

Научно-практическая конференция «Разработка и регистрация лекарственных средств. Исследование препаратов в условиях пандемии COVID-19»

Научно-практическая конференция «Разработка и регистрация лекарственных средств. Исследование препаратов в условиях пандемии COVID-19» прошла 11 декабря 2020.

Ежегодная научно-практическая конференция, традиционно организуемая ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» и научно-производственным журналом «Разработка и регистрация лекарственных средств», прошла 11 декабря. В этот раз конференция впервые была организована в формате онлайн. Организаторы и слушатели отметили, что изменившийся формат мероприятия не отразился на качестве и актуальности представленных докладов и обсуждаемых тем.

Мероприятие посетило порядка 100 слушателей.

В рамках конференции «Разработка и регистрация лекарственных средств. Исследование препаратов в условиях пандемии COVID-19» мы поговорили об актуальных аспектах разработки, а также доклинических и клинических исследований оригинальных, воспроизведенных, гибридных и биоаналогичных лекарственных средств, включая препараты, актуальные в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Открывала конференцию секция «Контроль качества на фармацевтическом производстве».

В рамках данной секции представитель немецкого концерна Sartorius **Глеб Барсуков** поделился решениями компании для *Тестирования, Валидации и Контроля качества исследований на всех этапах от исследования/разработки до промышленного Upstream и Downstream и контроля качества на фармацевтическом производстве.*

Основные сферы активности концерна в области биопроцессов – это одноразовые технологии, фильтрация, ферментация, культивирование клеточных культур, очистка, сервисное обслуживание. Сегмент «Лабораторное оборудование» предлагает решения для лабораторий и научно-исследовательских институтов в направлении обеспечения качества в сфере фармацевтики и биофармацевтики.

Так, для микробиологического контроля качества были рассмотрены следующие решения:

- Определение микоплазм. Быстрый анализ на микоплазму за 3 часа методом RT-PCR (вместо 28 дней).
- Определение ОМЧ. «Бескасательный» перенос мембраны на агар. Система Microsart.
- Быстрые бактериальные тесты. Быстрый анализ на все бактерии, дрожжи, плесень за 3 часа методом RT-PCR (вместо 28 дней).

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ
РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЦФА | центр фармацевтической аналитики

Программа конференции "Разработка и регистрация лекарственных средств. Исследование препаратов в условиях пандемии COVID-19"

Конференция состоится 11 декабря 2020 года с 10:30 до 16:00 по московскому времени в онлайн-формате на платформе Zoom

10:30 – 10:40	Открытие конференции
	Наталья Кульджанова (Разработка и регистрация лекарственных средств)
10:40 – 12:00	Секция «Контроль качества на фармацевтическом производстве»
	Модератор – Наталья Кульджанова . Время доклада – 25–30 мин Глеб Барсуков (Сарториус) . Решения Sartorius для Life Science Research и контроля качества в фармацевтическом производстве Михаил Чистяков (Аврора) . Новейший широкополосный настольный ЯМР-спектрометр X-Pulse от Oxford Instruments, как универсальный инструмент для контроля подлинности, дозирования и строения фармобъектов в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0007.15 и ОФС.1.7.2.0014.15, а также изучения кинетики. В рамках выступления предусмотрено проведение демонстрационных измерений на приборе X-Pulse напрямую из лаборатории Oxford Instruments Михаил Демин (USP/Химмед) . Значимость использования фармакопейных стандартов: о неопределенности результатов, предельных допусках и вторичных стандартах
12:00 – 13:00	Секция «Исследования биотехнологических лекарственных средств»
	Модератор – Игорь Шохин . Время доклада – 30 мин Дмитрий Рождественский (Евразийская экономическая комиссия) . Требования Евразийского экономического союза к фармакологической разработке биотехнологических лекарственных средств на основе моноклональных антител Дмитрий Фармаковский (Shimadzu) . Решения для исследования иммуноглобулинов методами хромато-масс-спектрометрии
13:00 – 14:30	Секция «Исследование препаратов в условиях пандемии COVID-19»
	Модератор – Игорь Шохин . Время доклада – 30 мин Игорь Шохин (ООО «ЦФА») . Опыт исследований Центра Фармацевтической Аналитики в условиях пандемии: ЦФА vs COVID и не только Константин Захаров (НИЦ «Экобезопасность») . Организация работы исследовательского центра в период пандемии COVID-19 Владимир Попов (Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н. А. Семашко) . Особенности проведения клинических испытаний лекарственных средств для лечения COVID-19
14:30 – 16:00	Секция ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС в исследованиях лекарственных средств
	Модератор – Тимофей Комаров . Время доклада/дискуссии – 20 мин Ольга Арчакова (ООО «ЦФА») . Биоаналитические аспекты изучения лекарственных средств с неуставленной фармакокинетикой и метаболизмом Тимофей Комаров (ООО «ЦФА») . Фатальные ошибки на различных этапах проведения исследований биоэквивалентности Евгений Мельников, Татьяна Родина (ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России, ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского) . Практический опыт решения проблем при проведении исследований методом ВЭЖХ-МС в биоаналитике Евгений Панихин (Shimadzu) . Определение генотоксичных примесей в лекарственных средствах методами хромато-масс-спектрометрии
16:00	Дискуссия, подведение итогов

При поддержке

ERWEKA ХИММЕД SARTORIUS АВРОРА Агилент
Технологии Измерения Trusted Answers

Программа научно-практической конференции
Scientific and practical conference program

- Тест на стерильность. Проба стерильна? Да-Нет. Система Sterisart.
- Мониторинг воздуха. 8-часовой непрерывный мониторинг чистых помещений.
Также мы узнали о решениях для пробоподготовки для аналитического контроля качества:
- Аналитические весы Cubis® II и Secura®.
- Ультрарачистая вода, серия arium® mini – до 15 литров в день воды с высокой очисткой от ТОС, эндотоксинов ДНКаз, РНКаз.
- Механические дозаторы Tacta®.
- Электронные дозаторы Picus® NxT.
- Пробоподготовка фильтрацией, очистка добавок, буферов, реагентов, газов.
- Шприцевые фильтры Minisart.

В своем следующем докладе **Михаил Чистяков**, (ООО «АВРОРА») совместно с коллегой **Александром Сагидулиным** (Oxford Instruments) рассказали о применении новейшего широкополосного настольного ЯМР-спектрометра X-Pulse от Oxford Instruments для контроля подлинности, дозирования и строения фармвеществ в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0007.15 и ОФС.1.7.2.0014.15, а также изучения кинетики.

Компания Oxford Instruments представила семейство спектрометров Pulsar и пришедший им на смену первый в мире широкополосный настольный ЯМР-спектрометр высокого разрешения X-Pulse. Компания поставила перед собой задачу сделать ЯМР-спектрометр таким же доступным и простым в использовании, как обыкновенный ИК-Фурье-спектрометр, имеющийся практически в каждой фармацевтической лаборатории (подробнее см. стр. 16).

Спектрометр X-PULSE стал своего рода технологическим прорывом в области настольного инструментального обеспечения метода ЯМР. Спектрометр обладает высоким разрешением (0,3 Гц, 0,005 ppm) и чувствительностью (SNR 200:1 пик к пику) (рисунок 2), хорошей стабильностью, узкой формой линий благодаря надежной термостабилизации магнита, а также всем необходимым функционалом для записи спектров не только на протонах (^1H), ядрах фтора (^{19}F) и углерода (^{13}C), но и ядрах фосфора (^{31}P), натрия (^{23}Na), лития (^7Li), бора (^{11}B), кремния (^{29}Si). X-PULSE позволяет проводить не только 1D-эксперименты ^1H 1D, ^{19}F 1D, эксперименты 1D с подавлением одного и двух растворителей, 1D-эксперименты на ядрах ^{13}C , ^{31}P , ^7Li , ^{23}Na , ^{29}Si , ^{11}B , DEPT (45, 90, 135), T1 (инверсия-восстановление), T2 (CPMG), TOCSY, PFGSE, 1D NOE, но и разнообразные 2D-эксперименты: COSY 45, HF COSY, DQF COSY, TOCSY, NOESY, HSQC ME, HMBC, в том числе и заданием градиентов, HETCOR, 2D J Resolved.

Программное обеспечение позволяет самостоятельно программировать эксперименты, задавать импульсные последовательности и градиенты. Кроме того, теперь есть возможность самостоятельно проводить эксперименты при различных температурах в диапазоне 20–60 °C с использованием ячейки переменных температур, изучать кинетику реакций в реальном времени с использованием проточной ячейки (рисунок 1).

Использование автосамплера позволит автоматизировать экспериментальный процесс при большом потоке проб. Особенность прибора такова, что, приобретая базовую модель, в дальнейшем вы сможете

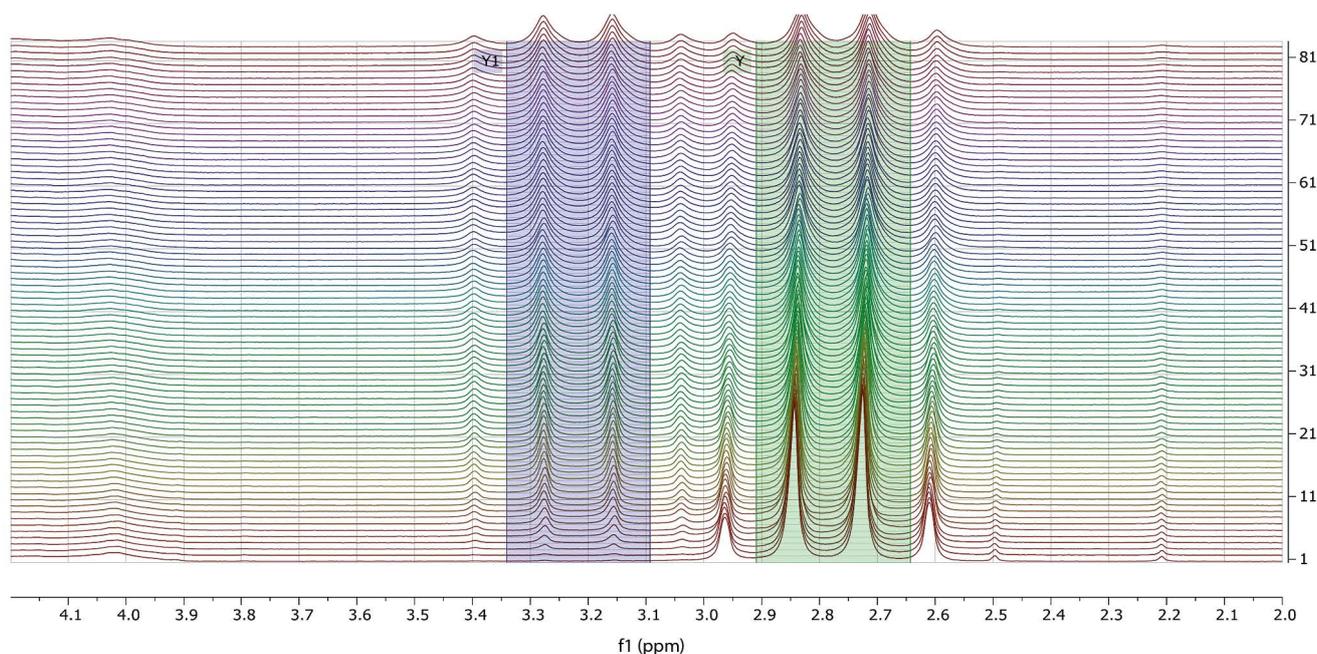


Рисунок 1. Реакция эстерификации. Протонные спектры реагентов и продуктов, записанные через заданные интервалы времени
Figure 1. The esterification reaction. Proton spectra of reagents and products recorded at specified time intervals

