

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Ю. М. Косенко, д-р біол. наук,
І. В. Павлюк, канд. техн. наук,
Л. В. Калиновська, старший науковий співробітник*

Національне агентство ветеринарних препаратів та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті висвітлено особливості та важливість фармацевтичної розробки ветеринарних лікарських засобів. Вказано на труднощі, які виникають при неоднозначності трактувань деяких понять, недооцінюванні важливості окремих параметрів та впливу їх на безпечність, ефективність та якість ветеринарних лікарських засобів при серійному виробництві. Показано відмінності фармацевтичної розробки оригінального та генеричного препаратів, важливість дотримання фармацевтичної еквівалентності та проведення дослідження біоеквівалентності для препаратів генериків.

Ключові слова: ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ ВЕТЕРИНАРНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ, БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ, ГЕНЕРИЧНИЙ ПРЕПАРАТ.

Життєвий цикл ветеринарного лікарського засобу (ВЛЗ) починається з процесу його створення. Вибір фармакологічної групи та профілю продукту проводять, враховуючи мету компанії та орієнтири на ринку ветеринарних препаратів.

Наступним етапом, на якому закладаються не лише основи якості, але й ефективності та безпечності застосування, є фармацевтична розробка (ФР). Об'єктами досліджень при ФР є всі компоненти ВЛЗ – активні діючі субстанції (активні фармацевтичні інгредієнти – АФІ), допоміжні речовини (ексципієнти та інші неактивні допоміжні речовини), лікарська форма, технологічний процес, пакувальні матеріали, мікробіологічні властивості ВЛЗ та сумісність компонентів. Невід'ємною частиною цього процесу є розробка специфікацій та, в свою чергу, аналітичних та мікробіологічних методик для контролю якості проміжного та готового продукту.

Фармацевтична розробка – це комплекс дій, виконання яких необхідне для підтвердження того, що обрана лікарська форма відповідає своєму призначенню, дозволяє виявити аспекти пропису та процесу, які є критичними для відтворюваності серії, є науковою базою продукту. ФР дає можливість надати відомості, одержані при використовуванні наукових підходів і управління ризиками для якості [1].

Виробництво ВЛЗ має відповідати належним правилам організації виробництва та контролю якості, що забезпечується відповідністю належній виробничій практиці (Good Manufacturing Practice – GMP) [2] та є частиною системи забезпечення якості. Система забезпечення якості гарантує, у першу чергу, те, що ВЛЗ розроблені та досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики [2]. Тобто, правильна фармацевтична розробка є найважливішою умовою для забезпечення якості ВЛЗ при їх серійному виробництві.

Якщо на етапі ФР не отримані всебічні наукові експериментальні дані з урахуванням потенційних ризиків якості та не проведена їх оцінка, то наукове підґрунтя для забезпечення

якості відсутнє і, під час серійного виробництва ВЛЗ, виникатимуть непередбачувані проблеми.

Мета фармацевтичної розробки – створити продукт відповідної якості та обґрунтувати процес його виробництва для постійного випуску продукції з заданими функціональними характеристиками [3]. Відповідно до керівництва ІСН Q8, якість не можна повністю перевірити у препаратах; якість необхідно передбачити при розробці та забезпечити при виробництві. Дослідження з фармацевтичної розробки необхідно продовжувати і після реєстрації ВЛЗ [4, 5].

Сьогодні у ветеринарній медицині відсутня законодавча база щодо регулювання та проведення фармацевтичної розробки ВЛЗ.

У процесі підготовки знаходяться методичні рекомендації щодо фармацевтичної розробки ВЛЗ на основі керівництва Європейської медичної агенції Фармацевтична розробка ветеринарних лікарських засобів [5].

Фармацевтична розробка ВЛЗ спрямована на підтвердження того, що обрана форма, склад та технологія забезпечать досягнення очікуваного ефекту та прогнозованих наслідків, а саме таких, як залишки в продуктах тваринного походження. Фармацевтична розробка ВЛЗ дозволяє виявити критичні стадії процесу та є науковою базою продукту.

Етапи створення нового/оригінального/брендового/референтного ВЛЗ відрізняються від етапів створення генеричного препарату (табл.).

Таблиця

Етапи створення оригінального та генеричного ВЛЗ

Оригінальний ВЛЗ	Генеричний ВЛЗ
Хімічна розробка — створення АФІ	Вибір інноваційного ВЛЗ (брендового/референтного препарату)
Фармацевтична розробка — створення лікарської форми (із визначенням основних фармакологічних властивостей нової субстанції та ВЛЗ)	Фармацевтична розробка — відтворення інноваційного ВЛЗ (брендового/референтного препарату)
Доклінічні та токсикологічні дослідження	Теоретичне наукове обґрунтування можливості екстраполяції даних, одержаних при проведенні доклінічних досліджень оригінального препарату
Клінічні дослідження	Теоретичне наукове обґрунтування можливості екстраполяції даних, одержаних при проведенні клінічних досліджень для оригінального препарату
-	Дослідження біоеквівалентності*
Реєстрація	Реєстрація
Постмаркетингові дослідження	Постмаркетингові дослідження

Примітка: *фармацевтичної еквівалентності (для ветеринарних лікарських засобів, діючу речовину в складі якого тварина отримує у розчиненому вигляді) [5].

Процес створення нових ВЛЗ можна умовно поділити на такі фази:

- 1) пошук і конструювання сполук-лідерів (lead-compounds) (базових сполук), оптимізація сполук-лідерів (створення кандидатів на лікарський засіб (drug-candidates);
- 2) доклінічні дослідження;
- 3) клінічні дослідження;
- 4) впровадження ВЛЗ у ветеринарну практику;
- 5) постмаркетингові дослідження.

Реалізація перших трьох етапів в середньому охоплює 10-12 років і вимагає затрати, що перевищують мільярд доларів [6].

Українська фармацевтична промисловість вирішує питання доступності сучасних ВЛЗ шляхом заміни оригінальних препаратів на їх дешевші копії – генерики, при розробці яких має бути доведена ідентичність їх складу, сила дії, ефективність та безпека.

“Генерик ветеринарного лікарського засобу” – це ВЛЗ, який має той самий якісний та кількісний склад активних (діючих) речовин та таку саму лікарську форму, що й еталонний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність з еталонним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності [7]. Враховуючи вимоги Закону України «Про ветеринарну медицину» (стаття 64) [8], Положення Про реєстрацію № 1349 від 21.11.2007 р. (ст. 18) [9] та у зв’язку з перевагою на ринку генеричних ВЛЗ, виникає проблема доведення їх ідентичності референтним препаратам. Експериментальна оцінка є одним із завдань для нас сьогодні.

Концепція біоеквівалентності є основою для генеричних ВЛЗ. Метою проведення досліджень біоеквівалентності – доведення еквівалентності біофармацевтичної якості генеричного та референтного ветеринарних лікарських засобів для того, щоб екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний ветеринарний лікарський засіб [1].

Підтвердження біоеквівалентності з високим ступенем вірогідності дозволяє припускати, але не гарантує, що оригінальний та генеричний препарати мають терапевтичну еквівалентність, тобто рівну ефективність та безпечність. З цією метою необхідно провести дослідження наступних параметрів:

- ступінь та швидкість всмоктування;
- час досягнення максимальної концентрації в крові;
- значення максимальної концентрації в крові;
- характер розподілу в тканинах та рідинах організму тварини;
- тип і швидкість виведення.

Параметри, які впливають на результати досліджень біоеквівалентності:

- відмінності в складі та структурі АФІ (домішки, ізомерія, кристалічна форма тощо);
- різні допоміжні речовини (склад, виробник тощо);
- зміна технології виготовлення (масштабування, трансфер технології тощо).

Таким чином, забезпечити терапевтичну ефективність генерика можна лише за умови досягнення фармацевтичної еквівалентності – ідентичності форми, складу та фармакологічної еквівалентності, яка є показником ефективності будь-якого ВЛЗ, що включає в себе всі параметри біоеквівалентності.

Проте, існують труднощі та неоднозначності у трактуванні деяких понять та вимог. Часто не враховано вплив на біодоступність такого чинника, як спосіб введення ВЛЗ. Іноді вважають, що зміна виробника АФІ є чинником не суттєвим та таким фактом, що не впливає на якість ВЛЗ, не зважаючи на наявність домішок або ізомерії активної субстанції. Доволі часто недооцінюють вплив допоміжних речовин на склад та дію продукту, розцінюючи їх як формоутворювальні або наповнювальні компоненти.

Як наслідок, невідповідність даних для генеричного та оригінального ВЛЗ призводить до можливості виникнення доволі суттєвих ризиків (рис.).

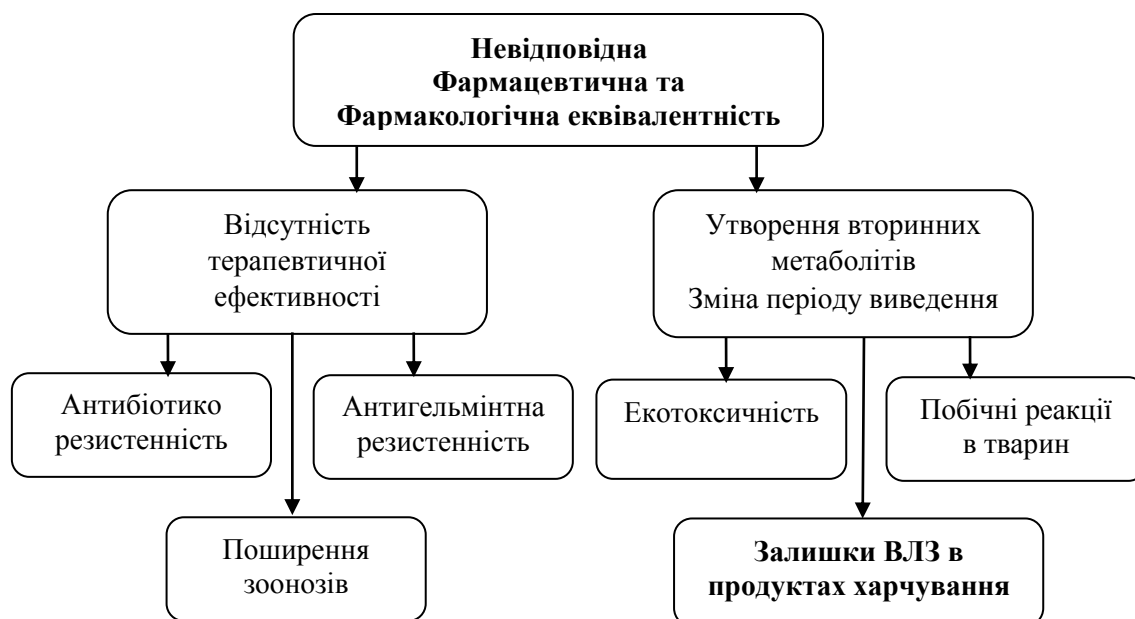


Рис. 1. Ризики, які виникають внаслідок невідповідності даних для генеричного та оригінального ВЛЗ

ВИСНОВКИ

1. Підсумовуючи вище сказане слід зазначити, що:

– саме на етапі фармацевтичної розробки закладається безпечність, ефективність та якість ВЛЗ;

– якість неможливо повністю перевірити в препаратах — контроль готового ВЛЗ не гарантує якості всієї серії;

– якість має бути закладена при розробці та забезпечена під час виробництва.

2. З метою впровадження вимог до фармацевтичної розробки ВЛЗ на сьогоднішній день передбачено внесення змін до Наказу № 133 від 14.07.2008 р. “Про затвердження форм заяв, переліку матеріалів реєстраційного досьє та порядку його формування” [10] щодо рекомендацій стосовно досліджень з фармацевтичної розробки та інформації з цих досліджень, яку слід включати в реєстраційне досьє на готовий ветеринарний лікарський засіб. Заплановано впровадження фармацевтичної розробки при плануванні та проведенні наукових досліджень із розробки готових ВЛЗ і валідації процесів, а також при формуванні реєстраційного досьє.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Y. M. Kosenko, I. V. Pavlyuk, L. V. Kalynovska

National Agency of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

The article highlights the importance and peculiarities of pharmaceutical development for the veterinary medicinal products. Difficulties that arise in the ambiguity of the interpretation of some regulations were specified, and underestimating the importance of individual parameters and their impact on safety, effectiveness and quality of veterinary medicinal products in mass batch

production. The differences between pharmaceutical development of brand and generic veterinary medicinal products were described and the importance of bioequivalence investigation for generic medicinal products was highlighted.

Keywords: PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF VETERINARY MEDICINES, LIFE CYCLE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCT, PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE, BIOEQUIVALENCE, GENERIC PREPARATION.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ю. М. Косенко, И. В. Павлюк, Л. В. Калиновская

Национальное агентство ветеринарных препаратов и кормовых добавок,
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье показаны особенности и важность фармацевтической разработки ветеринарных лекарственных средств. Указаны сложности, которые возникают при неоднозначности трактовки понятий, недооценки важности некоторых параметров и влияния их на безопасность, эффективность и качество ветеринарных лекарственных средств при серийном производстве. Показаны отличия фармацевтической разработки брендового и генерического препаратов, важность исследования биоэквивалентности.

Ключевые слова: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВЕТЕРИНАРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ, БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ, ГЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. VICH GL 52 (BIOEQUIVALENCE) AUGUST 2015 For implementation at Step 7. – Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.vichsec.org>
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі). – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії. – Электронный ресурс. – Режим доступа: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
3. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957. — Электронный ресурс. — Режим доступа: <http://www.moz.gov.ua>
4. Council Directive 81/852/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products. — Электронный ресурс. — Режим доступа: <http://eur-lex.europa.eu>

5. European Medicines Agency (EMA) EMA/CVMP/016/00-Rev.2 Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products 11 April 2011. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://www.ema.europa.eu>
6. Крищисин А.П. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи та методологія *drug design*) — одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти / А.П. Крищисин, Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2015. — Т. 13, вип. 1 (49) 49. — С. 49-58
7. Директива 2001/82/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 06.11.2001 року. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <https://www.informationvine.com> або old.vet.gov.ua/
8. Закон України «Про ветеринарну медицину». — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2498-12>
9. Положення Про реєстрацію № 1349 від 21.11.2007 р. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://scivp.lviv.ua/uk/farmkomisija/rejestracija-veterynarnyh-preparativ-kormovyh-dobavok.html>
10. Наказ № 133 від 14.07.2008 р. «Про затвердження форм заяв, переліку матеріалів реєстраційного досьє та порядку його формування». — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://scivp.lviv.ua/uk/farmkomisija/rejestracija-veterynarnyh-preparativ-kormovyh-dobavok.html>.

Рецензент – В. П. Музика, д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.