



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России

*Основные итоги выполнения НИР  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
(2021-2023 гг.)*

Отчет о результатах выполнения НИР по теме  
**«Разработка руководств по проведению  
научной экспертизы новых и  
зарегистрированных лекарственных  
препаратов для медицинского применения»**

*Докладчик: Горячев Д.В., д.м.н., директор  
Центра экспертизы и контроля ГЛС  
ФГБУ НЦЭСМП*

2023 г.



# АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ **Цель:** НИР в рамках 2021-2023 гг. проводилась с целью обоснования научных подходов для разработки гармонизированных с международными нормами и подходами научных руководств по экспертизе новых и зарегистрированных лекарственных средств для медицинского применения (отдельных групп), научного и экспериментального обоснования наиболее актуальных и перспективных областей совершенствования методологии экспертизы качества лекарственных средств. Данная НИР является частью и продолжением работ, начатых ранее экспертным коллективом ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ
- ▶ Объектами исследования являлись международная и отечественная базы данных о качестве, эффективности и безопасности лекарственных средств, фармацевтические субстанции, лекарственные препараты
- ▶ В ходе исследований использовались информационно-аналитические, экспериментальные методы (химические, биохимические, фармакологические)



- ▶ В ходе исследования **решались актуальные задачи** по систематизации и анализу современных подходов к научной экспертизе и разработке научно-обоснованных принципов проведения доклинических и клинических исследований отдельных групп препаратов, требований современной нормативно-правовой базы, определяющей подходы к оценке качества, эффективности и безопасности ЛС; по оценке современного состояния уровня требований безопасности, предъявляемых к различным группам ЛП

**Научная новизна результатов** состоит в том, что все ранее разработанные стандарты, как правило, содержат рекомендации общего характера. Результаты, представленные в Руководствах в рамках данной НИР, описывают особенности дизайна клинических исследований и необходимого объема данных для регистрации препаратов, направленных на лечение/профилактику конкретных заболеваний

**Область применения результатов НИР** – руководства, фармакопейные стандарты и отраслевые нормативные документы, необходимые для экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС



## Получены следующие научные результаты:

### **В рамках данной НИР разработаны Руководства:**

- ▶ В 2021 г: по доклинической и клинической разработке препаратов, применяемых для лечения ряда аутоиммунных заболеваний (анкилозирующего спондилоартрита), по оценке фармакокинетики препаратов у особых групп пациентов, по доклинической оценке безопасности при разработке лекарственных средств для детей;
- ▶ В 2022 г: по доклинической и клинической разработке препаратов, применяемых для лечения кардиологических заболеваний (коронарного синдрома и др.), сахарного диабета, вирусного гепатита С, алкоголизма;
- ▶ В 2023 г: по доклинической и клинической разработке препаратов, применяемых для лечения ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта (синдрома раздраженного кишечника), генерализованного тревожного расстройства, для лечения и профилактики гриппа, оценки фармакокинетики у пациентов с нарушениями функции печени и почек, по доклинической оценке безопасности отдельных групп (гибридных) лекарственных препаратов при изменении лекарственной формы или пути введения, по нормированию родственных примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах антибиотиков.



- ▶ Включенные в Руководства главы представляют собой адаптацию требований и рекомендаций ведущих регуляторов фармацевтических рынков ЕМА и FDA

### **Область применения результатов:**

Руководства представляют собой сборники руководящих методических рекомендаций по подготовке программ изучения лекарственных препаратов отдельных групп, основанных на актуальных научных подходах. Могут применяться как разработчиками новых лекарственных средств, так и при экспертной работе



## Получены следующие научные результаты:

- ▶ Обоснована методика комплексной экспертной оценки эффективности, безопасности и фармакоэкономической составляющей комплексной медицинской технологии, направленной на уменьшение синдрома спастичности у детей, с применением различных препаратов ботулотоксина А в условиях реальной клинической практики, разработан алгоритм подобных исследований
- ▶ Показана высокая значимость мониторинга безопасности для оценки переносимости препаратов у детей в различных возрастных группах

