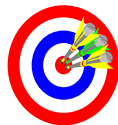


Биофармацевтичен контрол
Фармакопейни тестове за Ин витро разтваряне на
лекарствени форми

проф.Св.Богданова, дфн
кат.Технология на
лекарствата с биофармация
ФФ, МУ - София,
уч. 2009/2010 г.

*Лекарствените продукти, които съдър-
жат едно и също активно лекарствено
вещество се означават като:*



- **Фармацевтични еквиваленти** - два лекарствени продукта, които съдържат едно и също моларно количество от едно и също ЛВ в един и същи вид ЛФ, за един и същи път на прилагане, които са създадени по най-добрата съществуваща технология и отговарят на съответни фармакопейни и други стандарти. Могат да се различават по вида и количеството на ПВ-а, срок на годност, механизми на освобождаване, които да водят до разлики в активността на лекарствения продукт.

*WHO Technical
Report Series 937*



- **Фармацевтични алтернативи** - два лекарствени продукта съдържащи едно и също моларно количество от едно и също лекарствено ядро, но ЛВ-а са различна химична форма - соли, естери или комплекси, на това ядро, или са включени в различни ЛФ, за еднакъв път на въвеждане (например, таблетка, капсули)





Генерични продукти (“**Multisource pharmaceutical products**”) – фармацевтично еквивалентни или фармацевтично алтернативни продукти, които могат да са или да не са терапевтично еквивалентни. Терапевтично еквивалентните могат да бъдат взаимно заменяеми.



Биоеквивалентни продукти - два лекарствени продукта, фармацевтични еквиваленти или алтернативи, които дават една и съща бионаличност (AUC , C_{max} , T_{max}), ако се прилагат в една и съща моларна доза и еднаква схема на дозиране при подобни експериментални условия, така че може да се очаква техните ефекти по същество да са същите.





Терапевтични еквиваленти - два лекарствени продукта, фармацевтични еквиваленти или алтернативи, които ако се прилагат в една и съща моларна доза показват по същество една и съща ефективност и безопасност, ако се прилагат на пациенти по един и същи път и при условия специфицирани в указанията.



Терапевтичната еквивалентност може да се демонстрира чрез провеждане на фармакокинетични, фармакодинамични, клинични или ин витро проучвания на биоеквивалентност. Тя може да се определя само в ограничен брой случаи.


Лекарствени продукти с възможни проблеми по отношение на БН и БЕ

Някои важни биофармацевтични свойства

- ▶ ЛВ е с малка разтворимост във вода (1mg/ml)
- ▶ Скоростта на разтваряне е малка (например, по-малко от 50% за 30 минути)
- ▶ Размерите на частиците и/или размера на контактната повърхност на частиците на ЛВ са критични за БН
- ▶ Някои структурни форми на ЛВ (полиморфи, солвати, комплекси, кристални модификации) са малко разтворими и повлияват абсорбцията
- ▶ ЛФ-и с високо съотношение ПВ-а/ЛВ (напр., 5:1)



- 
- ▶ ЛВ, лекарствено ядро или прекурсор се абсорбират преимуществено в даден сегмент на ГИТ или се абсорбират на определено място
 - ▶ Степента на абсорбция на ЛВ, лекарствено ядро или прекурсор дори в разтвор е ниска (напр., по-малка от 50%, обикновено в сравнение с венозната доза)
 - ▶ Бърз метаболизъм на ЛВ в чревната стена или черния дроб (1-ви порядък метаболизъм) по време на абсорбционния процес. Затова, скоростта на абсорбция има определящо значение за терапевтичния ефект и/или токсичността на лек. продукт
 - ▶ Специфични ПВ-а (напр., хидрофилни или хидрофобни ПВ-а, смазващи), които или повлияват абсорбцията – негативно или положително
- 

- 
- ▶ ЛВ или терапевтичното ядро са нестабилни в съответни части на ГИТ – необходимост от обвиване на ЛФ – ентросолвентни и др. филми, буфери, за да се осигури адекватна абсорбция
 - ▶ лекарственият продукт показва дозозависима кинетика в или близо до терапевтичния прозорец. В този случай, скоростта и степента на абсорбция са от значение за биоеквивалентността.
 - ▶ Терапевтичното ядро се метаболизира или екскретира бързо, необходимост от бързо разтваряне и абсорбция, за да се осигури ефективност

*Съдба на лекарствената доза в организма и
необходимостта от *Ин витро* изпитвания
(тестове) за разтваряне при
“биофармацевтично проблемните” лекарствени
продукти*

