

Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов

Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев, Н.Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Проведен анализ зарубежной нормативной документации в отношении требований и подходов к проведению испытания «Растворение» и сравнительного теста кинетики растворения лекарственных препаратов в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ (далее – состава) лекарственного препарата. В результате выявлено, что требования к объему проводимых исследований варьируют от проведения испытания «Растворение» в соответствии с нормативной документацией до проведения нового исследования биоэквивалентности. Объем исследований зависит главным образом от следующих факторов: терапевтического диапазона, биофармацевтических свойств субстанции, лекарственной формы лекарственного препарата, степени вносимых изменений и наличия установленной *in vivo* – *in vitro* корреляции. Предложены рекомендации по определению необходимого объема проводимых исследований при внесении пострегистрационных изменений в состав лекарственного препарата в Российской Федерации. Данные рекомендации предназначены как для разработчиков и производителей лекарственных препаратов, так и для экспертных организаций и специалистов государственных органов в сфере обращения лекарственных средств с целью проведения объективной и унифицированной оценки предоставляемых данных.

Ключевые слова: испытание «Растворение»; сравнительный тест кинетики растворения; биофармацевтические свойства; фармацевтическая субстанция; вспомогательные вещества; лекарственные препараты с немедленным высвобождением; лекарственные препараты с модифицированным высвобождением; степень изменений состава.

Библиографическое описание: Ромодановский ДП, Ниязов РР, Горячев ДВ, Бунятян НД. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 39–45.

ANALYSIS OF INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS TO PERFORMING COMPARATIVE DISSOLUTION TEST WHEN INTRODUCING POST-APPROVAL CHANGES TO COMPOSITION OF DRUG EXCIPIENTS

D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov, D.V. Goryachev, N.D. Bunyatyan

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The analysis of foreign regulatory documentation related to the requirements and approaches to performing «Dissolution» test and comparative dissolution kinetics testing of drugs when introducing post-approval changes to composition (hereinafter – the composition) of drug excipients. The results showed that the requirements for the scope of testing vary from «Dissolution» test according to regulatory guidelines, to new bioequivalence study. The scope of testing mainly depends on the following factors: therapeutic range, biopharmaceutical properties of the substance, drug dosage form, rate of introduced changes and the presence of established *in vivo* – *in vitro* correlation. The recommendations for defining of the required scope of testing when introducing post-approval changes to drug composition in the Russian Federation were suggested. These guidelines are intended for the developers and manufacturers of medicines as well as for expert organizations and specialists of the governmental bodies in the field of drug circulation in order to conduct an objective and standardized assessment of the data provided.

Key words: «Dissolution» test; comparative dissolution kinetics testing; biopharmaceutical properties; pharmaceutical substance; excipients; immediate release medicines; modified release medicines; rate of change in drug composition.

Bibliographic description: Romodanovskiy DP, Niyazov RR, Goryachev DV, Bunyatyan ND. Analysis of international recommendations to performing comparative dissolution test when introducing post-approval changes to composition of drug excipients. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 39–45.

Сохранение качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) в пострегистрационном периоде напрямую зависит от поддержания физико-химических свойств, большая часть из которых определена в нормативной документации (НД).

Одним из важнейших критериев, отражающих качество ЛП, и косвенно его эффективность и безопасность, служит испытание «Растворение» (ИР), которое должно обеспечить сопоставимость кинетики растворения ЛП разных производственных серий.

В случае изменения состава ЛП, или каких-либо других изменений (например, изменение технологии или места производства), может измениться как скорость растворения лекарственной формы (ЛФ) препарата, так и скорость высвобождения фармацевтической субстанции (ФС), то есть может измениться фармакокинетика (биодоступность) лекарственного средства (ЛС), а, следовательно, и его терапевтическое действие, что в свою очередь может повлиять на профиль безопасности. Для подтверждения качества необходимо продемонстрировать, что за определенный в НД период времени высвобождается определенное количество действующего вещества. С этой целью проводят ИР. Однако этого далеко не всегда достаточно для подтверждения того, что вносимые изменения не повлияют на биодоступность ЛС. За рубежом объем необходимых исследований для подтверждения отсутствия изменений качества и биодоступности зависит от ЛФ, терапевтического диапазона, биофармацевтических свойств ФС и степени значимости внесенных изменений.

