

ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ

по курсу «Анализ и контроль качества лекарственных средств »

Краткий план курса (осенний семестр 2015/2016 уч.г.):

1. Основные понятия (ЛС, ЛФ, ЛВ, ВВ). Нормативная база. Создание ЛС. Регуляторные требования (гос. регистрация ЛС). Фармакопеи.
2. Лекарственные вещества (фармацевтические субстанции) – определение, характеристика, классификации. Методы анализа ЛВ (идентификация, требования по качеству, методы количественного определения).
3. Контроль качества ЛС. Общие принципы фармакопейного анализа ЛС.

ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ

по курсу «Анализ и контроль качества лекарственных средств »

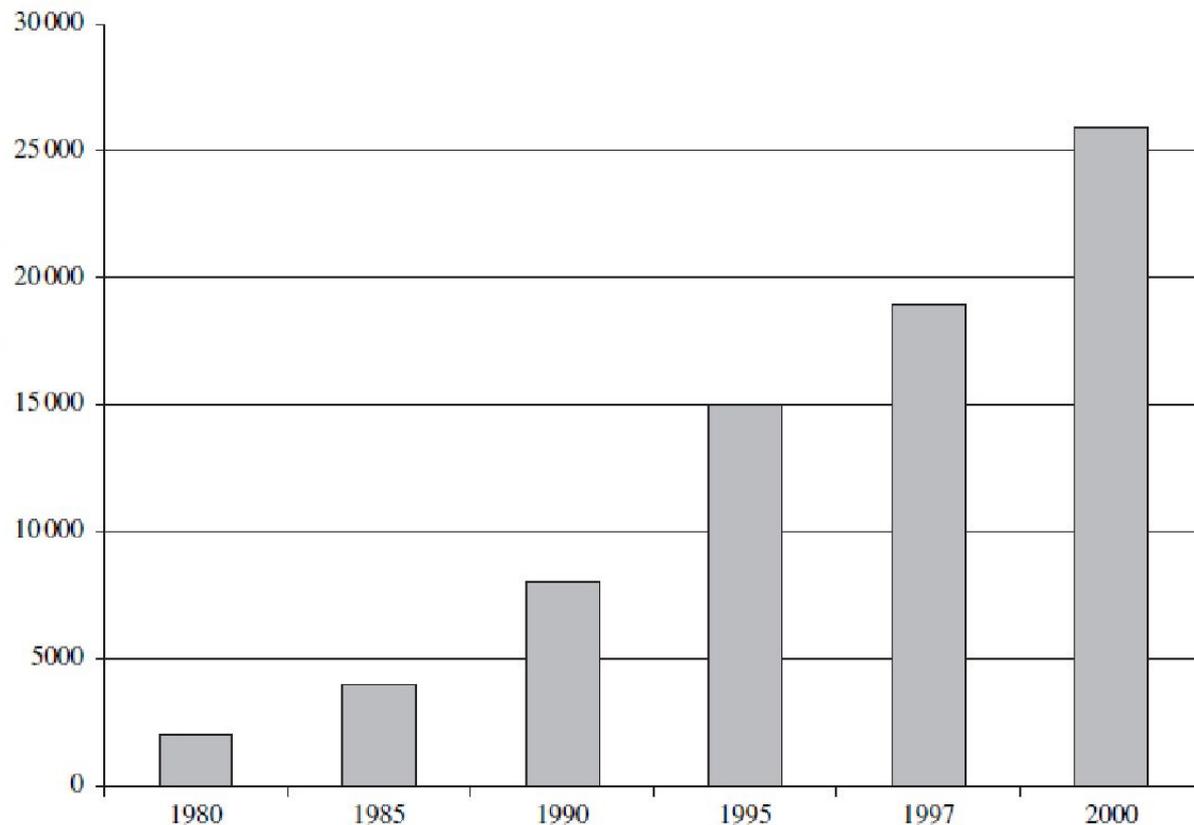
Краткий план курса (продолжение)

4. Методы аналитической химии, применяемые в анализе ЛС. Химические методы анализа. Спектральные методы анализа. Электрохимические методы анализа. Хроматографические методы. Масс-спектрометрия.
5. Валидация аналитических методик. Статистический анализ результатов химического эксперимента.
6. Основные этапы создания оригинального лекарственного средства. Методы разработки нового фармакологически активного химического соединения.
7. Испытания ЛС (доклинические, клинические). Стандарты «Надлежащие практики» (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).

Цель курса:

- получение новых и систематизация полученных ранее знаний применительно к стандартизации, методам анализа и испытаниям лекарственных средств.
- Задачи – освоение принципов контроля качества ЛС, ЛВ, ознакомление с методами анализа, систематизация знаний.

Затраты на разработку ЛС (млн. долл. США)



ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ

по курсу «Анализ и контроль качества лекарственных средств»



Лекарственное средство – вещество или комбинация нескольких веществ *природного, синтетического или биотехнологического* происхождения, обладающие *фармакологической активностью* и в определенной *лекарственной форме* применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или наружного применения.



Лекарственное средство (ЛС):

- Состоит из **лекарственного вещества** (фарм. субстанции) и **вспомогательных веществ**, специфичных для каждой лекарственной формы, а также из **первичной, вторичной упаковки (контейнера)**, **листка-вкладыша (инструкции)**. Имеет четко установленный **срок годности**.



Лекарственное вещество (фармацевтическая субстанция)

- вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие *фармакологической активностью*, используемые для промышленного производства или аптечного изготовления лекарственных средств.
- Фармакологическая активность – способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.
 - Фармакологическое средство (клинический образец) - это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющиеся объектом клинических испытаний.



Классификации лекарственных веществ

- 1. По происхождению:
- 1.1. **Природные**
- 1.2. **Полусинтетические**
- 1.3. **Синтетические**
- 1.4. **Биотехнологические**
- (произведенные с применением технологий рекомбинантной ДНК; иммунобиологические препараты; препараты, произведенные методом контролируемой экспрессии генов; методом гибридов и моноклональных антител; генотерапевтические и соматотерапевтические препараты генно-инженерной модификации).

Классификации лекарственных средств

- **Анатомо-Терапевтичеcко-Химическая (АТХ);**
- Уровни классификации:
- I – основные анатомические группы (14 групп);
- II – основная терапевтическая группа;
- III – терапевтическая/фармакологическая подгруппа;
- IV – фармакологическая/химическая подгруппа;
- V – химическая подгруппа.
- **По клинико-фармакологическим группам;**
- **По химической структуре лекарственного вещества (веществ), входящих в состав ЛС.**

Пример классификации АТХ

А ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ	
A01	Стоматологические препараты
	A01A Стоматологические препараты
	A01AA Препараты для профилактики кариеса (натрия фторид)
	A01AB Противомикробные препараты для местного применения при заболеваниях полости рта (хлоргексидин, миконазол)
	A01AD Прочие препараты для местного применения при заболеваниях полости рта (препараты шалфея)
A02	Препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности
	A02A Антациды
	A02AA Соединения магния (магния карбонат, магния оксид)
	A02AB Соединения алюминия (алюминия фосфат)
	A02B Противоязвенные средства и препараты, применяемые при гастроэзофагеальном рефлюксе
	A02BA Блокаторы гистаминовых H ₂ -рецепторов (циметидин (производные имидазола), ранитидин (производные фурана), фамотидин, низатидин (оба - производные тиазола))

Анатомо-Терапевтиче- Химическая (пример)

1. анатомический орган / система

N **NERVOUS SYSTEM**

2. основное терапевтическое назначен

N02 **ANALGESICS**

N02A **OPIOIDS**

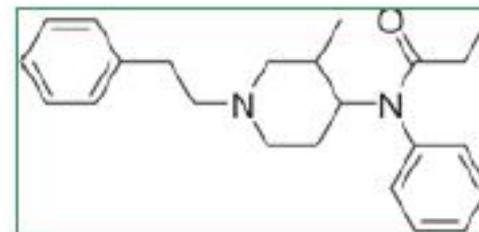
N02AB **Phenylpiperidine derivatives**

3. фармакологический класс
(механизм действия)

4. фармакологический подкласс
(часто химический класс)

5. конкретное ЛС

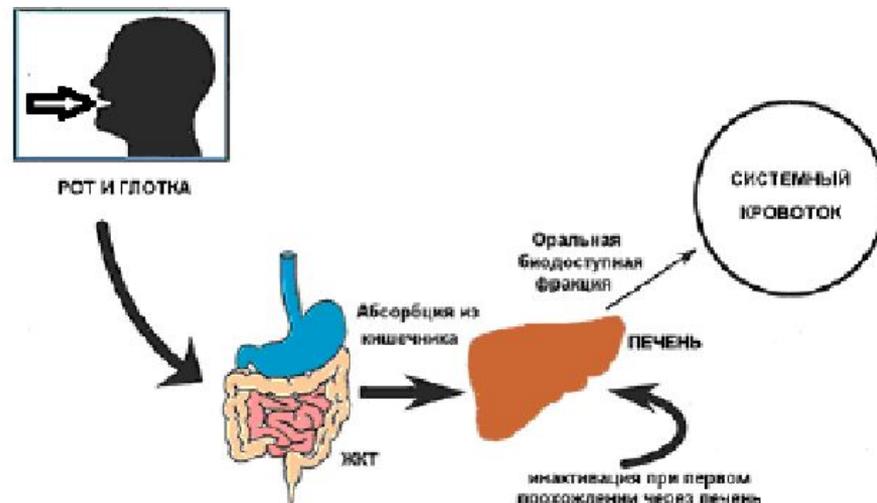
ATC code	Name	DDD	U
N02AB03	fentanyl	1.2	mg
		0.6	mg
		0.6	mg



По способу применения

Энтеральные (через пищеварительный тракт)

- пероральный (через рот)
- жидкие (растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои и отвары, слизи), твердые (порошки, таблетки, драже, микродраже, гранулы, кондитерские лекарственные формы) и мягкие (пилюли, капсулы)
- ректальный (через прямую кишку)
- жидкие лекарственные формы (клизмы), мягкие (свечи)

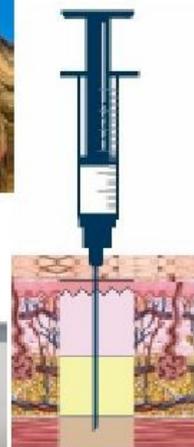


Парентеральный (минуя пищеварительный тракт)

- перкутанный (через кожу)
- мази, пасты, линименты, пластыри, горчичники, порошки (присыпки)
- сублингвальный (под язык)
- таблетки, драже, кондитерские формы
- ингаляционный (через дыхательные пути)
- инъекционный
- на слизистые оболочки
- капли, примочки, мази, порошки (вдувания), глазные карандаши, свечи, растворы



i.foto.vor.ru/2009/04/04



Лекарственная форма -

- придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.
- Классификации:
- 1. По агрегатному состоянию (твердые, жидкие, мягкие, газообразные).
- 2. По дозированию (дозированные, недозированные).
- 3. По путям введения и способу применения (для наружного, внутреннего применения (энтеральные, парэнтеральные), для инъекций(парэнтеральные)).
- 4. По физико-химическим свойствам (дисперсологическая).