*Системата от процеси *LADMER* в организма*

- ◆ *освобождаване и разтваряне*
- ◆ *абсорбция*
- ◆ *разпределение*
- ◆ *елиминиране*
- ◆ *лекарствен отговор*

Процеси на разтваряне в организма

Ур. Noyes - Whitney (1897г.); Nernst, Brunner

$$Dc/dt = (D/h.V) \cdot S (c_s - c_t)$$

(dc/dt) ↔ (dM/dt) → скорост на разтваряне

S → твърда контактна повърхност
D → дифузионен коефициент на ЛВ
h → дебелина на дифузионния слой
V → обем на телесните течности
c_s → разтворимост на ЛВ
c_t → концентрация на ЛВ в даден момент **t**
(D/h.V) = κ (разбъркване, температура и др.)
c_s >> c_t → “синк” условия

$DM/dt = - D \cdot (C_s - C) / h \cdot S$ и 1-ви закон на Fick

$(C_s - C)/h$
 градиент на скоростта

$(-D \cdot (C_s - C) / h)$

$J = - D \cdot dc/dx$ (Fick, 1-ви закон)

описва свободната дифузия или пасивния транспорт

Следователно :

$dM/dt = - S \cdot J$ или $J = - dM/dt \cdot S$

(трансформирано уравнение на Noyes-Whitney)

J е поток; **dc/dx** е концентрационният градиент в прилежащия дифузионен слой;
M е масата на разтвореното лекарство за време **t** ;
S е твърдата бариера или междофазовата гранична повърхност

Малко разтворими във вода лекарствени вещества –

C_s по-малка от $100\mu\text{g/ml}$

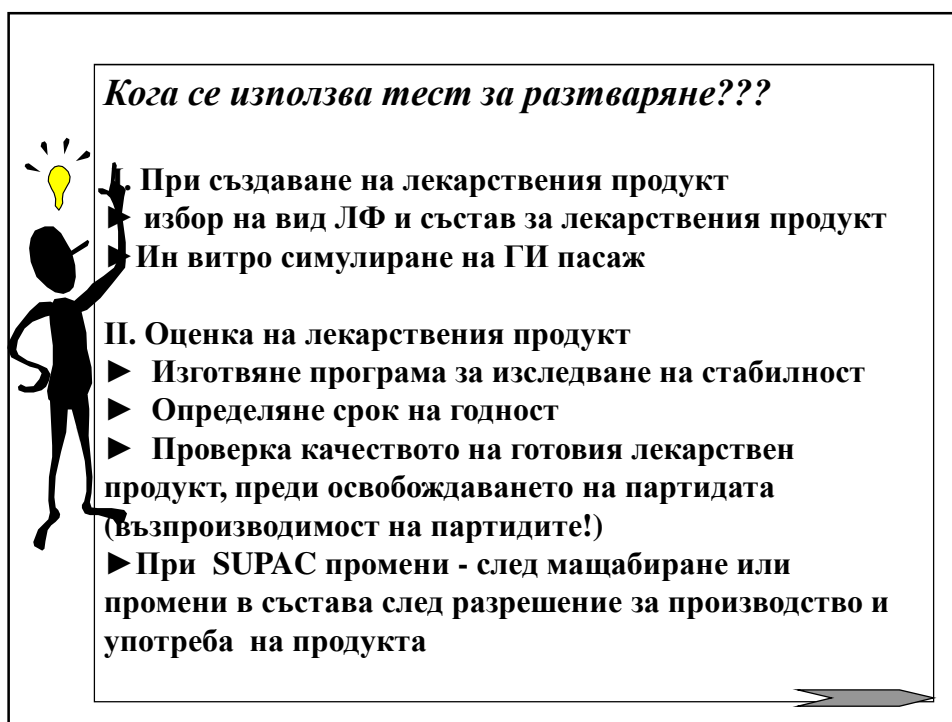
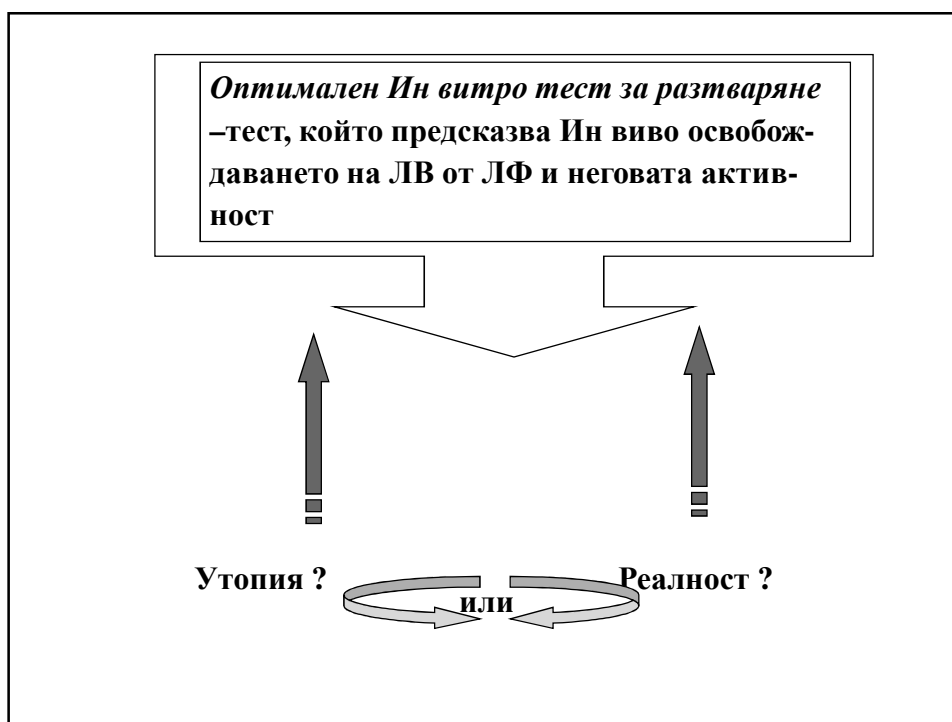
Отношението доза: разтворимост –

