

# **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.

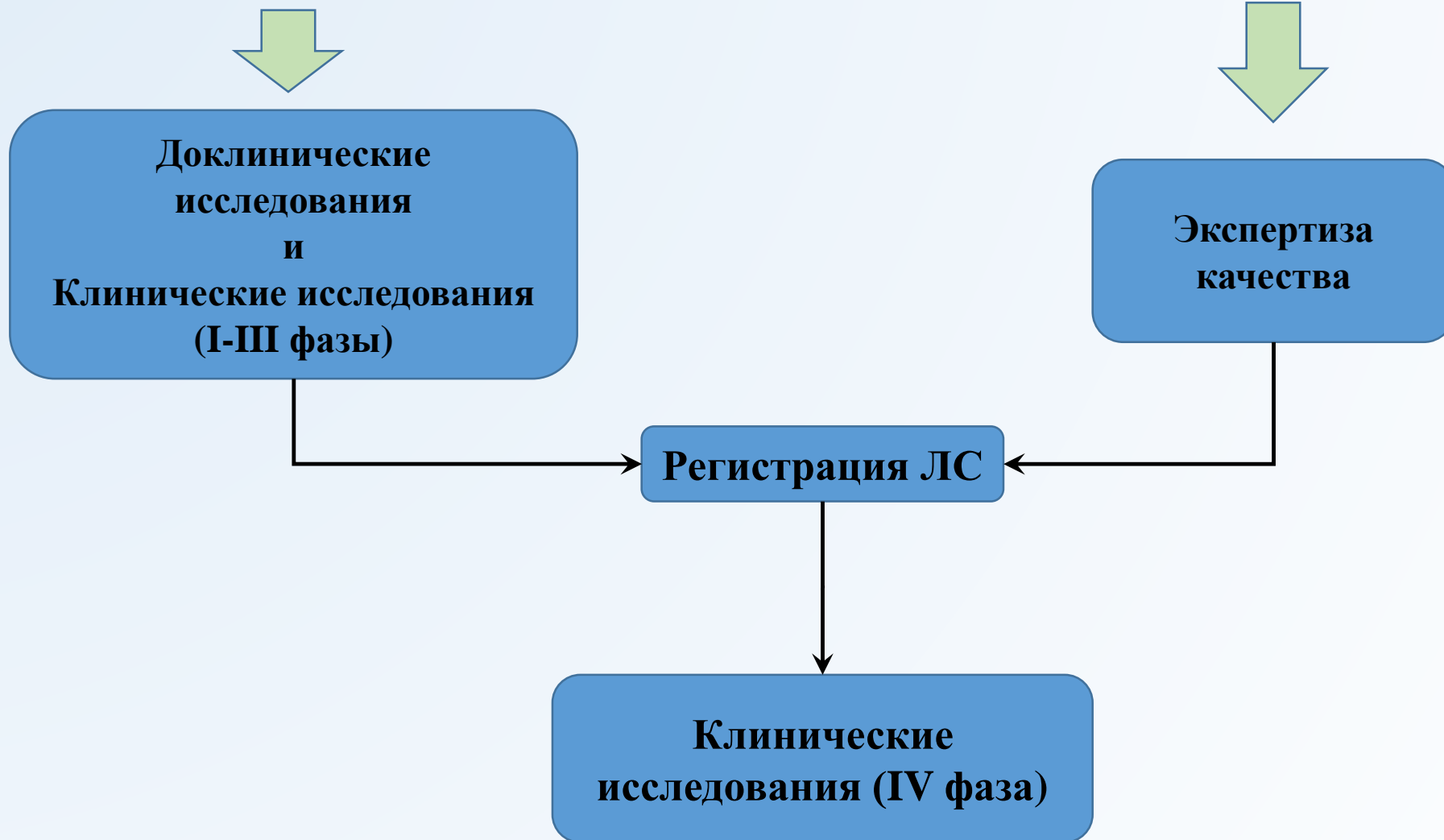
## **Предмет регулирования ФЗ «Об обращении лекарственных средств»**