Окончательные результаты исследования представлены в диссертационной работе Соловьевой А.П. Тема: «*Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом*», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности(ям): 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.24. Неврология. (Научные руководители: Горячев Д.В., Архипов В.В. Решение диссертационного совета от 28.03.2022 №2)



## Задача: адаптация методов медицинской информатики в целях экспертизы данных доклинических исследований для оценки и дальнейшего планирования клинических исследований ЛП

Одним из основных методов исследования в медицинской информатике является математическое моделирование с использованием компьютеров - это универсальная методология, основной инструмент математизации всех медицинских знаний

- ▶ Зарегистрирована База данных «Значение коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности» (*Свидетельство о регистрации № 2023622327 от 23.06.2023*)
- ▶ Разработана программа для ЭВМ «Программа для проведения постмаркетинговых исследований антиаритмических препаратов» (*Свидетельство о регистрации № 2021664964 от 16.09.2021*)
- ▶ Разработана программа для ЭМВ «Программа для проведения постмаркетинговых исследований противосудорожных препаратов» (*Свидетельство о регистрации № 2021664963 от 16.09.2021*)
- ▶ Разработана программа ЭВМ «Программа для прогнозирования и оценки клинически значимых эффектов лекарственных препаратов» (*Свидетельство о регистрации № 2022669264 от 19.10.2022*)

- ▶ Разработаны Методические рекомендации «Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций (*утверждены и введены в действие приказом ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ №198 от 22.06.2022*)

**Область применения результатов:**

настоящие рекомендации предлагают критерии комплексной оценки ключевых факторов риска для поддержки клинических исследований с участием популяции беременных и детей, содержат рекомендации, определяющие порядок определения весомости доказательств безопасности лекарственного препарата на доклиническом этапе для проведения клинических исследований



## Результаты:

- ▶ Разработан «Способ оценки суммарной величины генотоксических эффектов лекарственных препаратов». Разработана модель корреляционных зависимостей между действием генотоксического фактора на эмбриональные ткани опытных крыс и формированием аномалий развития у новорожденных крысят
- ▶ Проведена работа с использованием методов медицинской информатики, лежащие в основе доказательной медицины, по оценке и расчету когнитивного индекса у потомства экспериментальных крыс, подвергнутого в период гестации действию эмбриотоксических факторов и фармакологического корректора тератогенеза (*Патент «Способ оценки когнитивных функций и нарушений памяти у лабораторных животных» (№ 2808376 от 28.11.2023)*)

### **Область применения результатов:**

способы адаптации методов медицинской информатики в доклинических исследованиях предлагаются для заинтересованных разработчиков ЛС в пошаговом описании схемы исследования с целью грамотной реализации программы ДКИ и предполагают, на первом этапе их разработки, наличие больших массивов данных системного характера, включающих элементы оценивания разных уровней биологической организации экспериментальных моделей, в частности, опытных животных



## Разработаны обучающие лекции:

- ▶ Лекция «Оценка фармакокинетики препаратов у особых групп пациентов», в которой тезисно представлены требования к исследованиям, направленным на изучение фармакокинетики у субъектов разного пола, возраста, с наличием сопутствующих почечной и/или печеночной недостаточностью;
- ▶ Лекция «Доклиническая оценка безопасности при разработке лекарственных средств для детей», где представлены подходы к программе разработки лекарственных препаратов для детей, гармонизированные требования ведущих мировых регуляторов;
- ▶ Лекция «Доклинические исследования гибридных лекарственных препаратов», освещающая объем доклинических исследований, необходимых для регистрации гибридных ЛП, которые отличаются от оригинального препарата иной лекарственной формой и путем введения;
- ▶ Лекция «Дизайны в исследованиях биоэквивалентности», освещающая варианты дизайнов клинических исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов

### Область применения результатов:

Материалы лекций позволят разработчикам оптимизировать программу разработки доклинических и клинических исследований отдельных групп ЛП, гармонизировать подходы к выбору дизайна исследования с учетом фармакокинетических характеристик изучаемого ЛС, накопленного опыта и позиций ведущих мировых регуляторов.

