

Биологически активные вещества – от молекулы до препарата

Чудинова Екатерина

*н.с, к.х.н, руководитель службы обеспечения качества Центра
доклинических исследований ИФАВ РАН*

chudinova.ekaterina@gmail.com

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность;

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

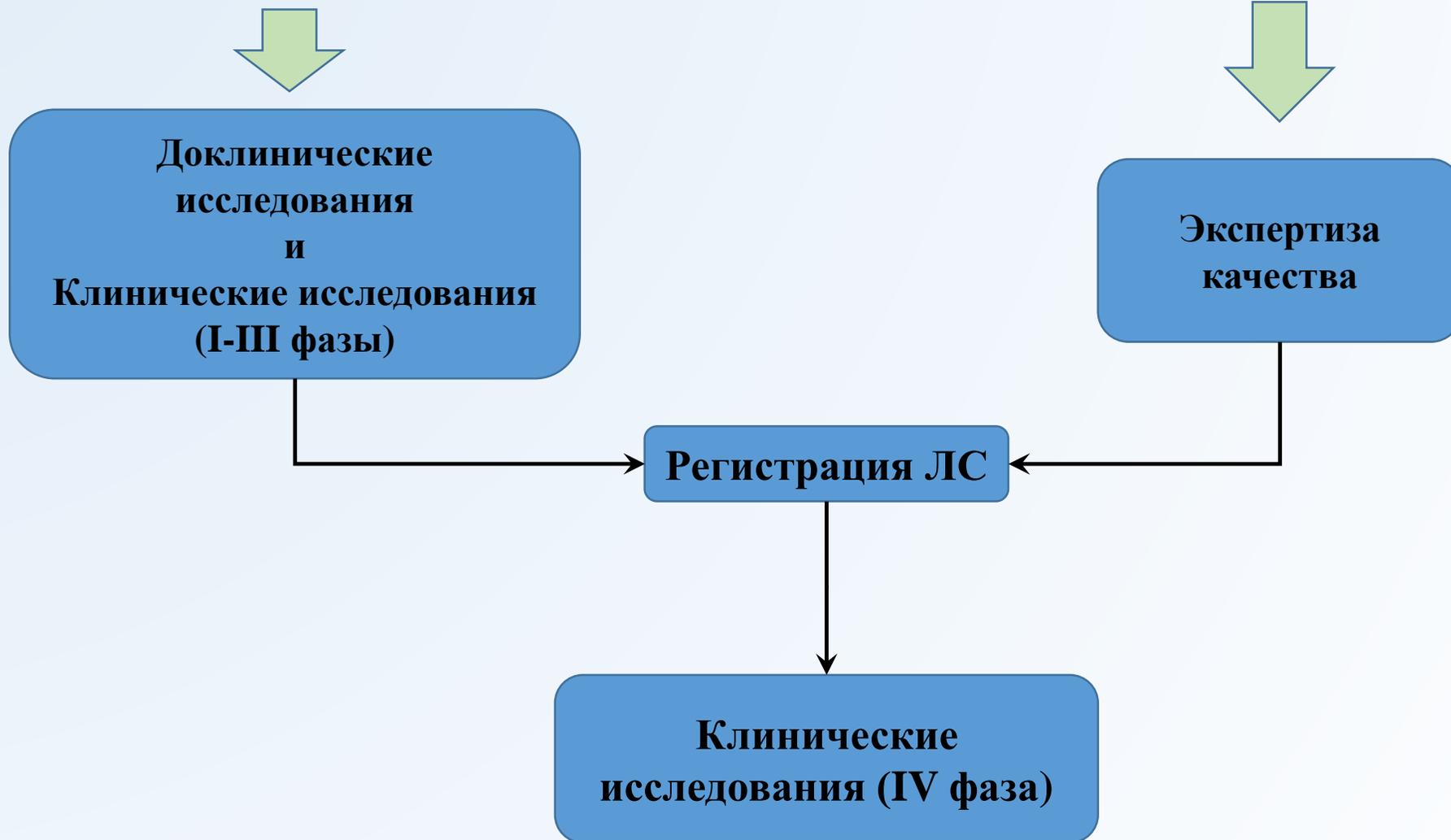
Предмет регулирования ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

– регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом в Российскую Федерацию, вывозом из Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

