

Процедура «биовериф» для приведения в соответствие линейки дозировки ЛП

Докладчик: д.фарм.н. Шохин Игорь Евгеньевич
ООО «Центр Фармацевтической Аналитики»

Терминология, общие критерии

"биовейвер" (biowaiver) - процедура оценки биоэквивалентности лекарственного препарата без проведения исследования *in vivo*

Общие критерии биовейвера – см. п 60 (дозо-пропорциональность!)

Требования

Обоснованность непроведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* необходимо подтвердить выполненным надлежащим образом ТСКР. Если не указано иное, необходимо изучить растворение при различных значениях pH (обычно при pH 1,2; 4,5 и 6,8). Для всех представленных серий необходимо подтвердить сопоставимость профилей растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировками из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности, во всех условиях (с учетом требований [приложения N 5](#) к настоящим Правилам).

Требования

При значениях рН, при которых ни для одной из дозировок не удастся достичь полного растворения, условия проведения ТСКР между дозировками могут различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего вещества, а не лекарственной формы, **необходимо** провести сравнение с соответствующей дозировкой референтного лекарственного препарата. Кроме того, заявитель **вправе** подтвердить сопоставимость профилей для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

Комментарии

- Данный п. Руководства означает, что биолейвер для линейки дозировок имеет основной дизайн и альтернативные дизайны (на примере препарата с дозировками 10 мг (БЭ) и 5 мг (дополнительная)):

Основной дизайн: **10 T vs 5 T**

Альтернативный дизайн 1: **5 T vs 5 P**

Альтернативный дизайн 2: **2 x 5 T vs 10 T**

Альтернативный дизайн 1

- Оптимально для применения препаратов 2/4 класса БКС, высвобождение АФИ для которых лимитируется растворимостью АФИ, а не фармацевтико-технологическими факторами
- **Пример: урсодезоксихолевая кислота, дозировки 500 мг и 250 мг, неполное высвобождение в рН 6,8, для младшей дозировки полнота высвобождения примерно в 2 раза больше (40 % vs 20 %)**

Альтернативный дизайн 2

- Рекомендуется в случае невозможности провести исследование по альтернативному дизайну 2 (отсутствие соответствующей дозировки референтного лекарственного препарата)
- **Комментарий V.Gray – данный дизайн теста имеет риски, связанные с повышением вариабельностью высвобождения, возможной неэквивалентностью, связанной с разной суммарной площадью поверхности 1 и 2 единиц ЛС**

Сравнение профилей по f2

- Оценка фактора подобия (сходимости) основана на следующих условиях:
- а) минимальное количество временных точек - 3 (не считая нулевой точки отбора);
- б) для обоих сравниваемых лекарственных препаратов выбираются одинаковые временные точки;
- в) для каждой временной точки необходимо минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих лекарственных препаратов;
- г) для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85%*;
- д) относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) для степени высвобождения действующего вещества в первой временной точке любого из лекарственных препаратов не должно превышать 20%, а во всех последующих - не более 10%.

***Разная позиция ЕАЭС (для каждого из) и FDA (для обоих), которые являются разработчиками f2**

Сравнение профилей альтернативными методами

В случае несоответствия критерию приемлемости по f_2 профили растворения можно сравнивать, используя альтернативные методы (например, расчет фактора различия f_1 , функцию распределения Вейбулла или сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t-критерию Стьюдента)).

Методы, альтернативные расчету по f_2 , считаются приемлемыми, если они статистически корректны, а их **использование достаточно обосновано.**

Сравнение профилей альтернативными методами

См. работу Багаевой Н.С. с соавт:

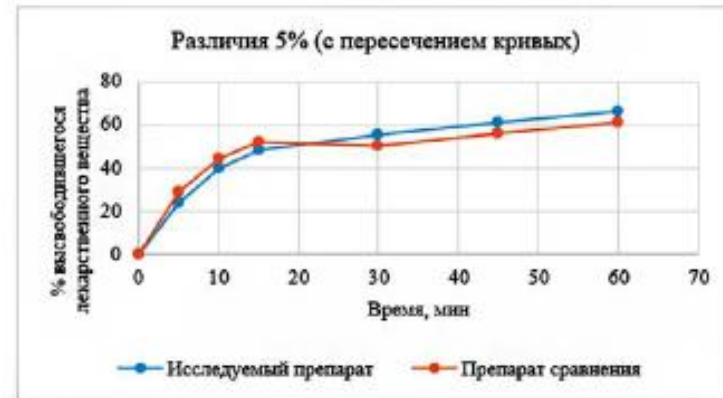
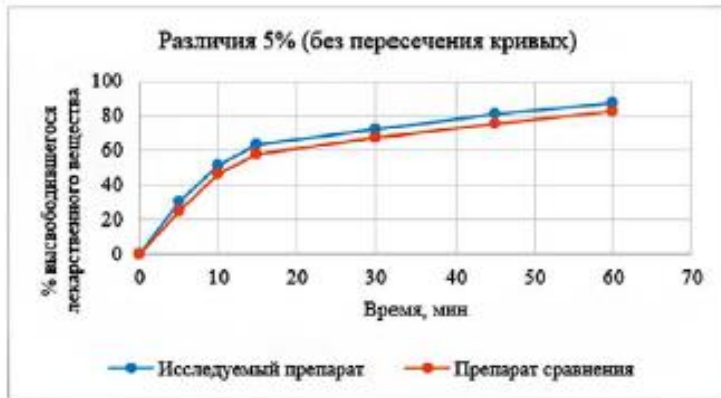
<https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/805>

Наиболее обсуждаемые на 2021 год зарубежной научной общественностью и регуляторными органами методы: bootstrap-f2 и T-2 тест, основанный на расстояниях Махаланобиса

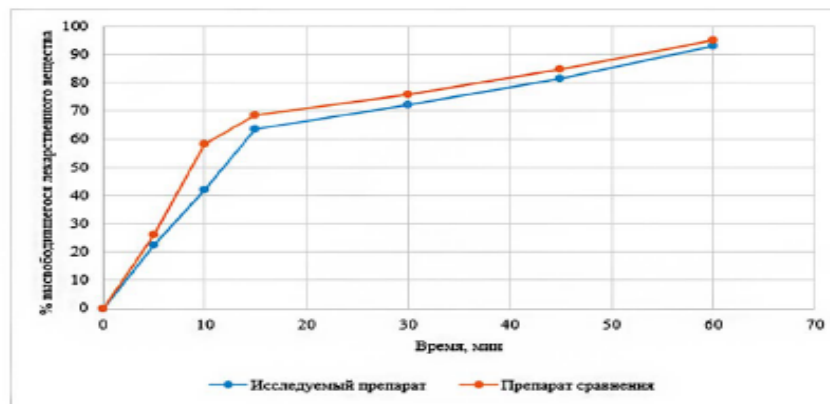
Сложности: обработка результатов

- Нет «дерева» решений при оценке эквивалентности профилей растворения тем или иным методом
- Нет описания альтернативных методов в руководствах
- Разная позиция FDA/EMA на T2 test
- Нет никакой позиции при оценке профилей с неполным высвобождением
- Нет критериев выбора bootstrap-модели для высоковариабельных ЛС
- Нет критериев оценки «формы» профиля и её связь с RSD

