

# Testy uwalniania in vitro (IVRT)

– jako strategia oceny biorównoważności miejscowych produktów dermatologicznych

Maria Ostrowska <sup>1,2</sup>, Marzenna Rościzak <sup>1</sup>, Krzysztof Cal <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dział Badań i Rozwoju, Medana Pharma S.A.

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, GUMed



## Wprowadzenie

Podstawowym wymogiem wprowadzenia leku generycznego (odtwórczego) na rynek jest udowodnienie jego podobieństwa z lekiem oryginalnym. W celu potwierdzenia braku różnic między lekiem odzwierciedlającym a oryginalnym wykonuje się różnego rodzaju testy mające symulować zachowanie się produktów od momentu wytworzenia do końca ich daty ważności oraz istotę uwalniania, wchłaniania i działania substancji w nich zawartych na organizm człowieka. Kliniczne badanie biodostępności i terapeutycznej równoważności odpowiada na pytania czy oba produkty są tak samo bezpieczne i efektywne oraz czy mają tak samo skuteczne działanie. Jest to najprostsze lecz zarazem najbardziej kosztowne i czasochłonne rozwiązanie. Coraz częściej innowacyjna aparatura i techniki analityczne pozwalają firmom farmaceutycznym powoływać się na wykonane w warunkach laboratoryjnych badania in vitro, a tym samym dają możliwość odstąpienia od badań klinicznych.

Testy uwalniania in vitro (IVRT) są najważniejszą i najczęściej przyjmowaną strategią do oceny biorównoważności pomiędzy produktami dermatologicznymi podawanymi miejscowo.

## Metodologia

Wymagania farmakopealne oraz wytyczne wyznaczają standardy oraz wymogi jakie powinien spełniać lek, aby został wprowadzony na rynek. Szczegółowy opis jakości i równoważności produktów do podania miejscowego znajduje się w drafcie EMA z 2018r. „Draft guideline on quality and equivalence of topical products” CHMP/QWP/708282/2018, a założenia do badań IVRT opisuje

### BADANIA PILOTAŻOWE testów IVRT:

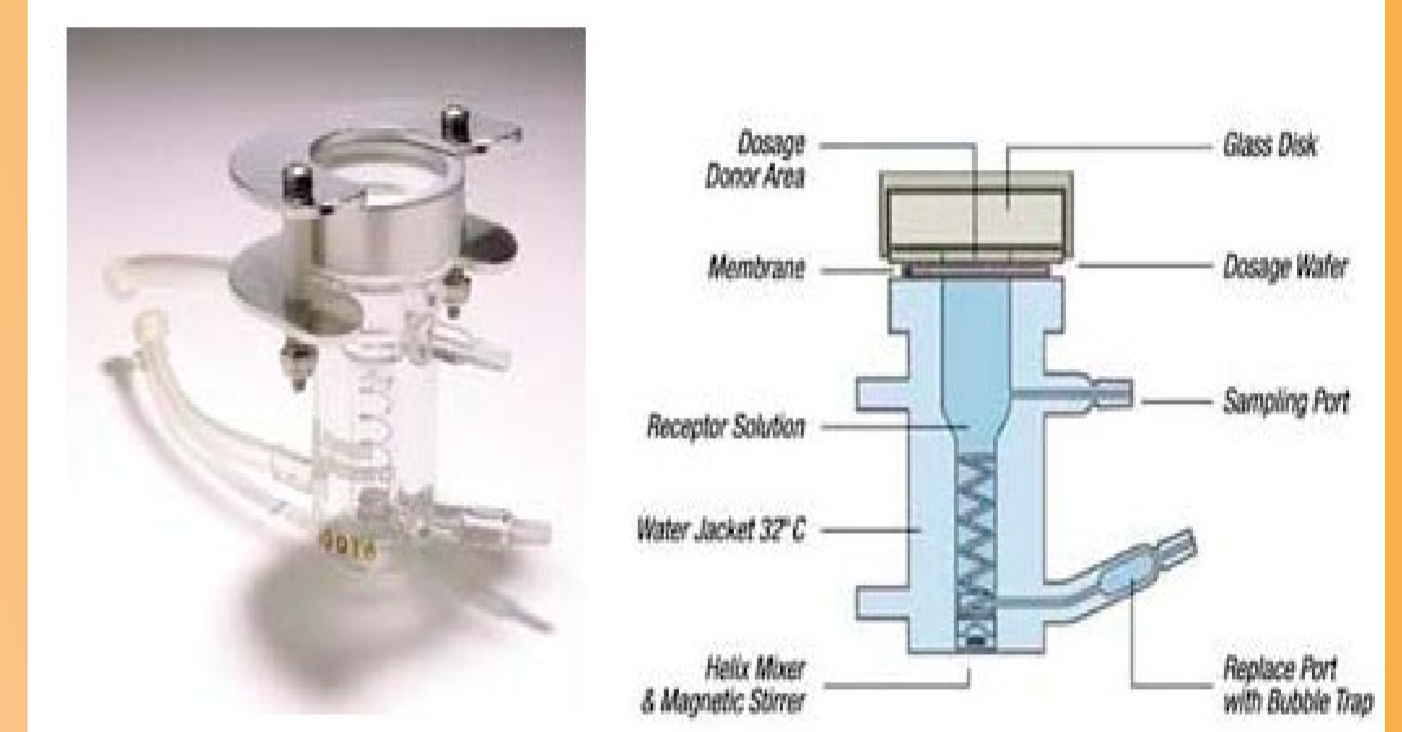
1. Wybór medium receptorowego
2. Wybór membrany
3. Wybór warunków eksperymentalnych (rodzaj aparatu / komórek)
4. Wybór punktów czasowych pobierania próbek (określenie lag-time'u jeśli istnieje)

### WALIDACJA metody uwalniania IVRT

1. Dowody dyskryminacji metody
  - Analiza negatywnej próbki ze zmianami krytycznymi cech jakościowych
  - Szybkości uwalniania in vitro jako funkcja stężenia leku (co najmniej trzy moce)
2. Precyzja
3. Robustness

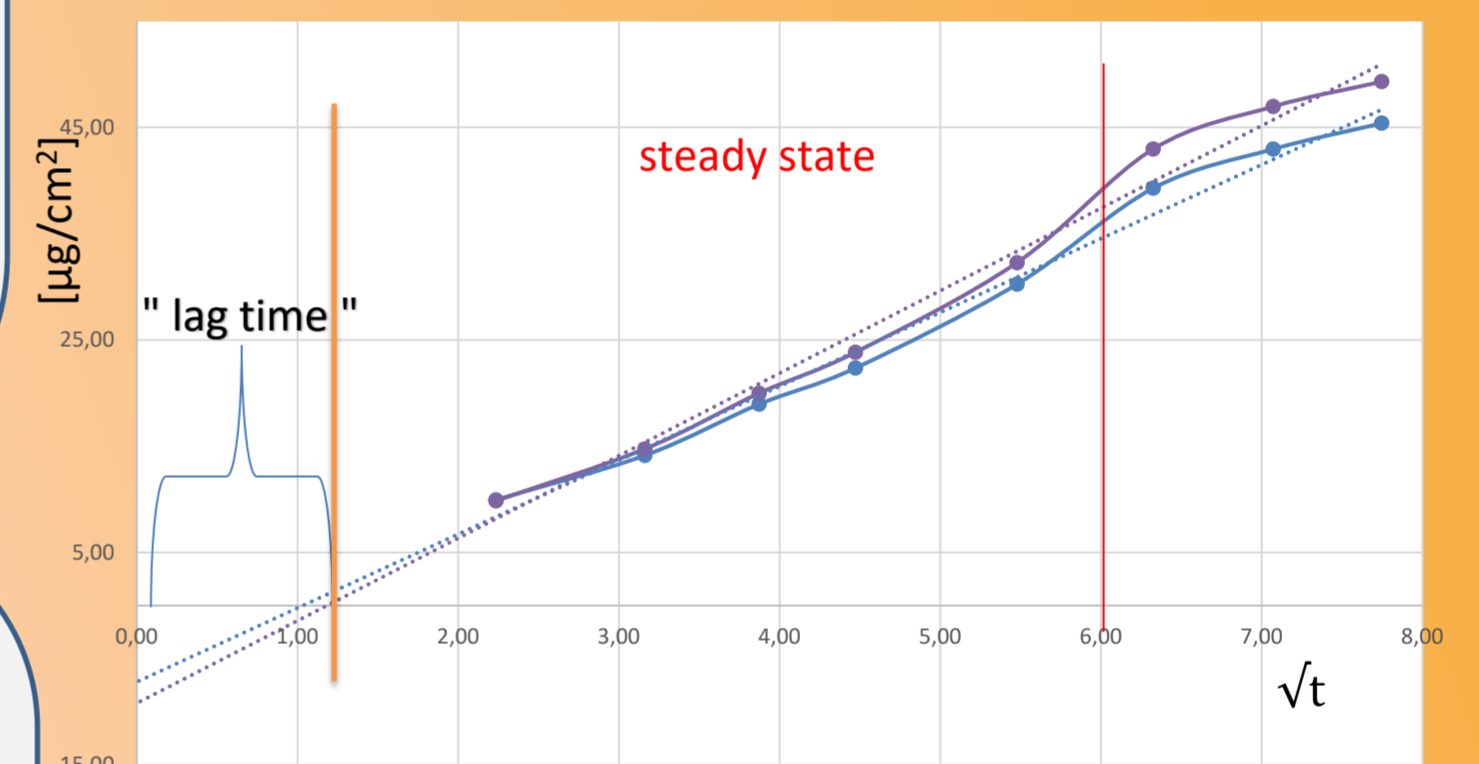


Rys.1) Membrana imitująca skórę

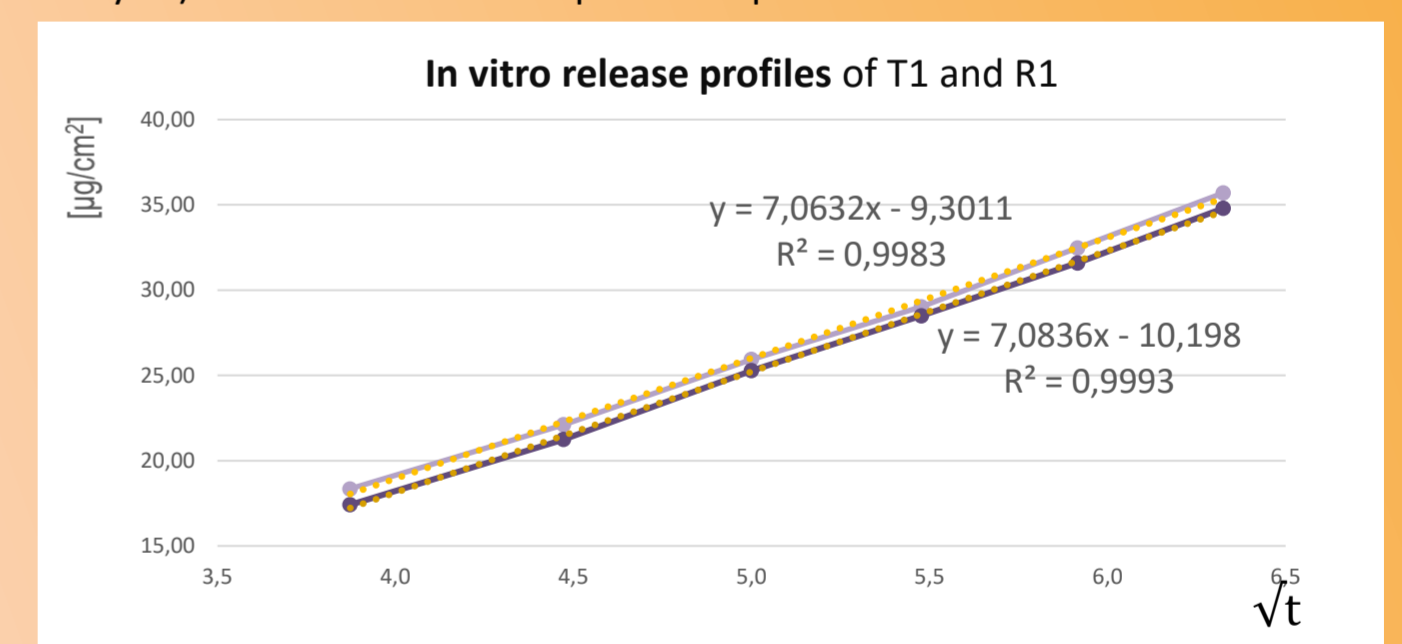


Rys.2) Komórka VDC – zmodyfikowana komora Franz

Profile uwalniania produktu testowego i referencyjnego