Процедура внедрения лекарственного препарата в РФ

Эффективность и безопасность

Качество



Дорегистрационный этап

Пострегистрационный этап

Регистрация ЛС в России

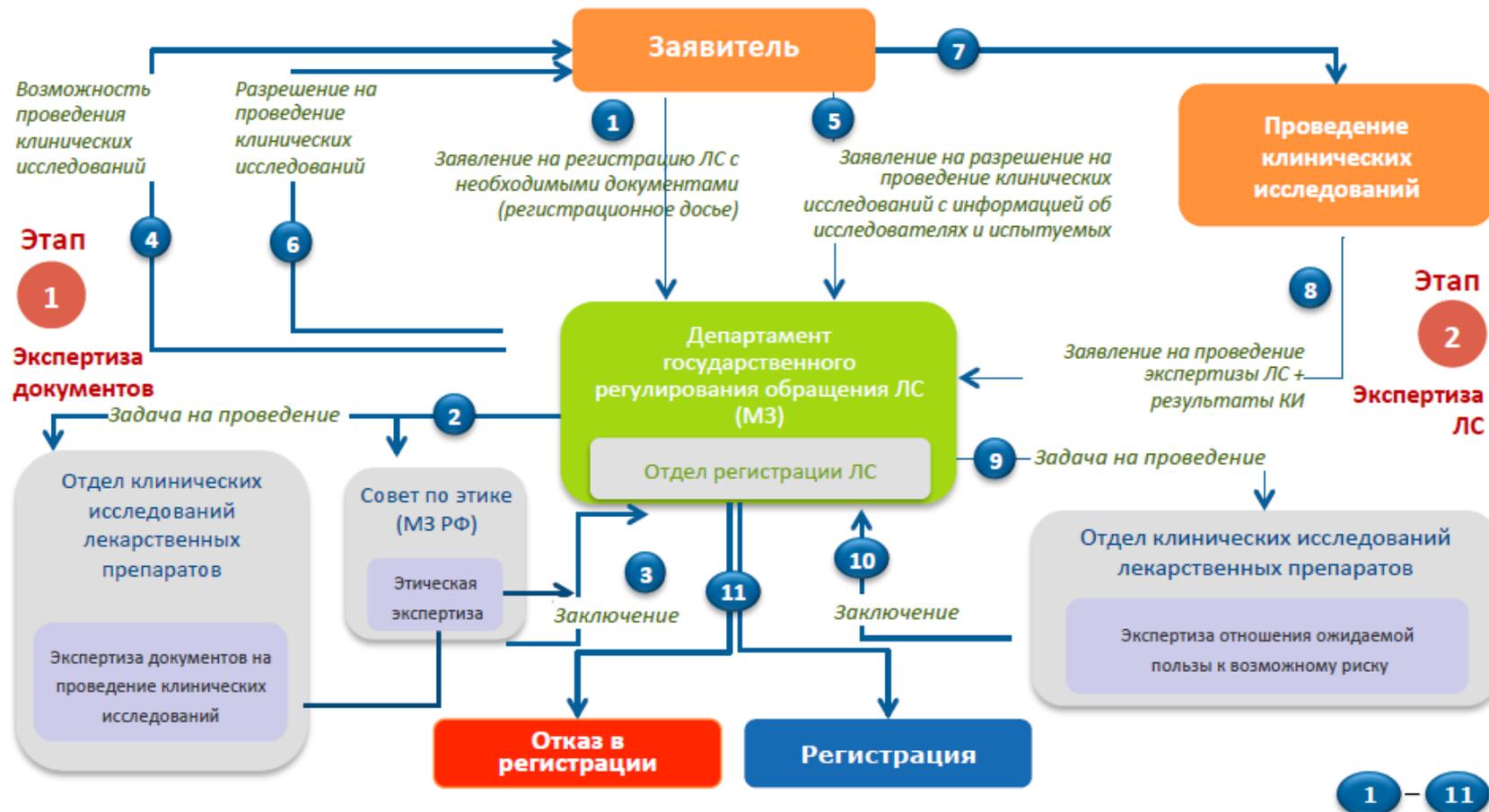
Процесс регистрации лекарственных средств на территории РФ



