

Volume 11, No. 4 2021

ISSN 1991-2919 (Print)

ISSN 2619-1172 (Online)

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**THE BULLETIN OF THE SCIENTIFIC CENTRE
FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

www.vedomostincesmp.ru

Том 11, № 4 2021

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,394.

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.vedomostinicesmp.ru.

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без ссылки на журнал является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит четыре раза в год

Основан в **2005** году

Главный редактор В. В. Косенко

Москва

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» — рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 2005 г. В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует фармацевтическим и медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Фармацевтическая химия, фармакогнозия, Технология получения лекарств;
- Фармакология, клиническая фармакология;
- Акушерство и гинекология, Эндокринология, Кардиология, Психиатрия, Инфекционные болезни, Нервные болезни, Онкология, Ревматология, Гастроэнтерология.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бобизода Гуломқодир Муқаммал, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гейн Владимир Леонидович, д-р хим. наук, проф., ПГФА (Пермь, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D., Федеральный институт лекарственных средств и медицинских изделий (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко Сергей Николаевич, д-р хим. наук, проф., ХНУ им. В. Н. Каразина (Харьков, Украина)

Кузьмина Наталья Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИЙ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Покровский Михаил Владимирович, д-р мед. наук, проф., БелГУ (Белгород, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ремезова Ирина Петровна, д-р фарм. наук, проф., ПМФИ (Пятигорск, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Самылина Ирина Александровна, член-корр. РАН, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Тулегенова Ардак Уринбасаровна, д-р фарм. наук, проф., Фармакопейный комитет ЕАЭС (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Якушева Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Федотова Ольга Федоровна, шеф-редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Молчан Нина Валерьевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Хрущева Мария Леонидовна, научный редактор, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 2005. It covers the latest achievements in standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test methods, approaches to medicines' quality evaluation, including approaches to assessment of interchangeability. The journal discusses new high-technology methods used in preclinical and clinical studies, current pharmacology and clinical medicine issues, rational use of drugs based on personalised medicine principles.

The journal publishes original research articles, reviews, brief communications, and methodological approaches pertaining to pharmaceutical and medical sciences and following specialist fields:

- pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, formulation of medicines;
- pharmacology, clinical pharmacology;
- obstetrics and gynaecology, endocrinology, cardiology, psychiatry, infectious diseases, nervous diseases, oncology, rheumatology, gastroenterology.

EDITOR-IN-CHIEF

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Ayni Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir L. Gein, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D., Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey N. Kovalenko, Dr. Sci. (Chem.), Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University (Kharkiv, Ukraine)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Scientific-Production Association 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Mikhail V. Pokrovsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State University (Belgorod, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Irina P. Remezova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Pyatigorsk, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Department of Technical Regulation and Accreditation of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Irina A. Samylina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Ardak U. Tulegenova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pharmacopoeial Committee of the Eurasian Economic Union

Alexander L. Khokhlov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

EDITORIAL STAFF

Olga F. Fedotova, Managing Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Nina V. Molchan, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Maria L. Khrushcheva, Science Editor, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey A. Kalinichev, Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Том 11, № 4 2021

ОБЗОРЫ

- Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов
(часть 2: разработка и регистрация препарата IMLYGIC®) 218
Е. В. Мельникова, О. А. Рачинская, В. А. Меркулов
- Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов
локального действия в желудочно-кишечном тракте 228
Е. В. Горбунова, Д. В. Горячев, Т. Е. Горская, А. Н. Богданов
- Особенности дозирования антибиотиков при хронической болезни почек 239
Н. Д. Бунятян, В. И. Петров, О. В. Шаталова, А. В. Пономарева, А. Ю. Рязанова, В. С. Горбатенко,
А. С. Герасименко, Е. А. Сокова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Определение ванкомицина В и родственных примесей ванкомицина с использованием жидкостной хроматографии 246
С. И. Кулешова, Е. П. Симонова, О. Н. Высочанская

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

- Методические подходы к доклиническому изучению общетоксического действия терапевтических радиофармпрепаратов 255
О. Е. Клементьева, А. С. Лунёв, К. А. Лунёва
- Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы 263
Г. Н. Енгальцева, Р. Д. Сюзаев

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: гликановый профиль 273
О. А. Ваганова
- Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: пептидное картирование 276
О. А. Ваганова

ИНФОРМАЦИЯ

- ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Республики Беларусь
подписали меморандум о сотрудничестве 278
- Научно-практическая конференция «Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств» —
«Реглек-2021» 279
- Благодарности рецензентам (2021 г.) 281

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57942, в каталоге агентства Урал-Пресс — 57942.

Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Подписано в печать: 15.12.2021

<https://www.vedomostinccsmp.ru>, e-mail: vedomosti@expmed.ru

VEDOMOSTI NAUCHNOGO TSENTRA EKSPERTIZY SREDSTV MEDITSINSKOGO PRIMENENIYA

[The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products]

CONTENTS

Volume 11, No. 4 2021

REVIEWS

- Advanced Therapy Medicines Based on Oncolytic Viruses (Part II: Development and Authorisation of IMLYGIC®) 218
E. V. Melnikova, O. A. Rachinskaya, V. A. Merkulov
- Current Approaches to Demonstration of Therapeutic Equivalence of Locally-Acting Gastrointestinal Drugs 228
E. V. Gorbunova, D. V. Goryachev, T. E. Gorskaya, A. N. Bogdanov
- Antibiotic Dosing in Chronic Kidney Disease 239
N. D. Bunyatyan, V. I. Petrov, O. V. Shatalova, A. V. Ponomareva, A. Yu. Ryazanova, V. S. Gorbatenko,
A. S. Gerasimenko, E. A. Sokova

ORIGINAL ARTICLES

- Determination of Vancomycin B and Vancomycin Impurities by Liquid Chromatography 246
S. I. Kuleshova, E. P. Simonova, O. N. Vysochanskaya

METHODICAL APPROACHES

- Methodological Approaches to Preclinical Evaluation of General Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals 255
O. E. Klementyeva, A. S. Lunev, K. A. Lunyova
- Preparation of a Nonclinical Overview Based on Scientific Literature 263
G. N. Engalycheva, R. D. Syubaev

EXPERT OPINION

- Recommendations for the Contents of the "Glycan Profile" Part of a Product Specification File 273
O. A. Vaganova
- Recommendations for the Contents of the "Peptide Mapping" Part of a Product Specification File 276
O. A. Vaganova

INFORMATION

- FSBI 'SCEEMP' of the Ministry of Health of Russia and Center for Examinations and Tests in Health Service
of the Ministry of Health of the Republic of Belarus signed a Memorandum of Cooperation 278
- Applied Research Conference "Current Approaches to Evaluation and Authorization of Medicinal Products" — "RegLek-2021" 279
- Thank You to All Our Reviewers in 2021 281

Journal "Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" is registered
in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.
Certificate PI No. FS77-53169 dated 14 March 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription codes are provided in the catalogues of Pressa Rossii—T57942 and Ural-Press agency—57942.
Print run: 100 copies. Free price

Publisher NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office BEAN: 1/5 Barricad St., Nizhny Novgorod 603003

Passed for printing: 15 December 2021

<https://www.vedomostincsesmp.ru>, e-mail: vedomosti@expmed.ru

Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 2: разработка и регистрация препарата IMLYGIC®)

Е. В. Мельникова*, О. А. Рачинская, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Единственный зарегистрированный в США и Европейском союзе препарат на основе онколитического вируса (ОЛВ) генетически модифицированный вирус простого герпеса 1 типа — IMLYGIC® (BioVex, Inc. — Amgen, Inc.) — был разработан и разрешен для применения в медицинской практике в виде монотерапии рецидивирующей нерезектабельной меланомы кожи. Цель работы — анализ материалов, касающихся разработки и регистрации препарата IMLYGIC®, для дальнейшего использования полученных данных об особенностях проведения доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ) препаратов на основе онколитических вирусов в национальной регуляторной практике и в регуляторной практике Евразийского экономического союза. Анализ результатов ДКИ и КИ, опубликованных в открытых источниках, показал, что уменьшение размеров как инъецированных, так и удаленных от места введения препарата опухолей / поражений кожи свидетельствует о местном и системном эффектах IMLYGIC®, достигаемых в результате лизирующего действия вируса на клетки опухоли. Отмечено, что впервые при проведении КИ препарата IMLYGIC® для оценки эффективности противоопухолевого препарата в качестве первичной точки была использована частота устойчивого ответа на терапию, а не общая выживаемость. Преимущества терапии IMLYGIC® были выявлены во всех вторичных конечных точках, кроме общей выживаемости. Значимая эффективность использования препарата была продемонстрирована только у пациентов без висцеральных поражений, что отразилось на ограничении показаний к применению. Серьезных или тяжелых побочных эффектов, связанных с применением IMLYGIC®, не выявлено. Показано, что при возникновении симптомов вирусной инфекции существует возможность нейтрализовать ОЛВ за счет чувствительности препарата к ацикловиру. В России в настоящее время высокотехнологические лекарственные препараты на основе ОЛВ для применения в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии могут быть зарегистрированы по правилам Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: терапия онкологических заболеваний; онколитические вирусы; генетические модификации вирусов; доклинические исследования; клинические исследования; регистрация препаратов

Для цитирования: Мельникова ЕВ, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 2: разработка и регистрация препарата IMLYGIC®). *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227>

* **Контактное лицо:** Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@expmed.ru

Advanced Therapy Medicines Based on Oncolytic Viruses (Part II: Development and Authorisation of IMLYGIC®)

E. V. Melnikova*, O. A. Rachinskaya, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The only oncolytic virus-based product authorised in the US and EU—IMLYGIC®, a genetically modified herpes simplex virus type 1 (by BioVex Inc., a subsidiary of Amgen, Inc.)—was developed and approved for clinical use as monotherapy for recurrent unresectable melanoma. The aim of the study was to analyse materials on IMLYGIC® development and authorisation in order to be able to use the data on specific aspects of preclinical and clinical trials of oncolytic virus-based products in the development of regulatory framework for Russia and the EAEU. The publicly available preclinical and clinical trial results demonstrate a decrease in the size of both tumours being injected and remote tumours/skin lesions, which supports the local and systemic effects of IMLYGIC® due to the lysis effect of the virus on the tumour cells. The clinical trials of IMLYGIC® were the first to use the durable response rate, and not the overall survival, as the primary endpoint of the efficacy of the anticancer drug. Benefits of IMLYGIC® therapy were observed across all the secondary endpoints, except overall survival. Significant efficacy of the drug therapy was demonstrated only in patients without visceral lesions, which resulted in limitations of indications for use. There have been no serious or severe adverse effects associated with IMLYGIC®. If symptoms of viral infection develop, they can be neutralized thanks to the product's sensitivity to acyclovir. At present, advanced therapy medicinal products derived from an oncolytic virus may be authorised in Russia for clinical use as monotherapy or combination therapy, according to the EAEU regulations.

Key words: cancer therapy; oncolytic viruses; virus genetic modifications; preclinical trials; clinical trials; marketing authorisation

For citation: Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part II: development and authorisation of IMLYGIC®). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227>

* **Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

В настоящее время в мире ведутся разработки в области применения онколитических вирусов (ОЛВ) для лечения злокачественных новообразований различных нозологий. В международном реестре клинических исследований (КИ)¹ зарегистрировано несколько десятков КИ препаратов, разработанных на основе различных опухолеселективных и самоактивирующихся ОЛВ. Однако препаратов, получивших разрешение на применение в медицинской практике, в мире всего три. Два из них были созданы в КНР: Gendicine® (SiBiono GeneTech Co., LTD) и Oncorine® (Shanghai Sunway Biotech Co., LTD), особенности их разработки и регистрации были описаны в статье, опубликованной ранее [1], третий препарат — IMLYGIC® (BioVex, Inc. — Amgen, Inc.) в 2015 г. получил разрешение на применение сначала в США, а затем в странах Европейского союза.

IMLYGIC® (Talimogene laherparepvec) — препарат, основанный на применении генетически модифицированного ОЛВ простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), предназначенный для местного лечения нерезектабельных кожных, подкожных и узловых поражений у пациентов с рецидивом меланомы после операции. Данное заболевание считается одной из самых трудноизлечимых форм рака, лечение которой осуществляется комплексными способами, в том числе с помощью химиотерапии. Так, среднее время общей выживаемости при неоперабельной меланоме III и IV стадий составляет 7,1 мес., а показатели выживаемости в течение 1, 2 и 5 лет составляют 32,3, 12,5 и 3,9% соответственно [2].

IMLYGIC® является репликационно-компетентным производным ВПГ-1, экспрессирующим биологически активную форму человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2, GM-CSF), две копии гена которого заменили удаленные последовательности генов вирулентности ICP34.5 ВПГ-1 дикого типа, штамма JS1. Функциональная делеция гена ICP34.5 обеспечивает подавление репликации вируса в нормальных тканях. Еще одна делеция в геноме ВПГ-1 дикого типа — гена ICP47 — обеспечивает экспрессию цитоплазматических антигенов на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса I, обеспечивающих иммуносупрессию CD8+ Т-клетками. Геном генетически модифицированного ВПГ-1 содержит также интактный (действующий) ген тимидинкиназы, поэтому ОЛВ чувствителен к противовирусному препарату ацикловир².

Механизм действия препарата заключается в избирательном инфицировании и лизисе

опухолевых клеток, а экспрессия GM-CSF усиливает ответ на опухолевые антигены, высвобождающиеся при репликации вируса в опухолевых клетках. Однако точные механизмы действия препарата до конца не изучены.

Цель работы — анализ материалов, касающихся разработки и регистрации препарата IMLYGIC®, для дальнейшего использования полученных данных об особенностях проведения доклинических и клинических исследований препаратов на основе онколитических вирусов в национальной регуляторной практике и в регуляторной практике ЕАЭС.

Был проведен анализ данных о разработке и регистрации препарата, представленных в свободном доступе на сайте производителя препарата, в публичных докладах и нормативной документации зарубежных регуляторных органов, в международных реестрах клинических исследований и научных публикациях.

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА IMLYGIC®

Контроль качества препарата IMLYGIC® основан на риск-ориентированном подходе по оценке технологических параметров в процессе производства активной субстанции (примеси, характеристики безопасности) с последующим тестированием выпуска серии препарата. Все серии конечного препарата контролируются по показателям: идентичность, чистота, стерильность, бактериальные эндотоксины и активность, а также внешний вид (прозрачность, цветность), аномальная токсичность и общие тесты (рН, осмоляльность, объем, видимые включения). Активность препарата определяется по следующим критериям: способность инфицирования клеток-мишеней, продукция GM-CSF и его биологическая активность. Вирусная безопасность, помимо тщательного контроля исходного сырья и материалов, использования клеточного субстрата (клеток Vero) с проверенным профилем безопасности, обширного тестирования на вирусные агенты производственных банков клеток и вирусов, обеспечивается тестированием на вирусную безопасность продуктов на критических этапах производства (в том числе тестирование *in vitro* каждой серии на стадии сбора вируса).

Критерии приемлемости спецификаций на активную субстанцию и готовый препарат были установлены по результатам серийного анализа качества 36 партий активных субстанций, которые использовались в производстве 59 серий готового препарата для КИ и коммерческого использования³.

¹ ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist=>

² IMLYGIC® safety data sheet. Amgen 2018. <https://www.msds.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/msds-amgen-com/imlygicds.ashx>

³ EMA/734400/2015/corr.1. Imlygic. Assessment report. EMA; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imlygic-epar-public-assessment-report_en.pdf

IMLYGIC®. Summary Basis for Regulatory Action. FDA; 2015. <https://wayback.archive-it.org/7993/20190425013447/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM473103.pdf>

Доклинические исследования (ДКИ) активности препарата проводились с использованием гомологичного мышинового препарата OncoVEX^{mouse}GM-CSF при внутриопухолевых инъекциях мышам с сингенными опухолями, результаты которых свидетельствовали об уменьшении объема опухолей и повышении в клетках опухоли уровня GM-CSF по сравнению с уровнем фактора в крови животных. Противоопухолевый ответ наблюдался также в опухолях, в которые препарат не вводили (однако эффект был заметно снижен). У мышей наблюдался Т-клеточный иммунный ответ: увеличение синтеза интерферона-γ (ИФН-γ). Сведения о ДКИ, проведенных для регистрации препарата IMLYGIC[®], представлены в таблице 1⁴.

КИ, на основе которых препарат получил разрешение на продажу в Европейском союзе, включали два основных исследования второй и третьей фаз и два КИ по расширенным протоколам этих основных исследований (табл. 2). Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) рассматривало в ходе регистрации только КИ 005/05.

Особенностью дизайна данных КИ является впервые согласованное регуляторными органами использование в качестве первичной точки оценки эффективности препарата для лечения онкологического заболевания частоты устойчивого ответа (Durable Response Rate, DRR), определяемой как доля (%) испытуемых с полным (Complete Response, CR) или частичным ответом (Partial Response, PR) на терапию, поддерживаемым непрерывно в течение минимум 6 мес. Основным принципом доказательства эффективности противоопухолевого препарата, признанным во всем мировом сообществе, является демонстрация пользы для пациента предпочтительно с точки зрения улучшения выживаемости, ослабления прогрессирования заболевания и тем самым облегчения симптомов, вызванных болезнью. При оценке соотношения пользы и риска при новой терапии ОЛВ регуляторными органами было признано, что DRR, а также улучшение контроля над заболеванием сами по себе могут быть клиническим преимуществом для пациента, что позволяет задержать начало проявления симптомов прогрессирования заболевания для пациентов, нуждающихся в дальнейшем лечении.

В ходе регистрационных процедур Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рассматривался также вопрос выбора препарата сравнения — рекомбинантного GM-CSF. Комитетом по передовой терапии EMA (Committee for Advanced Therapies, CAT) данный выбор был признан приемлемым,

так как на момент начала исследования число возможных и доступных вариантов активного лечения было ограничено: дакарбазин (Dacarbazine) и высокие дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2) были основными методами лечения.

Первичный анализ результатов КИ фазы III 005/05 Talimogene laherparepvec показал статистически значимое улучшение первичной конечной точки, DRR, у пациентов, получавших препарат, по сравнению с группой пациентов, получавших рекомбинантный GM-CSF (16,3% против 2,1%). Общая выживаемость (OS) была вторичной конечной точкой, и исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы показать статистически значимую разницу для этой конечной точки. Тенденция к увеличению OS наблюдалась в группе пациентов, получавших целевой препарат, по сравнению с группой, получавшей рекомбинантный GM-CSF (медианы OS 23,3 и 18,9 мес. соответственно, 95% доверительный интервал 2,7–29,2 при уровне статистической значимости $p = 0,0511$) [3, 4].

Анализ всех вторичных конечных точек (табл. 2), кроме OS, свидетельствует о преимуществе лечения Talimogene laherparepvec по сравнению с препаратом на основе рекомбинантного GM-CSF. Время до начала ответа на терапию было схожим в обеих группах [3, 4].

Анализ ответа на терапию показал местный и системный эффекты препарата: почти две трети поражений, в которые был введен препарат, и одна треть поражений, в которые препарат не вводился, уменьшились в размерах на 50% и более.

В анализе, группирующем стадии заболевания в соответствии с наличием или отсутствием висцерального заболевания, показатели DRR при применении Talimogene laherparepvec и GM-CSF составили 25,2% против 1,2% у пациентов со стадией заболевания IIIB-C/IVM1a и 5,3% против 3,6% у пациентов со стадией заболевания IVM1b-c соответственно. У пациентов со стадией IIIB-C/IVM1a наблюдались также последовательные результаты по объективной частоте ответа (40,5% против 2,3% GM-CSF, (CR 16,6% против 0% GM-CSF)) и в целом показатель OS для группы пациентов, получавших препарат Talimogene laherparepvec, превосходил на 19,6 мес. (41,1 мес. — OS для группы пациентов, получавших препарат Talimogene laherparepvec, против 21,5 мес. — OS для группы пациентов, получавших GM-CSF) [3, 4].

Таким образом, на основании полученных результатов оценки эффективности терапии в зависимости от стадии заболевания препарат показан для применения у пациентов без висцеральных поражений. Помимо этого, Комитетом по передовой терапии EMA были выдвинуты три условия

⁴ Там же.

Таблица 1. Доклинические исследования препарата IMLYGIC®, проведенные при регистрации в США и Европейском союзе

Table 1. Non-clinical studies of IMLYGIC® for marketing authorisation in the USA and the European Union

Исследования Studies	Дизайн Design	Результат Result
Фармакологи- ческие исследования Pharmacology	- <i>In vitro</i> : модели на опухолевых линиях клеток человека и мыши - <i>In vitro</i> : human and mouse tumour cell line models	- Цитотоксический эффект <i>in vitro</i> - Cytotoxic effect <i>in vitro</i>
	- <i>In vivo</i> на моделях подкожных опухолей мышей и ксенографтах опухолей человека - <i>In vivo</i> : mouse subcutaneous tumour models and xenografts of human tumours	- Регрессия опухоли в месте введения, системный противоопухолевый ответ (регрессия неинъецированных контралатеральных опухолей у иммунокомпетентных мышей); - прямые и системные дозозависимые противоопухолевые эффекты, наибольший противоопухолевый эффект наблюдался при самой высокой дозе (три дозы по 5×10 ⁶ БОЕ); - противоопухолевая эффективность (на моделях сингенных мышей с опухолями меланомы B16F10-muNectin1) - Tumour regression at the injected site, systemic anti-tumour response (regression of the non-injected contralateral tumours in immunocompetent mice); - direct and systemic antitumour effects were dose dependent, with the greatest anti- tumour effect seen with the highest dose (three doses of 5×10 ⁶ PFU) - anti-tumour efficiency (in B16F10-muNectin1 melanoma syngeneic tumour models)
Биораспреде- ление, высво- бождение вируса и репликация вируса (в соот- ветствии с пра- вилами GLP) Biodistribution, virus release and virus replication (in accordance with GLP regu- lations)	- При подкожном, внутривенном и внутриопухолевом введении интактным мышам и мышам с опухолями - Subcutaneous, intravenous, and intratumoural administration to naive and tumour-bearing mice	- Биораспределение было наиболее интенсивным после внутривенного введения, за которым следовали внутриопухолевое и подкожное введения; - наибольшее содержание вирусной ДНК было обнаружено в месте инъекции (опухоль или место под кожей в боку животного), крови, органах и тканях с высокой перфузией крови (сердце, печень, легкие, почки и селезенка); - как правило, вирусная ДНК была быстро нейтрализована, возможно, из-за реакции антител против ВПГ, но присутствие вирусной ДНК обнаруживалось в некоторых тканях длительное время (до 84 сут), что свидетельствует о возможной персистенции и репликации вируса - Biodistribution was most extensive after intravenous dosing, followed by intratumoural and subcutaneous dosing; - highest contents of viral DNA were detected in the injection site (tumour or subcutaneous site in the flank of the animal), blood and organs and tissues with high blood perfusion such as heart, liver, lungs, kidneys, and spleen; - generally, the viral DNA was cleared rapidly possibly due to an anti-HSV antibody response, but presence of viral DNA was detected in some tissues after a prolonged time (up to 84 days) suggesting persistence and possible replication of virus
	- Инъекции препарата в предстательную железу собак - Intraprostatic administration to dogs	- Вирусная ДНК была обнаружена в поясничном и шейном отделах спинного мозга собак, что может свидетельствовать о сродстве вируса к тканям нервной системы несмотря на то что ген нейровирулентности ICP34.5 был удален из вирусного генома - Viral DNA was also detected in lumbar and cervical spinal cord, which may indicate virus affinity for nervous system tissue, although ICP34.5 gene has been removed from the viral genome
	- Внутриопухолевое введение мышам BALB/c с опухолями A20, трехкратное введение в дозах: 1×10 ⁵ БОЕ или 5×10 ⁵ БОЕ - Intratumoural adminis- tration to BALB/c mice bearing A20 tumours, at three doses of 1×10 ⁵ PFU or 5×10 ⁵ PFU	- Вирусная ДНК была обнаружена в 90 и 100% образцов опухолей, собранных через 24 ч после введения в группах с низкой и высокой дозой соответственно; - количество опухолей, содержащих вирусную ДНК, уменьшалось со временем; - вирусная ДНК не обнаруживалась в опухолях между 50 и 70 сут после последней дозы, но снова появилась на 84 сут примерно в 15 и 25% образцов опухолей из групп низких и высоких доз соответственно - Viral DNA was detected in 90 and 100% of tumour samples collected at 24 hours post dose in the low and high dose groups, respectively; - the number of tumour samples positive for viral DNA decreased over time; - viral DNA was not detectable in tumours between 50 and 70 days post last dose, while coming up again at 84 days post last dose in approximately 15% and 25% of tumour samples from the low and high dose groups, respectively
	- Экскреция препарата с мочой и калом, а также с выделениями из слезной и слюнной желез и со слюнистой оболочки носа животных - Excretion of the preparation to urine and faeces, and shedding to lachrymal glands, nasal mucosa, and salivary glands of the animals	- Вероятность выделения вируса с мочой, фекалиями, через слезные железы, слизистую оболочку носа и слюнные железы низка. Один образец слюнной железы от одного животного дал положительный результат через 28–42 сут. Это подтверждает низкий риск высвобождения и передачи вируса третьим лицам - Viral excretion to urine or faeces is very low, and likewise, viral shedding to lachrymal glands, nasal mucosa, and salivary glands is low. One salivary gland sample tested positive at 28–42 days time point. These data support the conclusion that the risk of shedding and transmission to third parties is small

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Исследования Studies	Дизайн Design	Результат Result
Токсикологические исследования (в соответствии с правилами GLP) Toxicology (in accordance with GLP regulations)	- Исследование введения повторных доз: при повторных подкожных введениях препарата в течение 12 недель мышам BALB/c; переносимость препарата у мышей с опухолями; эмбриотоксичность у мышей линии BALB/c - Evaluation of repeated dosing: repeated subcutaneous dosing for up to 12 weeks in the BALB/c mice; tolerability of the preparation in tumour bearing mice; embryotoxicity in the BALB/c mice	- Препарат хорошо переносился при внутриопухолевой инъекции до дозы 5×10^6 БОЕ у животных с опухолями в условиях, допускающих репликацию вируса, а также при подкожном введении мышам без опухолей до дозы 1×10^7 БОЕ. Признаков системной токсичности не наблюдалось. Как правило, наблюдаемые результаты были обратимыми. Случаи гибели мышей не были связаны с препаратом; - не наблюдалось существенных побочных эффектов, связанных с фертильными функциями или влияющих на плод. Вирусная ДНК была обнаружена в крови плода в концентрации менее 0,001% от концентрации в крови матери, что позволяет предположить у IMLYGIC® способность преодолевать плацентарный барьер; - отсутствие влияния на развитие плода при введении препарата во время органогенеза беременным мышам в дозах до 10^7 БОЕ (в 60 раз выше максимальной клинической дозы); - местные реакции в месте инъекции в конце восстановительного периода либо отсутствовали, либо демонстрировали заживление; - при дозах до или 10^7 БОЕ (в 60 раз превышающих клиническую дозу) однократные или повторные дозы препарата, вводимые подкожно, в опухоль или внутривенно, хорошо переносились иммунокомпетентными мышами, крысами и собаками. Неблагоприятные неврологические эффекты не наблюдались - The preparation was well tolerated after intratumoural injection up to a dose level of 5×10^6 PFU in tumour-bearing animals under conditions allowing viral replication, as well as after subcutaneous administration in tumour-free mice up to a dose level of 1×10^7 PFU. There were no signs of systemic toxicity. Generally, the observed results were reversible. Deaths of mice were not related to treatment with the preparation; - there were no significant adverse effects on maternal functions or on the foetus. Viral DNA was detected in foetal blood at the concentration less than 0.001% of the concentration in the maternal blood, which suggests that IMLYGIC® is capable of crossing the placental barrier. - no effects on embryo-foetal development were observed when the preparation was administered during organogenesis to pregnant mice at doses up to 10^7 PFU (60-fold higher compared to the maximum clinical dose); - local reactions at the injection site were either absent at the end of the recovery period or demonstrated resolution or healing; - at doses up to or 10^7 PFU (60-fold higher compared to the maximum clinical dose), single or repeated doses of the preparation administered by subcutaneous, intravenous, or intratumoural injections were well tolerated in immunocompetent mice, rats, and dogs. No adverse neurological effects were observed.
Фармакокинетические исследования Pharmacokinetics	Не проводились, учитывая механизм действия препарата No pharmacokinetic studies were performed considering the mechanism of action of the preparation	
Генотоксичность Genotoxicity	Не проводилось в соответствии с руководством ICH S6(R1). Генетически модифицированный вирус ВПГ-1 содержит двухцепочечную ДНК, образует стабильные эписомы и не интегрирует с ДНК клеток хозяина. Поэтому риск инсерционного мутагенеза считается незначительным No genotoxicity studies were performed in accordance with ICH S6(R1). The genetically modified HSV-1 virus contains double-stranded DNA, forms stable episomes and does not integrate with host DNA. Therefore, the risk of insertional mutagenesis is considered negligible	
Канцерогенность Carcinogenicity	Не проводилось в соответствии с руководством ICH S9. Канцерогенный потенциал терапии на основе ВПГ-1 оценивался путем анализа имеющихся эпидемиологических данных. Кроме того, генетическая модификация вируса снижает эффективную репликацию в нормальных клетках и делает риск канцерогенеза ниже, чем при использовании ВПГ-1 дикого типа. Считается маловероятной возможность препарата индуцировать развитие опухоли. Данные по препарату и ВПГ-1 дикого типа не указывают на канцерогенный риск у человека No carcinogenicity studies were performed in accordance with ICH S9. The carcinogenic potential of an HSV-1-based therapy was evaluated by review of the available epidemiological data. In addition, the genetic modification of the virus reduces efficient replication in normal cells and reduces the risk of carcinogenesis as compared to wild-type HSV-1. It is considered unlikely that the preparation will induce tumour development. Available data for the drug and wild-type HSV-1 do not indicate a carcinogenic risk in humans	

Примечание. ВПГ — вирус простого герпеса; БОЕ — бляшкообразующие единицы; GLP — правила надлежащей лабораторной практики.

