Лекция 14

Стандартизация биологически активных комплексов и лекарственных средств.
Временные фармакопейные статьи (ВФС), фармакопейные статьи (ФС), технические условия и нормативно-техническая документация.
Разработка регистрационного досье для лекарственных препаратов различных лекарственных форм.
Временная аналитическая нормативная документация (ВАНД), аналитическая нормативная документация (АНД), лабораторные, опытно-промышленные и производственные регламенты. Основные этапы доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1

К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цели и задачи исследования

Цели:

• Систематизация методологических подходов к стандартизации биологически активных комплексов (БАВ) и лекарственных средств (ЛС) на этапе трансляции от химико-фармацевтической разработки к промышленному производству.

• Установление логико-регуляторной связи между нормативно-технической документацией (ВФС, ФС, ТУ, ВАНД, АНД) и технологическими регламентами различного масштаба.

• Формирование структуры Регистрационного досье в формате CTD (Modules 1–5) и алгоритмизация этапов доклинических исследований безопасности и токсикологического профиля ЛС согласно GLP.

Задачи:

• Провести дифференцированный анализ категории фармакопейных статей (ВФС, ФС, ТУ) и аналитической нормативной документации (ВАНД, АНД) с учетом регуляторных сроков их действия.

• Классифицировать технологические регламенты (лабораторный, опытно-промышленный, промышленный) по материальным балансам и контрольным точкам IPC.

• Сформировать научно обоснованную матрицу программы доклинического изучения фармакокинетики, острой/хронической токсичности и специфической активности АФИ по стандартам ICH M3.

Иерархическая система нормативно-технической документации (НТД)

1. Государственная Фармакопея (ГФ)	*2. Фармакопейные статьи (ФС / ВФС)*	*3. Технические условия (ТУ)*	*4. Аналитическая НД (ВАНД / АНД)*
• Законодательный свод общих (ОФС) и частных (ФС) фармакопейных монографий. • Устанавливает обязательные государственные стандарты качества.	• ФС — постоянный нормативный документ на освоенные ЛС (срок 5 лет). • ВФС — временный документ на период освоения первых серий (до 3 лет).	• Нормативный документ на вспомогательное сырье, упаковку и БАД. • Регламентирует специфические технические и физико-химические параметры.	• ВАНД / АНД — нормативный акт на конкретный препарат фармпредприятия. • Содержит детальное описание валидированных методик контроля.

Сравнительный анализ ВФС, ФС, ТУ и АНД в системе стандартизации ЛС

Вид документа	*Назначение и правовой статус*	*Срок действия и порядок утверждения*	*Область применения и специфика*
Временная фармакопейная статья (ВФС)	Нормативный документ на новый фармацевтический препарат, впервые осваиваемый в промышленном производстве.	Утверждается уполномоченным регуляторным органом на ограниченный срок (обычно 3 года) для набора статистики.	Применяется на этапе опытно-промышленных серий и первичного вывода ЛС на фармацевтический рынок.
Фармакопейная статья (ФС)	Государственный стандарт качества на серийно выпускаемое ЛС или субстанцию, содержащий обязательные нормы.	Утверждается регулятором на постоянной основе (пересмотр каждые 5 лет или по мере обновления Фармакопеи).	Служит юридической и аналитической основой для экспертной оценки качества ЛС при государственном контроле.
Аналитическая НД (ВАНД / АНД)	Фармацевтический нормативный документ конкретного предприятия-производителя на конкретную лекарственную форму.	Разрабатывается на период действия регистрационного удостоверения, утверждая спецификации и методики.	Содержит подробную пробоподготовку, параметры chromatographic systems (ВЭЖХ/ГХ) и валидационные критерии.

Стадийная градация технологических регламентов фармацевтического производства

1. Лабораторный регламент (ЛР)
Определяет технологию получения препарата в лабораторных условиях (граммовые количества) для проведения доклинических исследований.

2. Опытно-промышленный регламент (ОПР)
Описывает выпуск опытно-промышленных серий на пилотных установках (килограммовые количества) для отработки масштабирования.

3. Промышленный регламент (ПР)
Основной технологический документ на массовое производство ЛС на действующем оборудовании предприятия (серийный выпуск).

4. Типовой промышленный регламент (ТПР)
Унифицированный нормативный документ для однотипных производственных процессов на нескольких фармацевтических заводах.

Структура и разделы Промышленного технологического регламента (ПР)

Характеристика конечного продукта и Сырья

Разделы 1 и 2 регламента. Приведение спецификаций готового ЛС, субстанций и вспомогательных веществ со ссылками на ФС/АНД. Фиксация показателей качества, физико-химических постоянных и требований безопасности.

