



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

Р Е Ш Е Н И Е

« » 20 г. № г.

Об утверждении Требований к качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 2 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» Коллегия Евразийской экономической комиссии **решила:**

1. Утвердить прилагаемые Требования к качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его опубликования на официальном сайте Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии

Т. Саркисян

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ТРЕБОВАНИЯ
к качеству лекарственных препаратов для приема внутрь
с модифицированным высвобождением

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 рН, 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, подтверждающем наличие функциональных характеристик. Размер биосерии соответствует по меньшей мере размеру опытно-промышленной серии, то есть для твердых лекарственных форм для приема внутрь он составляет не менее 10 % от размера серии при полномасштабном производстве или 100 000 единиц 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» (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 свертки (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} :

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

Функция $c\delta$ отражает зависимость концентрации 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;

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

«конволюция» (свертка, convolution) – прогнозирование концентрации действующего вещества в плазме с помощью математической модели, основанной на интеграле свертки (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:

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

Функция $c\delta$ отражает зависимость концентрации от времени, получаемую при мгновенной абсорбции единичного 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). Прогностическая математическая модель, описывающая зависимость между *in vitro* свойством лекарственной формы с пролонгированным высвобождением (как правило, скоростью или степенью растворения либо высвобождения действующего вещества) и соответствующим *in vivo* ответом, например, плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством.

«лекарственные формы с модифицированным высвобождением» (modified release dosage forms) – лекарственные формы, скорость и (или) место высвобождения действующего(их) вещества(в) которых отличаются от лекарственных форм со стандартным высвобождением при том же пути введения. Модификация достигается путем разработки

специального состава и (или) специальной технологии производства. К лекарственным формам с модифицированным высвобождением относятся лекарственные формы с пролонгированным, отсроченным (отложенным), 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 специального состава и (или) специальной 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 специального состава и (или) специальной технологии производства. Профиль растворения действующего вещества твердых лекарственных форм 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):

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

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

$\text{MRT}_{\text{i.v.}}$ – 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*:

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

«среднее время растворения *in vivo*» (mean *in vivo* dissolution time) – среднее время растворения лекарственного препарата *in vivo*:

$$\text{MDT}_{\text{solid}} = \text{MRT}_{\text{solid}} - \text{MRT}_{\text{solution}}$$

где $\text{MRT}_{\text{solid}}$ – среднее время удерживания действующего вещества при приеме твердой лекарственной формы;

$\text{MRT}_{\text{solution}}$ – 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:

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

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 испытания *in vitro*. Требования охватывают лекарственные формы для приема внутрь только с пролонгированным высвобождением и отсроченным (отложенным) высвобождением, основанным на принципе гастрорезистентности (устойчивости к действию желудочного сока). Лекарственные формы с пульсирующим и ускоренным высвобождением не входят в область применения настоящего документа. Лекарственные формы с отсроченным (отложенным) 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 отдельно не рассматриваются.

Ряд принципов в отношении лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для приема внутрь, указанных в разделе II настоящих Требований, распространяется 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 статистических моментов, сохранены в неизменном виде.

II. Лекарственные формы для приема внутрь с пролонгированным высвобождением

4. Фармацевтическая разработка

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 масштаба с учетом физико-химических свойств действующего вещества, его стабильности и характеристик абсорбции в желудочно-кишечном тракте. После подбора компонентов состава лекарственного препарата начинается последовательное масштабирование 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 производственной площадки.

В некоторых случаях корректирующие действия могут оказывать влияние на свойства лекарственного препарата. В связи с этим следует разработать испытание на растворение *in vitro*, способное обнаружить изменения, которые могут повлиять на эффективность или безопасность препарата.

Фармацевтическая разработка должна устанавливать связь (качественную или количественную) между фармакокинетическими параметрами, высвобождением действующего вещества *in vivo* и скоростью растворения *in vitro*.

Состав лекарственной формы, подобранный при разработке, должен оцениваться в различных условиях растворения для определения его чувствительности/устойчивости в ожидаемым окружающим физиологическим условиям после введения. Дискриминационная способность условий испытаний, выбранных для рутинного контроля, может определяться путем сравнения данных растворения *in vitro* и данных биодоступности различных составов. Рекомендуется устанавливать *in vivo-in vitro* корреляцию (IVIVC). При наличии IVIVC уровня А, испытание на растворение после соответствующей валидации можно использовать в качестве метода квалифицирующего метода контроля, обладающего релевантностью *in vivo*, в то время как при отсутствии IVIVC уровня А испытание может использоваться только в качестве метода контроля качества.

Если коэффициент масштабирования превышает 10 (по сравнению с лабораторной/опытно-промышленной биосерией), в целях верификации того, что выбранные условия испытания на растворение пригодны для выпуска клинического материала, масштабирования и производства, по завершении масштабирования необходимо сравнить лабораторные (опытно-промышленные) серии с полномасштабными

промышленными сериями в исследовании биодоступности (см. также 4.3, 4.4 и 4.5).

4.2. Терапевтические цели и принцип работы системы высвобождения

Необходимо представить терапевтические цели и замысел (основание) создания 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 pH, коэффициент распределения, размер частиц, полиморфизм), значимые для разработки лекарственного препарата. Необходимо представить подробную информацию о вспомогательном(ых) веществе(ах), контролирующем(их) высвобождение. Следует привести ссылки на нормативные документы по фармацевтической разработке.

Необходимо описать 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 (пеллеты), и т.д.

Следует подтвердить, что препарат с пролонгированным высвобождением сохраняет характеристики высвобождения действующего вещества независимо от вариabельности физиологических условий. Такие изменения зависят, например, от времени транзита через желудок и кишечник, воздействия пищи,

состава желудочного и кишечного сока при патологических состояниях и одновременного потребления алкоголя.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь не должны (если только это не обосновано специальными исследованиями) иметь разделительной риски, так как разделение или другие манипуляции с препаратами с модифицированным высвобождением могут отрицательно сказаться на характеристиках модифицированного высвобождения из лекарственной формы, что может привести к демпингу дозы. Любые рекомендации по разделению лекарственной формы с модифицированным высвобождением должны сопровождаться научным обоснованием об отсутствии влияния разделения на характеристики модифицированного высвобождения, в том числе результатами исследований *in vitro* и (или) *in vivo* сообразно обстоятельствам.

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 зависимости от критических параметров процесса (СРР), которые могут оказывать влияние на требуемую биодоступность;

определять постоянство характеристик от серии к серии (серий для опорных клинических испытаний, серий 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 (средах растворения, рН (обычно в диапазоне рН 1,0-7,5, при необходимости до рН 8,0), аппарате, перемешивании и т.д.). Необходимо выбрать 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 рН среды в течение всего испытания. Если в среду растворения добавляется поверхностно активное вещество, его количество необходимо обосновать. Выбор поверхностно активного вещества необходимо проанализировать и обеспечить постоянство его качества между сериями.

Добавление ферментов в среду растворения представляется приемлемым, а в обоснованных случаях даже целесообразным (например, при необходимости доставки лекарственного средства в толстую кишку, 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 активности (МЕ/мг или МЕ/мл) или концентрации (мг/мл) соответственно. Следует отметить, что указанная в Фармакопее Союза концентрация фермента в искусственном желудочном соке (имитация желудочного сока)

(искусственном кишечном соке (имитация кишечного сока)), 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 влияние пищи.

Объем среды растворения предпочтительно должен обеспечить условия достаточного разбавления.

Для лекарственных форм, имеющих кинетику высвобождения нулевого порядка (с латентным периодом или без него), необходимо установить спецификацию скорости растворения (в процентах в час от заявленного количества), 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. За дополнительными подробными сведениями относительно выбора аппарата, условий испытания, валидации (квалификации) и критериев приемлемости следует обратиться к Фармакопее Союза.

Особое внимание следует уделять важности любого изменения свойств фармацевтической субстанции (например, размера частиц, полиморфизма), вспомогательных веществ, контролирующих высвобождение (например, размера частиц, гелеобразующих свойств), и процесса производства с точки зрения их влияния на биодоступность *in vivo*.

Методика количественного определения действующего вещества в пробах растворения должна быть валидирована в соответствии с

нормативными документами Союза, уделяя особое внимание стабильности действующего вещества, растворенного в среде, и влиянию вспомогательных веществ.

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

В процессе разработки результаты для каждой единицы лекарственной формы, их среднее значение и мера вариабельности (например, стандартное отклонение или 95 %-ный доверительный интервал) должны быть представлены для каждой временной точки. Использование других статистических подходов необходимо обосновать. 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:

надлежащей практикой является включение серий лекарственного препарата, не показавших приемлемых фармакокинетических параметров *in vivo*. На основании результатов испытания могут быть составлены спецификации для отбраковки 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 оценки) в исследованиях *in vivo*. Эти данные можно сравнить, проверяя ранговый порядок результатов;

при невозможности осуществления ни одного из первых двух подходов, дискриминационную способность можно показать с помощью целенаправленного изменения характеристики фармацевтической субстанции (например, распределения частиц по размерам), состава и (или) параметров производственного процесса для получения различных профилей растворения *in vitro* без 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 отбракованы с помощью такого метода контроля 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, в соответствующих случаях, другие значимые параметры (C_{min} в равновесном состоянии, частичную AUC, отношение C_{max}/C_{min} и т.д.), для воспроизведенных лекарственных препаратов также точечную оценку и 90 %-ные доверительные интервалы), 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 только с сериями такого размера не проведены опорные клинические исследования. В этом случае достаточно провести исследования биодоступности, используя с серии меньшего размера, если данные серии были произведены способом, соответствующим полномасштабному производственному процессу. Так, например, если испытания II фазы (включая ФК/БД-исследования) проводятся на серии с массой 15 кг, опорные клинические испытания (данные исследования биодоступности отсутствуют) – на серии с массой 60 кг и предполагается полномасштабное производство серии в 600 кг, проведение дополнительных исследований биодоступности, используя серию в 60 кг, не требуется.

4.6. Сравнение профилей растворения

В ряде случаев для установления подобия 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. Необходимо учесть временные точки и частоту отбора проб, принимая во внимание физико-химические *in vitro* и *in vivo* характеристики действующего вещества и механизм высвобождения лекарственного препарата.

В случае экстраполяции результатов *in vivo* при регистрации различных дозировок лекарственного препарата (в отсутствие *in vivo* сравнительных данных по всем дозировкам исследуемого препарата с препаратом сравнения) растворение других дозировок исследуемого препарата следует сравнить с дозировкой испытуемого препарата, использованной в исследовании биоэквивалентности.

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

4.7. *In vivo-in vitro* сравнение

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 желаемые функциональные характеристики *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 суррогатного маркера поведения *in vivo* и тем самым подтвердить постоянство терапевтических свойств рутинно производимых серий лекарственного препарата. При установлении корреляции следует регистрировать и анализировать вариабельность данных. Как правило, чем выше вариабельность данных, используемых для разработки корреляции *in vivo-in vitro* (IVIVC), тем меньше уверенность в оценках параметров модели и тем выше неопределенность в ее прогнозировании поведения *in vivo*.

Установленная IVIVC уровня А позволяет сократить число исследований *in vivo* в процессе разработки лекарственного препарата, используется в составлении спецификаций и содействует принятию определенных регуляторных решений (например, масштабирование и внесение пострегистрационных изменений). В связи с этим, заявитель

должен рассмотреть возможность разработки такой IVIVC. Кроме того, установление IVIVC уровня А позволяет уверенно использовать испытание на растворение как инструмент управления изменениями. В качестве альтернативы для сравнения *in vitro* и *in vivo* данных допускается использовать механистическую модель (например, фармакокинетические модели, основанных на физиологии (РВРК)).

Валидация IVIVC уровня А сводится к подтверждению достаточности ее прогностической способности. IVIVC уровня А устанавливаются на основе, например, методики деконволюции, с помощью которой абсорбцию *in vivo* или растворение *in vivo* можно спрогнозировать, 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 результаты 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, использованным при разработке и валидации модели.

IVIVC не может служить основанием признания биоэквивалентности лекарственных препаратов от разных заявителей на основании исключительно данных *in vitro*.

Модель IVIVC следует использовать для интерполяции в пределах диапазона данных, использованных для ее разработки, а не экстраполяции за пределы ее рабочего диапазона. Данный принцип

особенно важен при подаче заявлений в регуляторные органы, касающихся, например, обоснования спецификации растворения и в случае биоэквивалента. Изложенное выше имеет определяющее значение при выборе составов лекарственной формы, включенных в исследование IVIVC.