Note. HSV—Herpes simplex virus; PFU—plaque-forming unit; GLP—good laboratory practice.

для получения разрешения на продажу с проведением постмаркетинговых исследований:

- дальнейшее изучение роли биомаркеров для прогнозирования эффективности препарата;
- выявление подгрупп пациентов, у которых препарат был эффективен;

— изучение эффективности комбинированного лечения препаратом в сочетании с хирургическими методами лечения или в сочетании с терапией Pembrolizumab.

Безопасность IMLYGIC® была оценена в КИ NCT00769704 у 295 пациентов, получивших

Таблица 2. Клинические исследования препарата IMLYGIC®, проведенные при регистрации в Европейском союзе
Table 2. Clinical trials of IMLYGIC® for marketing authorisation in the European Union

Тип клинического исследования Clinical trial type	Стадия заболевания Disease stage	Первичные и вторичные конечные точки эффективности Primary and secondary efficacy endpoints	Количество пациентов, группы Number of patients, groups	Продолжительность лечения Duration of treatment	Время проведения клинического исследования Time of the clinical trial	Регион Region
NCT00769704, 005/05, фаза III, рандомизированное, открытое, с параллельным контролем GM-CSF	Нерезектабельная меланома стадии IIIВ, IIIС, IV	- Частота устойчивого ответа; - общая выживаемость; - наилучший общий ответ и тяжесть протекания болезни; - начало ответа; - время до прекращения терапевтического действия препарата; - продолжительность ответа; - время до начала ответа на терапию - Durable response rate; - overall survival; - best overall response and disease burden; - response onset; - time to treatment failure; - duration of response; - response interval	436: 295 — группа IMLYGIC®; 141 — группа GM-CSF	12 мес. (или 18 мес., если пациент отвечал на лечение) 12 months (or 18 months if the patient was responding to treatment)	02.2009—09.2014	США, Канада, Южная Африка и Великобритания USA, Canada, South Africa, and the UK
NCT00769704, 005/05, phase III, randomised, open-label, GM-CSF controlled						
NCT01368276, 005/05-E, фаза III, открытое, расширенный протокол для пациентов, участвовавших в КИ 005/05	Нерезектабельная меланома стадии IIIВ, IIIС, IV	- Общая частота ответов; - частота устойчивого ответа - Overall response rate; - durable response rate	30: 27 — группа IMLYGIC®; 3 — группа GM-CSF	Дополнительно 12 мес. (или до прогрессирования заболевания, если пациент отвечал на лечение) Additional 12 months (or until disease progression, if the patient was responding to treatment)	10.2010—09.2014	США, Канада, Южная Африка и Великобритания USA, Canada, South Africa, and the UK
NCT01368276, 005/05-E, phase III, open-label, extension of 005/05						
NCT00289016, 002/03, фаза II, открытое, одногруппное	Нерезектабельная меланома стадии IIIС, IV	- Общая частота ответов; - время до начала ответа на терапию; - время до прогрессирования заболевания; - общая выживаемость - Overall response rate; - time to response; - time to progression; - overall survival	50	До 47 недель Up to 47 weeks	12.2005—05.2009	США и Великобритания USA and the UK
NCT00289016, 002/03, phase II, open-label, single-arm						
NCT02574260, 002/03-E, фаза II, открытое, расширенный протокол для пациентов, участвовавших в КИ 002/03	Нерезектабельная меланома стадии IIIС, IV	- Общая частота ответов; - общая выживаемость - Overall response rate; - overall survival	3	До 24 недель или 12 мес. дополнительного лечения в зависимости от того, какой срок больше Up to 24 weeks or 12 months of additional treatment, whichever is longer	08.2008—01.2010	США и Великобритания USA and the UK
NCT02574260, 002/03-E, phase II, open-label, extension of 002/03						

не менее 1 дозы препарата (общее число пациентов, включенных в исследование, составило 436 человек, из них 295 — группа IMLYGIC®, 141 — группа GM-CSF). Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями (более 25%) у пациентов, получавших IMLYGIC®, были усталость (50,3%), озноб (48,6%), пирексия (42,8%), тошнота (35,6%), гриппоподобное состояние (30,5%) и боль в месте инъекции (27,7%). В целом 98% побочных реакций, о которых сообщалось, были легкой или средней степени тяжести.

Существует риск развития диссеминированной герпетической инфекции при применении препарата IMLYGIC® у лиц с тяжелым иммунодефицитом (у лиц с любым тяжелым врожденным или приобретенным клеточным и (или) гуморальным иммунодефицитом). Поэтому IMLYGIC® противопоказан для применения у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Выводы регуляторных органов о безопасности препарата IMLYGIC® включали:

- профиль безопасности терапии препаратом является оптимальным из-за сочетания системного эффекта препарата и его способности активировать иммунную систему пациента;
- серьезные или тяжелые побочные эффекты, выявленные при использовании препарата, считаются управляемыми, поскольку чувствительность препарата к ацикловиру дает возможность нейтрализовать симптомы вирусной инфекции, если они представляют серьезный риск для пациента;
- данные, полученные в расширенном КИ по безопасности и эффективности⁵, не выявили каких-либо серьезных проблем безопасности монотерапии препаратом у пациентов с меланомой, что является преимуществом перед другими системными методами лечения, которые сопровождаются более высокой частотой развития токсических реакций.

По состоянию на август 2021 г. в международном реестре КИ ClinicalTrials.gov содержатся сведения о 45 КИ препарата IMLYGIC®, из которых 8 КИ имеют статус «завершено», 12 КИ — «активно, без набора пациентов», 23 КИ — «набор пациентов», 1 КИ — «остановлено», 1 КИ — «регистрация пациентов по приглашению» (для пациентов, получавших ранее терапию препаратом IMLYGIC®)⁶.

Необходимо отметить, что в настоящее время проводятся КИ фазы I с целью регистрации препарата IMLYGIC® в качестве монотерапии меланомы в Японии и Великобритании (NCT03064763 и NCT03555032). Кроме того, проводятся КИ по монотерапии препаратом других заболеваний: злокачественных новообразований на поверхности брюшины (NCT03663712, фаза I), опухолей различной

этиологии у детей (NCT02756845, фаза I), плоскоклеточного рака кожи (NCT03714828, фаза II), саркомы Капоши (NCT04065152, фаза II).

Препарат IMLYGIC® широко изучается в КИ в составе комбинированной терапии по утвержденному показанию (меланома) в сочетании с Ipilimumab (NCT01740297, фаза Ib/II), Pembrolizumab (NCT02965716, фаза II), хирургическим лечением (NCT02211131; фаза II), аутологичными CD1 и миелоидными дендритными клетками (NCT03747744, фаза I), Dabrafenib и Trametinib (NCT03088176, фаза Ib).

По другим показаниям препарат IMLYGIC® применяется в КИ, имеющих статус «активно», в сочетании с Atezolizumab (NCT03802604, рак молочной железы), Nivolumab (NCT03597009, рак легких; NCT02978625, рефрактерные Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы, плоскоклеточный рак кожи и другие редкие опухоли кожи), Panitumumab (NCT04163952, местнораспространенный плоскоклеточный рак кожи), радиотерапией (NCT04599062, NCT02923778, саркома мягких тканей), Pembrolizumab (NCT02626000, рецидивирующий метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи; NCT03069378, саркома; NCT02509507, прогрессирующие солидные опухоли — гепатоклеточная карцинома и другие), Ipilimumab и Nivolumab (NCT04185311, саркома) и другими препаратами. Больше половины КИ (около 14), имеющих статус «набор пациентов», инициированы разработчиком препарата IMLYGIC® (Amgen, Inc.).

Первые результаты комбинированной терапии (IMLYGIC® и Pembrolizumab) при рецидивирующем метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи свидетельствуют о приемлемом уровне ее безопасности, однако эффективность терапии была аналогична эффективности при монотерапии Pembrolizumab [5], наряду с этим была показана перспективность такой комбинированной терапии для пациентов с местнораспространенной или метастатической саркомой [6]. Кроме того, при изучении эффективности терапии комбинацией препаратов IMLYGIC® и Pembrolizumab при лечении пациентов с прогрессирующей меланомой было показано, что применение ОЛВ может повысить эффективность анти-PD-1 терапии (Pembrolizumab) за счет изменения микроокружения опухоли вследствие способности вируса к иммунной стимуляции через toll-подобные рецепторы и свойства GM-CSF к рекрутированию дендритных клеток [7].

Также была показана эффективность комбинированной терапии ОЛВ с другим ингибитором контрольных точек — препаратом Ipilimumab: количество пациентов, имевших объективный

⁵ An extended use study of safety and efficacy of Talimogene laherparepvec in melanoma. NCT01368276. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368276?term=imlygic+005%2F05&draw=2&rank=1>

⁶ IMLYGIC. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=IMLYGIC&cntry=&state=&city=&dist=>

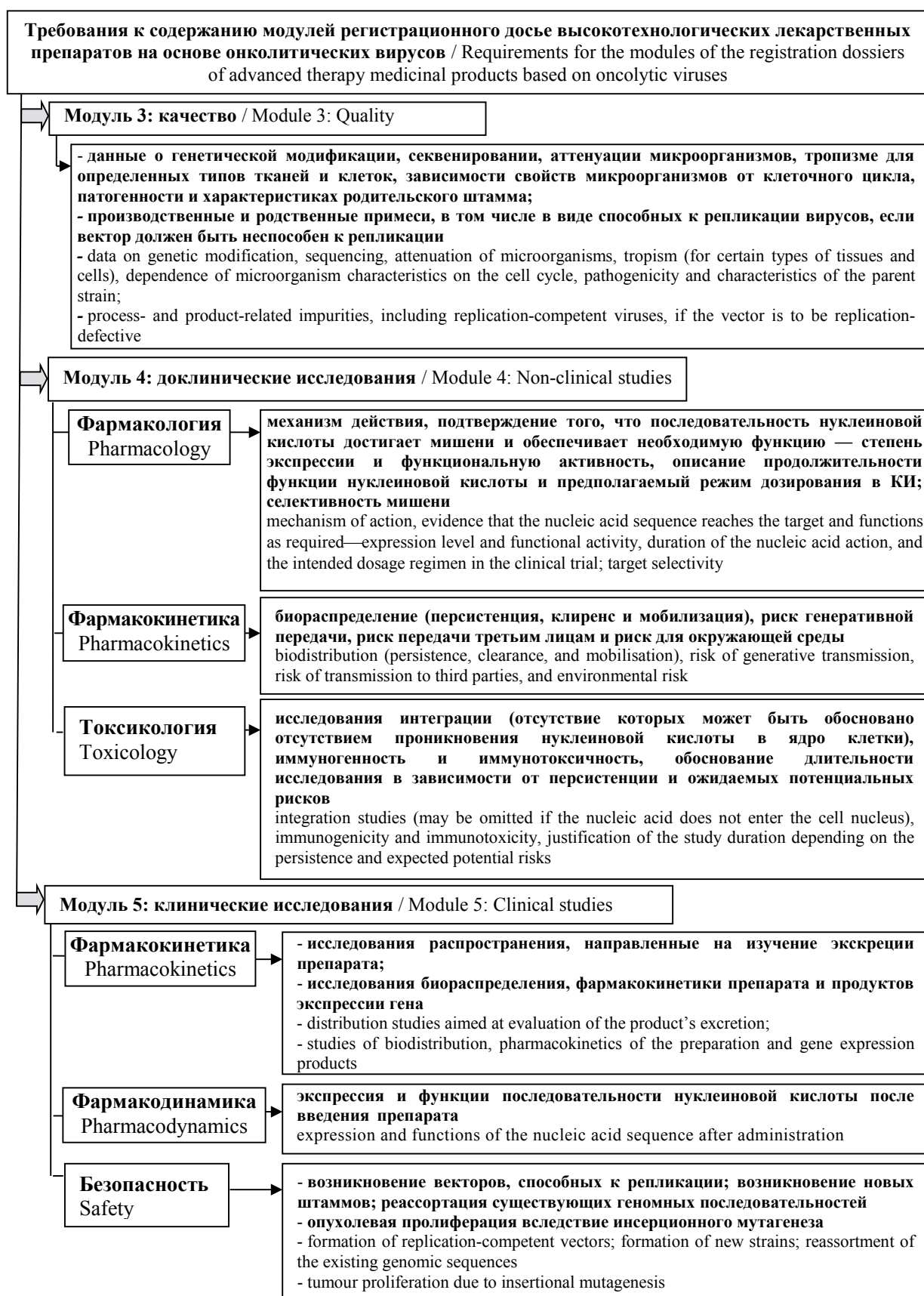


Рис. 1. Перечень специальных требований к разработке высокотехнологических лекарственных препаратов на основе онколитических вирусов

Fig. 1. List of specific requirements for the development of advanced therapy medicines based on oncolytic viruses

ответ на комбинированную терапию, было в два раза больше, чем количество пациентов из группы монотерапии Ipilimumab (39% (38 пациентов из 98) против 18% (18 пациентов из 100)). Уменьшение висцерального поражения наблюдалось у 52% пациентов в группе комбинированной терапии и у 23% пациентов в группе монотерапии, что свидетельствует о том, что комбинированная терапия обладает большей противоопухолевой эффективностью без дополнительных проблем с безопасностью по сравнению с монотерапией Ipilimumab [8, 9].

Таким образом, препарат IMLYGIC®, в отличие от препаратов на основе ОЛВ, зарегистрированных в КНР (Gendicine® и Oncorine®), первоначально получил разрешение на применение в медицинской практике для использования в качестве монотерапии. При этом в качестве первичной точки эффективности в КИ впервые регуляторными органами США и Европейского союза была утверждена DRR, а не общая выживаемость, несмотря на то что предыдущий опыт применения DRR в качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии при экспертизе материалов регистрационного досье, а также среди специалистов в онкологическом сообществе отсутствовал и ее клиническая ценность еще не была полностью установлена на момент регистрации препарата. В настоящее время наиболее изучаемым в КИ направлением применения IMLYGIC® является его комбинация с ингибиторами контрольных точек.

ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РАЗРАБОТКЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ В СООТВЕТСТВИИ С НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗОЙ ЕАЭС

В соответствии с Решением 78 ЕАЭС⁷ препараты на основе ОЛВ отнесены к высокотехнологическим генотерапевтическим препаратам (высокотехнологическим лекарственным препаратам, ВТЛП) [10], активной субстанцией которых будет являться генетически модифицированный вирус. Специальные требования (в дополнение к общим требованиям) к регистрационному досье ВТЛП в части оценки качества, проведения доклинических и клинических исследований изложены в ч. IV приложения 1 Решения 78 (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа материалов, касающихся разработки препарата IMLYGIC® на основе ОЛВ, были выявлены особенности в подходах к проведению ДКИ и КИ для получения разрешения на применение препарата в медицинской практике. По результатам ДКИ, проведенных различными

исследователями с использованием моделей *in vitro* и *in vivo*, были сделаны выводы об относительной безопасности IMLYGIC®. Однако было выявлено сродство используемого вируса к тканям нервной системы, несмотря на модификацию генома вируса — удаление гена нейровирулентности. По результатам КИ серьезных или тяжелых побочных эффектов, связанных с применением IMLYGIC®, не выявлено, симптомы вирусной инфекции возможно нейтрализовать за счет чувствительности препарата к ацикловиру. В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности препарата целесообразно рассматривать показатель DRR, отличный от увеличения продолжительности жизни, но отражающий замедление прогрессирования заболевания. Однако вопросы подбора биомаркеров для прогнозирования эффективности препарата и выявление подгрупп пациентов, получающих пользу от применения препарата, остаются и требуют особого внимания от разработчиков.

В России в настоящее время высокотехнологические лекарственные препараты на основе ОЛВ для применения в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии могут быть зарегистрированы по правилам ЕАЭС. Рассмотренные аспекты разработки и регистрации препаратов на основе ОЛВ могут быть использованы фармацевтическими компаниями в рамках создания высокотехнологических лекарственных препаратов, а также в регуляторной практике ЕАЭС.

Вклад авторов. *Е. В. Мельникова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ данных, изложенных в нормативных документах; *О. А. Рачинская* — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; *В. А. Меркулов* — окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. *Ekaterina V. Melnikova*—elaboration of the idea, concept, and design of the study, analysis of data from regulatory documents; *Olga A. Rachinskaya*—collection, systematisation, consolidation of data from regulatory documents, writing of the text; *Vadim A. Merkulov*—final approval of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельникова ЕВ, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):148–59. [Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part I: development and authorisation of products in China). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):148–59 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>
2. Cybulska-Stopa B, Skoczek M, Ziobro M, Świtaj T, Falkowski S, Morysiński T, et al. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(6):532–45. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.32487>
3. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>
4. Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Öhrling K, Kaufman HL. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):145. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0623-z>
5. Harrington KJ, Kong A, Mach N, Chesney JA, Fernandez BC, Rischin D, et al. Talimogene laherparepvec and Pembrolizumab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (MASTERKEY-232): a multicenter, phase 1b study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5153–61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1170>
6. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, Munhoz R, Chi P, Dickson MA, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with Talimogene laherparepvec in combination with Pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):402–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6152>
7. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*. 2017;170(6):1109–19.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.027>
8. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem MM, Glaspy J, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of Talimogene laherparepvec in combination with Ipilimumab versus Ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1658–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7379>
9. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Milhem MM, Hauschild A, Chen L, et al. Patterns of response with Talimogene laherparepvec in combination with Ipilimumab or Ipilimumab alone in metastatic unresectable melanoma. *Br J Cancer*. 2019;121(5):417–20. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0530-6>
10. Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):94–8. [Merkulov VA, Melnikova EV. Biomedical cell products or high-tech drugs? *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):94–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук. *Ekaterina V. Melnikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>
Рачинская Ольга Анатольевна, канд. биол. наук. *Olga A. Rachinskaya*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8377-9205>
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Статья поступила 15.07.2021
После доработки 28.10.2021
Принята к печати 13.12.2021

Article was received 15 July 2021
Revised 28 October 2021
Accepted for publication 13 December 2021

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В России запускается первый **Молекулярный онкологический консилиум** в цифровом формате. Онкологические пациенты смогут бесплатно и оперативно получать дополнительные консультации онкологов, генетиков, биологов и других специалистов. Проект разработали компании «Мирамедикс» и Центр молекулярной онкологии «ОнкоАтлас» при поддержке Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Для этого подготовлена специальная цифровая платформа <https://precisiononcology.ru/>, которая позволит лечащим врачам загружать документы пациентов со сложными случаями заболеваний раком для рассмотрения их онкологами RUSSCO, генетиками и биологами «ОнкоАтласа», а также зарубежными экспертами для подбора наилучших сценариев лечения. Второе мнение в онкологии необходимо, если возникла нестандартная ситуация, не имеющая четкой схемы действий, заболевание отягощено наличием у пациента сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность и аритмия, при необходимости оценить риск лечения высокотоксичными препаратами. Удаленный формат консилиума позволит получить консультации ведущих специалистов и сократит время на принятие решения о методах терапии. За первый год с момента запуска проекта планируется рассмотреть около тысячи сложных случаев заболеваний. Отмечается, что медицинские документы пациентов будут приниматься в защищенном от утечек режиме, персональные данные останутся скрытыми от всех, кроме лечащего врача. Благодаря Молекулярному онкологическому консилиуму ускорится процесс диагностики и определения тактики лечения, что позволит раньше начать терапию онкологических больных.

Публикуется по: Е. Манукиян. «Второе мнение» врачей станет доступнее онкологическим больным.
Российская Газета RG.RU от 12 ноября 2021 г.

Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте

Е. В. Горбунова, Д. В. Горячев, Т. Е. Горская*, А. Н. Богданов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Развитие знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, действующих локально, увеличение количества разрабатываемых и воспроизведенных препаратов стало основанием для разработки новых научных подходов к выбору методик организации и проведения исследований терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, действующих локально в желудочно-кишечном тракте (ЛЖК-препараты). На сегодняшний день обновлены многие международные рекомендации по планированию и проведению исследований биоэквивалентности (БЭ) ЛЖК-препаратов, в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) подобные рекомендации отсутствуют. Таким образом, создание единых методологических подходов к планированию клинических исследований подобных препаратов, проводимых на территории ЕАЭС, является актуальным. Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию, проведению и экспертной оценке исследований терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов. Проведен анализ руководств Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США по планированию, проведению и оценке исследований биоэквивалентности ЛЖК-препаратов. Сделан вывод о вытеснении клинических исследований при выборе метода исследования БЭ экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку различий тестируемого ЛЖК-препарата и референтного препарата *in vitro* с применением индивидуального подхода с учетом механизма действия, лекарственной формы и места действия. Приведены примеры процедур исследований препаратов, имеющих сложный биофармацевтический профиль и демонстрирующих сложности при проведении исследований их биоэквивалентности, большое внимание уделено исследованиям препаратов месалазина. Результаты проведенного анализа могут служить основой создания единого методологического подхода к организации и проведению исследований терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов в Российской Федерации и ЕАЭС.

Ключевые слова: клиническое исследование; регистрация лекарственных средств; локально действующие лекарственные препараты в желудочно-кишечном тракте; месалазин; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; референтный препарат; *in vitro*; тест кинетики растворения

Для цитирования: Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Горская ТЕ, Богданов АН. Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):228–238. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>

* Контактное лицо: Горская Татьяна Евгеньевна; gorskayate@expmed.ru

Current Approaches to Demonstration of Therapeutic Equivalence of Locally-Acting Gastrointestinal Drugs

E. V. Gorbunova, D. V. Goryachev, T. E. Gorskaya*, A. N. Bogdanov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Evolution of knowledge about pharmacokinetics and pharmacodynamics of locally acting products, and an increase in the number of generics and medicines under development have laid the ground for the development of new scientific approaches to planning and conducting of therapeutic equivalence studies of medicinal products acting locally in the gastrointestinal (GI) tract. To date, many international guidelines on planning and conducting of bioequivalence (BE) studies of locally acting GI products have been updated, however, there are still no such guidelines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU). Therefore, elaboration of common methodological approaches to the planning of clinical studies of these products is of particular relevance for the EAEU. The aim of the study was to analyse foreign approaches to planning, conducting, and evaluation of therapeutic equivalence studies of locally acting GI products. The paper analyses the guidelines of the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration on the planning, conduct, and evaluation of BE studies of locally acting GI products. The analysis demonstrated that BE clinical trials are giving way to *in vitro* studies providing a sensitive and accurate assessment of the differences between a locally acting GI product and the reference product, based on careful consideration of the medicine's mechanism of action, dosage form, and site of action. The paper gives examples of test methods applied to medicinal products with a complex biopharmaceutical profile whose bioequivalence assessment is challenging, with a special focus on mesalazine products. The results of the analysis may be used for elaboration of a harmonised methodological approach to planning and conducting therapeutic equivalence studies of locally acting GI products in the Russian Federation and EAEU.

Key words: clinical study; medicinal product authorisation; locally acting gastrointestinal products; mesalazine; bioequivalence; therapeutic equivalence; reference product; *in vitro*; dissolution kinetics test

For citation: Gorbunova EV, Goryachev DV, Gorskaya TE, Bogdanov AN. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):228–238. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>

*Corresponding author: Tatiana E. Gorskaya; gorskayate@expmed.ru

В связи с ростом производства и потребления воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) становятся все более актуальными вопросы исследования биоэквивалентности (БЭ) ЛП. В 2020 г. объем российского рынка воспроизведенных препаратов вырос на 17% по сравнению с предыдущим годом и составил 487,4 млрд руб. Годом ранее продажи воспроизведенных препаратов выросли на 11% — с 376,3 до 416,7 млрд руб. Эта тенденция сохраняется¹.

Согласно существующим требованиям:

- воспроизведенный ЛП имеет эквивалентный референтному ЛП качественный состав и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме (ЛФ), биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которых соответствует референтному ЛП, подтверждена соответствующими исследованиями²;

- цель проведения исследований биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) ЛП референтному ЛП по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного ЛП, на воспроизведенный (гибридный) ЛП³.

Таким образом, сравнение референтного и воспроизведенного препарата с помощью исследования БЭ считается достаточным для доказательства терапевтической эквивалентности и не требует проведения длительных и дорогостоящих клинических исследований [1], в отличие от оригинальных препаратов. Только в ряде случаев проводят клинические исследования для доказательства терапевтической эквивалентности [2].

Нормативное регулирование исследований биоэквивалентности ЛП, оказывающих системное действие, хорошо развито, преимущественным методом исследования БЭ таких препаратов являются фармакокинетические (ФК) исследования⁴. Однако при исследовании БЭ локально действующих ЛП возникают проблемы, связанные с принципом их действия, в частности с практически полным отсутствием системного действия. Хотя для изучения исследования БЭ локально действующих в желудочно-кишечном тракте препаратов (ЛЖК-препараты) в большинстве случаев не нужно проводить клинические исследования, остаются вопросы, требующие

обсуждения. Главной проблемой является определение концентрации действующего вещества (ДВ), поскольку измерение концентрации ДВ в месте действия такого препарата при традиционных методах исследования БЭ является сложным процессом либо практически неосуществимо [3–5].

Как правило, ЛЖК-препараты предназначены для доставки ДВ в просвет кишечника с максимальным исключением его системного действия [3]. Решающее значение имеет ЛФ препаратов, поскольку кинетика процесса растворения является основным определяющим фактором скорости и степени доставки ДВ к месту действия [5]. Даже если фармакокинетические характеристики препарата, обладающего системным действием, могут быть измерены доступными методами, анализ концентрации ЛП в системном кровотоке может оказаться нерелевантен для доказательства БЭ, поскольку не всегда присутствует корреляция концентрации ДВ в плазме крови с его концентрацией или даже наличием непосредственно в месте действия. Эти аспекты имеют решающее значение для определения того, являются ли ФК-конечные точки релевантными для целей доказательства БЭ и можно ли считать методы, применяемые для исследования системно абсорбируемых ЛП, пригодными также и для препаратов местного действия [3, 6, 7].

До настоящего времени остается много открытых вопросов в отношении исследования БЭ ЛЖК-препаратов, в частности отсутствуют единые рекомендации по регулированию таких исследований.

Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию, проведению и экспертной оценке результатов исследований терапевтической эквивалентности локально действующих в желудочно-кишечном тракте лекарственных препаратов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от места действия препарата используют различные лекарственные формы и пути введения ЛЖК-препаратов. Наиболее часто для введения ЛЖК-препаратов применяется пероральный путь введения, так как он является неинвазивным, легко доступным для пациента из-за простоты реализации и удобства введения препарата [8, 9]. Широкое развитие в настоящее время

¹ Калиновская Е. На позицию действует вещество. *Фармацевтический вестник*. 2021;(16). <https://pharmvestnik.ru/articles/Na-poziciu-deistvuet-veshestvo.html>

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Решение совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении правил проведения исследований БЭ лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁴ CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA; 2010.

получила таргетная доставка ЛЖК-препаратов непосредственно в тонкую или в толстую кишку в виде pH-чувствительных биodeградирующих с пролонгированным высвобождением систем, а также систем, содержащих наночастицы [10]. В прямую кишку могут вводиться ЛЖК-препараты в различных ЛФ: суппозитории, гели, пены, клизмы и др.