Технологическая схема и Материальный баланс

Разделы 3 и 4. Постадийная графическая и описательная схема производства. Расчет материального баланса (загрузка сырья, выход готового продукта, нормы потерь и технологические отходы).

Контроль производства и Охрана труда

Разделы 5–9. Карты межоперационного контроля (IPC) с указанием точек отбора проб. Инструкции по санитарной обработке чистых зон, безопасной эксплуатации оборудования и охране окружающей среды.

Сравнительная характеристика регламентов ЛР, ОПР и ПР

Параметр сравнения	*Лабораторный регламент (ЛР)*	*Опытно-промышленный регламент (ОПР)*	*Промышленный регламент (ПР)*
Масштаб производства и Серия	Лабораторные установки, синтез/изготовление малых серий (до 1.0 кг или 10.0 л продукта).	Пилотные установки опытного цеха, серии от 10.0 до 100.0 кг (промышленный масштаб 1/10).	Промышленная серия цеха серийного выпуска (стокилограммовые и тоннажные объемы).
Целевое назначение документа	Отработка химической схемы, получение образцов для доклинических испытаний (GLP).	Масштабирование технологии, трансфер процессов, получение серий для клинических исследований (GCP).	Регламентация серийного коммерческого производства ЛС под правилами GMP.
Нормирование потерь и Баланс	Ориентировочный материальный баланс; нормы отходов и потерь не фиксируются жестко.	Установление временных расходных норм сырья и коэффициентов технологических потерь.	Строго утвержденные расходные нормы, фиксированные технологические выходы и нормативы потерь.

Архитектура Регистрационного досье в формате Общего технического документа (CTD)

Модуль 1. Административная информация

• Заявление, торговое наименование, инструкция (ОХЛС), макеты упаковок.

• Лицензии на производство и сертификаты GMP.

Модуль 2. Резюме общего технического документа

• Введение, качественные и количественные резюме Модулей 3–5.

• Обзоры доклинических и клинических данных экспертами.

Модуль 3. Качество (Quality / 3.S и 3.P)

• Полная информация о субстанции (3.S) и готовом ЛС (3.P).

• Содержит описания синтеза, спецификаций, ВЭЖХ-методик и стабильности.

Модуль 4 & 5. Доклиника и Клиника

• Модуль 4: Отчеты по токсикологии, фармакодинамике и ФК (GLP).

• Модуль 5: Отчеты о клинических исследованиях (GCP).

Особенности разработки Модуля 3 (Качество) для различных лекарственных форм

Твердые и Жидкие лекарственные формы:

• Таблетки и Капсулы: Обоснование выбора эксципиентов, профили кинетики растворения (Dissolution test), однородность дозирования (AV value), контроль полиморфизма АФИ.

• Сиропы и Растворы: Обоснование выбора консервантов и солюбилизаторов, pH-зависимая стабильность, прозрачность, вязкость и физико-химическая совместимость компонентов.

Мягкие и Стерильные лекарственные формы:

• Мази и Суппозитории: Оценка реологических характеристик, температурного профиля плавления/деформации, размера частиц и однородности распределения АФИ в мазевой/суппозиторной основе.

• Инъекционные формы (Парентеральные): Валидация процесса стерилизации (F0 value), фильтрации, контроль механических включений, бактериальных эндотоксинов и стерильности.

Специфика состава Модуля 3 CTD в зависимости от агрегатного состояния ЛФ

Лекарственная форма (ЛФ)	*Критический раздел фармразработки (3.P.2)*	*Критический показатель спецификации (3.P.5)*	*Валидационные требования (3.P.3 / 3.P.8)*
Твердые ЛФ (Таблетки, Капсулы)	Обоснование состава, совместимость с эксципиентами, оценка прессуемости и гранулирования.	Профиль растворения (Dissolution), однородность дозирования (Content Uniformity), распадаемость.	Валидация процесса смешивания и таблетирования; стабильность в блистерах (Alu/PVC).
Мягкие ЛФ (Мази, Суппозитории)	Выбор мазевой/суппозиторной основы, оценка кинетики высвобождения (in vitro release).	Время деформации/плавления, реологический профиль вязкости, однородность массы.	Валидация процесса гомогенизации и фасовки в тубы/ячейки; контроль стабильности при 25°C.
Стерильные ЛФ (Ампулы, Флаконы)	Выбор метода стерилизации (автоклавирование 121°C или асептический розлив), укупорка.	Стерильность, бактериальные эндотоксины (LAL-тест), отсутствие видимых включений.	Валидация процесса стерилизующей фильтрации и розлива; испытания на герметичность.

Основные этапы и классификация доклинических исследований (GLP)

1. Первичный скрининг (In vitro / In silico)

• Компьютерное моделирование QSAR и молекулярный докинг.

• Оценка ферментативной активности и клеточных культур.

2. Фармакодинамика и Фармакокинетика

• Изучение основного механизма действия на биомоделях.

• Определение ADME параметров (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).

3. Токсикологические исследования (GLP)

• Оценка острой, подострой и хронической токсичности на лабораторных животных.

• Установление минимальной летальной (LD50) и недействующей (NOAEL) доз.

Специфическая токсикологическая оценка безопасности АФИ по стандартам GLP

Генотоксичность и Мутагенность:

• Тест Эймса (обратные мутации на Salmonella typhimurium): выявление повреждений ДНК и генных мутаций.

• In vitro и in vivo микроядерный тест: оценка хромосомных аберраций и кластогенного действия субстанции.

• Обязательный комплекс испытаний до начала фазы I клинических исследований.

Канцерогенность и Репродуктивная токсичность:

• Исследования канцерогенности: долгосрочные испытания на грызунах (до 24 месяцев) при длительном приеме ЛС.

• Репродуктивная токсичность: изучение влияния на фертильность, эмбриофетальную токсичность и тератогенность (ICH S5).

• Изучение аллергизирующего и иммунотоксического действия на чувствительных биомоделях.

Методологическая матрица видов токсикологических исследований по GLP

Вид исследования токсичности	*Экспериментальные животные и Тест-системы*	*Продолжительность и Дозирование*	*Оцениваемые параметры и Конечные точки*
Острая токсичность (Single Dose Toxicity)	Два вида грызунов (мыши, крысы) обоих полов; однократное введение различных доз.	Однократное введение с последующим наблюдением за животным в течение 14 суток.	Расчет величин LD50, определение органов-мишеней токсического действия, картина макроморфологии.
Хроническая токсичность (Repeated Dose)	Грызуны (крысы) и негрызуны (кролики/собаки); ежедневное повторное введение.	От 30 до 180 суток (в зависимости от предполагаемого курса клинического применения).	Гематологические, биохимические показатели крови, гистопатология внутренних органов, NOAEL.
Репродуктивная токсичность и Тератогенность	Беременные самки крыс и кроликов; введение в критические периоды органогенеза.	Ежедневно в период эмбриогенеза (с 6 по 17 день беременности у крыс).	Подсчет живых/мертвых плодов, масса плода, наличие внешних и скелетных аномалий развития (тератогенез).

Сквозной процесс трансляции АФИ: от лаборатории до регистрации

1. Синтез и Доклиника (GLP / ЛР)	*2. Опытное масштабирование (ОПР)*	*3. Разработка CTD Досье и ВАНД*	*4. Промышленный регламент (ПР / GMP)*
• Молекулярный дизайн и скрининг АФИ. • Доклинические испытания безопасности.	• Трансфер технологии на пилотную установку. • Выпуск серий для клинических исследований.	• Формирование Модулей 1–5 досье. • Утверждение ВАНД и спецификаций качества.	• Утверждение постоянного ПР завода. • Серийный выпуск ЛС под контролем QC/QP.

Гармонизация стандартизации и жизненного цикла ЛС (ICH Q8–Q12)

Концепции Quality by Design (QbD) и QRM:

• Интеграция руководств ICH Q8 (Фармразработка) и ICH Q9 (Управление рисками) при заполнении Модуля 3 CTD.

• Определение Пространства проектных параметров (Design Space) для оптимизации технологических регламентов без необходимости повторной регистрации.

Управление жизненным циклом (ICH Q12):

• Внедрение Категорий установленных условий (Established Conditions) для облегчения внесения post-approval изменений в Регистрационное досье.

• Трансфер временной нормативной документации (ВАНД/ВФС) в постоянную (АНД/ФСП) на основе статистической оценки процессной способности (Cpk > 1.33).

Выводы

1. Системность нормативного обеспечения: Стандартизация биологически активных комплексов и лекарственных средств опирается на строгую иерархию нормативно-технической документации (ГФ, ФС/ВФС, ТУ, ВАНД/АНД), обеспечивающую сквозной контроль качества от сырья до готового препарата.

2. Стадийная детерминированность регламентов: Поэтапная разработка технологических регламентов (ЛР → ОПР → ПР) гарантирует воспроизводимость масштабирования фармацевтических процессов, установление жестких норм материального баланса и карт межоперационного контроля (IPC).

3. Структурная полнота CTD Досье: Формирование Регистрационного досье в формате CTD (Модули 1–5) отражает все аспекты фармацевтической разработки, где Модуль 3 гармонично увязывает спецификации конкретных лекарственных форм с требованиями аналитической документации.

4. Доклиническая гарантия безопасности: Проведение доклинических исследований по стандартам GLP (фармакодинамика, ADME, острая/хроническая и специфическая токсичность) формирует научно обоснованный базис безопасности, необходимый для вывода новых фармпрепаратов на стадию клинических испытаний.