

**ОБУЧАЮЩАЯ ШКОЛА  
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НОРМАТИВНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ  
ДОКЛИНИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И  
РЕГИСТРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР**

Роль исследовательских центров в подготовке программы  
доклинических исследований.

Спонсор, испытательная площадка, руководитель  
исследования – права и обязанности.

Генеральный директор СПбИФ,  
д.м.н., профессор Макаров В.Г.

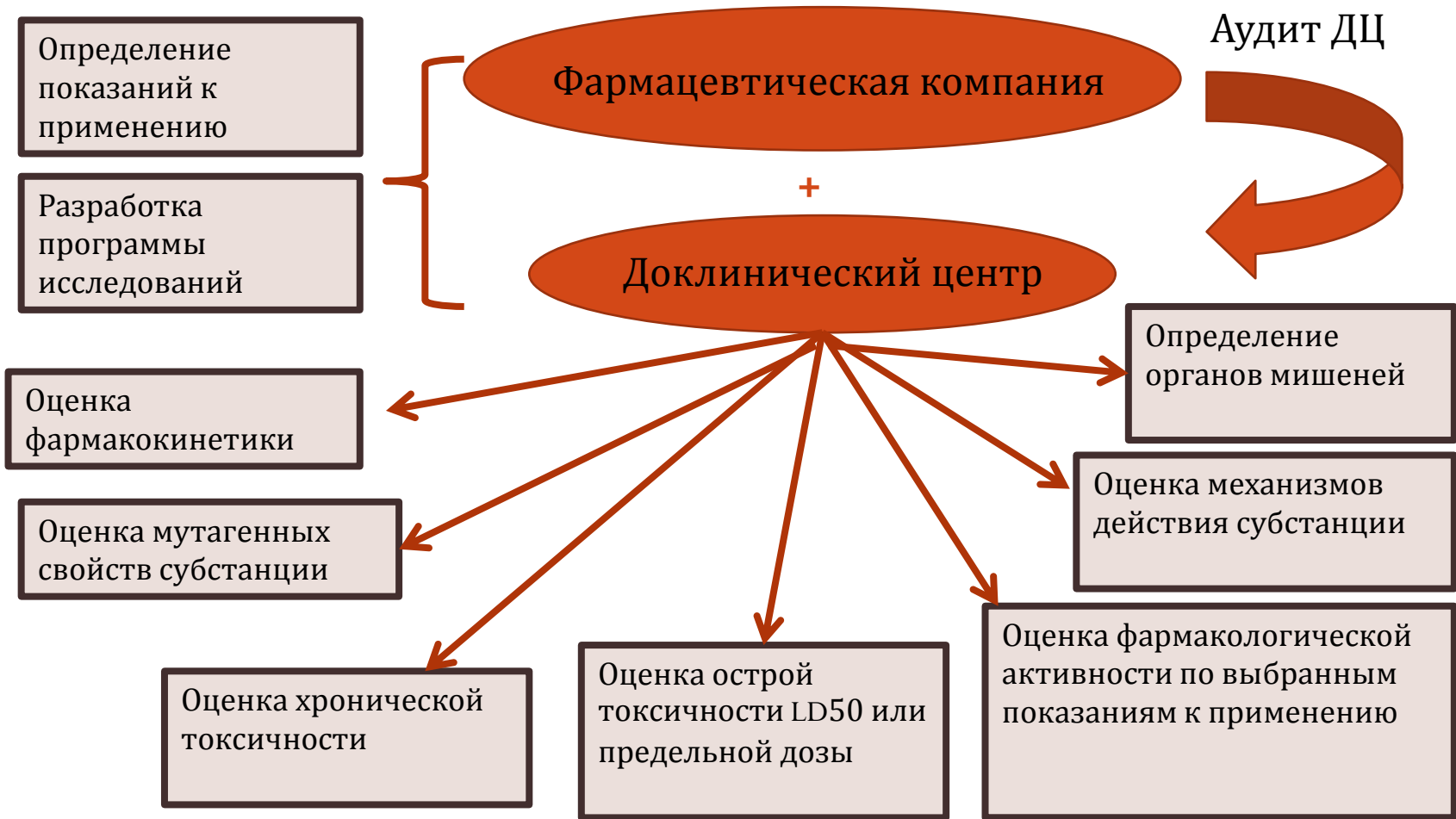
Санкт-Петербург, 2017

Реализация полного цикла создания инновационных лекарственных препаратов должна базироваться на принципах надлежащих практик (GxP).

