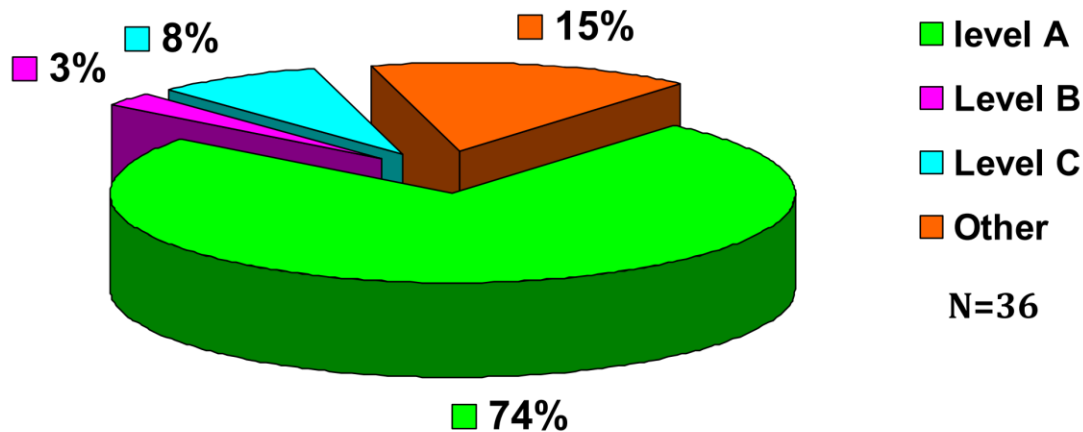
Type of Formulations Containing IVIVC Models (2009- 2012)



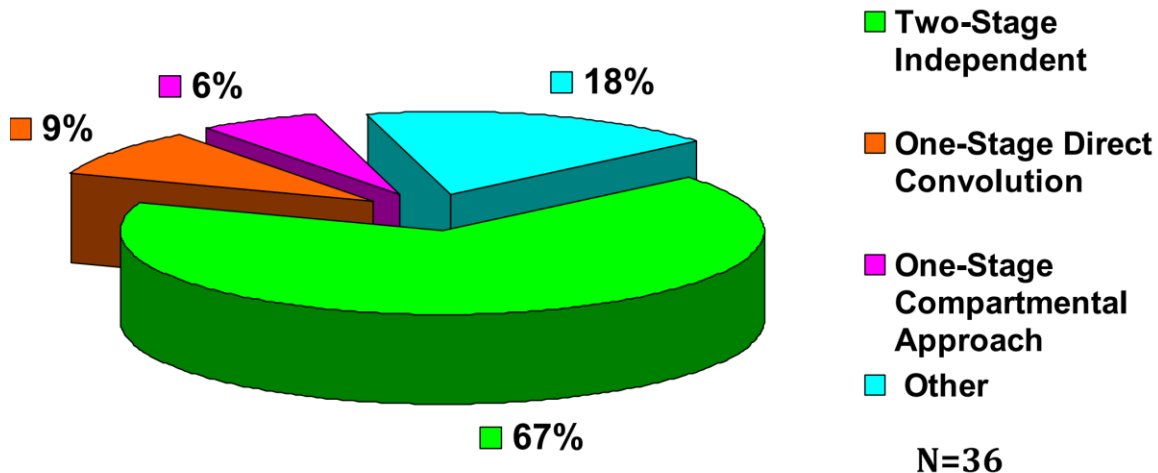
Type of Dosage Form Containing IVIVC Model (2009- 2012)



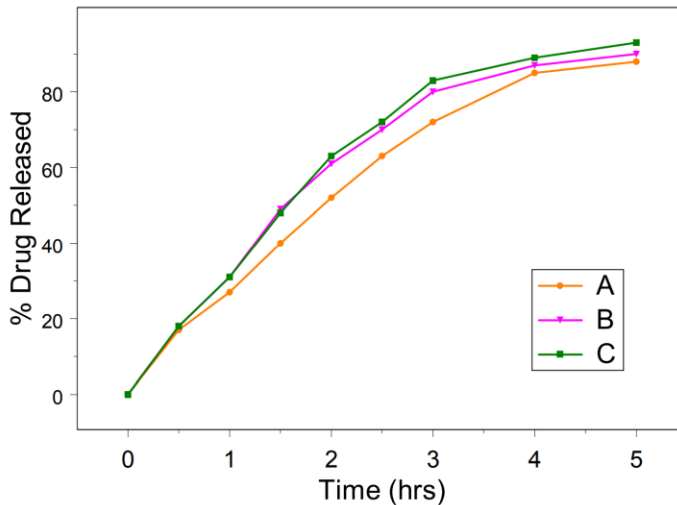
IVIVC Categories: NDA/IND Submitted (2009- 2012)



