



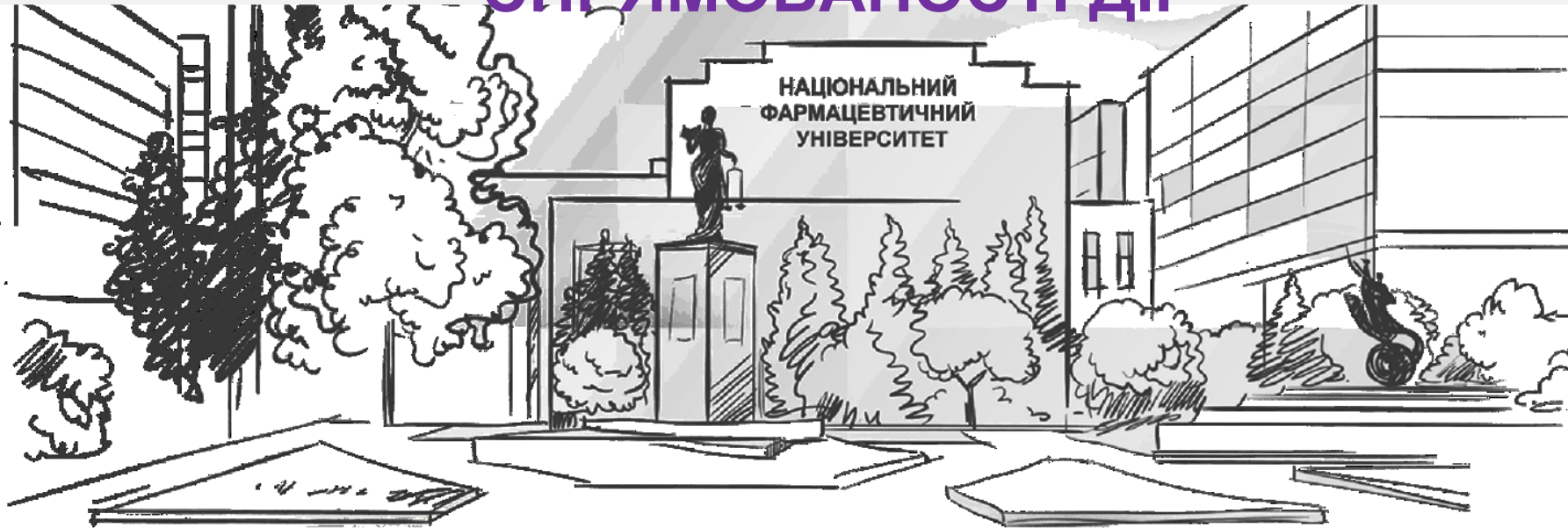
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра хімії природних сполук і нутриціології



## «Сучасні підходи до створення фітопрепаратів»

### Лекція 1

# ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ФП АКТУАЛЬНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ ДІЇ



# План лекції

1. Історія застосування рослин у медичній практиці.
2. Основні переваги фітотерапії.
3. Спектр фармакологічної дії ЛЗ рослинного походження.
4. Умови для застосування ЛЗ рослинного походження.
6. Принципи фармацевтичної розробки ЛЗ рослинного походження.
7. Принципи виробництва та застосування ЛЗ рослинного походження.
8. Вимоги до специфікацій на ЛЗ рослинного походження.
9. Чинники впливу на вміст БАР у складі ЛЗ рослинного походження.
10. Екстрагування лікарської рослинної сировини.
11. Методи аналізу ЛЗ рослинного походження.
12. Загальний алгоритм створення ЛЗ рослинного походження.
13. Вивчення нових ЛЗ рослинного походження.
14. Бази даних про ЛЗ рослинного походження.

Висновки



# Історія застосування рослин у медичній практиці

Ще 6 тисяч років тому шумери використовували лікарські рослини (ЛР) у свіжому вигляді, у вигляді порошків та настоянок, застосовуючи як розчинник воду та вино.

Древні єгиптяни користувалися лікувальними властивостями алое, анісу, блекоти, м'яти, рицини та інших рослин, які згадувались у так званому «Папірусі Еберса», де вони поділялися на послаблювальні, блювотні й кровоспинні.

# Основні переваги фітотерапії

фізіологічність і структурованість – запобігання або ліквідація руйнації біологічних структур на молекулярному та клітинному рівнях;

до складу ЛР входять природні речовини, необхідні організму для нормальної життєдіяльності: вітаміни, вуглеводи, макро- і мікроелементи, ферменти, гормони;

комплекс речовин, які містяться в рослинах, діє полівалентно, стимулюючи різні системи організму або компенсуючи їх недостатню функцію;

системність, ефективність та безпечність тривалої терапії; π доступність та економічна привабливість;

можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів та складання альтернативних рецептів.

# Основні переваги фітотерапії

до складу ЛР входять природні речовини, необхідні організму для нормальної життєдіяльності: вітаміни, вуглеводи, макро- і мікроелементи, ферменти, гормони

доступність та економічна привабливість

можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів та складання альтернативних рецептів.

системність, ефективність та безпеність тривалої терапії

фізіологічність структуривання запобігання біологічних структур на молекулярному клітинному рівнях або руйнації та

комплекс речовин, які містяться в рослинах, стимулюючи дію полівалентно, організму або різні системи недостатню функцію компенсуючи їх

# Аналіз сучасного стану забезпечення якості ЛЗРП та окреслення проблем, що потребують дослідження й опрацювання та перспективних шляхів

- методи системного підходу,
- бібліографічний,
- інформаційного пошуку,
- статистичний,
- узагальнення та аналізу.

Для одержання даних щодо ЛЗРП існує Державний реєстр лікарських засобів України.



Міністерство охорони здоров'я

- Державний реєстр лікарських засобів України – <http://www.driz.kiev.ua/>
- Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення – [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_naclist/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_naclist/)
- Державний реєстр медичної техніки і виробів медичного призначення – [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_medicalt](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_medicalt)

# Порівняльна характеристика лікарських засобів рослинного (ЛЗРП) та синтетичного походження (ЛЗСП)

Властивості	ЛЗРП	ЛЗСП
<b>Фізико-хімічні</b>		
АФІ	Часто невідомі	Відомі
Наявність чистих АФІ	Рідко	Присутній
Наявність сировини	Обмежена	Наявна
Стабільність складу	Невизначена	Добра
Якість сировини	Може бути нестабільною	Добре відтворювана
Наявність елементних домішок	Широкий спектр присутніх елементів, деякі з них обов'язково присутні	Кількість домішок обмежена, концентрація максимально низька
Основні джерела домішок	Біологічне забруднення, ґрунт та навколишнє середовище	Сировина та побічні продукти синтезу та каталізу на всіх етапах виробництва
Ідентифікація аналітичними методами	Ускладнена з причини складності об'єкта	Стандартизована
Стандартні зразки	Як правило, відсутні	Наявні
<b>Біомедичні</b>		
Механізм дії	Зазвичай невідомий	Зазвичай відомий
Токсикологічні тести	Не проведені на тваринах	Обов'язкові
Емпіричні дані	Дуже важливі	Часто не мають сенсу
Специфічні побічні ефекти	Зрідка завдяки багаторічному досвіду	Часті
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Зазвичай добра	Обмежена
Доцільність постійного використання	Часто добре вивчена	Невизначена для нових ліків
Контроль плацебо	Важко досягнути	Можливо досягнути
Клінічні випробування	Зазвичай відсутні	Обов'язкові



# Практика країн ЄС

- З 1995 р. за наукову оцінку та моніторинг безпеки та ефективності лікарських засобів відповідає Європейське агентство з лікарських засобів (EMA).
- Більшість нових лікарських засобів регулюється через EMA. Проте більшість вже існуючих препаратів регулюються на національному рівні.
- Значну увагу EMA приділяє ЛЗРП шляхом регулювання через свій підрозділ – Комітет з лікарських засобів рослинного походження (HMPC).
- HMPC ввів спрощену процедуру реєстрації ЛЗРП в країнах-членах ЄС, яка дозволяє подати матеріали реєстраційного досьє без відомостей та документів щодо доклінічних досліджень та клінічних випробувань стосовно ефективності та безпеки за умови, що є достатні докази використання ЛЗРП у медичній практиці протягом періоду, щонайменше, 30 років, в тому числі, 15 років в ЄС.



# Практика США

Обіг ЛЗРП у США регулюється відповідно до Акту від 1994 р. щодо добавок здорового раціону.

Регулювання здійснює Адміністрація продуктів та ліків США (USFDA).

В рамках цього органу діють Центр дослідження та оцінки ліків (CDER) та Центр оцінки та дослідження біопрепаратів (CBER).

Перед тим, як будь-який новий синтетичний або рослинний препарат буде схвалений USFDA, необхідно провести ґрунтовні дослідження стосовно того, що лікарський засіб є одночасно безпечним і ефективним.

Як результат, ЛЗРП частіше отримують статус харчових добавок, що не вимагає проведення доклінічних досліджень та клінічних випробувань за заздальгідь затвердженням протоколом.

Тому фактично всі ЛЗРП можуть реалізовуватись у США як харчові або біологічно активні добавки за умови, що АФІ препарату внесено до відповідної монографії Фармакопеї.

Упаковки з харчовими добавками не можуть містити надписи з рекомендаціями до медичного застосування, а також з попередженнями щодо потенційних ризиків.

USFDA застосовує регулювання обігу ЛЗРП у випадках, коли існують значні ризики щодо безпеки, або коли вони мають вагомні покази до медичного застосування. Таким чином, на відміну від лікарських засобів, які повинні пройти усі фази клінічних випробувань для того, щоби довести свою безпеку та ефективність, більшість рослин та препаратів з них продають фактично без доказових досліджень.

# Система забезпечення якості ЛЗРП, прийнята в Україні

- На даний час немає офіційних загально визнаних строгих підходів до створення системи забезпечення якості, що має охоплювати усі елементи, які впливають на якість, ефективність та безпеку ЛЗРП від вирощування ЛРС, розробки лікарських засобів до їх виробництва, контролю якості, зберігання та використання.
- Ті виробники ЛЗРП, які застосовують на виробництві власні підходи до забезпечення якості, у більшості випадків використовують свій досвід, дані наукових досліджень, документи, що мають рекомендаційний характер. Такий висновок підкріплює аналіз даних щодо складу ЛЗРП, що наведені в Державному реєстрі лікарських засобів України.
- Тільки приблизно 25 % виробників ЛЗРП наводять в реєстраційних документах дані стосовно вмісту АФІ.
- Більшість обмежується назвою рослини.
- Відомості щодо можливих домішок та інших складових речовин відсутні у відкритих реєстраційних даних

- Відповідно до міжнародних принципів процес стандартизації ЛРС має спиратися на результати досліджень, стосується трьох основних фармакопейних дефініцій та має відповідати на три питання щодо:

1) ідентичності – чи є рослина тою, якою вона повинна бути?

2) чистоти – чи наявні забруднення (ботанічні, мікробіологічні або хімічні забруднення) та чи не перевищують вони визначені ліміти?

3) вмісту – чи присутні АФІ у визначених концентраційних межах?

# Хімічна та біологічна «дактилоскопія»

Стандартизація спрямована на те, щоби гарантувати незмінний склад усіх компонентів ЛРС.

Одним з найбільш перспективних підходів до вирішення цієї проблеми вважають створення на основі комбінації хроматографічних та спектроскопічних даних своєрідних «відбитків» або хімічного профілю рослин одночасно із визначенням хімічних або генетичних маркерів, які в сукупності забезпечать однозначну ідентифікацію рослини чи сировини з неї.

# Згідно з настановами ЕМА

**Хімічні маркери** – це хімічно визначені складові або групи складових рослин, які важливі для здійснення контролю якості незалежно від того, чи проявляють вони терапевтичний ефект.

Відповідно хімічні маркери розділяють на аналітичні (без медичного ефекту) та активні (саме АФІ).

Як маркери можуть бути використані навіть токсичні компоненти та вторинні метаболіти рослин.

Аналіз, що базується на хімічних маркерах, має свої обмеження. Маркери визначені не для всіх лікарських рослин. Оскільки генетичний склад є унікальним для кожного виду і не залежить від віку, фізіологічних умов або навколишнього середовища, маркери, засновані на ДНК, також використовуються для диференціації індивідуальних рослин, виявлення рослинних домішок, ідентифікації внутрішньо- та міжвидових змін.

Таким чином, більш досконалі і складні методи дослідження мають бути залучені для повної стандартизації ЛРС.

За умов мінливості ЛРС важливим є процес призначення набору стандартів, власних характеристик та постійних кількісних або якісних параметрів, які разом гарантують якість, ефективність, безпеку та відтворюваність властивостей ЛРС.

