Ускорение процесса разработки генериковых препаратов с помощью IVIVC моделей на примере дапаглифлозина

Б.Р. Зиннатулина, А.В. Петров
А.Р. Доротенко, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй

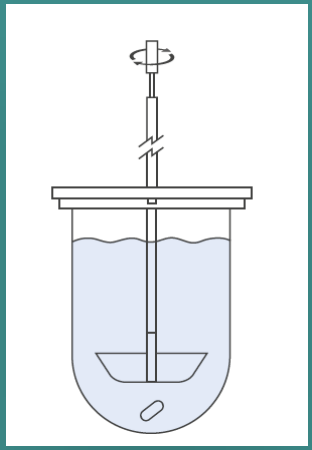
В РОССИИ 14:54, 5 сентября 2022

Предприятиям РФ поручили создать аналоги 189 зарубежных лекарств от редких заболеваний

Очень быстро и качественно разработать и протестировать большое количество воспроизведенных препаратов

IN VITRO

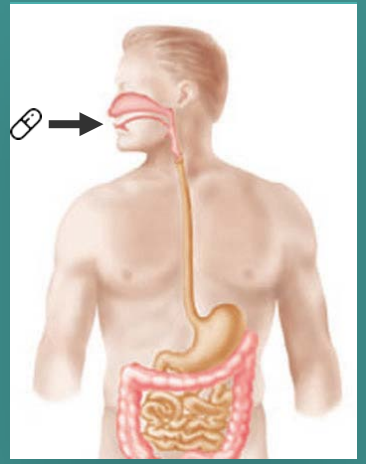
Сравнительный тест кинетики растворения (**СТКР**)



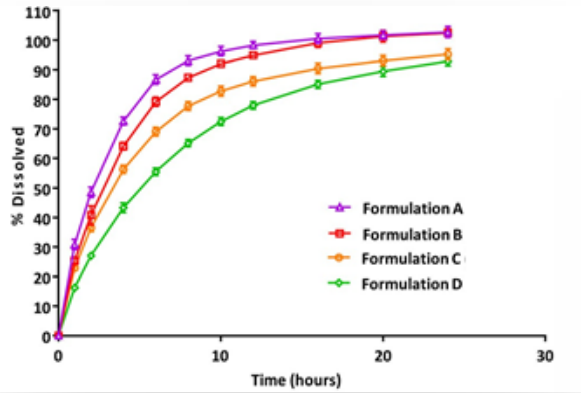
IVIVC

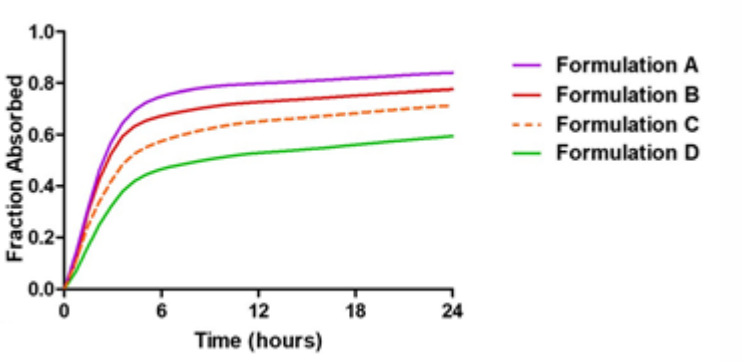
IN VIVO

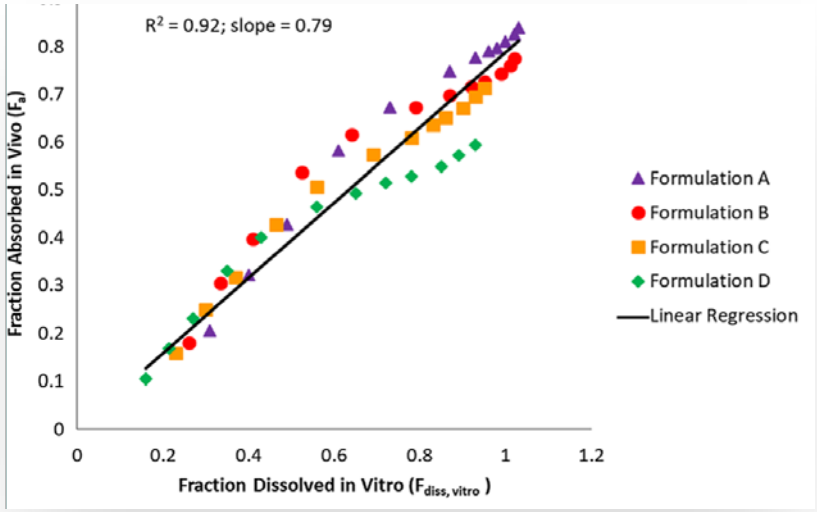
Фармакокинетика препарата (**ФК**)