Классификация лекарственных форм (дисперсологическая)

- 1. Системы без дисперсионной среды (грубодисперсные – сборы, мелкодисперсные – порошки, в т.ч. порошки во флаконах для инъекций)
- 2. Системы с жидкой дисперсионной средой (истинные растворы (инъекционные растворы), растворы ВМС, коллоидные растворы, эмульсии, суспензии, настойки).

Классификация лекарственных форм (дисперсологическая)

- 3. ЛС с пластично-упруго-вязкой дисперсионной средой (мази, пасты, кремы, гели, суппозитории).
- 4. ЛС с твердой дисперсионной средой (аэрозоли, капсулы, гранулы, pellets, спансулы, каплеты, таблетки, гранулы, драже).

Определения

- Лекарственное растительное сырье – используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств цельные лекарственные растения или части лекарственных растений, на которые имеются соответствующие фармакопейные статьи.



Вспомогательное вещество –

- это вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственного средства для придания ему определенной лекарственной формы.



Классификация вспомогательных веществ

- 1. Растворители (водные, неводные (летучие, нелетучие), смешанные).
- 2. Наполнители (органические природные, неорганические, полусинтетические)
- 3. ВМС для пролонгирования действия (природные, полусинтетические, синтетические).

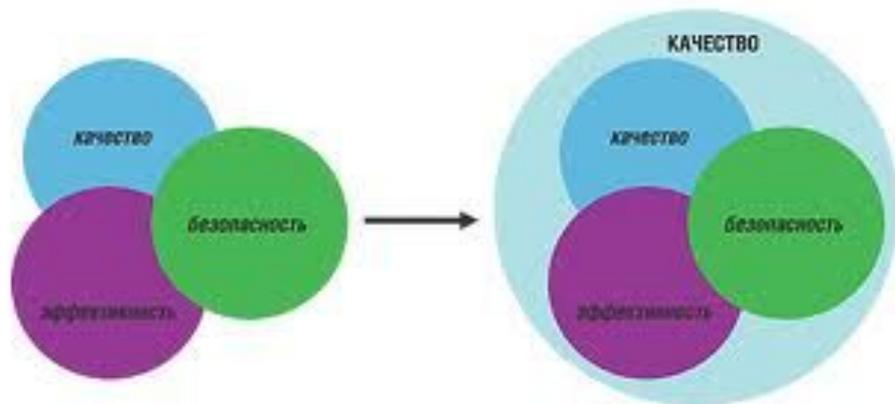
Классификация вспомогательных веществ (продолжение)

- 4. Стабилизаторы (дисперсных систем (ПАВ, солюбилизаторы), химических процессов -антиоксиданты, кислотно-основные корректоры, комплексоны, осушители).
- 5. Антимикробные консерванты.
- 6. Корректирующие вещества (корректоры вкуса, запаха).
- 7. Красители.

Основные требования к ЛС

Качество + эффективность + безопасность

- Качество (фармацевтическое) – соответствие ЛС требованиям утвержденных нормативных документов по контролю качества.
- эффективность – характеристика степени положительного влияния ЛС на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания.
- безопасность – положительная характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека.



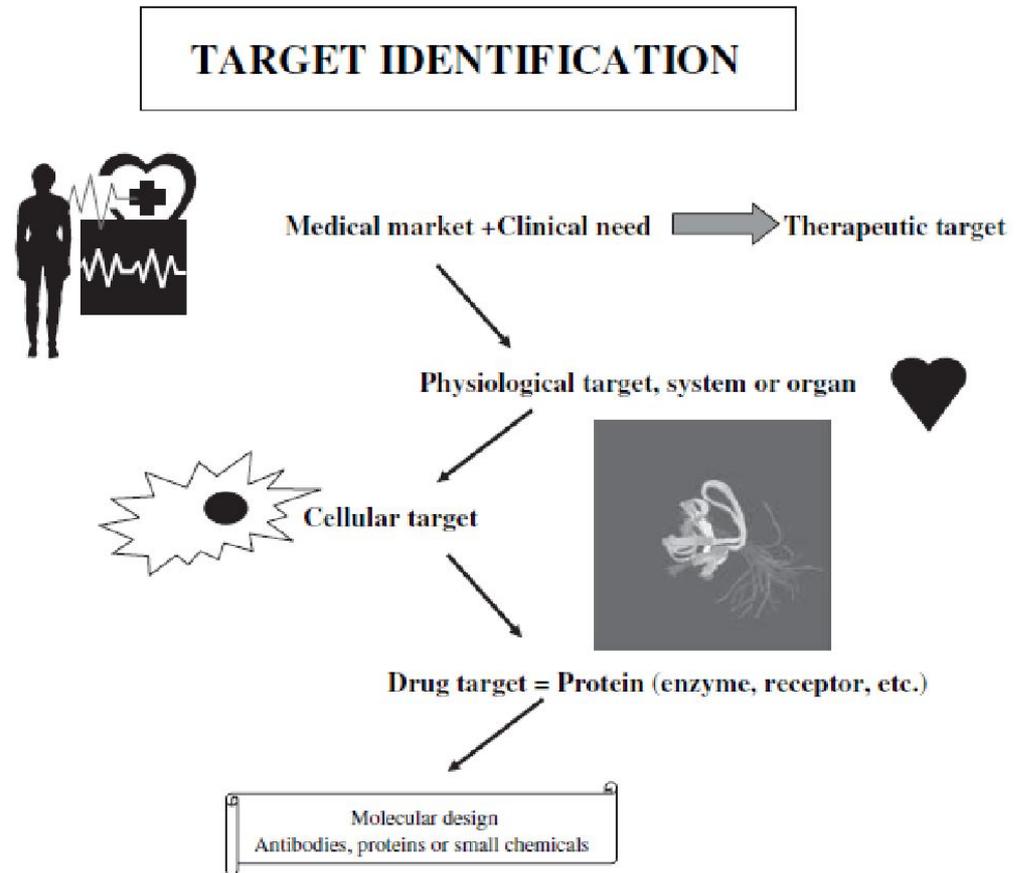
Разработка ЛС



- Имеется 10^{180} возможных биологически активных веществ,
- 10^{18} вероятных лекарственных препаратов,
- 10^7 известных соединений,
- 10^6 коммерчески доступных соединений,
- 10^6 соединений в базах данных фирм,
- 10^4 соединений в базах данных по лекарствам,
- 10^3 коммерческих лекарств
- и 10^2 коммерчески выгодных лекарств.

Современный путь создания ЛС

- **Идентификация мишени (заболевание)**
- Потребности клиники, оценка врача
- Терапевтическая мишень
- Физиологическая мишень (система или орган)
- Молекулярная мишень (белок – рецептор, фермент и др.)
- Структура молекулярной мишени
- **Оригинальное ЛС** - ЛС, которое отличается от всех ранее зарегистрированных ЛС фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.



Разработка оригинального ЛС

FDA 2007

5,5 лет
19%

Разработка концепции
исследования, получение
активных веществ

1 год
10%

Доклинические
исследования

6 лет
68%

Клинические
исследования

фаза I

фаза II

фаза III

1,5 года
3%

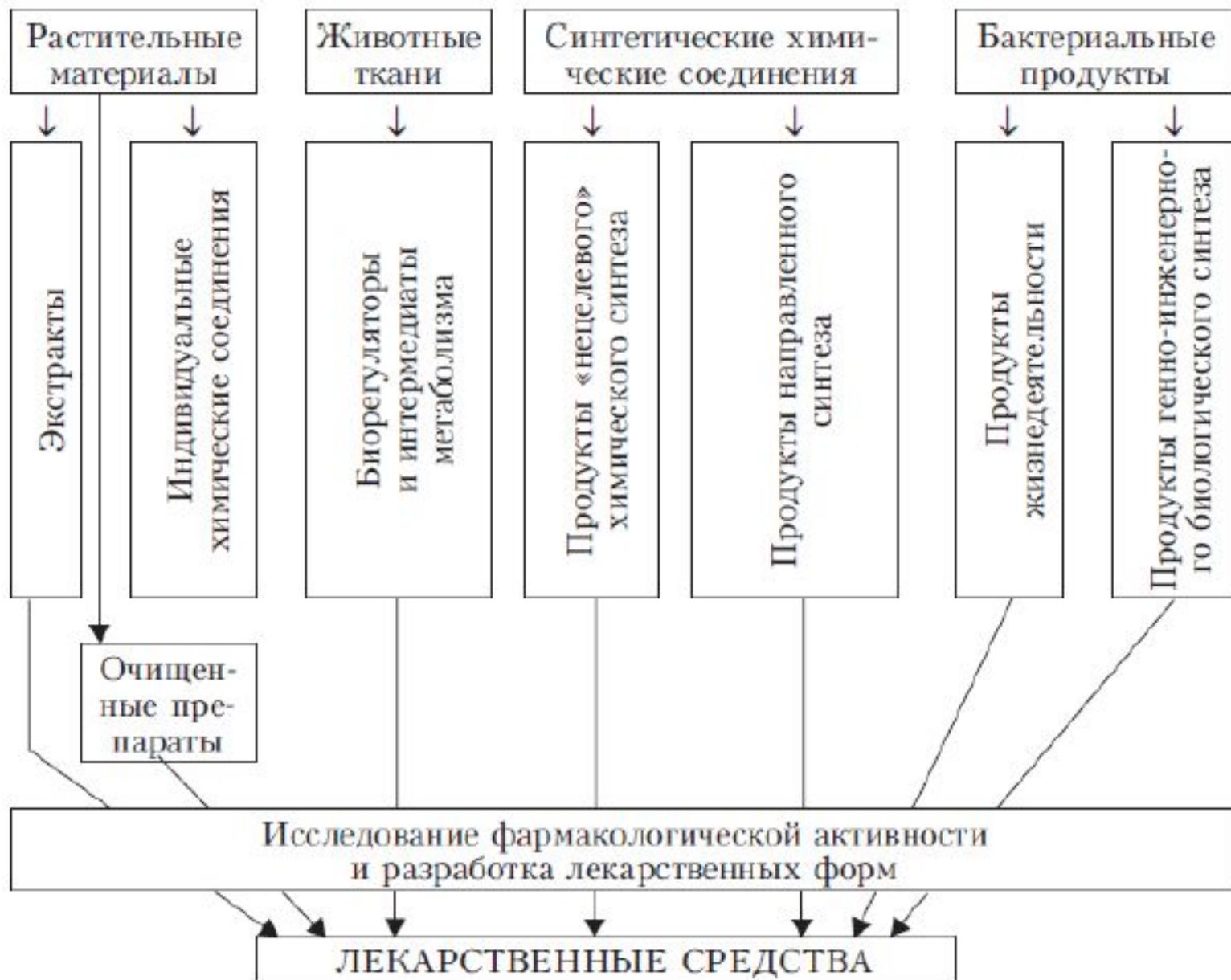
Регистрация, начало
производства, запуск
на рынок и реализация

