

Наджарян А. В.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ЛС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БА И ХОБЛ

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, г. Минск

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) оказывают ужасный урон здоровью нации. В глобальном масштабе 300 миллионов человек страдают от астмы и 65 миллионов — от умеренной до тяжёлой ХОБЛ, 8 % всех взрослых, а также 9 % детей имеют астму или ХОБЛ, которые являются третьей ведущей причиной смерти после онкологии и сердечно-сосудистых заболеваний.

В Республике Беларусь ежегодно впервые устанавливается диагноз бронхиальной астмы почти у 3000 пациентов. Как следствие, производство, а также продажи ингаляционных продуктов (OIDPs) в Республике Беларусь демонстрируют рост, а также все больше компаний пытается выйти на рынок, особенно с генерическими лекарственными средствами. В данный момент в Республике Беларусь доступны следующие генерические респираторные ЛС для лечения БА и ХОБЛ (в т. ч. назальные гормональные спреи):

I. Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для ингаляционного применения (генерики):

1. Глюкокортикоиды (генерики):

а) Beclometasone:

- Беклазонэко (Norton Waterford T/A Ivax Pharmaceuticals, Ирландия);
- Беклометазон (2013) (Jewim Pharmaceutical (Shandong) Co. Ltd, Китай; упаковано Экзон ОАО, Республика Беларусь);
- Кленил (Chiesi Pharmaceutici S.p.A., Италия);

б) Budesonide:

- Будесонид-интели (Inteli generics nord UAB, Литовская Республика, manufactured by Laboratori Aldo-Union, S.A., Испания).

II. Адренергические и прочие средства, применяемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей (генерики):

а) Formoterol:

- Фортикс (Laboratorios Iliconsa, S.A., Испания);

б) Salbutamol:

- Сальбутамол (2010) (Jewim Pharmaceutical (Shandong) Co. Ltd, Китай);
- Сальбутамол (Inteli Generics Nord UAB, Литовская Республика, Laboratorio Aldo-Union, S.A., Испания);

в) Salbutamol and sodium cromoglicate:

- Беклосол (Laboratorio Aldo-Union, S.A., Испания);

г) Salmeterol and fluticasone:

- Эирфлюзал форспиро (Aeropharm GmbH, Германия);
- Флуметерол (ТрайплФарм СООО, Республика Беларусь).

III. Деконгестанты и другие средства для наружного применения в ринологии, кортикостероиды (генерики):

а) Budesonide:

- Будесонид-интели (Inteli generics nord UAB, Литовская Республика, manufactured by Laboratorio Aldo-Union, S.A., Испания);

б) Beclometasone:

- Насобек (teva Czech Industriess r.o., Чешская Республика);

в) Mometasone:

- Морезон (World Medicine Ilac San. VeTic. A.S., Турция; иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь);
- Морис (Lek d.d., Словения);

г) Fluticasone:

- Назофан (TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль).

Ни одно из приведённых респираторных ЛС для базисного лечения БА и ХОБЛ не регистрировалось по сокращённой процедуре, представлялись данные сравнительного биофармацевтического и клинического исследования.

Безусловно, пациенты могут извлечь выгоду из-за появления доступных качественных генерических ингаляционных ЛС. Растущий экономической и терапевтический интерес в этих продуктах изменяет регулирующие процедуры к подобного рода средствам. Важно отметить следующее, что требования ингаляционных препаратов имеют сходство в разных странах, даже в Китае и Индии ингаляционные ЛС средства регистрируются после представления биоэквивалентных испытаний и доказательств терапевтической эффективности.

Принимая во внимание тот факт, что генерические ЛС, предназначенные для лечения БА и ХОБЛ, должны использоваться пациентами практически в течение всей жизни и то, что состояния, при которых применяются эти средства, в случае отсутствия терапевтической эффективности у ЛС могут окончиться фатально, подобного рода ЛС регистрируются по специфическим требованиям.

Цель: заявителем должна быть продемонстрирована биоэквивалентность генерика и референтного средства путём тестирования и статистических сравнений параметров, измеряемых *in vitro* и *in vivo*, являющихся релевантными и ориентировочными для представления, в ходе которых характеризуется безопасность и эффективность средства для ингаляции.

Основы экспертизы ЛС для ингаляций, предназначенных для лечения БА и ХОБЛ, базируются на признанных подходах Европейского Медицинского Агентства¹, FDA (например, Albuterol²) HealthCanada^{3, 4}, (например, назальные аэрозоли)⁵, TGA⁶ и ANVISA⁷. Правомерность выбора избранных тестов *in vitro* объяснена ниже в деталях. Обычно в дополнение к биофармацевтическому испытанию заявитель представляет два сравнительных клинических исследования: биоэквивалентность и сравнительное плацебо контролируемое испытание (ОФВ1) между эталонным продуктом и тестируемым продуктом.

Нормативные документы: настоящий текст необходимо читать параллельно с руководствами и директивами, доступными на веб-сайте Европейского Медицинского Агентства: Руководство ЕМА по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов (ЕМЕА/СНМР/QWP/49313/2005), ЕМЕА Руководство по требованиям к клинической документации на оральные ингаляционные препараты (ОИП), включая требования к демонстрации терапевтической эквивалентности между двумя ингаляционными препаратами для использования при лечении астмы и хронических обструктивных лёгочных заболеваний

¹http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf

²<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346985.pdf>

³http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/inhalationnas-eng.pdf

⁴http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/mdi_bad-eng.pdf

⁵http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/nas-rhin/nas_rhin-eng.pdf

⁶<https://www.tga.gov.au/book/192-clinical-requirement-generic-metered-dose-aerosols>

⁷<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/79b2e48048afe02aaeebe0a466faa84/Regulatory+Considerations+for+Approval+of+Generic+Inhalation+Drug+Products+in+US,+EU,+Brazil,+China+and+India.pdf?MOD=AJPERES>

(ХОБЛ) у взрослых и для использования лечения астмы у детей и подростков (CPMP/EWP/4151/00).

FDA: Статистическая информация с июня 1999 г.: Проект руководства и Статистическая информация о данных биоэквивалентности в лабораторных условиях, размещённых 8 августа 1999 г.

Теоретические основы: из-за сложной природы ингаляционных ЛП, предназначенных для базисного лечения БА и ХОБЛ, производство которых зависит от взаимодействия между устройствами образования и доставки, аналитические требования к ингаляционным препаратам значительно выше, чем к твёрдым лекарственным формам. Ингаляционный препарат сложно приготовить. Их развитие требует специальных ноу-хау; характеристика препарата должна быть представлена с требованиями и специальными исследованиями, используя современное состояние технического развития. Поэтому различные мировые регулятивные органы (Европейское Медицинское Агентство, FDA, ANVISA, Health Canada) выпустили руководства с требованиями и предложениями о том, как выполнять такие исследования. Некоторые руководства относятся ко всем лекарственным препаратам для применения у человека, описываемым как ингаляционные и назальные препараты, предназначенным для доставки ДВ в лёгкие или к слизистой оболочке носа.

Аэрозоль для ингаляций должна быть разработана для доставки точной дозы лекарства до места применения. При активизации спрей насос производит струю, которая может быть описана как конус с суспендированным лекарственным средством. Назначение струи — увеличение местной эффективности и локализация действия в лёгких или устранение абсорбции через желудочно-кишечный тракт. Капельки могут быть описаны с точки зрения геометрических измерений, размеров, формы состава с использованием точной аналитической методологии.

Руководство ЕМЕА по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов (ЕМЕА/СНМР/QWP/49313/2005), Европейское Медицинское Агентство предполагает обширную характеристику лекарственного препарата, а также подробное руководство по фармацевтическому дизайну исследования. Широкое разнообразие ингаляционных и назальных препаратов с учётом рецептуры и характеристик устройства доставки требует определённой гибкости в методологии тестирования. Для получения дополнительной информации об этих исследованиях также можно указать на другие публикации (например, USP (Фармакопея США), Европейская фармакопея, Стандарты ИСО).

Например, на такое ЛС, как сальбутамол, представляются:

I. Исследования *in vitro*.

Ниже представлены рекомендуемые исследования *in vitro* для всех рекомендуемых дозировок Т (исследуемый) и R (референтный) продуктов. Для каждой дозировки эти исследования *in vitro* должны проводиться с использованием по меньшей мере трёх промышленных партий для каждой дозировки Т и R продуктов с не менее чем 10 единиц из каждой партии.

1. Тип исследования: содержание в единичной дозировке (Single actuation content SAC).

Дизайн: тест SAC должен быть выполнен в начале (В), середине (М) и конце (Е) жизненного цикла продукта с использованием скорости потока 28,3 л/мин. USP: аппарат А или другое соответствующее устройство может быть использовано для определения SAC с использованием валидированного анализа. Количество впрыскиваний в определении — одно. Объём воздуха, всасываемого через систему доставки, — 2 л.

Эквивалентность на основе: анализ (SAC) популяционной биоэквивалентности (PBE).

2. Тип исследования: аэродинамическое распределение частиц по размерам (APSD).

Дизайн: тесты APSD должны быть выполнены на этапе В и Е жизненного цикла продукта, используя скорости потока 28,3 л/мин или 30 л/мин. USP <601> Аппарат 1, аппарат 6 или другой соответствующий способ может быть использован для определения APSD с использованием валидированного анализа. Определение APSD каждой единицы должно быть выполнено с минимальным количеством ингаляций оправданной чувствительности валидированного анализа.

Эквивалентность на основе: PBE анализа размера ударной массы (ISM). Профили CI, иллюстрирующие осаждение ЛП на отдельных этапах CI вместе с массой среднего аэродинамического диаметра (MMAD), геометрическое стандартное отклонение (GSD) и тонкая масса частицы (FPM) должны быть представлены в качестве вспомогательного доказательств эквивалентной APSD.

3. Тип исследования: спрей шаблон (spray patern).

Дизайн: тест должен быть выполнен на этапе Б жизни продукта и в двух разных расстояниях от отверстия. Выбранные расстояния должны быть не менее 3 см друг от друга и на основе в диапазоне от 3 до 7 см от R привода. Импацционная (тонкослойной хроматография), не столкновение (лазерная технология) или другой подходящий метод может быть использован для определения формы распыления.

4. Тип исследования: Plume geometry.

5. Тип исследования: заправка и дозаправка.

II. Фармакокинетические (PK) BE исследования

Ниже представлены исследования, которые рекомендуется провести для всех дозировок Т и R продуктов.

6. Тип исследования: натошак.

Дизайн: одиночная доза, двустороннее, перекрёстное.

Доза: 0,18 мг (две ингаляции).

Субъекты: нормальные здоровые мужчины и небеременные женщины, общая популяция.

Дополнительные комментарии: субъекты должны придерживаться маркировки следующим образом: «Прополощите рот водой после вдыхания препарата. Выплюньте воду. Не глотать».

Аналит(ы) для измерения (в соответствующей биологической жидкости): Albuterol в плазме в плазме.

Эквивалентность на основе: AUC и C_{макс} для сальбутамола. 90 % доверительные интервалы (ДИ) для средней геометрической соотношения Т/Р AUC и C_{макс} должны быть в пределах 80.00–125.00 %.

III. Фармакодинамическое (PD) BE исследование.

Метод исследования рекомендуется с использованием либо бронхопровокации (7a) или бронходилатации (7b) для этой части требований *in vivo*.

Если суммировать требования к регистрации аэрозолей для ингаляции, должны быть представлены 3 основополагающих исследования: исследования *in vitro* (биофармацевтические испытания), фармакокинетические (PK) исследования биоэквивалентности и фармакодинамические (PD) исследования биоэквивалентности. Конкретный дизайн сравнительных фармакокинетических исследований представлен на сайте FDA в разделе продукт-специфичных рекомендаций по разработке генерических ЛС⁸.