

Соловьева А.П.

Программы клинического изучения модифицированных лекарственных препаратов. Экспертные подходы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Лекарственные формы дозирования с модифицированным высвобождением – это лекарственные формы, скорость и (или) место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) которых отличаются от таковых форм дозирования с немедленным высвобождением, вводимых тем же путем. Такая намеренная модификация достигается за счет специального дизайна и (или) методов производства [1].

Основные требования к досье на препараты с модифицированным высвобождением отражены в Приложении № 10 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [2].

Разработка препарата лекарственной формы с модифицированным высвобождением (МЛФ), должна основываться на хорошо установленной клинической необходимости (например, повышении приверженности и (или) безопасности пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических аспектов. Необходимо отметить основной принцип: объем исследований для данной лекарственной формы (ЛФ) различен, с учетом разных видов МЛФ в зависимости от стратегии разработки.

Регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением – это регистрация нового химического соединения

Следует предоставить соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые ДКИ и полный комплект клинических данных, включающий все этапы КИ I–III фазы. Для пероральной МЛФ нужно провести фармакокинетические исследования, цель которых – описать механизм контроля высвобождения действующего вещества (при однократном и многократном введении, влияние пищи, пропорциональность дозы). Для трансдермальной системы должны быть проведены исследования *in vitro* и *in vivo* для характеристики диффузии действующего вещества и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность; необходимо изучить раздражение кожи, сенсбилизацию, фототоксичность и адгезивность трансдермального пластыря. Внутримышечные (подкожные) депо-препараты: следует провести исследования *in vitro* и *in vivo* для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного (подкожного) депо и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность. Далее проводятся КИ эффективности и безопасности.

Действующее вещество зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Особенность фармакокинетических исследований в данном случае – это характеристика *in vivo* МЛФ, и применение только фармакокинетических данных может быть недостаточным для оценки соотношения «польза – риск» МЛФ по сравнению с соответствующими дозами обычной ЛФ. При изучении сравнительной клинической эффективности и безопасности должно быть подтверждение того, что МЛФ настолько же безопасна и эффективна, как и существующая ЛФ. Важно установить клиническое преимущество нового препарата, если заявлены подобные свойства, относительно зарегистрированного препарата с обычным высвобождением, при этом необходимо определить эффекты препарата на протяжении 24-часового периода, особенно в конце интервала дозирования.

Модифицированная лекарственная форма соответствует зарегистрированной лекарственной форме с модифицированным высвобождением

Для демонстрации биоэквивалентности требуется:

- 1) исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое натощак;
- 2) исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое после приема очень жирной пищи;
- 3) исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата [3, 4].

Если разрабатывается ЛФ с отсроченным высвобождением, то важно доказать, что действующее вещество не высвобождается непредвиденно из исследуемого препарата (для обеспечения предусмотренного места высвобождения), функциональные характеристики исследуемого и референтного препарата эквивалентны после однократного приема.

Крайне важно отметить, что при планировании регистрации линейки дозровок МЛФ необходимы исследования биоэквивалентности для всех дозровок, и только в ряде случаев возможен вариант исследования биоэквивалентности «крайних вариантов».

Для препаратов МЛФ, представляющих собой внутримышечные депо, необходимы исследования биоэквивалентности с однократным и многократным дозированием.

Исследование эквивалентности трансдермальных форм должно показывать сопоставимые или более высокие адгезионные свойства и подтверждать биоэквивалентность. Необходимо доказать, что воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата.

Также важно учесть, что для модифицированных лекарственных препаратов тест сравнительной кинетики растворения имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать, и, помимо изучения в стандартных средах растворения, в соответствии с требованиями п. 122 Приложения № 10 к Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 [2], должно проводиться высвобождение *in vitro* препарата в спиртовых растворах.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026097>
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (с изменениями на 04.09.2020). <https://docs.cntd.ru/document/456026107>
3. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr. 1). 20 November 2014. <https://www.tga.gov.au/resources/resource/international-scientific-guidelines/international-scientific-guideline-guideline-pharmacokinetic-and-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms>
4. SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 1997. <https://www.fda.gov/media/70956/download>