научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЭТАП № 2

Разработка современных показателей качества лекарственных средств, их нормируемых значений или характеристик, методов и методик фармацевтического анализа, в т.ч. обоснование показателей качества и их нормативов

НИР «Научное обоснование перспективных направлений совершенствования методологии экспертизы лекарственных средств»

1 кварталл 2019 г.

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧИ

1. Разработать современные подходы к перечню показателей качества, нормативным требованиям и методам определения лекарственных препаратов растительного происхождения

2. Обосновать требования, предъявляемые к качеству лекарственных препаратов для детей

3. Валидировать методику количественного определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР спектроскопии

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧИ

4. Обосновать оценку результатов признания взаимозаменяемости препаратов на основе результатов сравнения с одним референтным препаратом на примере иматиниба и такролимуса

5. Обосновать аналитический подход к оценке гликанового профиля стандартного образца, используемого при подтверждении подлинности РФСК VIIa

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 1

лекарственные препараты
растительного происхождения

ЦЕЛЬ

дополнение показателей качества, позволяющих идентифицировать фармацевтическую субстанцию растительного происхождения, полученную от близкородственных видов лекарственного растительного сырья, а также обоснование методов оценки качества лекарственных средств растительного происхождения с учетом стандартизации соответствующего лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 1

лекарственные препараты
растительного происхождения

В результате проведенных исследований обосновано введение в стандарты качества на лекарственные средства растительного происхождения методик, позволяющих идентифицировать близкородственные виды лекарственного растительного сырья и фармацевтических растительных субстанций.

В частности, в стандарт качества пассифлоры инкарнатной введены испытания методом ТСХ с целью идентификации других возможно используемых видов пассифлоры по недопустимым зонам адсорбции.

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 1

лекарственные препараты
растительного происхождения

Обосновано использование метода оценки качества лекарственных средств растительного происхождения по принципу сквозной стандартизации:
- в стандарты качества на алоэ древовидное, а также на лекарственные средства из него, предусмотрено испытание методом ТСХ в идентичных условиях с использованием одного стандартного образца
- в стандартах качества на алтея лекарственного траву и лекарственные средства на ее основе предусмотрено устанавливать подлинность и оценивать содержание одной и той же группы биологически активных веществ.

Определены перспективные направления проведения дальнейших исследований по указанной теме.

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 2

лекарственные препараты для детей

Выбор направления исследований обусловлен необходимостью разработки требований, предъявляемых к качеству лекарственных препаратов для детей

Объекты исследования:
международная и отечественная база данных о качестве, эффективности, безопасности лекарственных препаратов для детей

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 2

лекарственные препараты для детей

Проведены научно-информационные исследования современного состояния методов фармацевтического анализа в отношении лекарственных препаратов для детей. Выявлено, что нормативная документация на зарегистрированные лекарственные препараты для детей не содержит специфических требований к качеству данных лекарственных препаратов (лекарственные препараты для детей отличаются от требований к лекарственным препаратам для взрослых лишь меньшей дозировкой)

Обоснована необходимость стандартизации требований, предъявляемых к качеству лекарственных препаратов для детей в РФ, а именно:

- **определить требования к вспомогательным веществам**
- **обозначить особенности требований к качеству детских лекарственных форм, наиболее распространенных в педиатрии, включая, в том числе, особенности упаковки и маркировки**

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 3

количественное определение
трифторацетатов в
фармацевтической субстанции
«глатирамера ацетат»

Валидирована методика определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР спектроскопии с использованием модельных растворов трифторуксусной кислоты в дейтерированной воде

Экспериментально доказано, что методика специфична и обеспечена приемлемой линейностью, сходимостью, правильностью и прецизионностью, найден предел ее количественного определения

Методика может быть использована при проведении фармакопейного анализа фармацевтических субстанций "глатирамера ацетат" для количественного определения фтора, входящего в состав остаточных трифторацетатов

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 4

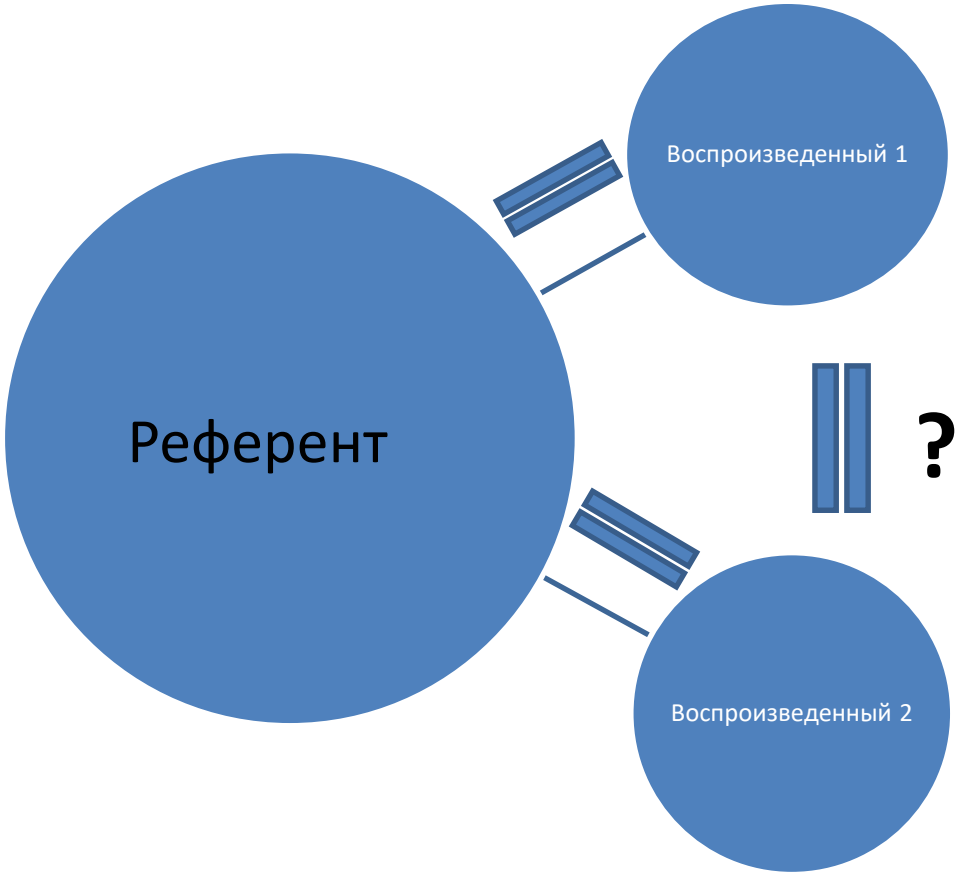
оценка результатов признания
взаимозаменяемости

