



**Р-ФАРМ**  
Иновационные  
технологии  
здоровья

# Группа компаний «Р-ФАРМ»

Иновационные  
Технологии  
Здоровья





Исследования  
и разработки



Производство



Логистика



Маркетинг  
и продажи

- Основана в 2001 году
- Вертикально-интегрированная компания, являющаяся одним из лидеров рынка
- Продуктовый портфель состоит из широкого перечня препаратов для различных терапевтических областей госпитального направления
- Привлекательный партнер для глобальных фармацевтических компаний для совместных проектов
- 3,500+ сотрудников и 50+ филиалов
- География присутствия: 9 стран



**Германия, 2014**  
Приобретение производственных активов в Германии



**Республика Казахстан, 2016**  
Открыто представительство



**Япония, 2013**  
Начало совместных исследовательских проектов



**США, 2014**  
Зарегистрирована R-Pharm US LLC



**США, 2011**  
Образована компания по развитию бизнеса и R&D



**Индия, 2010**  
Запущен партнерский R&D проект



**Республика Беларусь, 2016**  
Открыто представительство



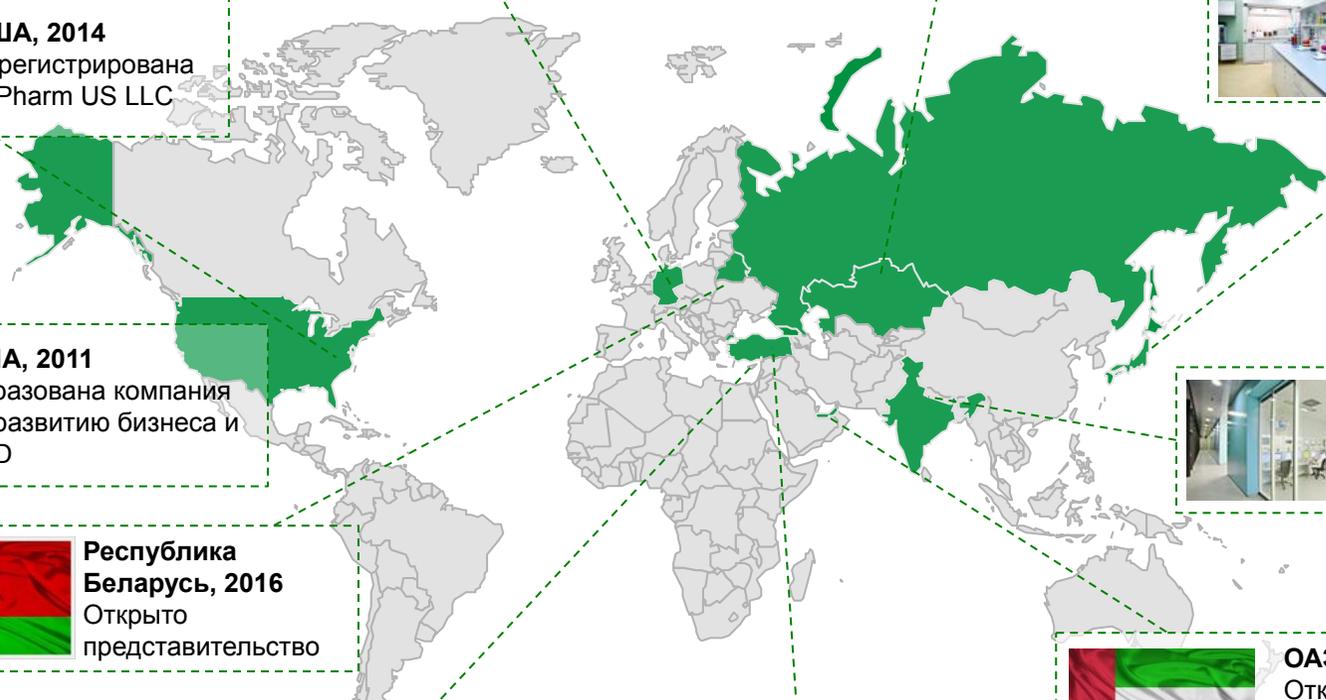
**Турция, 2014**  
Проектируется площадка для производства АФС и ГЛФ



**ОАЭ, 2014**  
Открыто коммерческое представительство



**Турция, 2013**  
Открыт филиал



# Целевой профиль препарата



FDA guidance:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080593.pdf>



## Безопасность

Токсическое влияние на органы мишени

Зависимость токсичности от дозы / экспозиции

Потенциальная обратимость токсических эффектов

### НМП

Два вида животных: грызуны и не грызуны

### БП

Два подходящих вида животных

## Эффективность

Механизм действия

Фармакологические эффекты действующего вещества (in vitro, in vivo) во взаимосвязи с его терапевтическим применением