фаза IV

Путь к созданию ЛС

- Только у 1 из ~10.000 исследованных химических соединений удастся обнаружить сопоставимые профили эффективности/безопасности.
- Процесс разработки и продвижения препарата на рынок требует затрат 2.000 человеко-часов и продолжается 12-15 лет.
- Если учесть, что патентование лекарства происходит после завершения доклинических испытаний (через 2 года), то на монопольное обращение на фарм. рынке остается 3-5 лет.
- Из 10 зарегистрированных инновационных лекарств только 1 приносит сверхприбыль, 8 – окупают затраты на производство и 1 – является убыточным.
- Затраты на разработку 1 инновационного (оригинального) ЛС составляют от 1 до 10 млрд. долл. США.

Источники получения ЛС



Основные этапы создания ЛС

- Этап 1. Поиск молекул-кандидатов:
- Источники:
- 1. Химический синтез (фармакологический скрининг, комбинаторная химия),
- 2. Направленный синтез (молекулярное конструирование),
- 3. Воспроизведение биогенных веществ и/или метаболитов,
- 4. Целенаправленная модификация молекул с уже известной активностью,
- 5. Случайность («серендипи»),
- 6. Изучение и выделение низкомолекулярных БАВ (монокомпоненты или смеси) из растительного, животного сырья, минеральных источников,
- 7. Микробиологический синтез,
- 8. Модификация биомолекул (средства для генной терапии, моноклональные антитела).



Этапы создания нового ЛС

1. Создание проекта
•отбор структур с
возможной фарм.
активностью



2. Синтез соединений
•отбраковываются
нестабильные,
трудносинтезируемые,
дорогие субстанции



3. Фармакологический
скрининг, доклинические
испытания
•отбраковываются
вещества с низкой
биоактивностью или
токсичные



4. Клинические испытания
•выявление побочных
эффектов, разработка
схемы приема ЛС



6. Разработка
нормативной
документации
•способы контроля
качества ЛС



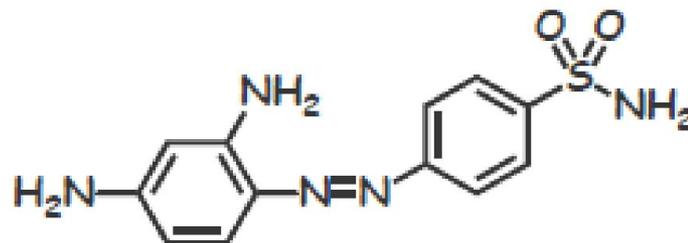
5. Разработка
технологии
производства
•создание удобной ЛФ

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

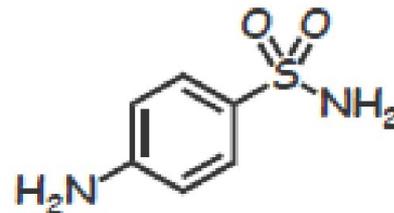
- Метод поиска веществ с определенным типом фармакологической активности среди множества химических соединений, синтезированных химиками по специальному заказу.
- Впервые фармакологический скрининг применил немецкий ученый Домагк, который работал в химическом концерне IG-FI и проводил поиск антимикробных средств среди сульфаниловых красителей. У одного из этих красителей – красного стрептоцида - было обнаружено противомикробное действие. Так были открыты сульфаниламидные средства.



Герхард Домагк
(1895 - 1964)

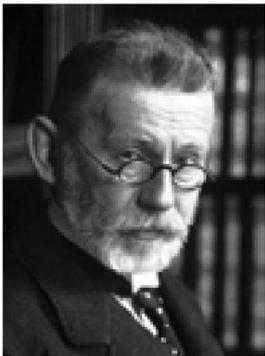


Пронтозил

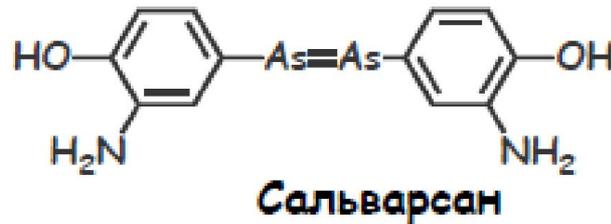


Химический синтез

- *Пауль Эрлих*, при поиске противосифилитических средств изучил около 1000 органических соединений мышьяка и висмута и только 606-й препарат – сальварсан, оказался достаточно эффективным.
- В настоящее время, для проведения скрининга необходимо синтезировать не менее 10.000 исходных соединений, чтобы с большей долей уверенности полагать, что среди них имеется одно (!) потенциально эффективное лекарственное средство.



Пауль Эрлих
(1851 - 1916)



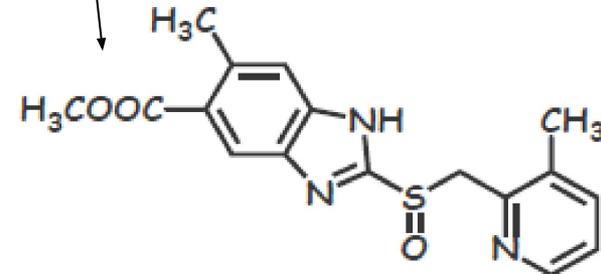
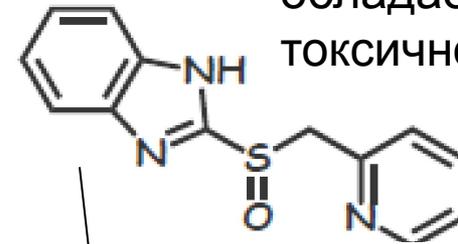
КРАТКАЯ СХЕМА СОЗДАНИЯ НОВОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Поиск соединения-лидера

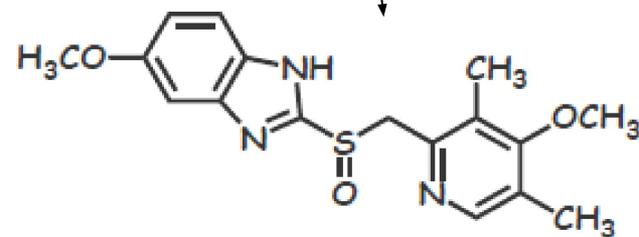
Оптимизация
соединения-лидера

Улучшение
фармакокинетических
и фармацевтических свойств

Тимопразол -
обладает хронической
ТОКСИЧНОСТЬЮ



Пикопразол - уменьшение
хронической токсичности



Омепразол - лекарственное
вещество

Понятие «соединение-лидер»

- **Соединение-лидер** – вещество, которое представляет собой особый интерес в плане его дальнейшего продвижения как возможного кандидата в ЛС.
- **«Правило пяти» (Правило Липински)**

$$M < 500$$

$$\lg P < 5$$

$$H(\delta+) < 5$$

$$O + N < 10$$



1997

Christopher A. Lipinski
Pfizer Inc., USA

Примеры характеристик ЛВ

Вещество	IgP	ОН + NH	M	N + O
Ацикловир	-0,09	4	225,21	8
Каптоприл	0,64	1	217,29	4
Циметидин	0,82	3	252,34	6
Диазепам	3,36	0	284,75	3
Дексаметазон	1,85	3	392,47	5
Диклофенак	3,99	2	296,15	3
Пироксикам	0,00	2	331,35	7
Эритромицин	-0,14	5	733,95	14
Циклоспорин	-0,32	5	1202,64	23

Современная стратегия поиска соединения-лидера

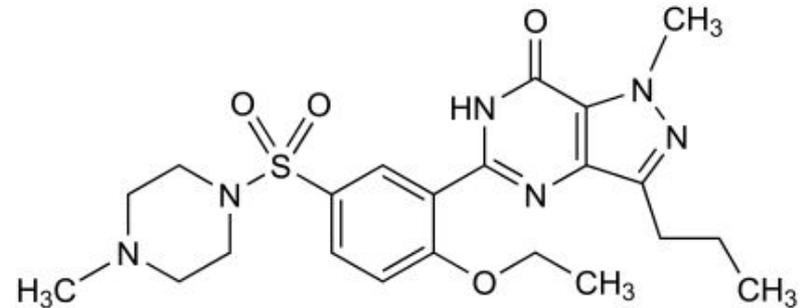
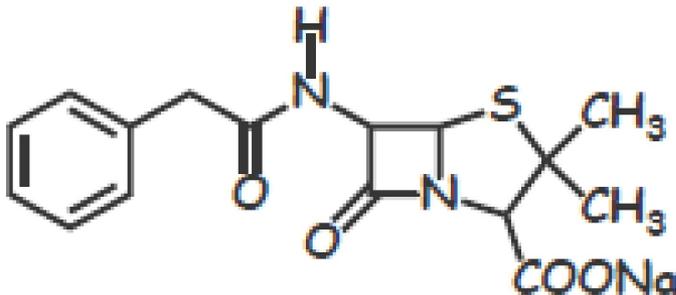
ПОИСК СОЕДИНЕНИЯ-ЛИДЕРА