– 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*

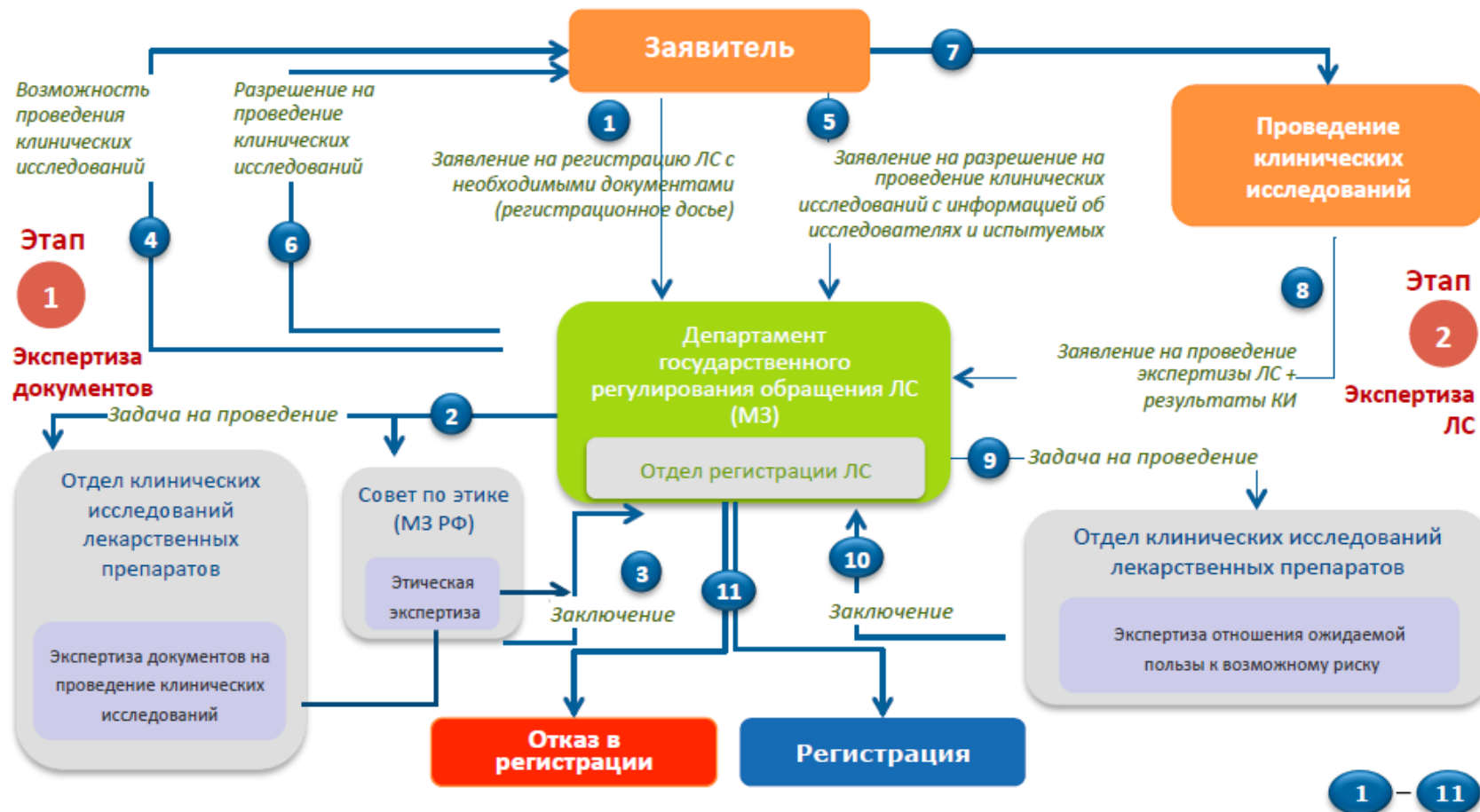
# Регистрация ЛС в России

## Процесс регистрации лекарственных средств на территории РФ

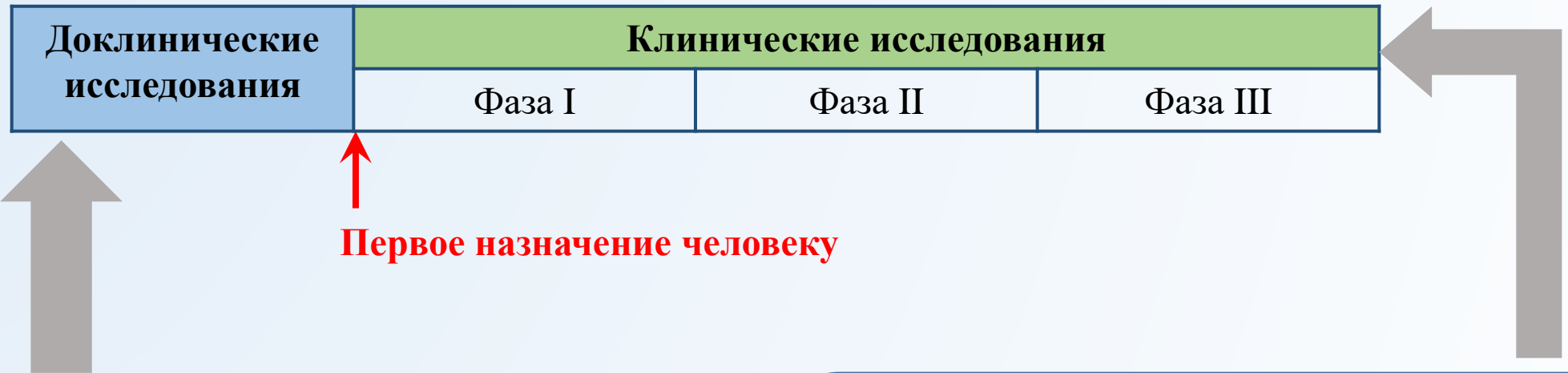


 Оригинальные ЛС - 210 рабочих дней (не включая этап клинических исследований)  
 Воспроизведенные ЛС – 60 рабочих дней (не включая этап клинических исследований)
 