Для разработки и валидации IVIVC рекомендуется, как правило, использовать составы с широко варьирующими профилями растворения *in vitro*, так как использование составов с небольшими различиями в их профилях растворения *in vitro* ограничит возможности для расширения диапазона спецификации и диапазона, в пределах которого может быть обоснован биоэквивалент. Однако следует учитывать, что в случае крайних вариантов составов могут вступать в действие различные механизмы высвобождения и другие биофармацевтические факторы, влияя на зависимость высвобождения действующего вещества в условиях *in vitro* и *in vivo* и препятствуя получению одного уравнения IVIVC, которое описывало бы поведение всех составов в пределах диапазона, предложенного для биоэквивалента. Следовательно, составы должны быть выбраны таким образом, чтобы тот же самый механизм по возможности контролировал бы 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 крайний состав (т.е. состав с самым быстрым или с самым медленным растворением *in vitro* из числа составов, использованных 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 этих данных для внешней валидации существующей IVIVC или повторной разработки и валидации новой IVIVC. Другими словами, важно, чтобы планируемый целевой состав был должным образом окружен крайними вариантами.

5. Составление спецификаций

Спецификация должна быть составлена с использованием дискриминирующего испытания на растворение.

Как правило, в спецификацию на растворение *in vitro* лекарственного препарата с пролонгированным высвобождением для приема внутрь должно быть включено не менее трех точек: раннюю временную точку для исключения демпинга дозы и (или) установления характеристик нагрузочной/начальной дозы (обычно от 20 % до 30 % растворенного вещества), не менее одной точки для обеспечения соответствия форме профиля растворения (около 50 % растворенного вещества) и одну точку для обеспечения высвобождения большей части действующего вещества ($Q = 80 \%$). Если максимальное количество растворенного вещества составляет менее 80 %, последней временной точкой должно быть время достижения профилем растворения своего плато.

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

Приемлемую вариацию, допустимую вокруг каждой временной точки (верхнюю и нижнюю границы), можно установить различными способами:

1) В отсутствии IVIVC. Допустимые пределы могут быть выведены на основании разброса данных о растворении *in vitro* серий с подтвержденными приемлемыми функциональными характеристиками *in vivo* (биосерия(и)), или путем доказательства биоэквивалентности серий в предложенных верхней и нижней границах диапазона растворения (так называемая концепция «крайней серии»).

Обычно допустимый диапазон значений высвобождения в любой заданный момент времени не должен превышать общую численную разницу на $\pm 10\%$ от заявленного содержания действующего вещества (т.е. общая вариабельность составляет 20% : требование о $50 \pm 10\%$, таким образом, означает допустимый диапазон от 40% до 60%), если только более широкий диапазон не обоснован 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 на растворение. Профили растворения получают из предложенных пределов с помощью установленной IVIVC, предпочтительно включающей соответствующее математическое описание характеристик функции растворения *in vitro* (функции Вейбулла, Хилла и т.д., основанные на поведении испытуемых составов при разработке лекарственного препарата) или, к правилу, с меньшей пользой, основываясь на высвобождении в различных временных точках. Полный профиль зависимости «концентрация в плазме – время»

рассчитывают для предложенных верхнего и нижнего пределов растворения, а также полученных данных растворения *in vitro* для состава, планируемого для регистрации (состава сравнения), используя валидированную IVIVC. Соответствующая C_{\max} и выбранные значения параметра AUC рассчитывают для предложенных нижнего и верхнего пределов, состава сравнения и вычисленных отношений (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 на растворение должны быть биоэквивалентными друг к другу. Если биоэквивалентность основана на данных *in vivo*, допустимый диапазон для максимальной разницы по результатам сравнения составляет 80-125 %, основанный на доверительных интервалах вокруг средних значений C_{\max} и выбранного параметра AUC. Несмотря на то что некоторые методики анализа IVIVC позволяют количественно определять биологическую вариабельность (и прогнозировать доверительные интервалы), большинство методик прогнозируют лишь средние данные зависимости «концентрация – время». Следовательно, критерии границ признания биоэквивалентности, прогнозируемая на основе средних данных (с использованием данных растворения вместо данных *in vivo* и подтвержденных IVIVC), обязательно должны быть жестче, т.е. разница 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, должна быть менее 20 %. Пределы, основанные на разнице, превышающей 20 % между прогнозируемыми C_{\max} и

выбранным параметром AUC для верхнего и нижнего пределов спецификации на растворение, должны быть обоснованы.

