



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

**R&D - Research and Development/
Исследование и разработка**

R&D (Research and Development/ Исследование и разработка) - первый этап ЖЦ ЛС



Связь надлежащих практик G x P с этапами жизненного цикла и формами государственного регулирования в обеспечении качества ЛС.



* GRP (Good Regulation Practice) - надлежащая регуляторная практика. Включает систему лицензирования, сертификации, аккредитации, государственной регистрации на соответствующих этапах государственного регулирования обращения ЛС.

R&D- Research and Development/ Исследование и разработка

- **Фармацевтическая разработка** новых лекарственных средств включает в себя **поиск** новых фармакологически активных веществ, последующее **изучение** их лекарственных **свойств**, а также **доклинические исследования**.
- **Цель фармацевтической разработки**
Создать **продукт** высокого качества и соответствующий производственный **процесс**, обеспечивающий клиническое действие продукта, предусмотренное его дизайном.

Изыскание нового лекарственного препарата

- Трудоемкий и дорогостоящий процесс
- Участвуют представители многих профессий (химики, фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты, биологи, биотехнологи и др.)
- Исследования не всегда успешны



Главные задачи и основные проблемы ФР

- **Прогнозирование потребностей рынка** - сбыт лекарственных средств в следующем десятилетии и в более далеком будущем.
- **Определение перспективных образцов** в фарм-группах.
- **Планирование клинических испытаний** с тем, чтобы препарат мог быть одобрен регулирующими органами в надлежащие сроки и соответствовал определенным медицинским критериям.

Основные критерии выбора приоритетных и перспективных направлений поиска новых активных соединений

- **Медицинская необходимость (оценка существующих вариантов лечения):**
 - отсутствие удовлетворительных методов терапии;
 - значительная база знаний относительно механизмов развития болезни (патогенеза), т.е. наличие перспективы разработки нового или улучшенного метода лечения (с использованием нового ЛС)
- **Коммерческая привлекательность :**
 - уровень заболеваемости;
 - величина расходов на лечение;
 - прогноз потребностей рынка – конкурентная среда (сбыт ЛС в следующем десятилетии и в более далеком будущем)

