

Фармацевтическая разработка и стандартизация лекарственных средств. Роль региональных и национальных фармакопейных стандартов качества.

Докладчик:

**Елена Ивановна Саканян
доктор фарм.наук, профессор
член Фармакопейного комитета ЕАЭС,
зам.председателя Совета МЗ РФ по Государственной фармакопее,
директор по науке АО «НПО «Микроген»**

- **Фармакопея Евразийского экономического союза представляет собой свод региональных требований и положений, устанавливающих предельный допустимый уровень качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке Евразийского экономического союза.**
- **Общая фармакопейная статья представляет собой статью, устанавливающую общие требования и положения к качеству и упаковке лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, а также испытаниям, методам их проведения и используемым реактивам.**
- **Частная фармакопейная статья представляет собой статью, устанавливающую специальные требования к качеству конкретных лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов.**

- **Фармакопея ЕАЭС** имеет статус региональной фармакопеи и является основополагающим элементом системы качества лекарственных средств единого рынка стран ЕАЭС и призвана стимулировать его дальнейшее развитие
- **Фармакопея Союза** имеет первый уровень приоритетности в процессе гармонизации
- Требования **Фармакопеи Союза** должны соблюдаться при обращении лекарственных средств в рамках Союза
- Для обеспечения надлежащего функционирования общего рынка лекарственных средств в рамках Союза необходима актуализация Фармакопеи Союза не реже 1 раза в 5 лет

Перечень разделов и количество общих фармакопейных статей, планируемых к включению в 1 том Фармакопеи ЕАЭС

№ п/п	Название подраздела	Количество ОФС
1.	Общие сведения	6
2.	Общие тексты	23
3.	Методы анализа	142
4.	Лекарственные формы и методы испытаний	86
5.	Лекарственные препараты и упаковка	24
6.	Биологические лекарственные средства и методы их испытаний	105
7.	Лекарственные средства растительного происхождения и методы их анализа	37
8.	Гомеопатические лекарственные средства	19
9.	Радиофармацевтические лекарственные средства	7
10.	Реактивы, титрованные растворы, буферные растворы	5
11.	Ветеринарные лекарственные средства	16

Структура I тома Фармакопеи ЕАЭС



Часть 1

ОФС на методы
анализа и
фармацевтико
технологически
е испытания
155 ОФС



Часть 2

ОФС на методы
анализа и
лекарственные
формы
и методы их
испытаний



Часть 3

ОФС на
биологические
лекарственные
средства и
методы их
испытаний



Часть 4

ОФС на
лекарственные
средства
растительного
происхождения,
гомеопатические
лекарственные
средства,
радиофармацевтиче
ские лекарственные
средства и методы
их испытаний

Структура общих фармакопейных статей Государственной фармакопеи РФ XIV издания



Общие фармакопейные статьи (ОФС) могут иметь характер:

- Обязательный
- Рекомендательный
- Информационный

Во введении к ОФС в качестве пояснения присутствует ссылка об области применения ОФС, например, «на стадии фармацевтической разработки» или характер статьи: «имеет информационный характер»

Разработка лекарственного средства включает в себя:

- **I этап** - отбор перспективного объекта для создания лекарственного средства, проведение комплексных исследований, направленных на изучение его эффективности и безопасности, определение основных показателей качества;
- **II этап** - выбор оптимальной лекарственной формы, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект, оценка качества, эффективности и безопасности ЛП в конкретно выбранной лекарственной форме.

- Общий технический документ (Common Technical Document – CTD), принятый в ЕС, США и Японии, устанавливает структуру представления в регистрационном досье данных о фармацевтической разработке. В CTD приведены ссылки на специальные руководства в соответствии с которыми следует проводить исследования по фармацевтической разработке ЛС и которые составляют методическую основу организации этих исследований и представления информации в регистрационном досье.
- Аналогичные требования к разделу регистрационного досье «Фармацевтическая разработка» определены в рамках процедуры регистрации ЛС на территории ЕАЭС.
- Раздел регистрационного досье «Фармацевтическая разработка» должен содержать информацию об исследованиях по разработке ЛС, которая убедительно продемонстрирует, что выбранная лекарственная форма, предлагаемый состав и технология производства препарата соответствуют цели, указанной в заявке.
- Разработка ЛС включает в себя ряд последовательных этапов, прохождение которых подразумевает использование фармакопейных стандартов качества: общих фармакопейных статей, частных фармакопейных статей и других материалов, включенных в действующее издание фармакопеи в виде приложений.