IVIVC – предсказательная математическая модель, описывающая взаимосвязь между свойством пероральной лекарственной формы **in vitro** и соответствующим ответом **in vivo**

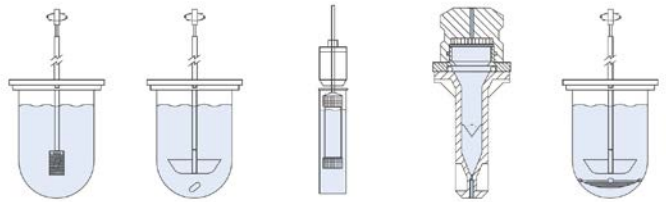






Применение IVIVC моделей

Выбор биорелевантного метода СТКР



Объём резервуара

Скорость вращения мешалки

pH

Среда

Выбор оптимального состава

Состав A или состав B ?

Отмена клинического исследования биоэквивалентности (биовэйвер)

Биоэквивалентность необходима при изменениях в разработке препарата как до регистрации, так и после

- **Изменение состава вспомогательных веществ**
- **Изменение технологии производства**
- **Изменение производственной площадки**

При установлении приемлемой IVIVC проводить биоэквивалентность не требуется

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N85 (ред.от 04.09.2020) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»

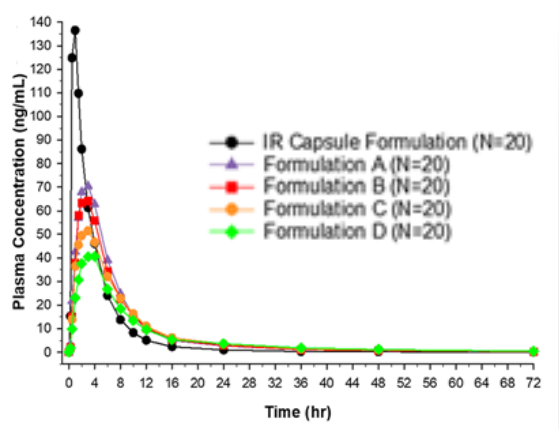
Способы построения IVIVC

Классическая модель IVIVC	Механистическая модель IVIVC
Преимущества	
• Простая в построении • Регуляторные статистические критерии валидности модели	• Детальное понимание механизмов абсорбции • Прямая связь СТКР с ФК
Недостатки	
• Нет прямой связи СТКР и ФК • Часто основан на компартментной ФК модели, что является серьёзным упрощением • Абсорбция часто рассматривается как процесс 1-ого порядка, что подходит далеко не для всех препаратов	• Требует детальных знаний о фармакокинетике препарата • Сложная модель – иногда быстрее провести биоэквивалетность • Требует большого количества данных различных форм препарата

Классическая IVIVC

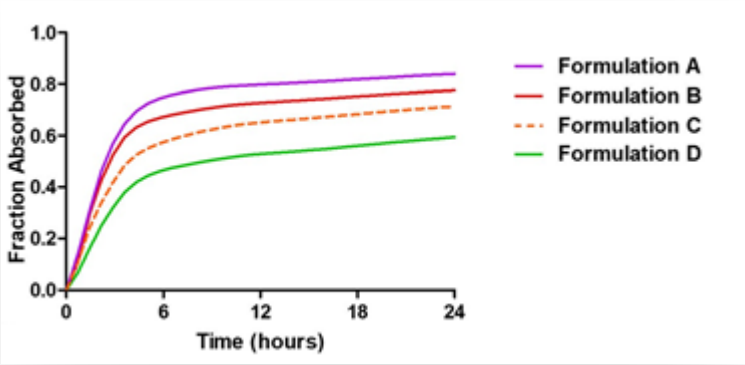
ФК

ФК

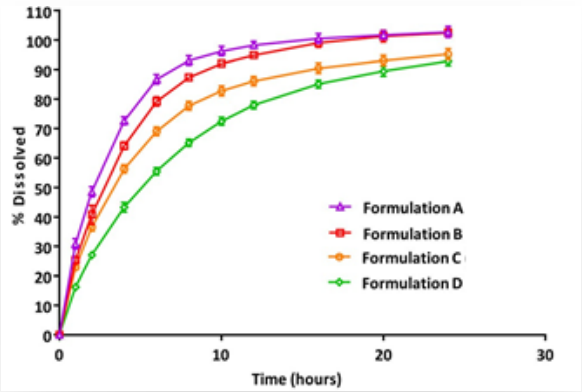


Профиль абсорбции

Профиль абсорбции

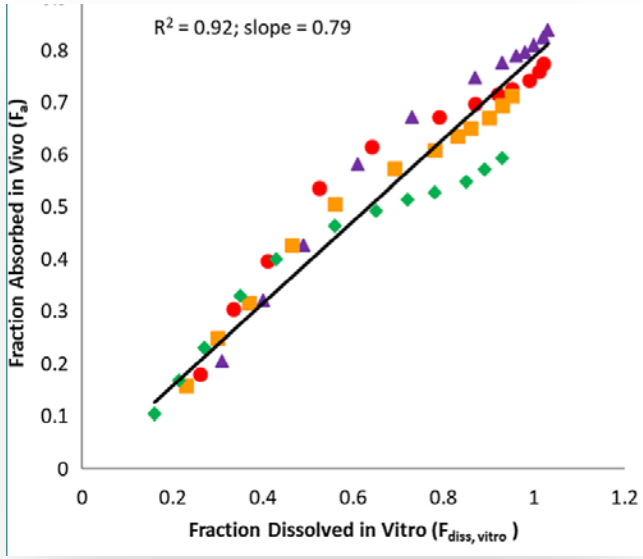


СТКР



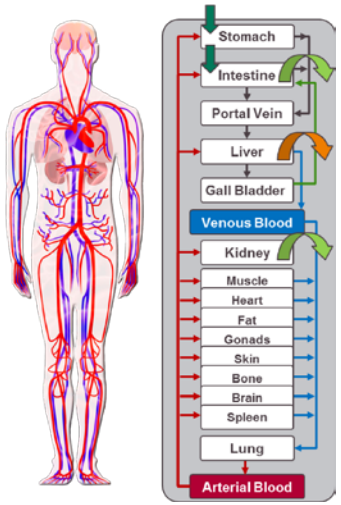
СТКР

IVIVC

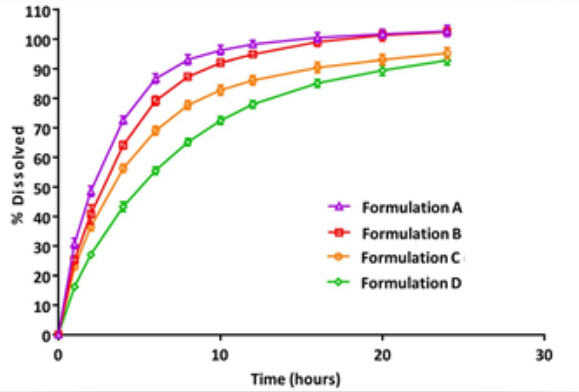


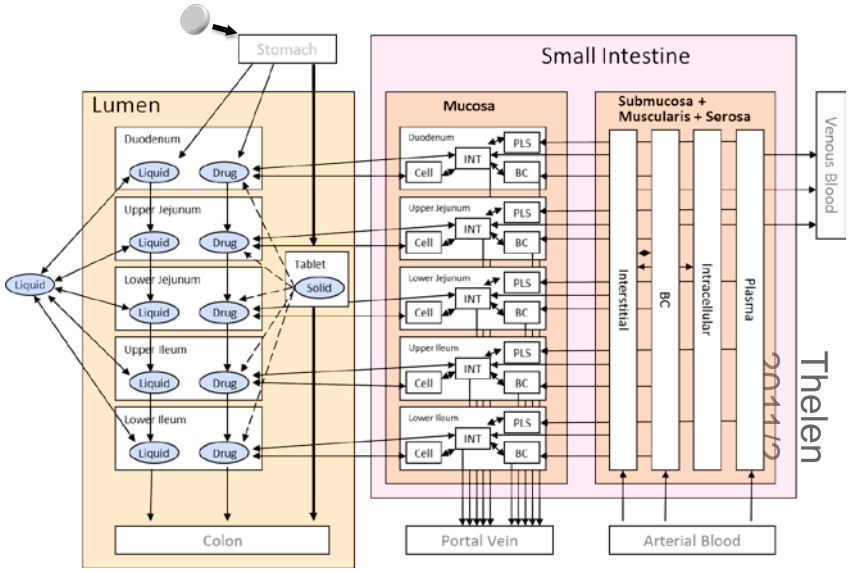
Механистическая IVIVC

PBPK



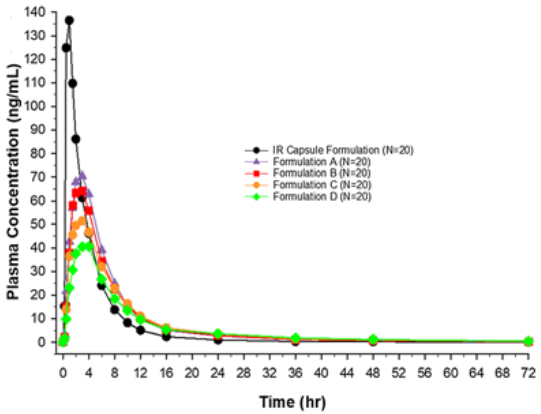
СТКР





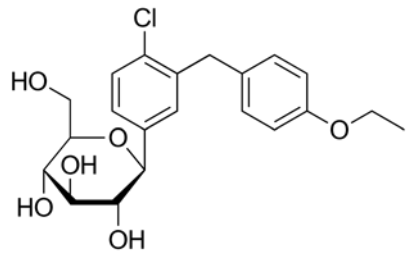
ФК

ФК



СТКР

Дапаглифлозин



Ингибитор котранспортера SGLT2, участвующего в реабсорбции глюкозы в почках. Используется для лечения диабета 2 типа.

Дапаглифлозин – III класс БКС
Лимитирующий фактор в абсорбции дапаглифлозина – прохождение через мембраны ЖКТ, а не растворимость.

Биофармацевтическая классификационная система (БКС)

I класс Высокая растворимость Высокая проницаемость	**II класс** Низкая растворимость Высокая проницаемость
III класс Высокая растворимость Низкая проницаемость	**IV класс** Низкая растворимость Низкая проницаемость

Вероятность успешного построения IVIVC для препарата с низкой проницаемостью мала.

Дапаглифлозин (классическая IVIVC)

1. Деконволюция ФК (ФК –> профиль абсорбции)
2. Установление IVIVC между СТКР и профилями абсорбции
3. Предсказание профилей абсорбции по данным СТКР
4. Конволюция ФК (профиль абсорбции -> ФК)
5. Валидация модели по ФК параметрам (средняя %PE < 10%, для каждого препарата %PE < 15%)

% PE = [(Наблюдение - Предсказание) / Наблюдение] x 100

Деконволюция ФК

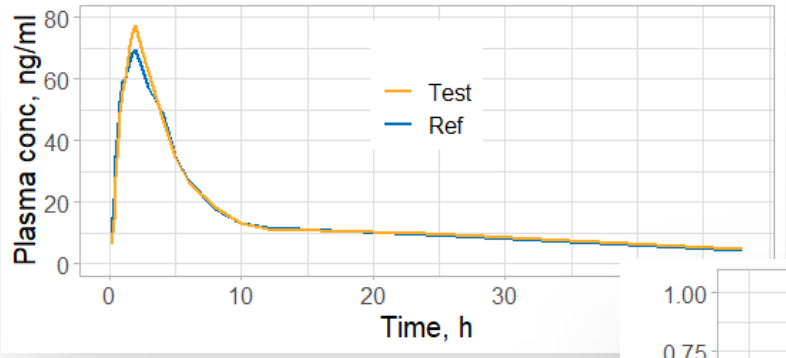
Распределение Дапаглифлозина в организме описывается 2-компартментной моделью, поэтому был выбран метод Лу-Ригельмана.

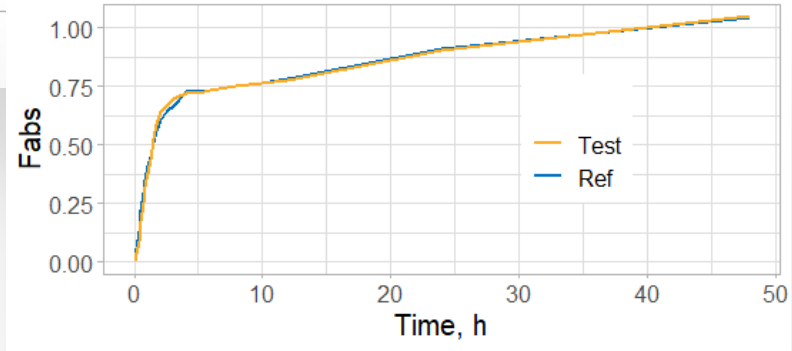
$$F_{abs}(t_n) = \frac{C_{plasma}(t_n) + C_{tissue}(t_n) + k_{el}\int_{t_0}^{t_n} C_{plasma}\,dt}{k_{el}\int_{t_0}^{\infty} C_{plasma}\,dt}$$

$$C_{tissue}(t_n) = C_{tissue}(t_{n-1}) \cdot e^{-k_{21}\Delta t} + \frac{k_{21}}{k_{12}} \cdot C_{plasma}(t_{n-1}) \cdot \left(1 - e^{k_{21}\Delta t}\right) + k_{12} \cdot \Delta C_{plasma} \cdot \Delta t \cdot 0.5$$

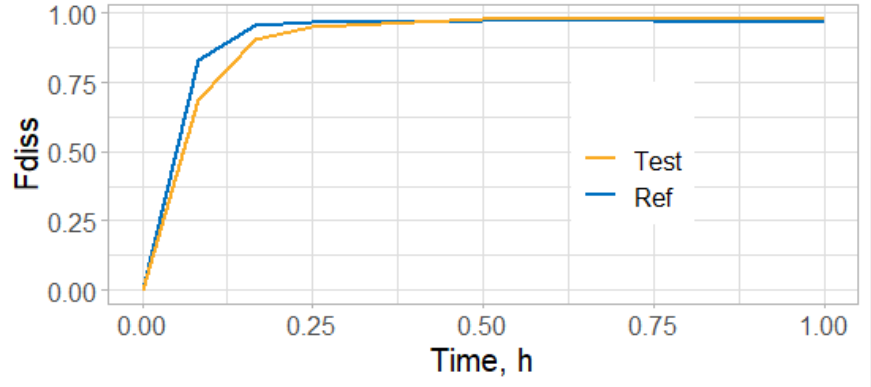
Оценки получены с помощью компартментного анализа литературных ФК данных дапаглифлозина

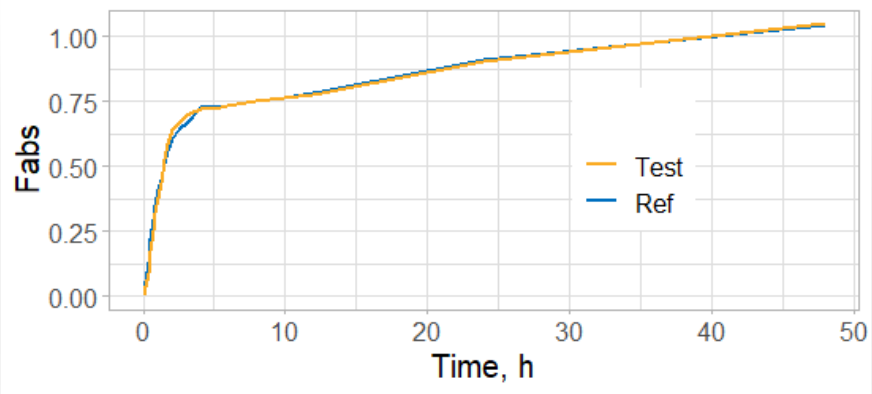
Параметр		RSE (%)
$k_{el}, 1/h$	0.25	3.2
$k_{12}, 1/h$	0.13	6.0
$k_{21}, 1/h$	0.08	9.2

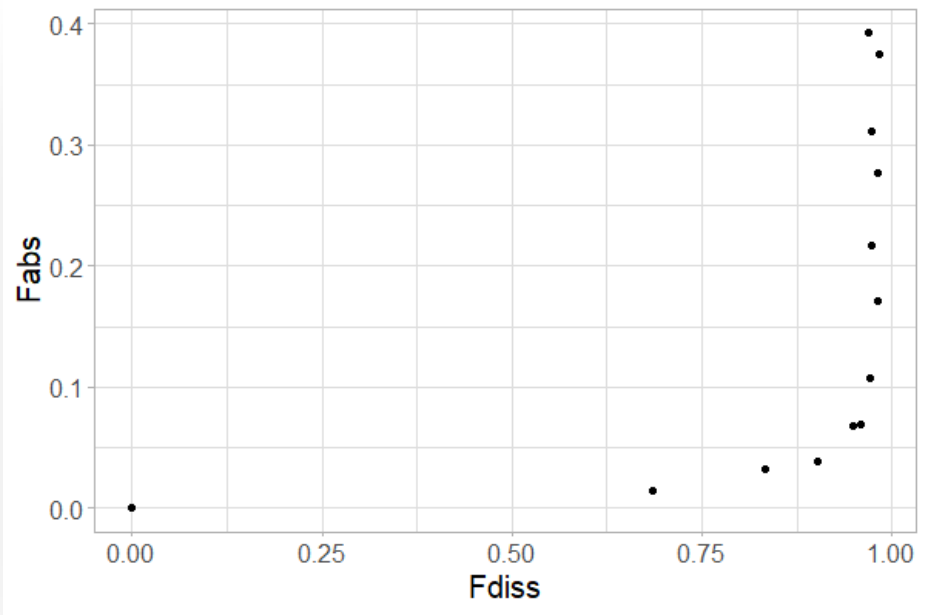




Установление корреляции (IVIVC)







Из-за наличия задержки в абсорбции по причине низкой проницаемости дапаглифлозина, адекватно описать полученную зависимость затруднительно

Дапаглифлозин (механистическая IVIVC)

1. Адаптация начальной PBPK модели Дапаглифлозина
   - Построение и валидация на данных внутривенной формы/перорального раствора
2. Интеграция данных СТКР в PBPK
   - С помощью эмпирической функции Вейбулла

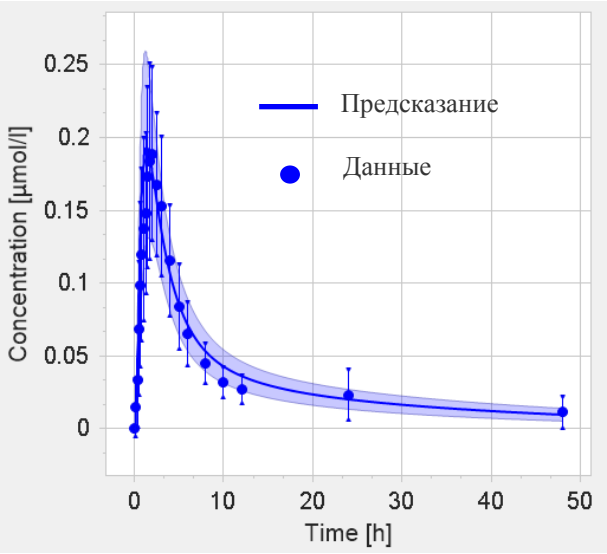
$$F_{diss}(t_n) = 1 - e^{-t^b/a}$$

3. Предсказание ФК
4. Валидация модели по ФК параметрам (средняя %PE < 10%, для каждого препарата %PE < 15%)

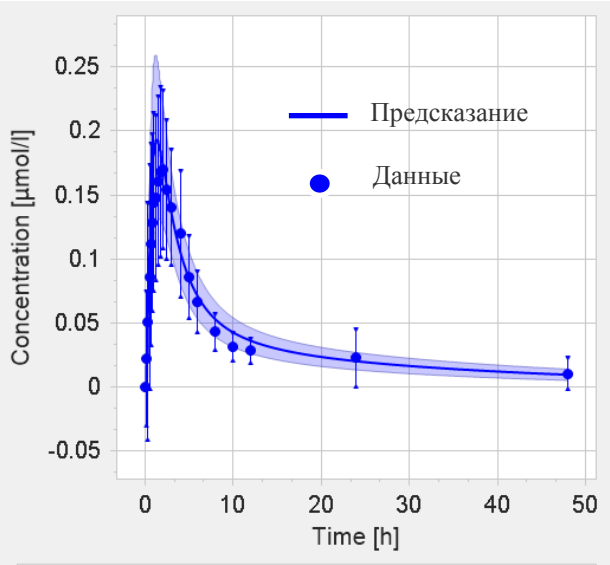
% PE = [(Наблюдение - Предсказание) / Наблюдение] x 100

