



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Доклад о выполнении научно-исследовательской работы за 2022 г

ЭТАП № 2

«РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП НОВЫХ И ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К КОНТРОЛЮ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ В АНТИБИОТИКАХ»

НИР «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*

2022 г.



Актуальность

- **Цель:** работа в рамках данного этапа НИР проводилась с целью обоснования научных подходов для разработки руководства по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения (отдельных групп), научного и экспериментального обоснования наиболее актуальных и перспективных областей совершенствования методологии экспертизы качества лекарственных средств
- В ходе исследования **решались актуальные задачи** по систематизации требований современной нормативно-правовой базы, определяющей подходы к оценке качества, эффективности и безопасности ЛС; по оценке современного состояния уровня требований, предъявляемых к различным группам ЛП
- **Область применения результатов** – фармакопейные стандарты и отраслевые нормативные документы, необходимые для экспертизы качества, эффективности и безопасности лекарственных средств



По результатам выполнения второго этапа научно-исследовательской работы

«РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП НОВЫХ И ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К КОНТРОЛЮ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ В АНТИБИОТИКАХ»

по теме «Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения»

были получены следующие результаты



Разработано «Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения (отдельных групп)»

- Руководство включает рекомендации для разработки новых ЛП по доклиническим и клиническим исследованиям препаратов, применяемых для лечения кардиологических заболеваний (коронарного синдрома), сахарного диабета, вирусного гепатита С, алкоголизма
- Включенные в Руководство главы представляют собой адаптацию требований и рекомендаций ведущих регуляторов фармацевтических рынков EMA и FDA



Разработаны Методические рекомендации по применению математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций

- Целью настоящих рекомендаций является установление порядка комплексной оценки ключевых факторов риска на доклиническом этапе для оценки пользы и риска применения ЛС в популяции беременных женщин
- Разработанный подход на основе применения математических инструментов может быть использован для усовершенствования нормативно-правовой базы экспертизы ЛС, разрабатываемых для беременных женщин



Создана программа для электронно-вычислительной машины «Программа для прогнозирования и оценки клинически значимых эффектов лекарственных препаратов»

- Программа ЭВМ предназначена для автоматического расчета коэффициентов весомости доказательств и информационной ценности фармакологических эффектов лекарственных препаратов, изученных на этапе доклинических исследований

Обоснованы требования к контролю органических примесей

- В фармацевтических субстанциях и парентеральных лекарственных препаратах полусинтетических антибиотиков, представляющих собой рассыпку или лиофилизат; лекарственных препаратах антибиотиков, полученных путем ферментации; лекарственных препаратов пептидных антибиотиков



Обоснованы методические подходы к определению тяжелых металлов в жидких лекарственных формах из лекарственного растительного сырья

- Определение элементного состава проводилось методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой с предварительной минерализацией образцов методом микроволнового разложения
- Оценена безопасность образцов в сравнении с нормами действующей нормативной документации и обоснованы методические подходы к определению тяжелых металлов в жидких лекарственных формах из лекарственного растительного сырья

Обоснован подход к разработке документа по сбору (заготовке), хранению и обработке пыльцы

- Проведен анализ требований нормативных документов, регламентирующих сбор, хранение и обработку пыльцы; получены научные сведения для составления методических рекомендаций «Правила заготовки (сбора) пыльцы»



Разработана методика определения камфоры, ментола, метилсалицилата, салициловой кислоты, бензилникотината и нонивамида в препаратах для местного применения

- Предложен способ единовременного определения низкокипящих и высококипящих компонентов мазей методом газо-жидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием; предложенный хроматографический метод можно рекомендовать для использования в сфере контроля качества лекарственных средств

Разработана методика подлинности и количественного определения суммы алкалоидов термопсиса экстракта сухого методом ВЭТСХ - денситометрии

- Методика пригодна для использования в контроле качества фармацевтической субстанции «Термопсиса экстракт сухой»
- По результатам проведенного патентного поиска выявлен способный к правовой охране результат интеллектуальной деятельности «Способ определения алкалоидов в экстракте термопсиса»



Получены систематизированные научные данные о безопасности и эффективности применения некоторых лекарственных препаратов при бактериальных и вирусных инфекциях

- Проведен анализ эффективности и безопасности применения ивермектина при лечении COVID-19 по данным научной литературы
- Проведен анализ базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, определена степень достоверности причинно-следственной связи между применением цефтриаксона и развитием острого тубулоинтерстициального нефрита как «возможная»

Проведен анализ особенностей контроля качества трех групп высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток кожи, генотерапевтических препаратов, применяемых для лечения нейродегенеративных заболеваний, и препаратов на основе технологии редактирования генома

- Полученные данные могут быть использованы при экспертной оценке качества в рамках регулирования ЕАЭС или национальной процедуры государственной регистрации в сфере обращения ЛП



Изучены принципы аттестации стандартных образцов зарубежными фармакопеями, проанализирован опыт зарубежных фармакопей к процедуре аттестации фармакопейных стандартных образцов