Для **активных фармацевтических субстанций** в ходе фармацевтической разработки должны быть представлены:

- Обоснование выбора активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций). Выбор активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций) и его (их) качественные и количественные характеристики должны соответствовать заявленной цели.
- Данные по совместимости действующего вещества со вспомогательными веществами. В случае комбинированных ЛС необходимо рассмотреть совместимость действующих веществ.
- Данные по исследованиям физико-химических характеристик действующего вещества (действующих веществ), которые являются переменными и критическими и могут стать причиной терапевтической неэквивалентности ЛС. К таким физико-химическим характеристикам относят:
 - свойства кристаллов: ОФС 2.1.7 «Кристалличность»
 - температура плавления и др. характеристики: ОФС 2.2.2.14 «Температура плавления – капиллярный метод» и др.
 - полиморфизм: ОФС 2.1.3 «Полиморфизм»
 - содержание воды: ОФС 2.2.5.12 «Вода. Определение полумикро методом», ОФС 2.2.5.13 «Вода. Микроопределение»
 - контроль примесей: ОФС 2.1.4 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения» и др. ОФС по примесям
 - и др. показатели.

Для **вспомогательных веществ** при фармацевтической разработке должны быть представлены:

- обоснование выбора вспомогательных вещества, включая те их характеристики, которые могут повлиять на функциональные свойства ЛС;
- характеристика функции каждого вспомогательного вещества в составе ЛС с обоснованием его включения;
- обоснование необходимости использования таких вспомогательных веществ, как antimicrobials консерванты и стабилизаторы, а также экспериментальные результаты исследования, подтверждающие оптимальный выбор консервантов и стабилизаторов. Например: «ОФС 2.1.6 «Функциональные характеристики вспомогательных веществ»

Для **лекарственной формы при фармацевтической разработке и материалах регистрационного досье должны быть представлены, наряду с другими материалами:**

- перечень и результаты испытаний фармацевтико-технологических показателей
- ОФС «Лекарственные формы»
- ОФС на каждую лекарственную форму ЛП, в том числе для ветеринарного применения (таблетки, гранулы, порошки и др.) согласно утвержденной номенклатуре ЛФ, принятых в ЕАЭС
- ОФС на каждый из используемых показателей качества, характеризующих лекарственную форму: ОФС 2.2.9.1 «Распадаемость таблеток и капсул», ОФС 2.2.9.3 «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм», ОФС 2.2.9.4 «Испытание на растворение для трансдермальных пластырей»
- данные сравнительных исследований (например, растворение) для оценки биоэквивалентности.

Исследования по фармацевтической разработке **технологического процесса** должны содержать :

- обоснование выбора и оптимизации технологического процесса;
- определение критических стадий и критериев приемлемости процесса производства;
- установление требований к валидации;
- информацию о контроле в процессе производства (ОФС 2.2.9.6 «Истираемость таблеток», ОФС 2.2.9.7 «Устойчивость таблеток к раздавливанию» и др.);
- обоснование показателей качества, включаемых в спецификацию ЛС.

Для лекарственного препарата (ЛП) должно быть предусмотрено:

- определение оптимального компонентного состава ЛП;
- обоснование спецификацией качества действующих и вспомогательных веществ с включением в них показателей качества, которые могут оказывать влияние на эффективность и безопасность ЛП;
- разработка состава и технологии лекарственной формы;
- обоснование выбора и оптимизации технологического процесса получения ЛП;
- обоснование показателей качества, которые будут включены в спецификацию ЛП и должны воспроизводиться в течение всего срока годности;
- обоснование выбора метода оценки эффективности и безопасности воспроизводимых ЛП.

Стандартизация лекарственного средства (ЛС) в рамках фармацевтической разработки предполагает, в том числе, решение следующих задач:

- Унификация используемых терминов и определений и системы классификации лекарственного средства на группы, что определяет в последующем правильный выбор перечня и объема испытаний;
- Установление требований, предъявляемых к исходному сырью, показателям качества фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов, методикам и условиям проведения испытаний.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ РФ «Об обращении лекарственных средств»:

- **Биологические лекарственные препараты (БЛП)- лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов.**

К биологическим лекарственным препаратам относятся

- **иммунобиологические лекарственные препараты, к ним относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены**
- **лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови),**
- **биотехнологические лекарственные препараты,**
- **генотерапевтические лекарственные препараты**

К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунологические (иммунобиологические) лекарственные препараты, биотехнологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из плазмы человека, препараты пробиотиков (эубиотиков), препараты бактериофагов, высокотехнологические лекарственные препараты, а также лекарственные препараты, содержащие следующие активные фармацевтические субстанции нерекombинантного происхождения, произведенные или выделенные из биологических источников (тканей, жидкостей и органов человека, сырья животного происхождения, микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности): хорионический гонадотропин человека, менотропин, урофоллитропин, стрептокиназа, стрептодорназа, урокиназа, апротинин, гиалуронидаза, протамин, ботулинические токсины, БЦЖ для внутрипузырной инстилляций, гепарин, хондроитина сульфат, далтепарин, эноксапарин, надропарин, тинзапарин, ревипарин, парнапарин, цертопарин, данапароид натрия, панкреатин, аспарагиназа, анти-Т-лимфоцитарный иммуноглобулин для медицинского применения животного происхождения, поликлональный овечий антидигоксин, интерферон альфа человека, бычий инсулин, свиной инсулин, пепсин, трипсин, химотрипсин, глюкагон животного происхождения, лизаты бактерий, низкомолекулярные фракции крови телят, церебролизин, фосфолипиды животного происхождения, коллагеназа, дезоксирибонуклеаза животного происхождения, фибринолизин животного происхождения, компоненты клеток микроорганизмов.

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза

Примеры группировочных названий вакцин

Название ФСША	Название ЕФ	Группировочное название препарата в РФ
Дифтерии и столбняка анатоксины адсорбированные	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка (адсорбированная)	Анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный (АДС - анатоксин)
Бешенства вакцина, инактивированная	Вакцина для профилактики бешенства для медицинского применения, культуральная	Вакцина антирабическая культуральная концентрированная инактивированная
Вакцина против желтой лихорадки (живая)	Вакцина для профилактики жёлтой лихорадки (живая)	Вакцина жёлтой лихорадки живая

Контроль качества исходных материалов/ источника получения биологических лекарственных средств (БЛС):

- **Материалы, полученные от животных и человека**
- **Производственные штаммы микроорганизмов, культур клеток**
- **Клетки-хозяева и вектора экспрессии**
- **Системы банков клеток/ системы посевных культур:**
 - *ОФС «Контроль качества банков клеток»*
 - *ОФС «Генетическая стабильность клеточного субстрата»*
- **Адекватная питательная среда для культивирования клеточной культуры/ другие материалы**
 - *ОФС «Требования к клеточным культурам – субстратам производства БЛП»*
 - *ОФС «Вирусная безопасность»*
 - *ОФС «Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств»*
 - *ОФС «Испытание на присутствие микоплазм»*
 - *ОФС «Микробиологический контроль в клеточных продуктах»*
 - *ОФС «Испытания на посторонние агенты в вирусных вакцинах для медицинского применения»*

ЛС, находящиеся в обращении на российском и мировом фармацевтическом рынке, подразделяются на оригинальные и воспроизведенные

Требования
к оригинальным ЛС

гарантировать надлежащий уровень терапии и профилактики заболеваний, в том числе, орфанных

не дублировать существующие ЛС

обеспечивать превосходство в сегменте аналогов

Требования
к воспроизведенным ЛС

подтверждать соответствие оригинальному/референтному ЛС по качеству, эффективности и безопасности