Цель исследования

оценка результатов косвенного сравнения воспроизведенных препаратов друг с другом на основании исследований биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом

Проведен анализ сравнения воспроизведенных препаратов с одним референтным препаратом и получены результаты, свидетельствующие о биоэквивалентности двух воспроизведенных препаратов оригинальному в рамках допустимых границ

Основной вопрос: «биоэквивалентны ли воспроизведенные препараты друг другу?»



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 4

оценка результатов признания взаимозаменяемости

Материалом для проведения анализа были отчеты по изучению биоэквивалентности препаратов двух фармакологических групп, поступавшие в рамках оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску на протяжении последних 10 лет в ФГБУ «НЦЭСМП»

Отбор исследований проводился на основании соблюдения стандартных условий набора добровольцев, факта доказательства биоэквивалентности, оценки одних дозировок и применения стандартного способа расчета основного результата

В ходе проведенной работы проводилось косвенное сравнение воспроизведенных препаратов с одним активным компонентом

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 4

оценка результатов признания взаимозаменяемости

В результате проведенных исследований были получены результаты косвенной оценки 90% ДИ отношений средних геометрических 10 сравнений препаратов такролимуса и 45 сравнений препаратов иматиниба

На основании полученных данных установлено что результат, свидетельствующий о биоэквивалентности двух воспроизведенных препаратов оригинальному препарату в рамках допустимых границ, с научной точки зрения, не является достаточным основанием для признания клинической эквивалентности воспроизведенных препаратов друг с другом

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 4

оценка результатов признания взаимозаменяемости

Использованная для решения задачи методология может применяться для оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов других международных непатентованных наименований.

По результатам исследования планируется публикация в научном журнале «Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов иматиниба и такролимуса на основе косвенного сравнения результатов изучения их биоэквивалентности»

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 5

гликановый профиль стандартного образца РФСК VIIa

Цель

оценка гликанового профиля стандартного образца предприятия с идентификацией углеводных фрагментов

Проведена оценка профиля гликозилирования воспроизведенного препарата в сравнении со стандартным образцом предприятия, который должен иметь установленный профиль гликозилирования и характеристические пики, идентифицированные в соответствии со структурами олигосахаридов, указанными в Европейской фармакопее.

Объектами исследования при решении задачи являлись:
- **ЛП «Коагил-VII», производства ЗАО «Генериум», Россия;**
- **ЛП «НовоСэвен», производства Novo Nordisk, Дания;**
- **стандартный образец EDQM Human coagulation factor VIIa (rDNA) CRS**

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 5

гликановый профиль стандартного образца РФСК VIIa

В ходе проведенной работы:

- проведен сравнительный анализ гликанового профиля стандартного образца CRS, референтного препарата и биоаналогичного препарата;

- обоснован выбор стандартного образца РФСК VIIa, пригодного для оценки профиля гликозилирования биоаналогичного препарата;

- разработаны требования к оценке его качества, включая полную идентификацию N-гликанов

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 5

гликановый профиль стандартного образца РФСК VIIa

В процессе исследования применялся метод гидрофильной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным флуоресцентным и масс-спектрометрическим детектированием

Флуоресцентное детектирование выявило различие в количестве гликанов при общем совпадении времен удерживания основных пиков

Масс-спектрометрическое детектирование продуктов хроматографического разделения стандартного образца предприятия и оригинального препарата идентифицировало различие в составе углеводных остатков при совпадении структур остатков, выявляемых в обоих препаратах

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАДАЧА 5

гликановый профиль стандартного образца РФСК VIIa

ВЫВОДЫ

Для оценки гликанового профиля биоаналогичного препарата обоснована необходимость использования в качестве стандартного образца предприятия серии того же препарата, вместо стандартного образца CRS

В ходе проведенной работы было установлено, что требования к оценке качества стандартного образца предприятия, помимо показателей спецификации, должны включать идентификацию N-гликанов с помощью метода гидрофильной ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием

Спасибо за внимание!

научный центр
экспертизы средств
медицинского применения