Оценка БЭ ЛЖК-препаратов стандартными методами в клинических исследованиях с использованием клинических или фармакодинамических (ФД) конечных точек затруднена, поэтому в последние годы идет поиск альтернативных высокочувствительных (в том числе *in vitro* и *in vivo*) методов проведения исследований. Некоторые из этих методов позволяют напрямую или косвенно сравнить локальные концентрации ДВ в области действия препаратов⁵.

Результаты ФК-исследований локально действующих препаратов могут не коррелировать с терапевтической эффективностью. Если препарат действует локально и абсорбируется в системный кровоток, то в ФК-исследованиях учитывают такой фактор, как ЛФ препарата, и устанавливают зависимость «доза–эффект». Необходимо определить способность ДВ препарата достичь плазмы крови вне зависимости от места локального действия препарата. Всасывание ЛЖК-препаратов происходит по мере попадания препарата в каждый последующий отдел ЖКТ (от полости рта до прямой кишки). Так, ЛП, абсорбированный в тонкой кишке, появится в плазме крови раньше, чем ЛП, абсорбированный в толстой кишке⁶.

В целом можно представить следующие варианты действия ЛЖК-препаратов⁷: отсутствие или минимальное системное действие; наличие системного действия с измеримыми ФК-профилями ЛЖК-препарата (область всасывания препарата в кишечнике может перекрываться или не перекрываться с местом действия в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)).

Еще одной проблемой при исследовании БЭ ЛЖК-препаратов являются сложности определения концентрации препарата в месте действия, поскольку системное действие препарата может не коррелировать напрямую с его локальной концентрацией в ЖКТ. Некоторые ЛЖК-препараты (например, месалазин), проникая через слизистую оболочку кишечника, способны попасть в системный кровоток,

в то время как другие ЛП (например, ванкомицин гидрохлорид) проникают через слизистую в меньшей степени и характеризуются низкой системной биодоступностью [3]. Таким образом, при выборе методов исследования БЭ следует комплексно учитывать механизмы доставки и высвобождения, системную абсорбцию и физико-химические свойства ДВ.

Подтверждение БЭ ЛЖК-препаратов проводят с использованием методов и моделей *in vivo*, корректно отражающих высвобождение и локальную доступность компонентов препарата в области действия. Более того, высвобождение и доступность ДВ в месте действия препаратов — основные факторы, определяющие сходные клинические ответы ЛЖК-препаратов с одинаковым ДВ. В связи с этим, если исследования *in vitro* или ФК-исследования отражают *in vitro* высвобождение и локальную биодоступность в месте действия ЛП, клинические исследования воспроизведенного препарата можно не проводить⁸.

ЭВОЛЮЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ВЫБОРУ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В последние 20 лет рекомендации по исследованию БЭ многократно пересматривались, при этом произошли постепенные изменения в подходах к исследованию: классические клинические исследования были вытеснены экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку предполагаемых различий тестируемого и референтного препаратов *in vivo*.

Первые рекомендации в отношении исследования БЭ ЛП, оказывающих местное действие, были даны Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в 1995 г.⁹ и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2002 г.¹⁰ Данные документы содержали сведения общего характера и рекомендации по демонстрации БЭ путем проведения сравнительных клинических исследований [11].

В 1995 г. ЕМА было выпущено «Руководство по клиническим требованиям для ЛП местного применения и местного действия, содержащих известные компоненты»¹¹. В зависимости от вида ЛП ЕМА рекомендует проведение исследований БЭ при условии, что необходимость их проведения надлежащим образом обоснована и заявление

⁵ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

⁶ Niazi SK, ed. *Handbook of Bioequivalence Testing*. 2nd edition. London—New York: CRC Press; 2015. P. 144—5.

⁷ Wen H, Zang X. The science of therapeutic equivalence. 2016. https://pharm.ucsf.edu/sites/pharm.ucsf.edu/files/cersi/media-browser/OGD_Slides.pdf

⁸ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

⁹ CPMP/EWP/239/95. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

¹⁰ Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — General considerations. CDER; 2002.

¹¹ CPMP/EWP/239/95. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

на одобрение воспроизведенного препарата подкреплено «документацией, включающей результаты ФД-исследований или исследований локальной биодоступности, исследований *in vitro*». В случае отсутствия таких документов необходимо проведение клинических исследований. Данные рекомендации не содержат конкретных указаний и могут быть интерпретированы по-разному в зависимости от исследуемого препарата.

В «Концепции по разработке руководства по демонстрации терапевтической эквивалентности для препаратов местного применения и местного действия в желудочно-кишечном тракте»¹² эксперты ЕМА констатировали, что в исследованиях с использованием клинических или ФД-конечных точек нельзя с достаточной чувствительностью обнаружить или предсказать различия между препаратами локального действия, и подчеркнули необходимость разработки альтернативных методов оценки БЭ *in vivo* и *in vitro*.

В 2010 г. FDA выпустило рекомендации по проведению исследований БЭ нескольких отдельных ЛП¹³, что легло в основу нормативной базы с рекомендациями по конкретным препаратам. Позже было выпущено несколько рекомендаций, касающихся разработки и исследований биоэквивалентных ЛЖК-препаратов в целом¹⁴.

В 2013 г. FDA выпустило итоговое руководство с требованиями к выбору метода и процедуре проведения исследования БЭ локально действующих ЛП, включая ЛЖК-препараты¹⁵. Согласно данным рекомендациям, FDA рекомендует проведение клинических исследований с использованием клинических конечных точек, ФК и ФД-конечных точек.

Раздел «Виды доказательств для измерения биодоступности или установления биоэквивалентности» Кодекса FDA 2016 г.¹⁶ среди методов исследования упоминает ФК и ФД-исследования *in vivo*, клинические исследования с использованием конечных точек, исследования *in vitro* и допускает использование любого другого подхода, корректность применения которого обоснована. В документе уточняется, что для исследования должен быть выбран наиболее точный, чувствительный и воспроизводимый метод с учетом особенностей конкретного ЛП. Тем не менее в качестве основного метода подтверждения БЭ ЛЖК-препаратов эксперты FDA рекомендуют использовать клинические исследования, несмотря на то что, по их мнению, это наименее точный, чувствительный и воспроизводимый

метод определения биодоступности или демонстрации БЭ препаратов [3]. В дальнейшем были достигнуты значительные успехи в исследовательской деятельности по разработке альтернативных подходов к исследованию БЭ [5].

В 2017 г. ЕМА опубликовало проект Руководства по исследованиям БЭ для подтверждения терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов в качестве дополнения к Руководству по клиническим требованиям для препаратов местного применения, местного действия, содержащих известные компоненты¹⁷. Этот проект отражает начало существенного изменения принципов регулирования в этой области и предусматривает возможность подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП местного действия ЛЖК-препаратов с помощью альтернативных моделей взамен сравнительных клинических исследований или использования ФД-конечных точек. Предлагается более конкретный научный и нормативный подход с несколькими дополнительными четкими рекомендациями, основанными на характеристиках лекарственных средств, таких как место и механизм действия, биофармацевтические и фармацевтические свойства, ЛФ и состояние активного ингредиента в ЛФ. Для каждого класса ЛЖК-препаратов ЕМА предлагает определенную стратегию исследований. Стратегии исследований могут строиться на основании полной или частичной совокупности данных: оценки критических характеристик качества ЛП; модели *in vitro*; ФК-данные *in vivo*¹⁸. ЕМА констатирует, что в некоторых случаях методы *in vitro* и *in vivo* характеризуются лучшей чувствительностью в исследованиях подтверждения БЭ, чем исследования с использованием клинических или ФД-конечных точек. В качестве первичной ФК-конечной точки следует выбрать площадь под частью фармакокинетической кривой (от нуля до некоторого времени t , AUC_t).

На территории Российской Федерации на сегодняшний день документы, регламентирующие проведение исследований БЭ ЛЖК-препаратов, не разработаны.

МЕТОДЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

Как было упомянуто ранее, при исследовании БЭ предпочтение должно отдаваться высокочувствительным методам без использования клинических точек. Эксперты FDA в настоящее время в качестве таких методов рассматривают [12]:

¹² EMA/CHMP/423137/2013. Concept paper on the development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence. EMA; 2013.

¹³ Guidance for industry. Bioequivalence recommendations for specific products. FDA; 2010.

¹⁴ Product-specific guidances for generic drug development. FDA; 2017.

¹⁵ Draft guidance for industry. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. FDA; 2013.

¹⁶ Code of federal regulations (CFR). Title 21, volume 5, part 320, section 320.24. FDA; 2016.

¹⁷ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guidelines on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

¹⁸ Там же.

— визуализацию на молекулярном уровне. Методы визуализации помогают определить количество препарата в месте действия, а также могут использоваться для обоснования корректности использования биомаркеров или тестов *in vitro*. Следует отметить, что при исследовании БЭ могут использоваться только методы, при применении которых не происходит модификация референтного препарата. Полезными инструментами оценки *in vivo* дезинтеграции ЛП и распределения его в ЖКТ в случае отсутствия стадии растворения являются гамма-сцинтиграфия и другие методы визуализации. При необходимости соотношения распределения ДВ в ЖКТ и его системной экспозиции можно использовать комбинацию методов визуализации и ФК-оценку;

— исследование биологических проб *in vivo*. В случае, когда определение концентрации ДВ в крови неприемлемо, могут использоваться методики исследования проб, отобранных непосредственно из ткани-мишени;

— оценка ФД-параметров путем измерения уровня биомаркеров, специфичных при местном воздействии ЛП [13–16];

— проведение ФД-исследований с учетом специфики заболевания и препаратов для его лечения;

— изменение дизайна исследований БЭ с клиническими конечными точками. В некоторых ситуациях (существование хорошо известного метода лечения; случаи, когда использование плацебо-контроля неэтично, и др.) могут быть проведены исследования БЭ для подтверждения не меньшей эффективности [17–19];

— определение размера частиц препарата для оценки БЭ суспензии. Из-за сложностей непосредственной оценки размеров частиц ДВ многих ЛП локального действия в форме суспензии необходимо проведение исследования БЭ *in vivo*¹⁹. Препятствием к разработке методов определения размерных характеристик частиц действующего вещества является сложность выявления частиц нужного вида (именно частиц ДВ, а не иных частиц, содержащихся в суспензии). Также необходимо убедиться, что применение методики измерения не приведет к изменению размеров частиц, их агрегации или дезинтеграции.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

Общие требования к проведению исследований.

Для подтверждения терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов проводят клинические исследования с использованием клинических конечных точек, однако допускается использовать и альтерна-

тивные подходы к исследованиям. Следует отметить необходимость оценки достижения места действия, высвобождения и растворения препарата *in vivo*. Испытания или модели *in vitro* должны позволять подтвердить эквивалентность ЛФ²⁰.

Релевантность выбранной модели в отношении терапевтического эффекта и не меньшую чувствительность при обнаружении различий между препаратами по сравнению с клиническими и (или) ФД-данными подтверждают с использованием экспериментальных данных или данных литературы. Чувствительность исследований с использованием ФК-конечных точек или *in vitro* методов при введении разных доз референтного препарата определяют с помощью данных литературы или пилотного исследования.

В целом необходимо придерживаться следующей иерархии данных, требуемых для подтверждения терапевтической эквивалентности²¹:

- оценка критериев характеристики качества ЛП;
- оценка критериев характеристики качества ЛП + *in vitro* модель;
- оценка критериев характеристики качества ЛП + ФК-данные *in vivo*;
- оценка критериев характеристики качества + *in vitro* модель + ФК-данные *in vivo*.

Для оценки системной безопасности ЛП могут потребоваться данные о степени абсорбции ДВ, даже если с помощью ФД-подхода показана терапевтическая эквивалентность. В определенных случаях результаты клинических исследований, основанные на ФК-показателях препарата, могут также указывать на терапевтическую эквивалентность (например, для препаратов, преимущественно абсорбируемых в местах своего действия). В таких случаях следует применять обычные критерии подтверждения БЭ. Необходимо при планировании программы исследований также уделить внимание изучению безопасности препарата.

В идеальном случае в составе воспроизведенных препаратов производителю следует использовать те же вспомогательные вещества в тех же количествах, что и в референтных препаратах. В случае изменения состава вспомогательных веществ могут потребоваться дополнительные сравнительные исследования безопасности фармакотерапии.

Проведение исследования с использованием *in vitro* модели должно быть реализовано с учетом всех особенностей фармакологического действия препарата *in vivo*, существенных для оценки доставки к местам действия, высвобождения и растворения ЛП.

Препараты, действующие локально в ротовой полости и (или) глотке. Локальное действие в полости рта и глотки могут оказывать ЛП в различных ЛФ:

¹⁹ Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action. FDA; 2003.

²⁰ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guidelines on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

²¹ Там же.

растворы, суспензии, эликсиры, порошки, таблетки, пастилки, гели, спреи и т. д.

Если оцениваемый ЛП находится в форме раствора и содержит ДВ в той же концентрации, что и референтный ЛП, исследования, обосновывающие эквивалентную эффективность и безопасность, допускается не проводить. Однако следует учитывать необходимость анализа состава вспомогательных веществ, поскольку вспомогательные вещества могут влиять на время удержания раствора в месте его растворения (например, меняя вкусовую привлекательность, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.), *in vivo* растворимость (например, влияние соразтворителей), или *in vivo* стабильность ДВ. В случае качественных и (или) количественных различий в составе вспомогательных веществ, если отсутствует возможность обоснования таких различий с помощью других данных, необходимо провести исследование терапевтической эквивалентности.

Если оцениваемый ЛП является пероральным раствором, который позиционируется эквивалентным другой пероральной лекарственной форме ЛП с немедленным высвобождением, исследования терапевтической эквивалентности провести необходимо.

Если оцениваемый препарат применяется в иной, нежели раствор, форме (например, твердая ЛФ), в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности можно рассматривать биодоступность в месте действия, основанную на характеристиках фармакокинетической кривой зависимости «концентрация в слюне — время». Исследования локальной биодоступности в данном случае выполняемы, поскольку возможно прямое взятие образцов в месте действия (забор слюны), и являются предпочтительным методом исследования. Выводы делают на основании сравнения показателей максимальной концентрации ДВ в пробе ($C_{\max}$), площади под фармакокинетической кривой AUC и времени достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$), эквивалентность подтверждается в случае, если 90% доверительный интервал отношения геометрических средних для каждого указанного параметра находится в границах 80–125%.

В тех случаях, когда хорошо растворимое ДВ высвобождается из лекарственной формы в виде раствора, а не в виде суспензии, можно *in vivo* оценить местную доступность или количество высвобожденного ДВ при помощи оценки в определенные временные точки количества ДВ, остающегося в ЛФ. В случаях, когда лекарственное средство гомогенно диспергировано в форме дозирования, количество ДВ, остающееся в ЛФ, можно оценить по его массе. Вывод об эквивалентности можно сделать по тем же параметрам, что и при проведении теста на растворение *in vitro*. Сходство профилей растворения необходимо оценивать, основываясь на диапазоне приемлемости, равном $\pm 10\%$, при значении фактора подобия $f_2 \geq 50$.

В тех случаях, когда локальная концентрация в месте действия (например, концентрация в слюне) напрямую не измеряется, необходимо проанализировать состав вспомогательных веществ препарата для подтверждения отсутствия влияния состава вспомогательных веществ на локальное время удержания ЛФ во рту и глотке, *in vivo* растворимость и (или) *in vivo* стабильность ДВ.

Во многих случаях концентрацию ДВ в плазме крови невозможно напрямую использовать в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности, поскольку, как правило, невозможно разделить уровень концентрации, достигаемый в плазме крови при локальной абсорбции в местах действия в верхнем отделе пищеварительного тракта (например, в ротовой полости), и абсорбции ДВ в других отделах ЖКТ (например, кишечнике). Только в случаях, когда можно исключить абсорбцию в других отделах ЖКТ (например, при использовании адсорбента, принимаемого вместе с изучаемым препаратом), концентрацию ДВ в плазме крови можно рассматривать как достигнутую в результате абсорбции в локальном месте действия. При этом необходимо убедиться, что адсорбенты (активированный уголь и др.) способны блокировать абсорбцию из кишечника ДВ до незначимых, по сравнению с системными, концентраций, достигаемых за счет абсорбции из места действия ЛП. Для оценки системной абсорбции требуется дополнительное исследование БЭ без блокады желудочно-кишечной абсорбции.

Следует отметить, что методика сравнительного теста растворения *in vitro* не считается приемлемой для оценки *in vivo* растворения в ротовой полости и (или) глотке.

Препараты, действующие локально в пищеводе или желудке. При изучении БЭ препаратов в виде растворов, действующих локально в пищеводе или желудке, необходимо оценивать количественный и качественный состав вспомогательных веществ, способных влиять на опорожнение желудка (в случае препаратов, действующих в желудке), время удержания ЛП в пищеводе (для препаратов, влияющих на вязкость, поверхностное натяжение и т. д.), абсорбцию ДВ (например, влияющих на pH), его *in vivo* растворимость (например, наличие соразтворителей) или *in vivo* стабильность (например, pH).

В качестве суррогатной методики подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП, не применяющихся в форме растворов, допустимо применение *in vitro* методики, основанной на реакции кислотной нейтрализации. Для подтверждения подобия референтного и испытуемого препаратов может быть использовано несколько *in vitro* методов. Необходимо обосновать выбор метода анализа и определяемые параметры, в особенности клиническую релевантность предлагаемых конечных точек.

Исследования *in vitro* методами следует проводить с помощью оборудования, указанного в фармакопейных статьях и монографиях, либо надлежащим образом валидированного (в случае использования новых методов). *In vitro* подобие ЛП необходимо оценивать в пределах 10% диапазона приемлемости.

В случае значимой степени абсорбции и системной биодоступности ДВ проводят исследование БЭ для оценки безопасности терапии. При исследовании ЛП, действующих локально исключительно в желудке, в качестве суррогатного показателя эквивалентной эффективности нельзя использовать концентрации ДВ в плазме крови, поскольку невозможно обособленно выделить степень абсорбции в кишечнике. ЛП с разным высвобождением и растворением и, как следствие, разным временем контакта со слизистой в месте действия, не превышающим времени удержания ДВ в желудке, могут иметь схожий профиль зависимости «концентрация—время», поскольку опорожнение желудка является скоростью-лимитирующим фактором абсорбции. В связи с этим исследования ФК БЭ в этом случае не могут рассматриваться в качестве валидного метода подтверждения терапевтической эквивалентности.

Примером ЛЖК-препарата, действующего локально в желудке и кишечнике, является орлистат — синтетическое гидрированное производное липостатина, обратимый и селективный ингибитор фермента липазы желудка и поджелудочной железы, применяющийся при лечении ожирения. Орлистат оказывает терапевтическое действие в просвете желудка и тонкой кишки за счет образования ковалентной связи с активным участком остатка серина липазы желудка и поджелудочной железы²². Таким образом, пищевой жир в виде триглицеридов не может быть гидролизован липазами до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов, в результате чего происходит выведение неадсорбированного жира через кишечник. В Российской Федерации орлистат в капсулах 120 мг отпускается как рецептурный препарат, орлистат в капсулах 60 мг — без рецепта. Системная концентрация орлистата, достигаемая при приеме препарата в дозе 60 мг, минимальна (<2%), ~97% от общего количества препарата выводится через кишечник. Таким образом, концентрация орлистата в плазме крови оказывается недостаточной для проведения ФК-анализа (ниже 10 нг/мл). Прием орлистата в дозе 120 мг 3 раза/сут также не вызывает значительного системного ингибирования липазы [20].

Для установления БЭ воспроизведенного орлистата в сравнении с референтным препаратом экспертами FDA рекомендовано использование методики «шкала—доза». Для определения, какая доза эталонного препарата (капсула орлистата 60 мг 3 раза/сут) вызовет такой же ответ, который наблюдается

при приеме воспроизведенного препарата, используется кривая «доза—ответ». Оценка БЭ рассчитывается как относительная биодоступность (отношение гипотетической дозы эталонного ЛП к применяемой дозе воспроизведенного препарата) [3].

Препараты, действующие локально в кишечнике. При доказывании БЭ ЛЖК-препаратов в форме растворов необходимо оценить качественный и количественный состав вспомогательных веществ в ЛФ, особенно при исследовании ДВ, влияющих на транзит пищи через кишечник (сорбитол, маннитол и др.), абсорбцию ДВ (поверхностно-активные вещества или вспомогательные вещества, способные повлиять на белки-переносчики), *in vivo* растворимость (наличие сорастворителей) и стабильность.

Если наблюдается системная биодоступность ДВ, для сравнения эффективности и безопасности испытуемого и референтного препаратов допускается проводить исследования, основанные на оценке системной экспозиции.

В случае препаратов, не являющихся растворами, действие которых основано на связывании субстратов кишечного секрета по всей длине кишечника (например, колестирамин, колестипол, кальция ацетат, сефаламер), приемлемыми считаются *in vitro* исследования, основанные на оценке связывающей способности ЛП (например, *in vitro* исследования равновесного и динамического связывания) при условии, что различие по вспомогательным веществам не критично, а профили распадаемости и растворения ЛФ в физиологическом диапазоне pH подобны. Подтверждением терапевтической эквивалентности препаратов, оказывающих объемное действие в кишечнике, считается подобие, определенное путем *in vitro* испытаний (например, оценка набухания, вязкости). При *in vitro* испытаниях необходимо оценивать результаты в пределах 10% диапазона приемлемости.

В случае исследований ЛП с немедленным высвобождением, содержащих хорошо растворимое ДВ, возможно применение процедуры биоэвивера, основанной на биофармацевтической системе классификации (БКС). При исследовании лекарственных средств, не имеющих системной биодоступности (например, относящихся к III классу по БКС), достаточно продемонстрировать умеренную и эквивалентную скорость высвобождения ДВ из ЛП.

Если условия, предъявляемые к процедуре биоэвивера, основанной на БКС²³, не выполняются и имеется системная биодоступность ДВ, в качестве суррогатного показателя эквивалентности по эффективности и безопасности препарата допускается использовать результаты исследования, основанного на оценке концентраций ДВ в плазме крови, определенных обычно в состоянии после еды и натощак, поскольку место действия ЛП одновременно является и местом абсорбции веществ, оказывающих эффект

²²Xenical® (orlistat) capsule. Roche Laboratories Inc., Basel. FDA approved label.

в слизистой ЖКТ. В случае лекарственных средств, действующих в просвете кишечника или на поверхности слизистой, результаты исследования, основанные на оценке концентраций ДВ в плазме крови, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности, если абсорбция характеризуется пределом насыщения (что должно быть подтверждено, например, результатами исследований ФК (абсорбции) пропорциональных доз). Если скорость и степень абсорбции вещества сопоставимы, то можно ожидать сопоставимого распределения ДВ в разных отделах кишечника. Поскольку ЛЖК-препараты, как правило, характеризуются низкой проникающей способностью, остаются в просвете кишечника длительное время и взаимодействуют с пищей во время транзита по кишечнику, требуется проведение исследований БЭ как натощак, так и после еды даже в случае исследования ЛП, прием которых рекомендован только натощак.

Результаты исследования БЭ, основанные на оценке концентраций в плазме крови, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности по эффективности и безопасности ЛП с модифицированным высвобождением, содержащих абсорбирующееся и проявляющее системную биодоступность ДВ, если системная абсорбция сравниваемых ЛП происходит в одних и тех же отделах кишечника и кинетика абсорбции ЛП эквивалентна.

Отличить абсорбцию, обусловленную ранним высвобождением ДВ, от абсорбции вследствие высвобождения ДВ в местах его действия можно по оценке частичных AUC_t в случаях, если:

- абсорбция ДВ в терапевтических дозах характеризуется порогом насыщения;
- изучаемый и референтный ЛП имеют одну и ту же ЛФ;
- изучаемый и референтный ЛП имеют схожие профили растворения *in vitro* не только в среде, используемой для контроля качества ЛП и буферных средах при pH 1,2, 4,5 и 6,8, но также при имитации внутрикишечных условий (pH, ионная сила, состав физиологического буферного раствора, механические условия и время удержания в ЖКТ человека); условия могут имитировать как состояние ЖКТ среднестатистического индивидуума, так и специфические состояния путем подбора pH среды и времени пассажа содержимого (с непрерывным и прерывистым пассажем через тонкую кишку);
- экспозиции ДВ и соответствующие им участки абсорбции хорошо охарактеризованы.

В случае соблюдения вышеуказанных условий БЭ подтверждают в исследованиях с приемом однократной дозы как в состоянии натощак, так и после

еды, а также, в случае препаратов с пролонгированным высвобождением с существенной кумуляцией, в исследовании с приемом нескольких доз. В качестве первичной ФК-конечной точки во всех исследованиях с приемом однократной дозы необходимо использовать частичные AUC_t (ранняя и поздняя частичные, например, $AUC_{0-\max}$ и $AUC_{\max-t}$, рассчитанные с помощью заранее установленных и хорошо обоснованных точек отсечения), даже в случае существенной кумуляции ДВ, при которой требуется проведение исследования с приемом нескольких доз. В некоторых случаях может потребоваться информация о содержании ЛП в фекалиях.

Продемонстрировать применение методик изучения БЭ препарата, действующего локально в кишечнике, можно на примере месалазина, оказывающего местное противовоспалительное действие на эпителиальные клетки толстой кишки. Месалазин уменьшает воспаление, блокируя циклооксигеназу и подавляя выработку простагландинов в толстой кишке, применяется перорально, быстро и полностью всасывается из верхних отделов ЖКТ, но плохо всасывается из толстой кишки²⁴ [21].

Чтобы предотвратить всасывание препарата в проксимальном отделе тонкого кишечника и позволить месалазину достигнуть воспаленного участка тонкого кишечника и (или) толстой кишки и проникнуть в ее стенку, были разработаны различные системы доставки препарата [22]:

- пролекарства (активные фармацевтические ингредиенты в составе пероральных ЛФ), например сульфосалазин, натрия олсалазин, динатрия бальсалазид. Месалазин связывается с носителем через азосвязь, образуя крупную неабсорбирующуюся молекулу, расщепление которой бактериальной азоредуктазой в толстой кишке способствует высвобождению эквивалентного количества активного основания месалазина;
- ЛФ с отсроченным высвобождением для перорального применения (таблетки и капсулы, покрытые pH-зависимой оболочкой);
- ЛФ с замедленным высвобождением для перорального применения (препараты со вспомогательными веществами, обеспечивающими контролируемое высвобождение месалазина во всех отделах ЖКТ с отсрочкой начала высвобождения).

Профили высвобождения месалазина, профиль безопасности и доступности месалазина в области слизистой оболочки толстой кишки различны для препаратов, содержащих месалазин, поскольку различны состав и время прохождения по ЖКТ таких препаратов. ФК-профили препаратов отличаются друг от друга по времени задержки поглощения (T_{lag}) и времени наступления $C_{\max}$ ($T_{\max}$), но при этом

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследования биоэквивалентности лекарственного препарата в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 4. Требования к биоэкви-веру, основанному на биофармацевтической системе классификации.

²⁴ FDA (2011a) FDA approved label: Asacol® (mesalamine). DR tablet. Warner Chilcott (US) LLC, Rockaway, NJ.

наблюдается частичное совпадение AUC и $C_{\max}$ [22]. Поскольку месалазин имеет короткий период полувыведения [23], системное воздействие месалазина предположительно связано с его абсорбцией после того, как ДВ высвобождается из ЛФ в месте действия препарата.

В научной литературе сообщается о различных профилях растворения разных препаратов месалазина в модельной среде желудочного сока и фосфатном буфере с pH 6,8, 7,2 и 7,8 [24]. Таким образом, исследование растворения *in vitro* является достаточно чувствительным методом для выявления различий в составе ЛП. Сравнение профилей растворения проводят в условиях, моделирующих ЖКТ, при этом оценивают влияние pH и времени прохождения ЛФ по ЖКТ на высвобождение лекарственного препарата и оценивают БЭ для препаратов с различными механизмами высвобождения.

В 2005 г. FDA рекомендовало оценивать БЭ пролекарств месалазина (бальсалзид, олсалазин и сульфасалазин) посредством исследования ФК *in vivo* и исследования теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*. Позже FDA внедрило подход проведения исследований БЭ путем сравнения с референтными ФК-параметрами для ЛП с высокой вариабельностью. В этом случае допускается использовать вариабельность референтного препарата, чтобы установить ограничения на критерии приемлемости различий в параметрах между референтными и воспроизведенными ЛП (цит. по [25]). Данный подход может быть применим при исследовании БЭ препаратов месалазина.

Для подтверждения терапевтической эквивалентности препаратов месалазина оценивают сходство ФК-профилей препаратов по частичной AUC . Более того, анализ частичной AUC позволяет выявить различия в высвобождении ЛП в толстой кишке. Наилучшим способом проведения исследования БЭ препаратов месалазина в форме с модифицированным высвобождением считаются ФК-исследования с использованием частичной AUC как натощак, так и после еды, и сравнение эквивалентного профиля растворения в различных средах с использованием коэффициента подобия f_2 .

Поскольку месалазин высвобождается из препаратов с замедленным высвобождением как в тонкой, так и в толстой кишке, его концентрация в плазме крови отражает общую абсорбцию препарата, а не только абсорбцию в месте действия. Для оценки сходства ФК-профилей ЛП в дополнение к AUC и $C_{\max}$ FDA рекомендует использовать параметр $AUC_{8-48}^{\max}$ отражающий всасывание препарата в толстой кишке (цит. по [3]).

В случае препаратов месалазина с замедленным высвобождением следует использовать многоступенчатый тест на растворение в средах с pH, соответствующим pH среды на каждом участке ЖКТ, в том числе

pH желудка (0,1 М HCl), верхних отделов ЖКТ (pH 5–7) и нижних отделов ЖКТ (pH 6–8), где месалазин начинает высвобождаться. Профили растворения исследуемых и референтных ЛП в нескольких средах следует сравнивать с использованием коэффициента подобия f_2 . Эквивалентные результаты исследования кинетики растворения *in vitro* служат суррогатным доказательством эквивалентного высвобождения препарата *in vivo* в ЖКТ и дополняют результаты БЭ исследования *in vivo* с ФК-конечными точками. Поскольку вследствие особенностей анатомического строения ЖКТ некоторые различия между исследуемым и референтным ЛП могут быть замаскированы, недостаточно полагаться исключительно на результаты ФК-исследования *in vivo* или только на результаты исследования кинетики растворения. Только сходство ФК-профилей и сравнение сходства профилей растворения *in vitro* обеспечивают надежное доказательство одинаковой локальной доставки месалазина в ЖКТ.

Препараты, действующие локально в прямой кишке. При исследовании ЛП в форме растворов необходимо обращать внимание на количественный и качественный состав вспомогательных веществ, способных влиять на переносимость ЛП, локальное время удержания, *in vivo* растворимость и *in vivo* стабильность ДВ.

Если оцениваемый ЛП не является раствором (например, представляет собой твердую ЛФ), то в качестве суррогатного подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП можно рассматривать подтверждение эквивалентного высвобождения ДВ и его доступности в месте действия.

В тех случаях, когда присутствует системная биодоступность ДВ, для оценки безопасности фармакотерапии требуется проведение ФК-исследования БЭ. В подобных случаях в целях суррогатного подтверждения эквивалентности ЛП допустимо определять концентрацию ДВ в плазме крови. В этом случае концентрации ДВ в плазме крови отражают его высвобождение и доступность вблизи места действия. Может также потребоваться сравнение концентраций ЛП в фекалиях.

В исследованиях необходимо учитывать состав вспомогательных веществ, поскольку они могут влиять на переносимость ЛП, системную абсорбцию ДВ, локальное время удержания, *in vivo* растворимость или *in vivo* стабильность. Если различия в составе вспомогательных веществ нельзя полноценно обосновать имеющейся информацией, необходимо провести исследование БЭ.

В качестве примера ЛЖК-препаратов с различной системной абсорбцией, действующих в прямой кишке, можно привести месалазин для ректального применения:

— ректальная клизма с наконечником-аппликатором, содержащая суспензию из 4 г месалазина

во флаконе объемом 60 мл. Месалазин, вводимый в виде клизмы, плохо всасывается из толстой кишки (примерно 10–30% введенной дозы). Степень абсорбции зависит от времени удержания ЛП в кишечнике и является индивидуальной для каждого пациента²⁵;

— ректальные суппозитории, содержащие 1 г месалазина в суппозиторной основе из твердого жира. Системная абсорбция введенного месалазина в виде ректальных суппозиториях низкая (около 12%), но поддается измерению [26].

В настоящее время FDA для демонстрации БЭ препаратов месалазина рекомендует проведение ФК-исследование *in vivo* натошак и определение физико-химических характеристик ЛФ *in vitro*²⁶.

ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В СЛУЧАЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В тех случаях, когда референтный препарат имеет линейку дозировок, и БЭ в отношении части доз установлена с помощью *in vivo* исследований (например, ФК-исследований, т. е. имеются данные фармацевтического качества и *in vivo* ФК-данные), БЭ необходимо подтвердить для наиболее критичной с точки зрения эффективности и безопасности дозировки. Дополнительные дозировки могут быть освобождены от подтверждения эквивалентности путем проведения процедуры *in vivo* («биоэвивер дополнительных дозировок»), если выполняются определенные условия.

В тех случаях, когда референтный препарат имеет линейку дозировок и БЭ в отношении части дозировок показана только с помощью данных анализа качественного и количественного состава ЛП (например, сравнение состава вспомогательных веществ) или только фармацевтического качества ЛП и *in vitro* данных (например, сравнительные профили растворения при применении процедуры биоэвивера в случае препарата, содержащего ДВ III класса по классификации БКС, необходимо подтвердить БЭ каждой отдельной дозировки испытуемого ЛП соответствующей дозировке референтного ЛП вместо применения «процедуры биоэвивера для дополнительных дозировок», т. е. проведение сравнения разных дозировок испытуемого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования для доказательства терапевтической БЭ ЛЖК-препаратов необходимо планировать с учетом современных подходов к выбору методик проведения исследования, особенностей заболевания, для лечения которого применяют ЛП, а также с учетом существующих научных рекомендаций и регуляторных требований к проведению исследований. Для изучения терапевтической эк-

вивалентности ЛЖК-препаратов с немедленным или модифицированным высвобождением предпочтительными являются исследования эквивалентности *in vitro* и ФК-исследования. При выборе метода и объема исследований необходимо учитывать все свойства препарата, которые могут оказать влияние на *in vitro* высвобождение ДВ и его локальную доступность.

Анализ рекомендаций по планированию, проведению и оценке исследований БЭ ЛЖК-препаратов указывает на отсутствие нормативных документов, содержащих единые методологические подходы к планированию, проведению и оценке результатов исследований БЭ ЛЖК-препаратов, в том числе и в ЕАЭС. Предпосылкой для создания единых рекомендаций по планированию и выбору методик проведения исследований БЭ препаратов, действующих локально в ЖКТ, могут послужить результаты настоящей работы и нормативные документы стран с высокими критериями регулирования фармацевтического сектора.

Результаты проведенной работы позволяют сделать выводы о вытеснении клинических исследований при выборе метода исследования БЭ экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку различий тестируемого ЛЖК-препарата и референтного препарата *in vitro* с применением индивидуального подхода с учетом механизма действия, ЛФ и местом действия.

Представленные в работе подходы отражают общие принципы планирования и проведения исследований терапевтической эквивалентности, представленные в региональных руководствах. Результаты настоящей работы могут быть востребованы как экспертами, оценивающими клинические исследования, так и разработчиками ЛП.

Вклад авторов. *Е. В. Горбунова* — вклад в концепцию работы, интерпретация результатов; *Д. В. Горячев* — разработка концепции, критический пересмотр текста, утверждение варианта для публикации; *Т. Е. Горская* — сбор данных, написание, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. Н. Богданов* — сбор, анализ и обобщение данных, редактирование текста. **Authors' contributions.** *Ekaterina V. Gorbunova*—assistance in elaboration of the concept and design of the study, interpretation of the obtained results; *Dmitry V. Goryachev*—elaboration of the study concept, revision of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Tatiana E. Gorskaya*—compilation of data, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Aleksandr N. Bogdanov*—collection, analysis, and systematisation of data; editing of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project

²⁵ FDA (2008f) FDA approved label: Rowasa® (mesalamine) enema. Alaven Pharmaceutical LLC, Marietta, GA.

²⁶ FDA (2013d) Draft guidance on Canasa.

No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные ав-

торы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vetchy D, Frybortova K, Rabiskova M, Daneckova H. Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. *Cas Lek Cesk*. 2007;146(5):431–3. PMID: 175549632
- Горячев ДВ, Уварова НЕ. Обоснование возможности проведения исследований терапевтической эквивалентности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):79–84. [Goryachev DV, Uvarova NE. Substantiation of the possibility of conducting therapeutic equivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2019;9(2):79–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84>
- Jiang X, Yang Y, Stier E. Bioequivalence for drug products acting locally within gastrointestinal tract. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 297–334.
- Yu A, Sun D, Li BV, Yu LX. Bioequivalence history. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 1–27.
- Zhang X, Zheng N, Lionberger RA, Yu LX. Innovative approaches for demonstration of bioequivalence: the US FDA perspective. *Ther Deliv*. 2013;4(6):725–40. <https://doi.org/10.4155/tde.13.41>
- Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams WA, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001;18(12):1645–50. <https://doi.org/10.1023/a:1013319408893>
- Zou P, Yu LX. Pharmacodynamic endpoint bioequivalence studies. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 217–41.
- Shreya AB, Raut SY, Managuli RS, Udupa N, Mutalik S. Active targeting of drugs and bioactive molecules via oral administration by ligand-conjugated lipidic nanocarriers: recent advances. *AAPS Pharm SciTech*. 2018;20(1):15. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1262-2>
- Homayun B, Lin X, Choi HJ. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030129>
- Hua S. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract — influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol*. 2020;11:524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>
- Sferrazza G, Siviero PD, Nicotera G, Turella P, Serafino A, Blandizzi C, Pierimarchi P. Regulatory framework on bioequivalence criteria for locally acting gastrointestinal drugs: the case for oral modified release mesalamine formulations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(9):1007–19. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1348227>
- Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. *AAPS J*. 2008;10(1):103–9. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9010-2>
- Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med*. 2000;108(4):269–75. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00435-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00435-0)
- Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*. 2001; 119(5):1322–8. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1322>
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):191–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200402-011ms>
- Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99(7):816–24. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.12.008>
- Steinijans VW, Neuhauser M, Bretz F. Equivalence concepts in clinical trials. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2000;25(1):38–40. <https://doi.org/10.1007/bf03190056>
- Laster LL, Johnson MF. Non-inferiority trials: the 'at least as good as' criterion. *Stat Med*. 2003;22(2):187–200. <https://doi.org/10.1002/sim.1137>
- Zhang Z. Non-inferiority testing with a variable margin. *Biom J*. 2006;48(6):948–65. <https://doi.org/10.1002/bimj.200610271>
- Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(11):1103–8. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04034.x>
- Schröder H, Campbell DE. Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(4):539–51. <https://doi.org/10.1002/cpt.1972134539>
- Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery system: do they really make much difference? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57(2):281–302. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.08.008>
- Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-aminosalicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196–200. <https://doi.org/10.1136/gut.28.2.196>
- Rudolph MW, Klein S, Beckert TE, Petereit H, Dressman JB. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001;51(3):183–90. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(01\)00134-5](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(01)00134-5)
- Sandborn WJ. Rational selection of oral 5-aminosalicylate formulations and prodrugs for the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):2939–41. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07092.x>
- Aumais G, Lefebvre M, Tremblay C, Bitton A, Martin F, Giard A, et al. Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalamine after single and multiple administrations of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):93–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01409.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горбунова Екатерина Владимировна. Ekaterina V. Gorbunova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-9781>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Горская Татьяна Евгеньевна. Tatiana E. Gorskaya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

Богданов Александр Николаевич, д-р мед. наук. Aleksandr N. Bogdanov, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8930-4689>

Статья поступила 20.08.2021

После доработки 16.11.2021

Принята к печати 13.12.2021

Article was received 20 August 2021

Revised 16 November 2021

Accepted for publication 13 December 2021

Особенности дозирования антибиотиков при хронической болезни почек

Н. Д. Бунятян¹, В. И. Петров², О. В. Шаталова^{2,*}, А. В. Пономарева²,
А. Ю. Рязанова², В. С. Горбатенко², А. С. Герасименко², Е. А. Сокова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

Резюме. Инфекционный процесс является важной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с хронической болезнью почек. При назначении антибактериальных препаратов необходимо учитывать фармакокинетические параметры препарата и индивидуальные особенности пациента. Обязательным условием достижения положительных результатов лечения при минимизации побочных эффектов является корректное дозирование антибиотиков. Цель работы — анализ данных литературы о факторах, влияющих на дозирование антибактериальных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек. Поскольку большинство антибактериальных препаратов элиминируется почками, при снижении скорости клубочковой фильтрации или функции почек необходимо корректировать дозу, чтобы предотвратить кумуляцию препарата и уменьшить риск развития побочных эффектов. Дозирование антибактериальных препаратов у таких пациентов должно сопровождаться оценкой функции почек и быть сбалансировано с необходимостью обеспечения эффективного и безопасного лечения, а также предотвращения бактериальной резистентности. В обзоре приведены данные о дозировании конкретных групп антибиотиков (бета-лактамов, аминогликозидов, фторхинолонов) при различных показателях клиренса креатинина. При внепочечном пути выведения лекарственного препарата из организма коррекция дозы при хронической болезни почек, как правило, не требуется.

Ключевые слова: антибактериальные лекарственные средства; бета-лактамы; аминогликозиды; фторхинолоны; хроническая болезнь почек; безопасность; дозирование антибиотиков; клиренс креатинина; СКФ; скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Бунятян НД, Петров ВИ, Шаталова ОВ, Пономарева АВ, Рязанова АЮ, Горбатенко ВС, Герасименко АС, Сокова ЕА. Особенности дозирования антибиотиков при хронической болезни почек. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):239–245. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-239-245>

* Контактное лицо: Шаталова Ольга Викторовна; shov_med@mail.ru

Antibiotic Dosing in Chronic Kidney Disease

N. D. Bunyatyan¹, V. I. Petrov², O. V. Shatalova^{2,*}, A. V. Ponomareva²,
A. Yu. Ryazanova², V. S. Gorbatenko², A. S. Gerasimenko², E. A. Sokova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

Abstract. Infectious process is an important cause of morbidity and mortality among patients with chronic kidney disease. Prescription of antibacterial drugs should take into account the pharmacokinetic parameters of the medicine and the individual characteristics of the patient. Adequate antibiotic dosing is crucial for positive treatment outcome and minimisation of side effects. The aim of the study was to analyse scientific literature on factors affecting the dosing of antibacterials in patients with chronic kidney disease. Since most antibacterial medicines are eliminated by the kidneys, a decrease in glomerular filtration rate or kidney function should be followed by the dose adjustment in order to prevent the medicine accumulation and reduce the risk of side effects. Antibiotic dosing in such patients should be accompanied by kidney function assessment and be adjusted to ensure effective and safe treatment, as well as prevention of bacterial resistance. The review provides data on the dosing of some antibiotic groups (beta-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones) at different creatinine clearance rates. Extrarenal excretion of medicines does not usually require the dose adjustment in patients with chronic kidney disease.

Key words: antibacterial medicines; beta-lactams; aminoglycosides; fluoroquinolones; chronic kidney disease; safety; antibiotic dosing; creatinine clearance; GFR; glomerular filtration rate

For citation: Bunyatyan ND, Petrov VI, Shatalova OV, Ponomareva AV, Ryazanova AYU, Gorbatenko VS, Gerasimenko AS, Sokova EA. Antibiotic dosing in chronic kidney disease. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):239–245. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-239-245>

* Corresponding author: Olga V. Shatalova; shov_med@mail.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это персистирующее в течение трех месяцев или более вследствие действия различных этиологических факторов поражение почек, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к почечной дисфункции¹. Распространенность ХБП в общей популяции составляет примерно 13,4% [1].

Основной критерий ХБП — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью более трех месяцев² [2, 3]. В качестве других критериев постановки диагноза ХБП применяют следующие маркеры повреждения почек (≥ 1): альбуминурия (суточная экскреция альбумина ≥ 30 мг/сут; альбумин-креатининовое соотношение ≥ 30 мг/г или ≥ 3 мг/ммоль); стойкие изменения в осадке мочи (эритроцитурия (гематурия), цилиндринурия, лейкоцитурия (пиурия)); изменения электролитного состава крови и мочи (изменение сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушение кислотно-щелочного равновесия); изменения почек по данным лучевых методов исследования (аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменения размеров почек); патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии (признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры нефросклероза, указывающие на хронизацию процесса); структурные изменения почки, выявленные методами лучевой диагностики, трансплантированная почка³.

Частота назначения антибактериальных препаратов пациентам с ХБП достаточно высока [4, 5]. У таких пациентов могут быть нарушения в связывании белков, объеме распределения, почечном и внепочечном клиренсе, что требует корректировки дозы антибиотиков для предотвращения развития нефротоксичности. Коррекция дозы также необходима для предотвращения кумуляции препарата, поскольку большинство антибактериальных препаратов элиминируются почками. Коррекция должна проводиться с учетом обеспечения безопасности и сохранения эффективности препарата, в том числе предотвращения бактериальной резистентности. Дозирование лекарственных средств у пациентов с ХБП осложняется необходимостью

проведения оценки функции почек и определения влияния заместительной почечной терапии на клиренс антибиотиков.

Цель работы — анализ данных литературы о факторах, влияющих на дозирование антибактериальных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Оценка функции почек имеет важное клиническое значение для безопасного применения антибактериальных препаратов при ХБП. Основная функция почек — клубочковая фильтрация, которую можно оценить по клиренсу креатинина (ClCr). В настоящее время разработаны калькуляторы, с помощью которых можно рассчитать клиренс креатинина у взрослых пациентов.

Наиболее доступным является расчет по формулам Кокрофта—Голта [6]. Для расчета клиренса креатинина используется показатель уровня креатинина в сыворотке крови, определение которого доступно в любой лаборатории.

Для мужчин:

$$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

Для женщин:

$$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует при проведении исследований оценивать функцию почек с использованием формулы Кокрофта—Голта⁴ [7]. Эта формула используется в клинической практике в течение многих лет и часто применяется для мониторинга функции почек при назначении противоопухолевых препаратов и между циклами химиотерапии [8, 9]. В настоящее время наблюдается тенденция к применению расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что зафиксировано в рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA)⁵. Однако оценка ClCr остается в арсенале клиницистов, в том числе и для подбора дозы ряда антибиотиков.

СКФ рассчитывается по методике Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁶:

¹ Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов; 2021. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

² Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22–206.

³ Там же.

⁴ Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Guidance for industry. FDA; 2010.

⁵ EMA/CHMP/83874/2014. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA; 2015.

⁶ Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22–206.

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 175 × креатинин сыворотки (мкмоль/л) – 1,154 × возраст (лет) – 0,203 × (0,742 для женщин) × (1,212 для афроамериканцев).

Формула MDRD была введена в 1999 г. и использовалась со стандартизированными значениями уровня креатинина сыворотки. Методика оценки СКФ по формуле MDRD удобна для скрининговых исследований, однако имеет ряд недостатков. При истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² результаты расчетов занижаются. Также было показано, что формула MDRD некорректно отражает показатель СКФ у представителей монголоидной расы и ряда этносов [10], что актуально для многонационального населения России.

В 2009 г. был разработан универсальный и более точный метод расчета СКФ — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [2, 3, 11]. Результаты оценки СКФ по формуле CKD-EPI аналогичны получаемым по формуле MDRD при низких значениях СКФ, но более точны при высоких значениях СКФ.

По данным исследования [12] значение показателя СКФ у пациентов с ХБП, определенное по формулам Кокрофта–Голта и MDRD, отличалось (52,3–73,1 мл/мин), что приводило к различиям в дозировании антибактериальных препаратов цефепим, левофлоксацин, меропенем и пиперацillin+тазобактам (дозировки могли различаться в пределах 22,8–36,3%).

Наиболее точным методом оценки СКФ остается прямой метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, например радиофармацевтических препаратов [⁵¹Cr]-EDTA (EDTA — этилендиаминтетрауксусная кислота), [^{99m}Tc]-DTPA (DTPA — диэтиленetriаминпентауксусная кислота). Данный метод позволяет отдельно оценить функцию каждой почки, что имеет большое значение при односторонних поражениях⁷.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП АНТИБИОТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

β-лактамы антибиотиков. У пациентов с ХБП увеличивается период полувыведения β-лактамов антибактериальных препаратов и, следовательно, период, в течение которого концентрация в крови остается выше минимальной подавляющей концентрации. Таким образом, ускоряется достижение фармакодинамических целей. При терапии β-лактамами антибактериальными препаратами было предложено использовать нагрузочную дозу с последующей длительной или непрерывной инфузией β-лактамов (например, для препаратов пиперацillin+тазобактам, цефтазидим, цефепим, меропенем и дорипенем) [13–20]. Режим дозирования β-лактамов антибиотиков при ХБП приведен в таблице 1.

Аминогликозиды. Примерами стратегии дозирования антибиотиков, направленной на оптимизацию

Таблица 1. Режим дозирования β-лактамов антибиотиков при хронической болезни почек⁸

Table 1. β-lactam antibiotic dosing in chronic kidney disease⁸

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, mL/min	Режим дозирования у взрослых (доля от стандартной дозы) Dosage regimens in adults (percentage of the standard dose)
Амоксициллин Amoxicillin	>50	100% каждые 8 ч 100% every 8 h
	10–50	100% каждые 8–12 ч 100% every 8–12 h
	>10	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
Амоксициллин+клавулановая кислота Amoxicillin+clavulanic acid	>50	100% каждые 8 ч 100% every 8 h
	10–50	100% каждые 8–12 ч 100% every 8–12 h
	>10	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
Цефуроксим Cefuroxime	>50	100% каждые 8 ч 100% every 8 h
	10–50	50–100% каждые 12 ч 50–100% every 12 h
	>10	50% каждые 24 ч 50% every 24 h

⁷ Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции. Национальные рекомендации. Российское кардиологическое общество; 2014.

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, mL/min	Режим дозирования у взрослых (доля от стандартной дозы) Dosage regimens in adults (percentage of the standard dose)
Цефотаксим Cefotaxime	>50	100% каждые 6 ч 100% every 6 h
	10–50	100% каждые 8–12 ч 100% every 8–12 h
	>10	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
Цефтриаксон Ceftriaxone	>50	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
	10–50	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
	>10	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
Цефтазидим Ceftazidime	>50	100% каждые 8–12 ч 100% every 8–12 h
	10–50	50–75% каждые 12–24 ч 50–75% every 12–24 h
	>10	25–50% каждые 24–48 ч 25–50% every 24–48 h
Цефоперазон+сульбактам Cefoperazone+sulbactam	>50	100% каждые 12 ч 100% every 12 h
	10–50	50% каждые 12 ч 50% every 12 h
	>10	25–50% каждые 12 ч 25–50% every 12 h
Цефепим Cefepime	>50	100% каждые 12 ч 100% every 12 h
	10–50	100% каждые 16–24 ч 100% every 16–24 h
	>10	100% каждые 24–48 ч 100% every 24–48 h
Имипенем+циластатин Imipenem+cilastatin	>50	100% каждые 6 ч 100% every 6 h
	10–50	50% каждые 8–12 ч 50% every 8–12 h
	>10	25–50% каждые 12 ч 25–50% every 12 h
Меропенем Meropenem	>50	100% каждые 6 ч 100% every 6 h
	10–50	50% каждые 12 ч 50% every 12 h
	>10	50% каждые 24 ч 50% every 24 h
Эртапенем Ertapenem	>50	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
	10–50	50–100% каждые 24 ч 50–100% every 24 h
	>10	50% каждые 24 ч 50% every 24 h

фармакодинамики препаратов, может являться применение аминогликозидов в высоких дозах с удлиненным интервалом между приемами (однократное введение всей суточной дозы) и длительные инфузии антибиотиков.

При применении аминогликозидов в высоких дозах с удлиненным интервалом регистрируются максимальные концентрации препаратов в крови, что способствует оптимальной бактерицидной активности, снижению селекции резистентных

Таблица 2. Режим дозирования аминогликозидов при хронической болезни почек⁹

Table 2. Aminoglycoside dosing in chronic kidney disease⁹

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, mL/min	Режим дозирования у взрослых (доля от стандартной дозы) Dosage regimens in adults (percentage of the standard dose)
Амикацин Amikacin	>50	Нагрузочная доза, затем 50–90% нагрузочной дозы каждые 12–24 ч Loading dose followed by 50–90% of the loading dose every 12–24 h
	10–50	Нагрузочная доза, затем 10–50% нагрузочной дозы каждые 24–72 ч Loading dose followed by 10–50% of the loading dose every 24–72 h
	>10	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72–96 ч Loading dose followed by 10% of the loading dose every 72–96 h
Гентамицин Gentamicin	>50	Нагрузочная доза, затем 80–90% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч Loading dose followed by 80–90% of the loading dose every 8–12 h
	10–50	Нагрузочная доза, затем 35–80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60–90% каждые 24 ч Loading dose followed by 35–80% of the loading dose every 12 h, or 60–90% every 24 h
	>10	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% каждые 24 ч Loading dose followed by 10–35% of the loading dose every 12 h, or 20–60% every 24 h

Таблица 3. Режим дозирования фторхинолонов при хронической болезни почек¹⁰

Table 3. Fluoroquinolone dosing in chronic kidney disease¹⁰

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, mL/min	Режим дозирования у взрослых (доля от стандартной дозы) Dosage regimens in adults (percentage of the standard dose)
Левифлоксацин Levofloxacin	>50	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
	10–50	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч Loading dose followed by 50% every 24 h
	>10	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч Loading dose followed by 25% every 24 h
Моксифлоксацин Moxifloxacin	При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется In the case of renal impairment, the dose adjustment is not required	
Офлоксацин Ofloxacin	>50	100% каждые 12 ч 100% every 12 h
	10–50	100% каждые 24 ч 100% every 24 h
	>10	50% каждые 24 ч 50% every 24 h
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	>50	100% каждые 12 ч 100% every 12 h
	10–50	50–100% каждые 12–18 ч 50–100% every 12–18 h
	>10	50% каждые 18–24 ч 50% every 18–24 h

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

¹⁰ Там же.

бактерий и длительному постантибиотическому эффекту. Увеличение интервала между введением позволяет снизить общую дозу препарата, снижая риск развития нежелательных реакций при применении аминогликозидов. Исследования показали, что высокодозное дозирование аминогликозидов с удлинённым интервалом между приемами столь же эффективно, как и обычное многократное ежедневное дозирование [21].

Один из видов побочного действия аминогликозидов — нефротоксичность. В том случае, если наблюдается снижение ClCr более чем на 25% от исходного уровня, необходимо корректировать дозу, уменьшив ее. Снижение ClCr более чем на 50% является показанием для отмены аминогликозидов [22].

Безопасное дозирование аминогликозидов обеспечивается установлением первой разовой (нагрузочной) дозы для гентамицина — 1,5–2 мг/кг, амикацина — 7,5 мг/кг. Далее расчет доз производится по формуле:

$$\frac{\text{нагрузочная доза (мг)} \times \text{ClCr}}{100}$$

Режимы дозирования аминогликозидов при ХБП приведены в таблице 2.

Фторхинолоны. Фармакодинамические показатели фторхинолонов являются дозозависимыми. Исходя из фармакодинамических характеристик, интервал дозирования может быть увеличен, при этом доза сохранена [23]. Фторхинолоны, за исключением моксифлоксацина, выводятся преимущественно почками, поэтому у пациентов со снижением СКФ потребуется коррекция дозы [24].

В терапию пациентов с ХБП включают фосфатсвязывающие лекарственные препараты, которые могут вступать в межлекарственное взаимодействие с фторхинолонами. Фторхинолоны образуют комплексное соединение с двух- и трехвалентными катионами, что приводит к снижению абсорбции антибиотиков, вследствие чего эффективность фармакотерапии снижается [25]. Режимы дозирования фторхинолонов при ХБП представлены в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии хронической болезни почек замедляется экскреция антибактериальных препаратов и их метаболитов и удлиняется период полувыведения, что приводит к риску развития нежелательных реакций. Таким образом, перед назначением антибактериальных препаратов необходимо

оценить функцию почек. В случае снижения клиренса креатинина необходимо изменить режим дозирования препарата, скорректировав суточные дозы антибактериальных препаратов либо увеличив интервалы между введением препарата. При внепочечном пути выведения лекарственного препарата из организма коррекция дозы при хронической болезни почек, как правило, не требуется.

Назначение антибактериального препарата в оптимальной дозе и кратности введения при контроле функции почек способствует эффективной и безопасной фармакотерапии инфекционных заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек.

Вклад авторов. Н. Д. Бунятян — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи; В. И. Петров — участие в редактировании текста рукописи; О. В. Шаталова — написание текста статьи; А. В. Пономарева — работа с источниками литературы, анализ данных; А. Ю. Рязанова — анализ данных литературы, формулирование выводов; В. С. Горбатенко — сбор данных литературы; А. С. Герасименко — утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е. А. Сокова — участие в редактировании текста рукописи.

Authors' contributions. Natalia D. Bunyatyan—analysis and interpretation of the study results, revision of the contents of the paper; Vladimir I. Petrov—participation in the editing of the paper; Olga V. Shatalova—writing of the paper; Anzhelika V. Ponomareva—literature review, data analysis; Anastasia Yu. Ryzanova—literature review, formulation of conclusions; Vladislav S. Gorbatenko—compilation of data; Anastasia S. Gerasimenko—approval of the final version of the paper for publication; Elena A. Sokova—participation in the editing of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Конфликт интересов. В. И. Петров является заместителем главного редактора журнала «Вестник НЦЭСМП», Н. Д. Бунятян является членом редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Vladimir I. Petrov is a Deputy Editor-in-Chief of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, Natalia D. Bunyatyan is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61350-6)
- Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney

- disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1735–45. <https://doi.org/10.1681/asn.2019010007>
4. Hui K, Nalder M, Buisning K, Pefanis A, Ooi KY, Pedagogos E, et al. Patterns of use and appropriateness of antibiotics prescribed to patients receiving haemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0575-9>
 5. Shallcross L, Beckley N, Rait G, Hayward A, Petersen I. Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1818–24. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx048>
 6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
 7. Matzke GR, Dowling TC, Marks SA, Murphy JE. Influence of kidney disease on drug disposition: An assessment of industry studies submitted to the FDA for new chemical entities 1999–2010. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(4):390–8. <https://doi.org/10.1002/jcph.604>
 8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
 9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
 10. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*. 2009;1(5):5ra11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000237>
 11. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331–40. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.550>
 12. Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1125–32. <https://doi.org/10.1592/phco.28.9.1125>
 13. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003–9. <https://doi.org/10.2215/cjn.06870909>
 14. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357–63. <https://doi.org/10.1086/510590>
 15. Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther*. 2010;32(4):766–79. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.04.003>
 16. Loo AS, Neely M, Anderson EJ, Ghossein C, McLaughlin MM, Scheetz MH. Pharmacodynamic target attainment for various ceftazidime dosing schemes in high-flux hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):5854–9. <https://doi.org/10.1128/aac.00474-13>
 17. Marx MA, Frye RF, Matzke GR, Golper TA. Cefazolin as empiric therapy in hemodialysis-related infections: efficacy and blood concentrations. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(3):410–4. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740156>
 18. Schmaldienst S, Traunmüller F, Burgmann H, Rosenkranz AR, Thalhammer-Scherrer R, Hörl WH, Thalhammer F. Multiple-dose pharmacokinetics of cefepime in long-term hemodialysis with high-flux membranes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(1):61–4. <https://doi.org/10.1007/s002280050721>
 19. Sowinski KM, Mueller BA, Grabe DW, Manley HJ, Frye RF, Bailie GR, Marx MA. Cefazolin dialytic clearance by high-efficiency and high-flux hemodialyzers. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):766–76. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(01\)80126-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(01)80126-8)
 20. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1080–90. <https://doi.org/10.2215/cjn.08140718>
 21. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):23–7. <https://doi.org/10.1086/514620>
 22. Зайцев АА, Синопальников АИ. Аминогликозиды с позиций современной практики лечения инфекций дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2009;(9):18–25. [Zaytsev AA, Sinopalnikov AI. Aminoglycosides from the standpoint of modern practice in the treatment of respiratory tract infections. *Lechaschiy vrach = Practitioner*. 2009;(9):18–25 (In Russ.)]
 23. Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):33–9. <https://doi.org/10.1086/514623>
 24. Gilbert B, Robbins P, Livornese Jr LL. Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin North Am*. 2011;95(4):677–702. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.03.010>
 25. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(5):392–403. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.007>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор. *Natalia D. Bunyatyan*, Dr. Sci. (Pharm), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор. *Vladimir I. Petrov*, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Шаталова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор. *Olga V. Shatalova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Пономарева Анжелика Викторовна, д-р мед. наук, профессор. *Anzhelika V. Ponomareva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8237-8335>

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук, доцент. *Anastasia Yu. Ryzanova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Горбатенко Владислав Сергеевич, канд. мед. наук, доцент. *Vladislav S. Gorbatenko*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6565-2566>

Герасименко Анастасия Сергеевна. *Anastasia S. Gerasimenko*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7957-3770>

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Статья поступила 02.08.2021

После доработки 15.11.2021

Принята к печати 13.12.2021

Article was received 2 August 2021

Revised 15 November 2021

Accepted for publication 13 December 2021

Определение ванкомицина В и родственных примесей ванкомицина с использованием жидкостной хроматографии

С. И. Кулешова*, Е. П. Симонова, О. Н. Высочанская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. При оценке качества лекарственных средств по содержанию родственных примесей предпочтительным является использование методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением мелкодисперсного сорбента и ультраэффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ), которые позволяют повысить эффективность хроматографического разделения действующих веществ и их родственных примесей, уменьшить временные затраты, оптимизировать использование материальных ресурсов. **Цель работы:** разработка методик определения основного компонента ванкомицина и его родственных примесей с применением ВЭЖХ и УЭЖХ для оптимизации проведения испытаний с оценкой разделительной способности хроматографической системы и ее эффективности.

Материалы и методы: в качестве объекта исследований использовали препарат ванкомицина гидрохлорида в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и приема внутрь и стандартный образец ванкомицина гидрохлорида квалификации USP RS. Испытания проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity с использованием хроматографических колонок Chromolith® Performance RP-18e, Kinetex C18, Nucleodur C18 Isis, Zorbax RRHD Eclipse Plus C18 и LiChrospher® RP-18. **Результаты:** при проведении анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки Chromolith® (100×4,6 мм) время анализа сокращается на 10 мин по сравнению с методикой, описанной в Фармакопее США, и на 15 мин по сравнению с методикой, описанной в Британской фармакопее. Предлагаемая методика требует меньшего расхода элюента при возрастании эффективности хроматографического разделения. Применение УЭЖХ с использованием колонки Kinetex C18 (50×4,6 мм, 2,6 мкм) позволило сократить время анализа в 3 раза по сравнению с методикой, описанной в Британской фармакопее, и использовать изократическое элюирование, что значительно упростило анализ. Время анализа в предлагаемых условиях хроматографирования составило 10 мин. **Выводы:** выбраны условия проведения испытания для методик ВЭЖХ и УЭЖХ, которые позволили значительно уменьшить время анализа, свести к минимуму расход дорогостоящих реагентов, увеличить эффективность хроматографического разделения при определении родственных примесей ванкомицина и его основного компонента — ванкомицина В.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; ультраэффективная жидкостная хроматография; ванкомицина гидрохлорид; ванкомицин В; родственные примеси

Для цитирования: Кулешова СИ, Симонова ЕП, Высочанская ОН. Определение ванкомицина В и родственных примесей ванкомицина с использованием жидкостной хроматографии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):246–254. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-246-254>

* **Контактное лицо:** Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

Determination of Vancomycin B and Vancomycin Impurities by Liquid Chromatography

S. I. Kuleshova*, E. P. Simonova, O. N. Vysochanskaya

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The preferred test methods for control of product-related impurities in medicinal products are high-performance liquid chromatography (HPLC) with a fine sorbent, and ultra-performance liquid chromatography (UPLC), which allow for better chromatographic separation of active substances and related impurities, reduction of time costs, and saving of material resources.

The aim of the study was to develop HPLC and UPLC test procedures and assess the chromatographic separation capacity and efficiency in order to improve determination of the main vancomycin component and related impurities. **Materials and methods:** vancomycin hydrochloride lyophilisate for oral solution and solution for injection, and vancomycin hydrochloride reference standard (USP RS) were used as test objects. Agilent 1290 Infinity liquid chromatography system, and Chromolith® Performance RP-18e, Kinetex C18, Nucleodur C18 Isis, Zorbax RRHD Eclipse Plus C18, and LiChrospher® RP-18 columns were used for the testing.

Results: HPLC analysis using a Chromolith® column (100×4.6 mm) reduces the testing time by 10 minutes compared to the USP test procedure, and by 15 minutes compared to the British Pharmacopoeia procedure. The proposed test procedure requires less eluent and increases chromatographic separation efficiency. UPLC analysis using a Kinetex C18 column (50×4.6 mm, 2.6 µm) made it possible to reduce the testing time by two thirds compared to the British Pharmacopoeia procedure. The use of isocratic elution greatly simplified the testing. The testing time under the proposed chromatographic conditions was 10 minutes. **Conclusions:** the selected HPLC and UPLC test conditions made it possible to significantly reduce the time of testing, minimise the use of expensive reagents, and increase efficiency of chromatographic separation in the determination of vancomycin impurities and the main component Vancomycin B.

Key words: high-performance liquid chromatography; ultra-performance liquid chromatography; vancomycin hydrochloride; vancomycin B; product-related impurities

For citation: Kuleshova SI, Simonova EP, Vysochanskaya ON. Determination of vancomycin B and vancomycin impurities by liquid chromatography. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):246–254. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-246-254>

* **Corresponding author:** Svetlana I. Kuleshova; Kuleshova@expmed.ru

При разработке новых методик и совершенствовании подходов к анализу лекарственных средств (ЛС) особое внимание уделяется оценке качества ЛС по содержанию родственных примесей, продуктов деструкции и технологических примесей. Для контроля примесей, как правило, используются хроматографические методы, в частности метод жидкостной хроматографии [1]. В последние годы активно разрабатываются и включаются в нормативные документы на ЛС методики с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением мелкодисперсного (до 3 мкм) сорбента и ультраэффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ). Такие методики позволяют повысить эффективность хроматографического разделения действующих веществ и их родственных примесей, уменьшить временные затраты, оптимизировать использование материальных ресурсов [2, 3]. В связи с этим актуально проведение работ по совершенствованию методик определения действующих веществ и их примесей на основе метода ВЭЖХ. В лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было проведено исследование по разработке таких методик на примере антибиотика ванкомицина.

Ванкомицин, впервые выделенный в 1953 г. Э. Корнфельдом, представляет собой трициклический антибиотик группы гликопептидов, продуцируемый штаммом *Amycolatopsis orientalis* [4]. Для производства ЛС этот антибиотик используется в форме соли ванкомицина гидрохлорида. Препараты ванкомицина нашли широкое применение в лечебной практике за счет своего бактерицидного действия на большинство грамположительных микроорганизмов, а именно стафилококков, в том числе пенициллиназообразующие и метициллин-резистентные штаммы, а также стрептококков, включая штаммы, устойчивые к пенициллину [5].

Лекарственные препараты ванкомицина применяются для лечения таких угрожающих жизни заболеваний, как бактериальный эндокардит, сепсис, остеомиелит, менингит, пневмония, абсцесс легких, стафилококковый энтероколит, что особенно важно для пациентов, имеющих аллергию на пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики. Кроме того, согласно исследованиям российских ученых, ванкомицин является высокоэффективным препаратом при лечении больных с термической травмой, осложненной инфекцией, вызванной

грамположительными микроорганизмами [6]. Учитывая широкую область применения препаратов ванкомицина, существенное значение имеет оценка их качества по содержанию родственных примесей. В Британской фармакопее (BP) и Фармакопее США (USP) для определения ванкомицина В (основной компонент ванкомицина) и примесей ванкомицина рекомендовано использование метода ВЭЖХ¹. В 10 изд. Европейской фармакопеи предложен метод УЭЖХ с использованием градиентной программы, рассчитанной на анализ в течение 37 мин (45 мин с учетом возврата на исходные соотношения подвижных фаз и уравнивание хроматографической колонки)². Методика определения концентрации ванкомицина с использованием УЭЖХ предложена для проведения терапевтического лекарственного мониторинга и позволяет быстро и эффективно с минимальными затратами определить содержание препарата в сыворотке крови [7]. Исследователями К. Nirmala и соавт. была разработана методика, позволяющая сократить время хроматографирования в несколько раз [8], однако в данной работе не приводится оценка разделительной способности хроматографической системы, что затрудняет анализ профиля примесей ЛС ванкомицина. Благодаря применению УЭЖХ описываемый способ оказался не только экономичным по времени и материальным затратам, но и высокочувствительным.

Цель работы — разработка методик определения основного компонента ванкомицина и его родственных примесей с применением ВЭЖХ и УЭЖХ для оптимизации проведения испытаний с оценкой разделительной способности хроматографической системы и ее эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследований использовали препарат ванкомицина гидрохлорида в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и приема внутрь и стандартный образец ванкомицина гидрохлорида квалификации USP RS, серия которого была валидна на момент проведения испытаний.

Испытания проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity (Agilent Technologies, США), позволяющем работать как в режиме ВЭЖХ, так и в режиме УЭЖХ и оборудованном следующими модулями: градиентным двухканальным насосом, обладающим возможностью производить

¹ Vancomycin Hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

Monographs: Vancomycin Hydrochloride. British Pharmacopoeia. London; 2013.

² Monograph 07/2019:1058 Vancomycin Hydrochloride. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

смешение четырех различных элюентов с максимальной скоростью потока 5 мл/мин (максимальное давление 1200 бар), диодно-матричным детектором (G4212A) с диапазоном длин волн 190–640 нм, термостатируемым колоночным отделением.

При разработке методики с использованием ВЭЖХ был выбран градиентный режим элюирования, а с использованием УЭЖХ — изократический. Для приготовления подвижной фазы использовали буферный раствор, описание которого приведено в ВР³: 4,0 мл триэтиламина (99,5%, Merck) растворяли в 2 л воды очищенной, pH раствора доводили до значения 3,2 с помощью концентрированной фосфорной кислоты (85%, Sigma-Aldrich). В качестве других компонентов подвижной фазы использовали тетрагидрофуран (99,9%, Merck) и ацетонитрил (99,9%, Thermo Fisher Scientific) в различных соотношениях.

В ходе разработки методики ВЭЖХ была выбрана колонка Chromolith® Performance RP-18e (Merck, Германия), характеризующаяся уникальной жесткой монолитной структурой, позволяющей проводить анализ с большей скоростью элюента и меньшим давлением по сравнению с набивными хроматографическими колонками. Пористая структура кварцевого стержня колонки Chromolith® представляет собой совокупность макро- и мезопор, поверхность которых модифицирована октадецилсиланом. Далее по тексту статьи методику с колонкой Chromolith® обозначили ВЭЖХ/Chr. Для оценки влияния неподвижной фазы на результаты анализа при использовании УЭЖХ испытания проводили на хроматографических колонках: Kinetex C18 (Phenomenex, США), Nucleodur C18 Isis (Macherey-Nagel, Германия), Zorbax RRHD Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, США). При анализе по методикам ВР и USP использовали колонку

LiChrospher® RP-18 (Merck, Германия). Подробные характеристики хроматографических колонок приведены в таблице 1.

В соответствии с требованиями ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»⁴ полученные результаты сравнивали с результатами, полученными по валидированным методикам USP и ВР⁵. Методики, изложенные в данных монографиях, по основным параметрам сходны и отличаются только скоростью потока и программой подачи подвижных фаз.

Хроматографические условия, указанные в монографиях «Ванкомицина гидрохлорид» фармакопей USP и ВР:

- колонка: LiChrospher® RP-18 (250×4,6 мм, 5 мкм);
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- скорость потока подвижной фазы: согласно требованиям USP — 2,0 мл/мин, согласно требованиям ВР — 1,0 мл/мин;
- температура колонки: 20 °С;
- детектирование при длине волны 280 нм;
- подвижная фаза А: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина pH 3,2, тетрагидрофурана и ацетонитрила в объемном соотношении 92:1:7;
- подвижная фаза В: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина pH 3,2, тетрагидрофурана и ацетонитрила в объемном соотношении 70:1:29.

Режим градиентного элюирования по USP: первые 12 мин — 100% подвижной фазы А в изократическом режиме, затем линейное изменение концентрации элюента до 100% элюента В за 10 мин, затем выдержка 1 мин при 100% элюента В, возврат к 100% элюента А за 7 мин.

Режим градиентного элюирования по ВР: первые 13 мин — 100% подвижной фазы А, затем линейное изменение концентрации элюента до 100%

Таблица 1. Характеристики хроматографических колонок

Table 1. Characteristics of chromatographic columns

Колонка Column	Геометрические размеры Geometry				Степень покрытия (доля углерода), % Coverage (carbon),%	Площадь по- верхности, м²/г Surface area, m²/g
	Длина, мм Length, mm	Диаметр, мм Diameter, mm	Размер, мкм Size, µm			
			частиц particles	макропор/мезопор macropores / mesopores		
LiChrospher® RP-18	250	4,6	5	—	21	350
Chromolith® RP-18e	100	4,6	—	2/0,013	—	—
Kinetex C18	50	4,6	2,6	—	12	200
Nucleodur C18 Isis	50	4,6	1,8	—	20	340
Zorbax Eclipse Plus C18	50	2.1	1.8	—	9	160

Примечание. «—» — не применимо.

Note. — not applicable.

³ Monographs: Vancomycin Hydrochloride. British Pharmacopoeia. London; 2013.

⁴ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁵ Vancomycin Hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP 43—NF 38. Rockville, MD; 2020.
Monographs: Vancomycin Hydrochloride. British Pharmacopoeia. London; 2013.

элюента В за 8 мин, выдержка 4 мин при 100% элюента В, возврат к 100% элюента А за 10 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке методики с использованием хроматографической колонки Chromolith® выбранные за основу условия проведения испытаний (USP/ВР) были модифицированы: в составе подвижной фазы А увеличено количество буферного раствора на 2,0% и настолько же уменьшено содержание ацетонитрила. Для достижения разрешения R_s не менее 1,5⁶ между пиками ванкомицина В и его ближайшей примеси была разработана градиентная программа элюирования продолжительностью 20 мин с учетом времени возврата к исходным условиям и уравнивания хроматографической колонки. Предлагаемые условия анализа методом ВЭЖХ:

- колонка: Chromolith® Performance RP-18e (100×4,6 мм);
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- скорость потока подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- температура колонки: 20 °С;
- детектирование при длине волны 280 нм;
- подвижная фаза А: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина рН 3,2, тетрагидрофурана и ацетонитрила в объемном соотношении 94:1:5;
- подвижная фаза В: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина рН 3,2, тетрагидрофурана и ацетонитрила в объемном соотношении 70:1:29.

Использовали градиентный режим подачи подвижной фазы (табл. 2).

Для сравнения фармакопейных методик и разработанной методики на колонке Chromolith® проведено хроматографирование раствора для проверки пригодности хроматографической системы (РППХС), приготовленного следующим образом: раствор стандартного образца ванкомицина гидрохлорида с концентрацией 0,5 мг/мл подвергали разложению в течение 48 ч при температуре 65 °С в сушильном шкафу ED23 (Binder GmbH, Германия). Результаты представлены на рисунке 1.

При использовании колонки Chromolith® время анализа сокращается на 10 мин по сравнению с методикой USP и на 15 мин по сравнению с методи-

кой ВР. В то же время благодаря более низкой скорости потока подвижной фазы предлагаемая методика ВЭЖХ/Chg требует меньшего расхода элюента, чем существующие фармакопейные методики, при этом эффективность хроматографического разделения значительно возрастает. Увеличивается количество пиков примесей при сохранении относительного содержания ванкомицина В, вычисленного методом нормализации (%) в анализируемой пробе стандартного образца ванкомицина гидрохлорида. Содержание ванкомицина В в РППХС, определенное по методике ВЭЖХ/Chg — 84,0%, по методике USP — 84,0%, по методике ВР — 87,0%, но в последнем случае количество пиков примесей на полученной хроматограмме (рис. 1а) меньше, чем на хроматограммах (рис. 1б) и (рис. 1с). Предложенные нами условия хроматографирования с использованием метода ВЭЖХ/Chg позволяют оценить возможное содержание родственных примесей в ЛС ванкомицина, что подтверждается соответствием критериев приемлемости при тестировании хроматографической системы (табл. 3).

При разработке методики с использованием УЭЖХ был апробирован двухкомпонентный элюент, также состоящий из подвижной фазы А и В в соотношении 75:25, со следующими условиями анализа:

- объем вводимой пробы: 2 мкл;
- скорость потока подвижной фазы: 0,5 мл/мин;
- температура колонки: 20 °С;
- детектирование при длине волны 280 нм;
- подвижная фаза А: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина рН 3,2, и тетрагидрофурана в объемном соотношении 99:1;
- подвижная фаза В: смесь буферного 0,2% раствора триэтиламина рН 3,2, тетрагидрофурана и ацетонитрила в объемном соотношении 70:1:29.

Анализ был проведен в изократическом режиме элюирования.

Предлагаемая методика УЭЖХ была опробована с применением нескольких колонок, а именно: Kinetex C18, Nucleodur C18 Isis и Zorbax Eclipse Plus C18, которые находятся в одной группе хроматографических колонок классификации USP (L1). Подвижная фаза, объем вводимой пробы

Таблица 2. Программа градиентной подачи подвижных фаз для анализа ванкомицина гидрохлорида с использованием колонки Chromolith®

Table 2. Mobile phase gradient programme for Vancomycin hydrochloride determination using a Chromolith® column

Время, мин Time, min	Подвижная фаза А, % Mobile phase A, %	Подвижная фаза В, % Mobile phase B, %
0	100	0
8	100	0
13	98	2
16	100	0
20	100	0

⁶ ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

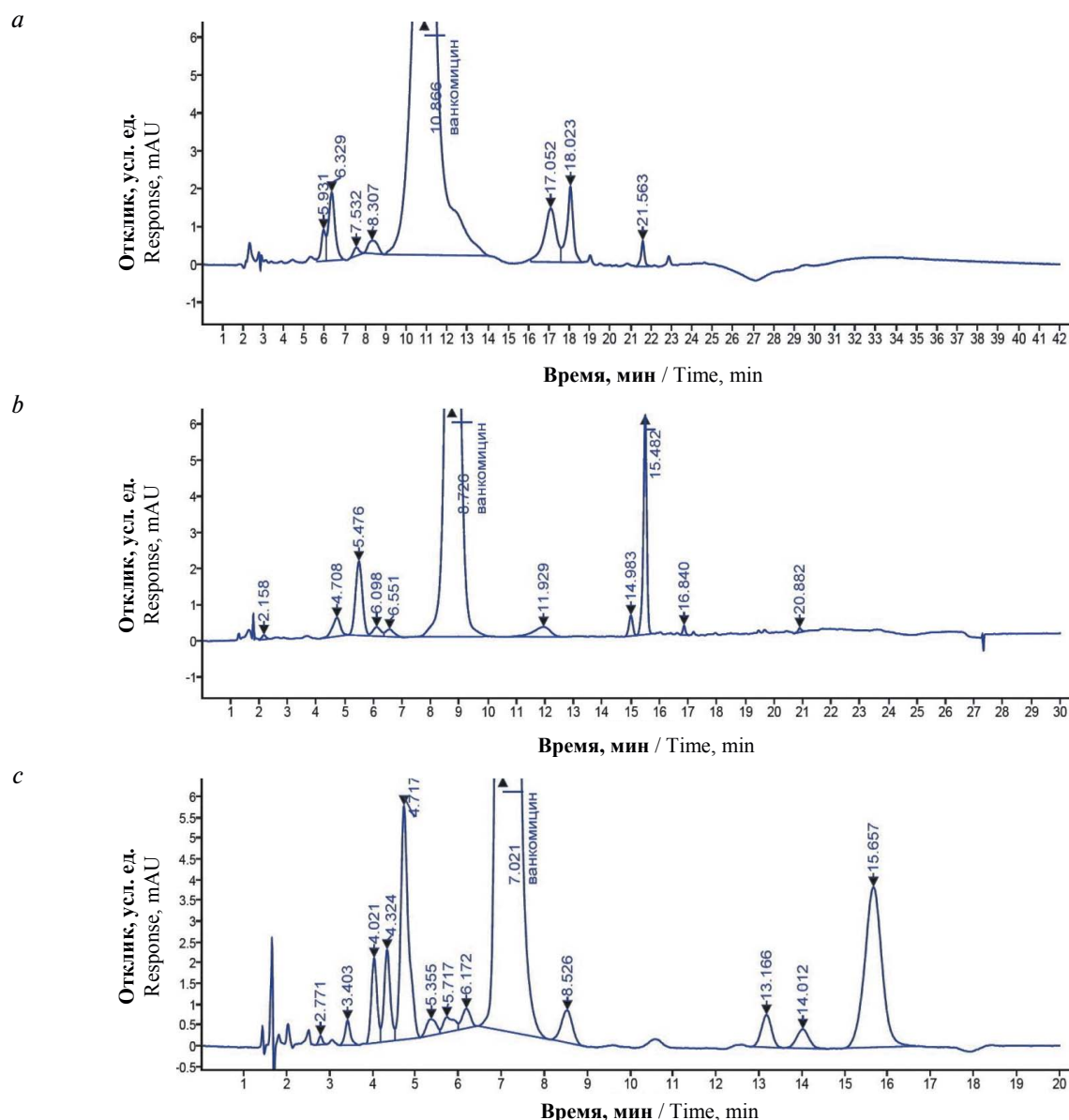


Рис. 1. Хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы, полученные по методике Британской фармакопеи (а), Фармакопеи США (b) и методике ВЭЖХ/Chr (c). Условия анализа указаны в тексте

Fig. 1. Chromatograms of the system suitability solution, obtained according to the British Pharmacopoeia (a), the United States Pharmacopoeia (b), and HPLC/Chr (c) procedures. The test conditions are specified in the text

Таблица 3. Сравнение критериев приемлемости предлагаемой методики ВЭЖХ/Chr и методик Британской фармакопеи (BP) и Фармакопеи США (USP)

Table 3. Comparison of the acceptance criteria of the proposed HPLC/Chr procedure and the British Pharmacopoeia (BP) and United States Pharmacopoeia (USP) procedures

Методика Procedure	Фактор асимметрии пика ванкомицина В Tailing factor for Vancomycin B	Эффективность (N) по пика ванкомицина В Column efficiency (N) at Vancomycin B peak	Разрешение между пиками ванкомицина В и его ближайшей примесью Resolution between the peaks of Vancomycin B and its nearest impurity
BP	1,0	1806	2,6
USP	1,4	2134	2,8
ВЭЖХ/Chr HPLC/Chr	1,5	2813	1,9

Примечание. N — число теоретических тарелок.

Note. N—number of theoretical plates.

и длина волны детектора оставались неизменными. Для того чтобы время удерживания ванкомицина В при использовании заявленных колонок практически не изменялось, было произведено изменение скорости потока в соответствии с различием в геометрических размерах применяемых колонок.

- Скорость подвижной фазы:
- для колонки Kinetex C18 (50×4,6 мм, 2,6 мкм) — 0,50 мл/мин,
 - для колонки Nucleodur C18 (50×4,6 мм, 1,8 мкм) — 0,35 мл/мин,
 - для колонки Zorbax Eclipse Plus C18 (50×2,1 мм, 1,8 мкм) — 0,16 мл/мин.

Результаты хроматографирования раствора для проверки пригодности хроматографической системы представлены на рисунке 2.

Проведенный сравнительный анализ нескольких сорбентов показал вариативность разработанной методики, которая проявляется в возможности использования различных хроматографических колонок. На рисунке 2 показано, что профиль всех хроматограмм достаточно близок друг к другу, а пики примесей хорошо разделены и симметричны. Однако хроматографическая колонка Kinetex C18 (50×4,6 мм, 2,6 мкм) имела наибольшую эффективность и более высокую разрешающую способность в приведенных условиях анализа (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение критериев пригодности методики УЭЖХ с использованием различных колонок, а также методики, описанной в Британской фармакопее

Table 4. Comparison of the acceptance criteria of the UPLC procedure using different columns and the British Pharmacopoeia procedure

Колонка Column	Фактор асимметрии пика ванкомицина В Tailing factor for Vancomycin B	Эффективность (N) по пика ванкомицина В Column efficiency (N) at Vancomycin B peak	Разрешение между пиками ванкомицина В и его ближайшей примеси Resolution between the peaks of Vancomycin B and its nearest impurity
LiChrospher® RP-18 (ВЭЖХ / HPLC)	1,0	1806	2,6
Kinetex C18 (УЭЖХ / UPLC)	1,2	5523	4,5
Nucleodur C18 Isis (УЭЖХ / UPLC)	1,3	3299	1,8
Zorbax Eclipse Plus C18 (УЭЖХ / UPLC)	1,7	2589	1,1

Примечание. N — число теоретических тарелок.
Note. N—number of theoretical plates.

Таблица 5. Содержание ванкомицина В и родственных примесей ванкомицина, рассчитанное по хроматограммам, полученным по методикам ВЭЖХ, ВЭЖХ/Chr и УЭЖХ

Table 5. Content of vancomycin B and vancomycin impurities calculated from chromatograms obtained by the HPLC, HPLC/Chr and UPLC procedures

Метод Procedure	Среднее содержание ванкомицина В, % Vancomycin B average content, %	Единичная примесь, % Single impurity, %	Сумма примесей, % Total impurities, %	Относительное стандартное отклонение (RSD), % Relative standard deviation (RSD), %, of	
				площади пика ванкомицина В Vancomycin B peak area	времени удерживания ванкомицина В Vancomycin B retention time
ВЭЖХ HPLC	92,97	1,57	7,03	0,41	0,14
ВЭЖХ/Chr HPLC/Chr	92,66	1,49	7,34	0,07	0,07
УЭЖХ UPLC	92,13	1,49	7,87	0,25	0,10

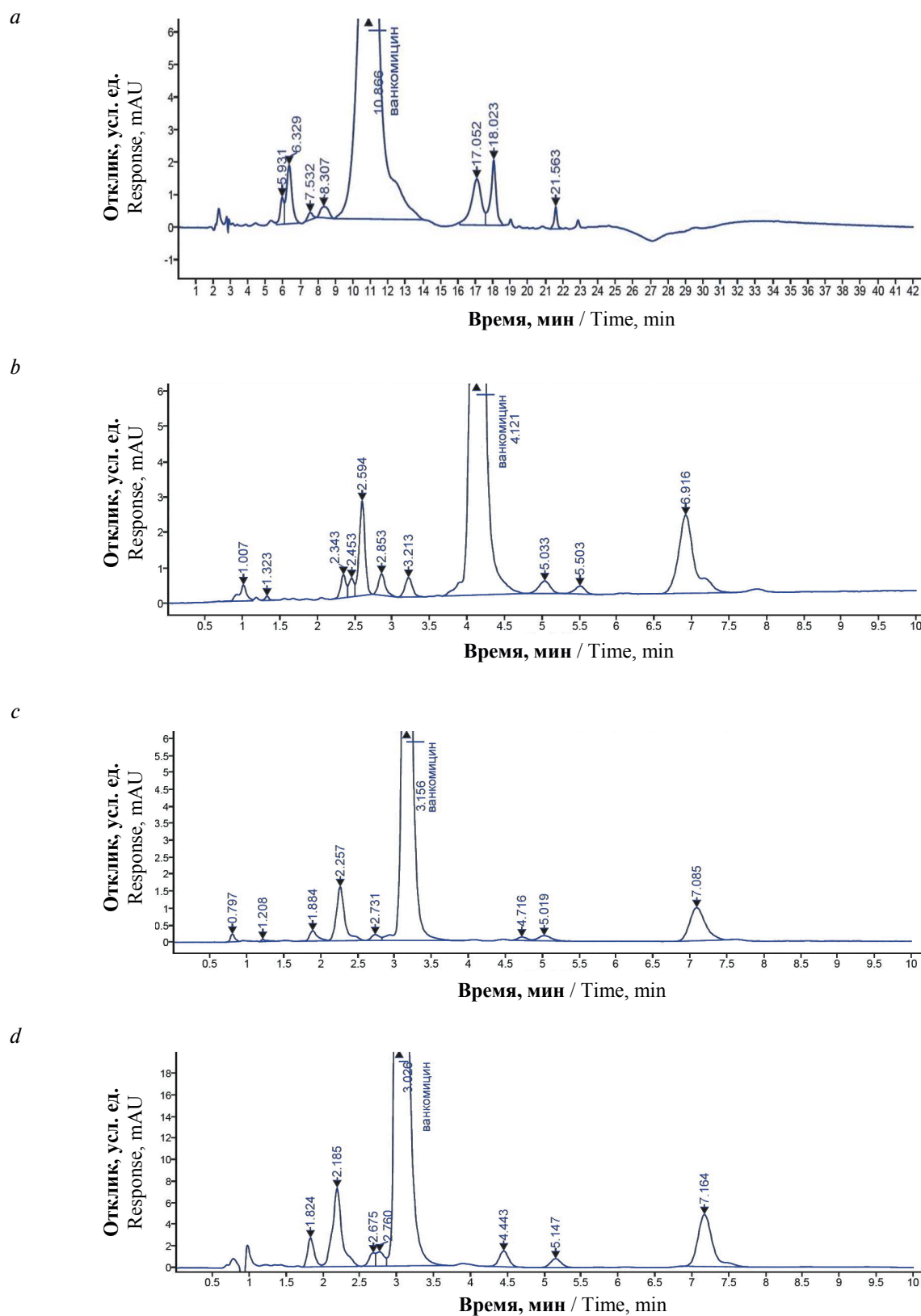


Рис. 2. Хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы, полученные по методике Британской фармакопеи (a) и по методике УЭЖХ с использованием колонок: Kinetex C18 (b), Nucleodur C18 (c) и Zorbax Eclipse Plus C18 (d). Условия анализа указаны в тексте

Fig. 2. Chromatograms of the system suitability solution, obtained according to the British Pharmacopoeia procedure (a) and UPLC procedure using Kinetex C18 (b), Nucleodur C18 (c), and Zorbax Eclipse Plus C18 (d) columns. The test conditions are specified in the text

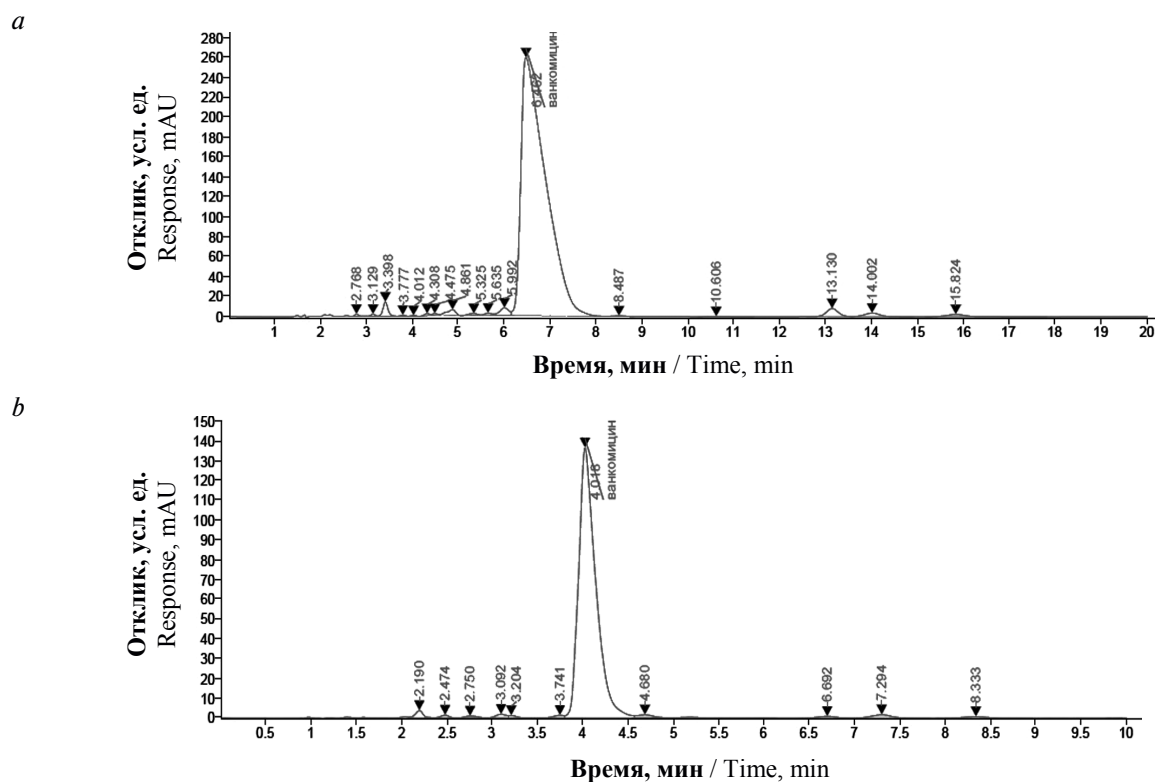


Рис. 3. Типичные хроматограммы испытуемого раствора, полученные по методике ВЭЖХ/Chr (a) и по методике УЭЖХ (b). Условия анализа указаны в тексте

Fig 3. Typical chromatograms of the test solution, obtained by the HPLC/Chr (a) and UPLC (b) procedures. The test conditions are specified in the text

В качестве критерия пригодности разработанных методик ВЭЖХ/Chr и УЭЖХ рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD) площади и времени удерживания пика ванкомицина В по пяти последовательным инъекциям. Полученные результаты определения содержания ванкомицина В и примесей сопоставимы по методикам ВЭЖХ, ВЭЖХ/Chr и УВЭЖХ. Для исследуемых растворов в диапазоне от 0,001 до 0,2 мг/мл ванкомицина В зависимость площади пика основного компонента от его концентрации описывается линейным уравнением. Для методики с использованием колонки Chromolith® $y = 4817,2x - 5,6795$, коэффициент корреляции (R^2) составил 0,9996. Для методики с использованием колонки Kinetex C18 $y = 861,46x - 0,5946$, $R^2 = 0,9998$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было показано возможное применение ВЭЖХ с использованием колонки Chromolith® и ультраэффективной жидкостной хроматографии для определения ванкомицина В и его родственных примесей. Предлагаемая методика проведения испытания на колонке Chromolith® позволяет сократить время анализа на 10 мин по сравнению с методикой, описанной в Фармакопее США (USP), и на 15 мин

по сравнению с методикой, описанной в Британской фармакопее (BP). Возрастает эффективность хроматографической системы: число теоретических тарелок увеличивается в 1,5 раза по сравнению с методикой BP и в 0,8 по сравнению с методикой USP. При этом разрешение между пиками ванкомицина В и его ближайшей примеси соответствует фармакопейным требованиям и составляет 1,9.

Применение УЭЖХ с использованием хроматографической колонки Kinetex C18 (50×4,6 мм, 2,6 мкм) в разработанных условиях позволило сократить время анализа в 3 раза по сравнению с методикой BP и использовать изократическое элюирование, что значительно упростило анализ. Время анализа в отработанных условиях хроматографирования составило 10 мин. Число теоретических тарелок получено более 5000. Разрешение между пиками ванкомицина В и его ближайшей примеси составило 4,5.

Предлагаемые условия проведения испытания для методик ВЭЖХ на колонке Chromolith® и УЭЖХ позволяют значительно уменьшить время анализа, свести к минимуму расход дорогостоящих реагентов, увеличить эффективность хроматографической системы при определении родственных примесей ванкомицина и его основного компонента ванкомицина В.

Вклад авторов. *С. И. Кулешова* — идея, общая концепция исследования, анализ результатов, написание текста статьи; *Е. П. Симонова* — идея и планирование работы, разработка условий проведения испытаний, анализ и интерпретация полученных результатов; *О. Н. Высочанская* — выбор условий проведения испытаний, проведение испытаний, расчеты, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи и ее графическое оформление.

Authors' contributions. *Svetlana I. Kuleshova*—elaboration of the idea, general concept of the study, analysis of the results, writing of the text; *Elena P. Simonova*—elaboration of the idea of the study, planning of the study, development of the test conditions, analysis and interpretation of the results; *Olga N. Vysochanskaya*—selection of the test conditions, performing the tests and calculations, interpretation of the results, writing of the text, preparation of the figures and tables.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Javorska L, Kujovska Krcmova L, Solichova D, Solich P, Kaska M. Modern methods for vancomycin determination in biological fluids by methods based on high-performance liquid chromatography. *J Sep Sci.* 2016;39(1):6–20. <https://doi.org/10.1002/jssc.201500600>
- Голубицкий ГБ, Куликов АЛ. UPLC vs. HPLC: Реальное ускорение. В кн.: *Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез*. Материалы Всероссийской конференции. Краснодар; 2013. С. 24. [Golubitsky GB, Kulikov AL. UPLC vs. HPLC: real acceleration. In: *Analytical Chromatography and Capillary Electrophoresis*. Materials of the All-Russian conference. Krasnodar; 2013. P. 24 (In Russ.)]
- Magreault S, Leroux S, Touati J, Storme T, Jacqz-Aigrain E. UPLC/MS/MS assay for the simultaneous determination of seven antibiotics in human serum — application to pediatric studies. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;174:256–62. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.03.004>
- Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 1):S5–12. <https://doi.org/10.1086/491709>
- Archer GL. Antimicrobial susceptibility and selection of resistance among *Staphylococcus epidermidis* isolates from patients with infections of indwelling foreign devices. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;14(3):353–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.14.3.353>
- Блатун ЛА, Крутиков МГ, Гришина ИА, Бобровников АЕ, Алексеев АА, Светухин АМ, Яковлев ВП. Клинико-лабораторная оценка эффективности ванкомицина (эдицин) при лечении гнойных ран кожи и мягких тканей, ожоговых ран и инфекционных осложнений ожоговой болезни. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000;45(2):22–7. [Blatun LA, Krutikov MG, Grishina IA, Bobrovnikov AE, Alekseev AA, Svetukhin AM, Yakovlev VP. Clinical and laboratory evaluation of vancomycin (Edicin) efficacy in the treatment of purulent wounds of the skin and soft tissues, burn wounds and infectious complications of burn disease. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2000;45(2):22–7 (In Russ.)]
- Cao Yu, Yu J, Chen Yu, Zhang J, Wu X, Zhang Y, Li G. Development and validation of a new ultra-performance liquid chromatographic method for vancomycin assay in serum and its application to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2014;36(2):175–81. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182a458bc>
- Nirmala K, Ramesh Raju R. Determination of vancomycin by using RP-HPLC method in pharmaceutical preparations. *Int J Res Ayurveda Pharm.* 2013;4(1):116–9. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.04139>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук. *Svetlana I. Kuleshova*, Cand. Sci (Biol). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Симонова Елена Павловна. *Elena P. Simonova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2221-5534>

Высочанская Ольга Николаевна. *Olga N. Vysochanskaya*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4327-6640>

Статья поступила 21.05.2020

После доработки 25.10.2021

Принята к печати 13.12.2021

Article was received 21 May 2021

Revised 25 October 2021

Accepted for publication 13 December 2021

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Европейский директорат по лекарственным средствам и здравоохранению (EDQM) проведет Международную конференцию, посвященную публикации 11 изд. Европейской фармакопеи. Мероприятие будет проходить с 19 по 21 сентября 2022 года в г. Страсбурге. В программу конференции планируется включить два пленарных заседания и серию семинаров по направлениям деятельности Комиссии Европейской фармакопеи. В ходе конференции у специалистов, деятельность которых связана с контролем качества лекарственных средств, будет возможность лично пообщаться с ключевыми представителями экспертных групп Комиссии Европейской фармакопеи. Дополнительная информация будет публиковаться на сайте EDQM по мере ее поступления.

Публикуется по: <https://www.edqm.eu/en/news/about-us> от 15 ноября 2021 г.

Методические подходы к доклиническому изучению общетоксического действия терапевтических радиофармпрепаратов

О. Е. Клементьева*, А. С. Лунёв, К. А. Лунёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

Резюме. Основные отличия радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) от других лекарственных препаратов заключаются в особой природе их фармакологического действия, реализующегося за счет радиоактивного излучения, а также в отсутствии курсового введения и ничтожно малой концентрации фармацевтической субстанции (10^{-9} – 10^{-12} моль/л). При этом особые требования к проведению доклинических исследований РФЛП в регуляторных документах не описаны. **Цель работы:** обобщение опыта доклинического изучения общетоксического действия радиофармацевтических препаратов терапевтического назначения, накопленного в лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА России. **Результаты:** рассмотрены критерии выбора дизайна исследования в зависимости от физико-химической природы основного действующего вещества РФЛП; расчета доз и выбора режима дозирования препаратов с различным путем введения; радиационной безопасности для персонала при выполнении исследований. На примере трех радиофармпрепаратов терапевтического назначения представлены методические подходы к доклиническому исследованию их общетоксических свойств. Проанализирован многолетний опыт доклинических исследований радиофармпрепаратов терапевтического назначения, который показал необходимость взвешенного и индивидуального подхода при разработке дизайна доклинических исследований. Предложены методические подходы к доклиническому изучению общетоксических свойств РФЛП терапевтического назначения, позволяющие адекватно оценить возможные токсические эффекты и получить информативные результаты. **Выводы:** существует необходимость разработки методических рекомендаций по проведению доклинических исследований РФЛП терапевтического назначения с учетом особенностей их фармакологического действия и ядерно-физических характеристик радионуклидов.

Ключевые слова: радиофармпрепарат; радионуклидная терапия; доклинические исследования; общетоксическое действие

Для цитирования: Клементьева ОЕ, Лунёв АС, Лунёва КА. Методические подходы к доклиническому изучению общетоксического действия терапевтических радиофармпрепаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):255–262. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-255-262>

* **Контактное лицо:** Клементьева Ольга Евгеньевна; klementyeva.olga@gmail.com

Methodological Approaches to Preclinical Evaluation of General Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals

О. Е. Klementyeva*, А. S. Lunev, K. A. Lunyova

State Research Center—Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

Abstract. Radiopharmaceuticals differ from other medicines mainly by the specific nature of their pharmacological action based on radioactivity, by absence of multiple-dose regimens, and by miniscule concentrations of the active pharmaceutical ingredient (10^{-9} – 10^{-12} mol/L). However, the official regulations and standards do not contain specific requirements for preclinical evaluation of radiopharmaceuticals. **The aim of the study** was to summarise preclinical data on general toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals, which were obtained by the Laboratory of Preclinical and Clinical Studies of Radiopharmaceuticals of the Federal State Budgetary Institution ‘State Research Center of the Russian Federation—Burnasyan Federal Medical Biophysical Center’ of the Federal Medical Biological Agency. **Results:** the authors analysed criteria for: selection of the study design based on physico-chemical nature of the active pharmaceutical ingredient; calculation of doses and selection of dosage regimens for radiopharmaceuticals with different administration routes; radiation safety for personnel performing the study. The authors used the data on three therapeutic radiopharmaceuticals to formulate methodological approaches to preclinical evaluation of their general toxic properties. The analysis of long-term experience in preclinical studies of therapeutic radiopharmaceuticals demonstrated the need for a judicious individual approach to the development of a preclinical study design. The authors proposed methodological approaches to preclinical evaluation of general toxic properties of therapeutic radiopharmaceuticals, which make it possible to adequately assess potential toxic effects and obtain meaningful study results. **Conclusions:** there is a need for a specific guideline for preclinical studies of therapeutic radiopharmaceuticals, which would take into account specific pharmacological action and nuclear-physical characteristics of radionuclides.

Key words: radiopharmaceutical; radionuclide therapy; preclinical studies; general toxic action

For citation: Klementyeva OE, Lunev AS, Lunyova KA. Methodological approaches to preclinical evaluation of general toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):255–262. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-255-262>

* **Corresponding author:** Olga E. Klementyeva; klementyeva.olga@gmail.com

Радиофармацевтический лекарственный препарат (радиофармпрепарат, РФЛП) представляет собой соединение, состоящее из радионуклида и (или) транспортной молекулы с высокой аффинностью к патологически измененной ткани какого-либо органа. Основным компонентом, отвечающим за фармакологическое действие при радионуклидной терапии (РНТ), является радионуклид, точнее, его излучение. С другой стороны, без транспортной молекулы, которая отвечает за адресную доставку препарата, реализация терапевтического действия невозможна. Исключением являются растворы радионуклидов, обладающих органной специфичностью (например, йодид натрия, ^{131}I , или хлорид радия, ^{223}Ra). Эти особенности РФЛП необходимо учитывать при планировании доклинических исследований, особенно в части изучения безопасности их применения.

В настоящее время единственным действующим руководством, определяющим порядок проведения доклинических исследований РФЛП, остаются Методические указания по доклиническому изучению радиофармацевтических препаратов, являющиеся отдельной главой «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»¹ под редакцией Р. У. Хабриева, изданные более 15 лет назад, в иных нормативных документах не имеется необходимых специфических рекомендаций. Однако следует признать, что эти методические указания требуют существенной доработки, так как во многом не соответствуют современным требованиям. В более позднем издании «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств»² под редакцией А. Н. Миронова методология доклинических исследований РФЛП не описана.

В 2016 г. Международное агентство по атомной энергии опубликовало технический документ IAEA-TECDOC-1782 «Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use» (Передовая практика внедрения радиофармпрепаратов для клинического применения)³, в котором отмечается, что во многих странах нет ясности и руководящих принципов в отношении правил и положений, регулирующих утверждение и регистрацию РФЛП. Целью публикации цитируемого технического документа является обзор практики проведения доклинических исследований в разных странах для обоснования рекомендаций по проведению клинических исследований новых РФЛП, качество, безопасность и эффективность которых уже проверены и установлены в других странах. В документе

подробно изложены пути решения проблем производства, контроля качества и организации клинических исследований РФЛП. Однако о проблемах доклинических исследований в этом документе не упомянуто.

Недостаточность нормативной базы для проведения доклинических исследований РФЛП отмечена в публикации S. Sandeep и соавт. [1]. Авторами показано, что даже в рекомендациях Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для человека⁴ нет вспомогательной литературы по доклиническим исследованиям РФЛП, что вызывает необходимость разработки отдельных руководств для проведения доклинических исследований диагностических и терапевтических РФЛП.

В июне 2019 г. завершено обсуждение руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) по доклиническим исследованиям РФЛП⁵. В документе подчеркивается, что необходимость в руководстве по доклиническим исследованиям РФЛП возникла в связи с отсутствием подробных инструкций, однако в настоящий момент окончательный вариант документа еще не утвержден.

Таким образом, разработка практических рекомендаций по проведению доклинических исследований РФЛП является актуальной задачей. В качестве решения предлагается обобщить многолетний практический опыт ведущих исследовательских центров и дополнить уже существующие руководства по доклиническим исследованиям нерадиоактивных лекарственных препаратов.

Цель работы — обобщение опыта доклинического изучения общетоксического действия радиофармацевтических препаратов терапевтического назначения, накопленного в лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

РФЛП терапевтического назначения (РФЛП для РНТ) — это препарат, содержащий радионуклид (бета-, альфа-излучатель — радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов), который является основным действующим веществом, обеспечивающим терапевтическую дозу излучения непосредственно в органе-мишени.

¹ Хабриев Р.У., ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.

² Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

³ Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use. Vienna: IAEA, 2016.

⁴ ICH S4 Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing).

ICH S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals.

⁵ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

В отличие от диагностических, РФЛП для РНТ обладают фармакологическим действием, что фактически делает их «истинно» лекарственными препаратами. С другой стороны, природа фармакологического действия РФЛП зачастую определяется не химическими свойствами векторной молекулы, а ионизирующим излучением, возникающим при распаде входящего в его состав радионуклида. РФЛП терапевтического назначения могут быть введены локально, что не приводит к их распределению в организме. Эти особенности необходимо учитывать при проведении доклинических исследований.

ВЫБОР ДИЗАЙНА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Объем и методы доклинического исследования безопасности применения РФЛП для РНТ являются предметом дискуссий экспертов на протяжении не одного десятилетия. В руководстве⁶ Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), подготовленном рабочей группой по отдаленной радиационной токсичности, в которую входят представители Центра экспертизы и исследования лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research, CDER), обсуждается вопрос предпочтительного исследования острой токсичности и отсроченных радиационных эффектов. На основании собственного опыта полагаем, что необходимым является комплексное исследование, т.е. дизайн исследования должен отражать как острые состояния (возникающие в течение первых нескольких недель после облучения), так и отсроченные радиационные эффекты. Однако далее в рекомендациях по продолжительности исследования приводится весьма спорное утверждение, не подтвержденное ни одной ссылкой на источник информации, в котором оно было бы обосновано. Согласно цитируемому документу⁷, токсические эффекты не наблюдаются клинически в поздние сроки после проведения лучевой терапии, по крайней мере, от нескольких месяцев до года. У животных поздняя радиационная токсичность обычно проявляется в более короткие сроки, чем у людей. Например, в документе утверждается (без ссылок на источники информации), что латентный период лучевого нефрита у крыс составляет от 3 до 7 мес. У собак нарушение функции почек наблюдается к 10 мес. Следовательно, чтобы получить адекватную оценку частоты специфических

побочных эффектов, животных следует контролировать на предмет поздней радиационной токсичности не менее 1 года после введения РФЛП.

По нашему мнению, с учетом невозможности дифференциации симптомов поздней радиационной токсичности, обусловленных однократным воздействием РФЛП терапевтического назначения, с некоторыми признаками старения организма логичнее использовать значительно более короткий срок наблюдения за животными (от 30 до 90 суток после введения препарата).

Единственное, на что имеется указание во всех документах и не вызывает никаких сомнений, это утверждение о том, что при планировании исследований общетоксического действия РФЛП для РНТ следует учитывать ядерно-физические характеристики радионуклида, состав препарата, его назначение, путь введения и кратность клинического применения. Кроме того, всегда следует иметь в виду, что любой РФЛП изготавливается, контролируется, дозируется и применяется в условиях специализированных учреждений и недоступен пациенту для приобретения в аптечной сети.

Традиционный дизайн изучения общетоксического действия лекарственных средств подробно описан в руководстве по проведению доклинических исследований⁸ и руководстве по доклиническим исследованиям безопасности, утвержденном решением коллегии Евразийской экономической комиссии⁹. Он включает изучение таких токсикологических характеристик, как острая и хроническая токсичность, а также эффект кумуляции. Общие принципы исследований и перечень контролируемых параметров РФЛП терапевтического назначения не отличаются от принятых в традиционном дизайне. Однако существует ряд особенностей данной группы препаратов, которые требуют индивидуального рассмотрения при планировании доклинических исследований.

Перед проведением исследования общетоксического действия РФЛП терапевтического назначения следует соотнести информацию, которая может быть получена в исследовании, с планируемым клиническим применением препарата. Так, изучение острой токсичности нерадиоактивной формы РФЛП¹⁰ позволяет получить информацию о диапазоне безопасных количеств транспортной молекулы и вспомогательных веществ. Изучение хронической токсичности нерадиоактивной формы РФЛП с введенным в транспортную молекулу нерадиоактивным изотопом не дает исчерпывающей информации

⁶ Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER; 2011.

⁷ Там же.

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁰ Нерадиоактивная форма РФЛП — модельная лекарственная форма радиофармпрепарата, в которой при полностью идентичном составе радиоактивный нуклид заменен на свой стабильный изотоп.

о безопасности готовой лекарственной формы, поскольку в этих исследованиях не изучается действие фактора, отвечающего за реализацию терапевтического действия препарата, а именно ионизирующего излучения, испускаемого радионуклидом, входящим в состав РФЛП. Более того, токсикологическое исследование с использованием формы РФЛП, в которой радиоактивный нуклид заменен на стабильный, не всегда представляется возможным, поскольку у ряда радионуклидов терапевтического назначения либо нет стабильных изотопов, либо они недоступны по коммерческим причинам. Кроме того, синтез такой формы РФЛП и подтверждение ее полного соответствия готовой лекарственной форме требуют применения специальных методов контроля качества, поскольку весовые количества изотопа находятся за пределами обнаружения рутинно применяющихся методов анализа.

Изучение хронической токсичности готовой лекарственной формы РФЛП может дать информацию о возможных отдаленных последствиях воздействия препарата на организм и обратимости вызываемых повреждений. В руководстве¹¹ указано, что хроническая токсичность изучается при длительном введении исследуемого препарата. В то же время длительность его введения при доклиническом исследовании зависит от предполагаемой длительности введения в клинической практике. Большинство пациентов получают РФЛП для РНТ единожды в жизни, следовательно, при разработке РФЛП предполагается его однократное применение в клинической практике, вследствие чего отсутствует необходимость длительного (повторного или многократного) введения препарата для изучения его кумуляции при проведении доклинических исследований.

Хроническую токсичность при системном применении исследуют в двух-трех дозах¹². При выборе максимальной дозы руководствуются результатами исследования острой токсичности, минимальная доза должна быть близка к предполагаемой терапевтической дозе, рекомендованной для клинического изучения. При исследовании острой токсичности нерадиоактивной формы препарата зачастую не предполагается возможным достижение ЛД₅₀ (средней летальной дозы для соответствующего вида животных). В таком случае определяется максимальная безопасная доза (МБД) — доза, при которой отсутствует летальность во всех группах животных. В пересчете ЛД₅₀ или МБД на готовую (радиоактивную) форму препарата максимальная доза для исследования хронической токсичности окажется не только сверхвысокой, но и недостижимой

для синтеза. При выборе максимальной дозы РФЛП для РНТ целесообразно руководствоваться такой кратностью терапевтической дозы, которая будет безопасна для персонала лаборатории и достижима по суммарной активности при синтезе.

Вне зависимости от того, является ли РФЛП оригинальным или воспроизведенным, следует учитывать путь введения препарата, рекомендованный для клинического применения, возможность и предел эскалации изучаемых доз, характер распределения РФЛП в организме, обусловленный рекомендованным путем введения. Так, в ряде случаев препарат должен быть введен локально и только одним способом, не имеющим альтернативы, например внутрисуставно, внутритропухолево или в единичный кровеносный сосуд с целью его эмболизации. Уникальные пути введения имеют лимит по максимально возможному объему введения. При этом инвазивность таких способов введения, как внутрисуставный или в единичный кровеносный сосуд с целью его эмболизации, не допускает повторных манипуляций с животным для реализации многократного введения. Рекомендованные для клинического применения дозы в эквивалентном пересчете на лабораторное животное зачастую столь велики, что дальнейшая их эскалация в эксперименте становится небезопасной для персонала. В приведенных ниже примерах будут подробнее рассмотрены особенности исследования реальных РФЛП, повлиявшие на методические подходы к выполнению доклинических исследований общетоксического действия.

В руководстве¹³ приведен стандартный минимальный перечень органов и тканей, подлежащих гистологическому исследованию, включающий более 30 позиций. Будет ли точное следование этой рекомендации при доклиническом исследовании РФЛП научно обоснованным? В единичных случаях да, но в большинстве случаев нет. Более того, анализ всех образцов, подлежащих гистологическому исследованию по этому перечню, довольно трудозатратен и экономически не обоснован. Фармакокинетические исследования радиоактивного вещества позволяют узнать долю аккумуляции РФЛП практически в любом органе лабораторного животного. Именно эта информация и должна быть отправной точкой при определении перечня органов и тканей, подлежащих гистопатологическому исследованию.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМАКПРЕПАРАТОВ

Опыт доклинического исследования безопасности РФЛП «Золерен, ¹⁸⁸Re», предназначенного

¹¹ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹² Там же.

¹³ Руководство по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения. Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10.

для системного введения при паллиативной терапии костных метастазов, показал следующее. В том случае, когда готовая лекарственная форма РФЛП изготавливается из раствора радиофармацевтического предшественника (в данном случае элюат генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) и нерадиоактивного компонента, разрешенного для медицинского применения (в данном случае лиофилизата, содержащего золедроновую кислоту), необходим и достаточен объем исследований общетоксического действия, включающий острую токсичность раствора нерадиоактивного компонента и хроническую токсичность готовой лекарственной формы РФЛП. Расчет вводимых доз для лабораторных животных был выполнен исходя из предполагаемой терапевтической дозы активности рения-188: 45–49 МБк/кг (1,2–1,3 мКи/кг) и основного вещества (золедроновая кислота) — 4,0 мг на инъекцию [2]. Исследование воздействия эквивалентной терапевтической дозы препарата «Золерен, ^{188}Re » на кроветворную систему лабораторных животных показало снижение гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов у животных экспериментальной группы на 5 сут после введения с последующим восстановлением всех показателей к 30 сут наблюдения. Токсикологическая оценка лиофилизата для приготовления «Золерен, ^{188}Re » показала отсутствие токсических изменений в организме крыс при исследовании острой токсичности препарата в двадцатикратной терапевтической дозе (6 мг/кг) и при исследовании хронической токсичности препарата в двукратной дозе (0,6 мг/кг) [3]. По результатам доклинических исследований было получено разрешение на проведение клинических исследований, в первой фазе которых подтверждена безопасность введения препарата в дозе 55 МБк/кг массы тела пациентов с раком простаты и молочной железы [4].

К РФЛП терапевтического назначения, для которых невозможно доклиническое исследование острой токсичности нерадиоактивной формы, следует отнести препараты на основе радия-223, стронция-89, астата-211. Считается нецелесообразным изучение острой токсичности РФЛП, представляющих собой раствор радионуклида в ионной форме. Обоснованием такого утверждения могут служить следующие соображения: если исследуется раствор РФЛП после «выдержки на распад», то фактически будет исследован изотонический раствор хлорида натрия с микроколичествами изотопов, являющихся конечными в цепочке радиоактивного распада исходного радионуклида. Если исследуется готовая лекарственная форма РФЛП, то для достижения даже LD_{50} потребуется введение опасных для персонала доз радиоактивного препарата. Полученные результаты априори не будут

информативны. Так, при внутривенном введении в организм лабораторных крыс стронция-89 в дозе 185 МБк/кг 100% гибель животных наступит в течение 30 сут после введения препарата [5]. В эквивалентном пересчете на массу тела человека по формуле, представленной в руководстве¹⁴, доза составит 29,6 МБк/кг (или 1776 МБк на среднего взрослого человека). Применяемая в клинической практике однократная доза РФЛП «Стронция хлорид, ^{89}Sr » составляет 150 МБк, что практически в 12 раз меньше. Таким образом, при исследовании острой токсичности препарата либо были бы использованы заведомо неинформативные дозы, либо опасные для животных и персонала, но не дающие значимой клинической информации. Оба варианта противоречат концепции 3R (reduction, refinement, replacement) норм биоэтики. Значительно более информативным для оценки общетоксического действия РФЛП является изучение отдаленных радиационных повреждений, которые в случае выявления были бы отражены в инструкции по медицинскому применению.

РФЛП для РНТ воспалительных заболеваний суставов (радиосиноэктомии) представляют собой суспензии микрочастиц, содержащих бета-излучающий радионуклид. В ходе доклинических исследований хронической токсичности препарата «Синорен, ^{188}Re », учитывая локальный (внутрисуставной) способ введения исследуемого РФЛП и практически полное отсутствие его распределения в организме, для исследования безопасности был определен путь введения, полностью соответствующий рекомендованному для клинического применения, т.е. внутрисуставно. Такой подход был обоснован тем, что многократное введение в данное исследование выполнить невозможно, поскольку объем жидкости, который может быть введен в суставную сумку, лимитирован. Повторное введение РФЛП в различные суставы исказит полученные результаты из-за неравномерности формирования дозовых нагрузок от рения-188, действие бета-излучения которого является для данного РФЛП основным фактором, который может приводить к возникновению нежелательных отдаленных реакций организма. Хроническая токсичность при внутрисуставном введении РФЛП была оценена с использованием двух дозировок: терапевтической дозы для человека и пятикратной дозы с эквивалентным пересчетом на лабораторных животных. Были использованы два вида животных — крысы (грызуны) и кролики (негрызуны). Продолжительность исследования составила 30 сут. По результатам исследования получено подтверждение безопасности применения изученного РФЛП, заключающееся в отсутствии повреждающего действия на организм животных.

¹⁴ Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Guidance for industry. Rockville: FDA; 2005.

Одним из альтернативных способов локального лучевого воздействия на опухоли печени является трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ). Этот метод, основанный на совмещении эмболизации (закупорки сосудов) с лучевой терапией, применяется в мире с 2002 г. Процедура выполняется путем введения в печеночную артерию мелких частиц (микросфер), меченных различными бета-излучающими радионуклидами. Как и в предыдущем случае, РФЛП данного назначения вводят в организм только одним специфичным способом, а именно непосредственно в артерию печени.

Исходя из природы РФЛП для ТАРЭ на основе микросфер и способа их введения, возникает ряд особенностей их доклинического исследования. Наиболее важные из них — это выбор пути введения при токсикологических исследованиях, поскольку системное введение такого рода препаратов невозможно, и особенности приготовления индивидуальных доз, предназначенных для введения животным.

При проведении доклинических исследований с целью исключения ложных результатов, вызванных возможной смертностью животных вследствие высокой травматичности процедуры внутриартериального введения, в исследованиях острой и хронической токсичности можно использовать максимально приближенный к несистемному внутриартериальному введению способ — однократное введение препарата непосредственно в паренхиму печени путем прокола брюшной стенки под контролем УЗИ. Поскольку основным потенциально опасным фактором для таких РФЛП

является локальное воздействие бета-излучения на здоровую ткань печени, многократное введение с использованием указанного пути введения приведет к образованию нескольких локусов аккумуляции РФЛП и, соответственно, неравномерному облучению критического органа, что может спровоцировать возникновение как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов.

Именно такой путь введения был использован в ходе доклинических исследований РФЛП «ДТПА-МСА, ^{90}Y », разработанного совместно в АО «Государственный научный центр Российской Федерации — Физико-энергетический институт имени А. И. Лейпунского» и Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба. В данном исследовании, помимо ограничений по кратности введения, возникло еще одно обстоятельство, лимитирующее возможность следованию стандартному дизайну. Предполагаемая терапевтическая доза активности для клинического применения готовой лекарственной формы РФЛП составляет 3,0 ГБк на массу тела взрослого человека, что примерно соответствует 42,9 МБк/кг. Следовательно, эквивалентная терапевтическая доза (ЭД) исследуемого препарата на одну крысу составляет 48,9 МБк, а на одного кролика — 248,3 МБк. Поскольку только исследование готовой лекарственной формы РФЛП отражает вероятность нежелательных явлений, обусловленных действием радиоактивного излучения на критические органы и ткани, исключить такое исследование из дизайна не представляется возможным. Исследование дозировок, меньших ЭД

Таблица 1. Результаты расчета доз, предназначенных для токсикологических исследований РФЛП, эквивалентных дозам, предполагаемым для клинического применения (на примере препарата «ДТПА-МСА, ^{90}Y »)

Table 1. Calculation of doses for toxicology studies of radiopharmaceuticals, which are equivalent to proposed clinical doses (using the example of DTPA-MSA, ^{90}Y)

Человек Human	Лабораторные животные (на одну особь) Laboratory animals (per one animal)	
	Крыса Rat	Кролик Rabbit
Доза РФЛП — 3 ГБк Объем — 5–15 мл Объемная активность 0,2–5 ГБк/мл (200–5000 МБк/мл) Dose—3 GBq Volume—5–15 mL Volumetric activity— 0.2–5 GBq/mL (200–5000 MBq/mL)	Объем — 0,05 мл ЭД ~50 МБк Требуемая объемная активность препарата — 1000 МБк/мл ЭД10 ~500 МБк Требуемая объемная активность препарата — 10 000 МБк/мл Volume—0.05 mL ED ~ 50 MBq Required volumetric activity—1000 MBq/mL ED10 ~ 500 MBq Required volumetric activity—10000 MBq/mL	Объем — 0,1 мл ЭД ~250 МБк Требуемая объемная активность препарата — 2500 МБк/мл ЭД10 ~2500 МБк Требуемая объемная активность препарата — 25 000 МБк/мл Volume—0.1 mL ED ~ 250 MBq Required volumetric activity—2500 MBq/mL ED10 ~ 2500 MBq Required volumetric activity—25000 MBq/mL

Примечание. ЭД — эквивалентная доза, рассчитанная по формуле эквивалентного переноса с человека на лабораторное животное; РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат.

Note. ED—equivalent dose calculated according to the formula for conversion of human doses to animal equivalent doses.

¹⁵ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.
Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.

или незначительно превышающих ЭД, нецелесообразно, так как не представляет дополнительной ценности для прогнозирования клинической безопасности. В то же время исследование дозировок, превышающих указанные, невозможно по соображениям радиационной безопасности для персонала. Примерные значения эквивалентных доз, рассчитанных согласно рекомендациям руководств¹⁵, и требуемых объемных активностей для исследований субхронической токсичности терапевтического РФЛП приведены в таблице 1.

Как следует из приведенных расчетов, для доклинического исследования общетоксического действия РФЛП в дозах, кратно превышающих ЭД, не всегда возможно технологически получить препарат с требуемой объемной активностью. При введении РФЛП животным в дозах, равных ЭД, а тем более кратно ее превышающих, возникают значительные дозовые нагрузки на персонал.

В целях предупреждения сверхнормативного облучения персонала лаборатории было принято решение о проведении исследования хронической токсичности готовой лекарственной формы РФЛП с использованием только средней терапевтической дозы для человека с эквивалентным пересчетом на лабораторных животных. В экспериментах по исследованию хронической токсичности РФЛП с иттрием-90 для внутриартериальной радиоэмболизации неоперабельных пациентов с первичными и метастатическими опухолями печени «ДТПА-МСА, ⁹⁰Y» не было отмечено каких-либо симптомов интоксикации. Изменения гематологических и биохимических показателей у животных экспериментальных и контрольных групп отсутствовали либо были незначительны и имели обратимый характер [6].

Суммируя многолетний опыт доклинических исследований РФЛП терапевтического назначения, мы предлагаем следующие методические подходы к доклиническому изучению их общетоксического действия, представленные в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ нормативных и методических документов, регламентирующих выполнение доклинических исследований лекарственных средств, показал отсутствие рекомендаций по изучению общетоксического действия радиофармацевтических лекарственных препаратов терапевтического назначения. Руководствоваться требованиями к доклиническому изучению нерадиоактивных лекарственных препаратов не всегда представляется возможным и целесообразным при исследовании безопасности применения терапевтических радиофармпрепаратов.

Систематизация собственного многолетнего опыта позволила предложить методические подходы к доклиническому изучению общетоксических свойств терапевтических радиофармпрепаратов, позволяющие адекватно оценить возможные токсические эффекты и получить информативные результаты. Существует необходимость разработки методических рекомендаций по проведению доклинических исследований радиофармпрепаратов терапевтического назначения с учетом особенностей их фармакологического действия и ядерно-физических характеристик радионуклидов. При расчете доз и выборе режима дозирования необходимо принимать во внимание предполагаемый способ введения препарата при клиническом применении и правила радиационной безопасности для персонала при выполнении исследований.

Таблица 2. Объем исследований общетоксических свойств РФЛП терапевтического назначения

Table 2. Scope of evaluation of general toxic properties of therapeutic radiopharmaceuticals

Характеристика готовой лекарственной формы РФЛП Radiopharmaceutical product characteristics	Острая токсичность Acute toxicity	Хроническая токсичность Chronic toxicity
Раствор радионуклида в ионной форме Radionuclide solution in ionic form	Не требуется Not required	Однократное введение эквивалентной терапевтической дозы препарата в готовой лекарственной форме. Дозы, кратные эквивалентной, исследуют при возможности соблюдения радиационной безопасности для персонала и технологической возможности изготовления. Используют путь введения, рекомендованный для клинического применения, с последующим наблюдением в течение 30 сут*
Препараты, распределяющиеся в организме при попадании в системный кровоток Radiopharmaceuticals with systemic distribution in the body	Нерадиоактивные растворы реагентов для приготовления РФЛП или модельный раствор РФЛП со стабильным изотопом Non-radioactive solutions of reagents for the preparation of a radiopharmaceutical, or a model solution of a radiopharmaceutical with a stable isotope	Single administration of a finished pharmaceutical product at an equivalent therapeutic dose. Doses that are multiples of the equivalent dose are investigated if it is possible to comply with radiation safety requirements for personnel, and if manufacturing is technically feasible. Use the route of administration recommended for clinical use, followed by a 30-day follow-up*
Препараты для локального введения без распределения в организме Radiopharmaceuticals for local administration, without systemic distribution in the body		

Примечание. РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат.

* Срок наблюдения может быть увеличен исходя из периода полураспада радионуклида и эффективного периода полувыведения РФЛП.

* The follow-up period can be increased based on the radionuclide half-life and the radiopharmaceutical effective half-life.

Вклад авторов. *О. Е. Клементьева* — разработка концепции работы, анализ нормативных документов, интерпретация результатов и методологии проведенных исследований, написание текста рукописи; *А. С. Лунёв* — участие в проведении экспериментов, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *К. А. Лунёва* — участие в проведении экспериментов, редактирование текста, критический пересмотр содержания статьи.

Authors' contributions. *Olga E. Klementyeva*—elaboration of the study concept, analysis of regulations, interpretation of the study results and methodology, writing of the text; *Alexandr S. Lunev*—participation in experimental work, revision of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Kristina A. Lunyova*—participation in experimental work, editing and revision of the text.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Благодарности. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Федерального медико-биологического агентства России (номер государственного учета НИР АААА-А18-118042390081-7).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project and was supported by the Federal Medical Biological Agency of Russia (R&D public accounting No. АААА-А18-118042390081-7).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma S, Baldi A, Sharma RK. Radiopharmaceuticals regulations on bioavailability and bioequivalence: present status and future requirements. *Mod Appl Bioequiv Availab*. 2017;1(4):555-567. <https://doi.org/10.19080/MABB.2017.01.555567>
- Волознев ЛВ, Клементьева ОЕ, Корсунский ВН, Лысенко НП. Доклиническая оценка токсичности радиофармацевтического препарата ^{188}Re -золедроновая кислота. *Ветеринарная медицина*. 2013;(1-2):45-7. [Voloznev LV, Klementyeva OE, Korsunsky VN, Lyzenko NP. Preclinical toxicity assessment of the radiopharmaceutical ^{188}Re -zoledronic acid. *Veterinarnaya meditsina = Veterinary Medicine*. 2013;(1-2):45-7 (In Russ.)]
- Волознев ЛВ, Лысенко НП, Перова НВ. Токсикологическая оценка лиофилизата для приготовления радиофармацевтического препарата ^{188}Re -Золедроновая кислота. *Прикладная токсикология*. 2013;4(1):17-24. [Voloznev LV, Lyzenko NP, Perova NV. The toxicological estimation of lyophilisate for preparing of radiopharmaceutical ^{188}Re -Zoledronic acid. *Prikladnaya toksikologiya = Applied Toxicology*. 2013;4(1):17-24 (In Russ.)]
- Лиёпе К, Лимуриг Г, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Радионуклидная терапия препаратами ^{188}Re в онкологии. *Онкологический журнал*. 2018;1(4):34-42. [Liepe K, Lymouris G, Krylov VV, Kochetova TYu. Nuclear therapy with ^{188}Re based radiopharmaceuticals in oncology. *Onkologicheskii zhurnal = Journal of Oncology*. 2018;1(4):34-42 (In Russ.)]
- Калистратова ВС, ред. *Радиобиология инкорпорированных радионуклидов*. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012. [Kalistratova VS, ed. *Radiobiology of incorporated radionuclides*. Moscow: Burnasyan FMBC of Russia; 2012 (In Russ.)]
- Клементьева ОЕ, Власова ОП, Степченко ДВ, Лунёва КА, Терновская КЭ, Петриев ВМ и др. Результаты доклинических исследований безопасности радиофармпрепарата с ^{90}Y для внутриартериальной радиоэмболизации злокачественных новообразований печени. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;(5):51-9. [Klementyeva OE, Vlasova OP, Stepchenkov DV, Luneva KA, Ternovskaya KE, Petriev VM, et al. Results of preclinical safety tests of radiopharmaceutical with ^{90}Y for intra-arterial radioembolization of liver cancer. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;(5):51-9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-51-59>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Клементьева Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук. *Olga E. Klementyeva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

Лунёв Александр Сергеевич, канд. биол. наук. *Alexander S. Lunev*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

Лунёва Кристина Андреевна. *Christina A. Lunyova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

Статья поступила 12.08.2021

После доработки 22.09.2021

Принята к печати 13.12.2021

Article was received 12 August 2021

Revised 22 September 2021

Accepted for publication 13 December 2021

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Компания группы Института стволовых клеток человека (ИСКЧ) — Центр «Genetico» и лаборатория «Сербалаб» создали и разместили в открытом доступе **первую российскую открытую базу данных генетических вариантов** (полиморфизмов, мутаций) и их встречаемости в российской популяции. RUSeq — проект по объединению генетической информации между клиническими лабораториями и геномными центрами России. База данных основана на статистической обработке результатов секвенирования более 6 тыс. образцов ДНК человека. В состав объединенной выборки вошли как пациенты с подозрением на наследственное заболевание, так и здоровые доноры. В базу данных вошло более 500 тыс. ранее не описанных вариантов. Наличие таких баз необходимо для корректной интерпретации результатов секвенирования ДНК в медицинских целях: для поиска возможных причин наследственных заболеваний у пациентов и при постановке диагноза.

Публикуется по: М. Иванюк. «Genetico» и «Сербалаб» опубликовали первую российскую открытую базу данных генетических вариантов. *Медвестник* от 9 ноября 2021 г.

Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы

Г. Н. Енгальчева*, Р. Д. Сюбаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Современные требования к регистрационному досье предусматривают предоставление доклинического (неклинического) обзора, включающего данные научной литературы о доклинических исследованиях лекарственного средства и фактические результаты проведенных доклинических исследований заявляемого лекарственного препарата. Для отдельных групп лекарственных препаратов данные научной литературы заменяют собственные доклинические исследования, которые могут оказаться избыточными. Одной из важных функций обзора данных научной литературы является анализ актуализированной информации о доклинических исследованиях лекарственного препарата, результаты которых влияют на оценку эффективности и безопасности препарата и могут изменять соотношение «польза — риск». Цель работы — определить оптимальный формат представления данных научной литературы в доклиническом обзоре, отражающий особенности методологии доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств. Проанализированы нормативные документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регламентирующие представление в составе регистрационного досье на лекарственный препарат обзора опубликованных результатов научных работ вместо собственных доклинических исследований. Рассмотрены возможные случаи затруднений в подготовке доклинического обзора по данным научной литературы. В целях систематизации библиографических сведений рекомендован формат представления фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических данных, который соответствует принципам формирования регистрационного досье в формате общего технического документа. Предложенные рекомендации унифицируют подготовку и оформление доклинического обзора, который должен быть информационно-аналитическим источником аргументированной оценки соотношения «польза — риск». Унификация оформления данных, полученных из источников научной литературы, будет облегчать разработчику подготовку надлежащего доклинического обзора и способствовать ускорению процесса получения разрешения на проведение клинического исследования или регистрации лекарственного препарата.

Ключевые слова: лекарственный препарат; доклинический обзор; данные научной литературы; доклинические исследования; общий технический документ; ОТД

Для цитирования: Енгальчева ГН, Сюбаев РД. Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):263–272. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272>

* Контактное лицо: Енгальчева Галина Нинелевна; Engalychева@expmed.ru

Preparation of a Nonclinical Overview Based on Scientific Literature

G. N. Engalychева*, R. D. Syubaev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Current requirements for the registration dossier include submission of a preclinical (nonclinical) overview, including scientific literature data on preclinical studies and actual preclinical data on the medicinal product. For some groups of medicines, scientific literature data may be used instead of actual preclinical data, which may be redundant. One of the important functions of the scientific literature review is the analysis of updated preclinical information on the medicinal product, which reflects the product's characteristics, supports conclusions on its efficacy or safety, and may affect the results of the benefit/risk assessment. The aim of the study was to determine the optimal format for presenting scientific literature data in a nonclinical overview that would reflect the methodological aspects of preclinical pharmacology and toxicology studies of medicines. The authors analysed the regulations of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union containing requirements for the scientific literature review submitted instead of actual preclinical data as part of the registration dossier for a medicinal product. The authors also considered potential difficulties in preparing a nonclinical overview based on scientific literature. In order to systematise scientific literature data, it is recommended to provide pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicological data using a format consistent with the common technical document. The proposed recommendations help to harmonise the process of preparation and design of a nonclinical overview which should contain data and facts enabling a reasoned assessment of the benefit/risk ratio. The standardised format of literature data presentation will help the developer prepare an adequate nonclinical overview and will speed up assessment of clinical trial or marketing authorisation applications.

Key words: medicinal product; nonclinical overview; scientific literature data; preclinical studies; common technical document; CTD

For citation: Engalycheva GN, Syubaev RD. Preparation of a nonclinical overview based on scientific literature. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):263–272. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272>

* **Corresponding author:** Galina N. Engalycheva; Engalycheva@expmed.ru

При регистрации лекарственных препаратов (ЛП) в Российской Федерации и в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) допускается включение в регистрационное досье ЛП обзора данных научной литературы по доклиническим исследованиям (ДКИ) без представления результатов собственных ДКИ.

Анализ документов регистрационных досье, которые поступают на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, показывает, что достаточно часто заявители испытывают определенные трудности с подготовкой обзоров по ДКИ, в том числе отражающих результаты исследования безопасности препарата. Данная ситуация может быть связана как с дефицитом специальных знаний о ДКИ и навыков работы с научной литературой у сотрудников, ответственных за подготовку регистрационных досье, так и с отсутствием конкретных рекомендаций по составлению обзора доклинических данных. Отмечено, что в коллективах по регистрации, как правило, преобладают специалисты с фармацевтическим и медицинским образованием, для которых поиск, сбор и методологическая оценка данных литературы по ДКИ является достаточно сложной задачей [1]. Недостатки обзора по ДКИ, выявляемые при экспертизе регистрационных досье, являются причиной запросов о предоставлении дополнительной информации.

Цель работы — определить оптимальный формат представления данных научной литературы в доклиническом обзоре, отражающий особенности методологии доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств.

НОРМАТИВНАЯ БАЗА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБЗОРА НАУЧНЫХ РАБОТ В СОСТАВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

В Российской Федерации в 2014 г. вступили в силу поправки в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»¹, согласно которым разработчики воспроизведенных лекарственных средств получили возможность предоставлять обзоры научных работ вместо результатов собственных токсикологических исследований.

Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийской экономической комиссии в соответствии с требованиями по исследованию отдельных групп препаратов

в регистрационном досье может быть представлен обзор данных научной литературы вместо результатов собственных ДКИ². Таблица 1 иллюстрирует требования ЕАЭС к данным научной литературы при регистрации препаратов отдельных групп.

Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения предусматривают предоставление обзора данных научной литературы по ДКИ для воспроизведенных, гибридных, растительных и препаратов с хорошо изученным медицинским применением. Этот документ располагается в регистрационном досье в модуле 2.4 «Обзор доклинических данных». Обзор данных научной литературы по ДКИ суммирует опубликованные результаты фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических исследований, позволяющих оценить потенциальные фармакологические и токсические свойства заявляемого препарата. При этом одной из важных функций обзора является рассмотрение новых сведений о результатах ДКИ, которые влияют на оценку эффективности или безопасности ЛП и могут изменять отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата. Для воспроизведенных ЛП в модуль 2.4. необходимо включать сведения о фармакологических свойствах и токсичности метаболитов и примесей, а также безопасности вспомогательных веществ. Для гибридного ЛП особое значение в обзоре ДКИ приобретают сведения о влиянии на фармакологический и токсикологический профиль ЛП свойств, характеризующих его отличие от воспроизведенного препарата.

Согласно Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС³ при изучении безопасности биоаналогичных ЛП следует придерживаться гибкого подхода, особенно если единственным релевантным видом животных являются нечеловекообразные приматы. В этом случае, как правило, не рекомендуется проведение стандартных исследований токсичности при многократном введении, также от заявителя не требуются результаты собственных исследований фармакологической безопасности, местной переносимости (при использовании в составе заявляемого препарата известных вспомогательных веществ), репродуктивной токсичности и канцерогенности. Для препаратов, полученных биотехнологическим путем (в том числе и биоаналогов), не требуется проведение исследований

¹ Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 1.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Таблица 1. Требования ЕАЭС к данным научной литературы при регистрации отдельных групп препаратов
Table 1. EAEU requirements for scientific literature data on different classes of medicines

Группа препаратов Class of medicine	Требования к данным научной литературы Scientific literature data
Воспроизведенные препараты Generics	- Обновление научных публикаций об активном веществе лекарственного препарата; - анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств необходимо подтвердить доказательствами из научной литературы; - если активное вещество препарата представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества, необходима дополнительная информация в виде библиографического обзора, доказывающая отсутствие изменений фармакологических и (или) токсикологических параметров - Updated scientific publications on the active pharmaceutical ingredient included in the medicinal product; - analysis of previously unknown product characteristics or characteristics related to the product nature and/or therapeutic class must be supported by evidence from the scientific literature; - if the active pharmaceutical ingredient in the product is represented by another salt, ether, or derivative of the active substance, additional information is needed in the form of a literature review demonstrating the absence of changes in pharmacology and/or toxicology characteristics
Гибридные препараты* Hybrid medicines*	- Обновление научных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата; - анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств необходимо подтвердить доказательствами из научной литературы - Updated scientific publications on the active pharmaceutical ingredient included in the medicinal product; - analysis of previously unknown product characteristics or characteristics related to the product nature and/or therapeutic class must be supported by evidence from the scientific literature
Лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением** Well-established use medicinal products **	В подробном обзоре научной литературы необходимо указывать доклинические и клинические характеристики препаратов. Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения необходимо представить данные о частоте научных публикаций и актуальности использования активного вещества в течение 5 лет до подачи заявления на регистрацию A detailed scientific literature review has to describe preclinical and clinical characteristics of the medicinal product. To support the well-established medical use, it is necessary to provide data on the frequency of scientific publications and the use of the active pharmaceutical ingredient over 5 years preceding the marketing authorisation application
Лекарственный растительный препарат (упрощенное регистрационное досье) Herbal medicinal product (simplified registration dossier)	Научные публикации или заключение специалиста, подготовившего разделы 2.4 и 2.5 модуля о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат или соответствующий препарат использовался не менее 10 лет во всех государствах — членах ЕАЭС с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата Scientific publications or the conclusion of the specialist who prepared Module sections 2.4 and 2.5 stating that the herbal medicinal product in question or the corresponding product has been used in all the EAEU Member States for at least 10 years from the date of the first systematic and documented use

Примечания. Таблица составлена на основании Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Приложение № 1.