Rys.3) Porównanie czasów opóźnienia produktów



Rys.4) Porównanie profili uwalniania IVRT produktu testowego i referencyjnego

## Wyniki

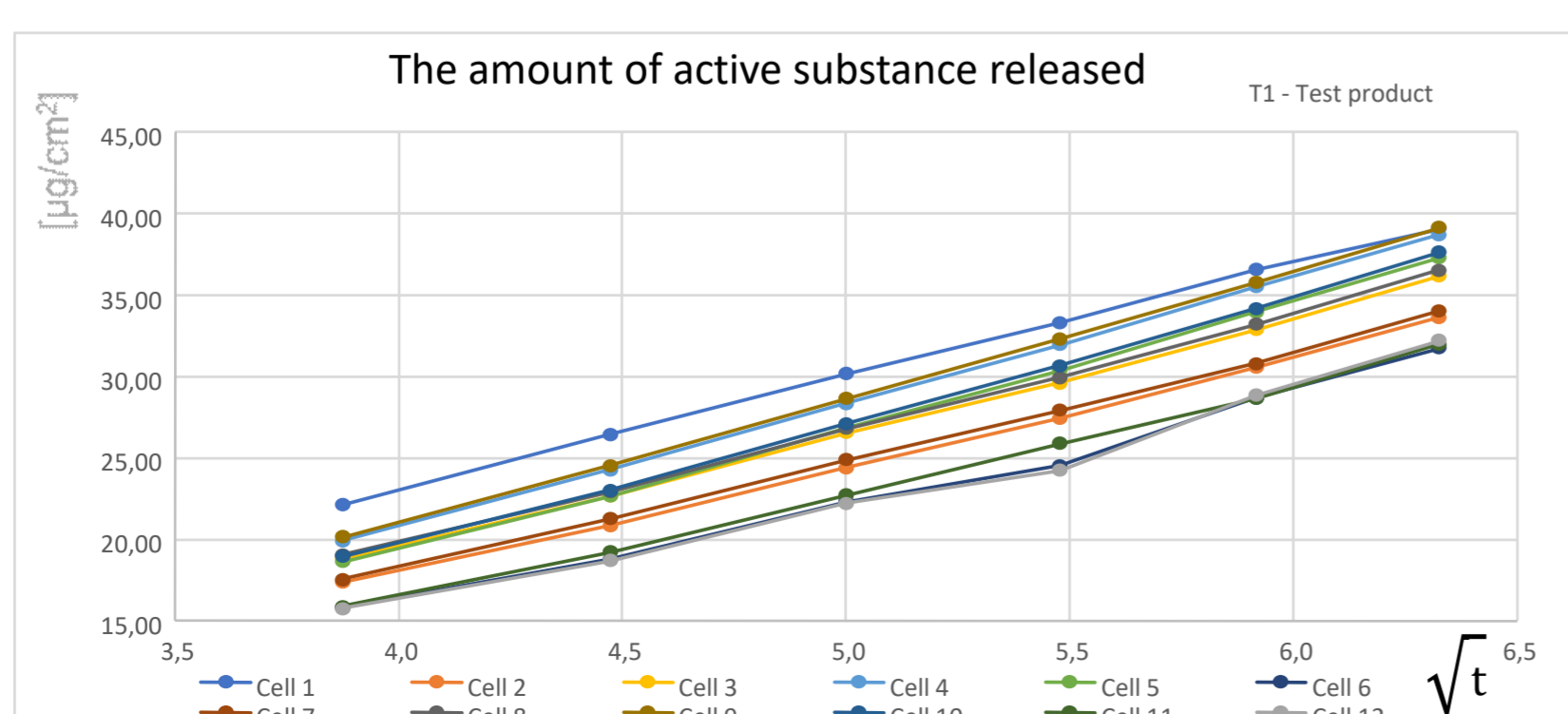
### PROFILE UWALNIANIA IVRT :

1. 3 serie produktu referencyjnego vs. 3 serie produktu badanego
2. Badanie prowadzone w temperaturze 32 ± 0,5°C
3. Po 12 prób badanych na serię

### PREZENTACJA DANYCH wyników porównawczych profili IVRT

1. Tabela zestawienie wyników
2. Oceniane parametry
  - Parametr A** - porównanie ilości uwolnionej substancji aktywnej w każdym punkcie czasowym pomiędzy referentem a produktem badanym.
  - Parametr R** - porównanie szybkości uwolnionej substancji aktywnej pomiędzy referentem a produktem badanym.
3. Graficzne zestawienie wyników
4. Statystyczne zestawienie danych

PROFILE OF TEST PRODUCT (T1)												A Amount Released µg/cm <sup>2</sup>					
t [min.]	√t	Cell 1	Cell 2	Cell 3	Cell 4	Cell 5	Cell 6	Cell 7	Cell 8	Cell 9	Cell 10	Cell 11	Cell 12	Average	RSD %	St.Dev.	Sz
15	3,9	22,13	17,40	18,85	19,94	18,64	15,84	17,55	19,06	20,15	18,97	15,91	15,77	18,35	10,6		
20	4,5	26,47	20,87	22,66	24,27	22,66	18,79	21,27	22,91	24,53	23,02	19,23	18,72	22,12	11,0	2,8268	7,9908
25	5,0	30,19	24,42	26,55	28,37	26,85	22,35	24,89	26,81	28,68	27,13	22,72	22,24	25,93	10,1	0,8160	0,8160
30	5,5	33,30	27,44	29,63	31,95	30,37	24,56	27,95	29,95	32,33	30,69	25,89	24,26	29,03	10,4	1,3422	0,2313
35	5,9	36,59	30,56	32,89	35,52	33,96	28,68	30,82	33,23	35,77	34,16	28,67	28,86	32,48	8,9	34,35	37,03
40	6,3	39,08	33,66	36,19	38,72	37,29	31,76	34,05	36,53	39,15	37,63	32,00	32,21	35,69	7,9		
														R Drug release rate		St.Dev.	Sz
														Average	RSD %	0,4871	0,2373
														SE Mean	Trust	0,1406	0,2313
														CI		6,83	7,29
Slopes (a)		6,935	6,625	7,044	7,680	7,639	6,488	6,681	7,100	7,747	7,618	6,540	6,661	7,063	6,9		
R-Squared (R <sup>2</sup> )		0,9995	0,9982	0,9987	0,9997	0,9989	0,9882	0,9990	0,9988	0,9997	0,9988	0,9973	0,9809	0,9983	0,6		



Rys.5) Profili uwalniania IVRT dla produktu testowego

## Wnioski

Gdy produkt testowy w stosunku do produktu referencyjnego spełnia **KRYTERIA AKCEPTACJI**, można wnioskować, że produkty są do siebie podobne - biorównoważne:

- ❖ Całkowita ilość (A) uwolnionej substancji czynnych, wyrażona w jednostkach masy na pole powierzchni, w ostatnim czasie próbkowania części liniowej
- ❖ Szybkość uwalniania leku (R) wyrażona jako ilość uwolnionej substancji czynnej w funkcji pierwiastka kwadratowego
- ❖ Lag time - czasy opóźnienia pomiędzy produktem testowym a referencyjnym CV± 10%
- ❖ 90% przedziały ufności dla stosunków średnich dla parametrów (R), (A) produktów badanych do referencyjnych, zawarte w przedziale akceptacji 90-111%
- ❖ 90% przedziały ufności dla stosunków średnich szybkości uwalniania in vitro badanego produktu do referencyjnego, zawarte w przedziale akceptacji 75% -133,33% (Test Mann-Whitney USP <1724> Semisolid drug products-performance tests )

## Bibliografia

Draft wytycznej EMA z 2018r. „Draft guideline on quality and equivalence of topical products” CHMP/QWP/708282/2018