Лекции включены и используются в Центре образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в программах повышения квалификации, тематических семинарах, обучающих вебинарах для специалистов фармотрасли.



## Разработаны методики оценки качества отдельных групп лекарственных средств:

- ▶ Разработана унифицированная, высокочувствительная и селективная методика определения родственных примесей и содержания папаверина гидрохлорида в различных лекарственных формах методом ВЭЖХ. *Патент «Способ количественного определения папаверина гидрохлорида и его родственных примесей с лекарственных средств» (№ 2772608 от 23.05.2022)*
- ▶ Разработаны методики определения основного компонента ванкомицина В и его родственных примесей с применением быстрой высокоэффективной жидкостной хроматографии (БВЭЖХ) и ультраэффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ). *Патент «Способ определения ванкомицина В и его родственных примесей» (№ 2775300 от 29.06.2022)*
- ▶ Разработана методика определения бактериальных эндотоксинов, основанная на полном растворении имплантата в диметилсульфоксиде
- ▶ Разработана методика определения подлинности алкалоидов чемерицы Лобеля в ЛС методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии. *Патент «Способ определения содержания алкалоидов чемерицы Лобеля в лекарственных средствах (варианты)» (№ 2799201 от 04.07.2023)*
- ▶ Разработаны унифицированные методики идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в лекарственных средствах на основе Алоэ древовидного
- ▶ Разработана методика определения амиодарона и его метаболита в плазме и сыворотке крови человека. *Патент «Способ определения амиодарона и его основного метаболита дезэтиламинодарона в сыворотке крови человека» № 2749566 от 15.06.2021)*



## Разработаны методики оценки качества отдельных групп лекарственных средств:

- ▶ Разработана методика разделения основных мышьякорганических соединений из экстрактов ЛРС методом ВЖХ с использованием мышьяк-селективной колонки
- ▶ Разработана методика подлинности и количественного определения суммы алкалоидов термопсиса экстракта сухого методом ВЭТСХ – денситометрии. *Патент «Способ определения алкалоидов в экстракте термопсиса» (№ 2796599 от 26.05.2023)*
- ▶ Разработана методика определения подлинности совместно с количественным определением арбутина методом ВЭТСХ - денситометрии для стандартизации ЛРС «Толокнянки обыкновенной листья». *Патент «Способ определения арбутина в листьях толокнянки» (№ 2802173 от 22.08.2023)*
- ▶ Разработана методика ультра эффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ) с использованием хроматографической колонки ВЕН С18 для определения основных компонентов капреомицина и его родственных примесей. *Патент «Способ определения капреомицина и родственных примесей капреомицина» (№ 2802030 от 22.08.2023)*
- ▶ Разработана методика определения камфоры, ментола, метилсалицилата, салициловой кислоты, бензилникотината и нонивамида в препаратах для местного применения методом газовой-жидкостной хроматографии с плазменно-ионизационным детектированием



## Разработаны методики оценки качества отдельных групп лекарственных средств

- ▶ Разработан метод единовременного определения действующих и вспомогательных веществ компонентов мазей методом газовой хроматографии пламенно-ионизационным детектированием и прямым вводом пробы
- ▶ Разработана методика идентификации компонентов эфирных масел в плодах аниса и фенхеля методом ТСХ. Разработанная методика определения компонентов эфирного масла может быть использована в контроле качества лекарственных средств: «Аниса обыкновенного плоды» и «Фенхеля обыкновенного плоды»
- ▶ Разработана методика нейтрализации путем мембранной фильтрации испытуемых образцов антисептических ЛП и дезинфицирующих средств
- ▶ Разработана методика количественного определения аскорбиновой кислоты в ЛРП и ЛРС методом ВЭЖХ. *Патент «Способ количественного определения аскорбиновой кислоты в лекарственных растительных препаратах» (№ 2801885 от 17.08.2023)*



