

Внедрение требований Евразийского экономического союза в доклинические исследования



д.м.н. Макарова М.Н.
ЗАО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
2016

В области доклинических исследований идет активная замена государственных стандартов, на межгосударственные в целях гармонизации отечественных норм и правил с международными документами и, в первую очередь, с документами Организации экономического сотрудничества.

Важнейшими аспектами здесь являются Принципы надлежащей лабораторной практики.



Доступ к документам:

ЧЕРЕЗ САЙТ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

<https://docs.eaeunion.org>

- Распоряжения №№ 164, 166-170, 172-178, 181, 185, 187-190.
- Решения №№ 172, 178
- Рекомендация № 30

РАСПОРЯЖЕНИЕ

«22» декабря 2015 г.

№ 174

г. Москва

**О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии
«Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики
Евразийского экономического союза»**

Принципы надлежащей лабораторной практики

- **ГОСТ Р 53434-2009** «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утв. и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. N 544-ст).
- **ГОСТ 33044-2014** «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утв. И введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст).

Идентичны международному документу OECD Guide 1:1998 OECD

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

ГОСТ
33044—
2014

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ
ПРАКТИКИ

(OECD Guide 1:1998, IDT)

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

ОЕСD протоколы и национальные стандарты по ТОКСИКОЛОГИИ

- ОЕСD протоколов принято 64
- Идентичных национальных стандартов принято 26

№№	ОЕСD протокол	Национальный стандарт
402	Acute dermal toxicity	32373-2013
403	Acute inhalation toxicity	32542-2013
404	Acute dermal irritation/corrosion	32436-2013
406	Skin sensitisation	32375-2013
407	Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents	32641-2014
408	Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents	32637-2014
410	"Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study"	32642-2014
414	Prenatal developmental toxicity study	32380-2013
415	One-generation reproduction toxicity study	32378-2013
416	Two-generation reproduction toxicity study	56698-2015
420	Acute oral toxicity – fixed dose procedure	32296-2013
421	Reproduction/developmental toxicity screening test	32379-2013
423	Acute oral toxicity – acute toxic class method	32644-2014
427	Skin absorption: in vivo method	32371-2014
428	Skin absorption: in vitro method	32435-2013
432	In vitro 3t3 nru phototoxicity test	32372-2013
452	Chronic toxicity studies	32519-2013 - //- при внутрижелудочном поступлении
		32437-2013 - //- при накожном поступлении
		32383-2013 - //- при ингаляционном поступлении
471	Bacterial reverse mutation test	32376-2013

Safety Guidelines ICH

Номер	Название оригинальное	год	Национальный стандарт
S1A	Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	1995	-
S1B	Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals	1997	-
S1C (R2)	Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	2008	-
S2(R1)	Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use	2011	-
S3A	Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies	1994	ГОСТ Р 56702-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности
S3B	Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies	1994	ГОСТ Р 56702-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности
S4	Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)	1998	-
S5(R2)	Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility S5A, S5B(M)	2000	-
S5(R3)	Revision of S5 Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility		-
S6(R1)	Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals	2011	ГОСТ Р 56699-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации
S7A	Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals	2001	ГОСТ Р 56700-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности
S7B	The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals	2005	-
S8	Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals	2005	-
S9	Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	2010	-
S10	Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals	2013	-
S11	Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines		-
M3 (R2)	Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals	2010	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

Руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными

Национальные стандарты	Международный стандарт
ГОСТ 33215 – 2014 Правила оборудования помещений и организации процедур	Настоящие стандарты учитывают основные положения международного документа European Convention for the protection of Vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS №123) Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях
ГОСТ 33216 – 2014 Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами	
ГОСТ 33217—2014 Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими	
ГОСТ 33218-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами	
ГОСТ 33219-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями	

- Также в рамках Евразийского экономического союза существенно изменяется формат регистрационного досье на лекарственный препарат (CTD формат - **Common Technical Documentation**). Приложение 1 Распоряжения № 170.

РАСПОРЯЖЕНИЕ

«22» декабря 2015 г.

№ 170

г. Москва

**О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии
«О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения»**

CTD формат (информация необходимая до начала доклинических исследований)

- **Модуль 1. АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.**

- 1.3. Короткая характеристика лекарственного средства, маркировка и инструкция по медицинскому применению
- 1.3.3. Инструкция по медицинскому применению.

- **Модуль 2. РЕЗЮМЕ**

- 2.4. Обзор доклинических данных (на основании литературных данных).

- **Модуль 3. КАЧЕСТВО.**

- ХИМИЧЕСКАЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ ХИМИЧЕСКИЕ И/ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- **3.2.S. Действующее(-ие) вещество(-а)**

- 3.2.S.1. Общая информация:

- 3.2.S.1.1. Название.

- 3.2.S.1.2. Структура.

- 3.2.S.1.3. Общие свойства.

- 3.2.S.3.2. Примеси.

- 3.2.S.4. Контроль действующего(-их) вещества(-в).

- 3.2.S.4.1. Спецификация.

- 3.2.S.4.2. Аналитические методики .

- 3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик.

- 3.2.S.7. Стабильность:

- 3.2.S.7.1. Резюме стабильности и выводы.

- **3.2.P. Готовое лекарственное средство**

- 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного средства.

- 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

- 3.2.P.2.1. Компоненты лекарственного средства.

- 3.2.P.2.1.1. Действующее(-ие) вещество(-а).

- 3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества.

- 3.2.P.4. Контроль вспомогательных веществ (биологические методы)



Проведение доклинических исследований

- **Модуль 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.**

- 4.1. Состав.
- 4.2. Отчеты об исследованиях.
 - 4.2.1. Фармакология:
 - 4.2.1.1. Первичная фармакодинамика.
 - 4.2.1.2. Вторичная фармакодинамика.
 - 4.2.1.3. Фармакология безопасности.
 - 4.2.1.4. Фармакодинамические взаимодействия.
 - 4.2.2. Фармакокинетика:
 - 4.2.2.1. Аналитические методы и отчеты об их валидации.
 - 4.2.2.2. Всасывание.
 - 4.2.2.3. Распределение.
 - 4.2.2.4. Метаболизм.
 - 4.2.2.5. Выведение.
 - 4.2.2.6. Фармакокинетические взаимодействия (доклинические).
 - 4.2.2.7. Иные фармакокинетические исследования.
 - 4.2.3. Токсикология:
 - 4.2.3.1. Токсичность при однократном введении.
 - 4.2.3.2. Токсичность при повторных введениях.
 - 4.2.3.3. Генотоксичность.
 - 4.2.3.4. Канцерогенность.
 - 4.2.3.5. Репродуктивная токсичность и токсичное влияние на развитие потомства.
 - 4.2.3.6. Местная переносимость.
 - 4.2.3.7. Дополнительные исследования токсичности.
- 4.3. Ссылки на источники литературы.



Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»», а также Проект «Правила проведения исследований биоэквивалентности ЕАЭС»

Внесены новые понятия, такие как:

- орфанные лекарственные препараты
- воспроизведенные лекарственные средства
- гибридные лекарственные средства
- биологические лекарственные препараты
- иммунобиологические лекарственные препараты
- биотехнологические лекарственные препараты
- генотерапевтические лекарственные препараты
- биоаналог
- взаимозаменяемый лекарственный препарат

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	
Общетоксические свойства									
Острая токсичность	+	+	ЛО	+	-	-	+	-	-
Хроническая токсичность длительностью, соответствующей клиническому применению	Грызуны	+	+	+	+	+	-	-	-
	Не грызуны	+	+	-	+	-	+	-	+
Местно-раздражающее действие	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Метаболизм									
Токсикокинетика in vivo	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Фармакокинетика in vivo	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Изучение метаболизма in vitro	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Взаимодействие лек. средств	+	+	ЛО	ЛО	-	-	-	-	-
Специфическая токсичность									
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	+	-	-	-	-	-
Фармакодинамика									
Исследования in vitro	+	+	ЛО	ЛО	ЛО	-	-	+	+
Исследования in vivo	+	+	+/-	+	+	-	+	+	+

Спасибо за внимание!

