

Совершенствование нормативной базы по проведению доклинических исследований контрастно-диагностических препаратов

В. Н. Кулаков¹, А. А. Липенгольц^{1,2}, Е. Ю. Григорьева², Н. Л. Шимановский³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический
центр им. А. И. Бурназяна», 123182, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»,
115478, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, Россия

Статья поступила 11.04.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведен анализ современных высокотехнологичных методов диагностики патологических состояний с помощью контрастно-диагностических средств в сочетании с методами магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и др. Показано, что отсутствие отечественных диагностических средств является главным ограничением широкого клинического применения высоких медицинских технологий в диагностических исследованиях. Обоснована необходимость разработки методических рекомендаций, стандартизирующих объем и характер доклинических исследований всех типов контрастно-диагностических препаратов. Сформулированы основные положения, которые должны быть включены в методические рекомендации, в том числе: определение понятия «диагностический препарат»; классификация диагностических средств по их строению и/или механизму фармакологического действия; объем обязательных и дополнительных исследований для вновь создаваемых лекарственных средств и для препаратов, используемых в медицинских исследованиях по иному показанию; конкретизация целей экспериментального фармакокинетического изучения лекарственных средств с указанием методик для получения первичных результатов, а также перечень применяемых методов компьютерной обработки первичных данных; изучение безопасности контрастно-диагностических средств, в частности радиофармацевтических препаратов и препаратов для позитронно-эмиссионной компьютерной томографии; единая форма протокола с результатами исследований.

Ключевые слова: нормативные документы; контрастно-диагностические препараты; методы магнитно-резонансной томографии; радиофармацевтические препараты; доклиническое исследование диагностических средств.

Библиографическое описание: Кулаков ВН, Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ, Шимановский НЛ. Совершенствование нормативной базы по проведению доклинических исследований контрастно-диагностических препаратов. Ведомости Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 55–58.

Терапевтическая эффективность лечебных мероприятий во многом обусловлена надежностью и информативностью диагностических процедур. Ранняя диагностика таких социально-значимых патологий, как патологии сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования, невозможна без применения диагностических средств в сочетании с лучевыми технологиями [1–3]. Современная диагностика основана на клиническом применении инструментальных методов, которые базируются на хорошо изученных методах ядерного магнитного резонанса [1, 4], радиационных процессах, возникающих при взаимодействии ионизирующего излучения с веществом [5, 6], и, наконец, на взаимодействии ультразвука с биологическим объектом [4]. Сегодня диагностическая медицинская установка представляет собой своеобразный гибрид, состоящий из физической или технической части, предназначенной для получения первичной информации и системы обработки и представления конечных результатов исследования [3]. Для повышения информативности клинических диагностических технологий существуют медицинские диагностические препараты, среди которых наиболее широко используются соединения Gd^{3+} [4] (магнитно-резонансная томография — МРТ), радиофармпрепараты (РФП) — химические

соединения, содержащие различные радионуклиды — гамма-излучатели [3] (в первую очередь, ^{99m}Tc , период полураспада $T_{1/2}$ — 6,015 ч, для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — ОФЭКТ) и позитронные излучатели (^{11}C , $T_{1/2}$ — 20,4 мин, ^{13}N , $T_{1/2}$ — 9,96 мин, ^{15}O , $T_{1/2}$ — 2,03 мин, ^{18}F , $T_{1/2}$ — 109,8 мин для позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), наконец, соединения, содержащие химические элементы, поглощающие рентгеновское излучение (например, Ва, I и другие «тяжелые» химические элементы) для компьютерной томографии (КТ) и ангиографии [4].

Информативность указанных диагностических методов определяется преимущественно природой используемого препарата, в первую очередь, его биологической активностью. Существовавший полвека назад принцип, согласно которому РФП не должны обладать собственной фармакологической активностью, остался далеко в прошлом. Любое диагностическое лекарственное средство состоит из транспортной части, которая определяет специфические биологические свойства препарата, и маркера, физические свойства которого определяют техническую основу используемой медицинской диагностической аппаратуры [7].