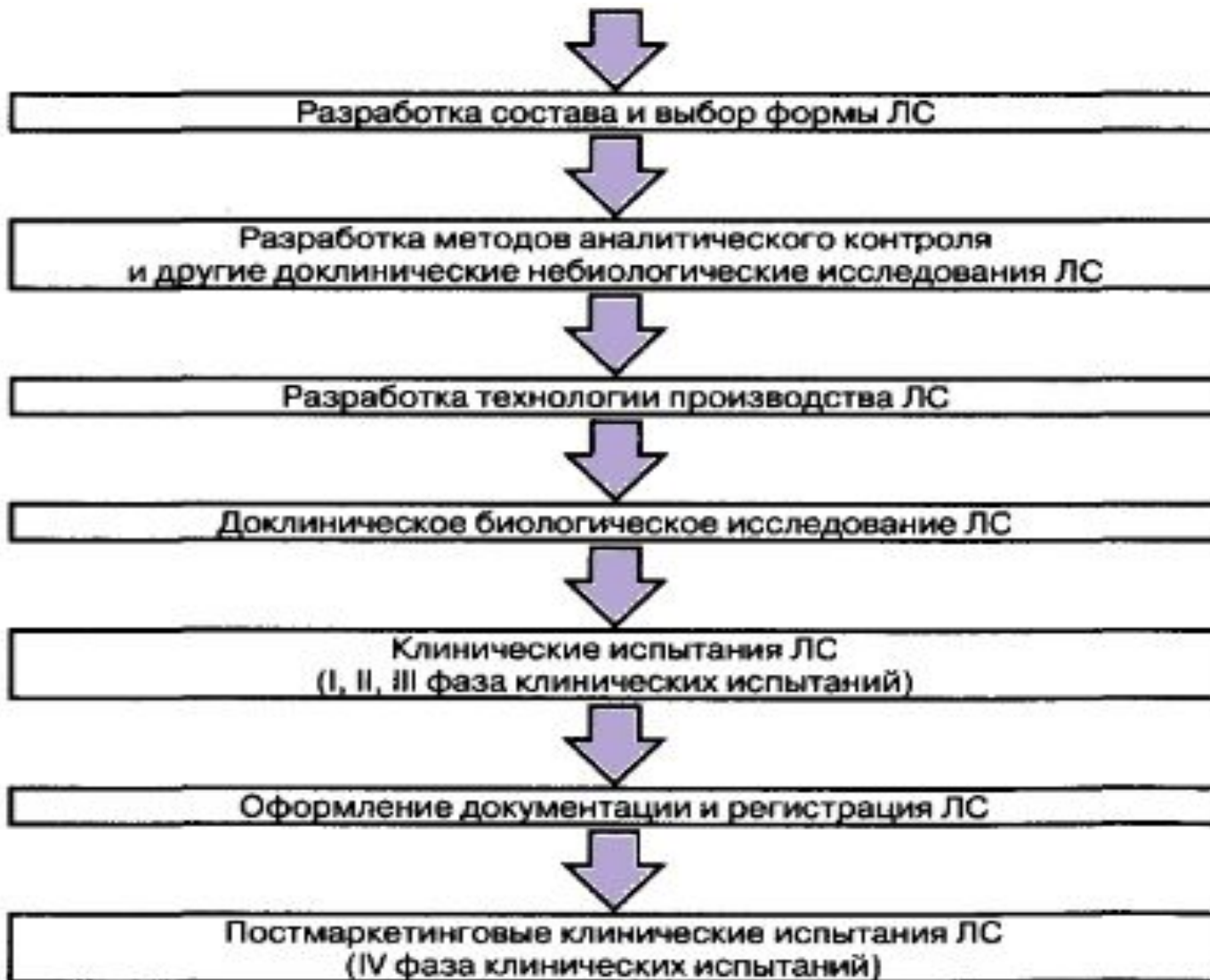
Основные направления поиска новых ЛС

- Эмпирическое изучение БАВ, метод «проб и ошибок» (скрининг)
- Модификация структур существующих ЛС
- Целенаправленный синтез (синтез новых молекул (структур) с предполагаемой активностью)
- Выявление новых свойств у известных ЛС путем наблюдения за их действием на различные системы (противотромбическая активность аспирина)
- Составление композиций комбинированных препаратов

Основные этапы разработки и создания ЛС



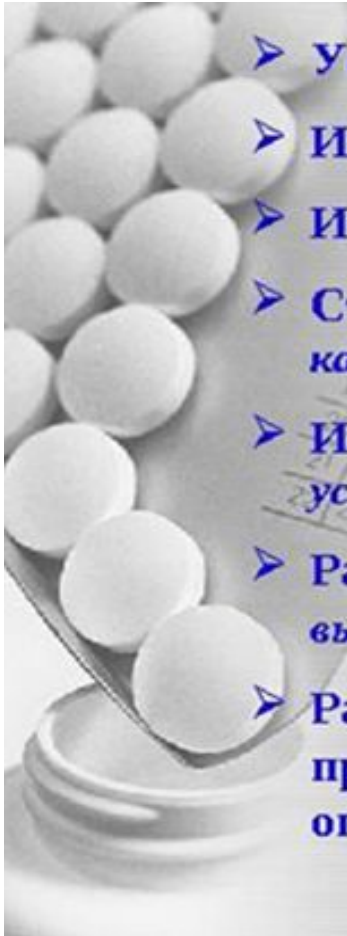
Основные этапы разработки и создания ЛС



Основные стадии разработки нового ЛС

- **Химическая разработка**
- **Фармацевтическая разработка**
- **Неклинические испытания**
- **Клинические испытания (I - III фазы)**
- **Регистрация (регуляторная фаза)**