ЭМПИРИЧЕСКИЙ

- **Случайные открытия**
- Природные соединения
- Биохимические процессы
- Побочное действие ЛС
- Классический скрининг

РАЦИОНАЛЬНЫЙ (ЭВОЛЮЦИОННЫЙ)

- Комбинаторный синтез и HTS
- Компьютерное моделирование, докинг
- Пептидомиметики
- Создание клонов («me-too»)
- Энантиомеры
- Генные технологии



Комбинаторная химия

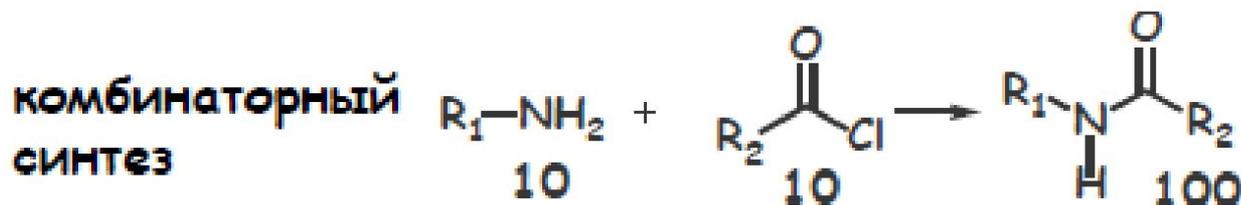
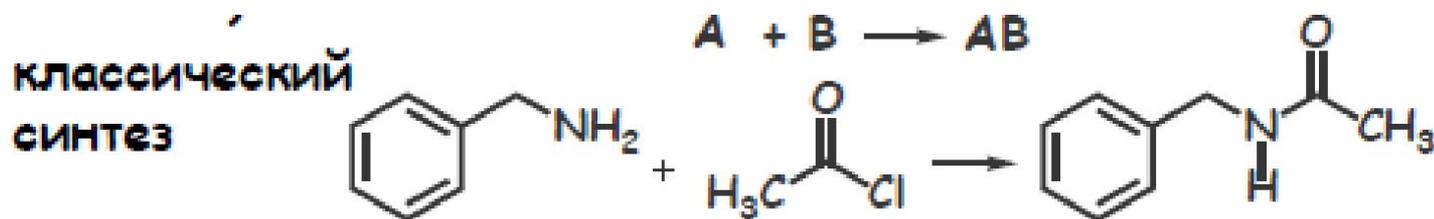
- метод поиска БАВ при помощи комплекса компьютерных программ для предсказаний «состав-структура-свойство» (QSAR), массового синтеза биологически активных веществ с различными заместителями, и массового скрининга полученных соединений.

Способ быстрого параллельного синтеза многих веществ с последующим скринингом их фармакологической активности.



Комбинаторный синтез

- Комбинаторный синтез – применение комбинаторных процессов для получения наборов соединений из большого числа однотипных реагентов («строительных блоков»).



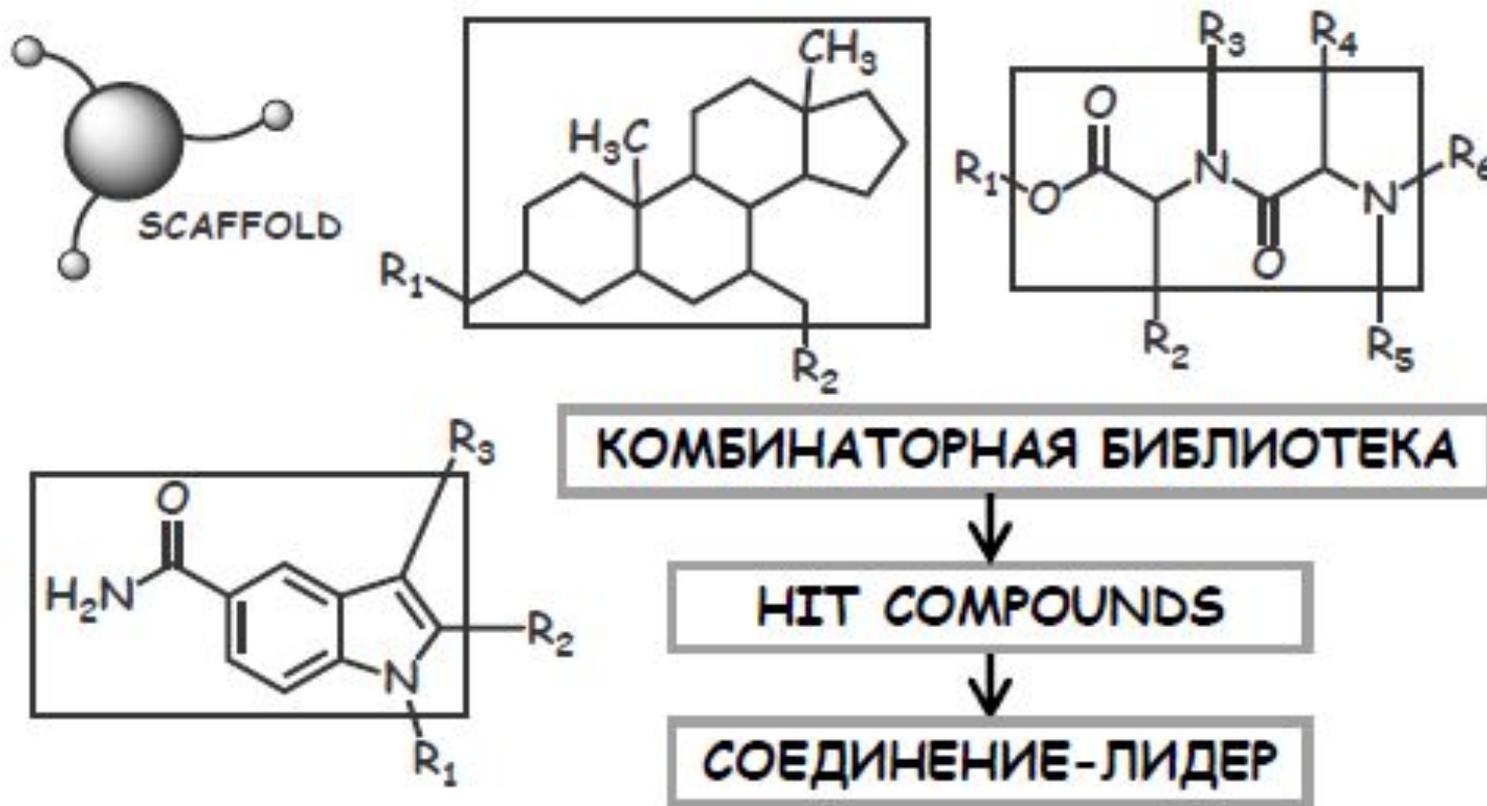
building blocks

Трёхстадийный комбинаторный синтез: $10 \times 10 \times 10 = 1000$

комбинаторная библиотека

Работа с комбинаторной библиотекой

Scaffold (остов, подпорка, центроид) - центральная часть молекулы, общая для всех членов библиотеки.



Хит - компонент библиотеки, активность которого превосходит предопределённый статистически значимый порог.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ

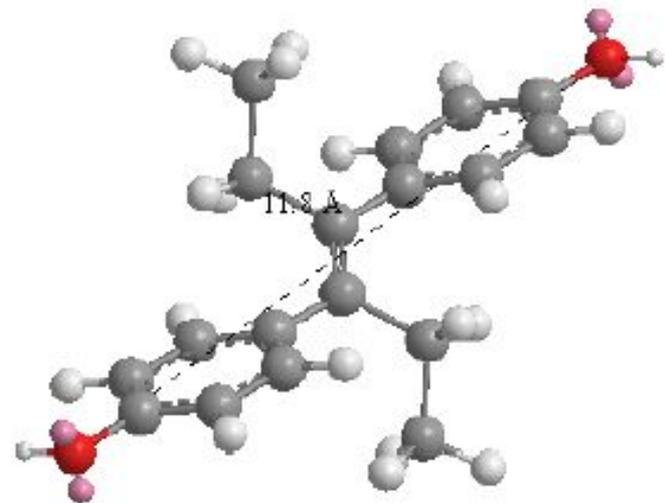
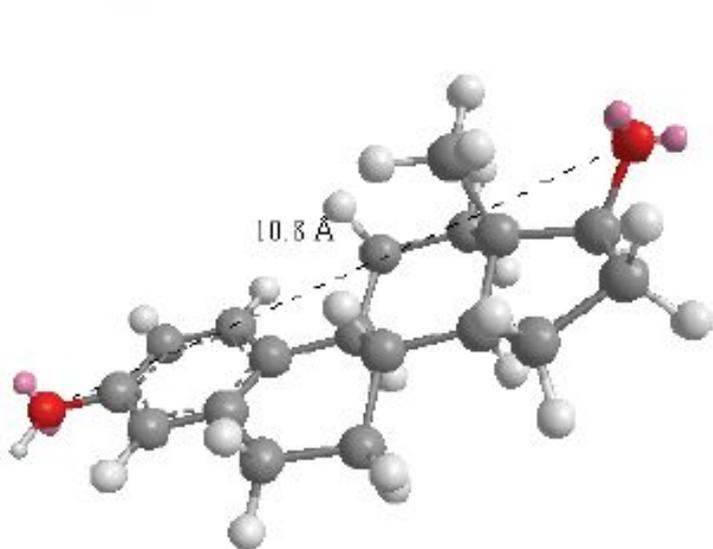
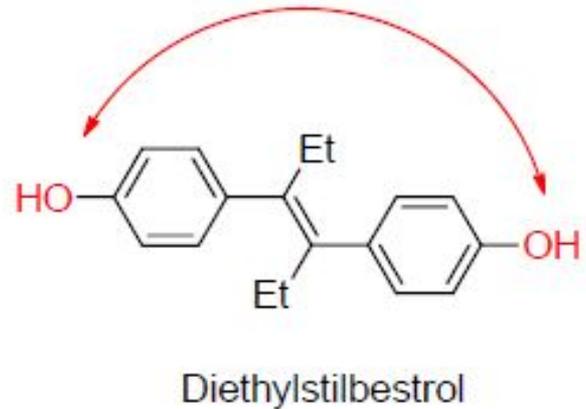
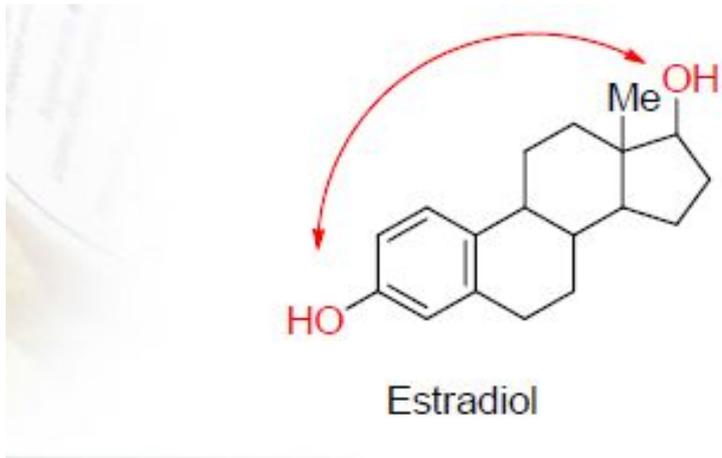
- **Высокопроизводительный скрининг** (high throughput screening) – флуоресцентная и хемилюминесцентная идентификация активных соединений на плате, содержащей 96 ячеек емкостью 0,1 мл.
- **Скрининг на грануле** - взаимодействие с мишенями, мечеными ферментами, флуоресцирующей меткой, радионуклидами или хромофорами. Положительная реакция регистрируется по флуоресценции или изменению окраски. Активные гранулы могут быть отсортированы с последующим установлением строения активного соединения.