# Найбільш важливі проблеми регулювання обігу ЛЗРП

- створення єдиної класифікації продуктів, що містять ЛРС;
- стандартизація ЛРС (розробка нових методів дослідження вихідної ЛРС та забезпечення вмісту у ній АФІ визначеної концентрації);
- відсутність узгоджених підходів до створення системи забезпечення якості ЛЗРП, що мають охоплювати усі елементи, які впливають на якість, ефективність та безпеку.

Побудовано схему, що ілюструє взаємозв'язок між факторами безпеки та якості і заходами щодо контролю якості та етапами виробництва лікарських засобів рослинного походження

# Якість ЛРС

- внутрішні (генетика) та зовнішні (середовище та маніпуляції) фактори
- Контамінація під час обробки
- Зміна складу та властивостей АФІ під час обробки
- Неправильне пакування, зберігання, транспортування



# Етапи виробництва

- **ОТРИМАННЯ ЛРС– ВИРОЩУВАННЯ ТА ЗБІР ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН**

згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження – К. : МОЗ України. – 2016. – 335 с.

- **ВИРОБНИЦТВО ЛЗРП ІЗ ВИХІДНОЇ ЛРС**

Згідно ч.І та/або ч.ІІ Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика – К. : МОЗ України. – 2016. – 335 с.

- **ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ ЛЗРП**

Згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання – К. : МОЗ України. – 2011. –19 с.

- **ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА ДИСТРИБУЦІЯ**

Згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції – К. : МОЗ України. – 2014. – 41 с.

# Фактори безпеки та якості. Контроль якості

- ЛРС : вміст АФІ, хімічний, біологічний склад, зовнішні ознаки
- Продукція (контамінанти та домішки)
- Протоколювання, порядок отримання та видачі ЛЗРП
- Умови зберігання та транспортування
- Здійснення виробництва за GMP:
  - А) чистота зон виробництва і зберігання,
  - Б) чистота та калібрування обладнання,
  - В) дії персоналу,
  - Г) документування ,
  - Д) пакування та маркування.

# Доказова інформація про ЛЗ РП (міжнародні бази)

- база Кокрана, що містить систематичні огляди про ефективність (безпечність) ЛЗ РП за результатами мета аналізу проведених досліджень у світі;

*Останнє проведене вивчення бази даних Кокрана показало наявність 27 систематичних оглядів та протоколів про застосування ЛЗ РП.*

- база даних Національного центру альтернативної і нетрадиційної медицини (NCCAM), що містить спеціальні монографії на лікарські рослини і побічні дії лікарських рослин за даними рандомізованих досліджень, які проводилися у США.

*подано монографії з доказовими даними про 30 лікарських рослин. У мережі Медлайн наявні дані про 52 лікарські рослини, а також подається доказова інформація про неорганічні та природного походження речовини, які використовуються у фармакотерапії.*

- база даних Медлайн, в якій містяться монографії про ефективність, безпечність лікарських рослин і рослинних ЛЗ за даними європейських досліджень.
- В Україні також була створена база даних доказової фітотерапії «Клінічна ефективність лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП)», яка може застосовуватись на етапах до- та післядипломної підготовки медичних та фармацевтичних працівників, сприятиме підвищенню їх обізнаності з питань раціонального застосування ЛЗ рослинного походження за даними доказової медицини.

# *Cochrane Collaboration*

[www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)

Дата створення 1993

Засновники Ієн Чалмерс та петер Гетше

Розташування Велика Британія, Лондон St Albans House 57-59 Haymarket SW1Y 4QX

Сфера діяльності – інформаційне забезпечення охорони здоров'я

Слоган –

Надійні докази

Інформовані рішення.

Во благо здоров'я.



# Кокрановська електронна бібліотека

- Для забезпечення єдиної методологічної основи та єдиного електронного формату Кокрановських оглядів розроблено спеціальне програмне забезпечення.
- Програма *RevMan* використовується при заключенні та оновленні оглядів.
- Програма *Module Manager (ModMan)* дозволяє редакційній команді проблемної групи готувати інформаційні блокиюЄ до яких входять кінцеві огляди та протоколи оглядів, що складено учасниками групи.

# Кокранівська база даних систематичних оглядів «Cochrane Database of Systematic Reviews»

- Систематичні огляди – головний результат

ДЯКУЮ  
ЗА  
УВАГУ!