Создание лекарственной субстанции (химическая разработка)

- 
- Установление структуры активного вещества
 - Изучение физико-химических характеристик
 - Изучение профиля посторонних примесей
 - Стандартизация (разработка ФС и методик контроля качества субстанции, их валидация)
 - Испытания стабильности (установление срока хранения и условий хранения)
 - Разработка оптимальных методов получения (синтеза, выделения и т.д.) и лабораторного регламента
 - Разработка технологии опытно-промышленного производства (опытно-промышленной партии) и ее оптимизация



ТРЕБОВАНИЯ К АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ

- **Знание физико-химических свойств, способных влиять на функциональные характеристики продукта и возможность его производства**
- **Оценка совместимости активной субстанции со вспомогательными веществами**
- **Оценка совместимости всех субстанций, если продукт содержит более одной активной субстанции**
- **Разработка стандартных схем для принятия решения о критичности в отношении характеристик активной субстанции (полиморфизм, размер частиц и др.)**

Создание лекарственной формы (фармацевтическая разработка)

ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

- Научное обоснование выбора рациональной лекарственной формы
- Разработка состава и его обоснование
- Стандартизация
- Исследование стабильности (*установление срока и условий хранения*)
- Разработка оптимальной технологии опытно-промышленного производства
- Определение факторов и характеристик, являющихся критическими для качества продукта (*необходимых в управлении рисками при серийном производстве*)

Создание лекарственной формы (фармацевтическая разработка)

ТРЕБОВАНИЯ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Экципиенты должны быть:

- разрешены для применения в составе ЛС
- стандартизированы и соответствовать по качеству фармакопейным требованиям
- совместимы с активной субстанцией
- обоснованны в составе ЛС в соответствии с технологическим назначением в адекватных количествах



ПРИМЕРЫ НЕОБОСНОВАННОГО ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

- двойное изотонирование глазных капель (калия хлорид с натрия хлоридом)
- тройная консервация (кислота бензойная/нипагин/нипазол)
- применение дублирующих эмульгаторов

Создание лекарственной формы (фармацевтическая разработка)

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛП

- Разработка спецификации качества ЛП
- Разработка валидированных методик испытаний
- Проведение испытаний стабильности, установление срока и условий хранения ЛП



Создание лекарственной формы (фармацевтическая разработка)

СТАБИЛЬНОСТЬ

- важнейший показатель качества ЛС

Способность ЛС сохранять свойства в пределах, установленных норм по качеству и безопасности в течение срока хранения при надлежащих условиях хранения



НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ (доклинические, экспериментальные)

Фармакологические и токсикологические
испытания биологически активных веществ на
моделях *in vitro* и *in vivo*

→ цель фармакологических исследований – определение терапевтической эффективности исследуемого продукта (будущего ЛВ), его влияния на основные системы организма, установление возможных побочных эффектов, связанных с фармакологической активностью

→ при токсикологических исследованиях устанавливается характер и выраженность возможного повреждающего воздействия на организм экспериментальных животных



КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Должны проводиться в соответствии с требованиями GCP (*регламентирование планирования, дизайна, мониторинга, длительности, аудита, анализа, отчетности и ведения документации исследования*)


Испытания фармакологических средств с участием человека в качестве субъекта, проводимое для выявления или подтверждения их безопасности и эффективности





РЕГИСТРАЦИЯ ЛС (ФАЙЛИНГ): регуляторная фаза

1. Подача регистрационного досье в регуляторный орган (МЗ РФ)
2. Экспертиза ЛС государственной экспертной организацией (обязательные условия):
 - Аналитические испытания
 - Контроль производственного участка
 - Фармацевтическая экспертиза
 - Фармакологическая экспертиза
1. Получение разрешения на реализацию (маркетинг) ЛС и возможные дополнительные исследования



ДОКУМЕНТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

- Лабораторный регламент получения ЛП (получение лекарственной формы, предназначенной для доклинических испытаний)
- Опытно-промышленный регламент производства ЛП (производство лекарственной формы, предназначенной для клинических испытаний)
- Аналитический нормативный документ по качеству и безопасности (ФС, ФСП)
Спецификация качества ЛП (СП)

Концепция QbD (Quality-by-Design).