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) нет четко регламентированных требований к объему предоставляемых материалов при внесении пострегистрационных изменений. Исторически сложилось, что при изменении состава ЛП или его технологии и/или места производства эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России запрашивают результаты сравнительного теста кинетики растворения (СТКР). Однако объем необходимых исследований, согласно зарубежному опыту, может значительно варьировать, и в некоторых случаях подтверждение профиля кинетики растворения путем проведения СТКР является недостаточным. Особенно это касается ЛП с модифицированным высвобождением (МВ) и случаев, когда внесенные изменения значимо влияют на биофармацевтические свойства ФС. С другой стороны часты ситуации, когда изменения настолько незначительны, что достаточно проведения ИР в соответствии с условиями НД в одной среде растворения.

В связи с этим очевидна необходимость разработки отечественных рекомендаций, которые дадут ответ на вопросы, являются ли вносимые изменения в состав ЛП значимыми и какие исследования необходимо провести, чтобы доказать, что качество препарата, его эффективность и безопасность остались на необходимом уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе были проанализированы зарубежные и отечественные нормативные документы, касающиеся вопросов пострегистрационных изменений состава ЛП с немедленным высвобождением (НВ) и МВ, проведения ИР и СТКР, и процедуры *biowaiver*. В анализ вошли рекомендации ЕМА, FDA, WHO, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по проведению исследований биоэквивалентности (БЭ), где в некоторой степени освещены вопросы по-

стрегистрационных изменений; руководство ЕМА по категоризации изменений; руководства FDA по внесению изменений в регистрационное досье для ЛП с НВ и МВ, по проведению ИР, по процедуре *biowaiver*.

В результате проведенного анализа удалось сформулировать обобщающие рекомендации по проведению и оценке исследований при пострегистрационных изменениях состава вспомогательных веществ ЛП.

Нормативно-правовая документация. Наиболее подробно требования к необходимым исследованиям при изменении состава ЛП описаны в соответствующих руководствах FDA [1–4]. Важно, что в них отражено представление о степени значимости изменений состава ЛП и описан объем данных, необходимых к предоставлению на экспертизу регулятору обращения ЛС.

В руководствах ЕМА описаны лишь две степени значимости изменений, но подробная категоризация того, какие изменения состава отнести к первой или второй степени, в зависимости от качественных и количественных изменений, отсутствует. Следует отметить, что изменения первой степени не требуют проведения сравнительных исследований *in vivo* и ограничиваются необходимостью проведения СТКР в условиях, описанных в руководстве по БЭ, или проведения ИР в соответствии с НД [5]. Изменения же 2-й степени признаются значимыми для профиля эффективности и безопасности и требуют исследований *in vivo* или обоснования отсутствия необходимости их проведения, например, в рамках процедуры *biowaiver* [5–7].

В руководствах WHO описаны лишь общие подходы к необходимым исследованиям при пострегистрационных изменениях в рамках проведения исследований БЭ и СТКР [8].

В Руководстве по экспертизе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России также имеются лишь общие сведения о необходимости проведения СТКР при пострегистрационных изменениях [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ зарубежных и отечественных нормативно-правовых документов и рекомендаций регуляторов обращения ЛС показал, что наиболее полно и четко описаны требования к проведению исследований при пострегистрационных изменениях в руководствах FDA. В них подробно изложены степени изменений состава и требуемый объем к результатам исследований, которые необходимо провести. Причем объем исследований зависит не только от степени изменений состава, но и типа ЛФ – НВ или МВ. Так, в FDA имеются отдельные руководства для ЛП с НВ и МВ. В ЕС и WHO таких руководств нет. В ЕС имеется общее руководство по категоризации изменений, где отражены степени вносимых изменений в состав вспомогательных веществ и необходимые к предоставлению документы. Объем документов среди про-

чего зависит и от ЛФ. Тем не менее, руководство не дает прямых указаний на то, какой объем исследований нужно провести при определенных качественных и количественных изменениях, не учитывает биофармацевтические свойства ЛС.

В таблицах 1 и 3 приведена классификация степени изменения состава для ЛП с НВ и МВ. В таблице 2 представлены сводные рекомендации по необходимым исследованиям при внесении пострегистрационных изменений в отношении ЛП с НВ. В таблице 4 приведены рекомендации по объему исследований для ЛП с МВ.