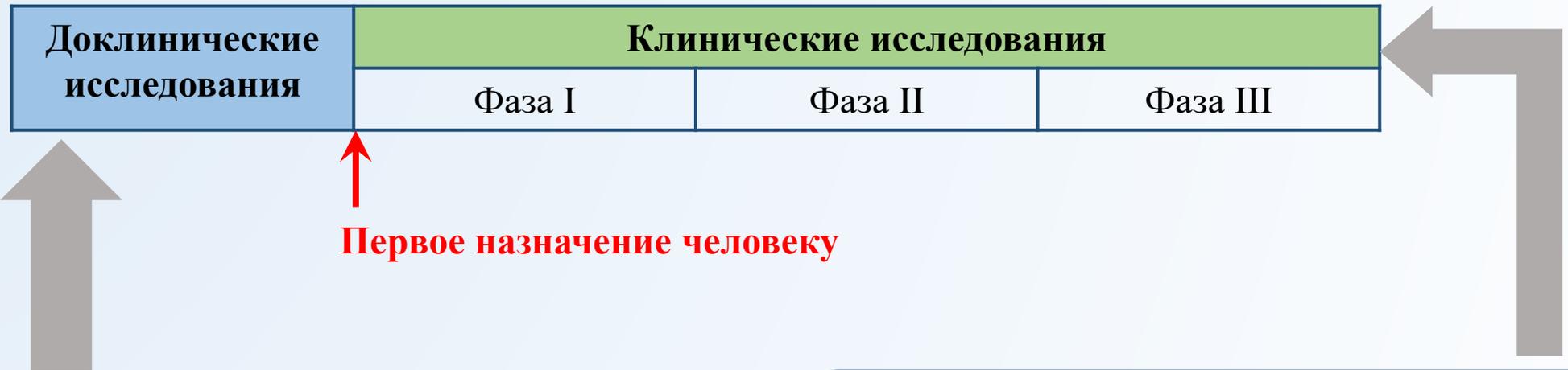
 Оригинальные ЛС - 210 рабочих дней (не включая этап клинических исследований)
 Воспроизведенные ЛС – 60 рабочих дней (не включая этап клинических исследований)

← Сроки КИ индивидуальны для каждого препарата

Алгоритм регистрации лекарственных средств



Оценка эффективности и безопасности препарата в дорегистрационный период



Первое назначение человеку

- подтверждение эффективности,
- выявление специфической фармакологической активности,
- оценка безопасности применения, оценка переносимости,
- выявление повреждающего действия на организм

I фаза – изучение безопасности и реактогенности на здоровых добровольцах,
II фаза – оценка безопасности и эффективности на пациентах,
III фаза – сравнительная оценка эффективности лечения в основной и контрольной группах

Доклинические исследования

- направлены на подтверждение эффективности, выявление специфической фармакологической активности, на оценку безопасности применения потенциального лекарственного средства, переносимости, а также на выявление его повреждающего действия на организм
- проводят как правило на **биологических тест-системах**
в качестве **тестируемого объекта** могут выступать:
 - действующие вещества и готовая лекарственная форма,
 - косметическая продукция,
 - ветеринарные лекарства и препараты,
 - пищевые и кормовые добавки,
 - промышленные химические вещества,
 - биоцидные продукты (пестициды, фунгициды и др)

Этапы доклинических исследований

эффективность

1. Специфическая фармакологическая активность и фармакокинетические исследования. Позволяет установить широту терапевтического воздействия, фармакокинетические показатели, скорость метаболизма и распределение препарата в тканях, биодоступность препарата и его метаболитов.

безопасность

2. Общая токсичность – острая, субхроническая и хроническая, местнораздражающее действие.

