



Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків
Факультету післядипломної освіти

**Шляхи і проблеми в створенні оригінальних
лікарських засобів в Україні. Державні і міжнародні
стандарти якості, як основа запобігання
розповсюдження неякісних та фальсифікованих
лікарських засобів.**

2016 р.

Оригінальні лікарські засоби

У зв'язку з динамічним розвитком фармацевтичного ринку дедалі частіше постає питання щодо оригінальних і генеричних препаратів, їхніх спільних рис і відмінностей.

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат, який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань та має патентний захист активних компонентів на певний період часу. У різних державах строк, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять ці компоненти, зазвичай становить від 12 до 20 років .

Розробка та впровадження

Процес розробки та впровадження нового лікарського препарату потребує участі багатьох висококваліфікованих спеціалістів, великих коштів (сьогодні ці суми становлять 0,5-1 млн доларів і більше) і часу (від 5-6 до 10 і більше років, причому цей час дедалі збільшується). Не зупиняючись докладно, варто охарактеризувати основні складові цього процесу.

Суб'єкти створення лікарських засобів

Лікарські засоби можуть створюватись підприємствами, установами, організаціями та громадянами.

Автором лікарського засобу є фізична особа, творчою працею якої створено лікарський засіб. Вона має право на винагороду за використання створеного нею лікарського засобу. Винагорода може здійснюватись у будь-якій формі, що не заборонена законодавством. Автор може подати заявку до центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері інтелектуальної власності на одержання патенту на лікарський засіб. Підставою для видачі патенту є позитивний висновок центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я щодо його патенто-спроможності.

Етапи створення нових лікарських засобів

Першим етапом є *пошук та отримання нових речовин* (синтезованих або виділених із природних джерел) або їх комбінацій. У сучасних умовах особливе значення має цілеспрямований синтез біологічно активних речовин, використання комп'ютерного прогнозування видів їхньої фармакологічної активності.

Далі виконується *комплекс доклінічних досліджень*, які мають відповідати вимогам належної лабораторної практики (GLP) та починаються з:

- фармакологічного скринінгу (англ. «screening» – дослівно «просіювання») на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери;
- визначення їх гострої токсичності;
- фармацевтичних досліджень фізико-хімічних властивостей.

Доклінічні дослідження

Наступний етап доклінічного вивчення передбачає:

- з'ясування специфічної фармакологічної дії на різних моделях захворювань у лабораторних тварин двох-трьох видів порівняно з відомими лікарськими препаратами;
- поглиблені токсикологічні дослідження:
 - гострої токсичності для різних видів тварин;
 - хронічної токсичності, зокрема загальної та специфічної – мутагенності, канцеро- та тератогенності, ембріотоксичності, алергійних властивостей);
- фармакокінетичні дослідження;
- створення прийнятної лікарської форми, нормативно-технічної документації.

Клінічні випробування

Якщо результати доклінічних досліджень, на етапі яких майбутні ліки мають назву «*фармакологічних препаратів*», переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України для вирішення питання щодо проведення *клінічних випробувань*. Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами належної клінічної практики на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять у 4 фази. За результатами 3-ї фази у разі високої ефективності та відсутності серйозних побічних реакцій приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату. Якщо його зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання .

Препарат має затверджену при реєстрації міжнародну непатентовану назву (МНН) і торгову (фірмову) назву, під якою його випускає виробник. Наприклад, оригінальний дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів амлодипін (МНН) випускається під торговою назвою «Норваск» фірмою **Pfizer Inc.**, яка його розробила та вперше вивела на фармацевтичний ринок. Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка зазвичай вища, ніж у генеричних препаратів. Оригінальний (інноваційний) препарат інколи називають «брендом», проте це неправильне використання терміна створює смислову плутанину.

Генериком (дженериком) називається непатентований лікарський препарат, який є відтворенням оригінального препарату, на діючі речовини якого збіг термін патентного захисту. Генерики повинні мати доведену терапевтичну взаємозамінність із оригінальним препаратом аналогічного складу. Вони впроваджуються на основі реєстраційного досьє скороченого обсягу та даних щодо біоеквівалентності. Необхідно відрізняти *препарати-генерики* та *препарати-копії*. Копіями називають ліки, термін патентного захисту яких ще не збіг, але вони наявні на фармацевтичному ринку держав, у яких немає належного патентного захисту хімічних сполук і, відповідно, субстанцій лікарських препаратів. Такі «піратські» копії завдають збитків розробнику оригінального препарату.

Центральним питанням проблеми порівняння генериків із оригінальним препаратом є гарантована взаємозамінність.

Вона, у свою чергу, базується на еквівалентності.

Фармацевтична еквівалентність означає, що в одиниці дозування лікарської форми (**1** таблетці, капсулі, драже та ін.) міститься однакова доза одного й того самого фармакологічно активного інгредієнту.

Клінічна еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів. Іноді трапляються ситуації, коли генерики не є терапевтично еквівалентними оригінальному препарату.

Фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність), або ступінь схожості за фармакокінетичними параметрами фармацевтично еквівалентного препарату з референтним, означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика. Відсутність біоеквівалентності може бути пов'язана з відмінностями складу та структури субстанцій, з яких виготовляються порівнювані препарати (домішки, неоднакова кристалічна форма, ізомерія тощо), а також з відмінностями складу допоміжних речовин і технології виробництва препаратів. Вплив цих чинників на фармакокінетичні параметри та ефективність препарату вивчає *біофармація*.

