

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА
ОЦІНКА ВАРТОСТІ ТАКИХ РОЗРОБОК

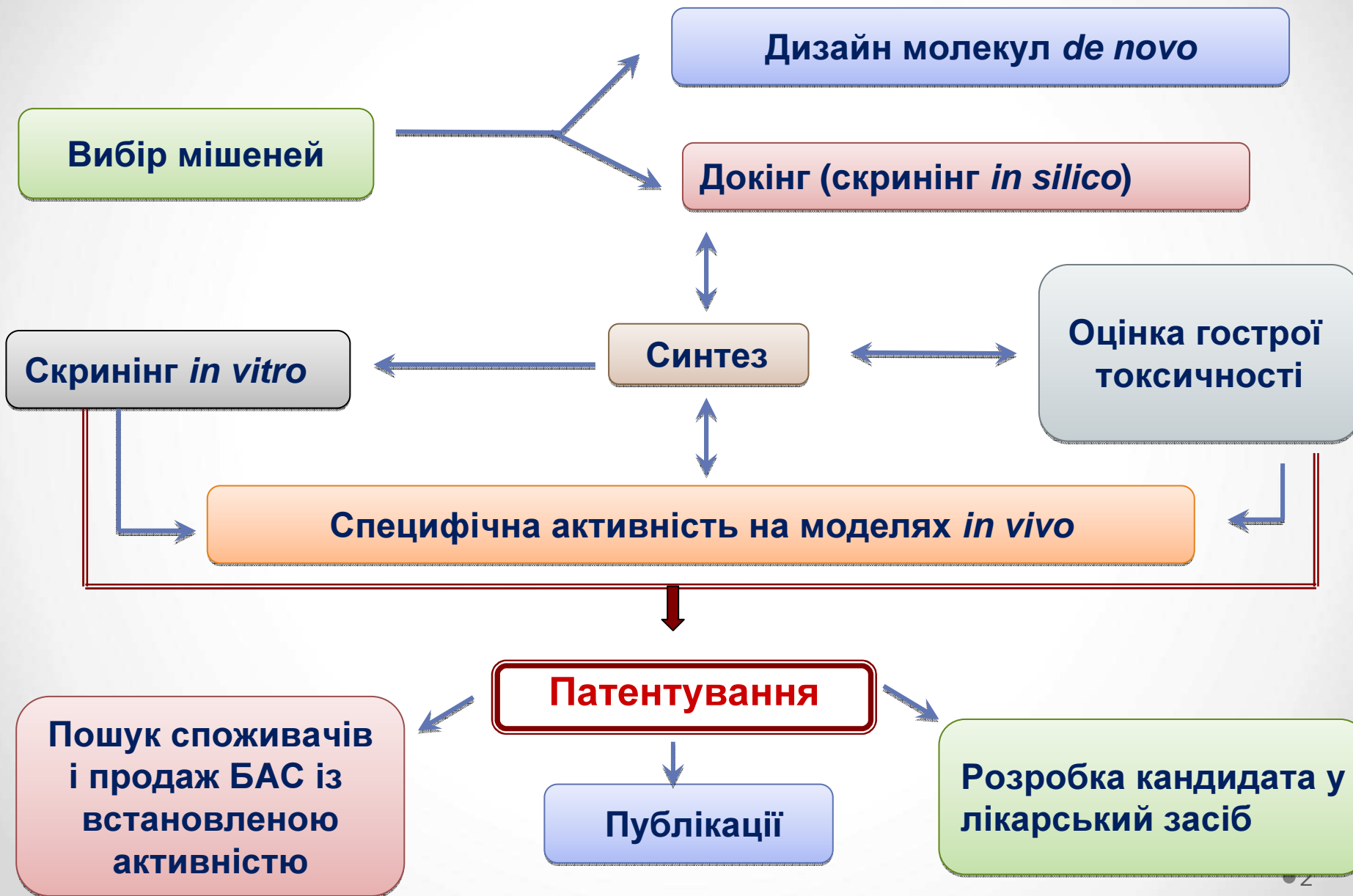
Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

Етапи створення інноваційних лікарських засобів

2





**Матеріальні витрати
на розробку
НОВОГО
лікарського засобу**

**10-15 років
~ 800 млн \$ (2000 р.)**



Причини відхилення кандидата у ЛЗ

5

- низька ефективність – 46 %;
- незадовільні показники ADME – 10 %;
- токсичність, виявлена на доклінічній стадії – 17 %;
- побічні ефекти, виявлені у клініці – 16 %;
- комерційні причини – 7 %;
- інші недоліки – 4 %.

Відносні витрати на кожному з етапів створення ЛЗ



Регуляторна політика в області розробки, реєстрації і виробництва ЛЗ

6

1996 р. Закон України «Про лікарські засоби»

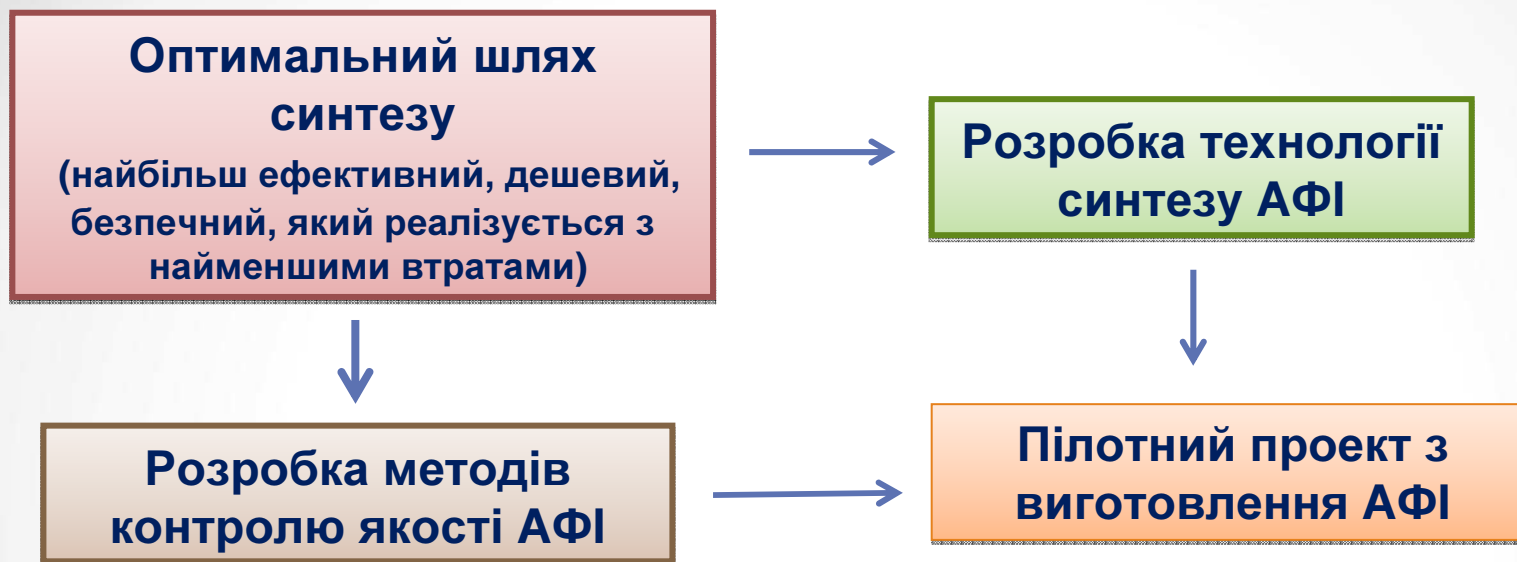


Три ланки системи забезпечення якості ЛЗ:

- державна система реєстрації та ліцензування ЛЗ;
- територіальні органи Держлікслужби;
- відділи контролю якості ЛЗ на фармпідприємствах

Хімічні розробки

7



*Настанова 42-01-2003 «Лікарські засоби.
Технологічний процес. Документація»*

Виробнича технологічно-нормативна документація (регламент) містить:

рецептуру (метод синтезу для ЛР);

опис технологічного процесу з наданням відомостей про:

- використане обладнання;
- параметри проведення процесів (час, температура, вологість, тиск, рН та ін.);
- схему виробництва (хімічну, технологічну);
- контроль виробництва;
- стадії процесу

дані про валідацію техпроцесу;

Спеціальні положення, що стосуються стерилізації кінцевого продукту (ЛЗ); видалення розчинників; пакування;

відомостей про мікробіологічну чистоту на кінцевій стадії виробництва АФІ (виділення і очистка ЛР); етапи його обробки фізичними методами (гранулювання, мікронізація та ін.) і пакування.

Аналітична нормативна документація (АНД)

9

Державна Фармакопея України (ДФУ) 2001 р.
Україна з 1998 р. спостерігач, а з 2013 р. постійний член
Європейської Фармакопеї



В АНД на ЛР входять наступні показники:

- інформація (формула, молекулярна маса, вміст основної речовини);
- властивості (фізичний стан, колір, запах, розчинність у розчинниках різної полярності);
- ідентифікація (хроматографічні або спектральні методи; якісні реакції);
- випробування (прозорість та забарвленість розчину, кислотність, лужність, супутні домішки);
- (ТШХ, ВЕРХ), наявність важких металів, втрата у масі при висушуванні,
- сульфатна зола, залишкові розчинники;
- кількісне визначення

Сукупність належних фармацевтичних практик

10



GLP – належна лабораторна практика

GCP – належна клінічна практика

GMP – належна виробнича практика

GSP – належна практика зберігання

GDP – належна практика дистриб'юції

GPP – належна аптечна практика

Система забезпечення якості фармацевтичної продукції

11

Належна виробнича практика – Good Manufacturing Practice (GMP)
Запропонована ВООЗ у 1967 р.

Частина I – «Основні вимоги до належної виробничої практики ЛЗ»



Частина II – «Основні вимоги до діючих речовин, які використовуються як вихідна сировина»

Частина III – «Документи, пов'язані з GMP»



Good Manufacturing Practice

12



Дотримання таких вимог гарантує, що лікарські засоби постійно виробляються і контролюються відповідно до:

Стандартів якості, які відповідають їх призначенню	Вимог реєстраційного досьє або специфікації на продукцію
--	--

Good Manufacturing Practice

13



З 01.01.2011 ДСЛЗ є членом PIC/S

(Pharmaceutical Inspection Convention and
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

Договірне утворення інспекторатів якості з
40 країн (EU, USA, CAN, SUI, NOR, ISL, AUS, ARG,
ISR, UKR etc.)



Розробка лікарської форми (ЛФ)

14

Регламент на виробництво ЛФ розробляється відповідно до *Настанови 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація»*

В АНД на ЛФ окрім відомостей про АФІ входять показники, які залежать від виду ЛФ, наприклад

- для таблеток це **однорідність маси, стійкість до стирання, розпадання, розчинення**
- **термін зберігання**



ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ (ДОКЛІНІЧНА СТАДІЯ)

15

Good Laboratory Practice (GLP)

Мета впровадження правил GLP:

- забезпечення якості й узгодженості даних, які представляють;
- однаковість вимог до лабораторних приміщень, обладнання і персоналу;
- складення і дотримання докладної стандартної методики експериментальних робіт – Standard Operating Procedure (SOP) і порядку проведення випробувань (протоколу);
- перевірка випробувань при їх проведенні шляхом створення служби з оцінки якості випробувань – Quality Assurance Unit (QAU);
- чіткий розподіл відповідальності окремих виконавців випробувань;
- точна реєстрація даних;
- зберігання усіх даних випробувань, звітів, препаратів;
- контроль за придатністю установи до проведення випробувань.

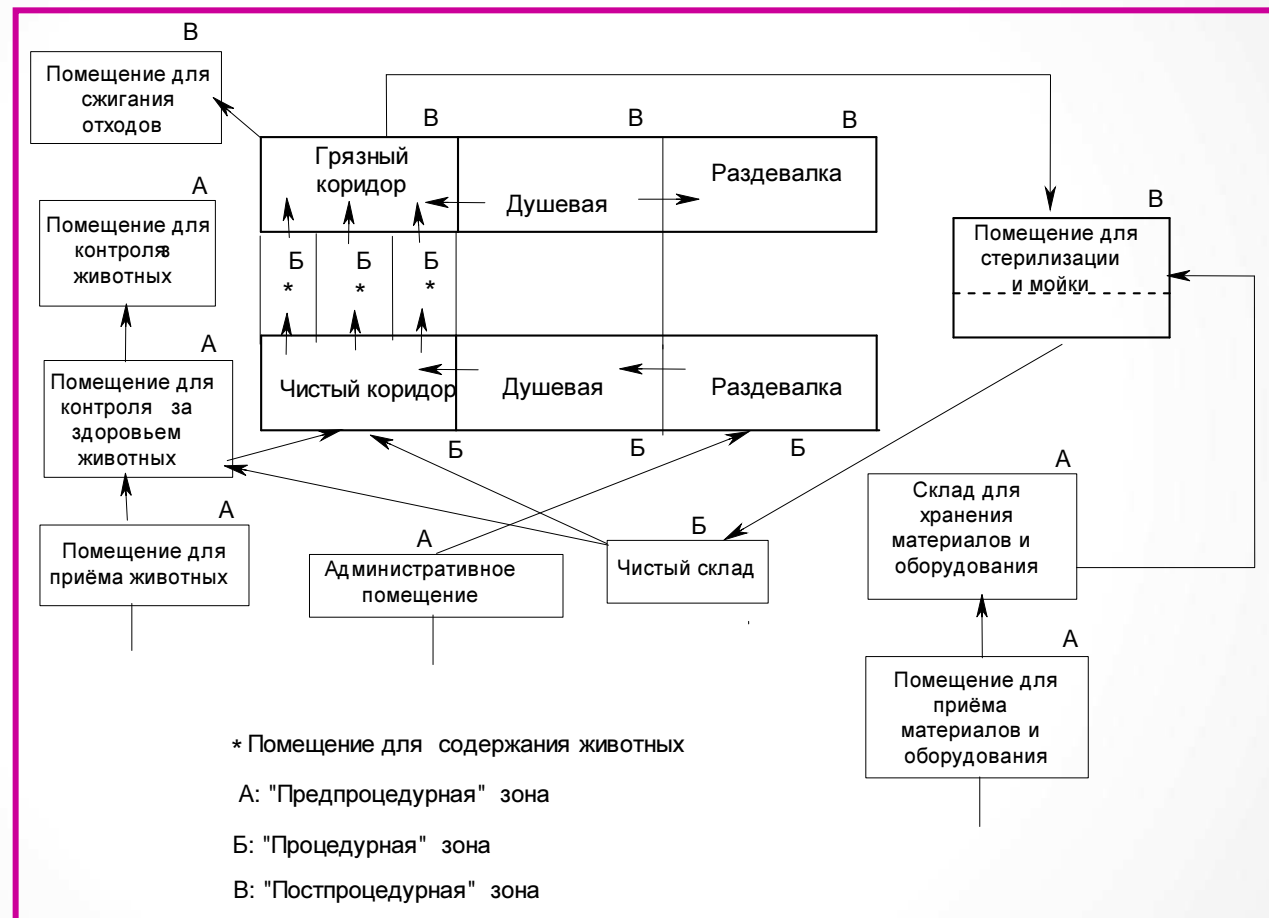
Вивчення гострої токсичності та хронічної нешкідливості ЛЗ

Вивчення специфічної дії ЛЗ

Вивчення фармакокінетики й метаболізму ЛЗ

Схема приміщення для утримання тварин, які беруть участь токсикологічних дослідженнях

16



КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ:

- ініціює та спонсорує розробник (фармкомпанія) нового ЛЗ;
- проводять у відповідності до міжнародних етичних норм щодо прав учасників;
- починають після одержання дозволу від комісії з питань етики МОЗ і позитивного рішення відповідного регуляторного органу (в Україні – Державний експертний центр МОЗ, у США – FDA);
- для одержання дозволу розробник подає у центр звіти про проведення всього комплексу досліджень на доклінічній стадії та програму клінічних випробувань;
- першу стадію клінічних випробувань проводять із залученням здорових добровольців, яких інформують про цілі і зміст досліджень, страхують на випадок нанесення шкоди здоров'ю;
- анти-ВІЛ та протипухлинні засоби вивчають лише за участю пацієнтів;
- на першій стадії визначають переносимість доз ЛЗ, оцінюють фармакокінетичні показники і можливі побічні реакції;
- другу стадію випробувань проводять із залученням пацієнтів, яким показаний засіб даного профілю; починають з однократної мінімальної дози; використовують препарат порівняння або *placebo*;
- третя стадія випробувань передбачає залучення широкого кола пацієнтів і порівняння з іншими терапевтичними засобами аналогічного профілю;
- після завершення випробувань у відповідний регулюючий орган подають звіт на предмет одержання дозволу на медичне застосування ЛЗ

ОЦІНКА ВИТРАТ НА РОЗРОБКУ НОВИХ ЛЗ

2000 р. – 802 млн \$?

2020 р. -



2006 р. – 1.32 млрд \$?



ОЦІНКА ВИТРАТ НА РОЗРОБКУ НОВИХ ЛЗ

19

Розрахунок витрат на розробку оригінальних ЛЗ за даними 2000 р.