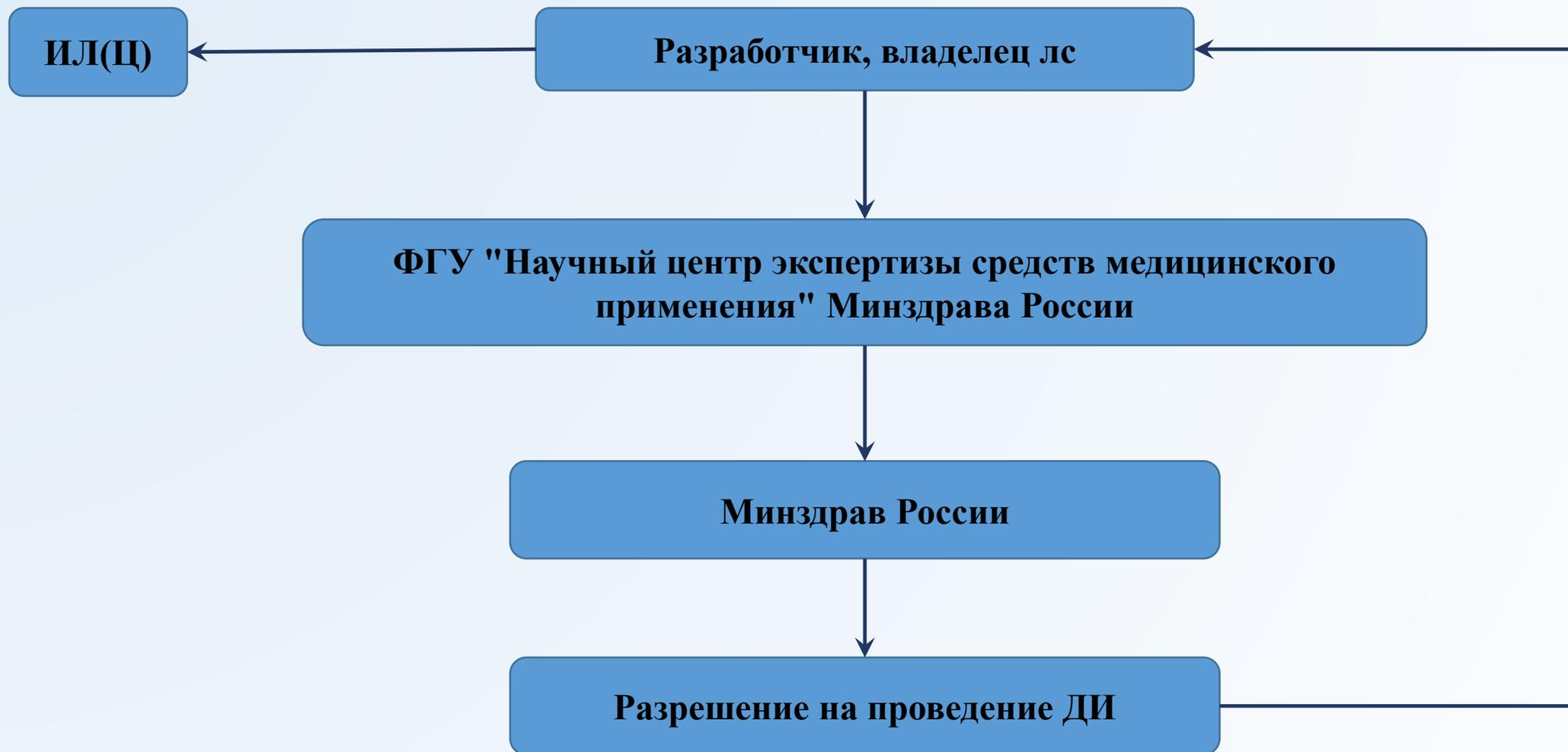
3. Специфическая токсичность – репродуктивная токсичность (эмбриотоксичность, тератогенность, влияния на генеративную функцию организма), аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность и канцерогенность. Не являются обязательными для воспроизведенных лекарственных средств, за исключением случаев, когда оригинальный лекарственный препарат обладал каким-либо видом специфической токсичности.

Исключение: при подозрении наличия **мутагенности** препарата, ее рекомендуют исследовать сразу после специфической фармакологической активности.

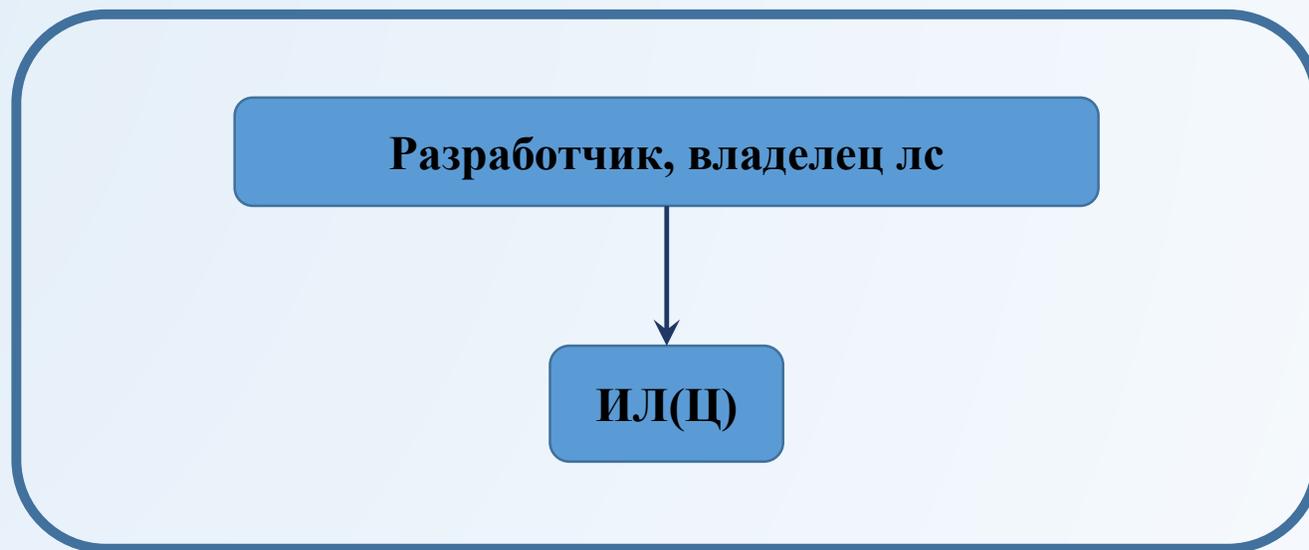
Структура клинико-фармакологической информации о лекарстве