f2: применение с осторожностью



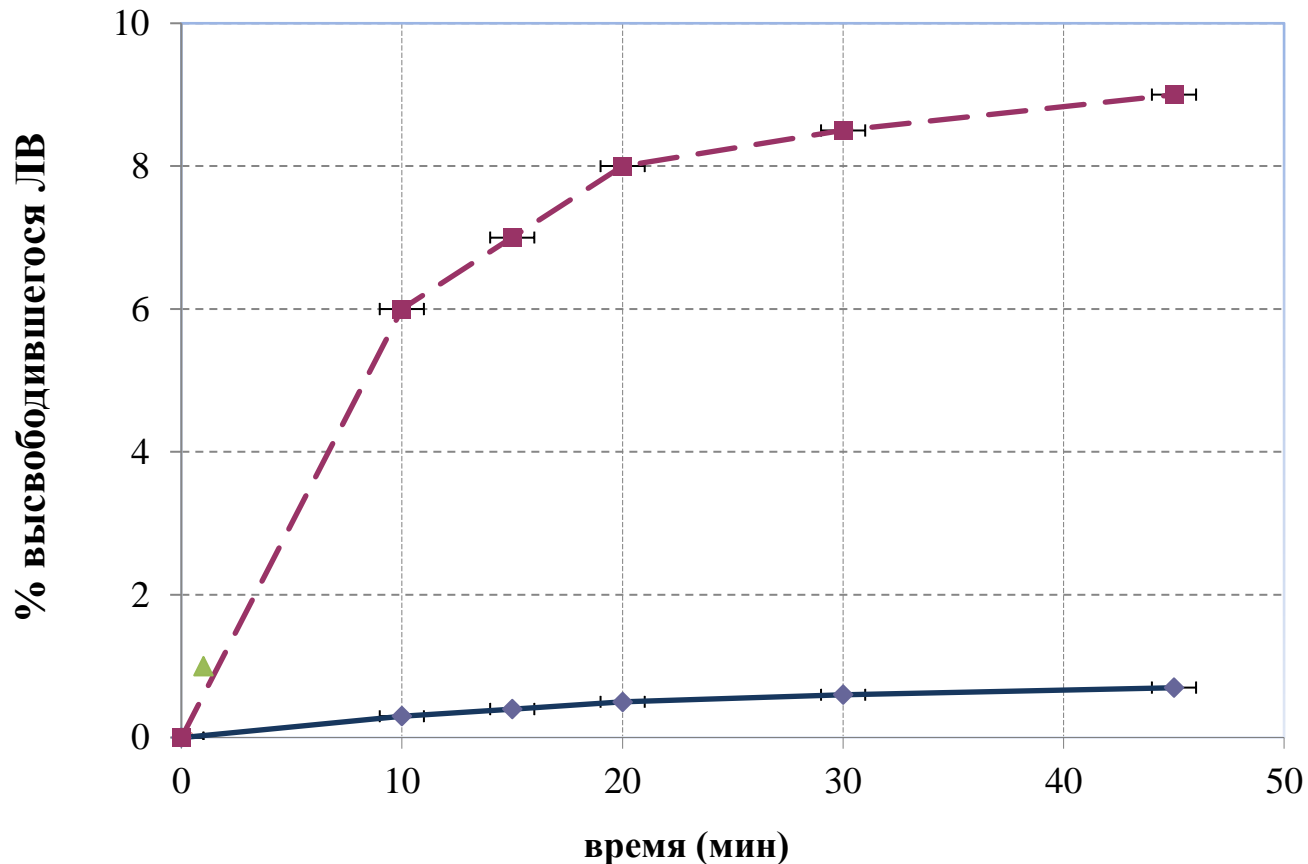
Фактор сходимости в обоих случаях идентичен ($f_2 = 66,2$)



$f_2 = 61,9$

Рисунок 2. Влияние значений «выбросов» на фактор сходимости (в точке 10 минут разница значения высвободившегося ЛВ (%) исследуемого препарата и препарата сравнения составляет 16,5 %)

f2: применение недопустимо



F2 = 57, норма 50 – 100, профили эквивалентны?

F1 = 390, профили неэквивалентны

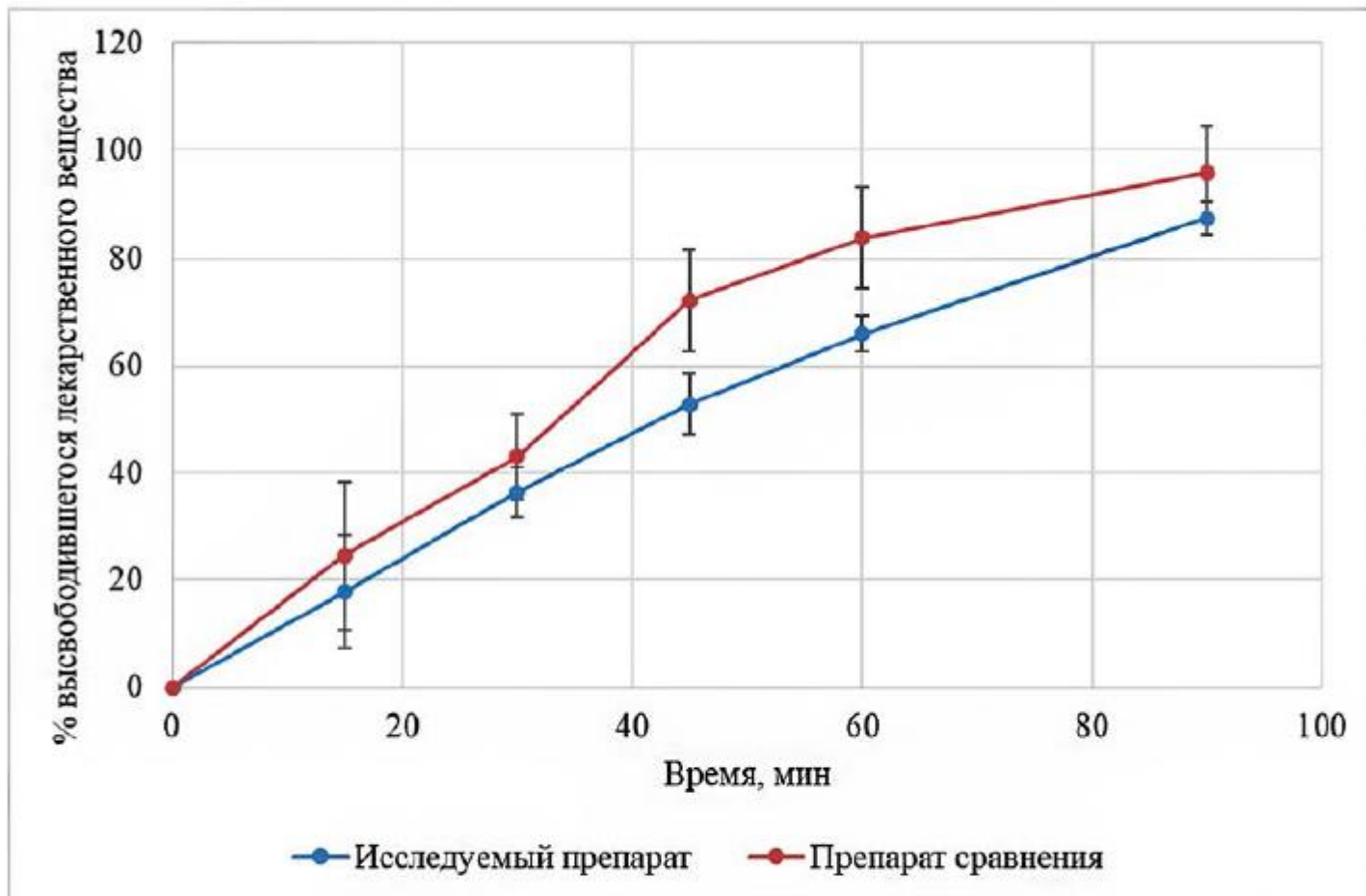


Рисунок 3. Профили растворения лопинавира, рН 1,2 ($f_2 = 44$)

R version 3.5.1 (2018-07-02) -- "Feather Spray"
Copyright (C) 2018 The R Foundation for Statistical Computing
Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)

R -- это свободное ПО, и оно поставляется безо всяких гарантий.
Вы вольны распространять его при соблюдении некоторых условий.
Введите 'license()' для получения более подробной информации.

R -- это проект, в котором сотрудничает множество разработчиков.
Введите 'contributors()' для получения дополнительной информации и
'citation()' для ознакомления с правилами упоминания R и его пакетов
в публикациях.

Введите 'demo()' для запуска демонстрационных программ, 'help()' -- для
получения справки, 'help.start()' -- для доступа к справке через браузер.
Введите 'q()', чтобы выйти из R.