Обемът ГИТ течност, необходим, за разтварянето на една приета доза

Пример, за гризеофулвина = 33 l (500 mg / $15\mu\text{g/ml}$)

Фактори, които повлияват скоростта на разтваряне

Параметър	Физикохимична характеристика	Физиологична променлива	Ин витро фактор
S	→ Големина на частиците; омокряемост	Наличие на ПАВ	Включване на ПАВ
h	→ Дебелина на прилежащия дифузионен слой	GI- мотилитет и скорост на потока	Разбъркване, система, хидродинамика
D	→ Размер на молекулата	η на GI течности	η на средата
C_s	→ Хидрофилност; кристална структура, солубилизация	pH, ПАВ	pH, ПАВ
$C_{t, v}$	→	Проницаемост; Обем на GI течности, секрет	Обем на средата





III. В някои случаи за предсказване на БН с цел да се заместят частично клиничните изследвания за биоеквивалентност

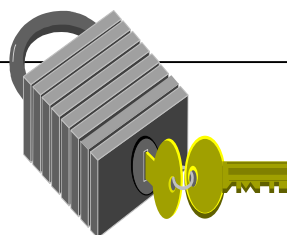
IV. За оценка и интерпретация на възможни рискове, напр. при ЛФ с изменено освобождаване - дозов “дъмпинг”, взаимодействия с храна, други ЛВ и т.н.

