

1- ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

1- I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail:  
shohin@pharmjournal.ru  
Тел. 8 (495) 690 17 57

## НОВЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ: ВЗГЛЯД ЛАБОРАТОРНОГО ЦЕНТРА

И.Е. Шохин<sup>1\*</sup>

**Резюме.** Проведено сравнение рекомендаций по изучению теста сравнительной кинетики растворения, приведенных в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств», с рекомендациями FDA, EMA и других организаций. Показаны особенности работы лабораторий по тесту «Растворение» с учетом приведенных требований.

**Ключевые слова:** профиль растворения, FDA, EMA, среды растворения.

### NEW REGULATORY APPROACHES FOR DISSOLUTION PROFILE STUDIES: VIEW OF LABORATORY CENTER

I.E. Shohin<sup>1</sup>

**Abstract.** The comparison of dissolution profile studies conditions according to new Russian, EMA and FDA dissolution requirements was reviewed. The characteristics of dissolution laboratories taking into account these new requirements are shown.

**Keywords:** dissolution profile test, FDA, EMA, media.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2013 г. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России подготовил и выпустил «Руководство по экспертизе лекарственных средств» [1], в котором, помимо всего прочего, в главе, посвященной исследованиям биоэквивалентности, приведены требования к проведению сравнительного теста кинетики растворения (СТКР). В настоящее время в России, помимо данного документа, существуют методические указания «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», Приложение 4, 2008 г. [2], а также рекомендательный документ Росздравнадзора («Методические рекомендации по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств для производителей», 2010 г.), в котором приведены рекомендации по проведению данного исследования [3]. Таким образом, «Руководство по экспертизе лекарственных средств» является самым новым российским документом, который регламентирует условия проведения СТКР. Среди важнейших международных документов по данному испытанию следует отметить действующие руководства FDA [4], EMA [5], а также новый документ ВОЗ 2012 г. [6].

## ОБЗОР РУКОВОДСТВ

«Руководство по экспертизе лекарственных средств» описывает два основных вида СТКР: тест «Растворение» *in vitro*

как дополнение к исследованиям биоэквивалентности и тест «Растворение» *in vitro* как замену исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок ЛС. Следует отметить, что по сравнению с методическими указаниями 2008 г. требование по проведению СТКР как дополнения к исследованиям биоэквивалентности приводится впервые [1, 2]. Для основной дозировки лекарственного средства необходимо провести данное исследование на сериях исследуемого и референтного ЛС, используемых в изучении биоэквивалентности. При оценке эквивалентности *in vitro* дополнительных дозировок ЛС следует провести СТКР для всей линейки дозировок относительно основной дозировки исследуемого препарата (та же серия, которая используется в исследовании биоэквивалентности).

Кроме того, впервые в российском документе приводится требование о проведении СТКР в нескольких средах растворения, аналогично документам ВОЗ и EMA [5, 6]. «Руководство по экспертизе лекарственных средств» требует проведения СТКР в трех различных буферных средах (обычно pH 1,2; 4,5; 6,8), а также в среде контроля качества согласно НД, то есть в 4 средах растворения. В том случае, если среда контроля качества совпадает с одной из трех выше указанных буферных сред, достаточно провести СТКР в трех средах. Такой подход к изучению кинетики растворения аналогичен подходу Европейского медицинского агентства [5]. Детальное изучение кинетики

растворения в нескольких средах не только для дополнительных, но и для основной дозировки лекарственного средства позволит спрогнозировать возможное отсутствие биоэквивалентности препаратов и, соответственно, снизить возможные риски субъектов исследования БЭ. Кроме того, Руководство, как и все мировые документы, предлагает проводить СТКР не на 6 (как в методических указаниях 2008 г.), а на 12 единицах ЛС для каждой исследуемой дозировки [1, 2]. В первую очередь это необходимо для снижения вариабельности средних значений высвобождения ЛВ для высоковариабельности препаратов. В то же время ряд исследований коллектива показал, что проведение СТКР на 6 единицах ЛС для низковариабельных с точки зрения высвобождения препаратов обеспечивает результаты, аналогичные полученным на 12 единицах [7].

В руководстве впервые появилась рекомендация об обязательном отборе временной точки 15 мин для препаратов немедленного высвобождения, а также рекомендации по выбору временных точек. Кроме того, аналогично документам FDA и EMA [4, 5], Руководство предъявляет требования к относительному стандартному отклонению для первой временной точки отбора проб (не более 15 %), а не только для всех остальных временных точек (не более 10%). Математические подходы к оценке эквивалентности профилей растворения (расчет фактора  $f_2$ ) аналогичны подходам, описанным в международных документах; также допустимо применение иных математических методов.

Важным моментом является тот факт, что Руководство допускает неэквивалентность профилей растворения при оценке эквивалентности *in vitro* в линейке дозировок [1]. Однако допустимо это в том случае, если будет показано, что такая неэквивалентность связана не с фармацевтическими факторами, а со свойствами субстанции – ее низкой растворимостью или возможной нестабильностью в одной из трех сред. Пример работы, когда одна из сред растворения является непригодной для проведения СТКР препарата в связи с его нестабильностью, приведен в [8].

### ВЗГЛЯД ЛАБОРАТОРИИ

С точки зрения лабораторий, проводящих исследования по тесту «Растворение», объем работ должен существенно возрасти. Так, объем СТКР по новым требованиям в 3-4 средах и на 12 единицах (по сравнению с тестом в одной среде согласно НД и на 6 единицах, методические указания 2008 г.) возрастет, соответственно, в 6-8 раз. Кроме того, к дополнительному объему работ прибавится изучение СТКР для основной дозировки ЛС. В связи с этим может вырасти длительность и стоимость проведения таких исследований. Возможным решением для лабораторий может быть введение новых стандартных операционных процедур по изучению СТКР, автоматизация процессов обработки данных (валидированные автоматические таблицы), автоматизация и частичная автоматизация оборудова-

ния. Коллектив авторов в своей работе, в частности, для повышения производительности исследований, помимо систем с ручным отбором проб, использует полуавтоматическую систему HADs (Erweka GmbH, Германия).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом новые требования проведения СТКР наиболее близки аналогичным требованиям EMA и ВОЗ и отличаются от требований FDA, которые включают в себя исследования согласно Базе данных методик теста «Растворение» [9]. Объем исследований, согласно требованиям «Руководства по экспертизе лекарственных средств», существенно возрос, что должно привести к повышению эффективности и уровня работ соответствующих лабораторий для увеличения возможностей исполнения указанных рекомендаций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. – М.: Гриф и К. 2013. 328 с.
2. Методические указания «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» / Под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. – М.: МЗиСР. 2008.
3. В.Г. Кукес с соавт. Методические рекомендации по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств для производителей. – М.: Ремедиум. 2010.
4. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER). 2000.
5. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). 2010
6. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Forty sixth Report. 2011.
7. И.Е. Шохин. Современные биофармацевтические исследования при разработке лекарственных средств // Доклад на научно-практической конференции с международным участием журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств. Прикладные аспекты». – М., 2013.
8. Л.Л. Шамаль, И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок, А.Ю. Савченко. Тест сравнительной кинетики растворения для стратегически значимого противоопухолевого лекарственного средства – темозоломида // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012. № 2(3). С. 54-59.
9. И.Е. Шохин. База данных по растворению FDA – незаменимый инструмент для разработчиков ЛС (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012. № 1(1). С. 3-13.