Зависимость эффекта от дозы / экспозиции (ADME, ФК/ФД)

# Основные пути создания лекарственных средств.

- 1. Модификация структур известных лекарственных средств.**
- 2. Копирование известных физиологически активных веществ.**
- 3. Поиск антиметаболитов (антагонистов естественных метаболитов).**
- 4. Исследование метаболизма лекарств.**
- 5. Использование в терапии новых свойств уже известных лекарственных препаратов.**
- 6. Создание комбинированных препаратов.**
- 7. Копирование известных лекарственных препаратов.**

# Создание лекарственного препарата — длительный процесс

В создании новых ЛС участвуют представители многих профессий: химики, биологи, фармацевты (провизоры), фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты. Однако совместные усилия специалистов не всегда завершаются успешно. Из мировой фармацевтической практики следует, что из 10 тыс. вновь синтезированных органических соединений только одно может использоваться как лекарственное средство.

Создание лекарственных препаратов базируется на выявлении биологически активных веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, изучении патофизиологических и патохимических процессов, лежащих в основе развития различных заболеваний

многие сложные природные вещества на основе биологически активных полупродуктов естественного происхождения, например полусинтетические пенициллины: ампициллин, оксациллин, метициллин, а также полусинтетические цефалоспорины — цефалетин, цепорин.

- Моноклональные антитела –вырабатываются иммунными клетками. Моноклональные антитела могут быть выработаны против почти любого природного антигена , который антитело будет специфически связывать.
- Процесс получения моноклональных антител был изобретён в 1975г.

Использовали линию миеломных клеток, которые потеряли способность синтезировать свои собственные антитела и слили такую клетку с нормальным В-лимфоцитом, синтезирующим антитела, с тем, чтобы после слияния отобрать образовавшиеся гибридные клетки, синтезирующие нужное антитело. Но лимфоциты были мышинные и синтезировали мышиный иммуноглобулин, введение таких моноклональных антител человеку вызывало иммунную реакцию отторжения.

В 1988 Грег Винтер разработал специальную **методику гуманизации моноклональных антител**, что сняло проблему иммунного ответа на введение антител . Антитела, в которых некоторая часть белков животного происхождения заменялась белковыми компонентами человека, получили название **химерных антител**.

Целенаправленное изменение генетических программ клеток с целью видоизменения или создания принципиально новых форм микроорганизмов, способных продуцировать вещества, необходимые для жизнедеятельности человека и других организмов (инсулин, соматотропин, интерфероны и др.).

Основной принцип технологии генной инженерии состоит в создании рекомбинантных ДНК. Исходную ДНК в требуемых участках «разрезают» ферментами-рестриктазами и выделяют отдельные гены. Затем эти гены «вшивают» с помощью ферментов-лигаз в другую ДНК, кодирующую новые свойства. Полученные микроорганизмы, содержащие рекомбинантную ДНК, обладают качественно иными, отличными от исходных, свойствами, позволяющими получать продукт в соответствии с требованиями специалистов. Таким образом, создаются микробные продуценты важнейших естественных физиологических регуляторов, таких как гормоны, ферменты, интерфероны, иммуномодуляторы и др.

# Примеры генной инженерии

1. Инсулин .
2. Микробный продуцент соматотропного гормона роста человека— соматотропин, дает возможность из 1 л культуральной жидкости продуцента получить столько же гормона, сколько его можно получить из 50 гипофизов человека.
3. С помощью микробного продуцента, получен интерферон – антибиотик животного происхождения, обладающий противовирусным действием.
4. Фоллитропин-альфа –рекомбинантный ФСГ человеческого организма. Создан рекомбинантной технологией на основе культур клеток яичников китайских хомячков .

- **Оригинальное лекарственное средство** - лекарственное средство (ЛС), содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.
- **Воспроизведенное лекарственное средство** - это лекарственное средство, содержащее то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после оригинального лекарственного средства

- «биоаналоги» или «биоподобные препараты» (*«biosimilars»*):  
**это лекарственные средства, произведенные путем биотехнологических процессов с применением:**
- технологии рекомбинантной ДНК;
  - методом контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
  - методом гибрида и моноклональных антител, а также генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства.



