



Life
Sciences
Invest

**VI Ежегодный, международный партнеринг-форум
«Life Sciences Invest. Partnering Russia»
Санкт-Петербург, 09-10 ноября 2016**

ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ковалева Мария

Руководитель группы фармакодинамики, к.б.н.,
ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»

e-mail: info@doclinika.ru, spbpharm@mail.ru

Web-site: <http://www.doclinika.ru>

ЧТО ТАКОЕ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ (FIXED-DOSE COMBINATION, FDC) ?

Комбинированный фармацевтический продукт, сочетающий в себе два или более активных компонента в **фиксированном соотношении доз**. Обычно этот термин используется для обозначения конкретной комбинации активных веществ независимо от формулы или торговой марки. Такую комбинацию можно вводить, как в виде отдельных продуктов одновременно, так и в качестве готового фармацевтического продукта.

Такая комбинация лекарственных веществ может содержать два и более, как зарегистрированных, так и исследуемых лекарственных препаратов:

Эксфорж (*Novartis*) Амлодипин + Валсартан (5/160 мг; 10/160 мг; 5/320 мг; 10/320 мг)

Эксфорж НСТ (*Novartis*) Амлодипин + Валсартан + Гидрохлортиазид (5/160/12,5 мг; 10/160/12,5 мг; 5/320/25 мг; 10/320/25 мг)

WHO Technical Report Series, No. 929, p.no-107, 2005

ПРИМЕРЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ТЕРАФЛЮ Парацетамол + Фенилэфрин + Фенирамин + Аскорбиновая кислота

БИСЕПТОЛ Сульфаметоксазол + Триметоприм

ГРАММИДИН Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид

БАНЕОЦИН Бацитрацин + Неомицин

АМОКСИКЛАВ Амоксициллин + Клавулановая кислота

ЭНАП-Н Гидрохлоротиазид + Эналаприл

СТОПТУССИН Бутамират + Гвайфенезин



ПРИМЕРЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЭЛЬЖИНА®

Состав на 1 таблетку	1 таб.
орнидазол	500 мг
неомицин (в форме сульфата)	65 000 ЕД
преднизолон (в форме натрия фосфата)	3 мг
эконазол (в форме нитрата)	100 мг

По данным DSM Group, объем рынка в России подобных лекарственных средств: 2015 году составил 4,5 млрд рублей, прибавив 20% относительно 2014 года. 2016 году 5 млрд рублей, прибавив 11% относительно 2015 года.

«Эльжина®» эффективнее терапии местнодействующими монокомпонентными препаратами для лечения вагинальных инфекций, такими как гексикон, клиндацин, далацин, флуомизин.

Учитывая статистику, более 22 миллионов женщин в России нуждаются в назначении комбинированных лекарственных средств для лечения гинекологических заболеваний – такие сведения приводит DSM Group.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ✓ Повышение эффективности лечения: *судьфонамид + триметоприм – увеличение антибактериальной активности*
- ✓ Удобство применения, способствующее соблюдению больным медикаментозного режима
- ✓ Минимизация побочных реакций
- ✓ Фармакоэкономические (уменьшение стоимости терапии)

- ✓ Невозможно изменить дозу одного или другого компонента комбинированной формы
- ✓ При нерегулярном приеме комбинации препаратов, например при болях или кашле, один из компонентов комбинированной формы может быть более предпочтительным



РЕГУЛЯТОРНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

На территории США комбинация с фиксированной дозой лекарственных средств **должно пройти регистрацию в FDA как новое лекарственное средство**, даже если отдельные компоненты доступны на рынке для одновременного использования (Nies и Spielberg, 1996; Guidance for Industry..., 2004, Rule 122E). Однако, когда активные компоненты уже находятся на рынке по отдельности, регистрация фиксированной комбинации может проходить в облегченном варианте, проведение только биоэквивалентности (Sacks, 2004).

Sacks L. Fixed dose combinations: When are clinical trials needed? Available at: <http://www.who.int/medicines/organization/par/FDC/WHOSacksFDCs.ppt>. Accessed September 1, 2013.

Принципиальное значение для проведенного исследования имеет юридический контекст определения комбинации ЛС как оригинального лекарственного средства (статья 4.11 закона):

«оригинальное лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или **новую комбинацию фармацевтических субстанций**, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Сюбаев Р.Д., 2012

ЧЕМ ОПРЕДЕЛЕН ОБЪЕМ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Комбинации ЛС, разрешенных к применению в качестве комбинированной терапии (в клинической практике существует схема сочетанного применения препаратов)
2. Комбинации ЛС, разрешенных к медицинскому применению, но пока нет утвержденной схемы комбинированной терапии
3. Комбинации ЛС, содержащие одно или несколько новых активных веществ (к ним относятся комбинации нового вещества с известными ЛС, и комбинации двух или более новых активных веществ).

КОМ-БИ-НИРО-ВАН-НО-ГО ЛЕ-КАРС-ТВЕН-НО-ГО ПРЕ-ПАРА-ТА, ДЕЙ-СТВУ-ЮЩИЕ ВЕ-ЩЕС-ТВА КО-ТОРО-ГО ХО-РОШО ИЗУ-ЧЕНЫ, БЕ-ЗОПАС-НЫ, ЭФ-ФЕКТИВ-НЫ, А ИХ КОМ-БИ-НАЦИЯ ПРИ-МЕНЯ-ЕТ-СЯ В МЕ-ДИЦИН-СКОЙ ПРАК-ТИ-КЕ В ВИ-ДЕ МО-НОП-РЕ-ПАРА-ТОВ

- ✓ Выбор дей-ству-ющих ве-ществ
- ✓ Выбор ле-карс-твен-ной фор-мы
- ✓ Выбор вспо-мога-тель-ных ве-ществ
- ✓ Оп-ре-деле-ние по-каза-телей ка-чес-тва го-товой ле-карс-твен-ной фор-мы (ГЛФ)
- ✓ Раз-ра-бот-ка тех-но-логии про-из-водс-тва ГЛФ, вклю-чая ме-тоды кон-тро-ля ка-чес-тва
- ✓ **Про-веде-ние док-ли-ничес-ких ис-пы-таний ГЛФ**
- ✓ Про-веде-ние кли-ничес-ких ис-пы-таний



ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В основу аналитического алгоритма положен принцип аддитивности токсического действия, который используется в качестве отправной гипотезы прогнозирования и интерпретации экспериментальных данных с помощью рекомендуемых методов оценки токсичности (по Finney D.J., Loewe S.)

$$\frac{1}{\text{ЛД}_{50\text{гип}}} = \frac{\text{ДОЗА (А)}}{\text{ДОЗА (Комбинации)} + \text{ЛД}_{50}\text{(А)}} + \frac{\text{ДОЗА (Б)}}{\text{ДОЗА (Комбинации)} + \text{ЛД}_{50}\text{(Б)}}$$

где, $\text{ЛД}_{50\text{гип}}$ – гипотетическая летальных до комбинации;

ДОЗА (Комбинации) – суммарная доза компонентов комбинации;

ДОЗА (А) , ДОЗА (Б) – дозы компонентов в суммарной дозировке комбинации;

$\text{ЛД}_{50}\text{(А)}$, $\text{ЛД}_{50}\text{(Б)}$ – экспериментально определяемые, фактические значения летальных доз отдельных компонентов комбинации.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

При проведении токсических исследований на фоне введения повторных доз следует проводить сравнения прогнозируемого и фактического профиля токсичности комбинации

Отсутствие токсикологического взаимодействия

Отношение $LD_{50}(\text{гип}) / LD_{50}(\text{факт})$ равно или близко к **1**. Токсичность компонентов в комбинации может суммироваться, т.е. соответствует первичной гипотезе аддитивного синергизма.

Токсикологическое взаимодействие по типу антагонизма

Отношение $LD_{50}(\text{гип}) / LD_{50}(\text{факт})$ равно или меньше **0,57**, т.е. возможно снижение токсичности компонентов в комбинации.