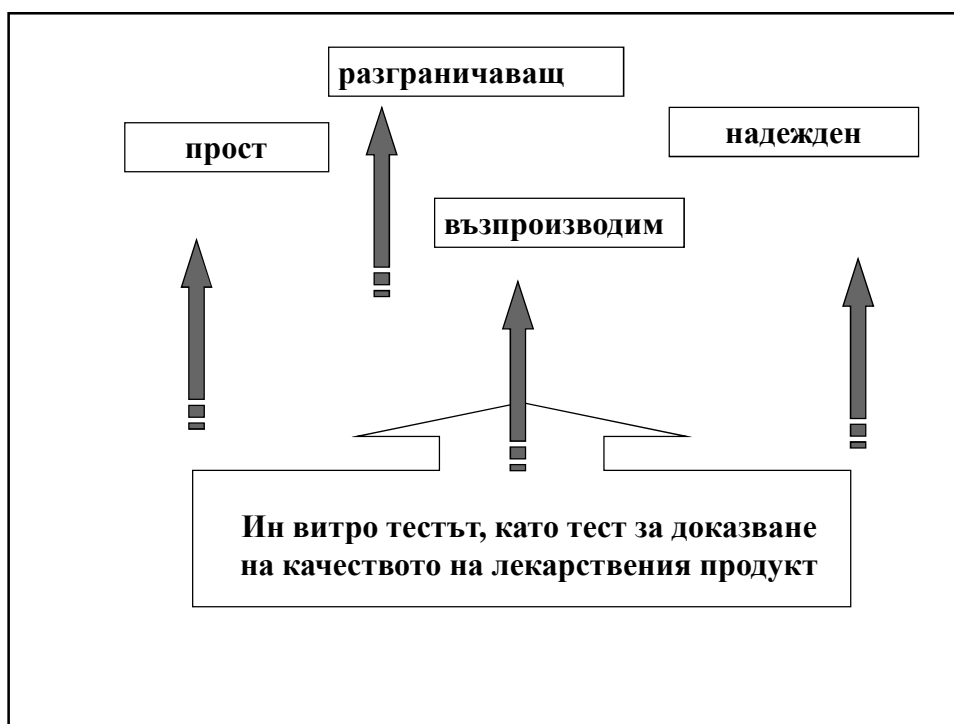
V. IVIVC

Изисквания


Ин витро методът трябва:


- - да открива влиянието на критични променливи на производството
- - да диференцира различни степени на производство на продуктите
- - да характеризира биофармацевтичното качество на ЛФ (до известна степен!!!)





Какво се постига с теста за разтваряне ???

 → биофармацевтична характеристика на лекарствения продукт

 → доказва се възпроизводимост на качеството на производствените партии т.е. постоянна фармакологична/биологична активност, ефективност и безопасност

Лекарствени продукти, за които се изисква тест за разтваряне (*Eur.Ph.6*)

- **Твърди лекарствени форми**
- **Таблетки**
- **твърди/меки желатинови капсули**
- **Лечебни дъвки**
- **Перорални суспензии**
- **Супозитории (липофилни твърди лекарствени форми)**
- **Трансдермални пластири**

Фармакопейни постановки за ин витро разтваряне



(Изборът се прави въз основа на физико-химичните свойства на изследваната лекарствена форма и активното вещество)

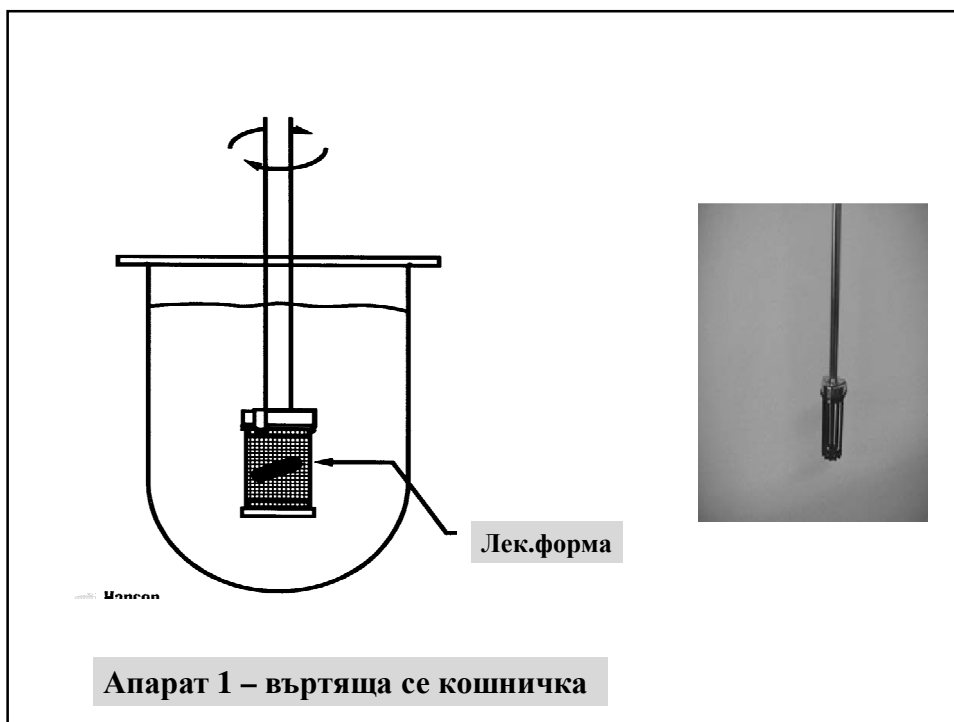
Тест за разтваряне на твърди лекарствени форми