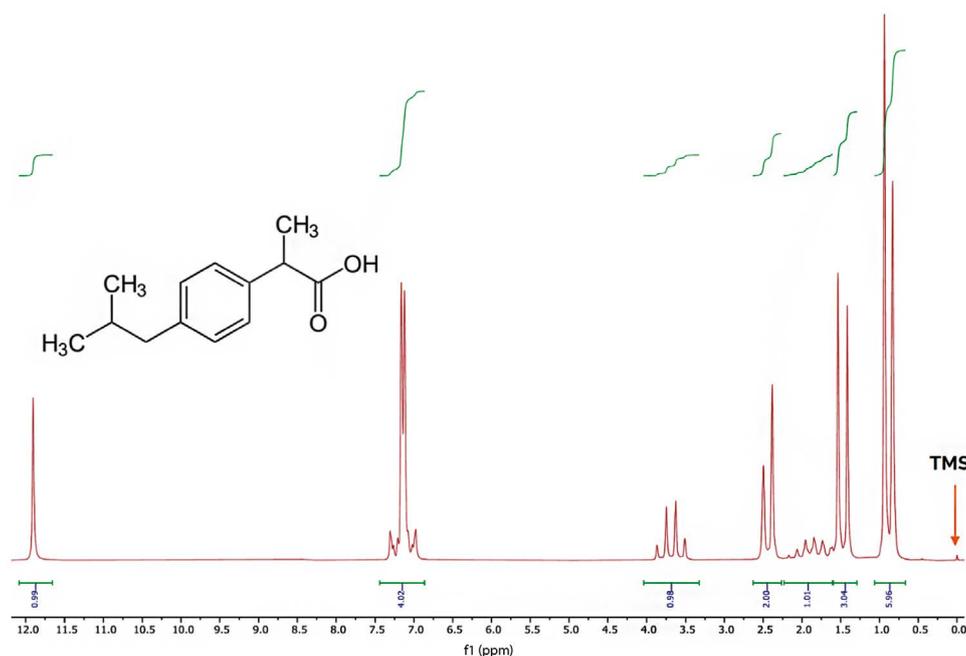


Рисунок 2. Протонный спектр ибупрофена 50 мМ в дейтерированном хлороформе, 4 скана

Figure 2. Proton spectrum of ibuprofen 50 mM in deuterated chloroform, 4 scans

дооснастить ее всем необходимым в зависимости от сложности решаемых задач.

Важным с практической точки зрения является и тот факт, что измерительная ячейка в спектрометре X-PULSE легко извлекается из магнита и разбирается для обслуживания. Для начала работы достаточно установить ячейку обратно в магнит и отшумировать прибор. Это позволяет вам просто и быстро устранять последствия попадания пробы из разбитой ампулы или иных инородных тел внутрь ячейки. Для работы необходимы обычные 7-или 8-дюймовые 5-миллиметровые ЯМР-пробирки.

О значимости использования фармакопейных стандартов, о погрешностях результатов, защитных диапазонах и вторичных стандартных веществах, мы поговорили с представителем Фармакопеи США (USP) **Михаилом Деминим**.

Многие пользователи стандартных образцов считают вторичные стандартные образцы качественной альтернативой фармакопейным стандартам. Однако ввиду ряда особенностей изготовления вторичных стандартных веществ фактическое их применение при выполнении аналитических методик из фармакопейных монографий может поставить под сомнение полученные результаты. Даже с учетом наиточнейшего выполнения самого аналитического процесса итоговый результат, полученный при использовании вторичного образца, может быть вне границ допустимого диапазона значений.

Данные исследования с применением математической модели расчета возможного диапазона погрешностей наглядно показали, что даже при выполнении простой аналитической процедуры с ис-

пользованием вторичного стандартного вещества полученная погрешность на 20 % превышала результат, полученный при использовании комбинации документального и вещественного фармакопейных стандартов.

Таким образом, результаты проведенного исследования наглядно подчеркивают необходимость соблюдения связки фармакопейных стандартов – монографии и стандартного вещества. В случае практического нарушения данной комбинации полученные результаты могут быть либо некорректны, либо интерпретированы как неприемлемые даже в случае точного выполнения аналитической методики.

В рамках секции «ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС в исследованиях лекарственных средств» было представлено 4 доклада.

Открывал секцию доклад **Ольги Арчаковой**, старшего химика-аналитика ООО «ЦФА», на тему «Биоаналитические аспекты изучения лекарственных средств с неустановленной фармакокинетикой и метаболизмом». Данный вопрос является особо актуальным в связи с необходимостью приведения регистрационных досье на лекарственные средства с неустановленной фармакокинетикой в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31.12.2025. Доклад был ярко проиллюстрирован двумя примерами из практической деятельности ЦФА.

Продолжил выступление коллеги **Тимофей Комаров**, заведующий лабораторией биоаналитических исследований № 2 ООО «ЦФА», с докладом на тему «Фатальные ошибки на различных этапах проведения исследований биоэквивалентности». В докладе были представлены примеры, иллюстрирующие ошибки,



Тестирование | Валидация | Контроль качества
Testing | Validation | Quality control



Производство биопрепаратов:

- Моноклональные антитела
 - Биосимиляры
 - Вирусные векторы и вакцины
- Production of biological products:
- Monoclonal antibodies
 - Biosimilars
 - Viral vectors and vaccines

Ваш процесс
Your process



Наши решения
Our solutions

Микробиологический контроль качества:

- Определение микоплазм
 - Определение ОМЧ
 - Быстрые бактериальные тесты
 - Тест на стерильность
 - Мониторинг воздуха
- Microbiological quality control:
- Determination of Mycoplasma
 - Definition of TMP
 - Rapid bacterial tests
 - Sterility test
 - Air monitoring

SARTORIUS

Контроль качества в производственном процессе
Quality control in the production process

приводящие к искажению результатов исследований биоэквивалентности, такие как некорректный выбор биологической матрицы, выбор аналитического оборудования, недостоверные и противоречащие друг другу данные научных публикаций по теме исследования, пренебрежение аналитиком-хроматографистом принципами хроматографического разделения и применение так называемой мёртвообъёмной хроматографии, приводящей к получению ложных ре-



зультатов, вопросы специфичности биоаналитических методик.

В следующем докладе на тему «Практический опыт решения проблем при проведении исследований методом ВЭЖХ-МС в биоаналитике» **Евгений Мельников** и **Татьяна Родина**, представители ГКБ им. И. В. Давыдовского и ЦКФ ФГБУ НЦЭСМП, представили своё видение отдельных практических аспектов при проведении валидационного и аналитического этапов фармакокинетических исследований, а также поделились собственным опытом по данному вопросу.

Закрывал секцию доклад **Евгения Панихина**, технического консультанта московского представительства «Шимадзу Европа ГмбХ», на тему «Определение генотоксичных примесей в лекарственных средствах методами хромато-масс-спектрометрии». В докладе были представлены аналитические решения, предлагаемые компанией «Шимадзу», для определения нитрозаминов в лекарственных субстанциях и препаратах. Доклад сопровождался примерами готовых решений и их практического воплощения.

Все доклады вызвали широкую дискуссию в форме ответов на вопросы слушателей и диалога слушателей с докладчиком.

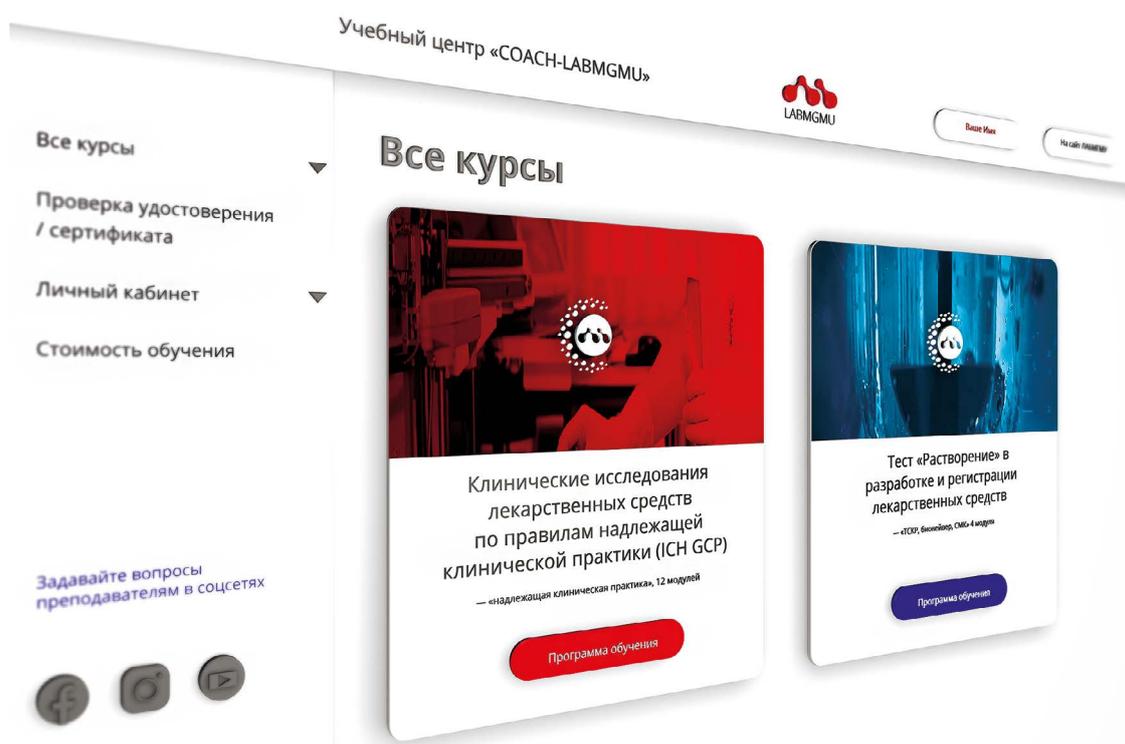
Мероприятие прошло при поддержке наших партнеров ERWEKA, Химмед, SARTORIUS, Agilent, АВРОРА.

Благодарим спикеров за интересные доклады, актуальные тематики и уделенное время!

Для получения записи мероприятия, а также в случае наличия вопросов к спикерам Вы можете отправить запрос на электронную почту info@pharmjournal.ru.

Приходите к нам учиться

Контрактно-исследовательской организацией ЛАБМГМУ открыт лицензированный образовательный ресурс (<https://coach.labmgmu.ru>), который дает возможность пройти онлайн-курс обучения, чтобы повысить свою квалификацию в сфере обращения лекарственных средств.



О возможностях и предпочтениях, которые предоставляются слушателям на новом ресурсе, рассказывает руководитель учебного центра и отдела по обеспечению и контролю качества ЛАБМГМУ кандидат медицинских наук Виктория Артюх.

– **Виктория Валерьевна, что послужило предпосылкой создания такого обучающего ресурса? Ведь фармацевтические факультеты медицинских российских учебных заведений выпускают немало специалистов в области разработки, исследований и производства лекарственных препаратов.**

– Организуя проведение клинических исследований в медицинских учреждениях по всей России, команда ЛАБМГМУ столкнулась с тем, что у врачей, которые планируют принимать участие в клинических исследованиях или уже являются врачами-исследователями, практически нет возможности проходить курсы повышения квалификации у себя в регионах. Большинству врачей трудно найти время на учебу в Москве или Санкт-Петербурге, особенно в наши непростые времена. А без удостоверения о прохождении курсов повышения квалификации по GCP заниматься клиническими исследованиями запрещено

законодательством. В наше время все меняется быстро, а иногда и просто стремительно, поэтому необходимо быть постоянно в курсе новых разработок, изменений в нормативных документах, инструкциях и требованиях. Без этого просто невозможно качественно выполнять свою работу.

Мы считаем, что высокий уровень подготовки и квалификация людей, которые занимаются таким важным и ответственным делом, как испытание новых лекарственных средств, очень важен. Поэтому мы организовали учебные курсы для исследователей. К слову сказать, на сегодняшний день ресурсы, предлагающие удаленное обучение в сфере обращения лекарственных средств, часто лицензии на образовательную деятельность не имеют. А у нас такая лицензия есть. Поэтому удостоверения и сертификаты, выданные после прохождения учебного курса образовательного ресурса ЛАБМГМУ, в соответствии с ФЗ № 273-ФЗ от 29.12.2012 «Об образовании в Российской Федерации» являются официальными документами об образовании. Факт прохождения слушателем учебного курса ЛАБМГМУ и подлинность его сертификата можно легко проверить на нашем же ресурсе в электронном реестре выданных документов.