← Сроки КИ индивидуальны для каждого препарата

### Алгоритм регистрации лекарственных средств



# Оценка эффективности и безопасности препарата в дорегистрационный период



- 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

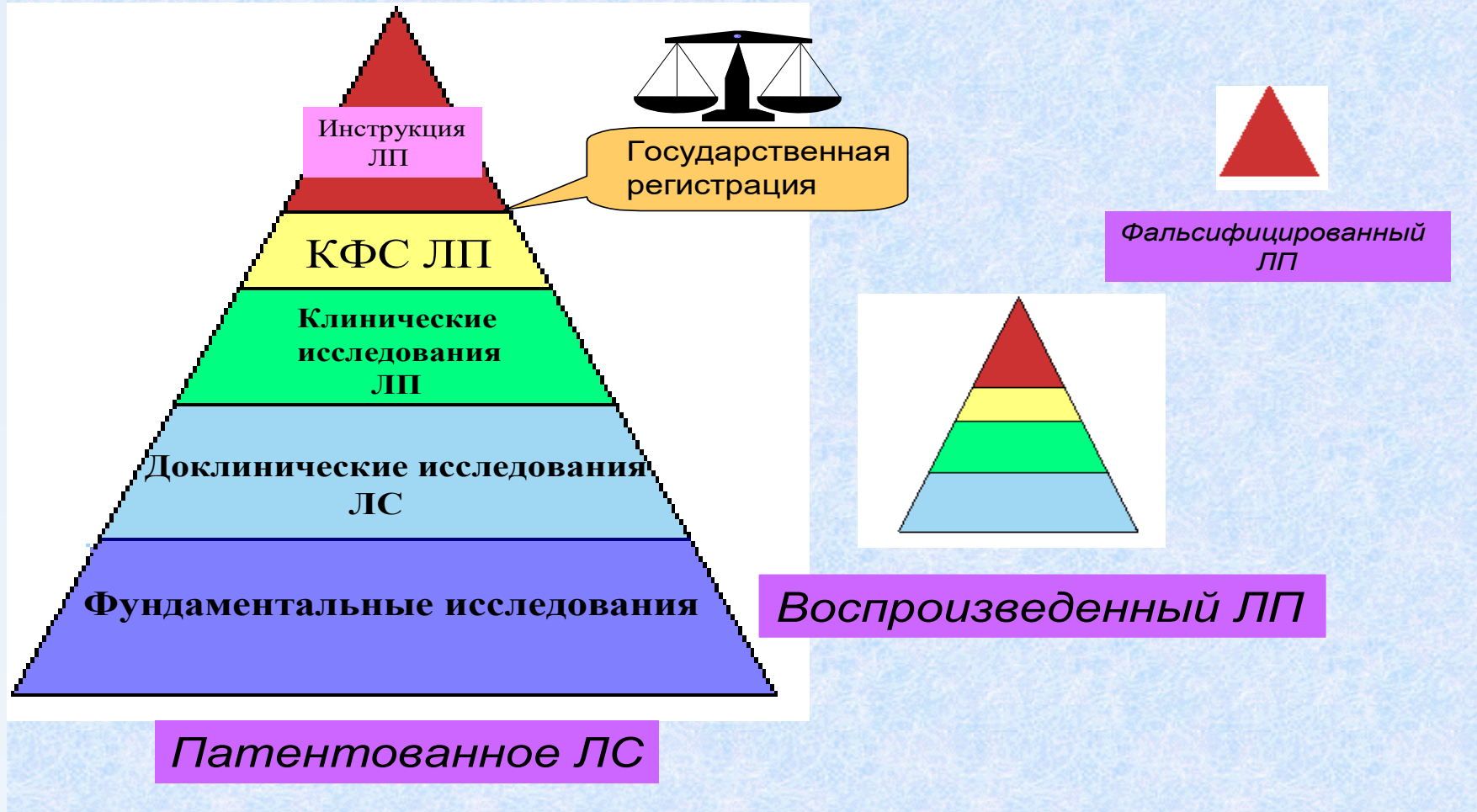
2. Общая токсичность – острая, субхроническая и хроническая, местнораздражающее действие.