- Цель данных работ – создание национальной базы стандартных образцов

Изучены принципы аттестации стандартных образцов зарубежными фармакопеями, проанализирован опыт зарубежных фармакопей к процедуре аттестации фармакопейных стандартных образцов

- Методика применима для стандартизации лекарственного растительного сырья «Толокнянки обыкновенной листья» по показателям «Подлинность» и «Количественное определение», которую предлагается включить в актуализированную ФС для Государственной фармакопеи РФ



Разработана методика ультра эффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ) с использованием хроматографической колонки ВЕН С18 для определения основных компонентов капреомицина и его родственных примесей

- Результаты, полученные по разработанной методике, сопоставимы с результатами, полученными фармакопейными методиками, но позволяют повысить эффективность разделения для обнаружения примесей, которые не могут быть обнаружены по фармакопейной методике

Разработана методика количественного определения аскорбиновой кислоты в лекарственных растительных препаратах и лекарственном растительном сырье методом ВЭЖХ

- Методика позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты, является высокочувствительной и селективной, и может быть рекомендована для включения при пересмотре ФС 2.5.0106.18 «Шиповника плоды» и в ФС на «Витаминный сбор № 2»



Предложен методологический подход анализа экспериментальных данных валидации аналитической методики установления подлинности радионуклида по периоду полураспада

- Предложены методы проведения, оформления валидации аналитической методики установления подлинности радионуклида по периоду полураспада радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронно-эмиссионной томографии
- Точное и надежное определение периода полураспада радионуклида необходимо для обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов для ПЭТ



Определен общий подход к анализу, разработана и апробирована методика, доказана применимость методики нейтрализации путем мембранной фильтрации испытуемых образцов антисептических ЛП и дезинфицирующих средств

- Представлен подход к выполнению верификации метода мембранной фильтрации для определения стерильности лекарственных средств, рассмотрены аспекты определения размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения
- Изучена бактерицидность и фунгицидность некоторых антисептических лекарственных препаратов и дезинфицирующих средств



Определены требования, необходимые для проведения оценки качества образцов на биомедицинский клеточный продукт

- в результате исследования обобщены требования национального законодательства к описанию показателей качества, методов и методик контроля клеточной линии, входящей в состав БМКП
- данные сведения необходимы как для проведения оценки качества образцов БМКП в рамках экспертизы качества, так и для формирования заключения комиссии экспертов, а также служит основой для формирования НД разработчиками БМКП



Установлена возможность определения наличия пирогенных примесей в образцах лекарственного препарата при выполнении теста активации моноцитов

- Выполнен анализ возможности использования рекомбинантных реактивов и теста активации моноцитов для определения пирогенных примесей в лекарственных средствах парентерального применения
- Подтверждена пригодность «Набор реагентов для обнаружения и количественного определения пирогенных веществ AL-MAT, чувствительность 0,015 ЭЕЭ/мл», производства компании «Альгимед-Техно»



В рамках данной НИР:

- Научно и экспериментально обоснована актуальность использования современных методов анализа; разработаны методические и методологические подходы к экспертизе ЛС
- Проведен анализ нормативных документов по экспертизе данных по фармаконадзору
- Проведено исследование современных тенденций фармацевтического анализа
- Разработаны методологические подходы к повышению качества отдельных групп лекарственных средств



В рамках данной НИР:

- Получены патенты: «Способ количественного определения папаверина гидрохлорида и его родственных примесей с лекарственных средствах» (патент № 2772608 зарегистрирован в гос. реестре 23.05.2022 г.), «Способ определения ванкомицина В и его родственных примесей» (патент № 2775300 зарегистрирован в гос. реестре 29.06.2022 г.)
- Направлены на регистрацию в ФИПС заявки на регистрацию объекта интеллектуальной собственности: «Способ определения компонентов и родственных примесей капреомицина» (Заявка на изобретение № 2022130641 от 25.11.2022 г.), «Способ определения алкалоидов в экстракте термопсиса» (Заявка на изобретение № 2022132871 от 15.12.2022 г.)
- Опубликованы 14 статей в научных журналах с импакт фактором больше 0,3, из них 5 статей в журналах Scopus и WoS
- Сотрудники Учреждения выступали на международных научных конференция, семинарах и пр. с докладами по результатам исследований



Заключение

- Настоящие исследования проводились с целью научного и экспериментального обоснования наиболее актуальных и перспективных областей совершенствования методологии экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС для медицинского применения.
- В ходе исследования решались актуальные задачи по систематизации требований современной нормативно-правовой базы, определяющей подходы к оценке качества, эффективности и безопасности ЛС; по оценке современного состояния уровня требований, предъявляемых к различным группам ЛП.
- Внедрение результатов НИР имеет высокую прикладную значимость, обусловленную важностью рассматриваемых в рамках настоящей работы вопросов.
- 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!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения