История биоэквивалентности

- Евгения Сергеевна Царева

ЦЕНТР НАУЧНОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Содержание

- Биоэквивалентность в 1970-1980 гг.
  - Проблемы биоэквивалентности и их признание
  - Регламент FDA от 1977 г. по биоэквивалентности
  - Закон о ценовой конкуренции лекарственных препаратов и восстановлении срока действия патента от 1984 г.
  - Становление критериев признания биоэквивалентности
- Биоэквивалентность в 1990-2000 гг.
  - Индивидуальная биоэквивалентность
  - Биофармацевтическая классификационная система
  - Биовейвер на основе БКС
  - Модель компартментной абсорбции и транзита
- Биоэквивалентность с 2000 г. по настоящее время
  - Биофармацевтическая фармакокинетическая классификационная система
  - Биоэквивалентность высоковариабельных лекарств
  - Биоэквивалентность препаратов с узким терапевтическим диапазоном
  - Частичная площадь под кривой
  - Биоэквивалентность местно действующих назальных спреев
  - Биоэквивалентность местно действующих пероральных ингаляционных лекарственных препаратов
  - Биоэквивалентность липосомальных препаратов
- Перспективы

Эволюция биоэквивалентности в 1970-1980 гг.

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Проблемы биоэквивалентности и их признание

- Начало 1970-х: в США началось расследование случаев осложнений у пациентов, принимавших дигоксин
  - Проведено перекрестное исследование препарата дигоксина с дозировкой 0,5 мг у 4 добровольцев, результаты: значительная вариацию максимальной плазменной концентрации дигоксина, входившего в состав препаратов разных производителей
  - 1 из препаратов показал 7-кратное увеличение Cmax по сравнению с препаратом другого производителя; вероятная причина: брак качества
- Брак качества не единственная причина вариации
  - Обнаружилась высокая вариация дисперсности частиц действующего вещества, скорости растворения и влиянии различных вспомогательных веществ
  - Высокая вариация плазменной концентрации подвергала пациентов потенциально опасным рискам
- В 1974 г. в США организовано заседание клиницистов и ученых; рассматривалась зависимость между химической и терапевтической эквивалентностью ЛП
  - Оценивалась способность различных технологий определять достижение сопоставимых терапевтических эффектов при применении ЛП с одинаковыми физическими и химическими характеристиками
  - Комиссия составила рекомендации, легшие в основу будущих правил биоэквивалентности

Регламент FDA от 1977 г. по биоэквивалентности

- На основании рекомендаций комиссии FDA издала регламенты, определяющие правила установления биоэквивалентности, вступившие в силу в 1977 г.
- Биоэквивалентность допускалось подтверждать с помощью:
  - Исследований in vivo у человека
  - Исследований in vivo у животных
  - Исследований in vitro, коррелирующих с клиническими данными
  - Исследований in vitro, не коррелирующих с клиническими данными
- Исследования у человека требовались, если заведомо нельзя было быть уверенным, что не возникнут различия в профилях безопасности и эффективности двух сравниваемых препаратов, а также в случае ЛП с узким терапевтическим диапазоном
- Вводится требование о хранении всех результатов испытаний в течение 2 лет после истечения срока годности испытанных серий