Сравнительный анализ нормативно-правовых документов по вопросам внесения изменений в состав ЛП показал, что в первую очередь необходимо выделить различные степени вносимых изменений состава в зависимости от их влияния на качество ЛП, биофармацевтические характеристики его ФС и характери-

стики его ЛФ. Кроме того, необходимо создание отдельных рекомендаций для ЛП с НВ и МВ. В случае если вносимые изменения не влияют на качество и вышеописанные характеристики, достаточно проведения ИР в условиях, описанных в соответствующей НД. Если же вносимые изменения существенно влияют на вышеописанные параметры, необходимо проведение исследований *in vivo*, или предоставление научного обоснования отсутствия такой необходимости.

Как уже было отмечено, наиболее понятными и подробными являются рекомендации FDA [1, 2]. Поэтому они и были взяты за основу при подготовке настоящих рекомендаций. Для определения, к какой степени относятся вносимые изменения, следует пользоваться таблицами 1 и 3. Для определения объема необходимых исследований следует руководствоваться таблицами 2 и 4.

Таблица 1

СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛП С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Изменения вспомогательных веществ		
Изменения 1 степени	К изменениям относятся такие, которые с малой долей вероятности могут оказать сколь-нибудь значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Например: а. Исключение или уменьшение содержания компонентов, предназначенных для окрашивания или изменения вкуса ЛП, или изменение компонента чернил на иной разрешенный. б. Изменение содержания вспомогательных веществ, выраженное как доля от общей массы ЛФ, менее или равно следующим процентным диапазонам:	
	Вспомогательное вещество	Массовая доля вспомогательного вещества от общей массы впервые зарегистрированной ЛФ
	Наполнитель	±5
	Разрыхлитель	
	Крахмал	±3
	Прочие	±1
	Связывающее вещество (binder)	±0,5
	Лубрикант	
	Кальция (Ca) или магния (Mg) стеарат	±0,25
	Прочие	±1
	Скользящее вещество (glidant)	
	Тальк	±1
	Прочие	±0,1
	Пленочная оболочка	±1
	Указанные массовые доли основываются на допущении, что содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное (общее) изменение массы всех вспомогательных веществ не должно превышать 5%. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы Дополнение	
Изменения 2 степени	К изменениям относятся такие, которые могут оказать значимое влияние на качество лекарственного препарата и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от терапевтического диапазона, растворимости и проницаемости. Примеры: а. Изменение технической категории вспомогательного вещества. б. Изменение содержания вспомогательных веществ, выраженное как доля от общей массы ЛФ, превышающая значения уровня 1, но не превышающая следующие процентные диапазоны:	
	Вспомогательное вещество	Массовая доля вспомогательного вещества от общей массы впервые зарегистрированной ЛФ
	Наполнитель	±10
Разрыхлитель		

Изменения вспомогательных веществ	
	Крахмал ±6
	Прочие ±2
	Связывающее вещество (binder) ±1
	Лубрикант
	Кальция (Ca) или магния (Mg) стеарат ±0,5
	Прочие ±2
	Скользящее вещество (glidant)
	Тальк ±2
	Прочие ±0,2
	Пленочная оболочка ±2
	Указанные массовые доли основываются на допущении, что содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ не должно превышать 10%. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.
Изменения 3 степени	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от терапевтического диапазона, растворимости и проницаемости. Примеры: а. Любые качественные или количественные изменения содержания вспомогательных веществ ЛП с узким терапевтическим диапазоном, не укладывающиеся в пределы характерные для изменений 1 степени. б. Изменения диапазонов содержания вспомогательных веществ ЛП с низкой растворимостью и низкой проницаемостью ФС, не укладывающиеся в диапазоны, характерные для изменений 2 степени. с. Изменение диапазонов содержания вспомогательных веществ всех прочих ЛП, не удовлетворяющих критериям, описанным для изменений 2 степени.

1 Дополнение. Компоненты ЛП (активные и вспомогательные) должны иметь численные значения, представляющие собой номинальный состав ЛП, на которых будут основываться все будущие изменения его состава. Допустимые изменения состава должны основываться на впервые зарегистрированном составе, а не на предыдущих изменениях состава уровней 1 или 2.