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.

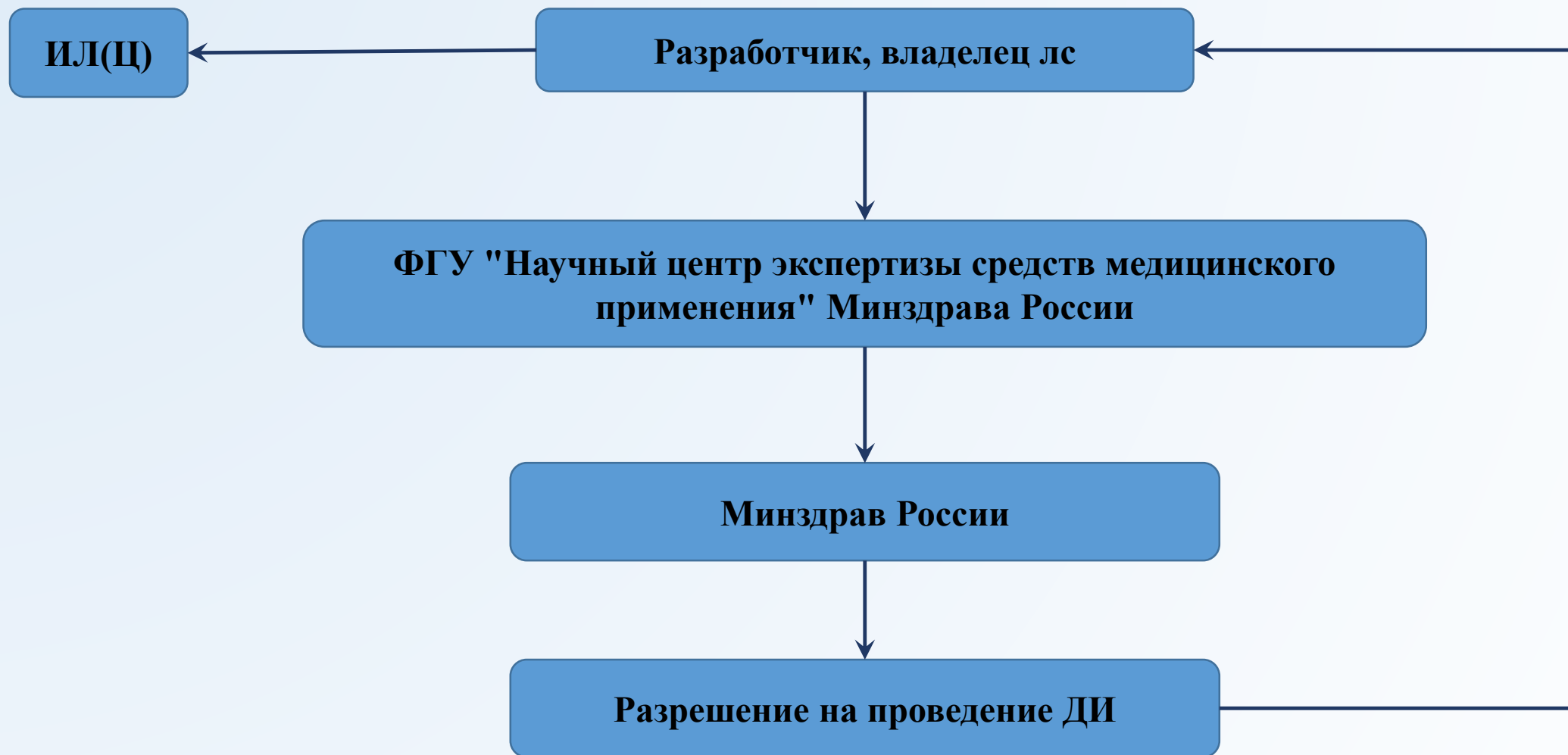
Исключение: при подозрении наличия **мутагенности** препарата, ее рекомендуют исследовать сразу после специфической фармакологической активности.



