



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Обоснованность клинической разработки продолжительных (модифицированных) пероральных лекарственных форм препаратов

Горячев Дмитрий Владимирович, д.м.н.
Директор Центра экспертизы и
контроля готовых лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Термины



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
КОЛЛЕГИЯ

РЕШЕНИЕ

«22» декабря 2015 г.

№ 172

г. Москва

Об утверждении Номенклатуры лекарственных форм



Использование термина "модифицированное высвобождение" возможно лишь в тех случаях, когда неприменимы термины "кишечно-растворимые с пролонгированным высвобождением", "с пролонгированным высвобождением" или "кишечнорастворимые»



Достоинства и недостатки ПЛФ

Достоинства

1. **Уменьшение перепадов концентрации** – увеличено время нахождения концентрации в терапевтическом окне;
2. **Улучшение комплаентности** за счет уменьшения частоты приема;
3. Препараты с низким терапевтическим индексом **могут уменьшить частоту НЯ**;
4. Меньшая кратность **может позволить снизить стоимость терапии** за счет снижения частоты НЯ, мониторингования, персонального ухода.

Недостатки

1. При развитии токсических реакций их **длительность и тяжесть усугубляются**;
2. **Длительная предварительная титрация** препарата с применением немедленных лекформ;
3. Сильный **эффект первичного прохождения**, концентрации остаются ниже точки насыщения метаболизирующих ферментов;
4. **Риск демпинга** с высвобождением большого количества действующего вещества одномоментно;
5. Строгий **режим приема**;
6. Обычно **таблетки неделимы**.



Физико-химические свойства: кандидатов для ПЛФ (JCPs, 2013, v6, Issue 1)

Идеал:

- А) Препарат со средней растворимостью, независимой от рН;
- В) Коэффициент распределения средний, $\approx 1000:1$ в 1-октано/водной системе;
- С) \downarrow ионизация (И) при физиологическом рН, \uparrow И - плохо (напр., гексаметоний).

Препятствия:

- А) Нестабильное вещество (нитроглицерин);
- В) Высокая связь с белками - часто нет необходимости в ПЛФ ($\uparrow T_{1/2}$);
- С) Абсорбция через переносчик или только на участке ЖКТ (В12);
- Д) Масса >500 Д - диффузионная способность резко падает;
- Е) Величина разовой дозы, суточная доза более 0,5 г.



Биологические свойства: кандидатов для ПЛФ (JCPs, 2013, v6, Issue 1)

- A) **Абсорбция (A):** скорость A должна $>$ скорость высвобождения;
- B) **Распределение (V_p):** $\uparrow V_p$ – плохо для создания ПЛФ (Хлорохин);
- C) **Метаболизм:** Интенсивный метаболизмом – плохо для ПЛФ, т.к. сложно поддерживать постоянную концентрацию (леводопа);
- D) **$T_{1/2}$:** 2-8 ч - оптимум для создания ПЛФ. При $T_{1/2} < 2$ ч - надо высокие дозы и интенсивное высвобождение. При $T_{1/2} > 8$ ч нет смысла;
- E) **\downarrow тер. индекс** – сложность поддержания целевых концентраций;
- F) **\downarrow зависимость от концентрации** (резерпин);
- G) **Кинетика нулевого порядка** – плохо для ПЛФ. Необходимы препараты с линейной кинетикой («первого порядка»).



Коммерческая трактовка появления модифицированной (пролонгированной) лекарственной формы

Для известного вещества меняется фармакокинетика и далее возникает большое число вариантов отстаивания появления новых полезных свойств уже нового (референтного/гибридного) препарата: включаются новые показания, меняется частота приема с 3 до 2-х (?), приводятся теоретические аргументы по более высокой безопасности...

НО все заявления требуют четких доказательств!



Документ ЕАЭС и прототип ЕМА



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Приложение N 10
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

20 November 2014
EMA/CHMP/EWP/280/96
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

ТРЕБОВАНИЯ
К ПРОВЕДЕНИЮ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ
БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation
of modified release dosage forms
(EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)



Основные разновидности пероральных МЛФ в зависимости от стратегии разработки

- Новые химические соединения;
- **Действующее вещество (ДВ) зарегистрировано в составе ЛП с другой скоростью высвобождения (например, ЛП с обычным высвобождением);**
- Воспроизведенный ЛП



Обоснование разработки

«Мы добавили МКЦ и достигли пролонгации, создав новый, инновационный препарат» !?

Раздел III (Приложение 10 к правилам проведения БЭ ЕАЭ)

Полное обоснование:

- Физической формы ЛП в МЛФ и механизма высвобождения;
- Описанием функциональных характеристик *in vitro* и *in vivo*;
- Выбор содержания ДВ в единице ЛФ;
- Клинического обоснования новой ЛФ, в особенности в связи с предлагаемыми показаниями к применению и режимом дозирования.

Разнообразие «спекулятивных» вариантов отстаивания появления новых полезных свойств:

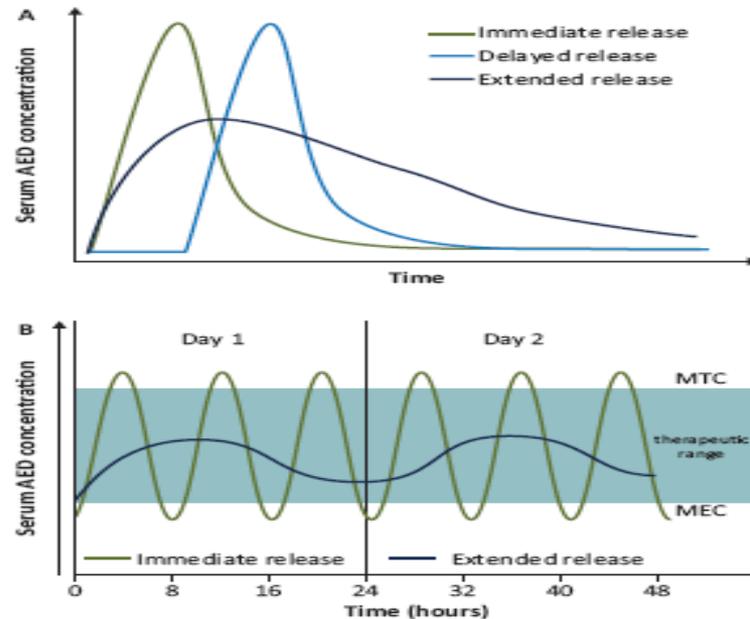
- включаются новые показания, отсутствующие у зарегистрированных ЛФ,
- меняется частота приема с 3 до 2-х (?),
- приводятся теоретические аргументы по более высокой безопасности у и без того инертного препарата !?

ДОЛЖНА БЫТЬ ДОКАЗАНА НЕОБХОДИМОСТЬ ПОЯВЛЕНИЯ МЛФ!



Клиническое обоснование

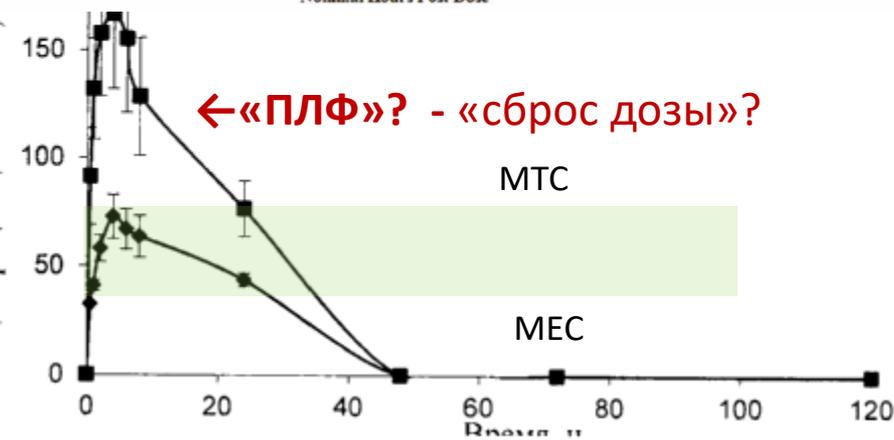
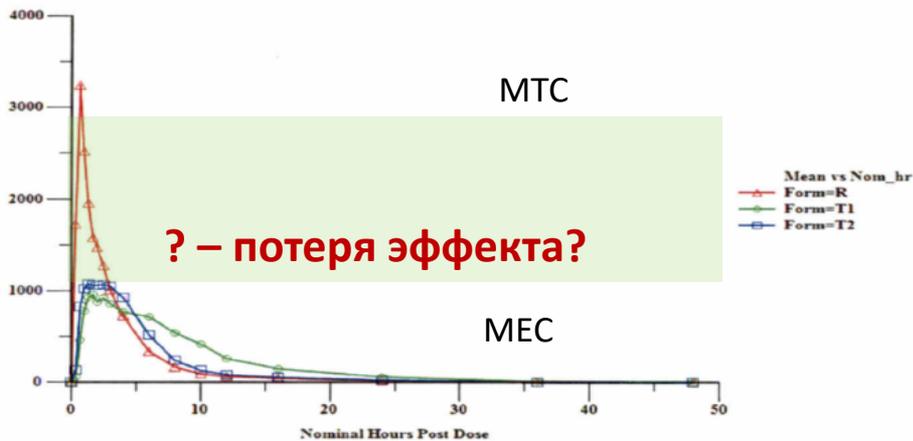
9. МЛФ приемлема, если ДВ способно обеспечивать желаемый клинический эффект при ФК профиле, отличающемся от достигаемого профиля при применении препарата с обычным высвобождением.



AED, antiepileptic drug; MEC, minimal effective concentration; MTC, minimal toxic concentration.

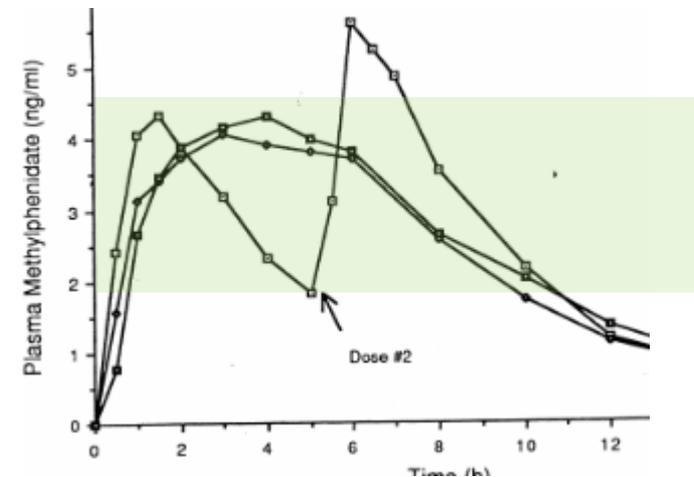


Полученный результат изучения ФК в реальности



Advances in the Pharmacotherapy of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder: Focus on Methylphenidate Formulations

John S. Markowitz, Pharm.D., Arthur B. Straughn, Pharm.D., and Kennerly S. Patrick, Ph.D.





Вопросы применения и режим дозирования ПЛФ

13. Условия применения ПЛФ должны быть обозначены:

- в начале лечения;
- при необходимости подбора дозы;
- для поддержания терапевтического эффекта;
- при лечении острых заболеваний;
- для особых групп населения (пожилые люди, дети и пациенты с почечной или печеночной недостаточностью).