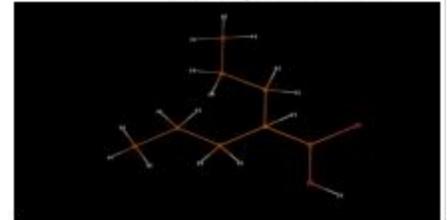
# Молекулярная сложность биопрепаратов



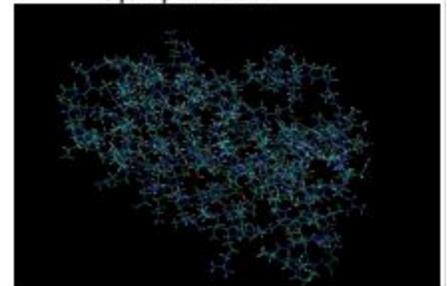
# Отличия биологических препаратов от препаратов химического синтеза

1. Большой молекулярный вес
2. Сложность пространственной структуры белка:
  - Четвертичная структура
  - Определенное соотношение изоформ
  - Высокая гетерогенность
  - Степень гликозилирования
3. Нестабильность молекулы
4. Уникальность конкретных клеточных линий при производстве (условия их роста, этапы и процедуры тестирования продукта на соответствие установленным показателям).  
Данные характеристики уникальны для каждого препарата конкретного производителя.
5. Высокая чувствительность к условиям хранения, термолабильность .
6. Высокий потенциал иммуногенности .

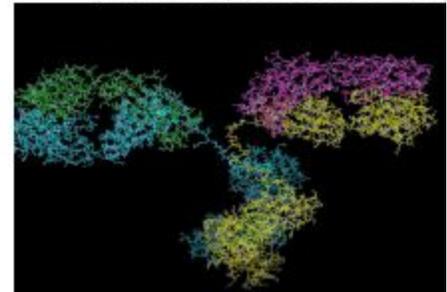
Вальпроевая к-та



Эритропоэтин



Моноклональное антитело



# Основополагающая разница между химическими и биотехнологическими препаратами

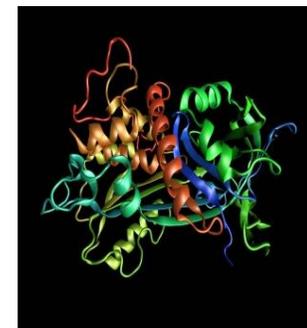
## Химические препараты

- Простые химические компоненты
- Однотипная прогнозируемая структура, которую можно легко описать



## Биотехнологические препараты

- Большие, живые и сложные
- Гетерогенные, трудно описать



## Дженерики

- Идентичные
- Похожая биологическая активность
- Важный момент: путь введения
- Для получения регистрации достаточно фармакокинетических исследований

## Биоподобные препараты

- Сходные, но не идентичные
- Биологическая активность точно не известна
- Важный момент: механизм действия после попадания в организм
- Фармакокинетические исследования не достаточны для регистрации

# Причины различий оригинальных и воспроизведенных ЛС

- Фармацевтическая технология производства препарата
- Вспомогательные вещества (неактивные ингредиенты, наполнители, консерванты и др.)
- Их природа и количество
- Полиморфизм
- Солевая форма
- Упаковка препарата
- Условия его хранения
- Транспортировка

# Сравнение стоимости оригинальных и воспроизведенных препаратов

80% стоимости оригинального ЛС –  
стоимость исследований эффективности и  
безопасности препарата, 20% - стоимость  
его синтеза

*WHO Technical Report Series 937, annex 7 « Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. – WHO, 2006.*

# Параметры оценки эквивалентности дженериков

## Фармацевтическая эквивалентность

Препараты должны быть:

- в одинаковой лекарственной форме и содержать одинаковые активные ингредиенты;
- предназначены для одного способа введения;
- идентичными по силе воздействия или концентрации активных веществ

## Биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность

По результатам исследований, основные параметры дженерика и оригинального средства идентичны или отличаются не более чем на 15–20% по следующим параметрам:

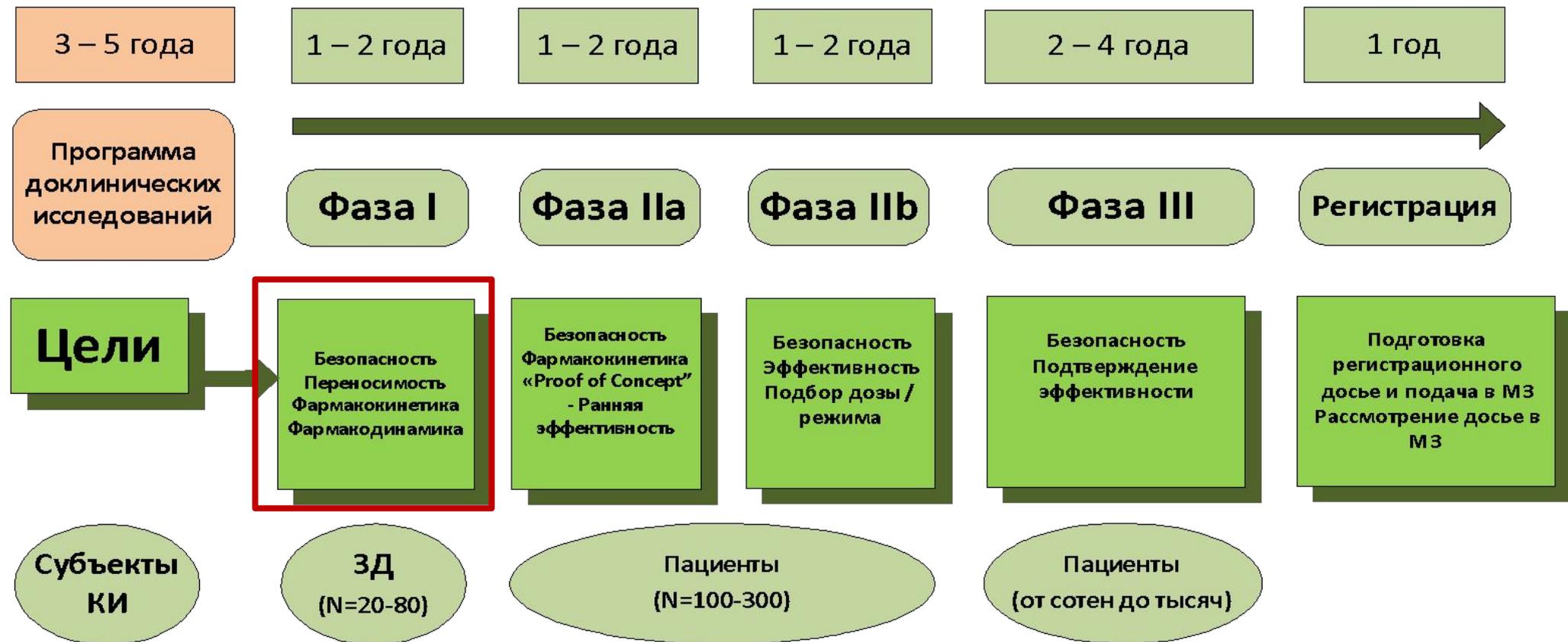
- степень и скорость всасывания лекарства;
- время достижения и уровень максимальной концентрации в крови;
- характер распределения в тканях и жидкостях организма;
- тип и скорость экскреции

## Терапевтическая эквивалентность дженериков

Препарат-дженерик по сравнению с оригиналом (по результатам клинических исследований) должен:

- содержать ту же активную субстанцию;
- обладать такой же эффективностью;
- быть таким же безопасным

# Программа клинических исследований



Исследования фармакокинетики, доклинической токсичности

изучение клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств исследуемого препарата у человека, включая процессы всасывания, распределения, изменения и выведения, с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения лекарственных средств и эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

# История возникновения законодательной базы клинических исследований



- Датой возникновения регуляторной базы можно считать 1937 г. Компания M. E. Massengill использовала в качестве растворителя для сульфаниламида (по сути, первый синтетический антисептик) диэтиленгликоль (ядовитый растворитель). Каких-либо клинических исследований не проводилось. **Препарат успел унести жизни 107 детей.** Власти США принять закон об обязательных исследованиях препаратов до их поступления в продажу в 1962 году.

**Thalidomide**



- Popular sleeping pill taken by pregnant women in Europe (1950's)
- FDA refused to approve sale in US
- Thousands of children were born with seal-like deformity
- Took 10 yrs to find connection

- Причина для разработки правил проведения КИ, стала трагедия с Талидомидом, произошедшая в конце 50-х – начале 60-х годов.

В ходе испытаний лекарства на животных (мыши), препарат показал себя исключительно с лучшей стороны и не показал никаких побочных эффектов, в том числе у потомства. При применении же препарата у беременных женщин в качестве средства против бессонницы и токсикоза привело к рождению **более 10 000 детей по всему миру с дефектами трубчатых костей и конечностей (выжили 50%)**. Созданы принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.), которыми правила проведения клинических исследований закреплены в виде законов.

**The TeGenero Incident**



- Новые правила проведения клинических исследований фазы 1 и выбора дозы

13 марта 2006 г здоровым добровольцам в рамках КИ фазы 1 был назначен препарат TGN1412 (анти-CD28 антитела, суперагонист). Дозирование проводилось всего 2 мин интервалом. У 4/6 ЗД развились синдром выброса цитокинов, полиорганная недостаточность, и некроз фаланг пальцев.

# 1 фаза клинических исследований – это «ворота» между научным исследованием и клиникой.

1. Риск от препарата и необходимых процедур должен быть минимальным.
2. Дизайн исследования, особенно первая (стартовая) доза препарата, должна обеспечивать минимальный риск для волонтера.
3. Участники 1-ой фазы - здоровые волонтеры (50-200 человек) обоего пола, но предпочтение отдается мужчинам.

Не могут принимать участие в 1-ой фазе клинических исследований:

- дети,
- женщины в период беременности и грудного вскармливания,
- сотрудники правоохранительных органов;
- лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы,
- лица, находящиеся под стражей в следственных изоляторах,
- военнослужащие, проходящих военную службу по призыву.

**I фаза** клинического исследования относится первоначальное введение человеку нового экспериментального лекарственного средства.

Главная цель исследований Фазы 1 - решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом и, если удастся, установить дозы, которые будут использоваться во время 2-й фазы испытаний.

В ходе 1-й фазы получают предварительные данные о безопасности препарата и дают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека. Обычно к **1-й фазе относятся все фармакокинетические исследования**. В ходе испытаний 1-й фазы исследуют:

1. Безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику одной дозы (в том числе определение максимально переносимой дозы).
2. Безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику множественных доз.
3. Биодоступность.
4. Пропорциональную фармакокинетику и фармакодинамику одной дозы и множественных доз при различных путях введения.
5. Метаболизм лекарственного средства и его взаимосвязь с массой тела.
6. Влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику.
7. Лекарственные взаимодействия.

# II фаза клинических исследований

оценка эффективности воздействия лекарственного средства в связи с конкретным показанием или показаниями у больных, страдающих от изучаемого заболевания или недомогания, а также для того, чтобы выявить обычные кратковременные побочные явления и риск, связанный с применением препарата. Исследования II этапа проводят под очень строгим контролем и наблюдением на относительно небольшой группе больных, которое составляет не более нескольких сотен человек - **обычно 100-200 пациентов** (исключение - “лекарства-сироты”).

2-я фаза делится на 2 части:

**Фаза 2а** - первый опыт применения у пациентов (100-300) с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарата. Иногда подобные исследования называют пилотными (pilot), так как полученные результаты обеспечивают планирование более обширных базовых исследований 2б- фазы.

В ходе 2а фазы необходимо убедиться в активности исследуемого вещества, оценить краткосрочную безопасность, установить популяцию пациентов, режим дозирования, выяснить зависимость эффекта от дозы .

**Фаза 2б.**

Более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является предполагаемым показанием к назначению лекарства.

Главная цель - доказать эффективность и безопасность нового препарата.

Результаты базовых исследований служат основой для планирования 3-й фазы и в значительной степени влияют на решение о регистрации препарата. Многие считают исследования 2-й фазы наиболее важным моментом в создании нового лекарства.

# III фаза клинического исследования

1. Их главная задача - получить дополнительные сведения по эффективности и безопасности различных форм препарата, которые необходимы для оценки общего соотношения пользы и риска данного лекарственного средства, а также для получения дополнительных сведений для составления медицинской маркировки.
2. Исследования обычно охватывают от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (в среднем 1000-3000).
3. При проведении этой фазы определяются оптимальные дозы и схемы введения, изучается характер наиболее частых нежелательных реакций, клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих состояний и т.п.
4. Условия исследований максимально приближены к нормальным условиям применения препарата. Такие исследования обычно проводятся с использованием двойного слепого контролируемого рандомизированного метода или параллельным исследованием с контролем и плацебо.

# Пострегистрационные клинические исследования

- Периодический отчет по безопасности
- Данные пострегистрационных клинических исследований
- Данные наблюдательных исследований

Изменения в разделах безопасности лекарственного препарата (изменение частоты нежелательных явлений, новые нежелательные явления, изменения в ограничении в разделах безопасности и т.д.)

Данные проспективных клинических исследований

Новые показания