[Загружено ранее сохраненное рабочее пространство]

```
> local({pkg <- select.list(sort(.packages(all.available = TRUE)),graphics=TRUE)  
+ if(nchar(pkg)) library(pkg, character.only=TRUE)})
```

```
*****  
***** The T'-test for equivalence *****  
***** Variant for comparing highly variable dissolution profiles *****  
***** ( see Hoffelder (2016) *****
```

```
*****
```

Summary statistics:

Sample size of REF sample:	12
Sample size of TEST sample:	12
Sample size of pooled sample:	24
Dimension (Nr. of time points):	5
REF Mean:	22.96417 42.96917 72.32 83.95917 96.03917
TEST Mean:	17.75583 36.3075 52.88083 66.085 87.66083
Empirical REF covariance matrix:	7.27 1.4 -5.24 5.73 4.26 1.4 12.19 7.28 18.23 4.22 -5
.24 7.28 46.86 29.22 -16.53 5.73 18.23 29.22 62.96 17.06 4.26 4.22 -16.53 17.06 65.11	
Empirical TEST covariance matrix:	3.48 0.37 1.88 0.36 -0.84 0.37 2.95 4.29 1.69 2.33 1.
88 4.29 9.39 4.88 4.1 0.36 1.69 4.88 4.79 2.54 -0.94 2.33 4.1 2.54 7.02	
Pooled empirical covariance matrix:	5.38 0.88 -1.68 3.04 1.71 0.88 7.57 5.78 9.96 3.27 -1
.68 5.78 28.13 17.05 -6.22 3.04 9.96 17.05 33.88 9.8 1.71 3.27 -6.22 9.8 36.07	
Estimated Mahalanobis distance:	25.2589
Equivalence margin:	39.67459
Hotelling's T ² :	151.5534
Noncentrality parameter:	238.0476
Significance level:	0.05
Teststatistic:	24.79965
Quantile of noncent. F-distribution:	28.77001
Decision in favor (1) or against (0) equivalence/similarity of dissolution profiles:	1

Test result:

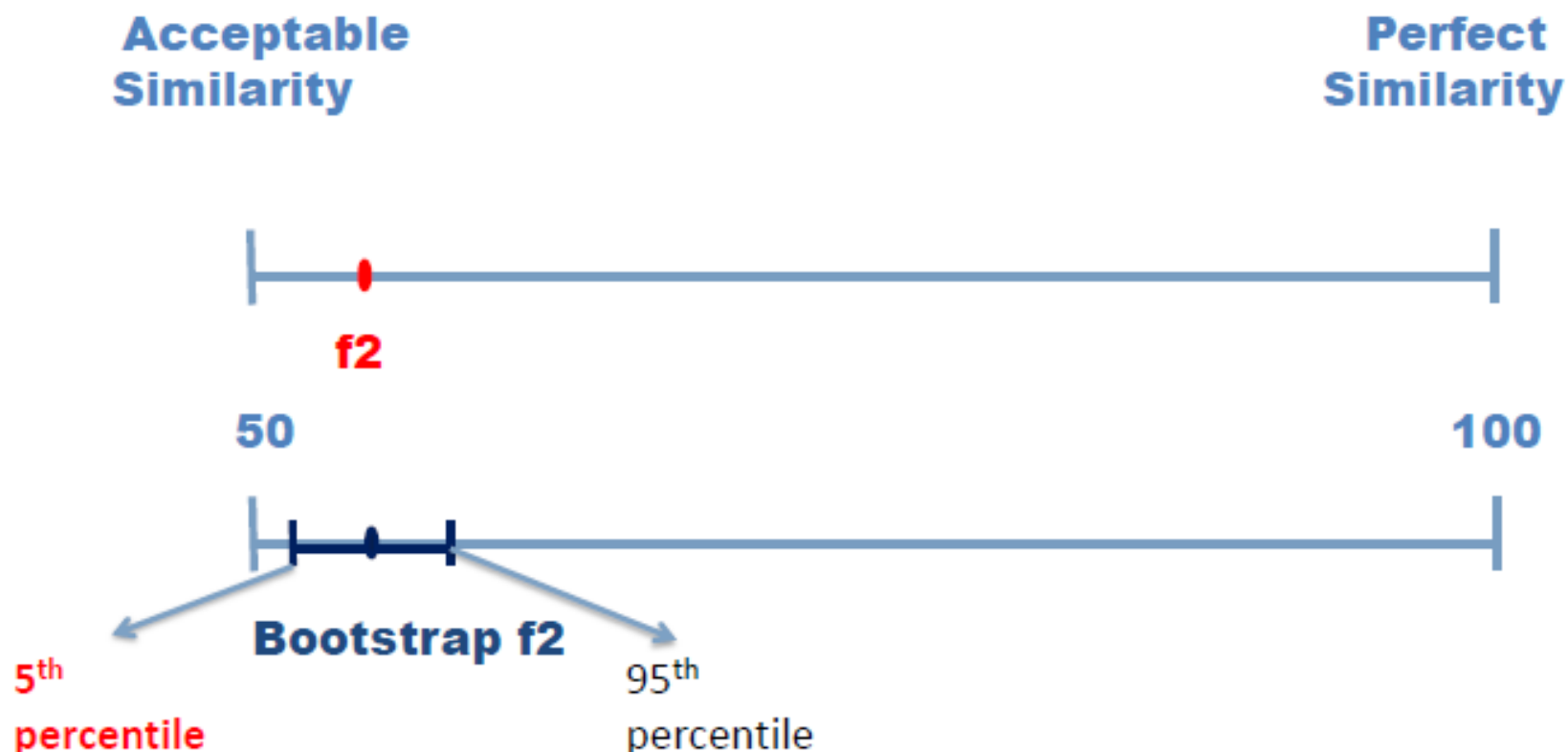
p-value of the T'-test for equivalence: p = 0.01702934

