

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. Березовская¹, Т.А. Гуськова², А.Д. Дурнев³

¹ – ОАО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна

² – ГНЦ Институт Иммунологии ФМБА России, Москва

³ – 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, иммуно-токсичность, репродуктивная токсичность).

5. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, регистрируемых 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 (ЛД₅₀ с доверительными границами), описывают симптомы интоксикации и результаты наблюдения в течение 14 дней. Основанием для заключения идентичности сравниваемых величин ЛД₅₀ 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).

The methodical recommendations for study of safety reproduced medicinal preparations

I.V. Berezovsraya, T.A. Guskova, A.D. Durnev

The analysis of the factors determining danger of reproduced medicinal (generics) means is carried out which is illustrated by examples from the references. The information on the normative documentation promoting the prevention of possible negative effects of reproduced medicines is given. The developed methodical recommendations for nonclinical toxicological researches of reproduced medicinal preparations are given which will be published in the new edition «Managements of nonclinical study of new pharmacological substances».

Key words: nonclinical toxicological researches, pharmacological substances.

Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов

О.И. Терёшкина¹, И.А. Самылина², И.П.Рудакова¹, И.В. Гравель²

¹ – НИИ фармации Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

² – ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Проведены экспериментальные исследования по изучению уровня загрязненности токсичными контаминантами (токсикантами) лекарственных растений и сырья, уровня их перехода в лекарственные формы в процессе изготовления и разработки методов определения. Проведены информационно-аналитические исследования по оценке требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, руководств по оценке качества лекарственного растительного сырья и нормативно-методических документов по оценке пищевых продуктов на растительной основе. На основании проведенных исследований разработаны проекты общих фармакопейных статей (ОФС) «Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье» и «Определение остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье» для Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Ключевые слова: токсиканты, оценка безопасности, лекарственные растительные препараты, нормативные документы

В соответствии с современными представлениями, оценка безопасности лекарственного растительного препарата (ЛРП) должна учитывать все потенциальные факторы риска, специфичные для данной группы лекарственных средств. Современные ЛРП принципиально отличаются с точки зрения безопасности их состава. Причинами этих отличий могут являться и новые технологии получения экстракционных продуктов, в том числе с применением токсичных растворителей, потенциально опасные вспомогательные вещества в составе лекарственных форм и иные экологические условия. В соответствии с подходом к доклиническому

изучению лекарственных средств, разрабатываемых из природного сырья, уровень безопасности препарата природного происхождения прямо зависит от уровня его стандартизации [3]. Среди причин риска медицинского применения ЛРП Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) названы и проблемы качества, в том числе возможность загрязнения потенциально токсичными чужеродными веществами (остаточные органические растворители, токсичные металлы и неметаллы, пестициды, микотоксины, фумиганты, микробная загрязненность, радионуклиды). В документах ВОЗ подчеркнута важность разработки научно-обоснованных национальных требований, проведение исследований в области гармонизации по оценке безопасности ЛРП, повышение уровня требований к качеству ЛРП, оценки качества препарата с точки зрения оценки содержания чужеродных токсичных и потенциально опасных веществ (контаминантов и остаточных загрязнителей) [8]. В соответствии с европейским подходом, обязательными испытаниями лекарственного растительного сырья (ЛРС) и ЛРП с точки зрения безопасности также являются исследования профиля примесей различного происхождения, в том числе примесей, связанных с процессом производства (технологических), примесей потенциально опасных контаминантов [6, 7]. До настоящего времени в отечественной фармакопее отсутствуют статьи по определению мышьяка, пестицидов и тяжелых металлов в ЛРС.

Цель исследований – гармонизация подходов к оценке безопасности состава современного ЛРП с точки зрения оценки содержания контаминантов и остаточных загрязнителей.

Материалы и методы

Проведены исследования по изучению подходов к оценке безопасности ЛРС с точки зрения оценки контаминантов и остаточных загрязнителей - примесей токсичных и потенциально опасных веществ, и, в первую очередь, к оценке содержания тяжелых металлов, мышьяка и пестицидов. В документах ВОЗ подчеркнуто, что в подходах к решению указанной проблемы для лекарственных препаратов может быть много общего с подходами к оценке безопасности продовольственного сырья, продуктов питания и БАД к пище. Однако в связи с особенностями применения лекарственных средств у человека, проблема оценки примесей имеет особую актуальность и должна иметь особые пути решения, связанные с проведением национальных исследований по научному обоснованию нормирования токсикантов.

Основными этапами исследований являлись:

1) экспериментальные исследования по изучению уровня загрязненности токсикантами лекарственных растений и сырья, по изучению уровня их перехода в лекарственные формы в процессе изготовления и разработке методов определения токсикантов [1, 2];

2) информационно-аналитические исследования по изучению подходов к нормированию токсикантов [4, 5].

Результаты и их обсуждение

Особую актуальность при разработке гармонизированного подхода к оценке безопасности представляет собой проблема научного обоснования нормирования токсикантов – выбор объектов нормирования и пределов их допустимого содержания в продукте.