



Основные этапы создания лекарственных препаратов

Фармацевтический факультет

Затраты на создание новых лекарственных препаратов:

- ❑ от 5 до 15 лет
- ❑ от 1 млн. \$ до 1 млрд. \$

Основные термины:

- лекарственная субстанция
- опытная партия лекарственного препарата
- лекарственный препарат

Основные этапы создания лекарственных препаратов:

- Создание биологически активной субстанции (экстракт из растений или животных тканей, биотехнологический или химический синтез, использование природных минералов)
- Фармакологические исследования (фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования)
- Экспертиза документов о доклинических исследованиях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»)
- Клинические испытания (1-4 фазы)
- Экспертиза документов о клинических испытаниях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения») Приказ МЗ и РФ и внесение в государственный реестр лекарственных средств
- Внедрение в медицинскую практику (организация производства и использование в лечебных учреждениях)

Выявление биологически активных веществ (лекарственных субстанций)

- А.** Выделение препаратов из естественного лекарственного сырья.
- В.** Химический синтез препаратов
- С.** Биотехнологические методы (клеточная и генная инженерия)

А. Выделение препаратов из естественного лекарственного сырья

- растений
- животных тканей
- из минерального источников

В. Химический синтез препаратов:

■ Эмпирический путь

- ☐ Случайные находки
- ☐ Скрининг

■ Направленный синтез

- ☐ Энантиомеры (хиральный переход)
- ☐ Антисенсептиды
- ☐ Антиидиопатические антитела
- ☐ Антисенснуклеотиды
- ☐ Создание пролекарств
- ☐ Создание биопрепаратов
- ☐ Лекарства-клоны (me too)

С. Биотехнологические методы (клеточная и генная инженерия)

Методы направленного поиска биологически активных веществ:

- ❑ Скрининг
- ❑ Высокопроизводительный скрининг
 - На основании изучения зависимости биологического действия от химической структуры (создание фармакофора)
 - На основании зависимости биологического действия от физико-химических свойств соединений.
 - Регрессионные методы изучения зависимости между химической структурой и биологической активностью
 - Анализ распознавания образов для прогнозирования биологической активности химических соединений (от молекулы до дескриптора) (комбинаторная химия).

-
- ❑ Виртуальный скрининг
 - Сопоставление структур с базой данных биологически активных веществ (программы Flex, Catalyst, Pass, Микрокосм и т.д.).
 - Квантовохимическое моделирование взаимодействия лекарства с рецептором (построение 3D модели и докинг).
 - Фрагментарно-ориентированный дизайн лигандов.
 - Комбинаторный дизайн лигандов.

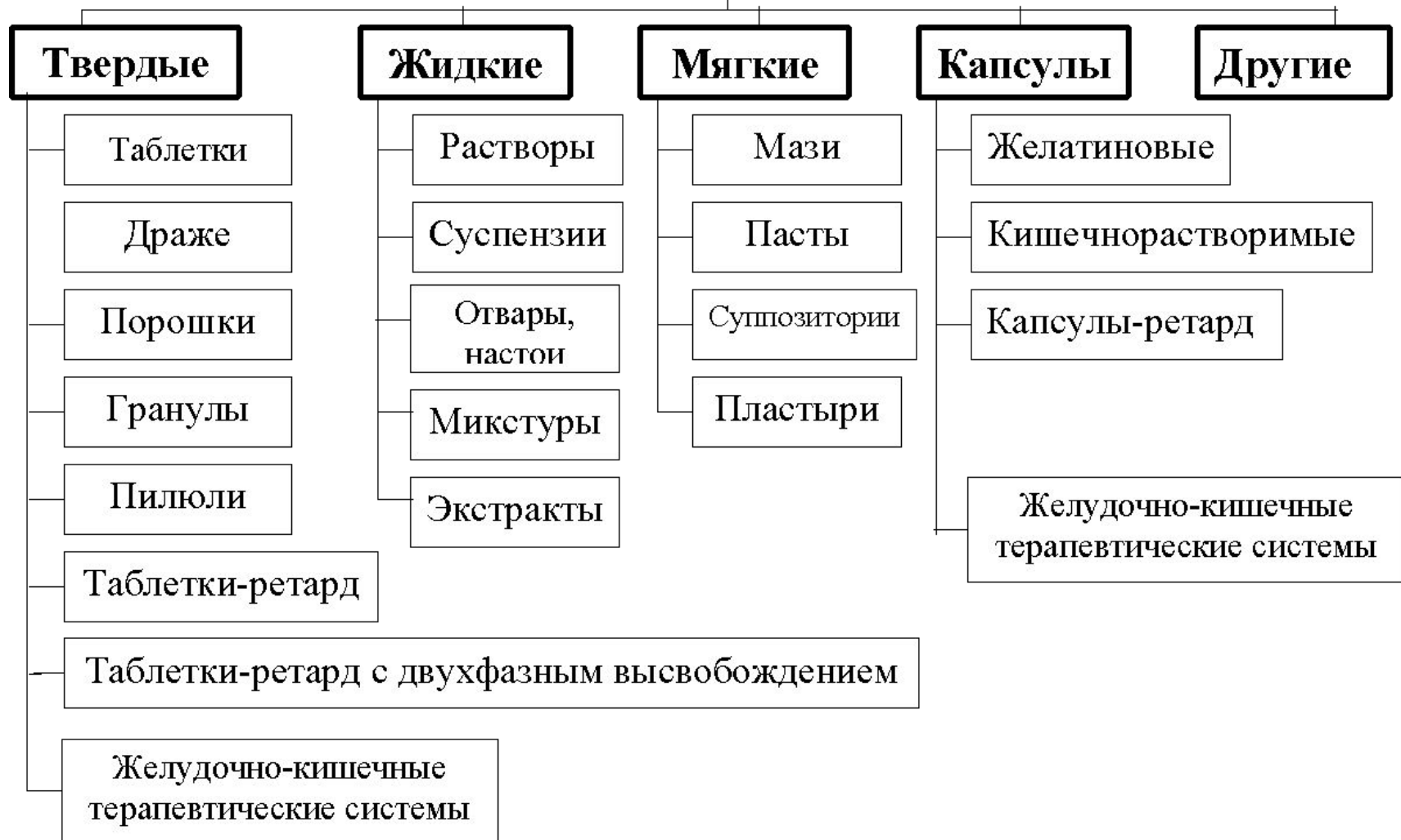
Методы скрининга биологически активных веществ:

- На животных
- На изолированных органах и тканях
- На изолированных клетках
- На фрагментах клеток (мембраны, рецепторы)
- На белковых молекулах (ферментах)

Исследования в фармакологической лаборатории (GLP-стандарт)

- На интактных животных
- На животных с экспериментальной патологией
- Изучение механизма действия
- Изучение токсикологических свойств
- Количественные аспекты фармакологии (ED50, ЛД50, IC50 и т.д.)

Основные лекарственные формы



Исследования в лаборатории готовых лекарственных форм

- Разработка лекарственных форм препарата.
- Разработка инновационных лекарственных форм (длительного действия, направленной доставки, со специальными фармакокинетическими свойствами и т.д.).
- Изучение биодоступности лекарственной формы препарата
- Разработка фармакопейной статьи препарата и фармакопейной статьи стандарта препарата.

Исследования в лаборатории фармакокинетики лекарственных форм

- Разработка методов количественного определения препарата в биологических тканях.
- Определение основных фармакокинетических параметров препарата в экспериментальных исследованиях и в клинике.
- Определение корреляции между фармакокинетическими и фармакологическими параметрами препарата.

Биоэтическая экспертиза исследований лекарственного препарата

- Проведение правового и этического контроля доклинических исследований основано на международных стандартах.
- Условия содержания и питания.
- Гуманность обращения.
- Условия забоя животных (наркоз).
- Согласование протокола исследования с комиссией по биоэтике.

Исследования в лаборатории токсикологии лекарственных препаратов.

- Определение острой токсичности (LD50, на двух видах животных и разных путях введения).
- Изучение способности к кумуляции (фармакокинетический или токсикологический метод).
- Исследование подострой или хронической токсичности (в трех дозах при путях введения соответственно клиническому применению).
- Определение действия на мужские и женские гонады (гонадотропное действие).
- Выявление трансплацентарных эффектов (эмбриотоксичность, тератогенность, фетотоксичность и действие в постнатальном периоде).
- Исследование мутагенных свойств.
- Определение аллергенности и местнораздражающего действия лекарственного препарата.
- Выявление иммуностимулирующей способности лекарственного препарата.
- Изучение канцерогенных свойств.

Требования к проведению клинических исследований новых лекарственных препаратов

- Контрольная группа больных.
- Рандомизация больных по группам исследований.
- Использование «двойного слепого метода» исследования и плацебо.
- Четкие критерии включения и исключения больных из исследования (для подбора гомогенной популяции больных со сходной тяжестью патологии).
- Четкие критерии достигаемого эффекта.
- Количественная оценка эффектов.
- Сравнение с эталонным препаратом.
- Соблюдение этических принципов (информированное согласие).

Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

- Добровольность участия в исследовании (письменное согласие)
- Информированность пациента об исследовании
- Обязательное страхование здоровья пациента.
- Право на отказ от участия в исследовании.
- Не допускаются клинические исследования новых лекарственных средств на несовершеннолетних.
- Запрещены клинические исследования новых лекарственных препаратов на:
 - несовершеннолетних, не имеющих родителей
 - беременных женщинах
 - военнослужащих
 - заключенных.

Фазы клинических исследований лекарственных препаратов.

- 1-я фаза.
- Проводится на здоровых добровольцах (оптимальные дозы, фармакокинетика).
- 2-я фаза.
- Проводится на небольшой группе больных (до 100-200 больных). Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования.
- 3-я фаза.
- Рандомизированные исследования на большой группе больных (до нескольких тысяч) в сравнении с известными препаратами.
- 4-я фаза.
- Пострегистрационные клинические исследования. Рандомизация, контроль. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Контроль за отдаленными последствиями использования лекарственных препаратов.

- Сбор информации о побочных и токсических свойствах.
- Проведение фармакоэпидемиологических исследований (изучение фармакотерапевтических и токсических свойств).
- Заявка производителя или иных организаций о снятии препарата с регистрации.