

А. С. НЕМЧЕНКО¹, Ю. И. ГУБИН¹, К. Н. ТОРАЕВ¹, Л. В. ЕВСЕЕВА²

¹ Національний фармацевтичний університет

² ГО «Соціальна та екологічна безпека»

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ ДО СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ефективна розробка нових лікарських препаратів можлива тільки при обґрунтованому проектуванні досліджень, оскільки вимагає об'єднання і координації зусиль фахівців різного профілю. На теперішній час існує величезний пакет документів та настанов в області реєстрації та виробництва лікарських засобів (ЛЗ). Однак у частині первинних досліджень при розробці комбінованих ЛЗ відсутні загальноприйняті науково-методичні рекомендації. Оптимізувати дослідження та зменшити ризик негативного результату на завершальних стадіях розробки лікарського препарату (ЛП) дозволяє запропонований нами методологічний підхід до первинних (базових) досліджень та розроблена на його основі схема (алгоритм) проектування комбінованих ЛЗ на базі відомих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Метою роботи є моделювання процесу первинної розробки фіксованої комбінації з відомими АФІ та розробка методологічного підходу до створення комбінованих лікарських засобів.

Результати. Розроблена загальна схема (алгоритм) проектування комбінованого лікарського засобу на основі комбінації відомих АФІ.

Висновки. Запропоновано методологічний підхід до проектування фіксованої комбінації діючих речовин як частини загального процесу створення комбінованого лікарського засобу.

Ключові слова: методологічний підхід; комбіновані лікарські засоби; проектування лікарського засобу; драг-дизайн; алгоритм

A. NEMCHENKO, I. U. GUBIN, K. TORAEV, L. IEVSEIEVA

RATIONALE OF THE METHODOLOGICAL APPROACH TO THE CREATION OF COMBINED DRUGS

Efficient development of new drugs is only possible with a reasonable design research, because it requires integrating and coordinating the efforts of specialists in different fields. Currently there is a huge package of documents, and manuals in the field of registration and production of medicines (drugs). However, there are no generally accepted scientific guidelines about primary research at the pharmaceutical development of combination drugs. Our proposed methodological approach to the primary (basic) investigations and developed on the basis of his scheme (algorithm) of design combination drugs with the well-known active pharmaceutical ingredients (APIs) allows to Optimize research and reduce the risk of a negative result at the final stages of development of the drug.

Aim. To develop model for the initial design fixed-dose combination with known API and develop methodological approach to the creation of combined drugs.

Results. The general scheme (algorithm) was developed for combined drugs based on the combination of well-known API.

Conclusions. Offered methodological approach to designing a fixed combination of active substances, as part of the process of creating combined medicines.

Key words: methodological approach; combination drugs; the creation of the medicines; drug design; algorithm

А. С. НЕМЧЕНКО, Ю. И. ГУБИН, К. Н. ТОРАЕВ, Л. В. ЕВСЕЕВА

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К СОЗДАНИЮ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Эффективная разработка новых лекарственных препаратов возможна только при обоснованном проектировании исследований, поскольку требует объединения и координации усилий специалистов разного профиля. В настоящее время существует огромный пакет документов и руководств в области регистрации и производства лекарственных средств (ЛС). Однако в части первичных исследований при разработке комбинированных ЛС отсутствуют общепринятые научно-методические рекомендации. Оптимизировать исследования и уменьшить риск отрицательного результата на завершающих стадиях разработки лекарственного препарата (ЛП) позволяет предлагаемый нами методологический подход к первичным (базовым) исследованиям

и разработанная на его основе схема (алгоритм) проектирования комбинированных ЛС на базе известных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ).

Целью работы является моделирование процесса первичной разработки фиксированной комбинации с известными АФИ и разработка методологического подхода к созданию комбинированных лекарственных средств.

Результаты. Разработана общая схема (алгоритм) проектирования комбинированного лекарственного средства на основе комбинации известных АФИ.

Выводы. Предложен методологический подход к проектированию фиксированной комбинации действующих веществ как части общего процесса создания комбинированного лекарственного средства.

Ключевые слова: методологический подход; комбинированные лекарственные средства; проектирование лекарственного средства; драг-дизайн; алгоритм

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Керівництво ICH Q10 «Фармацевтична система якості» [1] виділяє чотири основні етапи життєвого циклу: фармацевтична розробка, перенесення (трансфер) технології, промислове виробництво, припинення виробництва (рис. 1).

Перша стадія життєвого циклу – фармацевтична розробка. Рекомендації щодо змісту фармацевтичної розробки та алгоритму досліджень містяться в керівництві «Лікарські препарати. Фармацевтична розробка» (ICH Q8), що гармонізовано з документом Європейського агентства лікарських засобів (European Medicines Agency) EMEA/CHMP/167068/2004. Сфера застосування Настанови ICH Q8 [2] стосується рекомендацій щодо надання даних по п. 3.2.P.2 «Фармацевтична розробка» для Модуля 3 реєстраційного досьє на ЛП у форматі загального технічного документа (CTD). Фармацевтична розробка містить інформацію, отриману в результаті досліджень, що підтверджує, що обраний вид лікарської форми і запропонований склад відповідають передбачуваному призначенню [2, 3].

Однак перед першою стадією життєвого циклу препарату існує стадія розробки концепції препарату і первинних досліджень препарату-кандидата. Цей етап отримав назву Drug Desing (DD) або Drug Discovery & Desing (DD & D) (discovery – відкриття, виявлення; desing – задум, планування або проектування розробки).

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Підхід FDA в документі «Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Pro-

ducts» крім стадії доклінічних досліджень, куди входять фармацевтична розробка та фармакологічні дослідження, виділяє ще дві додаткові попередні стадії: базові дослідження, вибір прототипу та його доведення до концепції нового лікарського засобу [4] (рис. 2).

Традиційні підходи до базових досліджень або драг-дизайну нових ЛЗ асоціюються з інноваційною молекулою і всім комплексом досліджень, пов'язаних з такою розробкою, включаючи синтез і поетапний скринінг великої кількості речовин (молекул), оптимізацію продукту. DD & D – етап, складний по прогнозованості кінцевого результату. Використання комп'ютерного моделювання нових молекул і моделювання їх біологічної активності (дослідження in silico) значно полегшує виявлення профілю активності для вибору потенційних речовин-кандидатів.

Етап драг-дизайну нових лікарських засобів стосується також і нових комбінованих препаратів, що мають в основі кілька АФИ, як правило, відомих, у новій комбінації. В цьому випадку на етапі DD&D є можливість значно зменшити обсяг фундаментальних досліджень. При цьому ефективність таких препаратів може бути вище, ніж інноваційних молекул. Розробка таких препаратів ґрунтується на досвіді довгострокового застосування та на добре вивченому профілі безпеки АФИ, на відомій побічній дії і ставить собі за мету поліпшити і розширити фармакотерапевтичний потенціал ЛЗ. Властивості компонентів ЛЗ в контексті безпеки на ранніх стадіях таких розробок вже визначені попередніми дослідженнями. Наявність достовірної інформації щодо потенційних побічних ефектів



Рис. 1. Схема стадій життєвого циклу ЛП згідно з ICH Q10



Рис. 2. Модель життєвого циклу розробки нових ЛП згідно з FDA, 2004

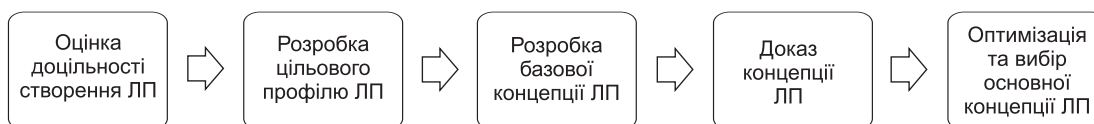


Рис. 3. Модель проектування комбінованого ЛЗ на початкових стадіях досліджень

АФІ дозволяє використовувати ці дані для проектування цільового профілю ЛЗ з метою попередження їх виникнення.

ВИЗНАЧЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Об'єм та дизайн доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які висуваються до фіксованої комбінації, викладені в Керівництві ЄМА щодо доклінічної розробки ЛЗ з фіксованою комбінацією (EMA/CHMP/SWP/258498/2005), а також Керівництва ЄМА щодо клінічної розробки ЛЗ з фіксованою комбінацією (CHMP/EWP/240/95 Rev. 1). Керівництво EMA/CHMP/SWP/258498/2005 обґрунтовує об'єм та дизайн доклінічних досліджень для підтвердження ефективності та безпеки ЛЗ [5]. Однак у частині попередніх досліджень для комбінованих ЛЗ, а саме проектуванні і первинної розробки моделі ЛЗ, рішення і рекомендації значною мірою носять неупорядкований характер [6, 8].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Нами була зроблена спроба змодельювати процес первинної розробки на початкових стадіях, тобто DD&D для комбінованих ЛЗ з відомими АФІ, поділивши її на ряд послідовних етапів. Цілісний підхід, розуміння функціональних вимог кожного з етапів і їх взаємозв'язок дозволяють створити ефективну загальну схему (алгоритм) проектування фіксованої комбінації діючих речовин як частини загального процесу створення нового комбінованого ЛЗ.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розроблена концепція стадії DD&D від початкових досліджень до фармацевтичної розробки для комбінованих ЛЗ представлена на рис. 3.

На ранній стадії розробки ЛЗ одним з перших етапів є **оцінка доцільності і перспективності створення ЛЗ**, яка включає [7]:

- огляд цільового сегменту ринку (чи є сегмент адекватного розміру);

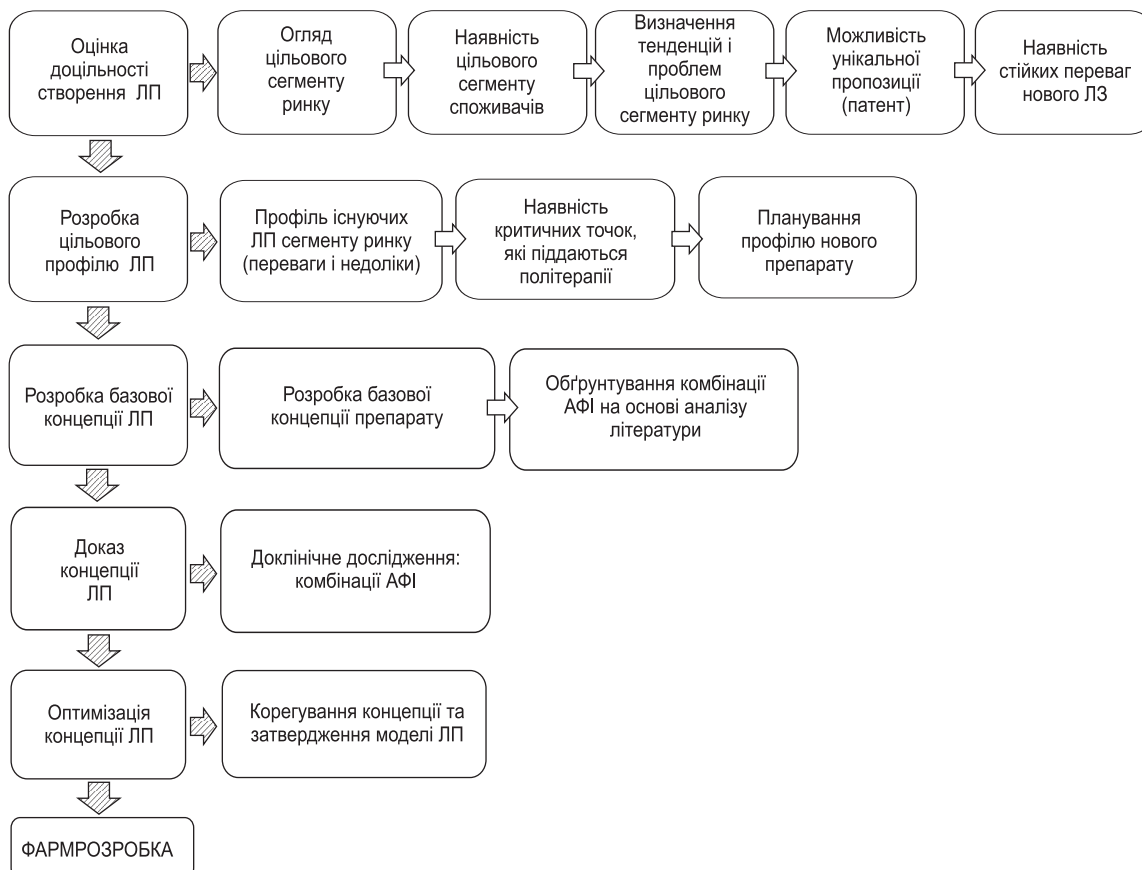


Рис. 4. Загальна схема (алгоритм) проектування нового комбінованого ЛЗ

- наявність цільового сегменту споживачів (цільова аудиторія), пацієнти повинні бути легко ідентифіковані;
- визначення тенденцій і проблем цільового сегменту ринку;
- можливість обґрунтування унікальної пропозиції (патент);
- наявність стійких переваг для нового ЛЗ (для переконання лікарів і пацієнтів використовувати відповідний продукт).

Розробка профілю майбутнього цільового продукту (target product profile – TPP) для створення концепції препарату, проектування майбутніх досліджень і оцінки отриманих результатів є надзвичайно важливим моментом розробки ЛЗ. TPP має ґрунтуватися на визначенні тенденцій та проблем сегменту ринку, а також на історії медичного використання цільових препаратів цього сегменту.

Розробка профілю майбутнього ЛЗ включає:

- вивчення профілю існуючих цільових ЛП сегменту ринку (переваги і недоліки);
- визначення критичних точок, які піддаються політерапії;
- проектування профілю нового препарату.

Розробка профілю майбутнього цільового продукту в кінцевому підсумку приводить до формулювання ідеї, тобто до **розробки базової концепції ЛЗ**. Обґрунтування механізму і принципу дії базової концепції для комбінованих ЛЗ можливе на основі аналізу наукових літературних даних.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Настанова 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 22 с.
2. Настанова СТ-НМОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.
3. Подпружников, Ю. В. Хрестоматія фармацевтичного качества / Ю. В. Подпружников, А. А. Ишмухаметов, А. С. Немченко и др. – М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015. – 432 с.
4. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, FDA, March 2004. – P. 31.
5. EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of Medicinal products, London: EMEA, 2005. – P. 5.
6. Drug Design & Manufacturing using Product Life cycle Management – HCL Technologies, 2011. – P. 18.
7. Taking a Commercial Approach To Drug Development: Business, News & Politics. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.slideshare.net/tmarten/taking-a-commercial-approach-to-drug-development>
8. Yun, Bai. Strategies to Mitigate Technology Transfer and Clinical Manufacturing Risks: Downstream Purification Case Studies: [Електронний ресурс] / Yun Bai. – BioProcess International, 2014. – Режим доступу: <http://www.bioprocessintl.com/business/risk-management/strategies-to-mitigate-technology-transfer-and-clinical-manufacturing-risks/>

REFERENCES

1. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). *Likarski zasoby. Farmatsevychna sistema yakosti (ICH Q10) [Medicines. Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)]. ST-N MOZU 42-4.3:2011*. Kyiv, 22.
2. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu. et al. (2011). *Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8) [Pharmaceutical development (ICH Q8)]. ST-N MOZU 42-3.0:2011*. Kyiv, 33.
3. Podpruzhnikov, Yu. V., Ishmukhametov, A. A., Nemchenko, A. S., Andriukova, L. N., Yemshanova, S. V., Kozelskaia, T. C. et al. (2015). *Khrestomatyia farmatsevycheskoho kachestva [Chrestomathy pharmaceutical quality]*. Moscow: Group Remedyum, 432.

Доказ концепції ЛЗ передбачає доклінічне дослідження комбінації АФІ (in vitro та/або in vivo). Цей етап відноситься тільки до оцінки впливу препарату на біомаркери хвороби. На цьому етапі проводиться підтвердження або коригування дози і співвідношення АФІ.

Останній етап первинної розробки ЛЗ – **оптимізація (корегування) концепції та затвердження моделі ЛЗ**.

На підставі отриманих результатів оцінюється, чи існує висока ймовірність розробки нового ЛЗ із запроєктованим терапевтичним профілем на основі розробленої концепції. При отриманні позитивного результату наступним етапом є **фармацевтична розробка**.

На рис. 4 представлена загальна схема (алгоритм) проектування нового комбінованого ЛЗ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розроблена загальна схема (алгоритм) проектування комбінованого ЛЗ може бути використана для розробки будь-якого препарату на основі комбінації відомих АФІ. Виходячи із запропонованого алгоритму, нами розроблена модель ЛП для лікування цукрового діабету 2-го типу на основі метформіну та бенфотіаміну. Проведені дослідження підтвердили його ефективність та доцільність. Розроблений препарат доведено до стадії фармацевтичної розробки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

4. *Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*. (2004). FDA, 31.
5. *EMA/CHMP/SWP/258498/2005 Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of Medicinal products*. (2005). London: EMA, 5.
6. *Drug Design & Manufacturing using Product Life cycle Management* (2011). HCL Technologies, 18.
7. *Taking a Commercial Approach To Drug Development: Business, News & Politics*. Available at: <http://www.slideshare.net/tmarten/taking-a-commercial-approach-to-drug-development>
8. Yun, Bai. (2014). *Strategies to Mitigate Technology Transfer and Clinical Manufacturing Risks: Downstream Purification Case Studies*. Available at: <http://www.bioprocessintl.com/business/risk-management/strategies-to-mitigate-technology-transfer-and-clinical-manufacturing-risks/>

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4. Тел. (0572) 67-91-70.

E-mail: lar0858@gmail.com, economica@nuph.edu.ua

Національний фармацевтичний університет

Немченко А. С. (ORCID iD 0000-0003-1601-8881)

Губін Ю. І. (ORCID iD 0000-0001-7931-9871)

Тораєв К. Н. (ORCID iD 0000-0001-7905-3479)

Євсєєва Л. В. (ORCID iD 0000-0002-8427-7036)

Надійшла до редакції 04.12.2016 р.