



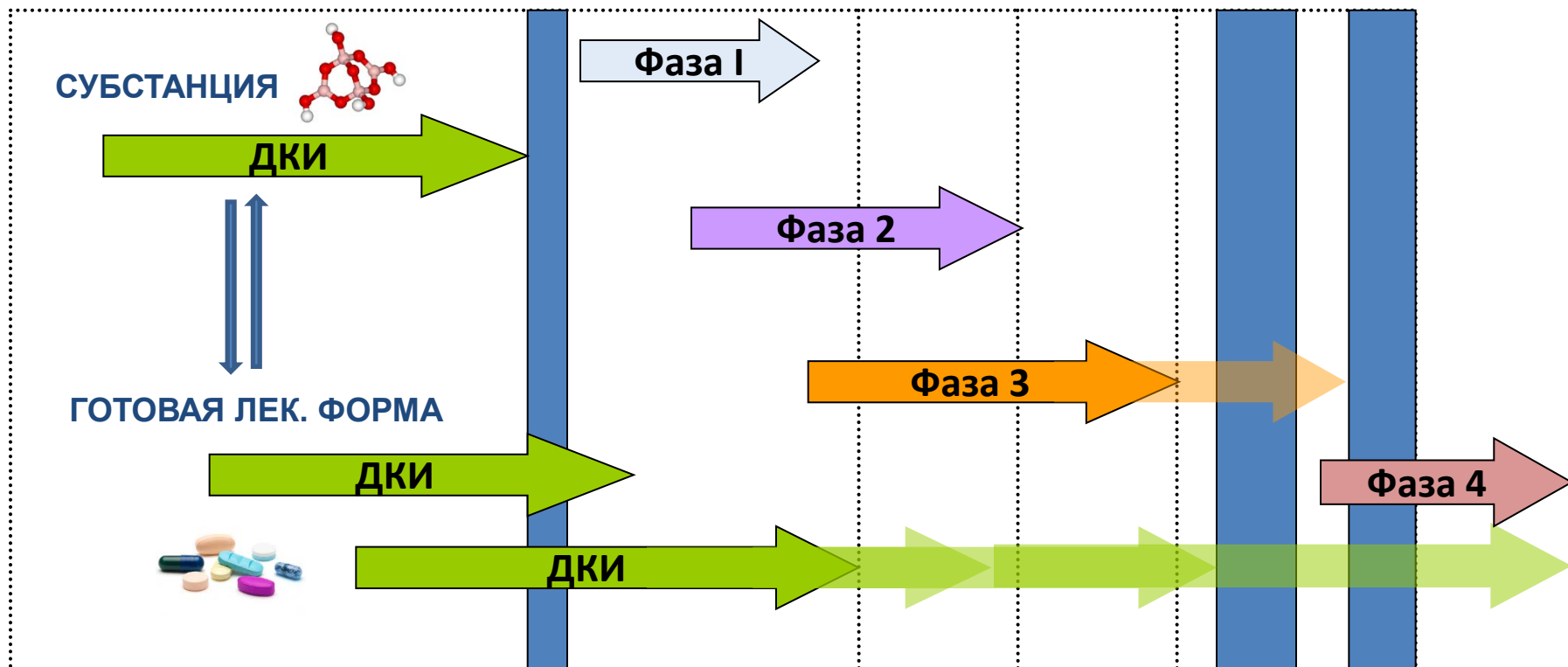
# Подготовка программы исследований в соответствии с требованиями Евразийской Экономической Комиссии (ЕЭК)

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н.  
[kryshen.kl@doclinika.ru](mailto:kryshen.kl@doclinika.ru)



# СЛОЖНЫЙ ПУТЬ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ      КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ      СТУДИИ, РЕГИСТРАЦИЯ

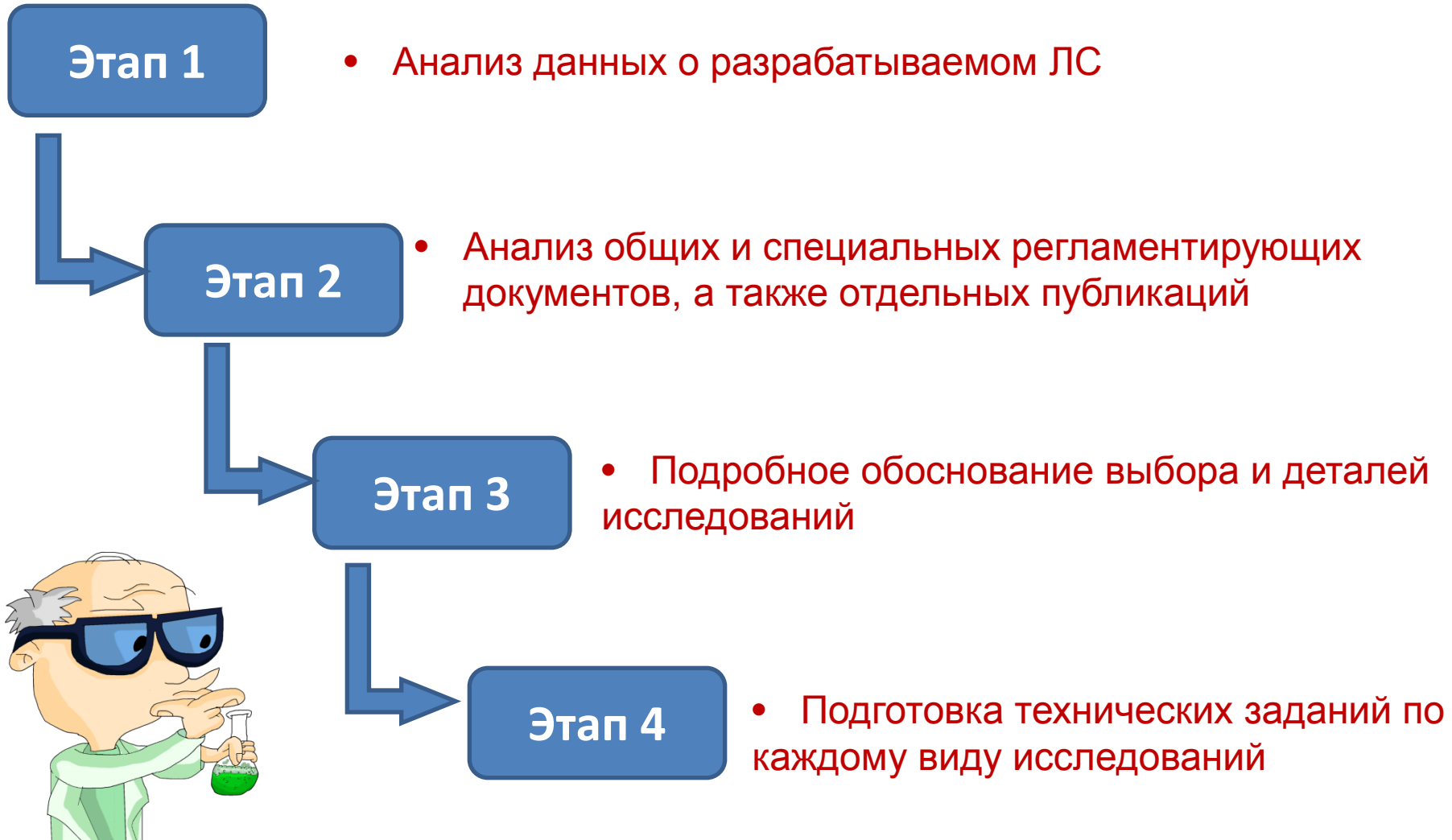


# Программа исследований

Научно обоснованное поэтапное описание всех планируемых видов доклинических исследований на основании регламентирующих документов и специфики отдельно взятого лекарственного средства.



# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПОДГОТОВКИ ПРОГРАММЫ



# ЭТАП 1. Анализ данных о разрабатываемом ЛС

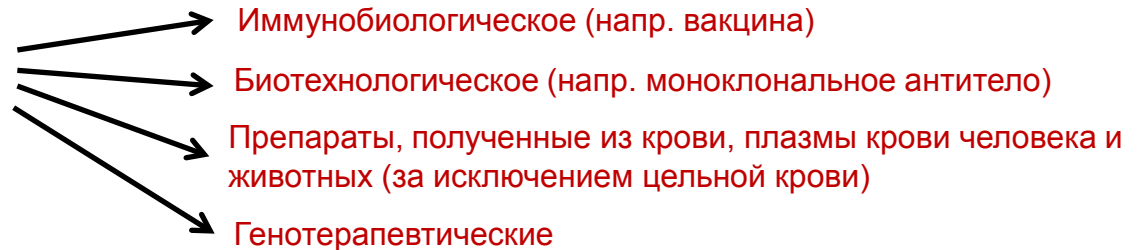
- Лекарственное средство уже существует на рынке.

**НО** досье «дырявое» . Требуются дополнительные исследования



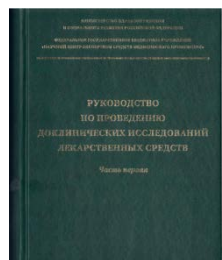
- Низкомолекулярное/биологическое ЛС/из растительного сырья и др.

## **биологические ЛС**



- Оригинальное или воспроизведенное (дженерики/биоаналоги)
- Гибридное, комбинированное
- Механизм действия/показания к применению
- Лекарственная форма (оральные, инъекционные, кожные и др.)

# ЭТАП 2. Анализ общих и специальных регламентирующих документов, а также отдельных публикаций



- Руководства
- ГОСТ
- СанПин и проч.



РЕШЕНИЕ

«03» ноября 2016 г. № 89 г. Астана

Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза

В соответствии со статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского

- Решения евразийской комиссии



INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2)

Current Step 4 version dated 11 June 2009

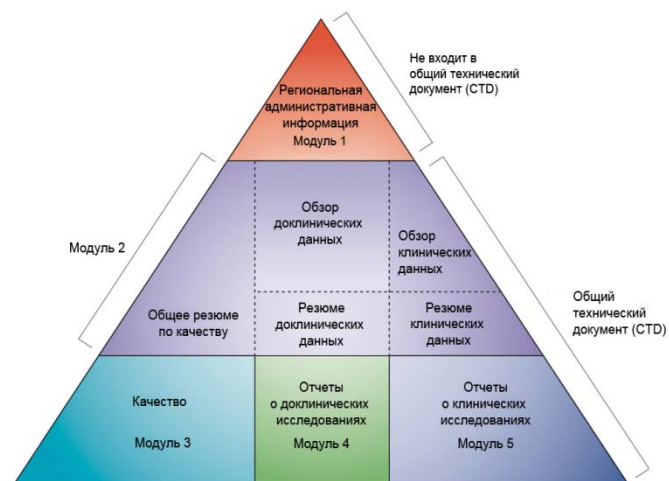
- ICH
- EMEA
- FDA
- OECD



# Решение ЕЭК №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

- **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 исследование.
- **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.



# ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка ГЛФ, Дозы

- Первичная фармакодинамика
- Вторичная фармакодинамика
- Фармакологическая безопасность и др.

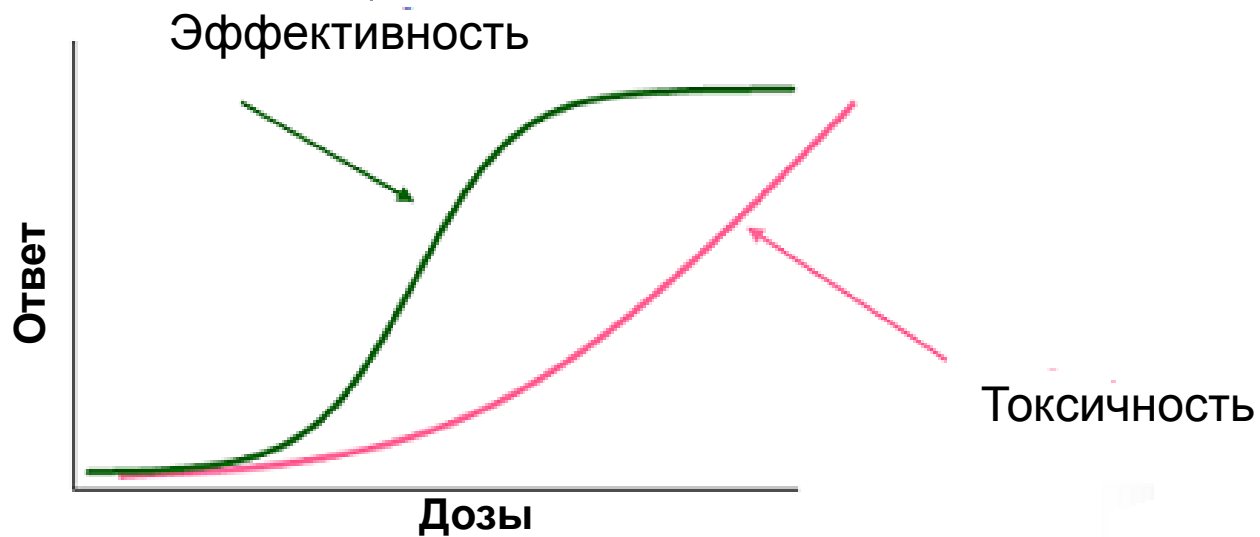
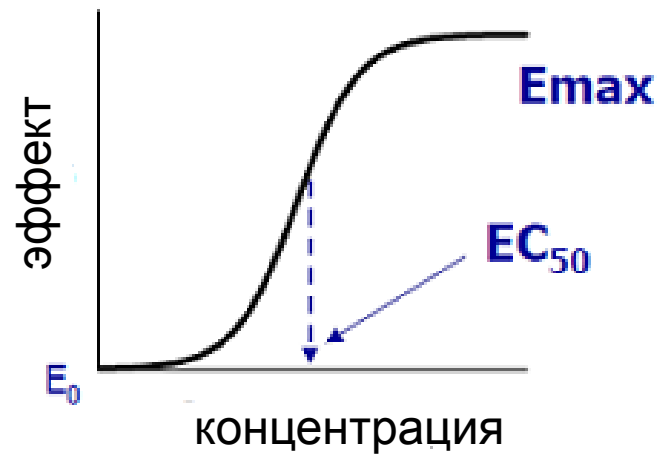
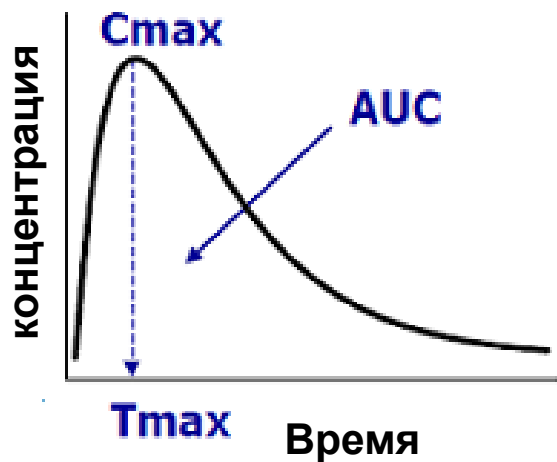
- Всасывание
- Распределение
- Метаболизм
- Выведение и др.



- Общетоксические свойства
- Специфические виды токсичности –
  - Генотоксичность
  - Канцерогенность
  - Иммунотоксичность
  - Репродуктивная токсичность
  - Фототоксичность и др.



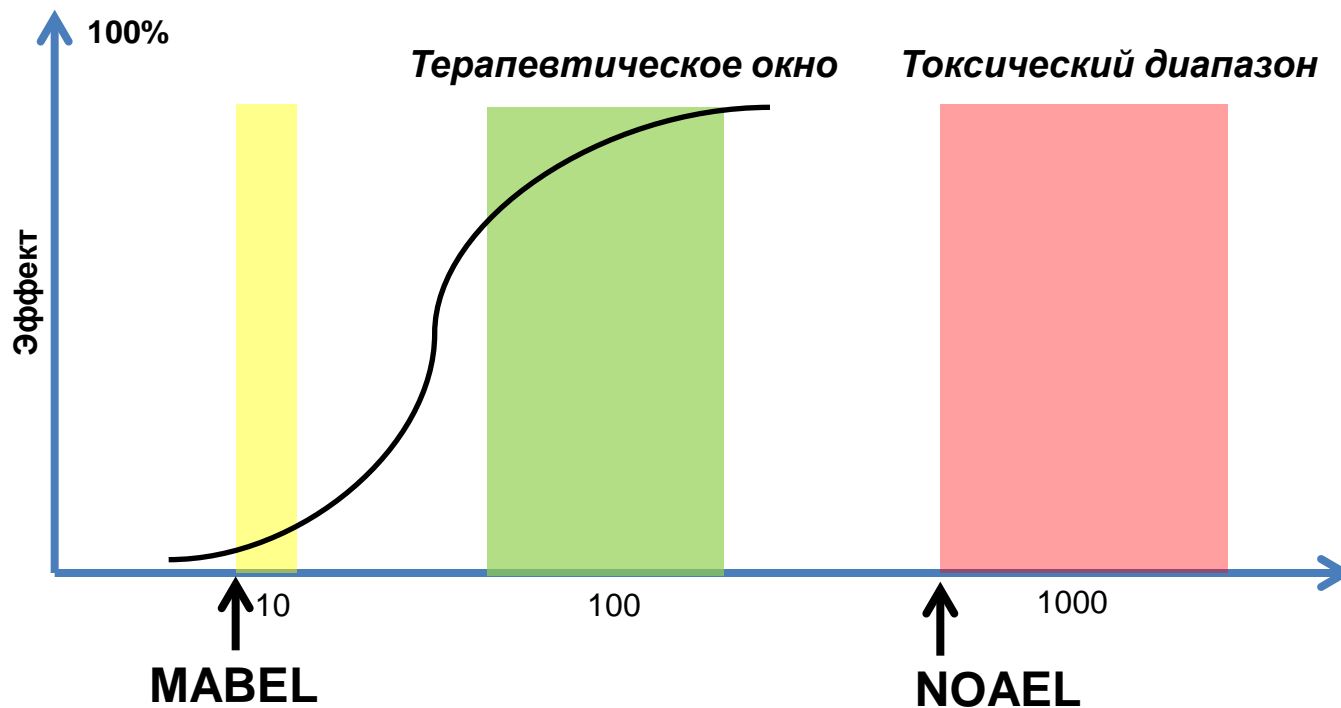
# ВЗАИМОСВЯЗЬ ИССЛЕДОВАНИЙ



# ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ. ЦЕЛИ

*Определение органов-мишеней токсического воздействия*

*Определение диапазона токсических доз, дозы NOAEL*



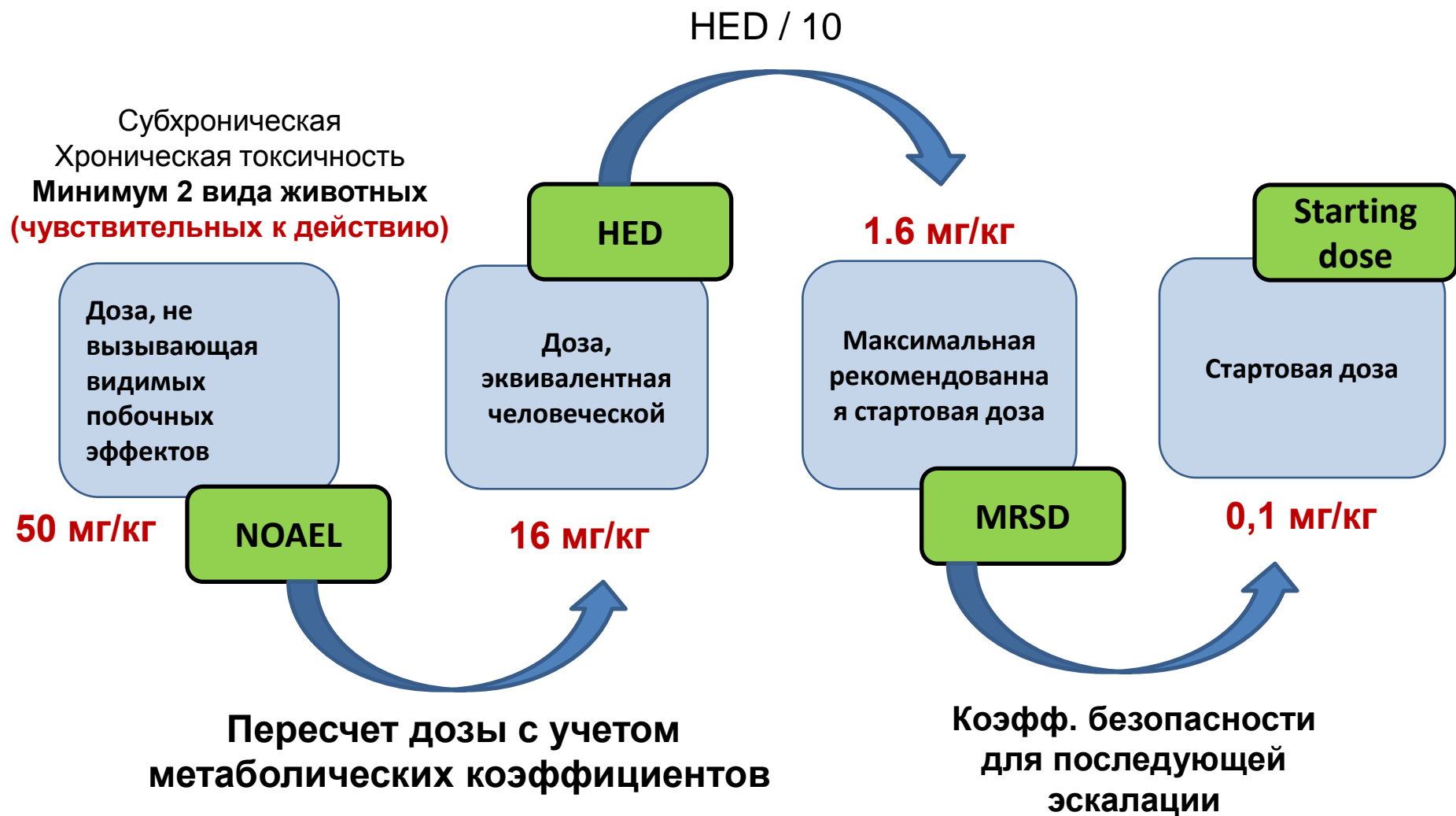
**Выбор стартовой дозы для первого применения у человека**