Проведение доклинических испытаний в РФ, предыдущий опыт



Проведение доклинических испытаний в РФ в настоящее время



Центр доклинических исследований ИФАВ РАН



Корпус №2 ИФАВ РАН



Двухкоридорная система, «чистый коридор»

Оснащение ЦДИ ИФАВ РАН



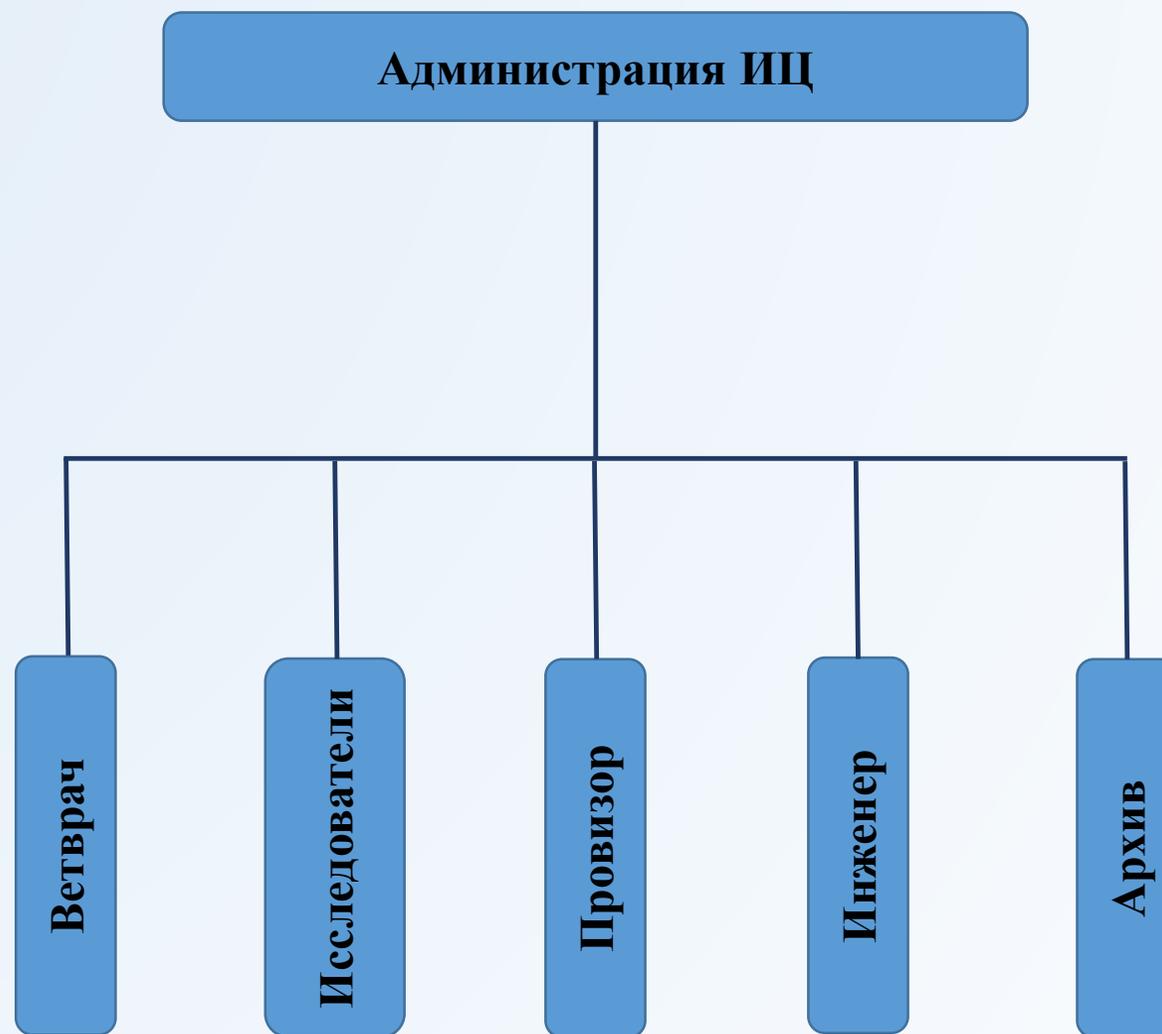
Зона содержания животных



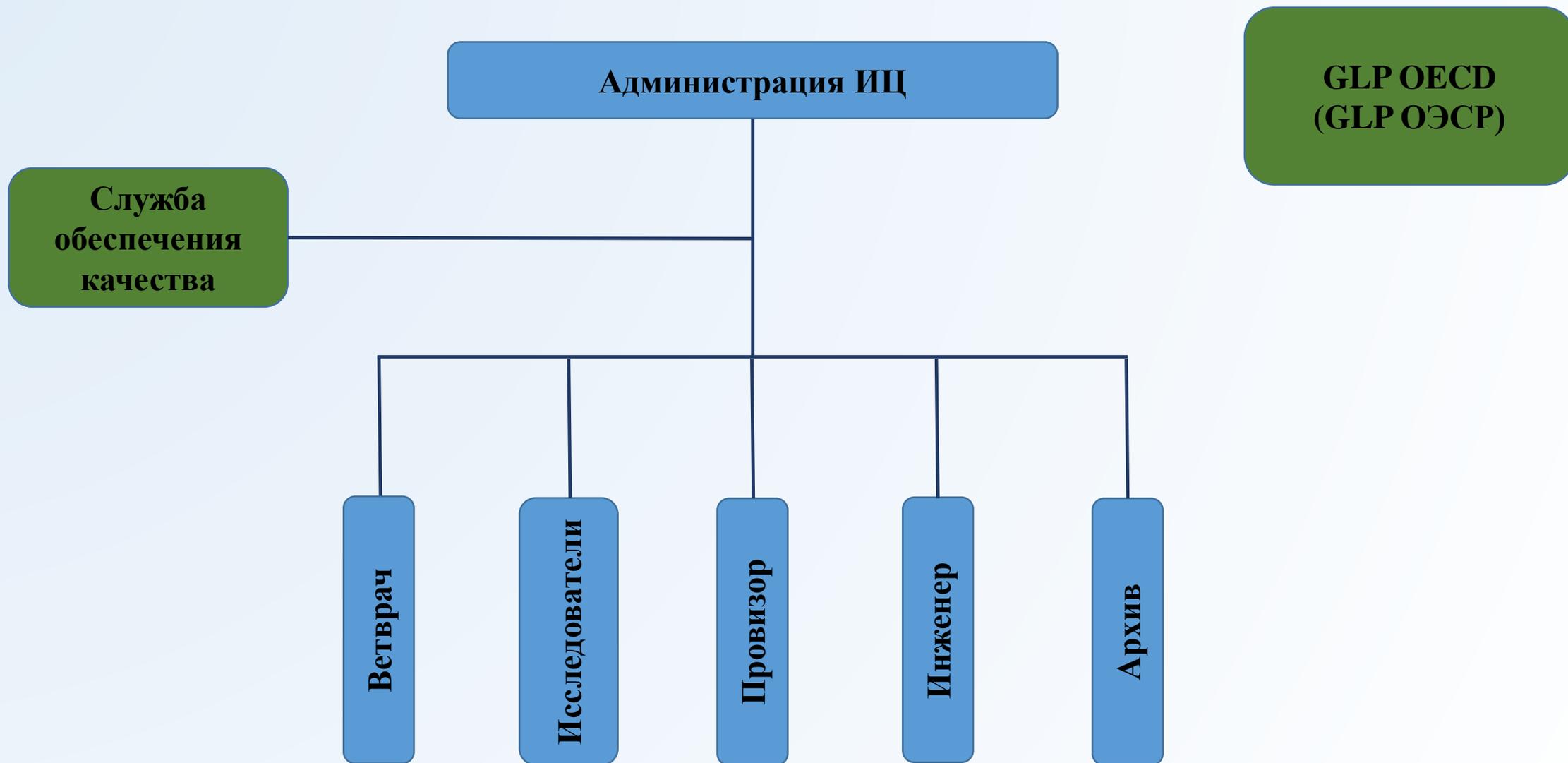
Гистологическое оборудование



Структура испытательного центра на примере ЦДИ ИФАВ РАН

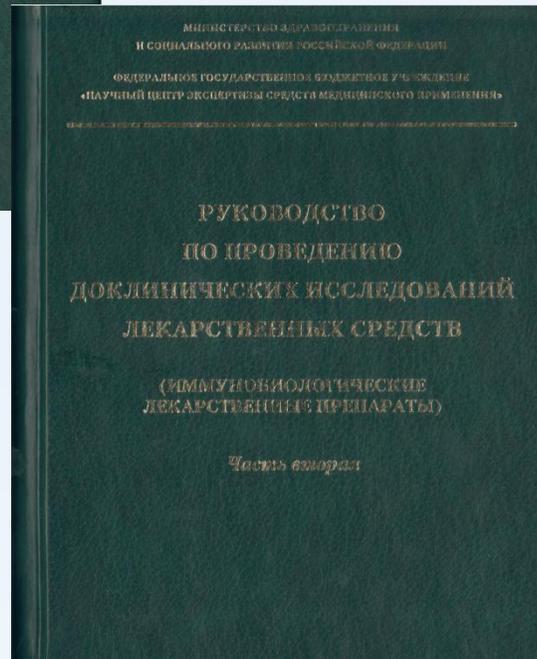
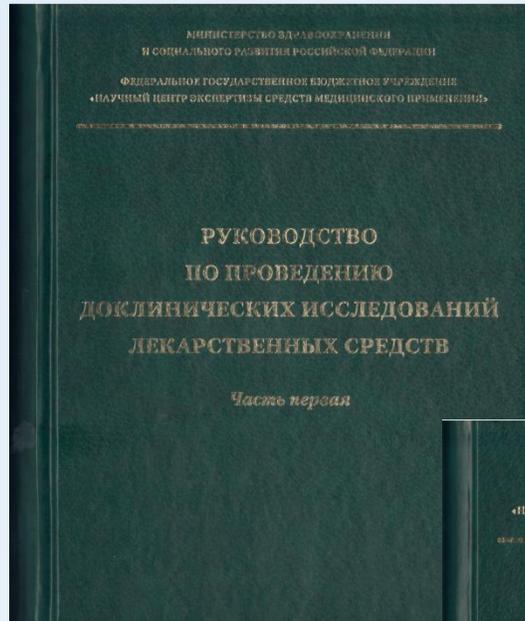


Структура испытательного центра на примере ЦДИ ИФАВ РАН



*ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT)
Приказ МЗРФ №199 от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»*

Методология проведения доклинических исследований



Приказ МЗРФ №199 от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н.

ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT)

OECD Guidelines – русскоязычные версии приведены в соответствующих ГОСТ согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 08.11.2013 г. № 2067-р

GLP

good laboratory practice – надлежащая лабораторная практика

Международные правила с соблюдением которых должно быть проведено доклиническое исследование.

Основной принцип GLP **«Если это не записано, значит это не сделано»**. В записях должно быть отражено что, как, где, кем и когда было сделано. Любые исправления прозрачны и авторизованы.

Выполнение правил регламентируется ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT); ряд нормативных документов указанных в Распоряжении Правительства Российской Федерации от 08.11.2013 г. № 2067-р

Контролирующий орган в РФ, проводящий оценку соответствия ИЦ принципам надлежащей лабораторной практики – Росаккредитация*

**Постановление Правительства РФ №1172 от 17 декабря 2013 г.*

Обязанности спонсора

- Предоставлять документы на каждую партию тестируемого и контрольного образца
- Отвечать на транспортировку тестируемого препарата и соблюдение условий транспортировки (тара, маркировка, охлаждение и поддержание температуры)
- Предоставить информацию о стабильности тестируемого и контрольного образцов для условий хранения и условий эксперимента
- Предоставить сертификат качества на тестируемый и контрольный образцы, содержащий следующую информацию:
 - ✓ идентичность
 - ✓ стабильность
 - ✓ чистота
 - ✓ состав
 - ✓ концентрация
 - ✓ другие возможные характеристики
- Если тестируемое вещество вводится в растворителе, должна быть определена гомогенность, стабильность и концентрация тестируемого вещества в этом носителе