AUC лекарственных препаратов, всасывающихся на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, между различными составами с широко варьирующими скоростями растворения зачастую схожа, поэтому спецификация составляется на основании C_{\max} , нежели AUC. Преимущество использования IVIVC для составления спецификации в данном случае заключается в том, что в определенные временные точки границы кумулятивного растворения могут выходить за пределы $\pm 10\%$, поскольку величина влияния различных временных точек на C_{\max} неодинаковая. Чувствительность C_{\max} к изменениям в растворении зависит от фармакокинетических свойств (чем короче период полувыведения, тем больше чувствительность к изменениям в растворении) и формы зависимости IVIVC (т.е. в зависимости от того, что 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. Вместе с тем, 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*.

В условиях углубленной фармацевтической разработки соответствие требованиям растворения может подтверждаться с

помощью выпускающих испытаний в режиме реального времени (см. соответствующее руководство Союза). Так как скорость высвобождения действующего вещества может быть чувствительна к 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 весомости изменения, наличия IVIVC уровня А, наличия или необходимости изменения методики/границ 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, освобождение от необходимости проведения исследований биоэквивалентности должно основываться 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.

В отношении препаратов с доказанной корреляцией уровня В или С или в отсутствие IVIVC необходимо представить данные о

биодоступности/биоэквивалентности, если только не представлено обоснование 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 специальные 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 определенном участке желудочно-кишечного тракта под влиянием определенного триггер-фактора (например, ферменты) или в определенное время после приема внутрь. Несмотря на то что описанные в настоящем документе принципы фармацевтической разработки, составления спецификаций и стратегии контроля качества в целом применимы также и другим лекарственным формам с отложенным (отсроченным) высвобождением, для таких лекарственных форм целесообразно разработать отдельное руководство 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. Фармацевтическая разработка

Следует представить резюме 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 точечную оценку и 90 %-ные доверительные интервалы), производственных площадках и датах производства, номерах и размерах серии, составах лекарственной формы и результатах растворения использованных серий.

Следует представить цель отложенного (отсроченного) высвобождения, например, защита слизистой оболочки желудка, защита действующего вещества от воздействия кислой среды желудка или целенаправленное высвобождение действующего вещества в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта для оказания местного действия и т.д.

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

В ходе фармацевтической разработке следует установить связь (качественную или количественную) между фармакокинетическими параметрами, характеризующих высвобождение *in vivo*, и скоростью растворения *in vitro*.

В зависимости от поведения в желудке, в принципе можно выделить два вида составов препаратов с отсроченным высвобождением:

однородные (цельные) нерастающие лекарственные формы;

растающие лекарственные формы, содержащие гранулы.

Разработка однородных (цельных) нерастающих кишечнорастворимых лекарственных форм гастрорезистентных препаратов, в целом, не рекомендуется, так как время их нахождения в желудке непредсказуемо и в целом дольше, чем у растающих лекарственных форм, содержащих гранулы. Поэтому такие однородные (цельные) нерастающие лекарственные формы подвержены более высокому риску демпинга дозы и (или) имеют беспорядочные 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 нерастающих цельных лекарственных форм, так и растающих 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: раннюю временную точку для исключения высвобождения в кислой среде (менее 10 % растворенного вещества через 2 ч) и одну точку для

обеспечения высвобождения основного количества действующего вещества в нейтральной или близкой к нейтрально 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 к 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) между фармакокинетическими параметрами, характеризующими высвобождение *in vivo* действующего вещества, и скоростью растворения *in vitro*. В условиях углубленной фармацевтической разработки соответствие требованиям растворения может подтверждаться посредством выпускающих испытаний режиме реального времени (см. соответствующее руководство Союза). Так как скорость высвобождения лекарственных форм с отложенным (отсроченным) высвобождением может быть чувствительна к масштабированию, особенно важно, чтобы проектное поле было верифицировано в условиях полномасштабного производства.