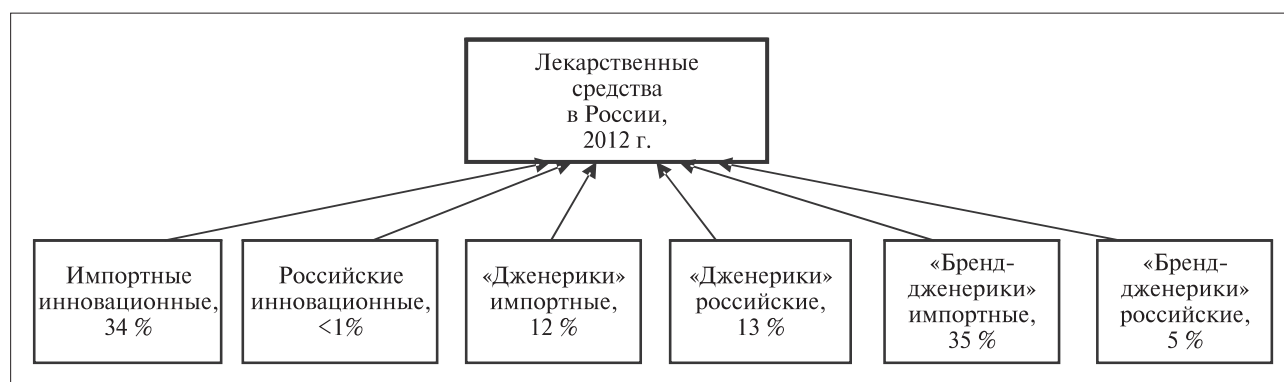


Рис. 1. Рынок лекарственных средств в России по состоянию на 2012 г. [8]

В настоящее время Российская Федерация заметно отстает от мирового уровня производства лекарственных средств для лучевой диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний (рис. 1).

Главная причина такого отставания заключается в следующем: отсутствие лекарственных препаратов для лучевой диагностики и отсутствие квалифицированных кадров как для поиска новых лекарственных препаратов, так и для применения современной аппаратуры в условиях клиники. Эффективность и информативность диагностических технологий во многом определяет эффективность лечения. Отставание в диагностике патологических состояний сегодня создает реальную угрозу медицинской безопасности нашей страны. В послании Федеральному собранию 3 декабря 2015 г. Президент Российской Федерации В. В. Путин указывает на необходимость выбора масштабных задач, решение которых сможет повысить качество и уровень жизни граждан нашей страны. России необходимо не только обеспечить безопасность страны, но и выходить на мировые рынки.

Рассмотрим настоящую ситуацию с диагностическими лекарственными средствами. Отставание России от мирового уровня в этом сегменте здравоохранения можно считать наиболее значительным. Сегодня фармацевтическая промышленность не выпускает субстанции контрастных препаратов для магнитно-резонансных исследований, современных рентгеноконтрастных средств (неионного строения, отличающихся минимумом побочных явлений), отсутствуют также диагностические препараты для ультразвуковых исследований. Несмотря на высокую информативность указанных методов в клинике, отсутствие на российском рынке перечисленных выше диагностических препаратов отечественных производителей снижает доступность для многих больных современных медицинских технологий, затрудняя борьбу с сердечно-сосудистыми (инфаркты миокарда, инсульты головного мозга) и онкологическими патологиями (злокачественные новообразования различной этиологии и локализации). Ситуация с РФП немногим лучше. Из более чем 200 наименований РФП в нашей стране выпускаются порядка 20, т.е. всего 10 %, а основная масса таких диагностических РФП разработана еще в советские времена, т.е. около 50 лет тому назад.