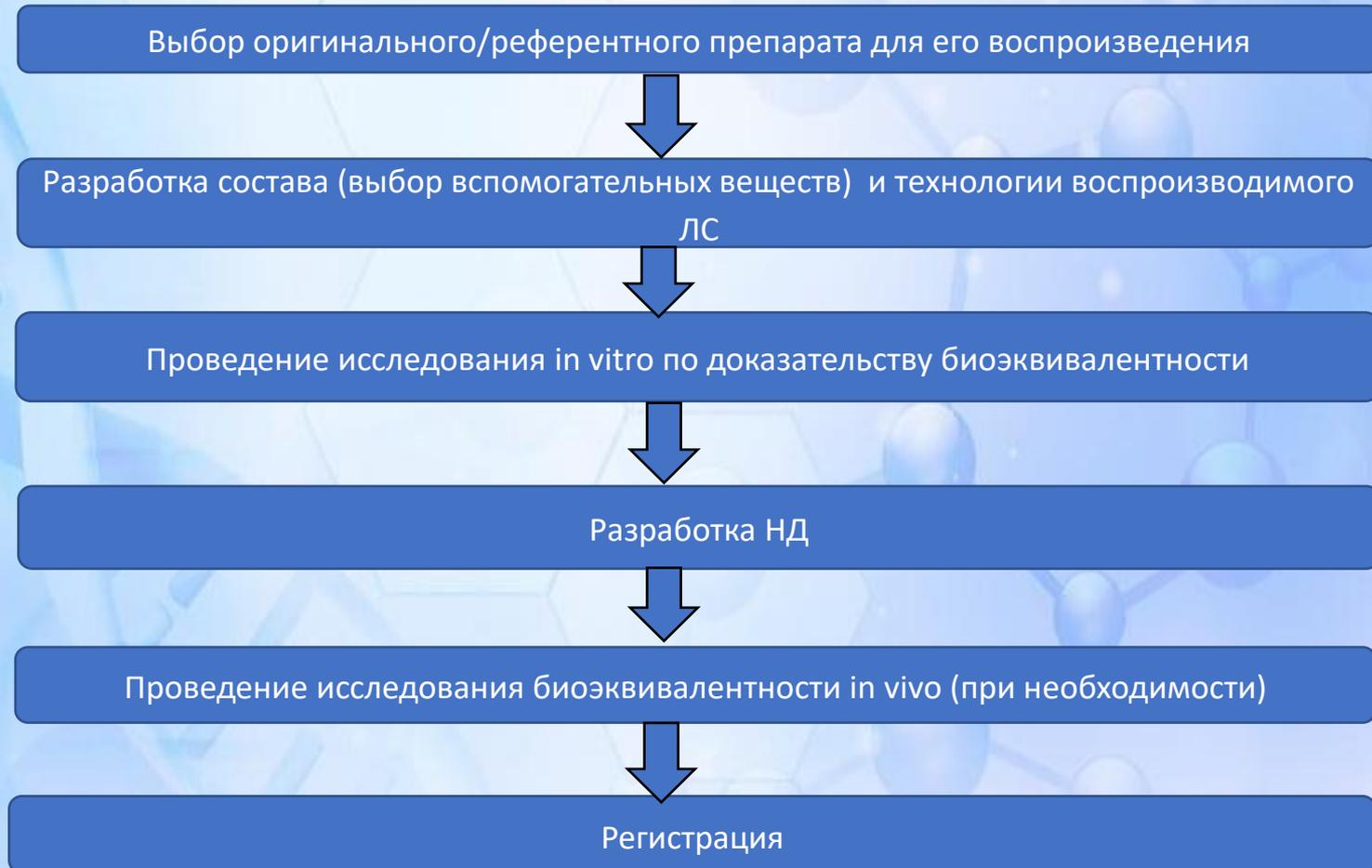
обеспечивать востребованность на фармацевтическом рынке

гарантировать конкурентоспособность

Стандартизация лекарственного средства (ЛС) на этапах фармацевтической разработки оригинального синтетического ЛС



Стандартизация ЛС на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного синтетического ЛС



Примеры
Используемые ФСК в НД на БЛП

Подлинность

Методы:
• Биологические

Методы:
• Физико-химические
• Иммунохимические

Чистота

Методы:
• Физико-химические
• Иммунохимические

«Вакцины для медицинского применения»,
«Лекарственные средства аллергенов»,
«Лекарственные средства для генной терапии для медицинского применения»
«Иммунные сыворотки животного происхождения для медицинского применения»,
«Генно-инженерные рекомбинантные продукты»,
«Моноклональные антитела»,
«Иммунобиологические лекарственные препараты»,
«Лекарственные препараты из плазмы крови человека»,
«Пробиотики»,
«Бактериофаги лечебно профилактические»

«Хроматография»,
«Высокоэффективная жидкостная хроматография»,
«Капиллярный электрофорез»,
«Электрофорез в полиакриламидном геле»,
«Изоэлектрическое фокусирование»,
«Определение подлинности лекарственных препаратов аллергенов»,
«Полимеразная цепная реакция» и т.п.

Используемые ФСК в НД на БЛП

Стерильность

ОФС «Стерильность»

Отсутствие посторонней
микрофлоры

ОФС «Микробиологические испытания
нестерильных продуктов: общее количество
жизнеспособных аэробных
микробов»

Микробиологическая
чистота

ОФС «Микробиологические испытания
нестерильных продуктов: испытание на
определенные микроорганизмы»

Аномальная токсичность

ОФС «Аномальная токсичность»

Специфическая
безопасность

ОФС «Вакцины для медицинского
применения»

Специфическая
безвредность

ОФС «Безопасность пробиотиков
в тестах *in vivo*»

Пирогенность

ОФС «Пирогенность»

Бактериальные эндотоксины

ОФС «Бактериальные эндотоксины»

Безопасность

Спасибо за внимание