Роздрібні ціни на препарати амлодипіну станом на **01.11.2016** р

Ціни з он-лайн ресурсу tabletki.ua (аптека доброго дня)

Препарат	Виробник	Форма випуску	Ціна, грн
Норваск	Pfizer Inc., США	Таблетки по 10 мг № 30	816,54
Нормодипін	Gedeon Richter, Угорщина		307,14
Амло Сандоз	Sandoz Pharmaceuticals, Словенія		71,49
Стамло	Dr. Reddy's, Індія		62,43
Амлодипін	Астрафарм		22,01
Амлодипін	«Технолог», Україна		23,28

Актуальність проблеми вартості лікарських препаратів для України не потребує обговорення. Так, згідно з результатами соціологічного опитування, **51%** українських пацієнтів просять лікарів порекомендувати більш дешеві генеричні препарати

ЗАКОН УКРАЇНИ

«Про лікарські засоби»

№ 124/96-ВР від 04.04.96, ВВР, 1996, № 22, ст.

87

Розділ II - СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

у цьому розділі детально та з чіткими вказівками викладено послідовне створення лікарського засобу, а саме:

Суб'єкти створення лікарських засобів;

Доклінічне вивчення лікарських засобів;

Клінічні випробування лікарських засобів;

Захист прав пацієнта;

Державна реєстрація лікарських засобів;

Розділ III - ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В рамках НВО «Фарматрон» вперше в Україні налагоджено промисловий випуск «Тіотріазоліну» в таблетках, ампульних розчинах, ін'єкційних розчинах, очних краплях, мазях і супозиторіях. Ці препарати зареєстровано в Росії, Узбекистані, Білорусі, Казахстані, Грузії, Молдові, Туркменістані, Таджикистані. Вченими університету (професорами І.А. Мазур, Книш Є.Г., Панасенко О.І., Головкін В.О., Гладишев В.В.) створена ціла низка оригінальних лікарських препаратів («Ноотрил», «Тіоцетам», «Тіоцетам-форте», «Аміотрил», «Левотіл», «Індотрил», «Тіодарон», «Трианол», «Карбатрил», «Лізіній», «Румосол», «Трифузол», «Авесстим») та нових лікарських засобів («Палюстрин», «Магнелонг», «Санамаст», «Глютамаг», «Апіфітол», «Фітапісан», «Іммунофіт», «Бішолан», «Гіпофітол», «Бетізоль», «Бефан», «Вітагрєн»), які сьогодні широко використовуються при лікуванні серцево-судинних, хірургічних та інфекційних хвороб, в неврології, гепатології, дерматології, офтальмології.

Державні та міжнародні стандарти якості, як основа запобігання розповсюдженню неякісних та фальсифікованих лікарських засобів

У відповідності із стратегією ВООЗ система забезпечення (гарантування) якості лікарських засобів ґрунтується на трьох необхідних компонентах:

- по-перше, на надійній системі реєстрації і ліцензування, під якою розуміється встановлена на національному рівні законами і підзаконними актами система експертизи і санкціонування, що випереджає реалізацію лікарських засобів на ринку.
- по-друге, на незалежних випробуваннях готової продукції.
- по-третє, на гарантуванні якості ЛЗ засобом додержання при їх виробництві зведення обов'язкових принципів, норм і правил - GMP - Належною виробничою практикою (НВП), а також на регулярному незалежному контролі (інспектуванні) підприємств-виробників з метою переконання в тому, що умови GMP ними виконуються.

Стандартизація лікарських засобів - діяльність щодо встановлення правил, норм і характеристик для загального і багаторазового використання щодо реально існуючих або потенційних завдань з метою досягнення оптимального ступеня упорядкування в галузі створення, виробництва, контролю якості, реєстрації та реалізації лікарських засобів.

МОЗ України були розроблені й прийняті гармонізовані настанови з **GMP, GDP** і **GSP**, настанови з біодоступності і біоеквівалентності, гармонізовані настанови з якості

Державна фармакопея України головний стандарт фармацевтичної галузі

Державна Фармакопея України - Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів; фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів. Фармакопея має законодавчий характер, тобто її вимоги є обов'язковими для усіх підприємств і установ України, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби. Вона встановлює той рівень вимог до якості лікарських засобів, які держава гарантує своїм громадянам. Державна фармакопея – фармакопея , що знаходиться під державним наглядом. Державна фармакопея є документом загальнодержавної законодавчої сили, його вимоги обов'язкові для всіх організацій даної держави, що займаються виготовленням, зберіганням та застосуванням лікарських засобів, у тому числі рослинного походження.

Державна Фармакопея України 2.0

ДФУ 2 - це перша національна фармакопея України як повноправного члена ЄФ.

Робота над ДФУ 2 проводилась за 2 основними напрямками:

- Актуалізація введених в ДФУ 1 усіх статей та монографій; Актуалізації підлягали близько 800 статей та монографій ДФУ 1. Під актуалізацією мається на увазі ретельне вивчення та правка статей відповідно до чинної редакції ЄФ
- Розробка нових статей та монографій (більше 300) .
ДП "Український науковий Фармакопейний центр якості лікарських засобів"

ДФУ 2.0 та Європейська фармакопея

Розділ	ЄФ 8.2	ДФУ 2
Загальні статті та тексти	2969	2951
Вакцини	143	57
Імуносироватки	12	12
Радіофармацевтичні препарати	70	1
Шовний матеріал	12	12
Лікарська рослинна сировина	273	170
Гомеопатія	28	6
Субстанції	1674	372
ГЛЗ	-	135
ЕЛЗ*	-	6
Дієтичні добавки	-	1

Загальний обсяг ДФУ **2** перевищує **2000** сторінок, тому вона видається в трьох томах



Дякую
за увагу