Отсутствие отечественных диагностических лекарственных средств частично компенсируется импортными препаратами, зарегистрированными в России, однако их высокая цена ограничивает их массовое применение в клиниках страны в системе

ОМС. РФП вообще не распространяются через аптечную сеть. Следует отметить, что существующие методические рекомендации по доклиническому изучению РФП для ОФЭКТ исследований явно устарели и не отвечают не только современным требованиям радиационной безопасности [9, 10], но и законодательным актам Российской Федерации [11, 12]. Более того в последних изданиях методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств разделы по доклиническому изучению диагностических препаратов либо отсутствуют [13], либо устарели и не полны [14]. Создание нового лекарственного средства, как показывает мировая практика, требует значительных финансовых вложений и достаточно длительного времени [15]. Так, из 100 000 изучаемых соединений (6–12 лет, стоимость 0,6–1,2 млрд долларов США) проходят клинические исследования 0,1 %, поступают в продажу 0,01 %, а приносят прибыль всего 0,002 %. По оценкам специалистов, радиационная диагностика является первым и обязательным этапом успешной ранней диагностики таких заболеваний, как инфаркты, инсульты, онкологические патологии и др. Например, в США доход от реализации только РФП ожидается на уровне 20 млрд долларов к 2020 году.

Материальное, правовое и идеологическое отставание России от современного уровня доклинических исследований и их высокая затратность указывают на необходимость создания в первую очередь нормативной основы, обеспечивающей эффективное вложение средств в доклинические исследования, которые обеспечивали бы не только возможность выхода создаваемой продукции на фармацевтические рынки, но и исключали бы возможность получения высоких доз радиации персоналом, проводящим доклинические исследования.

Отсутствие отечественных диагностических средств является главным ограничением широкого клинического применения высоких медицинских технологий в диагностических исследованиях. Сложившаяся ситуация порождает своеобразный замкнутый порочный круг — отсутствие отечественных препаратов, высокая стоимость импортных диагностических средств приводят к неэффективному использованию закупаемого диагностического оборудования, в частности, к недостаточно эффективному использованию дорогостоящих компьютерных томографов. Неэффективное использование диагностической техники во многом связано с отсутствием полноценной, отвечающей требованиям сегодняшнего дня подготовки специалистов по радиобиологии, ра-

диационной фармакологии, радиохимии и лучевой диагностики.

Создание современных медицинских центров, оснащенных высокотехнологическим клиническим оборудованием, и применение только средств зарубежного производства не могут решить задачу, поставленную Президентом Российской Федерации, поскольку такое оборудование требует постоянного участия зарубежных фирм в их обслуживании и ориентировано на использование импортных препаратов, а медицинский персонал вынужден проходить специальную подготовку за рубежом.

Следует подчеркнуть, что в Российской Федерации в настоящее время нет ни одной лаборатории по доклиническому изучению диагностических лекарственных средств для высокотехнологических методик, соответствующих современным требованиям [9–11]. Отметим, что на всю страну насчитывается всего несколько единиц высокотехнологичных аппаратов, предназначенных для работы с лабораторными животными, таких как МРТ и ОФЭКТ-ПЭТ-КТ системы. Ультразвуковые системы для исследования на лабораторных животных также отсутствуют. Создание специализированных лабораторий для доклинического изучения диагностических лекарственных средств и современного оборудования делает необходимым разработку методических рекомендаций, регламентирующих порядок и объем обязательных доклинических исследований лекарственных средств такого назначения.

Считаем первоочередной задачей разработку таких методических рекомендаций для каждого типа диагностических препаратов. Основными вопросами, которые должны быть отражены в них, являются:

- определение понятия «диагностический препарат»;
- классификация диагностических средств по их строению и/или механизму фармакологического действия;
- объем и обязательных, и дополнительных исследований для вновь создаваемых лекарственных средств и для препаратов, уже нашедших использование в медицинских исследованиях по иному назначению;
- конкретизация целей экспериментального фармакокинетического изучения лекарственных средств с указанием методик, использующихся для получения первичных результатов, а также перечень применимых методов компьютерной обработки первичных данных;
- особое внимание должно быть уделено вопросам изучения безопасности лекарственных средств, в частности РФП и препараты для ПЭТ нуждаются в новом редактировании методики определения острой токсичности с учетом того, что такие препараты обладают не только химической, но и радиационной токсичностью;
- единая форма протокола с результатами исследований для каждого типа диагностических препаратов.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна». Российская Федерация, 123182, Москва, ул. Живописная, 46.

Кулаков Виктор Николаевич. Ведущий научный сотрудник лаборатории разработки новых методов лучевой терапии, д-р хим. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина».

Российская Федерация, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Липенгольц Алексей Андреевич. Старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, канд. физ.-мат. наук.

Очевидно, что разработка методических рекомендаций по доклиническому изучению диагностических средств потребует экспериментальной проверки отдельных положений. Важно, чтобы проводимые с этой целью исследования осуществлялись профессиональными специалистами с использованием рекомендованной аппаратуры, а организация таких исследований осуществлялась и контролировалась из единого центра. В настоящее время в Российской Федерации такой научный центр отсутствует, что удорожает и в ряде случаев делает невозможным решение задач, поставленных Президентом России, включая в первую очередь обеспечение медицинской безопасности нашей страны. Такой научный центр может быть создан на базе медико-биологического факультета Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова, который уже ряд десятилетий готовил медицинских биофизиков и биохимиков, знакомых с современными основами радиобиологии и молекулярной фармакологией контрастных диагностических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Календер В. Основы рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. М.: Техносфера; 2006.
2. Blackmore CC. Radiology and information technology: a health services research perspective. Acad Radiol. 2005; (12): 397–8.
3. Климанов ВА. Радионуклидная диагностика. Физические принципы и технологии. Учебное пособие. Долгопрудный: Интеллект; 2014.
4. Кармазановский ГГ, Шимановский НЛ. Контрастные средства для лучевой диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
5. Бутомо НВ, Гребенюк АН, Лерега ВИ, Малаховский ВН, Ушаков ИБ, ред. Основы медицинской радиобиологии. СПб: Фолиант; 2004.
6. Ильин ЛА, ред. Радиационная медицина. Т. 1. М.: АТ; 2004.
7. Kulakov VN, Bregadze VI, Sivaev IB, Nikitin SM, Gol'tyapin YuV, Khokhlov VF. Design of Boron- and Gadolinium-Containing Agents for NCT. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers; 2001.
8. Лин АА, Соколов БИ, Слепнев ДМ. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России. Проблемы современной экономики 2013; (1); 191–5. Available from: <https://goo.gl/k67SuW>.
9. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы. НРБ-99/2009. СанПин 2.6.1.2523–09. Available from: <http://nucloweb.jinr.ru/nucloserv/inform/instructions/nrb-99-2009>.
10. ГОСТ Р 52249 – 2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
11. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 232-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
13. Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.
14. Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005.
15. DiMasi JA, Hanson RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. J Health Econom. 1991; (10): 107–42.

Григорьева Елена Юрьевна. Заведующий лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, д-р биол. наук.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Шимановский Николай Львович. Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии Медико-биологического факультета, член-корр. РАН, д-р мед наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кулаков Виктор Николаевич; fmbc-fmba@bk.ru

IMPROVEMENT OF REGULATORY FRAMEWORK FOR CONDUCTING PRECLINICAL STUDIES OF X-RAY CONTRAST AGENTS

V. N. Kulakov¹, A. A. Lipengolts^{1,2}, E. Yu. Grigorieva², N. L. Shimanovsky³

¹ Federal State Budgetary Institution State Scientific Centre

«A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre», 123182, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Russian Cancer Scientific Centre»,
115478, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