– На кого рассчитан ваш курс?

– Это широкий круг специалистов, которые работают в сфере обращения лекарственных средств, от разработки и исследований до производства и мониторинга безопасности препаратов. Это не только медицинский персонал, фармацевты и провизоры, но и химики, биологи, физики, которые участвуют в клинических исследованиях со стороны исследовательского центра, контрактно-исследовательских организаций, а также со стороны производителя и держателя регистрационных удостоверений лекарственных препаратов. После прохождения учебного курса они получают «Удостоверение о прохождении курса повышения квалификации по GCP», которое дает право работать в области клинических исследований лекарственных средств.

В то же время наши курсы могут проходить и люди, не имеющие профильного образования. Тогда они получают сертификат о прохождении обучения, но уже без права заниматься непосредственно клиническими исследованиями.

– Какие курсы представлены на вашем ресурсе?

– Уже запущен курс «Клинические исследования лекарственных средств по правилам надлежащей клинической практики (ICH GCP)». Его подготовила наша команда, в которую входят выпускники Первого МГМУ имени М. И. Сеченова, других ведущих медицинских вузов России. Мы более 15 лет специализируемся на проведении и организации клинических и доклинических исследований лекарственных препаратов и биологически активных добавок, регистрации лекарственных средств. Наши специалисты имеют в этой области большой опыт, на основании которого и был составлен учебный курс. Прошедшие его получают официальный документ о ДПО «Удостоверение о прохождении повышения квалификации по GCP».

Не меньший интерес представляет и другой наш курс «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств», который подготовил коллектив GLP/ISO-9001-сертифицированной лаборатории ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» и научно-производственного журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств» под руководством доктора фармацевтических наук, профессора **Игоря Евгеньевича Шохина**.

Как известно, в подавляющем большинстве случаев причиной неудач в исследовании биоэквивалентности дженерика является неэквивалентность кинетики растворения препаратов. Поэтому крайне важно провести данное исследование (ТСКР) на надлежащем уровне. На курсах рассмотрены ключевые вопросы, связанные с тестом «Растворение»: оборудование и его квалификация, разработка и валидация методик, применение теста «Растворение» в контроле качества и оценке эквивалентности лекарственных средств, моделирование физиологических условий при проведении испытания, требования к процеду-



Игорь Евгеньевич Шохин

ре «биовейвер» по ЕАЭС, система менеджмента качества лабораторий и многие другие. Курс предназначен для фармацевтических предприятий-производителей и их сотрудников из отделов разработки, контроля качества, регистрации, производства и развития; сотрудников лабораторных центров, контрактно-исследовательских организаций, научных и образовательных учреждений.

– С момента открытия ваших онлайн-курсов прошло не очень много времени. Но уже видно, что они пользуются популярностью. Вы будете продолжать этот проект?

– Конечно. Сразу, как вышел в свет наш курс по GCP, мы поняли, что потребность в онлайн-образовании сейчас очень высока, а информация, которая в нем изложена, очень востребованна.

Хочу еще раз обратить внимание, что специалисту из региона иной раз трудно поехать в другой город на учебу. А удостоверение о прохождении им курса повышения квалификации надо постоянно обновлять. И хотя в нашем законодательстве такого требования нет, аудиторы и представители фармацевтических компаний, проводящие клинические исследования, рекомендуют исследователям актуализировать свои знания по GCP, повышая квалификацию каждые 2–3 года. У некоторых компаний срок обновления по GCP даже сокращен до 1 года. И наш учебный курс, который по мере необходимости будет дополняться новыми сведениями, дает возможность сделать это бесплатно и в режиме онлайн.

Для специалистов, работающих на фармацевтических производственных предприятиях, разработан курс «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств». Сейчас мы готовим учебный курс, посвященный высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Уверена, что нашим коллегам-производственникам это будет интересно.