



**Тема: Технология приготовления таблеток**

**Выполнила:**

**Факультет:**

**курс:**

**Группа:**

**Проверила:**



# СОЗДАНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Трудоемкий и дорогостоящий процесс
- Участвуют представители многих профессий (*химики, фармацевты, фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты, биологи и др.*)
- Исследования не всегда успешны (в среднем из 7 тыс. синтезированных соединений только одно может стать ЛС)

# **ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- На сегодняшний день не разработаны устойчивые теории поиска
- Общепринятый канон целенаправленного поиска лекарственных субстанции – установление связей между фармакологическим действием и структурой с учетом их физико-химических свойств

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА НОВЫХ ЛС

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

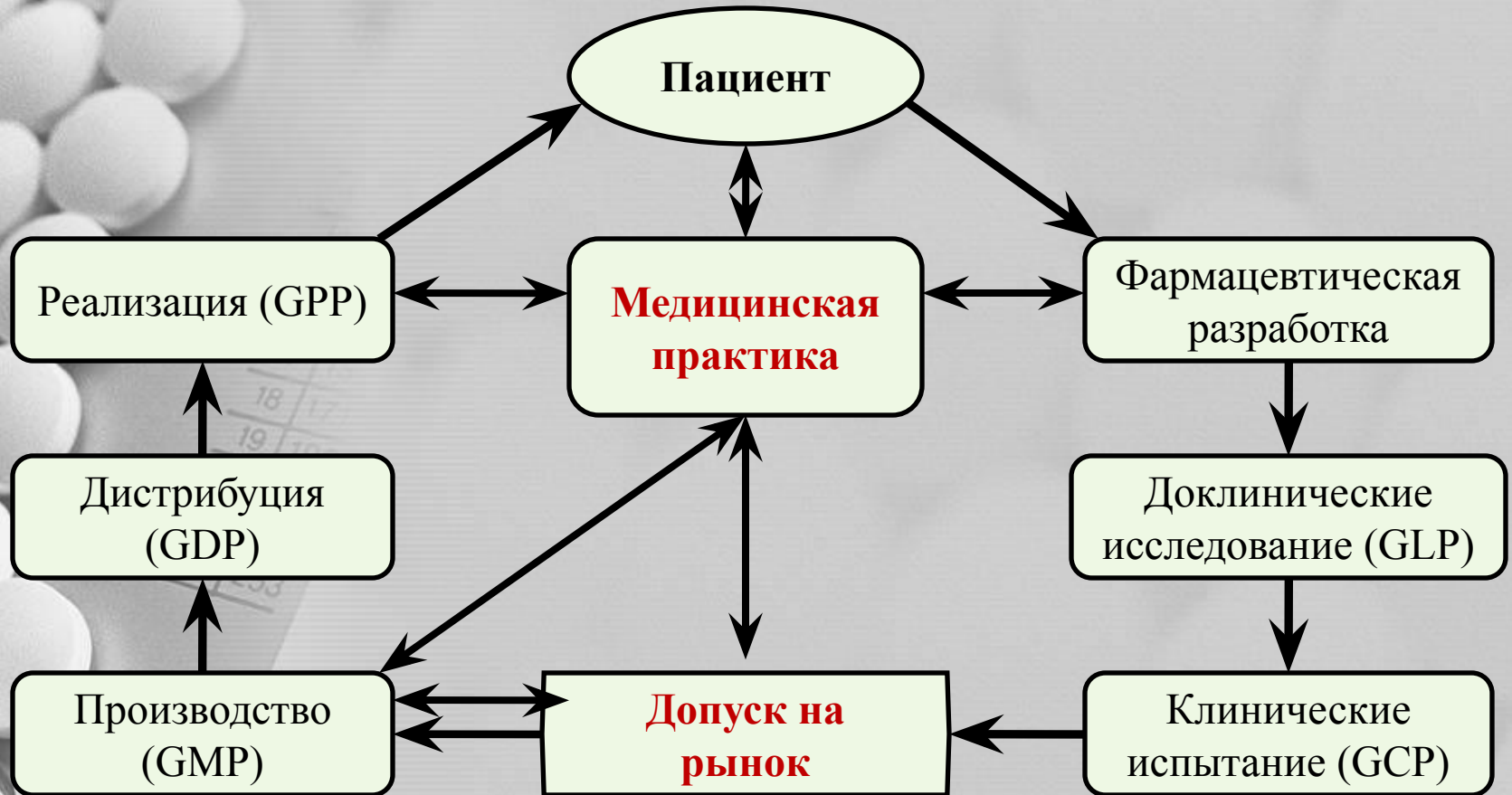


# **ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Все фазы жизни ЛП от начальной разработки, нахождения на рынке и до прекращения его производства и медицинского применения**

- разработка**
- производство**
- реализация (оптовая и розничная)**
- медицинское применение**
- уничтожение**

# Концепция обеспечения качества от разработки до потребителя



# АКСИОМА РАЗРАБОТЧИКА ЛС

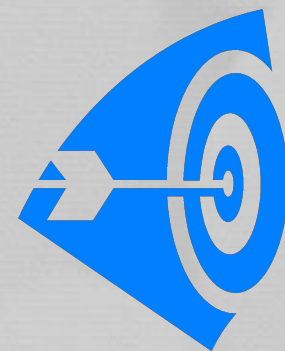
□ Качество должно быть заложено в разработке ЛС

□ Правильная разработка - необходимое условие обеспечения качества ЛС при их производстве



# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВОГО ЛП

- Химическая разработка
- Фармацевтическая разработка
- Неклинические испытания
- Клинические испытания (I-III фазы)
- Регистрация / Файлинг (допуск на рынок - регуляторная фаза)