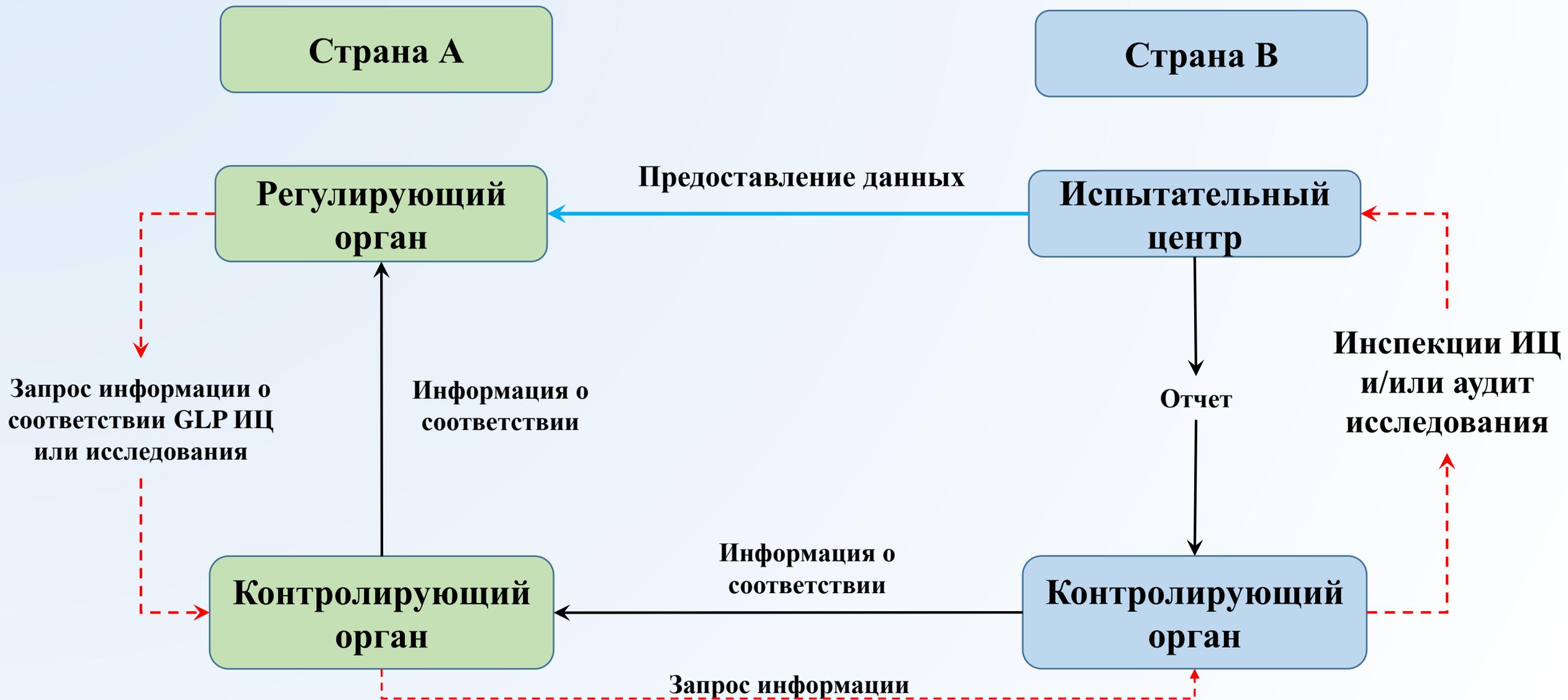
Если в качестве вещества/препарата сравнения используется коммерческое вещество/препарат, то идентификация – согласно этикетке и Сертификату качества

Взаимное признание данных (MAD - Mutual Acceptance of Data)



- *Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)]*
- *Decision-Recommendation of the Council on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87(Final)]*
- *Council decision concerning the adherence of non-member countries to the Council acts related to the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(97)144/Final]*

Обмен информацией при признании данных



Список аккредитованных ИЦ на предмет соответствия принципам GLP в РФ – контролирующий орган Росаккредитация

№ п/п	Название организации	Дата присвоения соответствия	Дата подтверждения
1	Лаборатория биологических испытаний ФИБХ РАН, ФАНО России	30.04.2014	30.06.2016
2	Институт токсикологии ФМБА России	14.04.2015	-
3	Институт гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности им. Ф.Ф.Эрисмана, Роспотребнадзор	30.04.2015	-
4	Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии, Минпромторг	20.05.2015	-
5	Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения (Филиал в Ростове-на-Дону), Росздравнадзор	01.06.2015	-
6	Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Роспотребнадзор	01.06.2015	-
7	Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения (Филиал в Санкт-Петербурге), Росздравнадзор	03.06.2015	-
8	Научно-исследовательский центр токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов, ФМБА России	02.07.2015	-
9	Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения (Филиал в Красноярске), Росздравнадзор	14.07.2015	-
10	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН)	02.02.2017	-

Признание соответствия принципам GLP в РФ



Несовершенство нормативной базы РФ в области доклинических и клинических исследований приводит к тому, что

- *результаты этих исследований, проведенных в РФ не могут быть признаны в системе MAD.*
- *выход на международный фармацевтический рынок лекарственных препаратов российского производства сопряжен с дополнительными вложениями разработчика на повтор доклинических и клинических исследований за пределами России*
- *лекарственные препараты российского производства не могут составить конкуренцию своим зарубежным аналогам, и их реализация становится возможна **только внутри российского рынка.***

Одним из путей решения этой проблемы является приведение нормативной документации к единому соответствию с учетом международного опыта. Соблюдение единых правил и подходов к проведению доклинических и клинических исследований с учетом международного опыта способно

- *значительно **сократить время** внедрения препарата в клиническую практику,*
- ***снизить затраты** разработчика,*
- *способствовать выходу российских препаратов на **зарубежный рынок.***

Спасибо за внимание!

Биологически активные вещества – от молекулы до препарата

Чудинова Екатерина

*н.с, к.х.н, руководитель службы обеспечения качества Центра
доклинических исследований ИФАВ РАН*

chudinova.ekaterina@gmail.com