Молекулярное конструирование лекарств

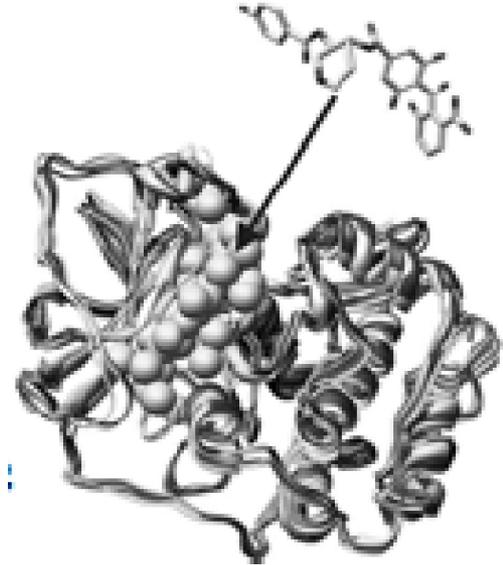
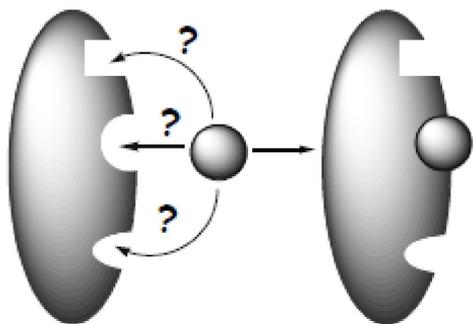
- Создание методов сканирующей томографии и рентгеноструктурного анализа, развитие IT и программного обеспечения позволили получать трехмерные изображения активных центров рецепторов и ферментов и подбирать к ним молекулы, конфигурация которых точно соответствует их форме. Исследователь *in silico* сразу создает несколько молекулярных структур, идеально подходящих к биологическому субстрату (рецептору, ферменту, вирусу и т.д.). Однако, метод все равно затратный.
- Методом молекулярного конструирования, например, были получены *ингибиторы нейраминидазы* – новая группа противовирусных препаратов.



Молекулярное моделирование (пример)



Понятие «докинг»



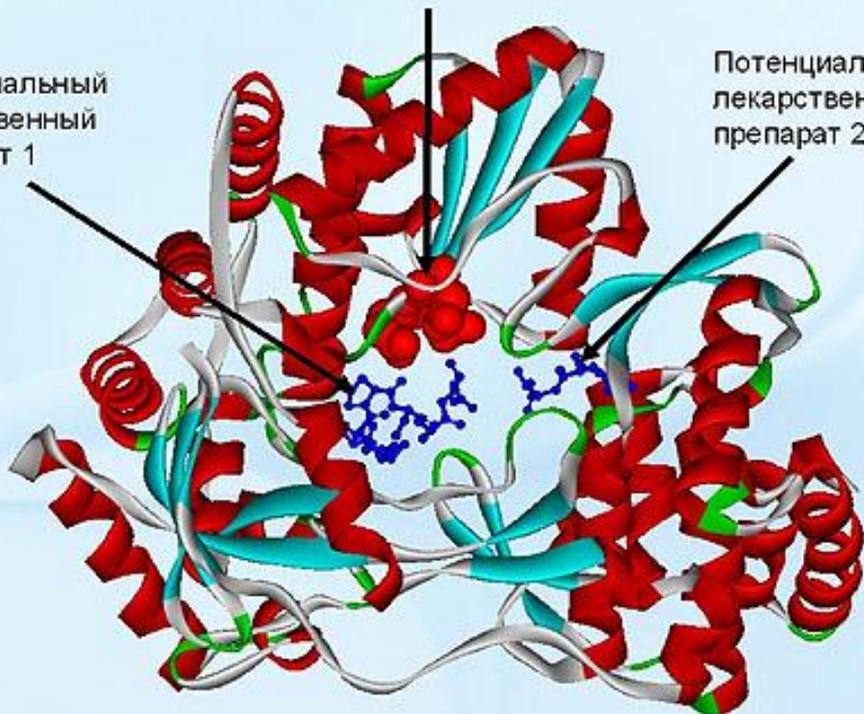
- **Молекулярный докинг (docking)** – процесс «подстыковки» лиганда в лиганд-связывающий центр рецептора с целью поиска наиболее выгодных положений и ориентаций лигандов в ЛСЦ и выявления факторов, изменение которых может привести к улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия.
- Основная цель докинга - построение модели структуры комплекса молекулы лиганда (биологически активного вещества) и молекулы рецептора (биомишени).



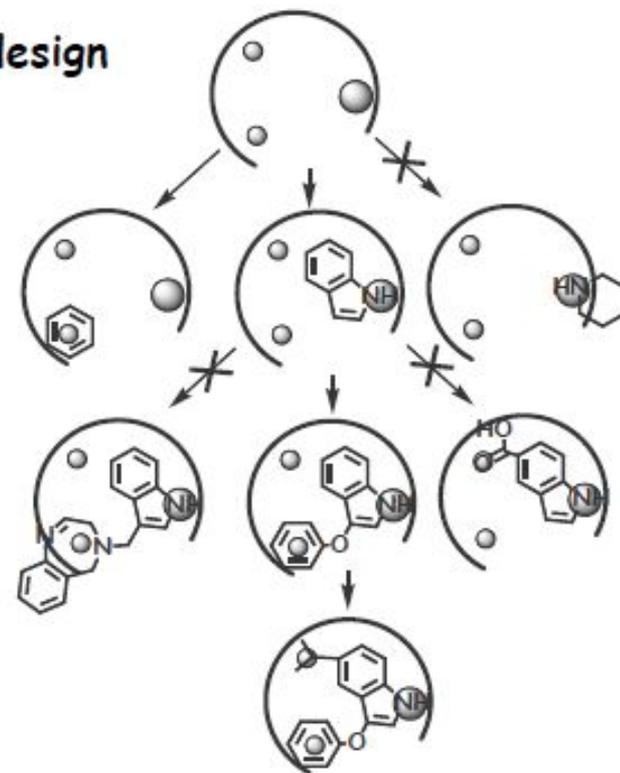
Активный сайт белка NS5B вируса гепатита С

Потенциальный
лекарственный
препарат 1

Потенциальный
лекарственный
препарат 2



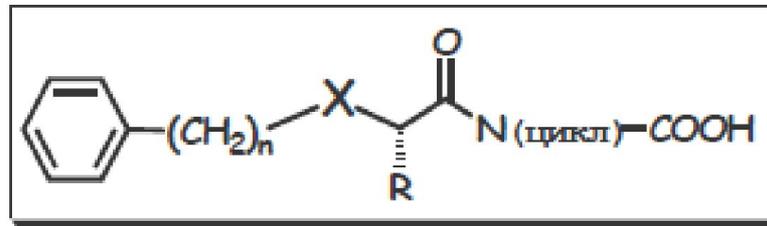
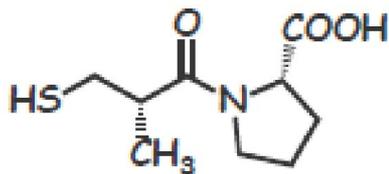
De novo design