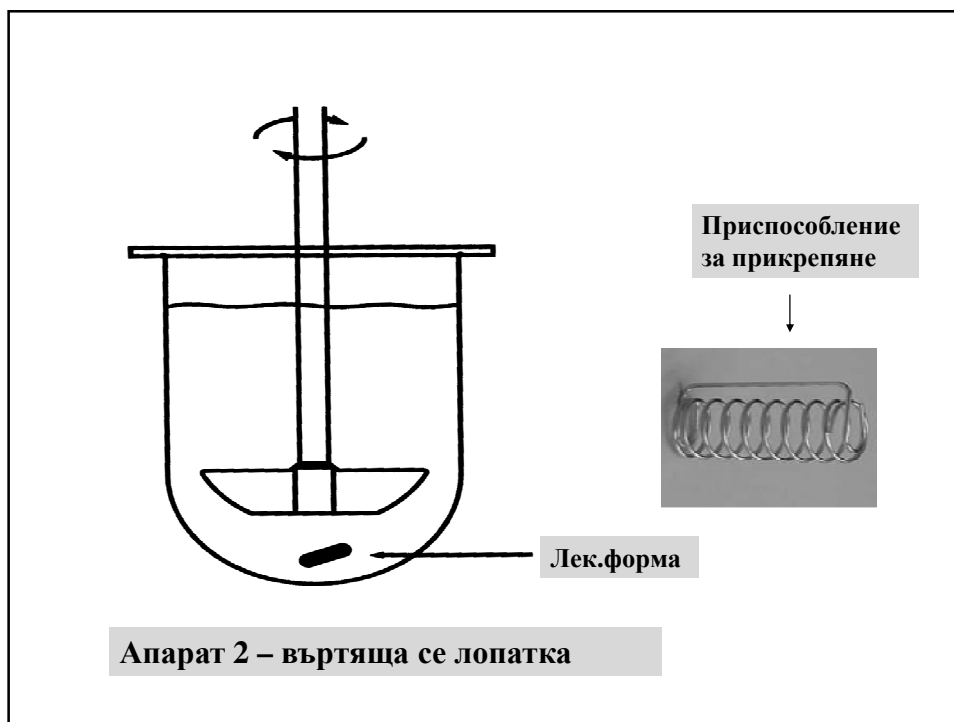
***Затворени системи* - основни характеристики
(Eur.Ph.6)**

Апарат 1 (апарат с кошничка) - на принципа на въртяща се кошничка в съд с номинален капацитет 1000 ml (Eur.Ph.6)

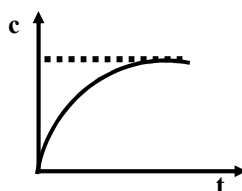
Апарат 2 (апарат с лопатка) - на принципа на въртяща се бъркалка в съд с номинален капацитет 1000 ml (Eur.Ph.6)

Апарат 3 (цилиндър с възвратно-постъпателно движение) - на принципа на вертикално движещ се цилиндър, който се потапя в съд с определена вместимост





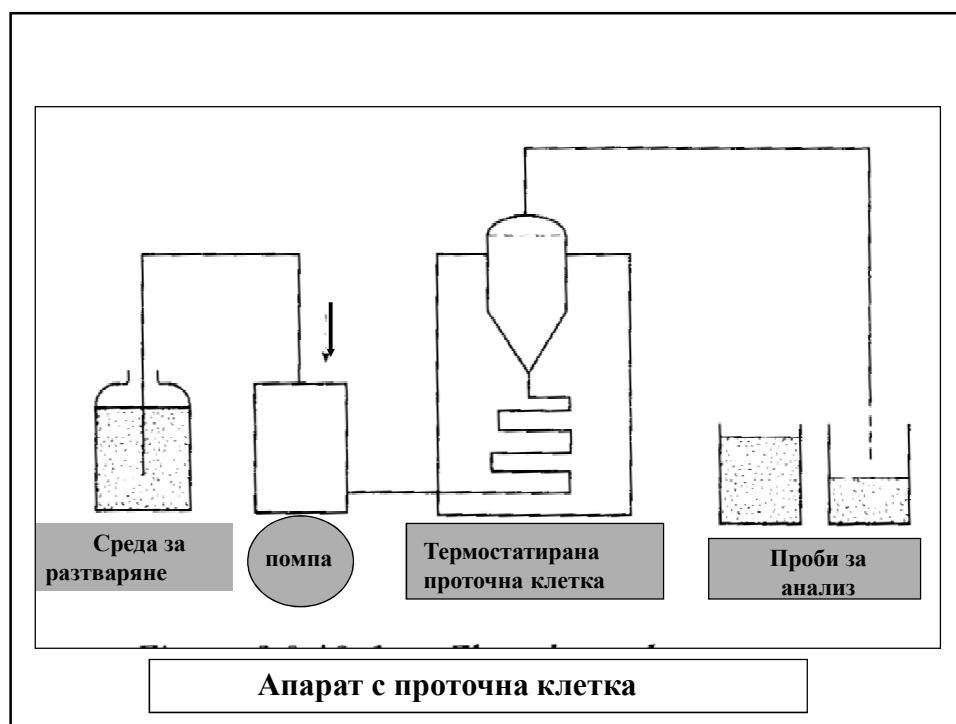
Обем на съда	500 - 1000 ml
Скорост на разбъркване	50 - 150 об./мин.
Време на престой	не е ограничено
Движение	бъркалка или др. Въртеливи, люлеещи се движения
Промяна на концентрацията с времето	кумулятивно



“Синк” условия за кумулативно разтваряне - статично чрез обема на акцепторната среда

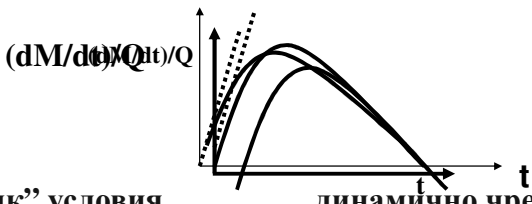
Отворени системи - характеристики

Апарат 4 (проточна клетка)



Обем на клетката	10 - 30 ml
Диаметър на клетките	12 mm и 22.6 mm
Дебит на помпата	240- 960 ml/h
Стандартна скорост на потока Q	4-, 8- и 16ml/min
Време на престой	около 1 минута
Профил на потока конц. с времето	синусоидален с честота 120 ± 10 имп/мин. Промяна на диференциално

“Синк” условия



динамично чрез скоростта на
протока Q

Избор на опитни условия –Eur.Ph.6

Изисквания:

Извеждане на опитните условия - конкретно за съответен продукт въз основа на съответни данни за БН

- да наподобяват физиологичните условия на мястото на прилагане
- да отговарят на съответния механизъм на ин виво освобождаване
- Съобразяват се специфични тестове за даден тип продукт от съответна категория ЛФ

Практически указания за провеждане на изпитването за разтваряне от твърди лекарствени форми (Eur.Ph.6)

Избор на тип апарат респ. големина на проточната клетка ако се използва Апарат 4. Определя се от физикохимичните характеристики на изследваната ЛФ

- уточняване състава, обема и температурата на разтварящата среда,
- скорост на разбъркване или на потока разтваряща среда,
- времето, метода и количеството на пробите за анализ или условията за постоянен контрол,
- метода за анализ,
- критериите на приемане, спесификации за разтваряне

Оценка на резултатите от теста за разтваряне

**Спесификации за разтваряне от перорални
лекарствени форми**

Спесификацията за разтваряне се изразява като количеството Q активно вещество, в процент от посоченото върху етикета на продукта съдържание, което се разтваря за посочения интервал от време.

Eur.Ph.6

Спесификации за разтваряне от перорални ЛФ-и

ЛФ-и с неизменено освобождаване

Спесификация за 1 точка

“...В повечето случаи, когато изпитването се провежда при рационални и обосновани условия, поне 75% от активното вещество се освобождават за по-малко от 45 минути...”



Лекарствени форми с удължено освобождаване

Спесификацията обикновено включва 3 или повече точки

1 точка – определя се за време, за което 20% до 30% от ЛВ се разтварят. Предпазва от “дозов дъмпинг”,

2 точка - отговаря на около 50% освободено ЛВ (определя характера на профила на разтваряне),

Крайна точка – спесификацията цели да се потвърди почти пълното освобождаване на активното ЛВ, което е повече от 80%



Лекарствени форми със забавено освобождаване

Спесификациите се определят за всеки конкретен случай, защото освобождават активното вещество на части или изцяло и обикновено изпитването се провежда в различни разтварящи среди, например, при нарастващо рН.

Стомашно устойчивите ЛФ-и изискват спесификации за 2 точки при последователно изпитване и 2 различни спесификации при успоредно изпитване.

Последователно изпитване –

1 точка – определя се след 1 или 2 часа в кисела среда,

2 точка – след предварително определен период в подходящ буфер (за предпочитане рН 6.8). Ако не е посочено друго стойността на Q е 75%

Сравняване на профили на разтваряне на два

лекарствени продукта чрез

фактора на подобие f_2



(Независим от модела математически подход)

Колко голяма може да бъде разликата между 2 профила на разтваряне, без тя да се отрази негативно на ин виво активността на продуктите???

$$f_2 = 50 - 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \text{Log}\left\{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2\right\} - 0.5 \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

Където:

R_t и T_t са съответно кумулативния % разтворено ЛВ за всяко от избраните n времена от референтен и изпитван продукти.