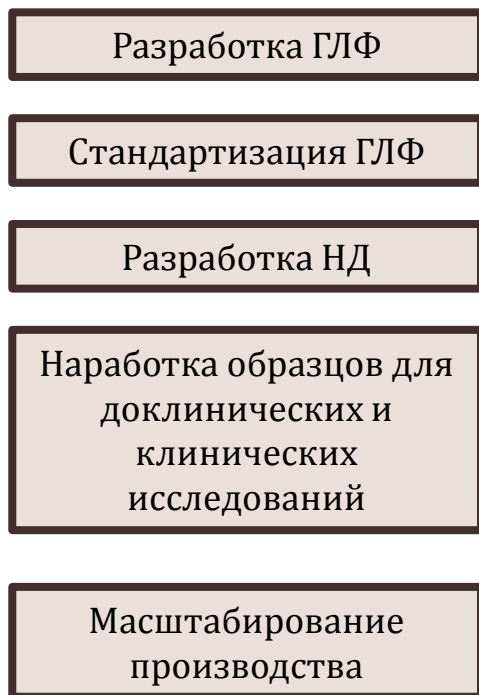




Начальная разработка фармацевтической субстанции  
возможна без GMP и GLP



# Доклинические исследования фармацевтической субстанции (GLP)



Фармацевтическая компания, имеющая технологическую лабораторию

Доклинический центр, имеющий технологическую лабораторию

Разработка лекарственной формы (ЛФ)  
(GLP или GMP)



## Доклинические исследования ЛФ(GLP)

Фармацевтическая компания

Регулирующие органы

Подача досье на препарат с целью  
получения разрешения на  
проведение КИ

ГОСТ Р 56699 – 2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации.  
ГОСТ Р 56700-2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности»

**ГОСТ Р 56701-2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств»**

ГОСТ Р 56702 – 2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности»

ГОСТ Р 57129-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения»

ГОСТ Р 57130-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных»

ГОСТ Р 57146-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ»

ГОСТ Р 57147-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств»

Тип исследования		Оригинальный лекарственный препарат	Комбинированный лекарственный препарат			Гибридный лекарственный препарат				Биоаналогичный лекарственный препарат
			Наличие в комбинации новой незарегистрированной субстанции	Наличие данных о совместном назначении-применении	Отсутствие данных о совместном назначении-применении	Новая дозировка без изменения лек. формы	Изменение состава вспомогательных веществ	Изменение лек. формы	Изменения показаний к применению	
<b>Общетоксические свойства</b>										
Острая токсичность		+	+	ЛО	+	-	-	+	-	-
Хроническая токсичность длительностью, соответствующей клиническому применению	Грызуны	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	Не грызуны	+	+	-	+	-	-	+		+
Местно-раздражающее действие		+	+	+	+	+	+	+	-	+
<b>Метаболизм</b>										
Токсикокинетика in vivo		-	-	-	+	-	-	-	-	+
Фармакокинетика in vivo		+	+	-	-	-	-	+	-	-
Изучение метаболизма in vitro		+	+	-	-	-	-	-	-	-
Взаимодействие лек. средств		+	+	ЛО	ЛО	-	-	-	-	-
<b>Специфическая токсичность</b>										
Иммуногенность		-	-	-	-	-	-	-	-	+
Иммунотоксичность		+	+	ЛО	ЛО	-	-	-	-	-
Аллергизирующие свойства		+	+	ЛО	ЛО	-	+	+	-	-
Мутагенность		+	+	ЛО	+	-	ЛО	ЛО	-	-
Канцерогенность		+	+	ЛО	+	-	ЛО	-	-	-
Репродуктивная токсичность (Генеративная функция)		+	+	ЛО	+	-	-	-	-	-
Репродуктивная токсичность (эмбрио, фето и тератогенное действие)		+	+	ЛО	+	-	-	-	-	-
<b>Фармакодинамика</b>										
Исследования in vitro		+	+	ЛО	ЛО	ЛО	-	-	+	+
Исследования in vivo		+	+	+/-	+	+	-	+	+	+



# Соотношение сроков выполнения ДКИ и КИ (Примеры)

ДКИ				
Острая токсичность				
Хроническая токсичность				
Канцерогенность				
Генотоксичность				
Фармбезопасность				
Фармакокинетика				
Репродуктивная токсичность - мужчины и женщины недетородные				
Репродуктивная токсичность – женщины детородные				
Репродуктивная токсичность – моноклональные антитела				

	КИ			
	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза

# Программа исследований

- Условия задачи:

Необходимо подготовить досье на воспроизведенный препарат, который представляет собой селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит рост опухоли, метастазирования и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток

# Что известно? Обзор литературы.

Типы исследования	Полученные данные	Литература
Механизм действия	Молекулярной мишенью являются EGFR (рецепторы эпидермального фактора роста), препарат является противоопухолевым средством.	1, 2, 3
Токсичность при однократном введении доз	Приводятся следующие данные о ЛД50 вещества: для крыс при внутривенном введении – 2000 мг/кг; для мышей при внутривенном введении – 300 мг/кг, для кроликов при внутривенном введении – 3200 мг/кг, для крыс при внутривенном введении – 980 мг/кг; для крыс при внутривенном введении – 500 мг/кг.	1, 4, 5, 6, 7
Токсичность при многократном введении доз	При исследовании токсичности препарата на фоне введения повторных доз установлены основные органы-мишени токсического действия – глаза, кожа, печень, почки, легкие. В месячном исследовании на крысах и собаках установлена <i>NOAEL</i> ( <b>no observed adverse effect level</b> , максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов), которая составила <b>2 мг/кг/сутки</b> . В шестимесячном исследовании на крысах и собаках – <i>NOAEL</i> <b>1 мг/кг/сутки</b> . Среди признаков интоксикации у лабораторных животных (крысы и собаки) наблюдали потерю массы тела, алопецию, образование струпьев, фолликулиты, офтальмотоксичность, деструктивные повреждения желудочно-кишечного тракта. В ходе некропсии установлено увеличение массовых коэффициентов печени, легких, селезенки, тимуса, лимфатических узлов.	1, 8

# Что известно? Обзор литературы.

Генотоксичность	Препарат был исследован в батарее тестов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> с целью определения генотоксичности. В литературных источниках приведена информация об <b>отсутствии</b> мутагенного и кластогенного потенциала препарата доказанного в тестах Эймса (анализ бактериальных мутаций), тесте хромосомных aberrаций (лимфоциты периферической крови человека), микронуклеарный тест (крысы).	1, 8
Канцерогенность	Препарат <b>не является</b> канцерогеном.	1
Репродуктивная и онтогенетическая токсичность	По результатам исследования репродуктивной токсичности Управление по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США (FDA) относит препарат к категории «D». В исследованиях на крысах и кроликах эмбриотоксического и тератогенного действия не выявлено. Препарат в дозе 20 мг/кг/сутки снижал фертильность крыс, в дозах 5 мг/кг/сутки проникал через плацентарный барьер и обнаруживался в молоке. В ходе исследования влияния препарата на репродуктивную функцию и онтогенез была установлена NOAEL, которая составила <b>1 мг/кг/сутки</b> .	1, 3
Местнораздражающее действие	В открытых литературных источниках <b>не представлены</b> отдельные исследования местнораздражающего действия (МРД) при внутрижелудочном введении препарата. Умеренное МРД установлено в тесте Драйза, выполненного на кроликах. Поскольку в ходе исследований токсичности препарата при однократном введении приведены данные о наличии деструктивных повреждений структур желудочно-кишечного тракта (данные гистологического анализа), нельзя полностью исключить <b>риск развития МРД</b> при клиническом пути применения.	1, 6

# Что известно? Обзор литературы.

Аллергенность	На основании имеющихся литературных данных <b>невозможно полностью исключить развитие аллергической реакции</b> на фоне терапии препаратом. При наличии у пациентов заболеваний легких назначение препарата должно проводиться под строгим наблюдением врача.	9, 10
Фармакокинетика	Изучены основные фармакокинетические параметры в исследованиях на крысах и собаках. Описано всасывание, распределение, выведение, метаболизм.	1, 3, 11, 12, 13



# Рекомендованный объем исследования:

- В связи с отсутствием данных об МРД при клиническом пути введения, а также данных об обратимости или необратимости токсических эффектов, выявленных в исследовании токсичности при повторном введении доз для воспроизведенного препарата рекомендовано проведение исследования токсичности при повторном введении доз с периодом отставленного наблюдения и оценкой местнораздражающего действия.
- Для оценки возможности развития аллергической реакции на фоне терапии препаратом целесообразна оценка в клинических условиях, под наблюдением врача.



# Выбор длительности исследования

Продолжительность лечения в клинике 2-3 года.

У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или при побочных реакциях со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением приема препарата.

- 32641-2014 – «Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. **28-дневный** тест»
- 32637-2014 – «Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: **90-дневное**»
- 32519-2013 – «Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении» - **12 месяцев**

Необходимо предусматривать изучаемые группы для оценки обратимости наблюдаемых эффектов «отставленные группы».