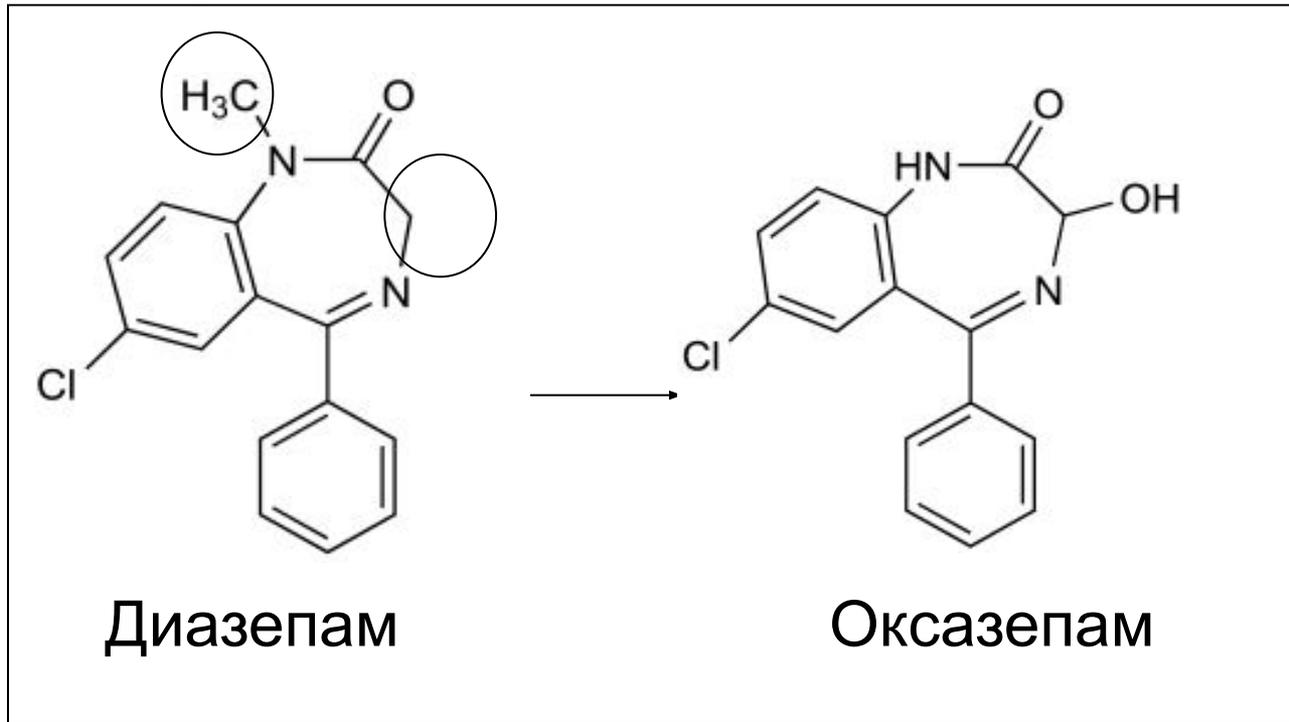
Воспроизведение биогенных веществ и/или метаболитов

- Таким образом были получены медиаторные средства – **адреналин, норадреналин, простагландины;** средства с активностью гормонов гипофиза (**окситоцин, вазопрессин**), щитовидной железы, надпочечников.

Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pr

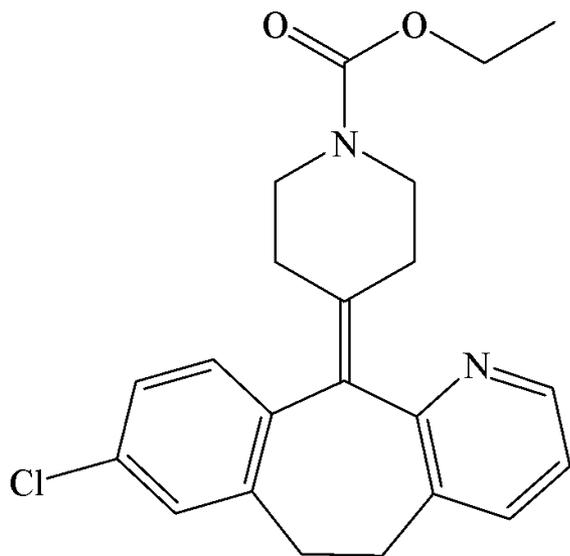


Воспроизведение биогенных веществ и/или метаболитов

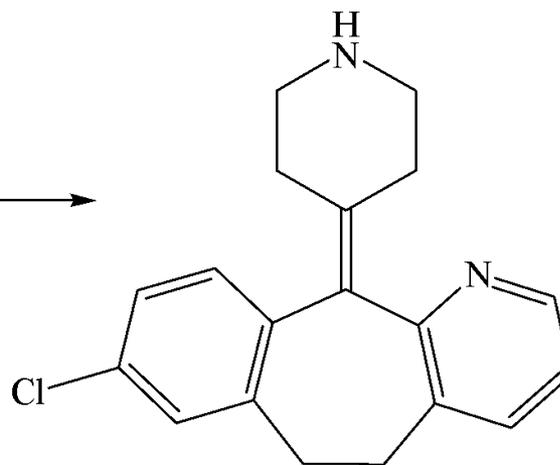


- При изучении метаболизма транквилизатора производного бензодиазепина – **диазепам** - было установлено, что в печени из него образуется вещество с транквилизирующей активностью – оксазепам. В настоящее время **оксазепам** синтезируется и выпускается как отдельное лекарственное средство.

Воспроизведение биогенных веществ и/или метаболитов



Лоратадин

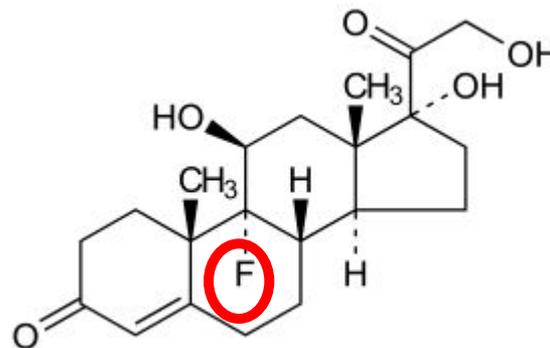
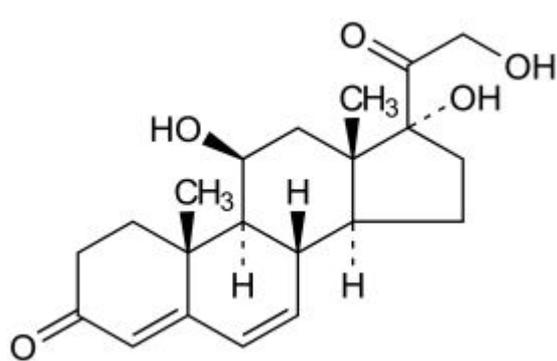


Дезлоратадин

- Аналогично – антиаллергическое ЛС – дезлоратадин – был создан на основе изучения метаболизма лоратадина.

Целенаправленная модификация молекул с уже известной активностью

- было установлено, что введение атомов фтора в молекулы лекарств, как правило повышает их активность. Путем фторирования кортизола были созданы мощные глюкокортикоидные препараты, при фторировании хинолонов были получены наиболее активные противомикробные средства – фторхинолоны.



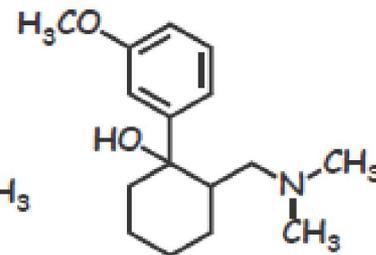
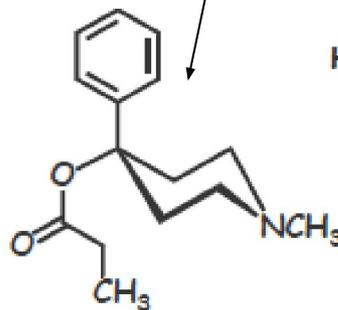
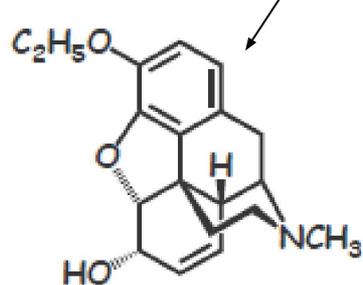
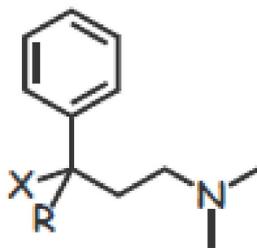
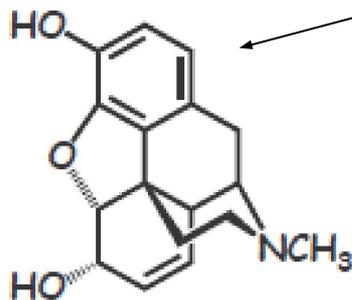
Случайные находки («серендипи»)

- Метод получил свое название по сказке Горация Уолпола «Три принцессы Серендипи». Эти сестры часто совершали удачные открытия и находили решения проблем сами специально не желая того.
- Примером «серендипитного» получения лекарства является создание **пенициллина**, которое произошло во многом благодаря тому, что А. Fleming случайно обратил внимание на то, что в заплесневелой чашке, забытой в термостате, погибли микроорганизмы.
- Иногда случайные открытия совершаются в результате ошибки. Так например, ошибочно полагая, что противосудорожное действие фенитоина связано с тем, что он является антагонистом фолиевой кислоты, сотрудники концерна Глахо синтезировали ламотриджин – новое противосудорожное средство. Однако, оказалось что, во-первых, действие фенитоина не связано с фолиевой кислотой, а во-вторых, сам ламотриджин не вмешивается в обмен фолатов.



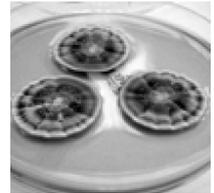
Природные источники

- **Компоненты растительного сырья.** Многие растения содержат вещества, обладающие полезными фармакологическими свойствами, причем до настоящего времени продолжается открытие все новых и новых соединений. Широко известными примерами лекарственных средств, полученных из лекарственного растительного сырья являются морфин, выделенный из опийного мака (*Papaver somniferum*), атропин, полученный из красавки (*Atropa belladonna*), сердечные гликозиды и др.