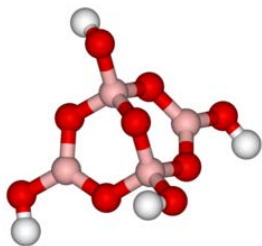
**NOAEL** – no observed effect level, доза не вызывающая видимых побочных эффектов

**MABEL** – minimal anticipated biological effect level, минимальный ожидаемый уровень биологического эффекта

# ВЫБОР ВЕЛИЧИНЫ СТАРТОВОЙ ДОЗЫ ПРИМЕНЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА (I ФАЗЕ)



# ЭТАП 3. ПОДРОБНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ДЕТАЛЕЙ ИССЛЕДОВАНИЙ



**ICH M3(R2)**

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE  
CONDUCT OF  
HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION  
FOR PHARMACEUTICALS  
M3(R2)

Current Step 4 version  
dated 11 June 2009

**Решение ЕЭК  
№ 202**



**ICH S6 Biotechnological products**

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

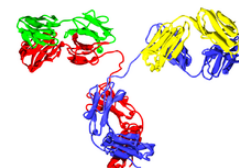
ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF  
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS  
S6(R1)

Parent Guideline dated 16 July 1997

Current Step 4 version

Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011



**Включено в  
решение ЕЭК  
№ 89**

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА НЕОБХОДИМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОРИГИНАЛЬНОЕ ЛС

Виды ДКИ	Низкомол.	Биотех.
Фармакодинамика/первичная и вторичная/Фармакокинетика	+	+
Острая токсичность/ токсичность при однократном введении	+	+/-
Метаболизм	+	-
Хроническая токсичность/токсичность при многократном введении, токсикокинетика – <b>минимальный курс</b>	+	+
Хроническая токсичность/токсичность при многократном введении, токсикокинетика – <b>максимальный курс</b>	+	+
Местная переносимость	+	+
Генотоксичность	+	-
Фармбезопасность	+	+
Иммунотоксичность (влияние на органы иммунной системы)	+	+/-
Репродуктивная токсичность (влияние на органы)	+	+
Репродуктивная токсичность – полная (генеративная, эмбрио)	+	+
Канцерогенность в длительных исследованиях (если требуется)	+	-

## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ КИ (ICH M3(R2), ГОСТ Р 56701-2015)

Виды ДКИ	Готовность к этапу КИ			
	I	II	III	Регистрация
Фармакодинамика/первичная и вторичная/Фармакокинетика	✓			
Острая токсичность/ токсичность при однократном введении	✓			
Метаболизм	✓		✓	
Хроническая токсичность/токсичность при многократном введении, токсикокинетика – <b>минимальный курс</b>	✓			
Хроническая токсичность/токсичность при многократном введении, токсикокинетика – <b>максимальный курс</b>				✓
Местная переносимость	✓			
Генотоксичность	✓		✓	
Фармбезопасность	✓		✓	
Иммунотоксичность (влияние на органы иммунной системы)	✓			
Репродуктивная токсичность (влияние на органы)	✓			
Репродуктивная токсичность – полная (генеративная, эмбрио)			✓	
Канцерогенность в длительных исследованиях (если требуется)				✓
<b>ФАЗЫ КИ</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>Регистрация</b>

# ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ПРИМЕНЕНИИ (ICH M3R2, ЕЭК №202)

## До I фазы КИ

Максимальная продолжительность КИ	Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением для обоснования клинических исследований	
	Грызуны	Негрызуны
До двух недель	2 недели	2 недели
От двух недель до 6 месяцев	Такая же как в КИ	Такая же как в КИ
Более 6 месяцев	6 месяцев	9 месяцев

## Для государственной регистрации

Продолжительность применения по показанию	Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением для обоснования клинических исследований	
	Грызуны	Негрызуны
До двух недель	1 месяц	1 месяц
От двух недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
От 1 до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
Свыше 3 месяцев	6 месяцев	9 месяцев

# ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ИССЛЕДОВАНИЙ (ICH документы)

Наименование работ	Количество животных	
Изучение токсичности при многократном введении (28 дней + 14 дней отсроченного наблюдения) с оценкой местной переносимости на крысах	80 (40♂ + 40♀)	
	<b>БЕЗ ОПТИМИЗАЦИИ</b>	<b>ОПТИМИЗАЦИЯ</b>
Аллергизирующие свойства в трех тестах	160 (80♂ + 80♀)	В рамках токсичности при многократном применении
Исследование иммуотоксичности в функциональных тестах	180 (90♂ + 90♀)	
Оценка генотоксичности в двух тестах in vivo – ДНК-комет, хромосомные aberrации или учет микроядер	80 (40♂ + 40♀)	
Оценка репродуктивной токсичности (к I фазе)	120 (40♂ + 80♀)	
Оценка фармакологической безопасности	80 (40♂ + 40♀)	
<b>ИТОГО:</b>	<b>620</b>	<b>80</b>

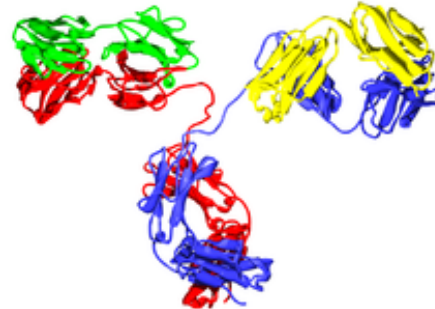


# ВЫБОР ВИДА ЖИВОТНЫХ

- Релевантность вида (с точки зрения взаимодействия с мишенью)



*Моноклональные антитела*



- Релевантность вида (с точки зрения фармакологической модели)



*Модель гриппозной инфекции*



*Helicobacter pylori*



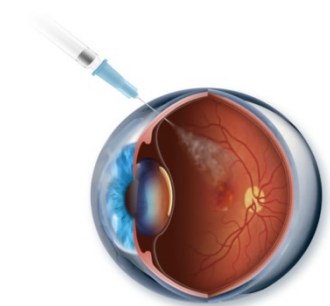
*Модели прививаемых опухолей*

# ВЫБОР ВИДА ЖИВОТНЫХ

- Вид готовой лекарственной формы



*Капсулы, таблетки  
без разрушения формы  
Инъекционные формы,  
в том числе для  
интритриального введения*