Equivalence comparison successful

```
*****
```

f_2 Similarity Factor and f_2 Bootstrap

- f_2 transforms a multidimensional region to a single number
- Bootstrap confidence interval includes variation



Shah, V. P., Tsong, Y., Sathe, P., and Liu, J. (1998) In Vitro Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 . *Pharmaceutical Research* 15(6), 889-886

Что необходимо учесть в проекте decision tree

- точки отбора (описание профиля)
- RSD
- выбросы
- форма профиля
- f_2
- f_1
- тест Фишера
- bootstrap f_2 , T_2
- неполное высвобождение, что считать за плато?

Валидация аналитических методик для ТСКР

- приводится отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить)
- «*биоаналитический*» подход к валидации методик ТСКР
- Отдельного руководства по валидации ТСКР нет (валидировать ли три среды целиком отдельно либо использовать «*биоаналитический*» подход как при смене матрицы для ВЭЖХ-методик?)

Задача: препарат «П»

Таблетки, высокомолекулярное соединение (до 100 кДа), полимер, в структуре карбоксильные группы, гетероатомы азоты, ни одной двойной связи

Среда КК – вода, в стакан помещается 6 единиц ЛС, 500 мл, лопасть 50 об/мин, точка КК 30 мин

КО – фотометрия после реакции комплексообразования с Cu^{2+}

Задача – спланировать ТСКР по ЕАЭС

Задача: препарат «Т»

Препарат – производное аминокислоты без двойных связей, таблетки

Среда КК – вода, 500 мл, лопасть 50 об/мин, точка КК 30 МИН

КО – КОТ в водной среде

Задача – спланировать ТСКР по ЕАЭС

Распространенные ошибки

- Неверная схема отбора проб (для «быстрорастворимых» ЛС не соблюдается схема: каждые 5-10 мин в течение 30 мин)
- Непредоставление данных, включая спектры/хроматограммы, либо невыполнения теста для сред с нерастворимостью, нестабильностью АФИ, необходимости разработки новой аналитической методики КО для трех сред
- Внесение ПАВ в классические три среды (допустимо при обосновании на стадии фармразработки в среду КК, недопустимо в три классические среды)
- Оценка эквивалентности по f_2 при неполном высвобождении обоих препаратов (*ложная эквивалентность*)
- Применение «альтернативного дизайна 1» без проведения основного дизайна ТСКР для линейки дозировок
- Биовейвер для линейки дозировок, для которых не соблюдается дозо-пропорциональность



**Спасибо
за внимание!**