

## Особенности доклинических токсикологических исследований лекарственных средств, созданных на основе биотехнологии

Т.А. Гуськова, Р.М. Хаитов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Контактная информация: чл.-корр. РАМН Татьяна Анатольевна Гуськова  
tagus@rambler.ru

Традиционные подходы к изучению токсичности биофармпрепаратов могут быть неприемлемы в связи с уникальностью и разнообразием структурных и биологических свойств последних, которые могут включать видовую специфику, иммуногенность и др. В этих случаях необходимо выявить области несоответствия и оценить степень их важности по отношению к общей оценке безопасности. Учитывая видовую специфику многих биофармпрепаратов, особое значение при изучении их токсичности имеет выбор животных подходящего вида.

**Ключевые слова:** биофармпрепараты, токсичность.

Рынок лекарственных средств, созданных на основе биотехнологии, в настоящее время бурно растет и развивается. Перед тем как передать новое фармакологическое средство любого происхождения на клиническое изучение, необходимо убедиться, что оно не нанесет вреда человеку. Доклиническое изучение токсичности новых лекарственных препаратов обеспечивает относительную безопасность проведения клинических исследований для волонтеров или пациентов. Однако традиционные подходы к доклиническому изучению токсичности лекарственных средств, созданных на основе биотехнологии, могут быть неприемлемы в связи с уникальностью и разнообразием структурных и биологических свойств этих препаратов [1]. Учитывая это, необходим новый подход к доклинической оценке безопасности этой группы препаратов, особенно моноклональных антител.

Программа оценки безопасности лекарственных средств, созданных на осно-

ве биотехнологии, должна предусматривать использование подходящих видов животных, поскольку данные, полученные на неподходящих видах животных, могут ввести в заблуждение исследователей и не должны приниматься в расчет [2]. При отсутствии подходящих видов животных следует изучить возможность использования трансгенных животных, у которых имеются рецепторы, сходные с соответствующими рецепторами человека. Кроме того, целесообразно использовать модели, включающие спонтанные и экспериментальные заболевания у животных. Они могут быть полезны для определения степени безопасности препарата (например, при оценке нежелательного стимулирования развития болезни). В некоторых случаях исследования на животных моделях болезней могут быть использованы как приемлемая альтернатива в токсикологических исследованиях на обычных животных.

Очень сложным является определение величины дозы для первого назна-

чения биотехнологического препарата человеку, поскольку особенностью ряда таких препаратов является невозможность определить максимальную дозу без наблюдаемого отрицательного эффекта из-за их малой токсичности на животных. В таких случаях должно быть представлено научное обоснование дозы, которую рекомендуют для клинических исследований, особенно I-фазы.

Многие препараты, полученные методами биотехнологии, предназначены для стимуляции или подавления иммунной системы. Воспалительные реакции в месте введения препарата могут указывать на стимулирующую реакцию. Экспрессия поверхностных антигенов на целевые клетки может меняться, указывая на их аутоиммунный потенциал. Чтобы прояснить эти вопросы, нужно воспользоваться иммунотоксикологическим подходом к проведению испытаний. Необходимо получить данные о токсичности по отношению к потенциальным органам-мишеням, включая кроветворную и иммунную систему с углубленным изучением последней. Необходимость изучения репродуктивной токсичности зависит от препарата и клинических показаний [3]. Если существует исчерпывающая общедоступная информация о влиянии на репродукцию отдельного класса соединений (например, интерфероны), где единственными чувствительным видом являются нечеловекообразные обезьяны, то можно не проводить рутинного изучения репродуктивной токсичности. В таком случае, следует представить научную базу для оценки возможного влияния таких препаратов на репродукцию и развитие потомства. Еще одной особенностью доклинической оценки биофармацевтических препаратов яв-

ляется отсутствие необходимости проводить изучение генотоксичности, если лекарственная форма не содержит органических вспомогательных веществ в сопряженных белковых продуктах. При доклинической оценке безопасности моноклональных антител необходимо иметь подтверждение их идентичности с помощью строгого определения иммунохимических и физико-химических характеристик. Особое внимание должно уделяться нормативным показателям чистоты препарата (идентификации незначительных примесей, например, РНК, белка и геномной ДНК, допустимым пределам влажности в случае лиофилизации, пирогенности). Что касается доклинической оценки безопасности моноклональных антител в опытах *in vivo*, то обязательным является проведение исследований на обезьянах, желательнее на макаках длиннохвостых.

Такой подход к доклинической оценке безопасности нового лекарственного средства, созданного на основе биотехнологии, соответствует современным гармонизированным требованиям, принятым FDA и ICH, и защищает человека от нежелательных явлений, особенно при проведении I-фазы клинических исследований.

### Список литературы

1. Гуськова Т.А. // Токсикология лекарственных средств. М.: МДВ. 2008. С.155-179.
2. ICH Guideline S4: Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing) (CPMP/ICH/300/95).
3. Addis A., Sharabi s., Bonati M. // Risk classification systems for drug use during pregnancy. Drug Safety. 2000. V. 3. С. 245-253.

## Features nonclinical toxicologies of researches of medicinal agents created on the biotechnology basis

T.A. Guskova, R.M. Khaitov

That the traditional approaches to the toxicological studies of biopharmaceuticals are unsuitable because of their unique and diversified structural and biological properties, which can include the species-related properties, immunogenic, etc. In such situation the scope of variance shall be identified and its importance for general safety evaluation shall be considered. Bearing in mind the species-related characteristics of many biopharmaceuticals, the emphasis shall be made on the selection of suitable animal species for toxicological studies.

*Key words:* biopharmaceuticals, toxicity.

## Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов

И.В. Березовская<sup>1</sup>, Т.А. Гуськова<sup>2</sup>, А.Д. Дурнев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ОАО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна

<sup>2</sup> – ГНЦ Институт Иммунологии ФМБА России, Москва

<sup>3</sup> – НИИ Фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва

*Контактная информация:* чл.-корр. РАМН Татьяна Анатольевна Гуськова  
tagus@rambler.ru

Проведен анализ факторов, определяющих опасность воспроизведенных лекарственных средств (генериков), которая иллюстрирована примерами из литературных источников. Дана информация о нормативной документации, способствующей предупреждению возможных негативных эффектов воспроизведенных лекарств. Приведены разработанные методические рекомендации для доклинических токсикологических исследований воспроизведенных лекарственных препаратов, которые будут опубликованы в новом издании Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

**Ключевые слова:** воспроизведенные лекарственные препараты, доклинические токсикологические исследования.

Опасность воспроизведенных лекарственных препаратов является актуальной проблемой, вызванной низким качеством субстанций и вспомогательных веществ, фальсификацией препаратов, обнаружением новых побочных эффектов в процессе мониторинга, низким качеством доклинических исследований.

1. Воспроизведенные лекарственные препараты.

1.1. Определение острой токсичности лекарственной формы воспроизведенного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ.

1.2. Изучение субхронической токсичности в течение 14 дней воспроиз-

веденного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ, на одном виде животных.

1.3. Информация о безопасности препарата из Федерального центра по мониторингу безопасности лекарственных средств.

2. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ, с аналогичным путем введения.

2.1. Острая токсичность на одном виде животных при введении путем, предусмотренном инструкцией по клиническому применению.

2.2. Общетоксическое действие в субхроническом (14 дней) эксперименте на одном виде животных. Целесообразно проведение сравнительного исследования токсичности ранее зарегистрированной и внедряемой лекарственной формы.

2.3. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением испытываются в субхроническом эксперименте без нарушения целостности лекарственной формы на крупных животных.

3. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ, с новым путем введения подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

4. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, и применяемая в клинической практике.

4.1. Общетоксическое действие в течение 1 месяца на одном виде животных.

4.2. Необходимо представить аналитическую оценку специфической токсичности предлагаемой комбинации с

обоснованием целесообразности дополнительного экспериментального изучения того или иного вида специфической токсичности (мутагенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность).

5. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, не применяемая в клинической практике, подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

Острую токсичность воспроизведенных лекарственных препаратов и препаратов сравнения изучают на одном виде животных – как правило, на нелинейных мышах, самцах, при пути введения, рекомендованном для клинического применения. Определяют среднюю смертельную дозу (ЛД<sub>50</sub> с доверительными границами), описывают симптомы интоксикации и результаты наблюдения в течение 14 дней. Основанием для заключения идентичности сравниваемых величин ЛД<sub>50</sub> является статистическая достоверность. Субхронический эксперимент в подразделах 1.2; 2.2; 4.1 проводится на нелинейных крысах, самцах, 2.3 – кроликах, самцах, с введением препаратов в одной дозе, вызывающей интоксикацию, и путем введения, рекомендованным для клинического применения. При информации о половых различиях в побочных эффектах препаратов необходимо использовать в эксперименте животных обоего пола. Программа субхронического и хронического эксперимента – в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (М., 2005, под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева).