

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Postup vývoje originálního a generického léku



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Vývoj léčivých přípravků

- farmaceutický průmysl se řadí ve vyspělých zemích k nejvýznamnějším odvětvím
- vysoce ziskový obor X výzkum a vývoj finančně náročný, velký konkurenční boj
- investice dlouhodobé a rizikové
- vývoj originálního léku přesahují miliardu dolarů v průběhu 15 let

Vývoj originálního léčivého přípravku

- **Zahájení** → většinou vyhledáváním vhodného místa působení v průběhu onemocnění (tzv. target), kde by se měla léčivá látka použít
 - enzymy, receptory a další látky bílkovinné povahy - částice (molekuly), které mají v procesu onemocnění významnou roli
- **Identifikace terapeutického cíle** → vyhledávání účinné látky.
- 5 – 10 tis. syntetizovaných látek → 10 – 15 látek do preklinického zkoušení → 5 – 7 látek projde dále → cca **1 látka** uspěje v klinickém hodnocení
- **Vyhledávací výzkum** pro výběr do preklinického hodnocení
 - 2 – 10 let
 - každá farmaceutická firma má své strategie na zakládání projektů

Vývoj originálního léčivého přípravku

- Preklinické hodnocení

- Součástí preklinického hodnocení je zjištění širšího biologického působení, při kterém se určuje aktivita *in vivo* na různých zvířecích druzích

- Testuje se:
 1. farmakodynamické působení
 2. bezpečnost léčivé látky
 3. stanovení farmakokinetiky

- 1. Farmakodynamické působení
 - na mikroorganismech, buněčných kulturách, na pokusných zvířatech atd.
 - pouze pokusy na celém organismu potvrdí účinek nejen na buněčné úrovni, ale i na cílovém orgánu, zpětné vazby mezi orgány a vedlejší účinky

Vývoj originálního léčivého přípravku

- Preklinické hodnocení

2. Bezpečnost léčivé látky:

- stanovení akutní toxicity - výsledkem je:
 - stanovení **střední letální dávky (LD50)**
 - způsobí uhynutí 50 % jedinců v pokusném souboru zvířat po jednorázovém podání
 - provádí se na nejméně dvou druzích zdravých dospělých zvířat obojího pohlaví.
 - zjištění **dávky účinné** (terapeutické)
- stanovení toxicity po opakovaném podání
 - nejméně dvou druzích zdravých dospělých zvířat obojího pohlaví
 - nejméně ve třech odstupňovaných dávkách
 - kontrola tělesné hmotnosti, hematologické a patobiochemické parametry atd.

Vývoj originálního léčivého přípravku

- Preklinické hodnocení

2. Bezpečnost léčivé látky:

- speciální toxikologické testy
 - testy na mutagenitu a karcinogenitu, testy ovlivnění reprodukce, testy na místní dráždivost, aj.

3. Stanovení farmakokinetiky:

- stanovení farmakokinetických parametrů (AUC, c_{max} , t_{max} , orgánová distribuce, identifikace metabolitů, aj.)

Vývoj originálního léčivého přípravku - Klinické hodnocení

I. fáze:

- první podání nového léčivého přípravku člověku
- 20 až 80 zdravých dobrovolníků (výjimečně pacienti)
- srovnání osudu léčivé látky v lidském organismu s jejím osudem v organismu zvířecím
- zjišťuje vztah mezi dávkou a účinkem a snášenlivost léčivé látky

II. fáze: (úvodní fáze, orientační klinický pokus)

- první podání pacientům v předpokládané indikaci
- 200 – 300 nemocných dobrovolníků
- ověření indikací a terapeutických dávek a detailní farmakokinetická analýza včetně stanovení biologické dostupnosti
- pacienti do dvou skupin, jedna dostává buď placebo nebo již ověřený starší léčivý přípravek a druhá léčivý přípravek nový
- jednoduše zaslepená studie - pouze lékař ví, jestli pacient dostává léčivý přípravek nebo placebo (starší léčivý přípravek)

Vývoj originálního léčivého přípravku - Klinické hodnocení

III. fáze: kontrolovaný klinický pokus

- 1000 – 5000 pacientů
- co nejlepší přiblížení podmínek předpokládaného použití léčivého přípravku v klinické praxi
- požadavek **maximální variability pacientů**
- srovnání terapeutické účinnosti nové látky se standardní terapií
- **rozšíření znalostí o účinnosti** (zpřesnění indikací a dávkování) a **o nežádoucích účincích** (jejich závislosti na dávce a způsobu podání, stanovení kontraindikací a interakcí)
- kontrolovaný **dvojitě zaslepený pokus** - ani lékař ani pacient neví, jestli je mu podáván nový nebo klasický léčivý přípravek

IV. fáze: postmarketingová studie

- po uvedení nového přípravku na trh
- povinné **sledování nežádoucích účinků** (v klinické praxi, v literatuře) výrobcem po dobu **nejméně 4 let**

Budoucnost vývoje originálních léčivých přípravků

- **Výrazné snížení** počtu nově uvedených léčivých přípravků na trhu (prostředky vynakládané na výzkum a vývoj neodpovídají počtu nových léčivých přípravků uvedených na trh)
- ne každý nově uvedený léčivý přípravek znamená ekonomický úspěch nebo zásadní průlom v dosavadní terapii

X

- nové poznatky a technologie → **efektivnější a rychlejší výzkum a vývoj**
 - genetika, biotechnologie, transgeneze zvířat, genové terapie a diagnostiky, využití kmenových buněk atd.
 - HTS – High Throughput Screening (vysoce výkonný / propustný výběr) → vysoce automatizovaný systém testování velmi malých množství potenciálních substancí s cílovými molekulami → z desítek tisíc sloučenin velmi rychlé eliminování neúčinných a identifikování potenciálně účinných

High-throughput Screening (HTS)

- A process of assaying a large number of compounds against biological targets.
- Up to 100,000 compounds can be analyzed in a day.
- Robots can usually prepare and analyze many plates simultaneously.



Vývoj generických léčivých přípravků

- snadnější a méně finančně náročný
- místo klinických studií stačí průkaz bioekvivalence
- není nutná marketingová kampaň (tržní potenciál je již znám)



- velká konkurence generických firem
- možnost prodloužení patentové ochrany originálních výrobců pomocí zavádění nových postupů, polymorfů nebo lékových forem

→ Vývoj generika se proto v současné době zahajuje již 10 let před vypršením patentové ochrany

Vývoj generických léčivých přípravků

- Pro generický přípravek platí:
- smí se používat pouze **ve stejné indikaci** jako originální přípravek
- musí mít **sílu** (tj. obsah účinné látky) **identickou** se silou originálního přípravku
- nemusí být dostupný ve všech silách jako originál
- musí mít **shodnou lékovou formu**
- musí mít **stejný způsob podání**
- musí splňovat nebo být blízký specifikaci originátora
- musí se vyrábět pod stejnými standardy **Správné výrobní praxe (GMP)**
- musí být s originálem **bioekvivalentní**

Vývoj generických léčivých přípravků

- Při vývoji generika je obecně platný následující postup:
- výběr generika na základě rozboru patentové situace z hlediska délky ochrany
- rozbor tržního potenciálu
- zhodnocení syntetické dostupnosti účinné látky
- analýza originální léčivé látky, zjištění parametrů pro syntézu látky
- vlastní syntetické práce (prověření původního postupu syntézy, případně návrh jeho inovace)
- výběr lékové formy, která by měla odpovídat lékové formě originátora, formulace léčivé látky do lékové formy. Pokud má originátor registrováno více lékových forem, nemusí generická firma registrovat všechny tyto lékové formy.
- příprava vzorků, které vyhovují předem stanovené specifikaci
- vývoj analytických metod, úprava specifikace

Vývoj generických léčivých přípravků

- Při vývoji generika je obecně platný následující postup:
- **orientační stabilitní studie** v běžném obalu a zátěžové testy, při nichž jsou léčivá látka a léčivý přípravek podrobeny tepelné a světelné zátěži (UV záření) a vlivu vlhkosti
- **zvětšení měřítka syntézy**, výroba tzv. ověřovací šarže, jejíž velikost je již směřována k velikosti příští výroby
- návrh definitivního výrobního postupu, podle něhož se vyrobí nejméně **3 pilotní šarže**, z nichž se založí **definitivní stabilitní studie**
- provedení **validace analytických metod**
- provedení **bioekvivalenční studie**
- kompletace dokumentace, jejíž konečná podoba je tzv. **Drug Master File** (Drug Master File (DMF) - souhrn informací o léčivém přípravku od osoby či firmy (známé jako držitel DMF) předložený regulační autoritě

Vývoj generických léčivých přípravků

- V EU se pro zavádění generik vyžaduje podmínka zásadní podobnosti (essential similarity):
 - kvalitativně i kvantitativně shodný obsah shodných léčivých látek, přičemž se mohou lišit obsahem pomocných látek
 - léková forma je shodná
 - bioekvivalenční studie s referenčním přípravkem byla prokázána vhodnými zkouškami biologické dostupnosti.
 - Soli, estery, ethery a jiné deriváty dané chemické látky jsou považovány za shodnou léčivou látku, pokud se neliší s ohledem na bezpečnost a účinnost
 - Za shodné lékové formy se považují různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním (např. sirup může být generikem k tabletám)

Vývoj generických léčivých přípravků

- vývoj lékové formy → důležitá součást
- není nutné, aby se použily stejné pomocné látky jako u originálního léčivého přípravku
- údaje o složení lékové formy originátora v dostupné dokumentaci cenná informace vzhledem k stabilitě a biodostupnosti
- orientačně se podobnost formulací stanovuje **disolučními testy** za různých podmínek
- zkoušky kompatibility jednotlivých složek, zvláště pokud se do lékové formy používají složky, které nejsou obsaženy v původní formulaci

Vývoj generických léčivých přípravků

- v říjnu 1980 vydala FDA první seznam schválených generických přípravků s potvrzenou bezpečností, účinností a stanovenou terapeutickou ekvivalencí
- V současnosti se tento seznam publikuje měsíčně jako Schválené léčivé přípravky s potvrzenou terapeutickou ekvivalencí - **Oranžová kniha** (Orange book):
 - tzv. dvoupísmenový kódovací systém určující bioekvivalenci
 - **první písmeno** v tomto kódu je A nebo B
 - A - produkt se považuje za terapeuticky ekvivalentní s referenčním přípravkem
 - B - produkt se nepovažuje za terapeuticky ekvivalentní s referenčním přípravkem
 - **druhé písmeno** podává dodatečnou informaci o produktu (léková forma, princip stanovení bioekvivalence)

FDA kód	Typ přípravku	Vysvětlení kódu
AA	Perorální lékové formy	Nevyskytuje se žádný potenciální problém s bioekvivalencí
AB	Pevné perorální lékové formy	Vzhledem k výsledkům bioekvivalenčních studií považovány za bioekvivalentní
AN	Roztoky a prášky pro aerosoly	-
AO	Injekční olejové roztoky	Považovány za bioekvivalentní pouze pokud je jako vehikulum použit stejný olej
AP	Injekční vodné roztoky	Intravenózní roztoky jsou považovány za ekvivalentní pokud obsahují stejné koncentrace aktivních složek
AT	Topické přípravky	Masti a krémy, které obsahují stejné účinné látky a mohou prokázat stejný lokální terapeutický účinek

B	Všechny	Přípravky vykazují terapeutické rozdíly
BC	Tablety nebo tobolky s postupným uvolňováním	Pokud byla provedena bioekvivalenční studie mohou být podle jejího výsledku překlasifikovány do AB
BD	Účinné látky se známými problémy s bioekvivalencí	-
BE	Opožděné uvolňování	Nejsou bioekvivalentní
BN	Aerosoly	Produkt má zvláštní způsob podání
Atd.	Ostatní	Ostatní přípravky s B kódem nejsou považovány za bioekvivalentní., protože u nich nebyla provedena příslušná studie