Types of Modeling Approaches Included in Regulatory Submissions (2009- 2012)



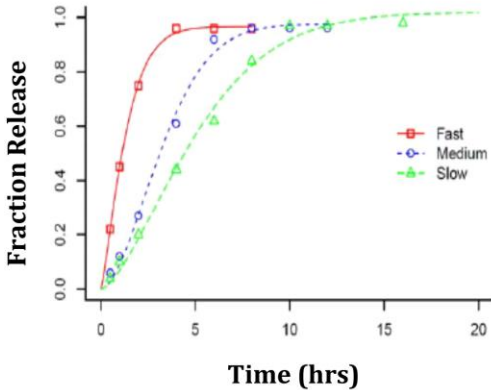
No Difference in the *in Vitro* Release Rate Characteristics



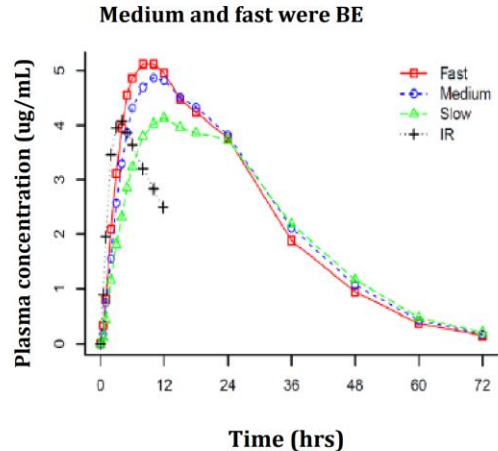
Formulations		f2
A	B	52
A	C	55
B	C	84

Formulations should have different release rate characteristics

Lack of Rank Order Correlation



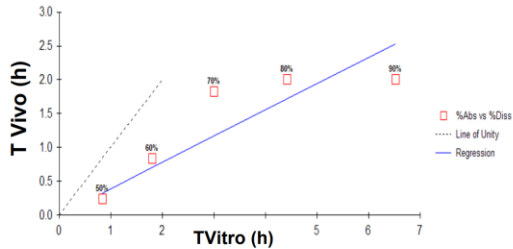
Formulations		f2
Fast	medium	30
Fast	slow	25
medium	slow	47



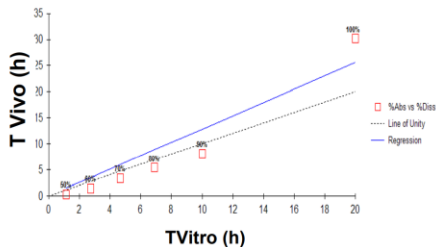
Data should show a rank order correlation

Formulations Do Not Have the Same Scaling Factor

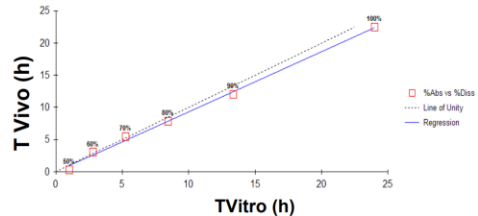
Form A, $sl=0.39$



Form B, $sl=1.3$



Form C, $sl=0.93$



All formulations should use the same Scaling factor

- Модель IVIVC не достигла критериев валидации
- Использование одноточечной обратной свертки (деконволюции) вместо поточечной обратной свертки
- Модель разработана в исследовании в условиях после приема пищи (*не допускается, кроме случаев, когда это необходимо из соображений безопасности*)
- Модель слишком полагается на допущения (параметризована), а не на фактические данные



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Наши контакты:

<https://statandocs.com>

contact@statandocs.com

+7 (343) 312-28-09

statandocs.com