## Свершенствованы отдельные методики оценки качества ЛС:

- ▶ Обоснованы методические подходы к определению тяжелых металлов в жидких лекарственных формах из лекарственного растительного сырья
- ▶ Разработаны методические подходы к совершенствованию стандартизации лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья ландыша
- ▶ Обоснован подход к разработке документа по сбору (заготовке), хранению и обработке пыльцы
- ▶ Определены требования, необходимые для проведения оценки качества образцов БМКП в рамках экспертизы качества
- ▶ Обоснованы требования к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях и парентеральных лекарственных препаратов полусинтетических антибиотиков, представляющих собой распылку или лиофилизат; лекарственных препаратов антибиотиков, полученных путем ферментации; лекарственных препаратов пептидных антибиотиков
- ▶ Проведен экспертный анализ рекомендаций по нормированию родственных примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах антибиотиков
- ▶ Проведен анализ особенностей контроля качества трех групп ВТЛП (препаратов на основе клеток кожи, генотерапевтических препаратов, применяемых для лечения нейродегенеративных заболеваний, и препаратов на основе технологии редактирования генома)
- ▶ Предложен методологический подход анализа экспериментальных данных валидации аналитической методики установления подлинности радионуклида по периоду полураспада
- ▶ Установлена возможность определения наличия пирогенных примесей в образцах лекарственного препарата при выполнении теста активации моноцитов. Подтверждена пригодность «Набор реагентов для обнаружения и количественного определения пирогенных веществ AL-MAT, чувствительность 0,015 ЭЕЭ/мл», производства компании «Альгимед-Техно»



## Результаты НИР

- ▶ Изучены принципы аттестации СО зарубежными фармакопеями и проанализирован и применен опыт зарубежных фармакопей к процедуре аттестации фармакопейных СО ГФ РФ
- ▶ Представлены основные подходы к формированию группировочных наименований для лекарственных препаратов, произведенных из лекарственного растительного сырья
- ▶ Определены фармакопейные требования к стандартизации лекарственного растительного сырья в Российской Федерации (тритерпеновые сапонины)
  
- ▶ Разработаны методологические подходы к управлению рисками высокотехнологических лекарственных препаратов
- ▶ Получены систематизированные научные данные о безопасности и эффективности применения некоторых лекарственных препаратов при бактериальных и вирусных инфекциях, проведен анализ из базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях автоматизированной информационной системы Росздравнадзора



## Область применения результатов:

- ▶ Решение всех поставленных задач позволило в значительной мере усовершенствовать применяемые в настоящий момент методологические подходы к оценке качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.
- ▶ Также определены наиболее перспективные направления для дальнейшей оптимизации процесса экспертизы качества лекарственных средств.
- ▶ Научно и экспериментально обоснована актуальность использования современных методов анализа; разработаны методические и методологические подходы к экспертизе ЛС.



- ▶ В ходе выполнения НИР за 2021-2023 гг. опубликовано **103 статьи** в российских и зарубежных научных журналах, из них 102 статья в научных журналах с импакт фактором больше 0,3, в том числе 27 статьи в журналах, входящих в международные базы цитирования Web of Science/Scopus.



## Заключение

- ▶ Задачи, поставленные в рамках НИР на 2021-2023 гг. решены в полном объеме.
- ▶ Внедрение полученных результатов позволяет существенно расширить существующий арсенал методических и методологических подходов к стандартизации различных групп лекарственных средств, используемый для обеспечения экспертной деятельности учреждения на современном научном и инструментальном уровне
- ▶ Результаты НИР будут включены в отраслевые нормативные документы и фармакопейные стандарты, использованы для оценки качества, эффективности и безопасности при экспертизе отдельных групп лекарственных средств, а также реализованы на уровне учреждения

**Спасибо за внимание!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**