# **ХИМИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА: создания лекарственной субстанции**

- **Установление структуры активного вещества**
- **Изучение физико-химических характеристик**
- **Изучение профиля посторонних примесей**
- **Стандартизация (*разработка СП 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**



# **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА: создания лекарственной формы**

- Представляет собой необходимый этап в процессе разработки новых ЛП, непосредственно влияющий на проявление их фармакологического действия**
- Является стандартизированным процессом с известной методологией**
- Имеет целью создание ЛП заданного качества и технологии процесса производства, обеспечивающих его клиническое назначение**

# 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



# ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ГЕНЕРИКОВ

- Основное доказательство правильности фармацевтической разработки (*генерика*)
- Ключевое доказательство эффективности генерика
- Результат правильного понимания последовательности ADME (*абсорбция, распределение, метаболизм и выведение*)



# **РЕГИСТРАЦИЯ ЛС (ФАЙЛИНГ): регуляторная фаза**

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

# ОСНОВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

- **Качество должно быть заложено при разработке**
- **Принципы и правила обеспечения качества (GxP)**
- **Информация о лекарственной субстанции (Drug Master File)**
- **Знание широкого ассортимента вспомогательных веществ и научный подход к их применению**
- **Современный уровень выполнения экспериментальных работ (методы/методики, оборудование, программное обеспечение и т.д.)**

# 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*)



**Качество  
лекарственного  
препарата**

**Качество  
лекарственной  
субстанции  
(главный фактор)**


**Качество  
эксципиентов,  
полупродуктов**

**Качество  
первичной  
упаковки**



# 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.)



# **ТРЕБОВАНИЯ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ ВЕЩЕСТВАМ**

**Экципиенты должны быть:**

**П**разрешены для применения в составе ЛС

**П**стандартизированы и соответствовать по качеству фармакопейным требованиям

**П**совместимы с активной субстанцией

**П**обоснованны в составе ЛС в соответствии с технологическим назначением в адекватных количествах

# **ПРИМЕРЫ НЕОБОСНОВАННОГО ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

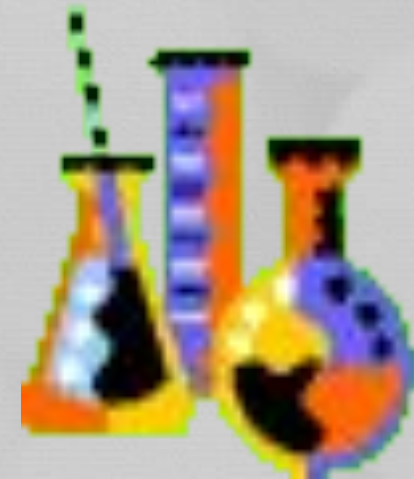
- двойное изотонирование глазных капель (калия хлорид с натрия хлоридом)**
- тройная консервация (кислота бензойная/нипагин/нипазол)**
- применение дублирующих эмульгаторов**

# ВЫБОР УПАКОВКИ

- **Безопасность материалов первичной упаковки**
- **Совместимость материалов первичной упаковки и компонентов ЛП**
- **Отсутствие возможного взаимодействия между ЛП и контейнером** (*адсорбция активных и вспомогательных веществ пластическими материалами или экстрагирование веществ из материалов упаковки*)
- **Защита ЛП от факторов внешней среды** (*влаги, света, температуры*)
- **Обеспечение сохранности качества ЛП до истечения срока годности** (*стабильность*)

# СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛП

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



# **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**



18	17
19	190
20	210
21	23
22	253

# 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 ЛП (АНД) / Спецификация качества ЛП (СП)



# **ВНИМАНИЕ!**

**Клинические испытания нового средства, проведенные на лабораторных образцах, трудно считать достоверными ввиду высокой вероятности получения невоспроизводимых результатов при последующем масштабировании производства и переходе к опытно-промышленным и промышленным сериям**



18	187
19	190
20	210
21	23
22	253

# ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛС

## 1. Отсутствие общего методологического подхода к разработке :

- незнание последовательности проведения этапов разработки
- ненадлежащее выполнение каждого этапа разработки
- нарушения при этапах фармацевтической разработки
- игнорирование стандартизации и технологии получения (технологические регламенты) на этапах химической и фармацевтической разработки
- нарушения при испытаниях стабильности и др.

## 2. Не соблюдение принципов и правил обеспечения качества ЛС (GLP,GCP,GMP,GDP,GPP)

# ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛС

## 3. Незнание требований к качеству ЛС, в т. ч. фармакопейных требований:

- *использование сырья и вспомогательных материалов нефармакопейного качества*
- *незнание фармакопейных требований к испытаниям, методам и методикам, нормированию показателей качества, упаковке и др.*

## 4. Незнание медико-биологических требований к ЛП:

- *проведение клинических испытаний на лабораторных образцах и др.*

## 5. Отсутствие научного подхода к масштабированию процессов

# ПОЛЕЗНЫЕ ССЫЛКИ

- **Международные и национальные стандарты GxP**
- **Note for guidance on Pharmaceutical Development. – EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH (ICH Topic Q8). – May 2006. – P. 9**
- **Note for guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section I (Quality). – CPMP/QWP/604/96. – 1999**
- **Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. – EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. – London, 16 February 2005**
- **Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products. – CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00). – 30 March 2006**
- **ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE Q8(R2). Pharmaceutical Development. - August 2009**
- **Государственная Фармакопея МЗ РК**
- **EP, USP, BP.**
- **Руководства по качеству: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА), Киев, 2004**
- **Тулегенова А.У. Разработка новых лекарственных препаратов: общие методологические подходы // 2010. - № 7. – С. 11-15**



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**