Взаимоотношение между требованиями GMP и фармацевтическими исследованиями на этапе R&D

Элементы GMP (Раздел "Документация")	Элементы исследований на этапе разработки
Пропись лекарственной формы (ФС)	Изучение физических свойств действующего и вспомогательных веществ, их совместимости друг с другом и с упаковочно-укупорочной системой, работа с экспериментальными прописями, изучение стабильности, биодоступности и т.п.
Регламент производства, технологические и др. инструкции	Разработка процесса производства
<u>Валидация</u> технологических процессов	<u>Первоначальная валидация</u> (до-регистрационные данные)
Спецификации качества, <u>валидация</u> аналитических методик	Разработка аналитических методов и их первоначальная <u>валидация</u>

Регистрационное досье. CTD – Общий технический документ.

- **Регистрационное досье (РД)**- предоставляемый в Росздравнадзор разработчиком лекарственного препарата или уполномоченным им другим юридическим лицом **пакет документов на лекарственный препарат (фармацевтическую субстанцию), в целях его государственной регистрации** и оформленный в соответствии со статьей 18 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" и Приказом МЗ и социального развития РФ N 759н "Об утверждении порядка представления необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации"
- **Common Technical Document (CTD)** — Общий технический документ (ОТД), перечень регистрационных документов, созданный в рамках ICH.

Российское законодательство о фармацевтической разработке

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ ЗАКОНЫ РФ:

"Об обращении лекарственных средств" от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

Статья 10. **Разработка** лекарственных средств

1. Разработка лекарственных средств включает в себя **поиск** новых фармакологически активных веществ, последующее **изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования**, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Международное законодательство о фармацевтической разработке

- 2005 год.

Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH):

Руководство ICH Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка).

ICH Q8 - краеугольный камень регистрационного досье ЛС (CTD-досье).

- Ключевое положение Руководства ЕС по фармацевтическим исследованиям (Development Pharmaceuticals), основа Q8:
«Качество не может быть вложено в продукт путем его тестирования после завершения производственного цикла, - оно должно быть «встроено» (built in) в него, начиная с концепции проекта и на протяжении всех этапов разработки и производства».

Руководство Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка).

- **Цель Руководства ICH Q8 –**
предоставление содержания раздела 3.2.P.2
(Фармацевтическая разработка) для лекарственных
препаратов в формате Общего Технического Документа ICH
M4 (CTD-досье).

Руководство Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка).

Фармацевтическая разработка включает:

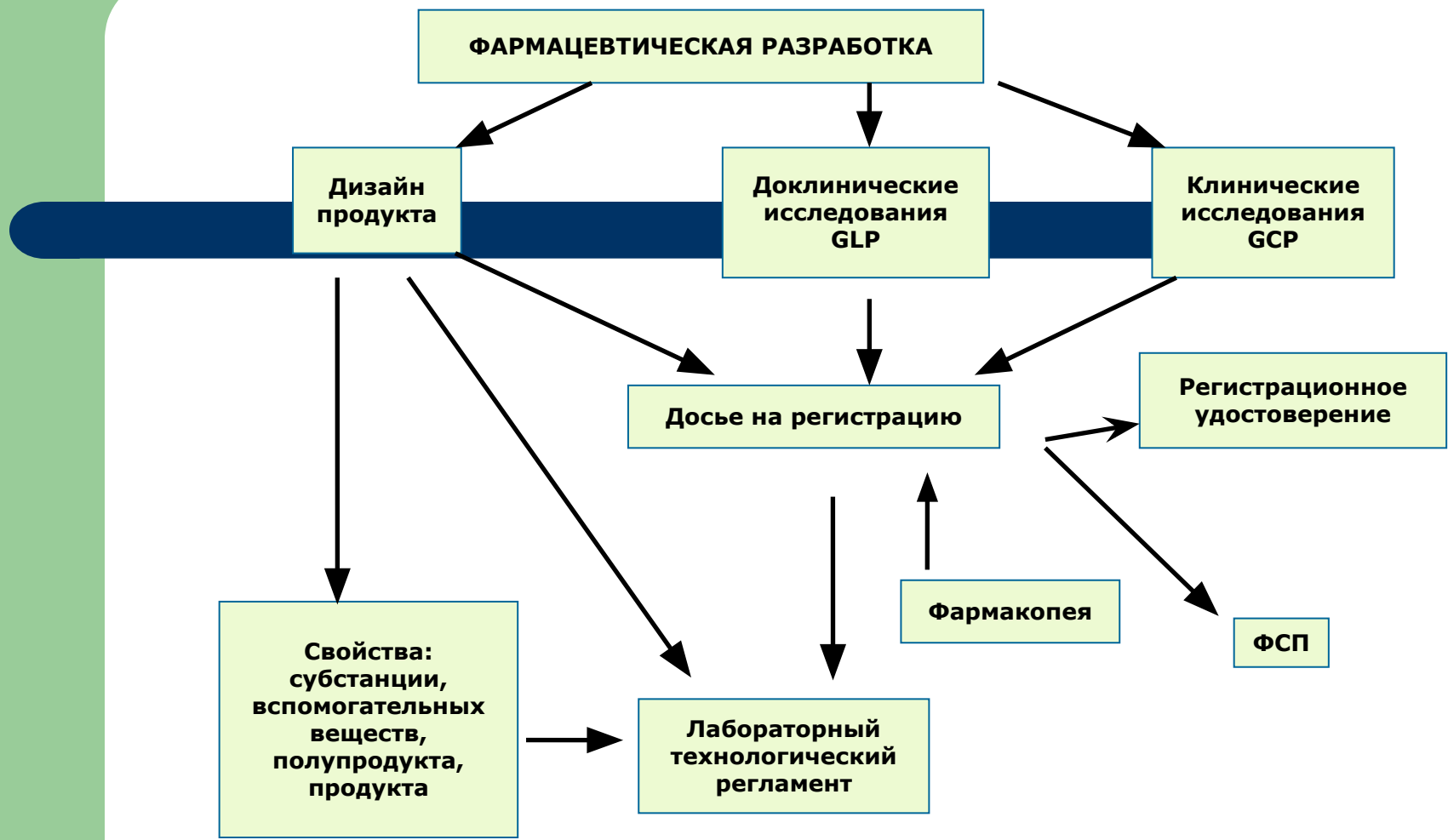
- **Сведения о компонентах лекарственного препарата:**
 - **действующее вещество (вещества) (ДВ):** идентификация, физико-химические и биологические свойства (растворимость, содержание влаги, размер частиц, свойства кристаллов, биологическая активность, биодоступность, стабильность (ICH-Q1), совместимость (ДВ-ДВ);
 - **вспомогательные вещества (ВВ):** концентрация, характеристики, влияющие на стабильность, биодоступность, технологичность; совместимость ВВ-ВВ, безопасность.

Руководство Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка).

- **Сведения о разработке технологического процесса:**
 - параметры технологического процесса;
 - описание рецептур и составов;
 - выбор оборудования;
 - критические параметры производства, которые необходимо контролировать;
 - методы стерилизации;
 - упаковочный материал;
 - особенности технологии производства образцов для клинических испытаний;
 - характеристики устойчивости процесса;
 - риски по качеству и др..

Руководство Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка).

- **Сведения о системе герметизации/упаковки:**
 - выбор системы;
 - выбор материалов для первичной упаковки;
 - совместимость материалов упаковки с лекарственной формой;
 - воспроизводимость точной дозы (дозировующее устройство) и др.



Терминология