Факторът f_2 е обратно пропорционален на средната разлика между двата профила повдигната на квадрат с подчертаване на по-голямата разлика между всичките времена.

**Изисквания :**

- изследват се 12 единици и се пресмятат средните стойности на параметъра “разтваряне” за всяка точка от времето (вариационен коефициент - 20% за по-ранния интервал от време (напр.10-та мин.) и 10% - за следващите времена)



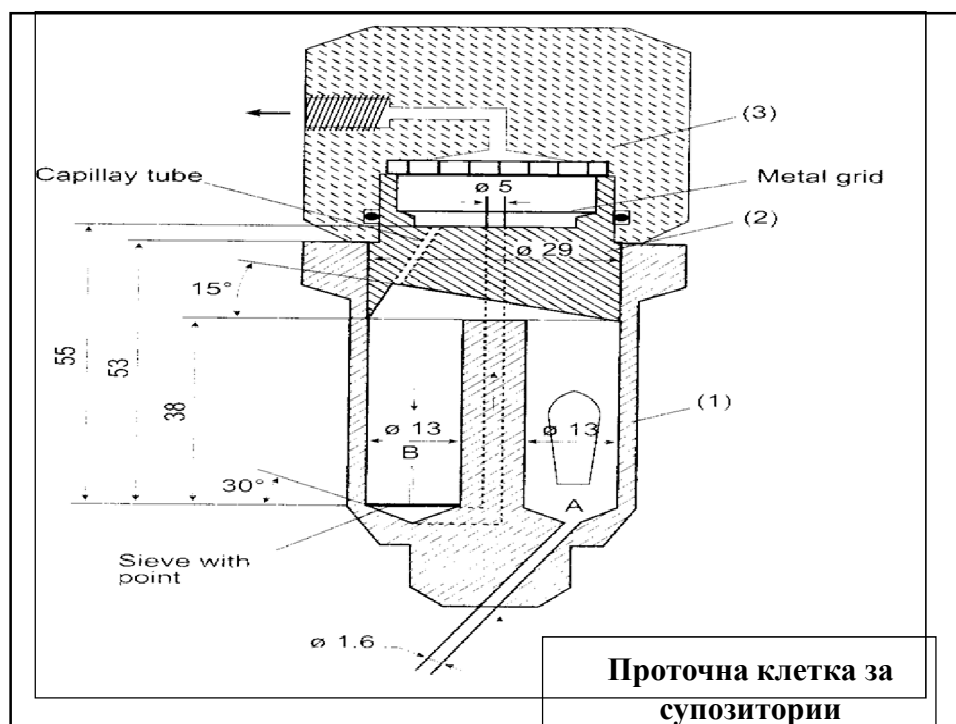
- при голяма вариабилност или ако се търси статистическа оценка се прилагат други подходи за пресмятане на доверителния интервал



- всички изпитвания на двата продукта се провеждат при едни и същи опитни условия, а проби се вземат през еднакви интервали напр. 15, 30, 45 и 60 минути или 1, 2, 3, 5 и 8 часа за продукти с изменено освобождаване