ФК исследования ЛП с МВФ нового химического соединения для приема внутрь (16)

- Как можно раньше изучают ФК.
- Начальные исследования I фазы проводят, используя раствор для приема внутрь или ЛП с обычным высвобождением.
- Исследования взаимодействия и в особых группах населения предпочтительно проводить, используя МВФ.
- В дополнение к обычным ФК исследованиям (ФК при однократном, многократном введении, влияние пищи, пропорциональность дозы), **необходимо описать механизм контроля высвобождения действующего вещества. Это, оценивается в ходе КИ относительной биодоступности различных по вспомогательному веществу составов. Если возможно - *in vivo-in vitro* корреляция.**



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

26. Цель разработки - в большинстве случаев, состоит в **достижении «общей» экспозиции (AUC)**, аналогичной с лекарственной формой с обычным высвобождением.
27. В целом, лекарственные формы с модифицированным высвобождением **не являются биоэквивалентными соответствующей лекарственной форме с обычным высвобождением.**



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Применение только фармакокинетических данных может быть недостаточным для оценки соотношения «польза – риск» лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с соответствующими дозами обычной лекарственной формы.

В п 71: только в исключительных случаях при одинаковом механизме действия при различных показаниях допускается экстраполяция на неисследованные показания, если она надлежащим образом обосновано заявителем.



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

32. Фармакокинетические исследования

-
- колебания (флуктуации) концентрации действующего вещества **в равновесном состоянии**;
- **вариабельности** между индивидуумами фармакокинетики, **обусловленной составом препарата**;
- **пропорциональности дозы**;
- факторов, влияющих на функциональные характеристики;
- риска непредвиденных характеристик высвобождения.



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Факторы влияющие на характеристики

Пища:

36. В отношении сопутствующего приема пищи необходимо провести исследование биоэквивалентности с многократным введением дозы при условиях, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, до достижения равновесного состояния.

Особые условия приема

- 54. Если МЛФ предполагается применять совместно с веществами, влияющими на желудочно-кишечную физиологию (например, опиоиды), необходимо в этих условиях исследовать функциональные характеристики.
- 55. Если МЛФ для приема внутрь предназначена для пациентов с выраженным нарушением ЖКТ, может потребоваться изучения также у этих пациентов.

Алкоголь



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Терапевтические исследования

67. При отсутствии надлежащих обоснований в дополнение к фармакокинетическим данным, необходимо представить данные сравнительной клинической эффективности и безопасности.

1. Основная задача - подтверждение того, что МЛФ настолько же безопасна и эффективна, как и существующая ЛФ. *(Тер. экв!)*

2. Необходимо **подтвердить или обосновать дополнительные заявленные преимущества новой лекарственной формы.** *(Преимущество!).*



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Терапевтические исследования – «исключительные случаи» отказа от них

Может проще полные КИ?

- 68.если оценка зависимости «концентрация – эффект» указывает на то, что существует четкая зависимость между плазменной концентрацией действующего вещества (метаболитов) и клиническим ответом, КИ могут не потребоваться.
- 69.Важно не только установить зависимость «концентрация – эффект», но и определить значимость различий в форме профиля «равновесная концентрация – время» ...по сравнению с режимом применения зарегистрированной лекарственной формы с обычным высвобождением.



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Освобождение от терапевтических исследований

- **70. Терапевтические исследования можно не проводить, если выполняется, по меньшей мере, одно из следующих условий:**
- показана БЭ по: $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ и $AUC(0-t)_{ss}$... (например, лекарственная форма с пульсирующим многофазным высвобождением);
- показана БЭ по: $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ и $AUC(0-t)_{ss}$, несмотря на различия в форме профиля «плазменная концентрация – время», если можно обосновать, что различие в форме не значимо для эффективности и безопасности – на основании зависимости «экспозиция – ответ» и профиля «форма – ответ»;
- ...известно, что скорость поступления не влияет на профиль безопасности и эффективности и риск развития неэффективности, показана:
БЭ относительно $AUC(0-t)_{ss}$
 $C_{max,ss}$ не выше чем у зарегистрированной лекарственной формы,
 $C_{min,ss}$ не ниже $C_{min,ss}$ зарегистрированной лекарственной формы.



V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Планирование клинических исследований

- Разделы 71-80 – краткое руководство к действию!

71. Сравнительные исследования следует надлежащим образом спланировать и провести для оценки интенсивности и продолжительности терапевтического эффекта и нежелательных эффектов лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с зарегистрированной лекарственной формой с обычным высвобождением. В исследованиях необходимо установить клиническое преимущество нового препарата относительно зарегистрированного препарата с обычным высвобождением, если заявлены подобные свойства. В дополнение к специальным руководствам, необходимо учесть следующие факторы:

....в случаях, когда пролонгированная терапевтическая активность может ухудшить профиль безопасности лекарственного препарата при длительном применении, **могут потребоваться исследования безопасности.**

75. Такие исследования эквивалентности и не меньшей эффективности, кроме препаратов с обычным и модифицированным высвобождением, могут включать группу плацебо. Если аналитическую чувствительность исследования обеспечить невозможно, обязательно **включение группы плацебо или дополнительной группы с активным препаратом в меньшей дозе.**

77. Если в отношении препарата с модифицированным высвобождением заявлено показание к применению, отличающееся от такового препарата с обычным высвобождением, необходимо сопоставить план клинических исследований, соответствующий действующим руководствам или современному состоянию научных знаний. Если препарат с модифицированным высвобождением представляет собой пластырь или депо-препарат, следует также исследовать безопасность местного применения.



Биоэквивалентность для воспроизведенных препаратов

Таблица 1

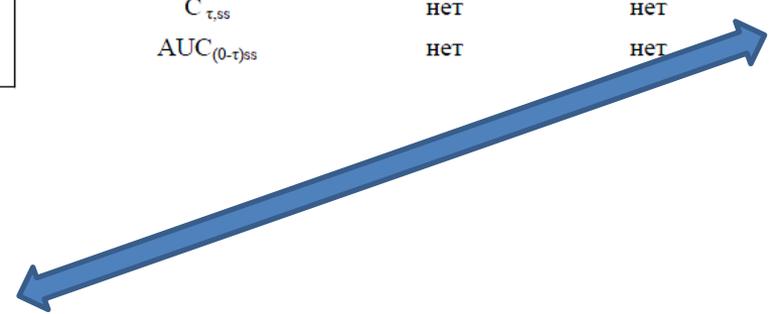
Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
C_{max}	да	да	нет
$AUC_{(0-\tau)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	да
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-\tau)ss}$	нет	нет	да

Таблица 2

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, неспособных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
C_{max}	да	да	нет
$AUC_{(0-\tau)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	да	да	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-\tau)ss}$	нет	нет	нет





Упрощенная программа при нескольких дозировках

Краткие общие рекомендации по проведению исследований при упрощенной регистрации лекарственных препаратов

Таблица 1

Одноразовый препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натощак*
высокая	да	да	да
средняя	да	биовейвер при схожести формы***	биовейвер***
низкая	да	биовейвер при схожести формы***	биовейвер***

Таблица 2

Одноразовый препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натощак*
высокая	да	да	да
средняя	биовейвер при схожести формы***	да	биовейвер***
низкая	биовейвер при схожести формы***	да	биовейвер***

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Руководства
 ** при выполнении критериев (подраздел 7 раздела VI Руководства) возможен выбор крайних вариантов

*** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биовейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Приложения
 ** при выполнении критериев (подраздел 7 раздела VI Приложения) возможен выбор крайних вариантов
 *** если выполняются критерии (см. раздел VI Приложения), возможен биовейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов



Спасибо за внимание!