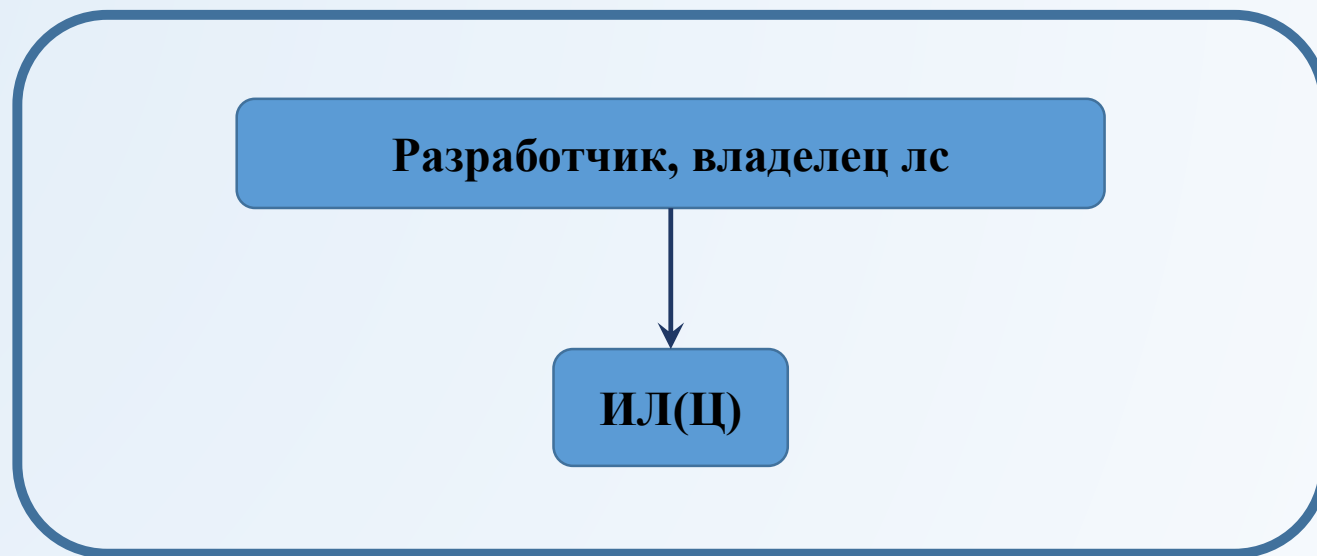
# Структура клинико-фармакологической информации о лекарстве