Етап вивчення ЛЗ	Витрати на кожний схвалений ЛЗ, млн. \$
I фаза клінічних випробувань	70.7
II фаза клінічних випробувань	77.6
III фаза клінічних випробувань	126.0
Експерименти на тваринах	7.6
Загальні витрати на випробування	281.9
Витрати на доклінічні дослідження	120.8
Загальні витрати	402.8

DiMasi J. A., Hansen R. W., Grabowski H. // J. Health Economics, (2003).

Light D. W., Warburton R. // BioSocieties. (2011).



Уточнений розрахунок витрат на розробку оригінальних ЛЗ (млн. \$, 2000 р.)

20

Етап розробки ЛЗ	Витрати на кожний схвалений ЛЗ, млн. \$ (дані Tufts Center)	Сукупні середні витрати на кожний схвалений ЛЗ (-50 % економії на податках)	Сукупні середні витрати на кожний схвалений ЛЗ (-50 % економії на податках)	Фактори капіталізації для різних рівней дисконтування			Сукупні капіталізовані витрати на кожний схвалений ЛЗ		
				Високий (В) 7 %	Середній (С) Канада 5 %	Низький (Н) США 3 %	(В)	(С)	(Н)
I фаза клінічних випробувань	70.7	35.3	26.2	1.57	1.39	1.22	41.1	36.2	31.9
II фаза клінічних випробувань	77.6	38.8	28.7	1.45	1.31	1.18	41.6	37.5	33.7
III фаза клінічних випробувань	126.0	63.0	46.6	1.23	1.16	1.10	57.5	54.2	51.1
Експерименти на тваринах	7.6	3.8	2.8	1.48	1.33	1.19	4.2	3.7	3.3
Загальні витрати на випробування	281.9	141.0	104.3	1.38	1.26	1.15	144.3	131.7	120.1
Витрати на доклінічні випробування	120.8	60.4	44.7	1.94	1.61	1.33	86.5	72.0	59.7
Загальні витрати	402.8	201.4	149.0	1.55	1.37	1.21	230.9	203.7	179.1

Сукупні середні витрати (млн. \$, 2000 р.) на схвалений ЛЗ згідно опитувань компаній

21

ЛЗ	Схвалені ЛЗ, %	Витрати на R&D, %	Сукупні середні витрати на 100 схвалених ЛЗ ¹⁾	Сукупні середні витрати на 100 схвалених ЛЗ ¹⁾	Сукупні середні клінічні витрати на кожен схвалений ЛЗ ¹⁾	Сукупні середні клінічні витрати на кожен схвалений ЛЗ ¹⁾
Власні нові хімічні об'єкти	21.8	74.9	6011	4448	275.2	203.7
Ліцензовані нові хімічні об'єкти	13.2	10.2	819	606	62.2	46.0
ЛЗ на основі відомих молекул	65	14.9	1196	885	18.4	13.6
Всього	100	100	8025	5939	80.3	59.4
Співвідношення власних до ліцензованих					4.4	4.4
Співвідношення власних до відомих					15.0	15.0
Співвідношення ліцензованих до відомих					3.4	3.4

¹⁾ З урахуванням 50 % економії на податках; вартість капіталу додана на 5 %.

Розподіл нових ЛЗ і відомих препаратів, які використовують за новими схемами приписів, за їх ефективністю у період 1996-2006 рр.

22

Категорія ЛЗ	Кількість	Частка, %
Основні терапевтичні інновації в областях, де раніше лікування було недоступним	2	0.2
Нові ЛЗ, але які мають обмеження	38	3.9
Нові ЛЗ, які не змінюють підходи до лікування	106	10.8
ЛЗ, які при мінімальному збільшенні вартості, змінюють моделі приписів лише зрідка	251	25.5
Нові молекули, але їх використання нічого не додає до клінічних можливостей схвалених раніше ЛЗ	442	45.0
ЛЗ, що не мають очевидних переваг, але мають потенційні або реальні недоліки	77	7.8
ЛЗ, дозвіл на медичне застосування яких відкладено до одержання додаткових даних щодо їх ефективності або нешкідливості	67	6.8
Всього	983	100

Light D. W., Warburton R. // BioSocieties. (2011).

Pharmaceutical R&D Policy Project. The New Landscape of Neglected Disease Drug Development. London: The Wellcome Trust and London School of Economics and Political Science, (2005).