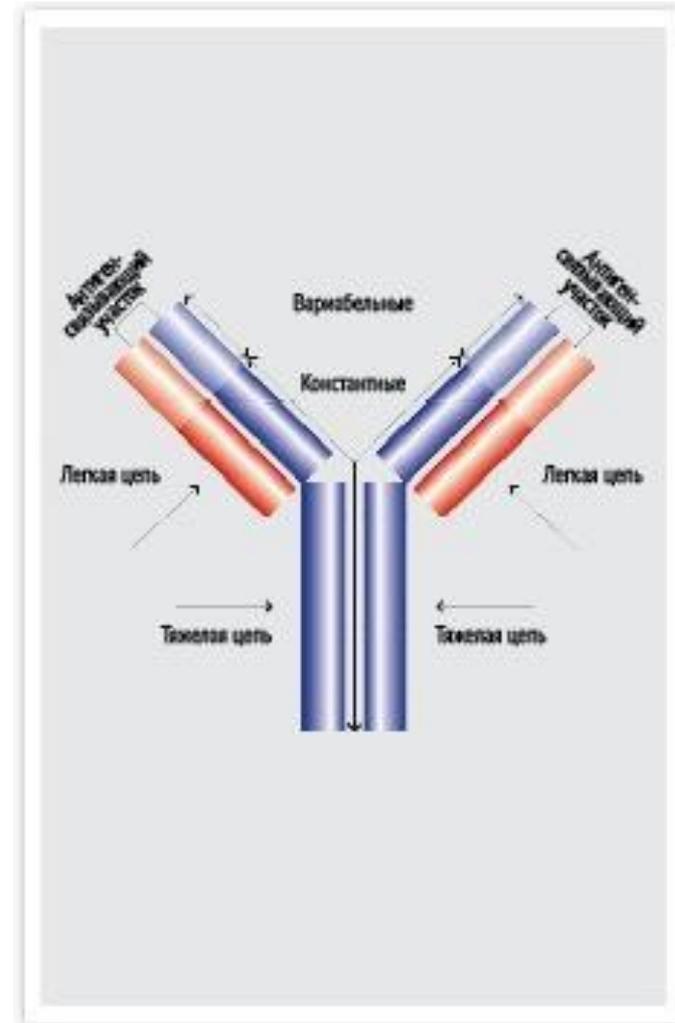
Природные источники

- **Ткани животных.** Из тканей животных получали некоторые гормональные препараты – инсулин из тканей поджелудочной железы свиней, эстрогены из мочи жеребцов, фолликулостимулирующий гормон из мочи женщин.
- **Продукты жизнедеятельности микроорганизмов.** Ряд антибиотиков, средства для лечения атеросклероза из группы статинов получают из культуральной жидкости различных грибков и бактерий.
- **Минеральное сырье.** Из попутных продуктов нефтеперегонки получают вазелин, используемый в качестве мазевой основы



Модификация биомолекул

- Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело



Основные этапы создания ЛС

- Испытания (изучение эффективности и безопасности)
- **Этап 2. Доклинические испытания**
- Исследование *in vitro* (культуры клеток, связывание с рецептором и т.д.) и создание лекарственной субстанции (эффективность);
- Исследования на животных *in vivo* (не менее чем на 2 видах, один из которых – не грызуны).
- Фармакологический профиль лекарства (механизм действия, фармакологические эффекты и их селективность);
- Безопасность:
 - Острая и хроническая токсичность лекарства (LD_{50});
 - Тератогенное действие (ненаследуемые дефекты в потомстве);
 - Мутагенное действие (наследуемые дефекты в потомстве);
 - Канцерогенное действие (опухолевая трансформация клетки).



Основные этапы создания ЛС

- **Этап 3.** Создание ЛС – установление путей синтеза (получения) ЛВ, исследование ЛВ (свойства, качество, стабильность), выбор лекарственной формы, выбор и оптимизация состава вспомогательных веществ, технологии получения ЛС, установление показателей качества ЛС, изучение стабильности.
- Создается нормативный документ по контролю качества ЛВ и ЛС (фармакопейная статья).



Основные этапы создания ЛС

- Этап 4. Клинические испытания (изучение эффективности и безопасности)
- ФАЗА I. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВЕЩЕСТВО БЕЗОПАСНЫМ? Исследуют фармакокинетику и зависимость эффекта лекарства от его дозы на небольшом числе (20-50 человек) здоровых добровольцев.
- ФАЗА II. ОКАЗЫВАЕТ ЛИ ВЕЩЕСТВО ДЕЙСТВИЕ В ОРГАНИЗМЕ ПАЦИЕНТА? Выполняют на ограниченном числе пациентов (100-300 человек). Определяют переносимость терапевтических доз больным человеком и ожидаемые нежелательные эффекты.
- ФАЗА III. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВЕЩЕСТВО ЭФФЕКТИВНЫМ? Выполняют на большом числе пациентов (не менее 250-5000 человек). Определяют степень выраженности эффекта, уточняют нежелательные эффекты.

Этапы испытаний



Международное непатентованное название (МНН)

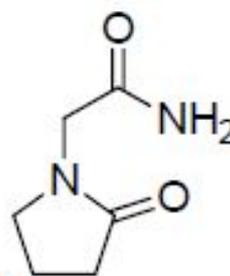
- Каждое лекарственное вещество имеет МНН (введено с 1950 г.) - Международное непатентованное наименование (МНН) / International Nonproprietary Names (INN)/
- - присваивается ВОЗ (на английском, латинском, французском, испанском, арабском, китайском и русском языках);
 - является уникальным, всемирно узнаваемым;
 - является всеобщим достоянием.
- На 2010 г. – существует около 9000 наименований МНН.

МНН:

- присваивается ВОЗ
- четко
- содержит «общие основы»
- уникально
- общепризнанно

Нельзя присвоить МНН:

- смеси веществ
- растительным и гомеопатическим ЛС
- ЛС с долгой историей, с привычными названиями
- солям, эфирам и др. производным (только активной части)



Piracetam

Луцетам®

Мемотропил®

Ноотобрил®

Ноотропил®

Нооцетам®

не путайте с:

торговым названием (присваивается производителем),

национальным непатентованным наименованием (присваиваются национальными номенклатурными комитетами)

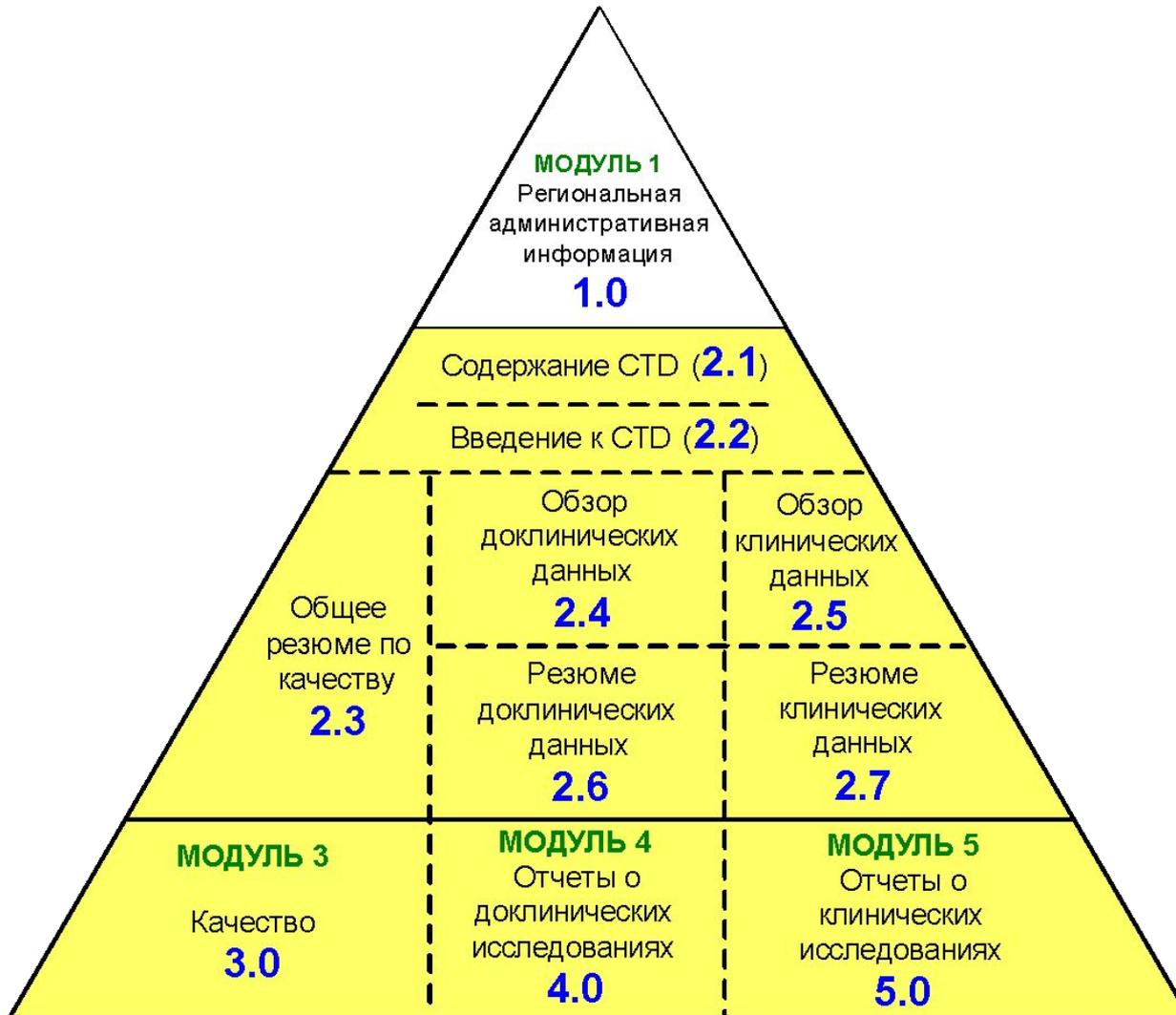
Торговое наименование ЛС

- Торговое название присваивается препарату компанией-производителем при регистрации в конкретной стране. Один и тот же препарат одного производителя в разных странах может иметь разные торговые названия. Один активный ингредиент может входить в состав нескольких препаратов с разными торговыми названиями. Примером может служить INN Diclofenac (зарегистрировано около 170 препаратов, в состав которых входит это активное вещество). Патентованное торговое название - частная собственность производителя лекарственного препарата.
- Национальные непатентованные наименования (ННН) присваиваются национальными номенклатурными комитетами (например, BAN, DCF, DCIt, JAN, USAN и т.д.) и служат для идентификации активных веществ лекарственных препаратов. ННН в дальнейшем могут быть представлены в ВОЗ для присвоения им статуса МНН.
- Непатентованные общепринятые наименования (называемые также иногда генерическими или общими) предназначены для использования в качестве общественной собственности без каких-либо ограничений.