## 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



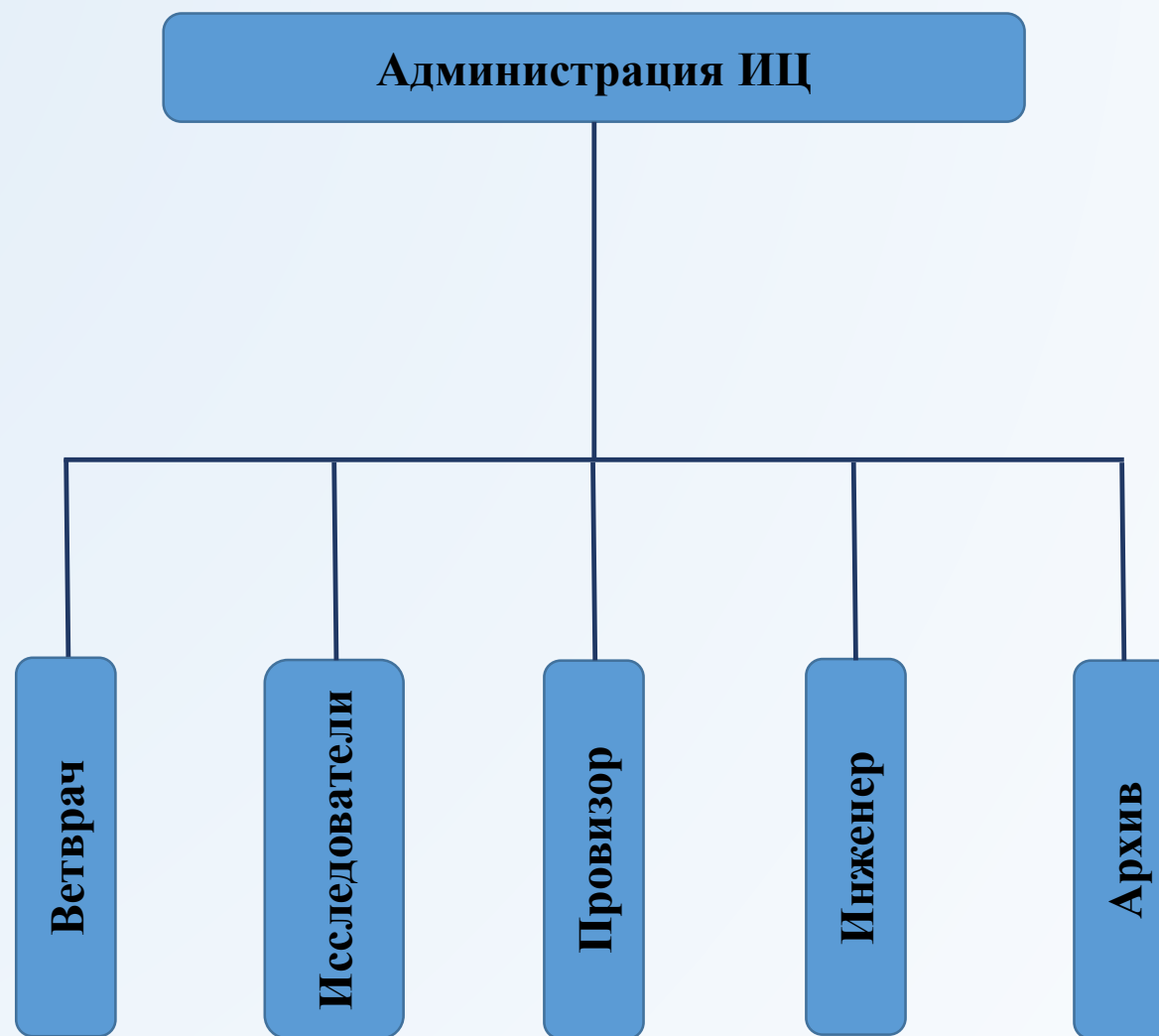
Зона содержания животных



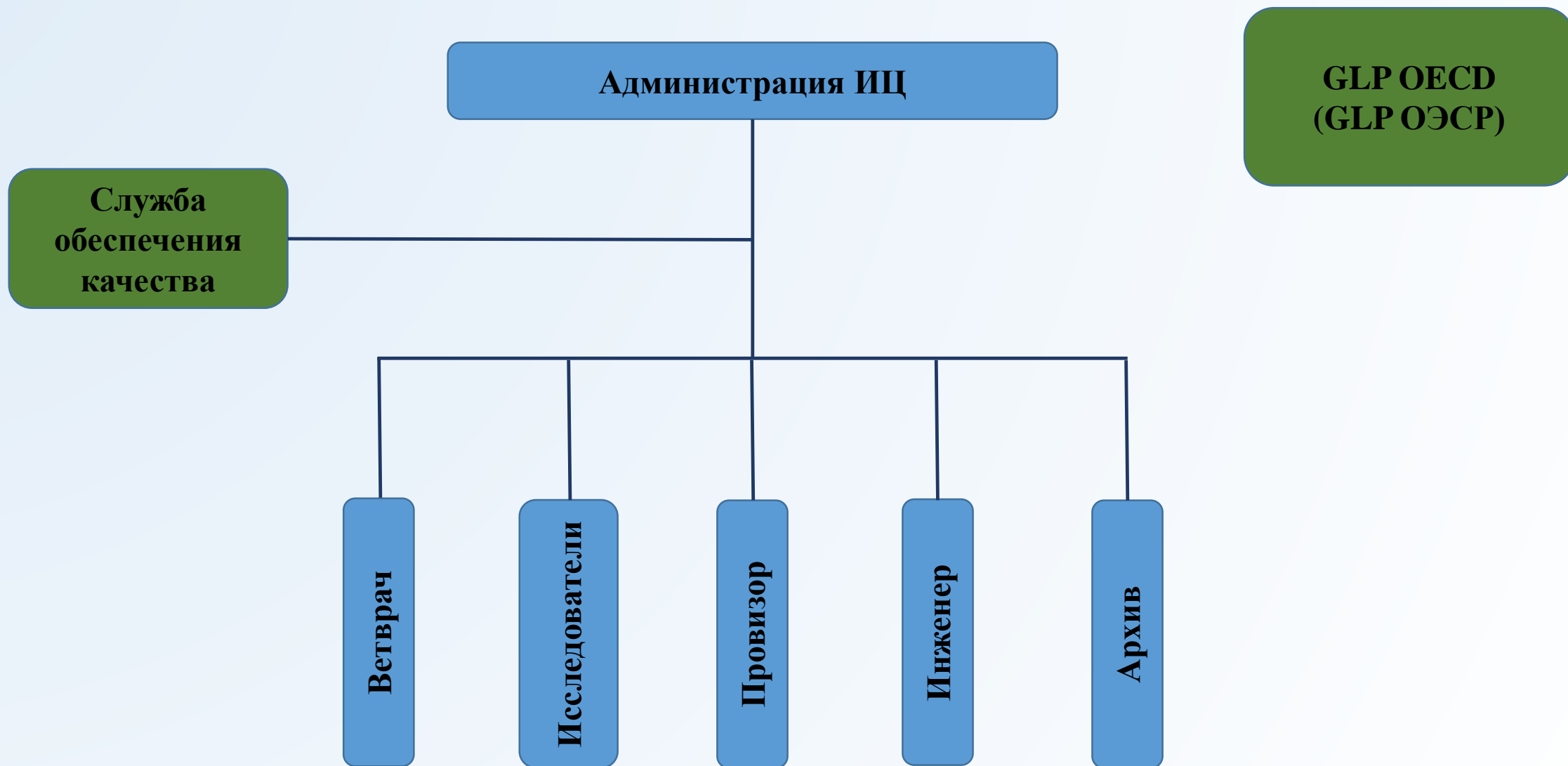
Гистологическое оборудование



# Структура испытательного центра на примере ЦДИ ИФАВ РАН

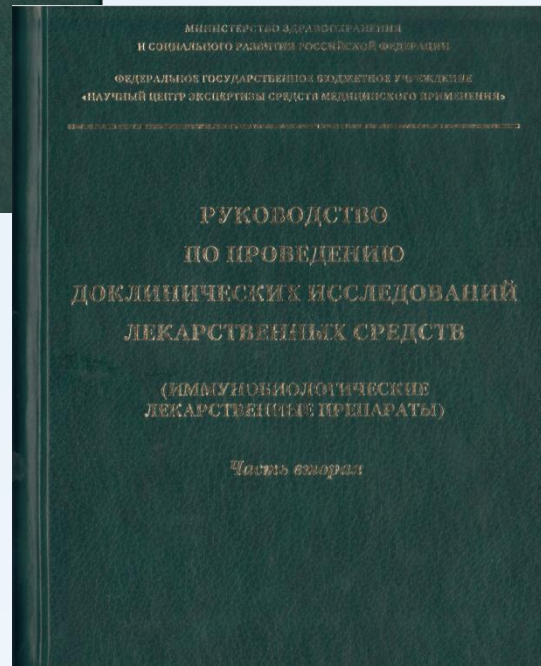
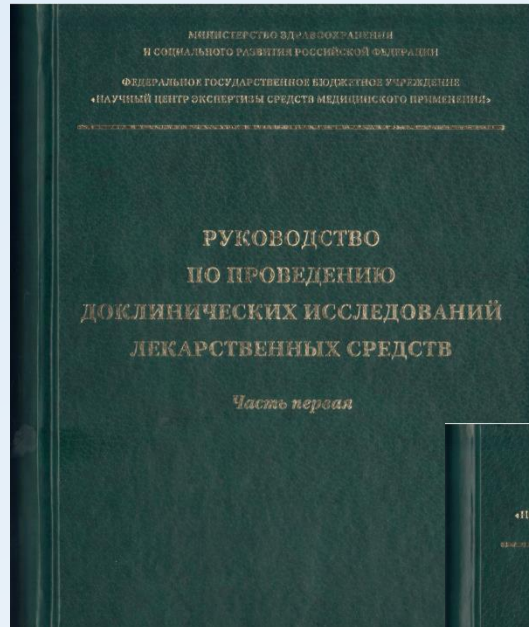


# Структура испытательного центра на примере ЦДИ ИФАВ РАН



*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]*

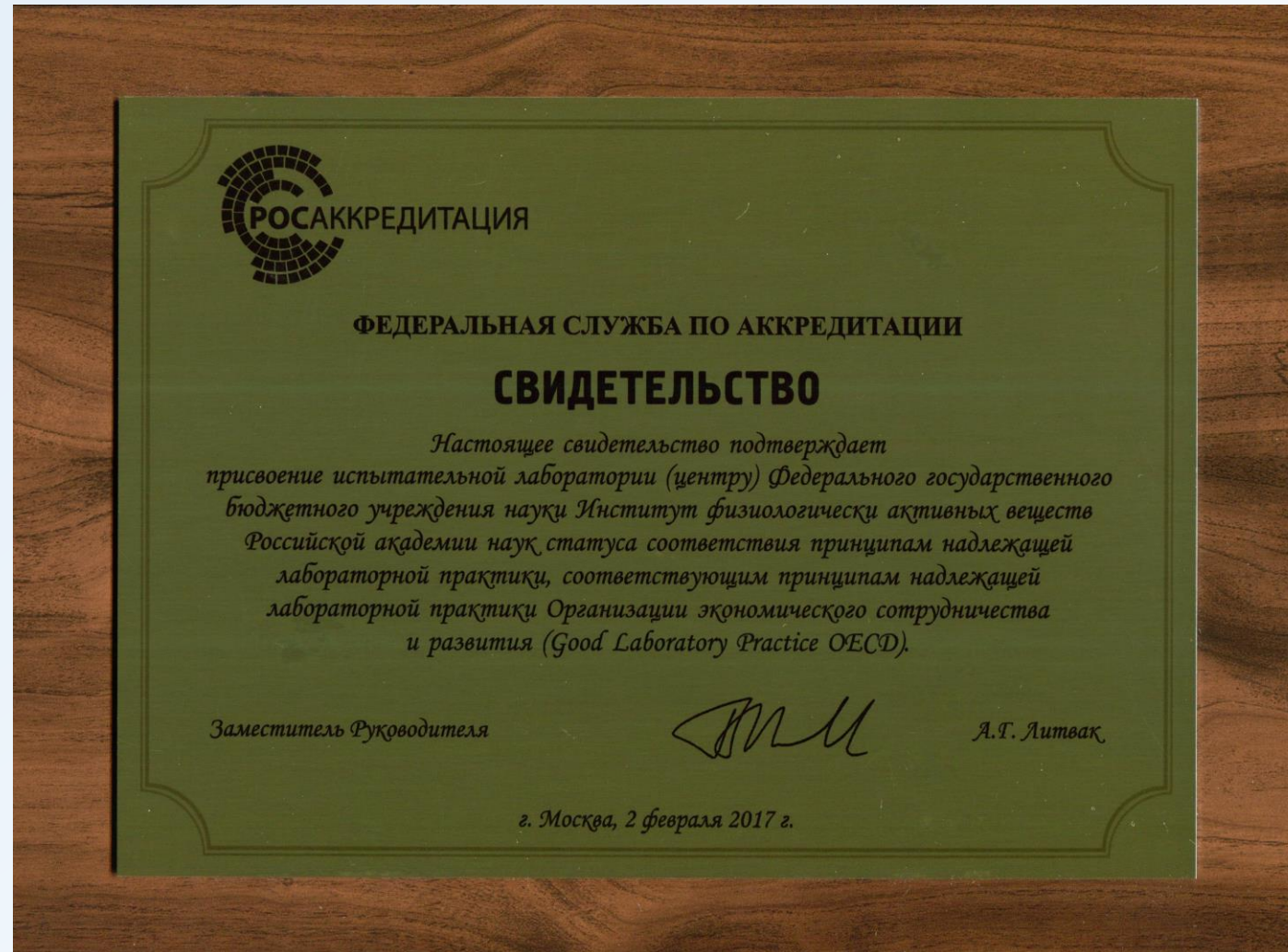
# Обмен информацией при признании данных



# 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*