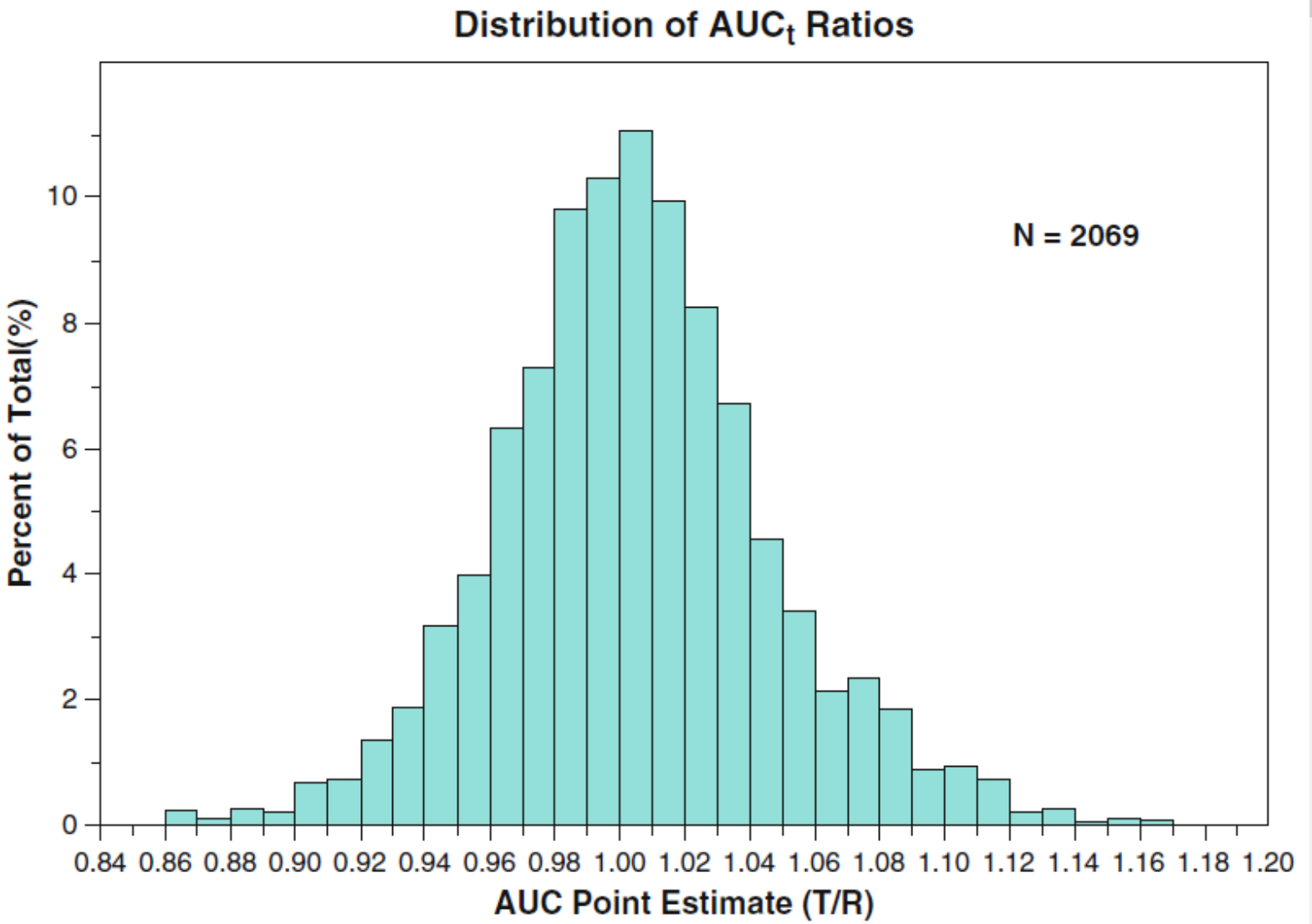
Закон о ценовой конкуренции лекарственных препаратов и восстановлении срока действия патента от 1984 г.

- Синоним: законом «Хэтча-Ваксмана». Стал основой современной системы регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов
- Закон гласит, что воспроизведенные ЛП признаются терапевтически эквивалентными соответствующему ЛП сравнения, если соблюдены следующие критерии
  - подтверждена их безопасность и эффективность;
  - они являются фармацевтическими эквивалентами в силу
    - идентичного содержания одинакового действующего вещества в одинаковой ЛФ при одинаковом пути введения и
    - соответствия фармакопейным или иным действующим стандартам по дозировке, качеству, чистоте и подлинности;
  - они являются биоэквивалентными, то есть:
    - в отношении них отсутствуют известные или потенциальные причины бионеэквивалентности и они удовлетворяют приемлемым стандартам in vitro или
    - при наличии таких известных или потенциальных причин бионеэквивалентности они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности;
  - они сопровождаются правильной информацией о ЛП;
  - они производятся в соответствии с действующими правилами GMP

Становление критериев признания биоэквивалентности

- На раннем этапе становления концепции БЭ предлагалось наносить график AUC на специальную бумагу, вырезать AUC и взвешивать бумагу
  - Средняя AUC воспроизведенного ЛП могла отличаться от средней AUC ЛП сравнения не более чем на ±20%
- После конференции 1971 г. FDA стала использовать подход, основанный на мощности
  - Вместо физического взвешивания, FDA сталf интегрировать AUC, а также начали оценивать C_{max}
  - Эти показатели должны были находиться в пределах 20% от соответствующих значений инноватора при 80%-ной мощности
  - Подход не учитывал вариабельность
- Требовалось учесть вариабельность, FDA разработала доп. правило «75/75», БЭ признается, если:
  - Средние AUC и C_{max} исследуемого ЛП и ЛП сравнения отличались не более, чем на 20% и
  - Относительная биодоступность исследуемого ЛП по отношению к ЛП сравнения превышает 75% у 75% субъектов
  - Статистически невыверенный метод, не обеспечивает безопасность
- В 1983 г. Хок и Андерсон предложили использовать два t-теста с нулевыми гипотезами, если отвергались обе гипотезы о бионеэквивалентности, принималась альтернативная гипотеза о биоэквивалентности. Сравнивались логарифмически преобразованные значения
  - Метод имел недостаток, который мог привести к признанию БЭ в ее отсутствие
- Устранен Шуирманом в 1987 г., который модифицировал метод; название «процедура двух односторонних тестов»
  - Альтернативная гипотеза разделена на 2 части. Процедура двух односторонних тестов используется по сей день

Анализ процедуры двух односторонних тестов



Эволюция биоэквивалентности в 1990-2000 гг.