**Тест за разтваряне на липофилни твърди
лекарствени форми (супозитории и меки капсули)**

Eur.Ph.6, 2.9.42



*Тестове за разтваряне от трансдермални
пластири*

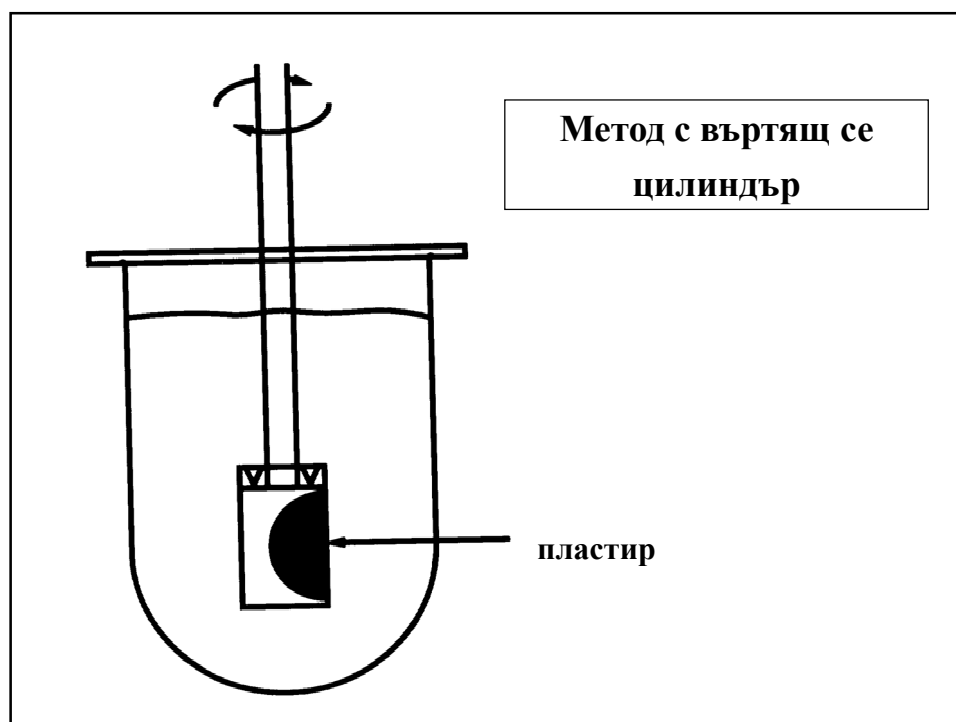
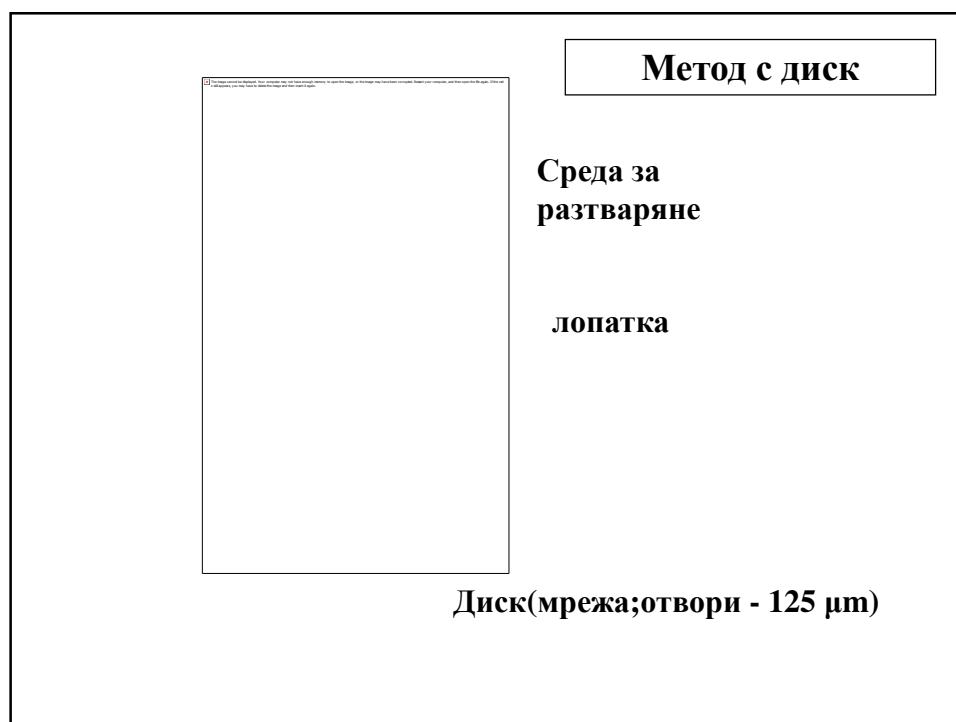
Тестове за разтваряне по USP//PhEur:

**Метод с диск
(USP Apparatus 5/PhEur 2.9.4.1)**

**Метод с въртящ се цилиндър
(USP Apparatus 6/PhEur 2.9.4.3)**

**Метод с възвратно постъпателно движещ се диск
(USP, Apparatus 7)**

Метод с екстракционна клетка (PhEur 2.9.4.2)



Избор на среда за освобождаване –

трябва да отразява условията на кожата

Температура 32°C и рН 5 – 6

Времетраене на изпитването

-До 85% освободено ЛВ

-- до необходимото за проява на ефект време

-- до достигане на плато

***Оценка на резултатите от теста за разтваряне
при трансдермални пластири***

**Изискванията са спазени, когато количеството на
ЛВ, освободено от определена повърхност на
пластира за единица време, е в предписаните
граници за съответните времена за взимане на
проби.**