12. Внесение изменений в регистрационные досье на лекарственные препараты

Поскольку испытание *in vitro* гастрорезистентных лекарственных форм с отсроченным высвобождением считается релевантным для условий *in vivo*, изменение вспомогательных веществ, ответственных за

отсроченное высвобождение таких препаратов, допускается обосновать исключительно с помощью результатов *in vitro* испытаний (при наличии обоснований). 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. *In vivo-in vitro* корреляция (IVIVC)

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

Уровень А отражает поточечную зависимость между кривой растворения препарата *in vitro* и кривыми растворения *in vivo*, полученных методом деконволюции данных о 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 отражает однотоочечную зависимость, между:

а) средним временем растворения препарата *in vitro* и средним временем удержания *in vivo* или средним временем растворения *in vivo* с использованием принципов анализа статистических моментов или

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

Уровень С отражает однотоочечную 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 С.

II. Разработка IVIVC

1. Уровень А

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 различающимися профилями растворения и соответствующий состав сравнения (для целей деконволюции (обратной свертки)) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для внутривенного введения, раствор для приема внутрь или лекарственная форма с немедленным высвобождением). Концентрацию исходного (неизмененного) действующего вещества в крови или плазме определяют как функцию времени. IVIVC можно моделировать непосредственно по концентрации в плазме (одноэтапный подход) или после деконволюции (обратной свертки) профилей «концентрация – время» для состава с модифицированным высвобождением относительно состава с немедленным высвобождением (двухэтапный подход). Чтобы испытание на растворение *in vitro* служило суррогатным маркером поведения *in vivo* и использовалось в качестве инструмента контроля изменений, как правило, требуется IVIVC уровня А.

Первоначальное изучение составов в различных испытаниях (условиях на растворение) при выпуске препарата позволяет установить

испытание, обеспечивающее наиболее подходящую 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 (например, три последовательные точки, различающиеся не менее чем на 5%). Меньшее число временных точек допускается брать в целях испытания КК, однако обратное не является справедливым: временные точки КК не годятся в качестве *in vitro* компонентов комплекта данных IVIVC, поскольку

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

(2) прекращение отбора проб до достижения плато приводит к неполному высвобождению и подрывает валидацию IVIVC.

2. Уровни В и С

Как правило, корреляция уровней В и С не пригодна для обоснования значимых изменений состава или процесса 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 МДТ, с одной стороны, и соответствующими АUC и C_{\max} для ряда составов с различными профилями скорости растворения *in vitro*, MRT или любым другим подходящим фармакокинетическим параметром (множественная

корреляция уровня С), с другой стороны. Данные *in vitro* могут использоваться для прогнозирования функциональных характеристик *in vivo*. Следует отметить, что если множественная корреляция уровня С достижима, то также возможна разработка корреляции уровня А. IVIVC уровня А 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 С можно прогнозировать лишь обобщающие фармакокинетические параметры. Следовательно, корреляция уровня А является предпочтительным подходом.

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

Таблица.

Параметры, применяемые для установления IVIVC различных уровней

Уровень	Вид зависимости	Параметр	
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
А	поточечная	Профиль растворения	Фармакокинетическая кривая
В	одноточечная	MDT_{vitro} k_d	MRT, MDT_{vivo} k_{abs}
С	одноточечная	t_d ($T_{20-30\%}$, $T_{50\%}$, $T_{80\%}$)	C_{max} , T_{max} , AUC (средние значения)
		Множественная корреляция	
		С ($T_{20-30\%}$, $T_{50\%}$, $T_{80\%}$) или С (MDT)	C_{max} , T_{max} , AUC, MRT и др.

III. Оценка прогностической способности IVIVC

В связи с использованием IVIVC в качестве суррогатного маркера функциональных характеристик *in vivo* следует верифицировать, что прогнозирование функциональных характеристик *in vivo*, основанное на

профиле растворения *in vitro*, пригодно для скоростей растворения *in vitro*, охватываемых IVIVC. Такая оценка должна быть сведена к оценке прогнозирования функциональных характеристик или, наоборот, погрешности прогнозирования.

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.

Методология и отчет об анализе прогностической способности рассматривается в Руководстве Союза по лекарственным формам с модифицированным высвобождением, для приема внутрь и трансдермальным лекарственным формам.