**Рекомендации:** Срок исследования 28+28 дней.

# Выбор тест системы для пероральной лекарственной формы

- Готовая лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (капсулы)
- Типоразмер таблетки, капсулы?
- Есть ли необходимость введения без разрушения ГЛФ?
- Может ли таблетка быть смочена, смазана масляными растворами?
- Таблетка может быть измельчена и введена в виде суспензии?
- Что может быть использовано в качестве растворителя для приготовления суспензии (крахмал 1% раствор, метилцеллюлоза 0,5% раствор, вода)?



# Выбор тест системы для отдельных лекарственных форм

- Орально диспергируемые лекарственные формы: пленки, таблетки, леденцы для рассасывания и др. – целесообразность использования хомяков.
- Глазные, ушные, назальные капли – возможность введения токсических объемов, возможность проведения в динамике клинического осмотра глазного дна, регистрация истечения из носа, уха...
- Инвентриальное введение – достаточный размер глаза для введения, возможность проведения в динамике клинического осмотра глазного дна .....
- Инъекционные формы: внутривенный путь введения в хвостовую вену – вопрос длительности, высока вероятность трофических нарушений в тканях сосудов и подлежащих тканях. Целесообразно выбирать крупных животных, с хорошо визуализируемыми венами.
- Объем введения при различных путях введения...
- .....

# В случае препарата X (пример)

- Таблетка, содержащая 250 мг действующего вещества, в клинических условиях может быть растворена в воде.
- Для введения животному также может быть растворена в воде, следовательно введение может быть выполнено мелким лабораторным грызунам.
- Большая часть исследований препарата (из литературных данных) выполнена на крысах, следовательно сравнительное исследование целесообразно также выполнить на крысах для сопоставления полученных в эксперименте данных с литературными.
- Должны быть использованы самцы и самки крыс (как правило достаточно использовать аутбредных животных).
- Количество групп 5 по 10 голов каждого пола в группе:
  1. Контроль
  2. Доза воспроизведенного препарата 1
  3. Доза воспроизведенного препарата 2
  4. Доза оригинального препарата 1
  5. Доза оригинального препарата 2

# Количество животных в группе

Параметры исследования	<b>Грызуны</b>					
	Субхроническая токсичность			Хроническая токсичность		
	OECD	FDA	EPA	OECD	FDA	EPA
Длительность исследования	≥ 90 дней	≥ 90 дней	≥ 90 дней	≥ 12 месяцев	≥ 12 месяцев	≥ 12 месяцев
Количество групп	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4
<b>Количество животных в группе каждого пола</b>	<b>≥ 10</b>	<b>≥ 20</b>	<b>≥ 10</b>	<b>≥ 20</b>	<b>≥ 20</b>	<b>≥ 20</b>
Возраст животных (на начало исследования)	≤ 9 недель	≤ 6 недель	≤ 8-9 недель	≤ 8 недель	≤ 6 недель	≤ 8 недель

OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development – Протоколы по оценке токсичности

FDA - Food and Drug Administration – руководства по оценке токсичности

EPA - Environmental Protection Agency - руководства по оценке токсичности

# Количество животных в группе

Параметры исследования	<b>Не-грызуны</b>					
	Субхроническая токсичность			Хроническая токсичность		
	OECD	FDA	EPA	OECD	FDA	EPA
Длительность исследования	≥ 90 дней	≥ 90 дней	≥ 90 дней	≥ 12 месяцев	≥ 12 месяцев	≥ 12 месяцев
Количество групп	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 4
<b>Количество животных в группе каждого пола</b>	<b>≥ 4</b>	<b>≥ 4</b>	<b>≥ 4</b>	<b>≥ 4</b>	<b>≥ 4</b>	<b>≥ 4</b>
Возраст животных (на начало исследования)	4-6 месяцев	4-6 месяцев	4-6 месяцев	-	4-6 месяцев	4-6 месяцев

# Выбор доз для исследования

- Принципиально, что выбор способа перерасчета дозы всегда должен быть научно обоснован.
- Для одних веществ (психотропные, адаптогенные, нейропротекторные и ряд других) приемлем прямой перенос дозы с единицы массы животных одного вида на единицу массы животных другого вида.
- Для других соединений, относящихся к цитотоксическим ядам (цитостатики, антиаритмики, антипаразитарные и ряд других), адекватен перерасчет исходя из поверхности тела или массы тела.

