



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России



PerLek

# Программы клинического изучения модифицированных лекарственных препаратов, экспертные подходы

**Соловьева А.П.**

к.м.н., главный эксперт  
управления № 2 по эффективности и  
безопасности лекарственных средств  
Центра экспертизы и контроля  
готовых лекарственных средств

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



**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, вводимой тем же путем. Такая намеренная модификация достигается за счет специального дизайна и (или) методов производства.

**Пероральная**

**Подкожная**

**Внутримышечная**

**трансдермальная**



## Выделяют следующие виды:



**внутримышечный (подкожный) депо-препарат**



**лекарственная форма с двухфазным высвобождением**



**лекарственная форма с обычным высвобождением**



**лекарственная форма с отсроченным высвобождением**



**лекарственная форма с пульсирующим (прерывистым) высвобождением**



**одноразовая лекарственная форма**



**многократная лекарственная форма**



**пластырь трансдермальный**



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



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



**Разработка препарата с модифицированным высвобождением должна основываться на хорошо установленной клинической необходимости (например, повышении приверженности и (или) безопасности пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических аспектов.**





**ПРИЛОЖЕНИЕ № 10**  
**к Правилам проведения исследований**  
**биоэквивалентности**  
**лекарственных препаратов в рамках Евразийского**  
**экономического союза**  
**Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 85**

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



- регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, **новое химическое соединение;**
- регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, **действующее вещество которого зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения (например, препарат с обычным высвобождением);**
- регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, соответствующего **лекарственному препарату с модифицированным высвобождением, присутствующему на рынке, например, регистрация в качестве воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата.**





**Необходимо предоставить соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования и полный комплект клинических данных, включающий все этапы клинического изучения I-III фазы.**



## ***Пероральная лекарственная форма***

**ФК исследования (при однократном, многократном введении; влияние пищи, пропорциональность дозы), задача которых описать механизм контроля высвобождения действующего вещества.**

## ***Трансдермальные системы***

**Исследования *in vitro* и *in vivo* для характеристики диффузии действующего вещества и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность.**

**Исследования должны включать исследования по однократному и многократному введению доз (зависимость абсорбции от места нанесения; концентрации; латентный период; профиль «концентрация – время» после удаления пластыря и т.д.)**

**+ к стандартным исследованиям I фазы необходимо исследовать: раздражение кожи; сенсibilизацию; фототоксичность и адгезивность пластыря трансдермального и т.д.**



## ***Внутримышечные (подкожные) депо-препараты***

исследования *in vitro* и *in vivo* для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного (подкожного) депо и лимитирующей скоростью стадии, определяющей системную биодоступность, например, высвобождения действующего вещества из кожного резервуара.

Фармакокинетические исследования с однократным и многократным введением дозы, учитывающие определенные аспекты (например, зависимость абсорбции от места применения, колебание концентрации, латентный период).

Рекомендуется установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC).



Цель разработки – в большинстве случаев это достижение «общей» экспозиции (AUC), аналогичной с лекарственной формой с обычным высвобождением. В целом, лекарственные формы с модифицированным высвобождением не являются биоэквивалентными соответствующей лекарственной форме с обычным высвобождением.

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

**Цель ФК исследований – характеристика *in vivo* лекарственного препарата с модифицированным высвобождением** путем определения:

- скорости и степени абсорбции;*
- вариабельности между индивидуумами фармакокинетики, обусловленной составом препарата;*
- пропорциональности дозы;*
- факторов, влияющих на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением;*
- риска непредвиденных характеристик высвобождения (например, быстрого высвобождения дозы);*
- риска непредвиденных характеристик высвобождения (например, быстрого высвобождения дозы).*



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

**Основная цель исследований – подтверждение того, что МЛФ настолько же безопасна и эффективна, как и существующая ЛФ.**

**Крайне важно подтвердить или обосновать дополнительные заявленные преимущества новой лекарственной формы.**

**Только в исключительных случаях при одинаковом механизме действия при различных показаниях допускается экстраполяция на неисследованные показания, если это надлежащим образом обосновано заявителем.**



**Терапевтические исследования можно не проводить:**

- **показана биоэквивалентность в части  $C_{max,ss}$ ,  $C_{min,ss}$  и  $AUC(0-t)_{ss}$ , если можно обосновать, что различие в форме не значимо для эффективности и безопасности – на основании зависимости «экспозиция – ответ» и профиля «форма – ответ»;**
- **есть выраженное терапевтическое окно и известно, что скорость поступления не влияет на профиль безопасности и эффективности и риск развития неэффективности, установлено:**

**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.**



## **Планирование клинических исследований**

**Задача исследований: установить клиническое преимущество нового препарата относительно зарегистрированного препарата с обычным высвобождением, если заявлены подобные свойства.**

**Важно: при оценке эффективности и безопасности определенных терапевтических классов необходимо определить эффекты препарата на протяжении 24-часового периода и особенно в конце интервала дозирования.**

**Терапевтическая активность количественно оценивается относительно фармакодинамических или клинических эффектов, принятых в качестве критериев оценки эффективности.**

**Важно: в ряде случаев могут потребоваться исследования безопасности.**



## **Планирование клинических исследований**

**Вид необходимых исследований зависит от возможности определения соответствующих фармакодинамических конечных точек.**

**Важно:**

**Если в отношении препарата с модифицированным высвобождением заявлено показание к применению, отличающееся от такового препарата с обычным высвобождением, необходимо сопоставить программу клинической разработки, соответствующую действующим руководствам или современному состоянию научных знаний.**

***Если препарат с модифицированным высвобождением представляет собой пластырь или депо-препарат, следует также исследовать безопасность местного применения.***





### **Планирование клинических исследований**

**В отношении лекарственных форм для приема внутрь рекомендуется проводить исследования биоэквивалентности путем сравнения двух аналогичных лекарственных форм.**

**Препаратом сравнения будет оригинальный лекарственный препарат с модифицированным высвобождением.**

***NB: Если планируется регистрация линейки дозировок МЛФ, необходимы исследования биоэквивалентности для всех дозировок, однако в ряде случаев возможен вариант исследования биоэквивалентности «крайних вариантов».***



**Для демонстрации биоэквивалентности требуется:**

- **исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое натощак**
- **исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое после приема очень жирной пищи**
- **исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата**



## Биоэквивалентность двух лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

Исследования должны доказать :

→ исследуемый препарат проявляет заявленные характеристики отсроченного высвобождения референтного препарата

→ действующее вещество не высвобождается непредвиденно из исследуемого препарата (для обеспечения предусмотренного места высвобождения)

→ функциональные характеристики исследуемого и референтного препарата эквивалентны после однократного приема



## ЗАПРОС:

**«В соответствии с требованиями пункта 122 Приложения № 10 к Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 85 представить результаты исследования высвобождения *in vitro* препарата ХХХХ в спиртовых растворах».**





## **Изучение влияния алкоголя на функциональные характеристики лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением**

- **«Необходимо провести исследования высвобождения *in vitro* воспроизведенных лекарственных препаратов в спиртовых растворах. Если в течение короткого периода времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав лекарственного препарата. Если нельзя избежать воздействия на лекарственный препарат алкоголя в период применения лекарственного препарата и о таком неизбежном воздействии указано в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата, заявитель должен обосновать (подтвердить), что такое влияние не является клинически значимым или проанализировать его потенциальную клиническую значимость на основании данных о применении референтного лекарственного препарата».**



## Внутримышечные (подкожные) депо-препараты

Необходимы исследования для подтверждения биоэквивалентности:

- исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата;
- исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата (*в случае, если в исследовании с однократным дозированием, проведенном с наибольшей дозировкой, не показано, что средняя  $AUC(0-t)$  после первой дозы охватывает более 90% средней  $AUC(0-\infty)$  как для исследуемого препарата, так и референтного препарата*)



## **Трансдермальные лекарственные формы**

**Воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата **содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата.****

**Исследование эквивалентности трансдермальных форм должно показывать сопоставимые или более высокие адгезионные свойства и подтверждать биоэквивалентность.**

- **исследование с однократным дозированием;**
- **исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата (*в отдельных случаях*).**

**Дизайн исследования, включая место нанесения, требует обоснования с точки зрения его чувствительности к обнаружению различий между препаратами. Место нанесения необходимо стандартизировать**

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**