Предсказание ФК и валидация модели

Test



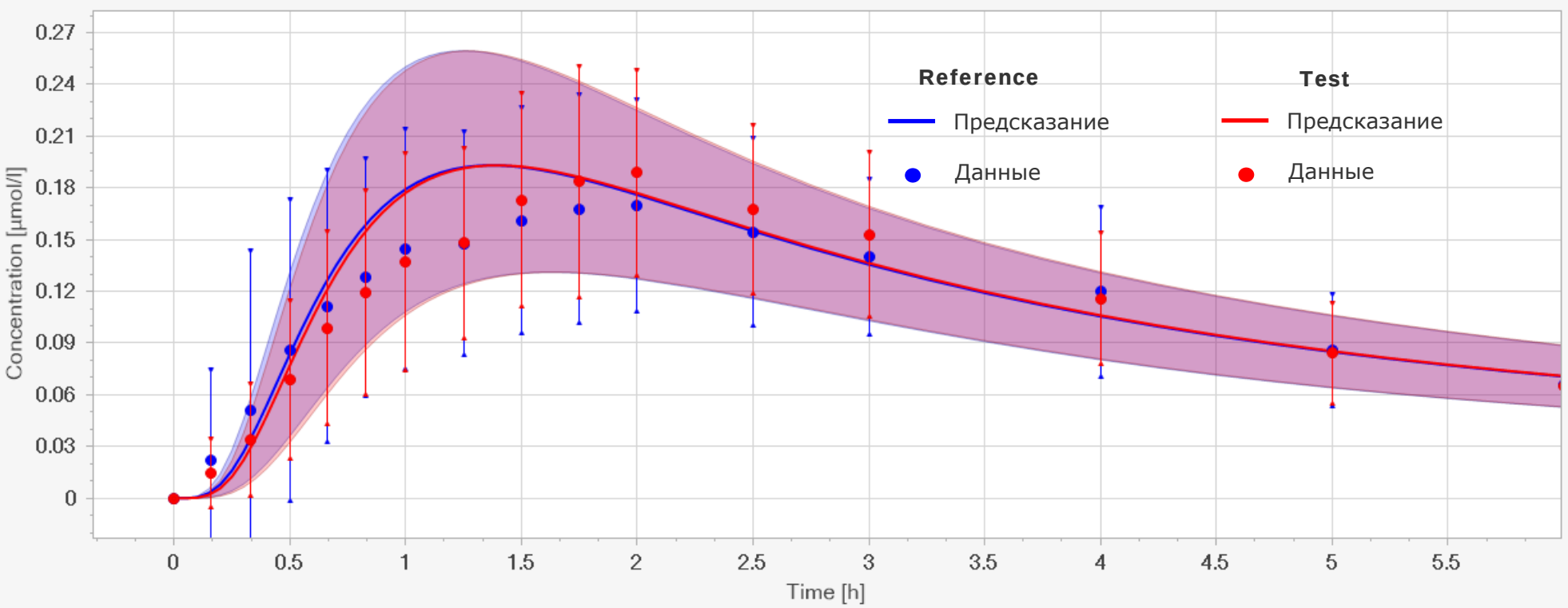
Reference



Регуляторные критерии по PE% соблюдены

Процент ошибки, %				
Препарат	AUC_{0-t}	C_{max}	$\overline{AUC_{0-t}}$	$\overline{C_{max}}$
Test	3.2	0	2.0	5.9
Reference	0.7	11.8		

Предсказание ФК и валидация модели



Предсказанные на основании данных СТКР ФК профили корректно воспроизводят результаты клинического исследований

Результаты

- Опробованы два подхода к построению IVIVC на примере дапаглифлозина

- Установление корреляции с помощью классического подхода оказалось затруднительно в связи с III классом БКС

- Механистическая IVIVC модель корректно описала абсорбцию тестовой и референтной формы, предсказанные профили ФК соответствуют результатам КИ

- **В дальнейшем данная механистическая модель может быть использована для поддержки изменений в рамках жизненного цикла генерика дапаглифлозина**

Спасибо за внимание!

+7-965-005-96-55
Белла Зиннатулина

+7-981-759-47-54
Александр Петров

geropharm.ru

inform@geropharm.ru
Bella.Zinnatulina@geropharm.com
Alexandr.petrov@geropharm.com

@geropharm_official

facebook.com/geropharm