



**VI Ежегодный, международный партнеринг-форум
«Life Sciences Invest. Partnering Russia»
Санкт-Петербург, 09-10 ноября 2016**

Опыт доклинических исследований инновационных, дженериковых и гибридных лекарственных средств

Авдеева Ольга Ильинична

кандидат фармацевтических наук

Руководитель группы общей токсикологии,

ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии»

e-mail: info@doclinika.ru, spbpharm@mail.ru

Web-site: <http://www.doclinika.ru>

Основные понятия и термины

- **Воспроизведенный препарат (дженериковый).** Имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ, в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.
- **Референтный лекарственный препарат** – лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 ФЗ-61, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (ФЗ-429 от 22.12.14 об изменениях к ФЗ-61).

Основные понятия и термины

- **Гибридный препарат.** Такой воспроизведенный лекарственный препарат, который может отличаться от соответствующего референтного (оригинального) лекарственного препарата по одному или нескольким параметрам:
 - показаниям к применению;
 - дозировке;
 - лекарственной форме;
 - пути введения;
 - модификации действующего вещества.

Предлагаемая программа доклинических исследований

Тип исследований		Оригинальный лекарственный препарат	Гибридный лекарственный препарат			Воспроизведенный лекарственный препарат
			Новая дозировка без изменения лек.формы	Изменение лек.формы	Изменение показаний к применению	
Изучение общетоксических свойств						
Острая токсичность		+	-	+	-	-/+
Хроническая токсичность длительностью, соответствующей клиническому применению	Грызуны	+	+	-	-/+	ИЛИ +
	Не-грызуны	+	-	+	-	
Местно-раздражающее действие		+	+	+	-	+

Предлагаемая программа доклинических исследований

Тип исследований	Оригинальный лекарственный препарат	Гибридный лекарственный препарат			Воспроизведенный лекарственный препарат
		Новая дозировка без изменения лек.формы	Изменение лек.формы	Изменение показаний к применению	
Изучение метаболизма					
Токсикокинетика <i>in vivo</i>	+	-	-	-	-
Фармакокинетика <i>in vivo</i>	+	-	+	-	-
Изучение метаболизма <i>in vitro</i>	+	-	-	-	-
Взаимодействие лек. средств	+	-	-	-	-
Изучение фармакодинамики					
Исследования <i>in vitro</i>	+	-	-	+	-
Исследования <i>in vivo</i>	+	+	+	+	-

Предлагаемая программа доклинических исследований

Тип исследований	Оригинальный лекарственный препарат	Гибридный лекарственный препарат			Воспроизведенный лекарственный препарат
		Новая дозировка без изменения лек.формы	Изменение лек.формы	Изменение показаний к применению	
Изучение специфической токсичности					
Иммунотоксичность	+	-	-	-	-
Аллергизирующие свойства	+	-	+	-	-
Мутагенность	+	-	-	-	-
Канцерогенность	+	-	-	-	-
Репродуктивная токсичность (Генеративная функция)	+	-	-	-	-
Репродуктивная токсичность (эмбрио, фето и тератогенное действие)	+	-	-	-	-

Острая токсичность

Острая токсичность — токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или лекарственного препарата, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток.

Целью изучения острой токсичности является определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели животных с анализом клинической картины интоксикации.

Является обязательным исследованием для оригинальных лекарственных средств и гибридных лекарственных препаратов при изменении лекарственной формы.

Целесообразно для воспроизводимых лекарственных препаратов, в связи с отличиями от референтного препарата по следующим параметрам:

- производитель субстанции;
- состав вспомогательных веществ;
- особенности производства препарата (субстанций и лекарственной формы).

Острая токсичность

Методы изучения:

- Фиксированной дозы (по протоколу OECD 420 ГОСТ 32296-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы»);
- Классовый метод (по протоколу OECD 423 ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности»);
- Метод вверх-вниз (по протоколу OECD 425);
- Изучение острой токсичности по Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов (часть 1).

Острая токсичность на основании протокола OECD 420

Данное исследование направлено на изучение токсичности соединений, которые заведомо, на основании имеющихся данных, могут быть отнесены к группе нетоксичных или малотоксичных веществ, **2000 мг/кг < ЛД50 < 5000 мг/кг**.

По результатам исследования веществу присваивают класс токсичности по:

1. Классификации Globally Harmonised System (GHS) – к категории 5 GHS
2. Hodge и Sterner - к классу 4 (малотоксично)
3. К.К.Сидорову – к классу 5 (практически нетоксично)
4. ГОСТ 12.1.007-76 – к 3 классу токсичности (умеренно опасно)

Максимальная доза может быть ограничена предельными объемами для введения

Определенные ограничения накладывают:

- растворимость лекарственной формы,
- содержание активного вещества в объеме,
- предельно допустимые объемы введения для данного вида лабораторных животных.

Данное исследование направлено на изучение токсичности лекарственных форм, применение которых заведомо не позволит достичь максимальных доз, приемлемых для изучения острой токсичности.

Острая токсичность на основании протокола OECD 425

- Основан на процедуре вверх/вниз (метод Диксона).
- Использование данного подхода позволяет классифицировать химические субстанции на основании международной гармонизированной системы классификации опасности OECD (globally harmonised hazard classification and compatible labelling system, GHS).
- Метод позволяет с использованием минимального числа животных точно вычислить ЛД50, даже если она неизвестна.

Острая токсичность на основании протокола OECD 423

- Данный метод является воспроизводимым, предполагает использование небольшого количества животных и позволяет ранжировать вещества таким же образом, как и в исследованиях острой токсичности согласно OECD 420 и 425.
- Данный метод не предназначен для вычисления точного значения ЛД50.
- Использование данного подхода позволяет классифицировать вещество на основании международной гармонизированной системы классификации опасности OECD (globally harmonised hazard classification and compatible labelling system, GHS), а также минимизировать количество животных в эксперименте и провести исследование в соответствии с гуманными принципами обращения с животными.

Особенности изучения острой токсичности по протоколам OECD

- Летальность регистрируют в течение 24 часов.
- Интервал между введениями *различных* доз обусловлен характером течения интоксикации. Введение следующей дозы производят только в том случае, если есть уверенность в том, что все животные на текущей дозе выживут. Рекомендуется интервал в 3-4 дня между тестированиями.
- Наблюдение осуществляют 14 дней.
- Использование минимального числа животных.
- Описан для внутрижелудочного введения, для парентеральных путей введения требуется модификация.

Изучение острой токсичности для токсичных веществ согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая»

Данное исследование направлено на изучение токсичности соединений, которые заведомо, на основании имеющихся данных, не могут быть отнесены к группе нетоксичных или малотоксичных веществ (ЛД₅₀ (внутрижелудочно (в/ж)) < 2000 мг/кг).

Основанием для выбора экспериментальных доз являются:

- литературные данные о летальных дозах ЛС,
- литературные данные о летальных дозах структурных аналогов ЛС,
- прогноз о токсичности на основании химической структуры вещества.

Достоинства:

- Пригоден для любого пути введения
- Количество животных в группах достаточно для статистической обработки данных
- Позволяет точно рассчитать ЛД₅₀ и классифицировать вещество по токсичности

Недостатки:

Большой расход животных, как следствие, высокая стоимость исследования.

Изучение хронической токсичности

Целью хронических токсикологических исследований является характеристика повреждающего действия фармакологического вещества при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также исследование возможности обратимости вызываемых повреждений.

Продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности его применения в клинике, планируемой фазы клинических исследований и видовой принадлежности лабораторных животных.

Оригинальные препараты изучают не менее, чем на двух видах животных. Гибридные и воспроизводимые препараты допустимо изучать на одном виде животных.

Изучение хронической токсичности

Путь введения должен соответствовать клиническому применению и обеспечивать точность дозирования. Опыт показывает, что:

- для таблеток, покрытых оболочкой, капсул и.т.д. предпочтительным является пероральный путь введения негрызунам, что позволяет избежать появления показателей сверхтоксичности и адекватно оценить местно-раздражающее действие препарата;

- для препаратов для инъекционного введения разведение должно быть близко клинически применяемому для адекватной экстраполяции полученных данных

Изучение хронической токсичности

Режим введения должен соответствовать клиническому применению.

Согласно нормативным документам (Руководству, OECD) препараты для ежедневного применения следует вводить животным 7 дней в неделю, протоколы OECD допускают 5 дней в неделю.

NB! Далеко не все препараты для ежедневного применения (противоопухолевые, гормональные, антимикробные и т.д.).

Ежедневное введение таких препаратов приводит к:

- сверхтоксичности;
 - потере экспериментальных животных;
 - искажению полученных результатов;
- = повторение эксперимента

Изучение хронической токсичности

Обоснованием для изменения режима введения (отличного от ежедневного) могут служить:

- соотношение продолжительности жизни животного и человека;
- время жизни клеток-мишеней фармакологического и токсического воздействия препарата;
- скорость выведения препарата;
- данные о кумуляции;
- предельно допустимая частота введения (в основном для инъекционных путей).

Изучение хронической токсичности

Выбор доз для исследования:

Минимальная тестируемая доза.

Для инновационных препаратов – минимальная, средняя или высшая эффективные дозы. Оптимальный вариант – тестирование средней и высшей эффективных доз.

Для гибридных и воспроизводимых препаратов – в большинстве случаев высшая терапевтическая доза. Но в зависимости от особенностей препарата (узкий терапевтический коридор, высокая чувствительность конкретного вида животных к фармакологическим эффектам препарата и т.д.) целесообразно использовать терапевтическую дозу.

Изучение хронической токсичности

Выбор доз для исследования:

Максимальная тестируемая доза.

Для инновационных препаратов – максимально переносимая доза при однократном введении (т.е. доза, не вызвавшая недопустимую токсичность).

Для гибридных и воспроизводимых препаратов – в большинстве случаев максимально переносимая доза при однократном введении. Но в зависимости от особенностей препарата (например, высокая чувствительность конкретного вида животных к фармакологическим эффектам препарата и т.д.) целесообразно использовать долю от максимально переносимой дозы.

Согласно рекомендациям OECD кратность доз должна составлять 2-4, в особых случаях 6-10 раз. Для малотоксичных веществ допустимо тестирование в одной дозе 1000 мг/кг.

Изучение хронической токсичности

Выбор доз для исследования:

Промежуточная тестируемая доза.

Для инновационных препаратов – обязательна.

Для гибридных и воспроизводимых препаратов – целесообразна, но обязательной не является.

Необходима для прослеживания зависимости доза-эффект.

Изучение хронической токсичности

Выбор доз для исследования (целесообразность пересчета доз с использованием межвидовых коэффициентов):

Нельзя использовать для (установлено опытным путем):

- противоопухолевых препаратов;
- антимикробных препаратов;
- нейротропных препаратов;
- препаратов, не подвергающихся метаболизму;
- препаратов для местного применения.

Изучение хронической токсичности

Выбор доз для исследования:

Для инновационных препаратов оптимальным является использование промежуточных видов исследования токсичности при многократном введении:

- субхроническая токсичность (введение препарата в течение 14-30 дней в 3-4 дозах);
- DRF исследование (ранжирование доз). В отечественных нормативных документах регламентируется только для противоопухолевых препаратов, однако позволяет в короткий срок (10 дней) с использованием минимального количества показателей выявить максимально переносимую дозу при многократном введении;
- изучение кумулятивных свойств.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!