Abstract: This paper analyses modern hi-tech methods of diagnosing health problems with the help of X-ray contrast agents used in combination with such technologies as magnetic resonance imaging, single-photon emission computer tomography, etc. The lack of Russian diagnostic drugs is the main hindrance to a wide clinical use of advanced medical diagnostic technologies. The article demonstrates the necessity of developing guidelines which would standardize the scope and nature of preclinical studies for all classes of X-ray contrast agents. The article suggests the main concepts that the guidelines should contain: the definition of the term «diagnostic drug»; the classification of diagnostic drugs by their chemical structure and/or pharmacological action; the required scope of obligatory and additional studies for new drugs and for new indications for already approved drugs; the objectives of experimental pharmacokinetic studies and acceptable methods of obtaining primary data; the list of methods to be used for electronic processing of primary data; evaluation of X-ray contrast agents safety (especially radiopharmaceuticals and PET radiopharmaceuticals), and the standard protocol of test results.

Key words: regulations; X-ray contrast agents; magnetic-resonance; radiopharmaceuticals; preclinical study of diagnostic drugs.

For citation: Kulakov VN, Lipengolts AA, Grigorieva EYu, Shimanovsky NL. Improvement of regulatory framework for conducting preclinical studies of X-ray contrast agents. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 55–58.

REFERENCES

- Kalender V. Fundamentals of X-ray computed and magnetic resonance imaging. Moscow: Tekhnosfera; 2006 (in Russian).
- Blackmore CC. Radiology and information technology: a health services research perspective. Acad Radiol. 2005; (12): 397–8.
- Klimanov VA. Radionuclide Diagnostics. The physical principles and technologies. A tutorial. Dolgoprudny: Intellect; 2014 (in Russian).
- Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. Contrast agents for radio-diagnostics. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
- Butomo NV, Grebenuk AN, Legeza VI, Malahovskiy VN, Ushakov IB, eds. Principles of Medical Radiobiology. St. Petersburg: Fo-liant; 2004 (in Russian).
- Ilyin LA, ed. Radiation Medicine. V. 1. Moscow: AT; 2004 (in Russian).
- Kulakov VN, Bregadze VI, Sivaev IB, Nikitin SM, Gol'tyapin YuV, Khokhlov VF. Design of Boron- and Gadolinium-Containing Agents for NCT. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers; 2001.
- Lin AA, Sokolov BI, Slepnev DM. Pharmaceutical market: production of medicines in Russia. Problemy sovremennoy ekonomiki 2013; (1); 191–5 (in Russian). Available from: <https://goo.gl/k67SuW>.
- Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) SanPiN 2.6.1.2523–09. Available from: <http://nucloweb.jinr.ru/nucloserv/inform/instructions/nrb-99-2009> (in Russian).
- GOST R 52249 – 2009. Rules of production and quality control of drugs (in Russian).
- Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
- Federal Law of the Russian Federation of 21.11.2011 № 232-FZ «On the basis of public health protection in the Russian Federation» (in Russian).
- Mironov AN, ed. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
- Khbabiev RU, ed. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
- DiMasi JA, Hanson RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. J Health Econom. 1991; (10): 107–42.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution State Scientific Centre «A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre», Zhivopisnaya street 46, Moscow 123182, Russian Federation.

Kulakov VN. Leading researcher of Laboratory of development of new radiation therapy techniques. Doctor of Chemical Sciences.

Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Russian Cancer Scientific Centre», Kashirskoe highway 24, Moscow 115478, Russian Federation.

Lipengolts AA. Senior researcher of Laboratory of radionuclide and radiation technologies in experimental oncology.

Candidate of Physical and Mathematical Sciences.

Grigorieva EYu. Head of Laboratory of radionuclide and radiation technologies in experimental oncology. Doctor of Biological Sciences.

N. I. Pirogov Russian National Research University, Ostrovityanov street 1, Moscow 117997, Russian Federation.

Shimanovsky NL. Head of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Medical and Biological Faculty.

Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, professor.