



Институт биоорганической химии
им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова
Российской академии наук

НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ В ФОРМАТЕ STD И REACH

Мурашев Аркадий Николаевич
murashev@bibch.ru

ЧТО РЕГИСТРИРОВАТЬ?

- ✓ лекарственные средства
- ✓ пестициды
- ✓ косметическая продукция
- ✓ ветеринарные препараты
- ✓ пищевые и кормовые добавки
- ✓ химические вещества промышленного назначения

Параметры рынка неклинических исследований в Азии, Северной Америке и Европе в 2008

1, Средняя стоимость

- ✓ химические вещества промышленного назначения – €0,14 млн,
- ✓ пестициды - €17,0 млн

2, Объем рынка

- ✓ химические вещества промышленного назначения – €197,6 млн,
- ✓ пестицидов - €1015,9 млн

ГДЕ РЕГИСТРИРОВАТЬ?

Организация экономического сотрудничества и развития
Organisation for Economic Co-operation and Development



1961 Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Luxembourg, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, United Kingdom, United States
1962 Italy, 1964 Japan, 1969 Finland, 1971 Australia, 1973 New Zealand
1994 Mexico, 1995 Czech Republic, 1996 Hungary, Poland, Korea
2000 Slovak Republic
2010 Chile, Estonia, Israel, Slovenia
2016 Latvia, 2018 Lithuania

Международная система взаимного признания результатов неклинических исследований *OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system*

Критерии взаимного признания результатов неклинических исследований:

1. Неклинические исследования должны выполняться в соответствии с **OECD руководствами** и **OECD Принципами GLP**;
2. Неклинические исследования должны выполняться в **Испытательных центрах**, которые включены в **национальные программы** мониторинга соответствия GLP;
3. Национальные программы мониторинга соответствия GLP должны быть оценены **OECD**.

Если эти 3 критерия соблюдены, то все государства, вошедшие в OECD, должны будут признавать результаты исследований



РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМАТЕ CTD (*COMMON TECHNICAL DOCUMENT*)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION



EAЭС



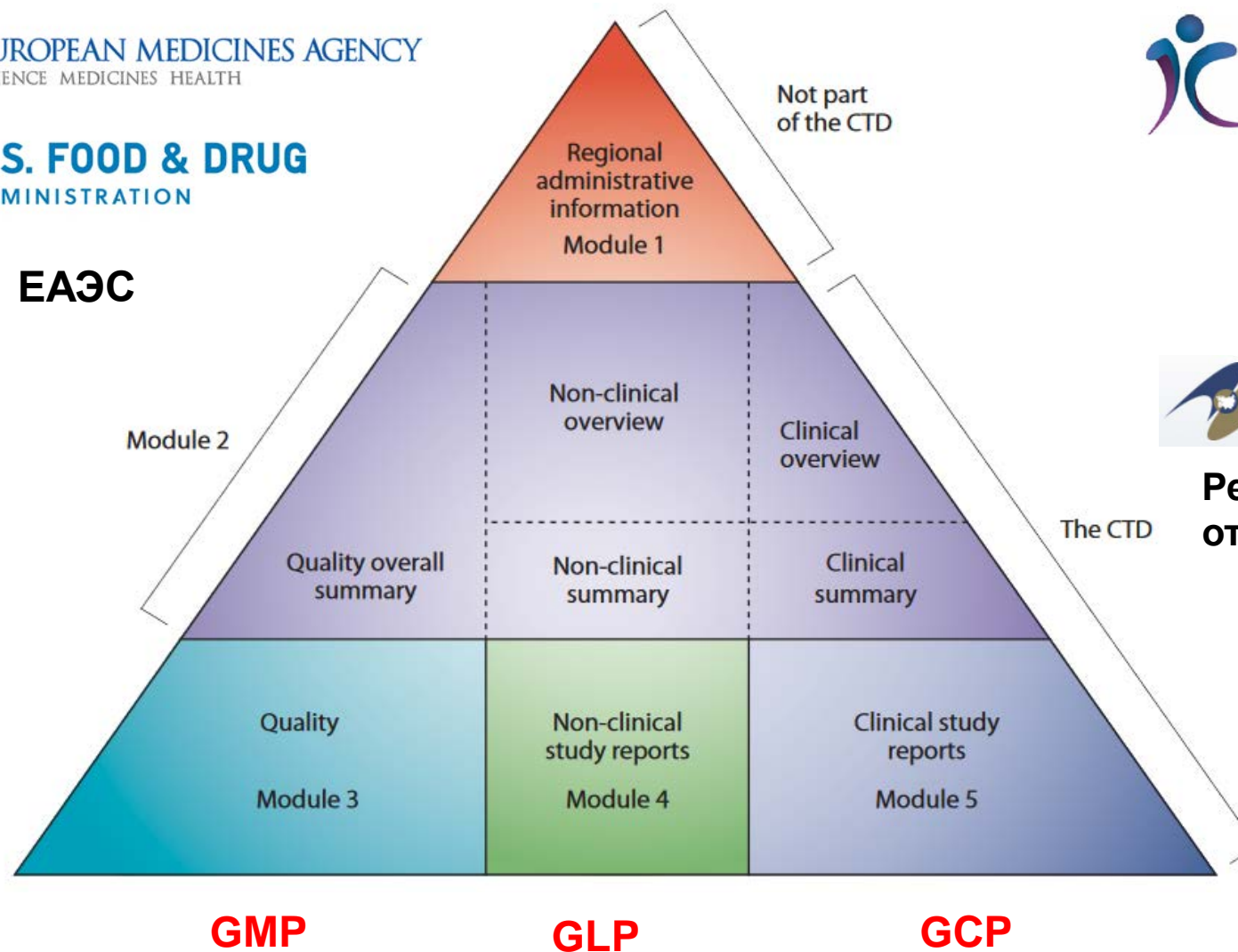
ICH
harmonisation for better health

M4(R4)
M4Q(R1)
M4S(R2)
M4E(R2)



EЭК

Решение №78
от 03.11.2016



РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМАТЕ STD (*COMMON TECHNICAL DOCUMENT*)

Доклинические исследования

1. Фармакология

Первичная фармакодинамика

Вторичная фармакодинамика

Фармакология безопасности

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

2. Фармакокинетика

Аналитические методы и отчет относительно их валидации

ADME (всасывание, распределение, метаболизм, выведение)

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

3. Токсикология

Токсичность при однократном и многократном введениях с
токсикокинетикой

Генотоксичность

Канцерогенность

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Местная переносность

**ПЛАНИРОВАНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ
ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
(ICH M3(R2):2009 / ГОСТ Р 56701-2015)**

Дозы для клинических исследований	Доклинические исследования
≤ 100 мкг	Фармакодинамика Острая токсичность на грызунах Токсикокинетика
≤ 500 мкг	Фармакодинамика 7-дневная токсичность на грызунах Токсикокинетика
Однократная терапевтическая доза или курс до 14 дней	Фармакодинамика Фармакологическая безопасность Острая токсичность на грызунах и не грызунах 14-дневная токсичность на грызунах и не грызунах Токсикокинетика Генотоксичность: тест Эймса или другие тесты

ПЛАНИРОВАНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



ГОСТ Р 56701-2015 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств» (ICH M3(R2):2009)












Антисмысловые олигонуклеотиды для лечения генетически обусловленных нейродегенеративных заболеваний

Доклинические исследования препарата **Milasen** (клинические исследования разрешены FDA):

1. Фармакологическая эффективность на **фибробластах**, полученных от больной Милы с синдромом Баттена
2. Токсичность при однократном и многократном введениях **крысам**
3. Токсикокинетика на **крысах**

Разработка препарата для больных с энцефалопатией, вызванной мутацией в гене **GNAO1**

Разделы регистрационного досье

 General information	 Ecotoxicological information	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicological Summary ▶ Toxicokinetics, metabolism and distribution ▶ Acute Toxicity ▶ Irritation / corrosion ▶ Sensitisation ▶ Repeated dose toxicity ▶ Genetic toxicity - Carcinogenicity ▶ Toxicity to reproduction - Specific investigations - Exposure related observations in humans - Toxic effects on livestock and pets - Additional toxicological data 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Токсикокинетика ✓ Острая токсичность ✓ Раздражающее действие ✓ Сенсибилизация ✓ Субхроническая и хроническая токсичности ✓ Генотоксичность ✓ Канцерогенность ✓ Репродуктивная токсичность
 Classification & Labelling & PBT assessment	 Toxicological information		
 Manufacture, use & exposure	 Analytical methods		
 Physical & Chemical properties	 Guidance on safe use		
 Environmental fate & pathways	 Assessment reports		
	 Reference substances		

Неклинические исследования по изучению токсичности, выполняемые в соответствии с REACH

1	10	100	1000	тонн
<p>1. Раздражающее действие на кожу и глаза (искусственные кожа и роговица глаза), OECD: №431, №439, №492</p> <p>2. Повышенная чувствительность кожи (in chemico и мыши), OECD: №442A, №442B, №442C</p> <p>3. Генотоксичность (бактерии), OECD: №471</p> <p>4. Острая токсичность (крысы), OECD: №423</p>	<p>5. Раздражающее действие на кожу и глаза (кролики), OECD: №404, №405</p> <p>6. Генотоксичность (клетки млекопитающих), OECD: №476, №487</p> <p>7. Острая токсичность (крысы), OECD: №402, №403, №436</p> <p>8. 28-дневная токсичность (крысы), OECD: №407, №410</p> <p>9. Репродуктивная токсичность (крысы), OECD: №421, №422</p> <p>10. Токсикокинетика, OECD: №417</p>	<p>11. 90-дневная токсичность (крысы), OECD: №408</p> <p>12. Репродуктивная токсичность (крысы), OECD: №414</p>	<p>13. Репродуктивная токсичность (крысы), OECD: №416</p> <p>14. Хроническая токсичность и канцерогенность (крысы), OECD: №453</p> <p>15. Канцерогенность (крысы), OECD: №451</p>	

Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 №2603-р

«Об утверждении **Национальной программы реализации** принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований...»

В целях реализации настоящей Национальной программы предполагается участие **Федеральной службы по аккредитации в качестве органа мониторинга**, а также следующих федеральных органов исполнительной власти в качестве **органов регулирования** в соответствии с установленным законодательством РФ полномочиями:

- ✓ Министерство промышленности и торговли Российской Федерации;
- ✓ Министерство сельского хозяйства Российской Федерации;
- ✓ Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- ✓ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ GLP-ПРОГРАММЫ

Нормативная и законодательная база

Орган мониторинга

**Испытательные
центры
(лаборатории)**

**Органы исполнительной власти,
осуществляющие регистрацию**

Испытательный центр Института биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова (ИЦ ИБХ РАН), расположенный в наукограде Пущино Московской области, выполняет неклинические (доклинические) исследования по международному стандарту GLP и в соответствии с руководствами OECD, ICH и REACH.

Он полностью отвечает требованиям международной системы признания результатов неклинических исследований (OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system), а также EMA, FDA и ECHA.



ИЦ ИБХ РАН расположен в корпусе с общей площадью около 3-х тысяч кв.м с виварием - 12 комнат по 16.5 кв.м для содержания SPF-грызунов за барьером.

ИЦ ИБХ РАН имеет **международное и национальное признание соответствия GLP** от Словацкой национальной службы по аккредитации (SNAS) с 2013 (Свидетельство №G-044) и от Росаккредитации с 2014 (Свидетельство №1), а также **международную AAALACi-аккредитацию** по работе с лабораторными животными с 2005 (Инд.№001132).

ИЦ ИБХ РАН работает по регламенту **REACH**. Результаты неклинических исследований, выполненные в нем **признаются Европейским химическим агентством**.

**Признание Европейским Химическим Агентством
результатов неклинических исследований,
выполненных в Испытательном центре ИБХ РАН**

Названия исследуемых объектов	Названия неклинических исследований	Руководства
4-(octadecylamino)-4-oxoisocrotonic acid (CAS number: 3077-27-8)	Токсичность при многократном введении и репродуктивная токсичность	OECD 422
Trihexyl phosphate (CAS number: 2528-39-4)	Токсичность при многократном введении и репродуктивная токсичность	OECD 422
3-methylbut-3-en-1-ol (CAS number: 763-32-6)	Токсичность при многократном введении и репродуктивная токсичность	OECD 422
Benzotriazole (CAS number: 95-14-7)	Пренатальная токсичность	OECD 414
Methyl-1H-benzotriazole (CAS number:29385-43-1)	Пренатальная токсичность	OECD 414



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Мурашев Аркадий Николаевич

murashev@bibch.ru