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Индивидуальная биоэквивалентность

- Основным недостатком процедуры двух односторонних тестов является невозможность обеспечения БЭ на уровне отдельного пациента, поскольку она оперирует средними значениями
- Хоком и Андерсоном была предложена концепция индивидуальной БЭ – сравнение как средних, так и вариабельностей
  - Индивидуальная БЭ позволяла бы обеспечить безопасный переход с одного препарата на терапевтически эквивалентный ему на уровне отдельно взятого пациента, а не популяции в целом
- Подход индивидуальной БЭ описан в статистическом руководстве FDA по БЭ
  - не был принят в качестве регистрационного требования
    - в том числе в связи с этическими и финансовыми возражениями, поскольку он требует очень больших выборок
  - ставилось под сомнение действительное существование проблемы индивидуальных особенностей, которая не решалась бы с помощью БЭ с использованием только средних значений

Биофармацевтическая классификационная система

- БКС разработана Амидоном в 1995 г. для соотнесения данных о растворении ЛП in vitro с его биодоступностью in vivo
  - В основе лежат растворимость лекарственного вещества и его способность проникать через слизистую оболочку кишечника
- В соответствии с этой системой лекарственные вещества делятся на 4 класса
- Как растворимость, так и проникающая способность лекарственного вещества определяются в стандартизированных условиях

Класс	Растворимость	Проникающая способность
I	Высокая	Высокая
II	Низкая	Высокая
III	Высокая	Низкая
IV	Низкая	Низкая

Биовейвер на основе БКС

- В 2000 г. вышло руководство FDA, на основании которого впервые допускалось не проводить исследования БЭ in vivo, если лекарственное вещество принадлежит к I классу по БКС, а лекарственная форма подвергалась быстрому растворению in vitro, должны были соблюдаться и ряд других условий.
- Растворение должно было быть высоким в трех основных средах, отражающих разные уровни желудочно-кишечного тракта человека, в котором происходят основные биофармацевтические процессы.
- В 2010 г. Европа и ВОЗ допустили биовейвер для лекарственных веществ III класса, при этом предъявляются более жесткие требования к лекарственной форме. Такое послабление также содержится в проекте руководства FDA от 2015 г.

Модель компартментной абсорбции и транзита

- Несмотря на то что всем было хорошо известно, что транзит по тонкой кишке сильно влияет на абсорбцию, до 1990-х годов больших разработок в этой области не было
- В 1996 г. была разработана модель компартментной абсорбции и транзита (CAT-модель), в основе которой лежало понимание транзита через тонкую кишку
  - Модель позволяла прогнозировать скорость и степень абсорбции
  - Модель превосходила по своим характеристикам другие существовавшие модели
- Впоследствии была усовершенствована
  - Стала позволять измерить абсорбированную фракцию, а также определить, когда абсорбция лимитируется проникающей способностью, растворением и растворимостью
- Компьютерное моделирование позволило еще больше усовершенствовать модель, она в итоге легла в основу соответствующей части моделирования, основанного на фармакокинетике (PBPK) и комбинированных ФК-/ФД-моделей

Эволюция биоэквивалентности с 2000 г. по настоящее время

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Биофармацевтическая фармакокинетическая классификационная система

- В 2005 г. предложена биофармацевтическая фармакокинетическая классификационная система (BDDCS)
  - Она представляет собой расширенную БКС за счет включения в нее влияние переносчиков и механизмов выведения
  - Система разработана с целью прогнозирования фармакокинетики и лекарственных взаимодействий в кишечнике и печени. BDDCS делит лекарственные вещества на 4 класса
- В отличие от БКС BDDCS сосредоточена на метаболизме, она больше используется для анализа новых действующих веществ

БКС-класс	Растворимость	Проникающая способность	Основная элиминация	Влияние переносчиков
I	Высокая	Высокая	Метаболизм	Минимальное влияние переносчиков
II	Низкая	Высокая	Метаболизм	Эффлюкс-переносчики
III	Высокая	Низкая	Почечное / печеночное выведение неизмененного вещества	Абсорбирующие переносчики
IV	Низкая	Низкая	--//--	Абсорбирующие и эффлюкс-переносчики

Биоэквивалентность высоковариабельных лекарств

- Высоковариабельные лекарства – это лекарства, CV_{intra} которых в исследованиях БЭ превышает 30%
- Источники высокой вариабельности:
  - физиологические факторы;
  - собственные свойства лекарственного вещества
  - физико-химические свойства лекарственного вещества
  - факторы лекарственной формы
  - иные факторы
- Подход БЭ с использованием средних требует использования больших выборок, поскольку размер выборки пропорционален CV_{intra}.
- Считается, что высоковариабельные лекарства обладают широким терапевтическим диапазоном, поэтому применение стандартных методов приводит к необходимости проведения неэтичных исследований
- Предложены альтернативные методы, позволяющие расширить границы признания биоэквивалентности на основании CV_{intra} препарата сравнения
- Широта границ также влияет на размер выборки, поэтому их расширение позволяет уменьшить требуемое число субъектов
- Расширение возможно только в рамках репликативных дизайнов

Биоэквивалентность препаратов с узким терапевтическим диапазоном

- Несмотря на то что диапазон 80-125% проявил себя в качестве строго критерия для регистрации тысяч воспроизведенных ЛП и пострегистрационных изменений, он недостаточно консервативен для ЛП с узким терапевтическим диапазоном
- Даже небольшое изменение плазменной концентрации ЛП с узким терапевтическим диапазоном может повлечь за собой недостаточную терапевтическую эффективность или возникновение СНЯ
- Научная дискуссия завершилась выбором интервала 90-111%
  - возможно его как сужение, так и расширение вплоть до интервала 80-125% в зависимости от внутрииндивидуальной вариабельности ЛП сравнения
- ЛП с узким терапевтическим диапазоном, как правило, характерна низкая вариабельность
  - это логично, поскольку будь у них высокая вариабельность, они бы вызывали неприемлемо большое число СНР или часто были бы недостаточно эффективны и не были бы в итоге зарегистрированы

Частичная площадь под кривой

- С самого начала для оценки скорости и степени абсорбции при подтверждении биоэквивалентности использовались C_{max} и AUC
  - Эти параметры вместе с t_{max} в целом хороши для лекарственных форм с немедленным высвобождением и даже для многих форм с модифицированным высвобождением
- Некоторые препараты с модифицированным высвобождением проявляют многофазный профиль высвобождения, являющийся клинически важным и значимым, в этом случае стандартные параметры AUC и C_{max} не в состоянии гарантировать БЭ
- Для таких случаев предложено использовать частичную AUC (pAUC), этот показатель позволяет сравнить профили абсорбции в определенные осмысленно выбранные временные промежутки, например, в первые часы абсорбции или после опорожнения желудка
- pAUC нередко высоковариабельна
  - Возможны подходы с расширением

Биоэквивалентность местно действующих желудочно-кишечных препаратов

- Задача местно действующих желудочно-кишечных лекарственных препаратов состоит в доставке лекарственных веществ непосредственно к месту действия в ЖКТ, то есть биодоступность обеспечивается без достижения системной экспозиции
- Несмотря на терапевтическое преимущество такого подхода, возникают большие методологические затруднения при подтверждении биоэквивалентности таких лекарственных препаратов
- В случае достижения системной экспозиции, пусть и нежелательно, возможен стандартный подход
- Затруднения вызывают такие препараты, как колестирамин, лантана карбонат, ванкомицин, рифаксимин, месаламин. БЭ этих препаратов нередко подтверждается с применением in vitro методов

Биоэквивалентность местно действующих назальных спреев

- Местно действующие дозированные назальные спреи доставляют лекарственное веществ в носовую полость за счет распыление лекарственного вещества, растворенного или суспендированного в растворах или смесях вспомогательных веществ
- Использовать традиционные методы оценки биоэквивалентности невозможно
- В случае растворов подтверждение БЭ ограничивают проведением фармацевтических испытаний
  - таких как оценка распределения дисперсности капель, продувки, характеристик спрея и т.д.
  - желательна одинаковость качественного и количественного состава вспомогательных веществ исследуемого препарата и препарата сравнения, а также сопоставимость устройств для доставки
- В случае суспензий, поскольку действующее вещество не растворено и будет растворяться на слизистой оболочке носа, требуется оценка биоэквивалентности in vivo
  - например, исследование БЭ по фармакодинамической конечной точке

Биоэквивалентность местно действующих пероральных ингаляционных лекарственных препаратов

- Аналогично местно действующим назальным спреям, терапевтическая активность местно действующих пероральных ингаляционных препаратов не зависит от их системной экспозиции
- В связи с этим для подтверждения их биоэквивалентности требуется комбинация сравнительных in vitro и in vivo испытаний, позволяющих сравнить не только характеристики лекарственной формы, но и доставляющего устройства, поскольку оно во много определяет характеристики высвобождения и потока
- Подтверждение биоэквивалентности может требовать проведения сравнительных ФК-, ФД- и клинических исследований
  - Исключительно ФК-эквивалентность не является залогом биоэквивалентности
- В настоящее время государства-члены ЕАЭС приняли подход ЕС к подтверждению биоэквивалентности таких лекарственных препаратов

Биоэквивалентность липосомальных препаратов

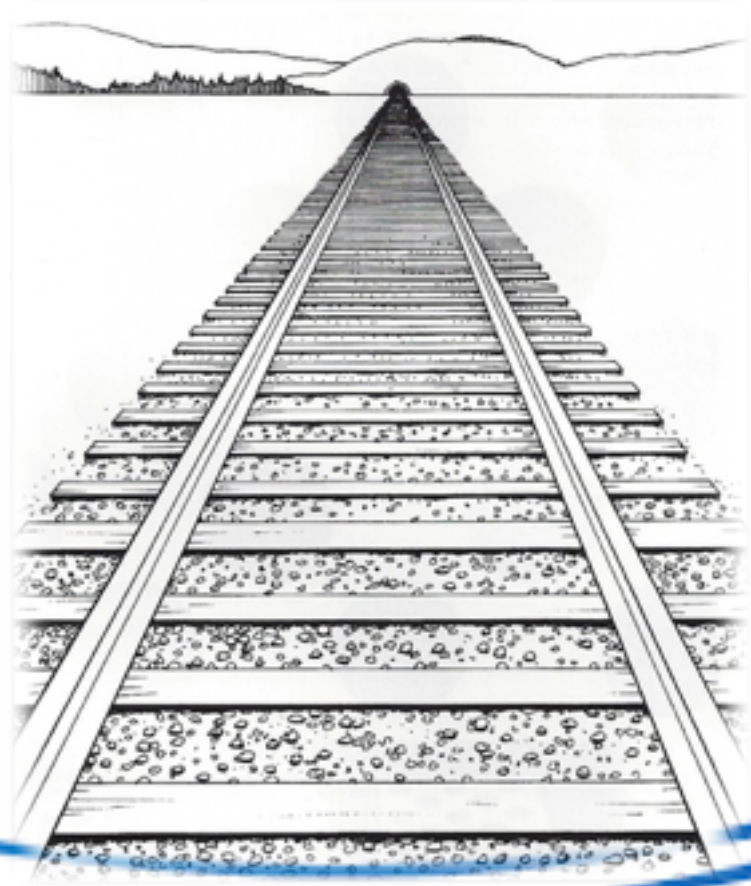
- Липосомальные лекарственные препараты относятся к группе так называемых небиологических сложных лекарств, а также к группе нанолекарств, поскольку размеры липосом находятся в нанометровом диапазоне
- Липосомы являются носителем действующего вещества, поэтому для проявления своего действия оно должно высвобождаться из липосомы в требуемых условиях.
- Подтверждение биоэквивалентности в данном случае также вызывает большие затруднения, поскольку требует проведения комплекса фармацевтических, доклинических и клинических исследований, не ограниченных одним лишь фармакокинетическим анализом.
- Более того, помимо стандартных требований к одинаковости или сопоставимости состава, выдвигается требования об одинаковой технологии получения липосом и загрузки лекарственного вещества в них
- Требуется фракционный анализ препарата: свободное лекарственное вещество, свободные липосомы, комплекс липосомы с лекарственным веществом.
- Следует отметить, что подходы FDA и EC к подтверждению терапевтической эквивалентности этих препаратов различаются
  - США больше ограничивают свободу производителя, но требуют меньше исследований
  - ЕС меньше ограничивают производителя, но требуют больше исследований

Перспективы

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Перспективы развития концепции биоэквивалентности

- Основным направлением развития концепции биоэквивалентности на сегодняшний день является сокращение количества и размера in vivo исследований за счет:
  - Создания более биорелевантных условий in vitro, которые хорошо коррелируют с in vivo данными
  - Использования различных статистических подходов для оптимизации размера выборки и числа исследований
  - Моделирования и симуляций
  - Совершенствования технологии производства лекарственных препаратов



Вопросы
перед перерывом и в кулуарах

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