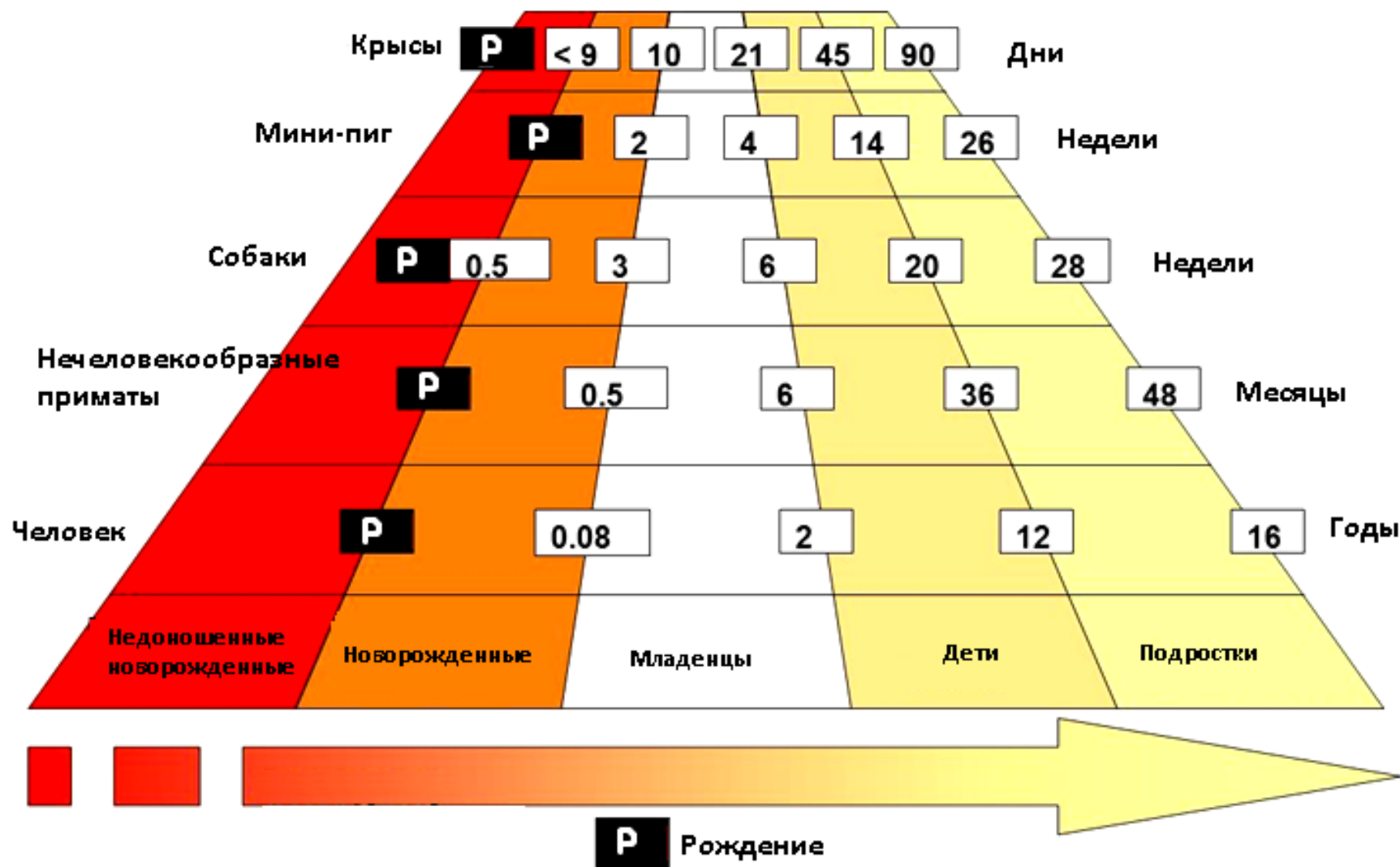
*Капсулы, таблетки  
без разрушения формы*



*Орально диспергируемые формы*



# ВОЗРАСТ ЖИВОТНЫХ (ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ)



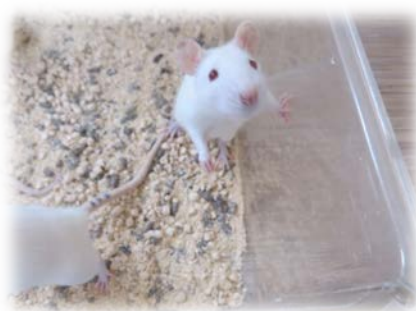
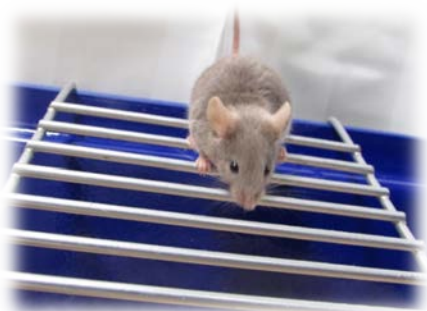
## В ЗАКЛЮЧЕНИИ

*Грамотная подготовка  
программы доклинических  
исследований*



*Успешная  
регистрация лекарственного  
средства*





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

[www.doclinika.ru](http://www.doclinika.ru)

[info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)

*188663, Ленинградская область,  
Всеволожский район, гп Кузьмоловский,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245*