## Пример величин максимально переносимых доз (МПД), при многократном введении антипсихотического средства

Характеристика дозы	Вид животных		
	Карликовая свинья	Кролик	Крыса
МПД <b>С</b> использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз	3 ВТД <sub>животного</sub>	0,8 ВТД <sub>животного</sub>	0,5 ВТД <sub>животного</sub>
Коэффициент межвидового пересчета	1,1	3,1	6,2
МПД <b>БЕЗ</b> использования межвидовых коэффициентов пересчета доз	3,3 ВТД <sub>человека</sub>	2,5 ВТД <sub>человека</sub>	3,1 ВТД <sub>человека</sub>

# Особенности возрастные, половые или физиологические

- Препарат предназначен для педиатрической или гериатрической практики
- Препарат для отдельных физиологических состояний (беременность, лактация)
- Препарат специфичен по полу (для лечения простатита, эректильной дисфункции, для лечения маститов и т.п.)



# Серия документов ОЭСР о Принципах GLP и мониторинге

## СООТВЕТСТВИЯ

Национальные стандарты	Стандарты Организации экономического сотрудничества и развития
ГОСТ 31879-2012 Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP	№ 2 Guides for compliance monitoring procedures for GLP Principles
ГОСТ 31880-2012 Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований	№ 3 Guidance for GLP monitoring authorities Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and Study audits
ГОСТ 31881-2012 Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP	№ 8 The role and responsibilities of the study director In GLP studies
ГОСТ 31882-2012 Организация и контроль архивов.	№ 15 Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP
ГОСТ 31883-2012 Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP.	№ 4 Quality assurance and GLP
ГОСТ 31888-2012 Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.	№ 11 The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP
ГОСТ 31889-2012 Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране.	№ 12 Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country
ГОСТ 31890-2012 Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках.	№ 13 The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies
ГОСТ 31891-2012 Применение принципов GLP к исследованиям in vitro.	№ 14 The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies
ГОСТ 31900-2012 Руководство по подготовке отчетов об инспекциях испытательных центров.	№ 9 Guidance for the preparation of GLP inspection reports



# ГОСТ 31881-2012 Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP

Руководитель исследования является **центральным и единственным** лицом в обеспечении контроля исследования, при этом он несет основную ответственность за общее научное проведение исследования.



# ГОСТ 31888-2012 Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.

- Спонсор часто является стороной, которая инициирует одно или несколько исследований и представляет их результаты непосредственно регулирующим органам.
- В связи с этим спонсор должен принять активное участие в подтверждении того, что все доклинические исследования безопасности при воздействии на организм человека и окружающей среды проводились в соответствии с Принципами GLP.



# Общие обязанности Спонсора

- Спонсор должен понимать требования Принципов надлежащей лабораторной практики.
- Спонсор должен гарантировать, что испытательный центр в состоянии проводить исследования в соответствии с Принципами GLP (т.е. аудит).
- Спонсор должен знать, что, несмотря на любые договорные требования к конфиденциальности, национальные органы мониторинга GLP должны иметь доступ ко всем данным, полученным испытательным центром в соответствии с требованиями Принципов GLP.
- Если несколько исследований представляют в регулирующий орган в одном комплекте, ответственность за целостность комплекта неизмененных заключительных отчетов возлагается на спонсора.

# Общие обязанности Спонсора

- План исследования должен быть также утвержден администрацией испытательного центра и спонсором.
- План исследования должен содержать информацию, касающуюся спонсора и испытательного центра ..., имя и адрес спонсора.
- Заключительный отчет должен включать в себя информацию, касающуюся спонсора и испытательного центра, имени и адреса спонсора.
- Если испытательный центр или организация, в которой расположен архив, прекращает свое существование или объявляет себя банкротом и не имеет правопреемников, то архивные материалы должны быть переданы в архив спонсора(ов) исследования(й)



# Обязанности Спонсора в отношении тестируемых объектов

- Если тестируемые объекты поступают непосредственно от спонсора, спонсор и испытательный центр должны разработать механизм, позволяющий их идентифицировать.
- Спонсор должен информировать испытательный центр о любых известных потенциальных рисках влияния тестируемого объекта на здоровье человека и окружающую среду, а также обо всех мерах предосторожности, которые должны быть предприняты персоналом испытательного центра.
- Определение характеристик тестируемых объектов осуществляет либо испытательный центр, работающий по контракту, либо спонсор. Если определение характеристик на самом деле проводит спонсор, этот факт должен быть четко упомянут в заключительном отчете.
- Если спонсор не раскрывает данные о характеристиках испытательному центру, работающему по контракту, этот факт должен быть четко упомянут в заключительном отчете.

# ГОСТ 31890-2012 Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках



# Дополнительные СОП (Примеры)

- выбор и мониторинг испытательных площадок;
- назначение и замена ответственных исследователей;
- передача данных, образцов и проб между площадками;
- верификация или утверждение перевода планов исследования или СОП с иностранных языков;
- хранение, возврат или удаление тестируемых или стандартных объектов (образцов), используемых на отдаленных испытательных площадках.

*СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ*