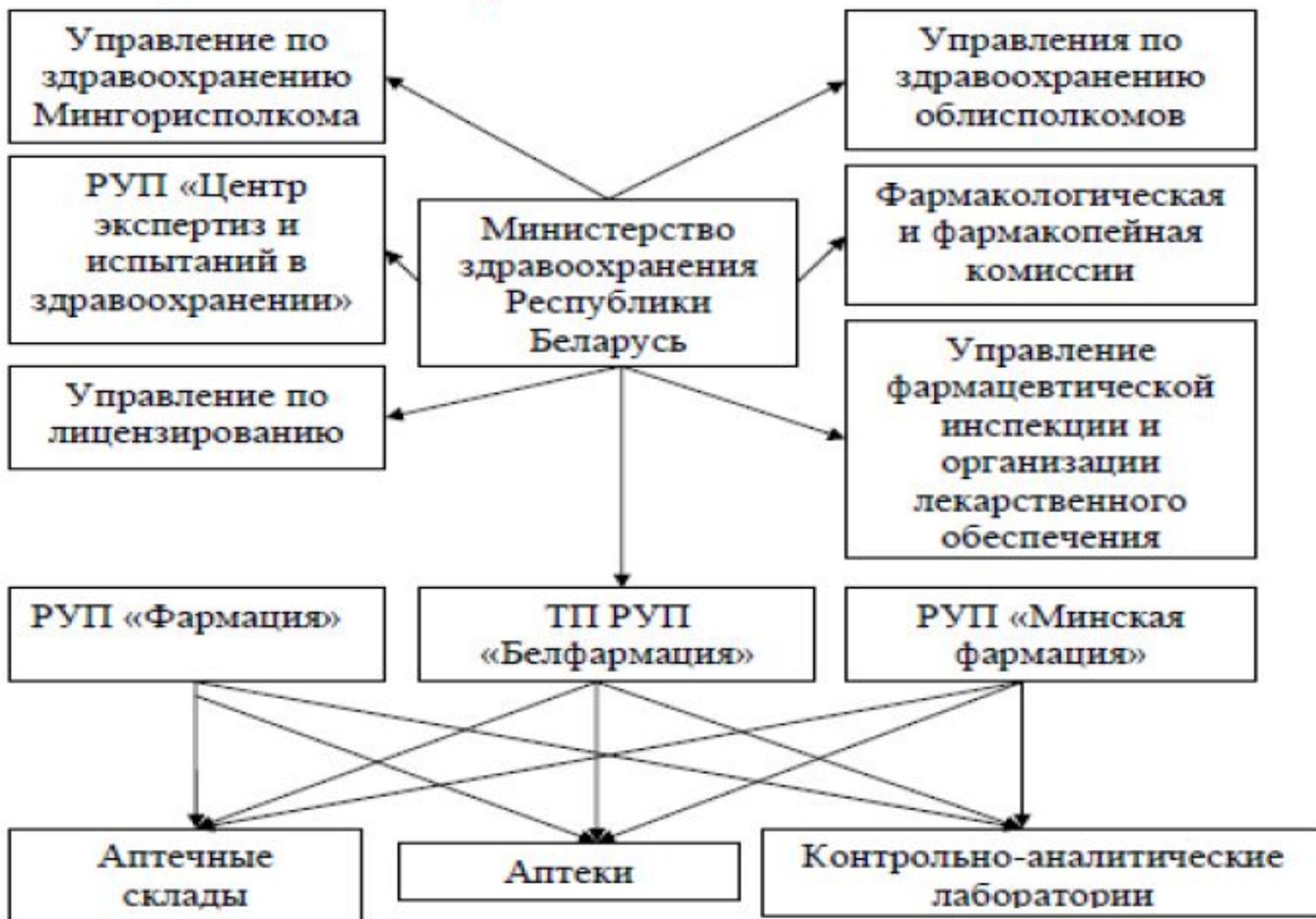
Патентованное коммерческое название ЛС (Brand name)

- Присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный оригинальный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом. Например, торговое название ацетилсалициловой кислоты — аспирин (Bayer), фуросемида — лазикс, диклофенака - вольтарен. Торговые названия используются фирмами производителями для маркетинговых целей, для продвижения и конкуренции лекарственных препаратов на рынке. Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под МНН.

Регистрационное досье (common technical document - CTD)



Структура органов управления РБ по лекарственному обеспечению населения





Министерство здравоохранения

- **государственная регистрация** ЛС и фармацевтических субстанций
- **государственный контроль** за качеством ЛС, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- **государственный надзор** за соблюдением надлежащих условий промышленного производства, аптечного изготовления, хранения, реализации и использования в организациях здравоохранения лекарственных средств;
- **сертификация** фармацевтических предприятий на соответствие требованиям GMP;
- **выдача лицензий** на медицинскую и фармацевтическую деятельность

Государственная регистрация лекарственных средств

- – система учета и допуска к промышленному производству, реализации и медицинскому применению лекарственных средств, производимых в Республике Беларусь, а также к реализации и медицинскому применению лекарственных средств, поступающих из-за ее пределов, которые признаны соответствующими требованиям, предъявляемым к ним по безопасности, эффективности и качеству.



Государственная регистрация ЛС

Заявитель подает регистрационное досье на ЛС



Заявитель получает регистрационное удостоверение на 5 лет
ЛС вносится в Государственный реестр ЛС РБ



согласовывается ФС производителя,
макет упаковки и инструкция по
применению



выдается разрешение на
использование ФС производителя



по истечении 5 лет -
перерегистрация

ИЛИ если изменилось(-лся):

- название ЛС
- название производителя
- сам производитель

Государственный реестр

лекарственных средств Республики Беларусь – документ, содержащий сведения о лекарственных средствах, зарегистрированных в Республике Беларусь

Лекарственные средства

- **Инновационное (оригинальное)** - лекарственное средство, отличающееся от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологическим и активным веществом или комбинацией таких веществ
- **Воспроизведенное** – лекарственное средство, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, эквивалентное оригинальному лекарственному средству и терапевтически взаимозаменяемое с ним
- **Биоаналогичное (биоподобное)** – Биотехнологическое ЛС, схожее с оригинальным и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента на оригинальное ЛС.

Стандартизация ЛС

- **Стандартизация ЛС** — разработка и применение унифицированных требований и методов исследования лекарственных форм (стандартов).
- **Стандарт качества ЛС** — нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый Министерством здравоохранения РБ.
- **Сертификация ЛС** — это процесс компетентного подтверждения специально аккредитованными органами безопасности и соответствия качества ЛС требованиям нормативного документа.
- Сертификация ЛС включает: сертификацию производства (соответствие правилам GMP); сертификацию ЛС.

Нормативная документация

Государственная фармакопея (*pharmakon*=лекарство, *poieo*=делаю) – сборник стандартов и положений о качестве ЛС, лекарственного сырья, применяемого для изготовления ЛФ.



общие фармакопейные статьи
(методы контроля ЛС,
требования к ЛФ)



частные фармакопейные статьи
(перечень показателей и методов
контроля качества конкретного
ЛС)

Между изданиями ГФ на новые ЛС составляют **временные ФС**

ФС производителя – стандарт качества ЛС, сод. перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия, учитывающий технологию производства данного предприятия.

Государственная фармакопея

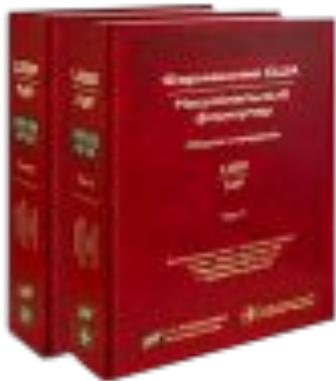
- Это основной документ, регламентирующий анализ и испытания лекарственных средств.
- Государственная фармакопея Республики Беларусь включает в себя общие и частные фармакопейные статьи, утверждаемые Министерством здравоохранения Республики Беларусь и издаваемые в виде их систематизированного сборника.
- Общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь устанавливают общие требования к качеству лекарственных средств, фармацевтических субстанций, в том числе на отдельных стадиях их промышленного производства, к лекарственному растительному сырью, стандартным образцам, используемым при проверке качества лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, к методам контроля за качеством лекарственных средств, проведению испытаний и оценке эквивалентности генерических лекарственных средств по отношению к оригинальным лекарственным средствам.

Государственная фармакопея

- Частные фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь устанавливают требования к качеству конкретных лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, реактивов, вспомогательных веществ, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств.
- На лекарственное средство отечественного производства производителем с учетом требований общих и частных фармакопейных статей Государственной фармакопеи Республики Беларусь разрабатывается фармакопейная статья производителя, которая согласовывается Министерством здравоохранения Республики Беларусь



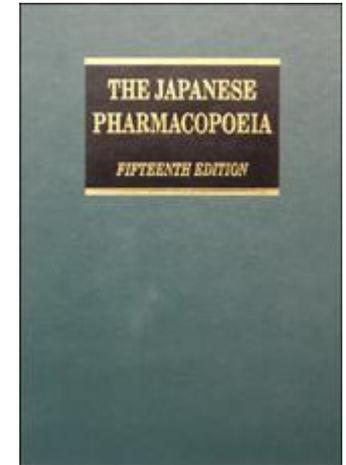
Ведущие Фармакопеи мира



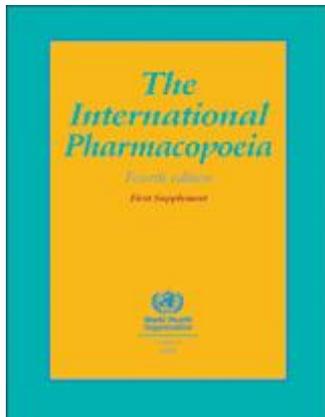
Фармакопея США
(USP)



Европейская
фармакопея
(Eur.Ph)



Японская
Фармакопея
(JP)



Международная
фармакопея

Международная конференция по гармонизации (ICH)



ICH

**International Conference on Harmonization of
Technical Requirements for Registration of
Pharmaceutical for Human Use**

**Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na
registraci farmaceutických výrobků pro humánní použití**

**Международная конференция по гармонизации
технических требований к регистрации
фармацевтической продукции для людей**



Жизненный цикл ЛС



Благодарю за внимание!