Токсикологическое взаимодействие по типу потенцирования

Отношение $LD_{50}(\text{гип}) / LD_{50}(\text{факт})$ равно или более **1,75**, т.е. возможно повышение токсичности компонентов в комбинации.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕР

$$1 / LD_{LD50 \text{ гип}} = \frac{D(\text{Ибупрофен})}{D(\text{Комбинация}) * LD_{50}(\text{Ибупрофен})} + \frac{D(\text{Хлорзоксазон})}{D(\text{Комбинация}) * DL_{50}(\text{Хлорзоксазон})}$$

ПОЛ ЖИВОТНЫХ	РАСЧЕТ 1/LD _{50 гип}	LD _{50 гип} , МГ/КГ	LD ₅₀ , МГ/КГ	Соотношение гипотетической LD ₅₀ к экспериментально
Самцы	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 400 / (788,1 \times 900) + 500 / (1290 \times 900) = 0,000995$	1005,4	961,4	1,05
Самки	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 400 / (805 \times 900) + 500 / (1224 \times 900) = 0,001116$	896,0	1224,0	0,73

Полученные значения (близкие к 1,00) свидетельствуют об аддитивном типе взаимодействия компонентов комбинации

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕР

КОМБИНАЦИЯ Тизанидин+Миртазапин

Тест-система аутбредные крысы

ПОЛ ЖИВОТНЫХ	РАСЧЕТ $1/LD_{50 \text{ гип}}$	$LD_{50 \text{ гип}}$, МГ/КГ	LD_{50} , МГ/КГ	Соотношение гипотетической LD_{50} к экспериментально
Самцы	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 6 / (21 * 324,0) + 15 / (21 * 230,9) = 0,003975$	251,5	465,3	0,54
Самки	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 6 / (21 * 242,1) + 15 / (21 * 213,0) = 0,004534$	220,6	317,0	0,69

Полученные значения:

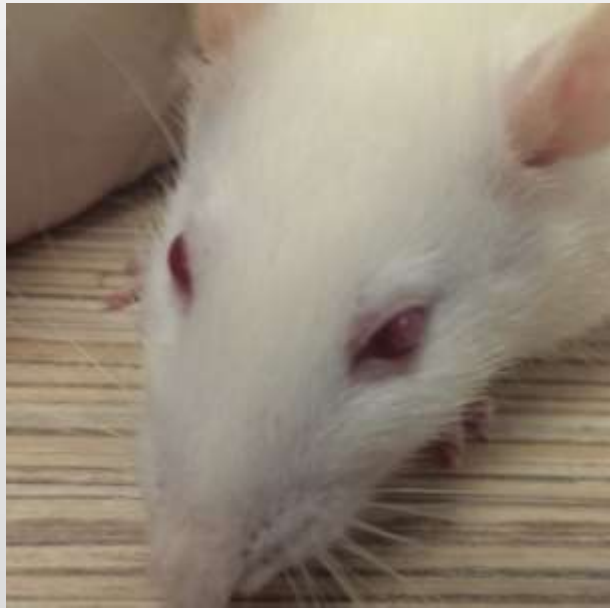
самки свидетельствуют об аддитивном типе взаимодействия компонентов комбинации;

самцы свидетельствует о тенденции к токсикологическому взаимодействию по типу антагонизма

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИНТОКСИКАЦИИ



Экзофтальм. Отсутствие
роговичного рефлекса.
Глаз загрязнен
подстилом.
После введения
препарата



Слепое животное.
2-й день исследования



Слепое животное
14-й день исследования

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕР



Гипертонус задних конечностей



Приступ судорожной активности

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕР

КОМБИНАЦИЯ Тизанидин+Миртазапин

Тест-система аутбредные кролики

ПОЛ ЖИВОТНЫХ	РАСЧЕТ $1/LD_{50 \text{ гип}}$	$LD_{50 \text{ гип}}$, МГ/КГ	LD_{50} , МГ/КГ	Соотношение гипотетической LD_{50} к экспериментально
Самцы	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 6 / (21 * 206,2) + 15 / (21 * 854,8) = 0,002221$	450,2	539,3	0,83
Самки	$1/LD_{50 \text{ гип}} = 6 / (21 * 186,0) + 15 / (21 * 807,0) = 0,002421$	413,0	467,0	0,88

Полученные значения (близкие к 1,00 и превышающие 0,57) свидетельствуют об аддитивном типе взаимодействия компонентов комбинации

ФАР-МА-ЦЕВ-ТИ-ЧЕС-КАЯ РАЗ-РА-БОТ-КА КОМ-БИ-НИРО-ВАН-НО-ГО ЛЕ-КАРС-ТВЕН-НО-ГО ПРЕ-ПАРА-ТА

- ✓ Вы-бор дей-ству-ющих ве-ществ. **Выбор фиксированных доз в комбинации (*in vitro; in vivo*)**
- ✓ **Проведение доклинических исследований фиксированной комбинации субстанций**
- ✓ Вы-бор ле-карс-твен-ной фор-мы
- ✓ Вы-бор вспо-мога-тель-ных ве-ществ
- ✓ Оп-ре-деле-ние по-каза-телей ка-чес-тва го-товой ле-карс-твен-ной фор-мы (ГЛФ)
- ✓ Раз-ра-бот-ка тех-но-логии про-из-водс-тва ГЛФ, вклю-чая ме-тоды кон-тро-ля ка-чес-тва
- ✓ **Про-веде-ние док-ли-ничес-ких ис-пы-таний**
- ✓ Про-веде-ние кли-ничес-ких ис-пы-таний



ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

ПРИМЕР НЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КОМБИНАЦИИ

КОМБИНАЦИЯ Торсетрапиб + Аторвастатин

разработан для терапии гиперхолестеринемии (*повышает ЛПВП и снижает ЛПНП*)



Фаза III – 60% увеличение смертельных случаев в группах с комбинированным препаратом, по сравнению с группой, принимающих только аторвастатин

2 декабря стало известно, что биофармацевтическая компания «Pfizer Inc.» прекращает клинические испытания гиполипидемического средства торцетрапиб. Это было сделано в интересах участников программы исследований ILLUMINATE, в которую планировали включить 15 тыс. человек. Независимый орган по наблюдению за безопасностью участников (Data Safety Monitoring Board — DSMB), сопоставляя данные о больных, принимавших аторвастатин или аторвастатин/торцетрапиб, отметил различие относительно заболеваемости и смертности среди пациентов двух групп.

Планировалось, что сочетанный эффект двухкомпонентного комбинированного лекарственного средства будет основан на способности аторвастатина снижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) («плохого» холестерина), а торцетрапиба — повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП) («хорошего» холестерина). Кроме того, полагали, что торцетрапиб в виде монотерапии также имеет хорошее будущее.

BMJ. 2006 Dec 16; 333(7581): 1237. doi: 10.1136/bmj.39059.438044.DB

Pfizer stops clinical trials of heart drug

Janice Hopkins Tanne

ВЫВОДЫ

Для комбинированных лекарственных препаратов к клиническим испытаниям Спонсор должен располагать данными адекватной доклинической оценки безопасности планируемого к регистрации и серийному выпуску препарата основанных на прогностическом и полноценном экспериментальном обоснование:

- ✓ токсикологическая совместимость ЛС в комбинации;
- ✓ профиль токсичности комбинации;
- ✓ характер и риск токсикологического взаимодействия;
- ✓ безопасность режима дозирования отдельных ЛС и комбинации в целом;
- ✓ рекомендаций по безопасному применению данной комбинации;
- ✓ ожидаемая клиническая польза данной комбинации ЛС, подтверждающей целесообразность ее применения и разработки.



ВЫВОДЫ

Экспериментальное изучение безопасности фиксированных комбинаций является основным источником доказательной доклинической информации о профиле токсичности комбинации и эффектах взаимодействия;

Комбинированный препарат следует рассматривать как оригинальное комплексное вещество, обладающее уникальными фармакологическими и токсическими свойствами, которые нельзя достоверно оценить только теоретически без экспериментальных исследований.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!