Таблица 2

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПРИ ВНЕСЕНИИ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ЛП С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

FDA	EMA	WHO
В случае изменений 1 степени достаточно СТКР согласно собственным фармакопейным требованиям (в условиях из НД). В случае изменений состава 2 степени тип СТКР определяется в зависимости от класса БКС (для 1 класса - растворение 85% за 15 минут в 900 мл 0,1N HCL; для 2 класса – в воде, 0,1 N HCl и буферных средах при pH 4,5; 6,5 и 7,5 (пять профилей) с отбором проб на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах до растворения 90% лекарственного средства или до достижения асимптоты; для 3 класса – в собственной/фармакопейной среде на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах или до достижения асимптоты), для других изменений 2 степени СТКР – как в случае лекарственного вещества из 3 класса БКС или согласно собственным фармакопейным требованиям. Для изменений 3 степени требуется БЭ (может быть заменено <i>biowaiver</i>) и СТКР – как в случае лекарственного вещества из 3 класса БКС при 2 степени изменений. <i>Biowaiver</i> возможен только для ЛП с ФС 1 класса по БКС.	В ЕС подходы к проведению исследований в случае пострегистрационных изменений состава зависят от типа изменений, выделяют 2 типа изменений, рекомендуют при первом типе предоставление результатов СТКР в условиях, описанных в руководстве по БЭ. В случае значимых изменений (изменение II типа, которое, не являясь расширением, может оказать значимое влияние на качество, безопасность или эффективность рассматриваемого ЛП) требуется проведение <i>in vivo</i> исследования БЭ или предоставление обоснования в отсутствие необходимости проведения исследования БЭ (<i>biowaiver</i>). Согласно приложению руководства по БЭ СТКР рекомендуют проводить в различных условиях, которые должны быть биорелевантными (в случае ЛП с НВ следует изучить в средах растворения с диапазоном pH 1–6,8 (1,2; 4,5 и 6,8). Согласно приложению руководства по БЭ о биовейвере растворение <i>in vitro</i> следует изучить в диапазоне pH 1–6,8 (не менее чем при трех значениях pH: 1,2; 4,5 и 6,8). <i>Biowaiver</i> возможен только для ЛП с ФС 1 и 3 класса по БКС	В руководстве ВОЗ по проведению исследований БЭ, конкретных указаний об объеме необходимых исследований нет. Указано лишь, что при пострегистрационных изменениях возможно руководствоваться этими рекомендациями к проведению исследований БЭ и СТКР, а также по процедуре <i>biowaiver</i> . В целом они совпадают с европейскими.

Таблица 3

СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛП С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Степень	Изменения вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение
1	Изменения аналогичны тем, что отражены в таблице 1 для ЛП с НВ при изменениях 1 степени.
2	Изменения аналогичны тем, что отражены в таблице 1 для ЛП с НВ при изменениях 2 степени.
3	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Например: всякие качественные или количественные изменения содержания вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение, не укладывающиеся в пределы изменений 2 степени. Общая масса лекарственной формы может отклоняться от диапазона, утвержденного при регистрации.
	Изменения вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение
1	К изменениям относятся такие, которые с малой долей вероятности могут оказать сколь-нибудь значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Пример: Изменение содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, выраженное в массовой доле от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, в ЛФ не превышает 5% по массе от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение. Содержание ФС составляет 100% от заявленного количества. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, не должно превышать 5% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, одобренной при регистрации. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.
2	К изменениям относятся такие, которые могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от широты терапевтического диапазона. Примеры: Изменение технической категории и (или) вспомогательного вещества, влияющего на высвобождение. Изменение массы вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, превышает таковые, описанные для 1 степени, но не превышает 10% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение. Содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, не должно превышать 10% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, одобренной при регистрации. Общая масса ЛФ должна оставаться в пределах одобренного при регистрации диапазона. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.
3	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики независимо от его терапевтического диапазона. Примеры: Добавление или исключение вспомогательного вещества, влияющего на высвобождение (например, полимер/пластификатор, влияющий на высвобождение). Изменение массы вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, превышает таковые, описанные для 2 степени (т.е. превышает 10% по массе от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение). Общая масса ЛФ может не укладываться в диапазон, одобренный при регистрации.

1. Компоненты ЛП (активные и вспомогательные) должны иметь численные значения (представляющие собой номинальный состав ЛП), на которых будут основываться все будущие изменения состава. Допустимые изменения состава должны основываться на впервые зарегистрированном составе, а не на предыдущих изменениях состава 1 или 2 степени. За целевое значение ЛП, содержание вспомогательных веществ в которых одобрено лишь по диапазонам, допускается принимать среднее диапазона, одобренного при регистрации.

ВЫВОДЫ

Анализ зарубежной НД показал, что требования к объему проводимых исследований варьируют от проведения ИР в соответствии с НД до проведения нового исследования БЭ. Объем исследований зависит главным образом от: биофармацевтических свойств ФС, ЛФ препарата, степени вносимых изменений и наличия установленной *in vivo* – *in vitro* корреляции.

В РФ требований, регламентирующих объем исследований при внесении изменений в состав ЛП, в настоящее время нет.

Предложены критерии оценки значимости вносимых изменений в состав ЛП и рекомендации по определению объема проводимых исследований при внесении пострегистрационных изменений в РФ.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПРИ ВНЕСЕНИИ
ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ЛП
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

Степень изменений	Изменения вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение	Изменения вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение
1	ИР в условиях НД. Изучение БЭ <i>in vivo</i> не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	ИР в условиях НД. Изучение БЭ <i>in vivo</i> не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.
2	<i>Пролонгированное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; СТКР в трех других средах, например, воде, 0,1 N HCl и буферной среде по USP при pH 4,5 и 6,8. Отбор проб, например, на 1, 2 и 4 ч и далее каждые 2 ч до 80%-ного высвобождения ФС из ЛП или до достижения асимптоты. Допускается использовать поверхностно-активные вещества. <i>Замедленное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; ИР в 0,1 N HCl в течение 2 часов с последующим испытанием в буферной среде в диапазоне pH 4,5–7,5 в стандартных условиях испытания и при двух дополнительных скоростях вращения, используя собственный/фармакопейный аппарат для испытаний ¹ . Отбор проб на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах (после помещения в буфер) до 80%-ного высвобождения ФС из ЛП или до достижения асимптоты. Изучение БЭ <i>in vivo</i> : не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	ЛП с широким терапевтическим диапазоном Требования по аналогии с изменениями вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном <i>Пролонгированное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; СТКР в среде из НД. Отбор проб, по аналогии с ЛП широкого терапевтического диапазона. <i>Замедленное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; СТКР в буферной фазе. Отбор проб, по аналогии с ЛП широкого терапевтического диапазона. Изучение БЭ <i>in vivo</i> для ЛП с узким терапевтическим диапазоном требуется, но если установлена IVIVC может не потребоваться. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.
3	<i>Пролонгированное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; СТКР в условиях НД. Отбор проб, по аналогии с требованиями для изменений 2 степени. <i>Замедленное высвобождение.</i> ИР в условиях НД; СТКР в буферной фазе. Отбор проб, по аналогии с требованиями для изменений 2 степени. Изучение БЭ <i>in vivo</i> для ЛП с узким терапевтическим диапазоном требуется, но если установлена IVIVC может не потребоваться. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	Требования такие же, как для изменений 2 степени ЛП с узким терапевтическим диапазоном. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.

1. Если аппарат для собственных/фармакопейных испытаний представляет собой вращающуюся корзинку (Аппарат 1), допускается использовать скорости 50, 100 и 150 ввм; если аппарат для собственных/фармакопейных испытаний представляет собой вращающуюся мешалку (Аппарат 2), допускается использовать скорости 50, 75 и 100 ввм.

2. *Общие требования для всех твердых ЛФ для приема внутрь с МВ при всех видах изменений.* При наличии установленной *in vitro/in vivo* корреляции необходимо провести лишь ИР согласно требованиям НД. Сравнение измененного ЛП проводится с биосерией ЛП (серия, изученная в исследовании биоэквивалентности) или разрешенной к медицинскому применению серии (неизмененного ЛП), профили растворения должны быть аналогичны. Необходимо провести адекватные статистические исследования, обосновывающие (например, уравнение f_t) аналогичность профилей растворения. Необходимо провести испытание на аналогичность двух профилей растворения (т.е. неизмененного и измененного лекарственного препарата), полученных в каждой среде растворения.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
- Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.

REFERENCES

- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
- Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.

- Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- Communication from the Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopded.pdf.
- Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
- Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7 WHO Technical Report Series, № 937, 2006 [internet]. [Cited 2013 Sept 27]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
- Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.
- Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- Communication from the Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopded.pdf.
- Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
- Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7 WHO Technical Report Series, № 937, 2006 [internet]. [Cited 2013 Sept 27]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
- Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Ромодановский Дмитрий Павлович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Ниязов Равиль Рашидович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Romodanovsky DP. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Niyazov RR. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Goryachev DV. Head of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyan ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru.

Статья поступила 07.07.2014 г.

Принята к печати 18.08.2014 г.