* В отдельных случаях может потребоваться проведение дополнительных исследований.

** Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения необходимы следующие сведения: срок, в течение которого активное вещество используется в медицинской практике, количественные аспекты использования активного вещества; частота научных публикаций и актуальность использования активного вещества в течение 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию данного лекарственного препарата (со ссылкой на публикации в научных источниках); согласованность научных оценок.

Notes. The table was compiled on the basis of the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 “On the Rules for registration and examination of human medicines”, Appendix No. 1.

* In certain cases, additional studies may be required.

** The following information is needed to support the well-established medical use: the period of use of the active pharmaceutical ingredient (API) in medical practice, quantitative aspects of the API use; the frequency of scientific publications and the API use over 5 years preceding the marketing authorisation application (with references to scientific publications); lack of controversies in API scientific assessment.

генотоксичности. Основная задача на доклиническом этапе — подтверждение сопоставимости биоаналога референтному препарату. Таким образом, при подготовке регистрационного досье для биоаналогичного препарата в ряде случаев представляются данные научной литературы о доклинических исследованиях безопасности референтного препарата.

Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии введено понятие «смешанное регистрационное досье лекарственных препаратов»⁴. Предоставление смешанного регистрационного досье предусмотрено для ЛП, действующее вещество

которых «относится к группе действующих веществ с известным химическим строением», длительное время применяемых в медицинской практике, сведения о ДКИ которых ограничены или отсутствуют. В смешанном регистрационном досье модули 4 и 5 представляют собой комбинацию результатов собственных доклинических и (или) клинических исследований и обзора фармако-токсикологических свойств ЛП на основе опубликованных в научной медицинской литературе сведений. Использование смешанного регистрационного досье дает возможность оценить безопасность ЛП при отсутствии

⁴ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Приложение № 1 «Требования к составлению документов о доклинических исследованиях для смешанных регистрационных досье лекарственных препаратов».

сведений об изучении отдельных видов токсичности на основании имеющихся клинических данных. Для оценки вероятных рисков клинического применения таких препаратов определен минимальный объем ДКИ, который позволяет избежать проведения повторных исследований на животных. Для подготовки смешанного регистрационного досье рекомендовано использовать научные работы, клинические исследования, данные пострегистрационного опыта, полученного по результатам широкого клинического применения ЛП. Для таких препаратов, как правило, не требуется проведение ДКИ при наличии документированного опыта клинического применения, который позволяет установить все аспекты клинической эффективности и безопасности. ДКИ могут быть необходимы при наличии негативных класс-специфических эффектов или информации о небезопасности, полученной при клиническом применении ЛП. Кроме того, отсутствие сведений об отдельных доклинических токсикологических исследованиях является основанием для предположения о возможной небезопасности такого ЛП.

Таким образом, принятые нормативно-правовые акты в Российской Федерации и ЕАЭС являются юридическим основанием возможной замены фактических результатов собственных ДКИ, представляемых в доклиническом обзоре, релевантными данными научной литературы. Эта законодательно закреплённая альтернатива не является требованием, но вместе с тем акцентирует внимание заявителей и экспертов на качестве обзора данных научной литературы, который должен обеспечить адекватность такой замены.

НЕДОЧЕТЫ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ОБЗОРА НАУЧНЫХ РАБОТ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Результаты экспертиз регистрационных досье, проведенных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период от начала имплементации правил ЕАЭС, показывают, что практически каждый второй доклинический обзор данных научной литературы имеет те или иные недочеты.

Характерные недочеты обзоров по ДКИ, которые являются причиной запросов о предоставлении дополнительной информации:

- в обзоре данных научной литературы представлены отрывочные и несистематизированные сведения о ДКИ;
- отсутствует информация об отдельных видах фармакологических и токсикологических исследований;
- некорректно оформлены ссылки на цитируемые источники и список литературы;

— в обзоре научных работ о ДКИ не представлено резюме профиля примесей активного вещества заявляемого препарата;

— представлен технический перевод без научного редактирования.

Наиболее распространенным недостатком обзора данных научной литературы о ДКИ ЛП является представление заявителем отрывочных и несистематизированных сведений. Авторы искусственно увеличивают объем текста за счет включения в него инструкции по медицинскому применению и общих рассуждений о важности тех или иных ДКИ без предоставления фактических данных, не используют при подготовке документа современные базы данных, не обращаются к информации, представленной на сайтах зарубежных регуляторных органов. Также недопустимым является отсутствие информации об изученных путях введения препарата животным и дозах, длительности эксперимента, видах экспериментальных животных, на которых проводили исследования.

Достаточно часто запрос экспертного учреждения о доработке обзора ДКИ связан с отсутствием сведений о примесях/продуктах распада (деградации) активного вещества заявляемого препарата. Необходимость предоставления этих сведений прежде всего связана с форматом общего технического документа (ОТД) по правилам ЕАЭС. Так, согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств⁵, в модуль 2 воспроизведенного препарата необходимо включить резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях — возможных продуктов разложения, образующихся при хранении ЛП).

Еще одним недочетом обзора литературы является отсутствие сведений об отдельных видах фармакологических и токсикологических исследований. Как правило, это касается препаратов, давно находящихся на рынке, ДКИ которых были проведены до вступления в силу современных международных документов по ДКИ. Также для препаратов, которые длительное время находятся на рынке, возникают сложности с поиском сведений об изучении отдельных видов токсичности. Согласно [2] чем старше источник, тем менее вероятен его перевод в электронный формат, при этом «точкой отсечки» по дате материала можно считать 90-е годы XX века, что предполагает использование бумажных версий документов для более ранних исследований.

Среди недочетов технического характера можно выделить некорректное оформление ссылок на цитируемые источники и списка литературы. Например, в тексте обзора данных научной литературы по ДКИ не указываются ссылки на источники литературы. Согласно Приложению № 13 к Правилам

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения⁶, если заявитель использует данные из научных публикаций либо такие данные применяются в контексте экспертного отчета, необходимо указывать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Список литературы, с одной стороны, должен включать все использованные в обзоре источники литературы, а с другой — в него не следует включать публикации, которые не были процитированы.

Еще одним недостатком обзора научных работ о ДКИ является некачественный перевод зарубежных источников, без должного научного редактирования. При переводе текстов медико-фармацевтического дискурса больше всего ошибок делается в сфере специальной лексики, в связи с чем предполагается, что специалист по медицинскому переводу должен иметь профильное образование [3, 4].

Среди прочих недочетов можно назвать использование в качестве источников информации научно-популярной литературы, сведений об экспериментальных научных разработках для смежных дисциплин (например, для ветеринарии) без критической оценки представленных материалов.

Таким образом, составленный перечень распространенных недочетов, выявляемых в ходе экспертизы доклинических обзоров для препаратов по данным научной литературы, может помочь

заявителям при подготовке надлежащим образом сформированных регистрационных досье.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ОБЗОРА
ДАННЫХ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

Обзор научных работ должен представить аргументированную позицию разработчика о балансе отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата и определить необходимость либо отсутствие необходимости проведения дополнительных исследований заявляемого ЛП.

Примерная общая структура обзора данных научной литературы представлена в таблице 2.

В обзоре данных научной литературы в разделе «Введение» рекомендуется указать основание предоставления обзора: например, обосновать, что заявляемый препарат является воспроизведенным, и привести ссылки на соответствующие нормативные документы. При описании стратегии поиска целесообразно перечислить биомедицинские и библиографические базы данных, указать глубину поиска и ключевые слова, использованные для поиска информации. Последняя рекомендация приобретает особую важность в случае, если проведенный поиск не принес результата и информацию о тех или иных видах ДКИ найти не удалось. Для препаратов, которые выведены на рынок в последние годы, поиск может ограничиться данными с сайтов зарубежных

Таблица 2. Структура обзора научных работ о доклинических исследованиях лекарственного средства
Table 2. Structure of a nonclinical overview based on scientific literature

Раздел Section	Содержание раздела Content
Введение Introduction	Обоснование предоставления литературного обзора. Краткие сведения о лекарственном препарате: - структура лекарственного препарата; - фармакологические свойства; - показания, дозы и длительность применения. Стратегия литературного поиска. Обзор стратегии доклинических исследований. Обоснование безопасности вспомогательных веществ. Профиль примесей действующего вещества Rationale for providing the literature review. Brief information about the medicinal product: - medicinal product structure; - pharmacological properties; - indications, doses, and duration of use. Literature search strategy. Review of the preclinical research strategy. Justification of the safety of excipients. Impurity profile of the active pharmaceutical ingredient
Фармакологические исследования Pharmacology studies	Фармакодинамика: - первичная фармакодинамика; - вторичная фармакодинамика; - фармакологическая безопасность; - фармакодинамические лекарственные взаимодействия. Фармакокинетика: - абсорбция; - распределение; - метаболизм; - выведение; - фармакокинетические лекарственные взаимодействия

⁶ Там же.

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Раздел Section	Содержание раздела Content
Фармакологические исследования Pharmacology studies	Pharmacodynamics: - primary pharmacodynamics; - secondary pharmacodynamics; - safety pharmacology; - pharmacodynamic drug-drug interactions. Pharmacokinetics: - absorption; - distribution; - metabolism; - excretion; - pharmacokinetic drug-drug interactions
Исследования общей токсичности General toxicity studies	Токсичность при однократном введении (острая токсичность): - испытуемое вещество; - вид животных; - доза(ы); - путь введения; - токсические эффекты; - ЛД ₅₀ (или максимальные дозы, не вызывавшие гибели животных). Токсичность при многократном введении: - испытуемое вещество; - тест-система, вид животных; - дозы/концентрация препарата; - путь введения; - длительность эксперимента; - органы-мишени, токсические эффекты; - установленные дозы, соответствующие отсутствию наблюдаемого эффекта или наименьшему наблюдаемому эффекту (NOAEL / NOEL / LOAEL / LOEL)* Single dose toxicity (acute toxicity): - test substance; - animal species; - dose(s); - route of administration; - toxic effects; - LD50 (or maximum non-lethal doses for animals). Repeated dose toxicity: - test substance; - test system, animal species; - dose/concentration of the product; - route of administration; - the duration of the experiment; - target organs, toxic effects; - established doses corresponding to the no observed adverse effect level or the lowest observed adverse effect level (NOAEL / NOEL / LOAEL / LOEL)*
Генотоксичность** Genotoxicity**	Клетки не млекопитающих <i>in vitro</i>. Клетки млекопитающих <i>in vitro</i>. Млекопитающие <i>in vivo</i>. Прочие тест-системы Non-mammalian cells <i>in vitro</i> . Mammalian cells <i>in vitro</i> . Mammals <i>in vivo</i> . Other test systems
Канцерогенность** Carcinogenicity**	Длительные исследования (по видам животных). Исследования средней или малой продолжительности. Прочие исследования Long-term studies (by animal species). Medium- to short-term studies. Other research
Репродуктивная и онтогенетическая токсичность** Reproductive and developmental toxicity**	Фертильность и эмбриональное развитие. Эмбриофетальное развитие. Пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию. Исследования, в которых препарат вводили потомству (неполовозрелым животным) и (или) оценивали влияние препарата на рост и развитие животных Fertility and embryonic development. Embryofoetal development. Pre- and postnatal development, including maternal function. Studies in which the product was administered to the offspring (immature animals) and/or the effect of the product on the growth and development of animals was evaluated

Раздел Section	Содержание раздела Content
Местная переносимость Local tolerance	При наличии информации кратко описать, упорядочив по видам животных, путям введения и длительности, приводя краткие детали методологии и освещая важные результаты. При отсутствии информации обосновать безопасность препарата If information is available, summarise it with reference to animal species, routes and duration of administration, and briefly describe the study methodology and highlight important results. In no information is available, justify the safety of the medicinal product
Прочие исследования*** Other research***	Иммунотоксичность. Фотобезопасность. Лекарственная зависимость. Другие исследования Immunotoxicity. Photosafety. Drug dependence. Other studies
Заключение Conclusion	Анализ всей представленной информации, например связи: - токсических эффектов с фармакологической активностью препарата; - генотоксичности с химической структурой препарата (в том числе с известными генотоксикантами), механизмом его действия; - канцерогенного потенциала с химической структурой (в том числе с известными канцерогенами); - данных эпидемиологических исследований (при наличии) с результатами изучения генотоксичности, наличием пролиферативных изменений при изучении токсичности при повторном введении. Обсуждение в случае наличия противоречивых данных. Обоснование безопасности препарата в случае отсутствия информации по отдельным разделам. Выводы Analysis of all the information provided, such as the correlation between: - toxic effects and the pharmacological activity of the product; - genotoxicity and the product's chemical structure (including known genotoxicants), its mechanism of action; - carcinogenic potential and the chemical structure (including known carcinogens); - data from epidemiological studies (if any) and the results of genotoxicity studies, the presence of proliferative changes in repeated dose toxicity studies. Discussion in the case of conflicting data. Justification of the medicinal product safety in the absence of information in individual sections. Conclusions
Список литературы References	Должен включать все использованные в обзоре литературные источники (монографии, журнальные статьи, описания изобретений, справочники и т. п.). В тексте обзора научных работ следует указать ссылки на источники. В список литературы следует включать только те источники, которые имеют прямое отношение к литературному обзору и были в нем использованы The references list has to include all the literature sources used in the review (theses, scientific papers, patent specifications, reference books, etc.). The text of the scientific literature review has to include references to the cited sources. The references list has to include only those sources that are directly related to the scientific literature review and were used in its preparation

* NOAEL — доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (No Observed Adverse Effect Level)⁷; NOEL — доза, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов (No Observed-Effect level)⁸; LOAEL — самый низкий наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия (Lowest Observed Adverse Effect Level)⁹; LOEL — самый низкий уровень наблюдаемого эффекта (Lowest Observed Effect Level)¹⁰.

** При описании результатов изучения токсичности при однократном и многократном введении, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности рекомендуется привести результаты токсикокинетических исследований (при наличии литературных данных).

*** Данные исследования не являются строго обязательными, их проводят при наличии определенных условий¹¹, в связи с чем соответствующая информация в обзоре ДКИ может отсутствовать.

* NOAEL—No Observed Adverse Effect Level⁷; NOEL—No Observed Effect level⁸; LOAEL—Lowest Observed Adverse Effect Level⁹; LOEL—Lowest Observed Effect Level¹⁰.

** When describing the results of single dose and repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity studies, it is recommended to provide the results of toxicokinetic studies (if literature data are available).

*** These studies are not mandatory, they are carried out under certain conditions¹¹, therefore, this information may be lacking in the nonclinical overview.

⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

⁸ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска».

⁹ МР 1.2.0228-20. 1.2. Гигиена, токсикология, санитария. Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции. Методические рекомендации.

¹⁰ Там же.

¹¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

регуляторных органов, например Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА). Необходимо иметь в виду, что, согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения¹², для воспроизведенного лекарственного средства заявителю необходимо представить обновление литературных научных публикаций об активном веществе, а также анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств, которые необходимо подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований. Для некоторых классов ЛП полезно обсудить стратегию ДКИ, например для обоснования релевантности использованных экспериментальных моделей и тест-систем. Обоснование безопасности вспомогательных веществ, которые входят в состав готовой лекарственной формы, как правило, не вызывает особых затруднений, если используются вещества хорошо известные, которые широко применяются при производстве лекарственных средств. Если же в состав включены новые вспомогательные вещества, требуются экспериментальные данные, подтверждающие их безопасность.

При описании фармакологических и токсикологических исследований рекомендуется придерживаться следующей последовательности изложения материала, описанной в руководстве ICH M4S¹³:

1) исследования *in vitro* (при их наличии) должны предшествовать исследованиям *in vivo*;

2) представлять результаты следует по видам животных:

- мыши;
- крысы;
- хомяки;
- прочие грызуны;
- кролики;
- собаки;
- нечеловекообразные приматы;
- прочие млекопитающие, не относящиеся к грызунам;
- немлекопитающие.

Следует учитывать, что при изучении токсичности при повторном введении достаточно использовать два вида животных: грызунов и негрызунов, а исследования биотехнологических лекарственных препаратов могут быть проведены на одном виде релевантных животных. Указанный список приведен исключительно с целью систематизации доступных данных литературы; не требуется представлять

информацию о ДКИ на всех вышеперечисленных видах животных.

Путь введения препарата целесообразно излагать в следующем порядке:

- рекомендованный путь введения человеку;
- прочие пути введения (при наличии информации): пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный, местный, иной.

Приоритетным является путь введения, который используется в клинической практике для данного ЛП. Прочие пути введения (при наличии доступных сведений) следует приводить с целью систематизации данных научной литературы.

Фармакологические исследования включают изучение первичной и вторичной фармакодинамики, а также проведение исследований фармакологической безопасности¹⁴. Данная регуляторная классификация нашла свое отражение и в структуре ОТД. Как показывает экспертный опыт, определенные трудности в подготовке литературного обзора препаратов, давно представленных на рынке, возникают при составлении разделов «вторичная фармакодинамика» и «фармакологическая безопасность». При подготовке данных разделов необходимо иметь в виду, что основополагающие международные документы по изучению фармакологической безопасности были приняты в 2000 г., и именно с этого момента дано определение всем трем видам фармакологических исследований. Это не означает, что для препаратов, которые были выведены на рынок до 2000 г., фармакологические исследования были проведены в недостаточном объеме. В этом случае исследования вторичной фармакодинамики и фармакологической безопасности могли быть частью изучения общей фармакологии ЛП. При подготовке раздела обзора научных работ, посвященного изучению влияния препарата на функцию жизненно важных систем организма, целесообразно учитывать особенности программ ДКИ. Например, оценка нейротоксичности ЛП может выполняться на разных этапах исследования: при определении острой и хронической токсичности, репродуктивной токсичности, фармакологической безопасности, зачастую не только разными исследователями, но также в разных учреждениях [5]. Необходима критическая оценка полученной информации. Так, при изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему существенное влияние на характер изменений на электрокардиограмме может быть обусловлено использованием анестезии при проведении исследований [6].

При поиске информации о ДКИ ЛП целесообразно учитывать, что в отечественной научной

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹³ CPMP/ICH/2887/99. ICH Topic M4 S. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 organisation of module 4.

¹⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

литературе используют понятие «изучение общетоксического действия» ЛП, под которым понимают экспериментальную оценку токсичности при однократном (острой токсичности) и при повторном введении [7]. В процессе исследования токсичности при однократном введении определяют переносимые, токсические и летальные дозы ЛП, устанавливают причину гибели животных с описанием клинической картины интоксикации. При описании результатов изучения токсичности при повторном (многократном) введении приводят значения токсических и нетоксических доз, органов-мишеней, токсических эффектов.

При отсутствии доступных данных научной литературы об исследованиях генотоксичности и канцерогенности препарата может быть полезным обращение к соответствующим реестрам, содержащим сведения о потенциальных генотоксикантах и канцерогенах, использование данных анализа *in silico*. Исследования генотоксичности и канцерогенности не являются обязательными для биологических ЛП¹⁵.

При описании результатов исследований по выявлению репродуктивной токсичности ЛП описывают влияние его действующего вещества на репродуктивную функцию, наличие эмбрио- и фетотоксического действия препарата в антенатальном и постнатальном периоде развития организма. Однако данный вид токсикологических исследований не является обязательным для противоопухолевых препаратов, применение которых ограничивается только онкологической практикой, и для ЛП, применяемых по жизненным показаниям¹⁶.

Доклинические исследования местной переносимости, как правило, не являются предметом самостоятельных экспериментов, их включают в исследования токсичности при повторном введении ЛП, и результаты могут быть не описаны в источнике при отсутствии каких-либо нежелательных реакций в месте введения препарата. Одним из оснований безопасности по данному разделу обзора научных работ о ДКИ может служить соответствие состава вспомогательных веществ заявляемого воспроизведенного препарата ранее зарегистрированному лекарственному средству.

В соответствии с современными требованиями исследования иммунотоксичности, фототоксичности, риска развития лекарственной зависимости определяются индивидуально для каждого ЛП¹⁷. Так, конечные точки иммунотоксичности оценивают в рамках изучения токсичности при многократном введении препарата, и дополнительные

исследования проводят при выявлениистораживающих эффектов.

Риск фототоксичности препарата определяется:

- способностью поглощать естественный свет в диапазоне 290–700 нм;
- генерировать активные формы под воздействием ультрафиолета видимого света;
- распределением в органах и тканях, подверженных воздействию света (кожа, глаза).

Если одно или более из этих условий не свойственно ЛП, считается, что препарат не представляет прямой фототоксической опасности¹⁸.

Сведения об изучении риска развития лекарственной зависимости необходимы для препаратов, действующих на центральную нервную систему, независимо от их показаний¹⁹.

Раздел обзора данных научной литературы «Заключение» должен содержать комплексную характеристику всей представленной информации, обсуждение противоречивых данных различных исследований, обоснование безопасности при отсутствии информации о каких-либо видах исследований и выводы об отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата.

Раздел «Список литературы» в обзоре научных работ формируется строго по приведенным ссылкам в тексте документа и оформляется в соответствии со стандартами представления библиографических данных из периодических изданий научной литературы, книг, монографий, диссертационных работ, электронных ресурсов, отчетов об исследованиях. Список литературы должен содержать активные ссылки на доступные электронные ресурсы. Содержание списка литературы характеризует качество поиска источников, полноту, достоверность и актуальность обзора данных научной литературы.

Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения предусмотрено предоставление копий использованных источников литературы в модуле 4.3.

Таким образом, рекомендуемый формат представления фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических данных научной литературы в доклиническом обзоре согласуется с принципами формирования регистрационного досье в формате ОТД и соответствует структуре экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований, принятых в ЕАЭС (приложений 6, 13 к Правилам экспертизы и регистрации лекарственных средств для медицинского применения).

¹⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁸ EMA/CHMP/ICH/752211/2012. ICH Guidance S10. Photosafety evaluation of pharmaceuticals.

¹⁹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор научной литературы по доклиническим исследованиям лекарственного препарата является неотъемлемой частью регистрационного досье, характеризующей фармакологические и потенциальные токсические свойства препарата по результатам доклинических исследований с использованием лабораторных животных и тест-систем *in vitro*. Подготовка обзора научных работ требует от составителя соответствующей квалификации, опыта проведения доклинических исследований, владения иностранными языками, научным (академическим) письмом, приемами рационального поиска информации, интерпретации данных и критической оценки качества информации. Предлагаемый формат представления данных позволит заявителю систематизировать информацию о доклинических исследованиях для подготовки качественного обзора научных работ о доклинических исследованиях, что будет способствовать своевременному получению разрешения на проведение клинического исследования или регистрации и ускорению ввода лекарственного препарата в гражданский оборот.

Вклад авторов. Г. Н. Енгальчева — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Р. Д. Сюбаев — разработка концепции работы, редактирование, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. Galina N. Engalycheva—writing and editing of the text, carrying responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the paper for publication; Rashid D. Syubaev—elaboration of the study concept, editing and revision of the text, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р. Д. Сюбаев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», Г. Н. Енгальчева заявила об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Rashid D. Syubaev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, Galina N. Engalycheva declared no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мильчаков КС. Роль обзора научных работ в регистрации воспроизведенного лекарственного средства на территории Российской Федерации и зоне ЕАЭС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):99–105. [Milchakov KS. The role of the scientific overviews in the generic drug registration process in the Russian Federation and Eurasian economic union. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2018;(4):99–105 (In Russ.)]
2. Мильчаков КС. Проведение информационных исследований в медицине: советы по стратегиям и ресурсам обзора литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(3):68–76. [Milchakov KS. Doing an information study in medicine: tips about strategies and resources for literature review. *Nauka i zdavookhraneniye = Science and Healthcare*. 2019;21(3):68–76 (In Russ.)]
3. Стадильская НА, Антипова ЛА. Сложности, возникающие при переводе текстов медико-фармацевтического дискурса. В кн: *Развитие и достижения в учебно-методическом обеспечении образовательной деятельности*. 69-я региональная учебно-методическая конференция. Пятигорск; 2015. С. 310–3. [Stadulskaya NA, Antipova LA. Difficulties arising in the translation of texts of medico-pharmaceutical discourse. In: *Development and achievements in educational and methodological support of educational activities*. 69th regional educational and methodological conference. Pyatigorsk; 2015. P. 310–3 (In Russ.)]
4. Паламарчук АВ, Саркисян ЛТ. Проблемы перевода терминов в медицинских текстах. В кн: *Развитие и достижения в учебно-методическом обеспечении образовательной деятельности*. 69-я региональная учебно-методическая конференция. 2015. С. 237–9. [Palamarchuk AV, Sarkisyan LT. Problems of translation of terms in medical texts. In: *Development and achievements in educational and methodological support of educational activities*. 69th regional educational and methodological conference. Pyatigorsk; 2015. P. 237–9 (In Russ.)]
5. Еремина НВ, Колик ЛГ, Островская РУ, Дурнев АД. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo*. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):164–76. [Eremina NV, Kolik LG, Ostrovskaya RU, Durnev AD. Preclinical *in vivo* neurotoxicity studies of drug candidates. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):164–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176>
6. Лычева НА, Макарова МН, Макаров ВГ, Рыбакова АВ. Влияние различных видов анестезии на параметры электрокардиограммы у крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;(2):16–23. [Lycheva NA, Makarova MN, Makarov VG, Rybakova AV. Effect of different species of anesthesia on electrocardiogram parameters in rats. *Laboratornyye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(2):16–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-02>
7. Дорожкин ВИ, Бирюкова НП, Бахмутова ТВ. Современные требования к изучению общетоксического действия фармакологических веществ. *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2019;(2):205–15. [Dorozhkin VI, Biryukova NP, Bakhmutova TV. Modern requirements to the study of general toxic effect of pharmacological substances. *Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii = Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2019;(2):205–15 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук. Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>
Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук. Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Статья поступила 19.07.2021
После доработки 09.11.2021
Принята к печати 13.12.2021

Article was received 19 July 2021
Revised 9 November 2021
Accepted for publication 13 December 2021

Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: гликановый профиль

Ольга Александровна Ваганова

начальник лаборатории биотехнологических препаратов,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

канд. фарм. наук, <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

При составлении нормативной документации на субстанции и лекарственные препараты моноклональных антител и субстанции эритропоэтинов обязательным требованием является включение показателя «Гликановый профиль». Экспертом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России представлены рекомендации по пошаговому изложению методики, что позволит заявителям унифицировать проекты нормативной документации на отечественные и зарубежные лекарственные средства, позволит минимизировать или исключить дополнительные запросы экспертов, будет способствовать своевременному выводу препаратов в гражданский оборот.

Ключевые слова: нормативная документация; гликановый профиль; моноклональные антитела; эритропоэтины; рекомбинантные лекарственные средства

Для цитирования: Ваганова ОА. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: гликановый профиль. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):273–275. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-273-275>

Recommendations for the Contents of the “Glycan Profile” Part of a Product Specification File

Olga A. Vaganova

Head of the Laboratory of Biotechnological Products,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Cand. Sci. (Pharm.), <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

“Glycan profile” is a necessary part of manufacturers’ product specification files for monoclonal antibody active ingredients or final products and erythropoietin active ingredients. The expert of the Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation provides recommendations for a step-by-step presentation of the test procedure, which will allow applicants to align product specification files for Russian- and foreign-produced medicinal products, help experts to minimise or eliminate the need to request additional information from applicants, and will contribute to timely batch release of medicinal products.

Key words: product specification files; glycan profile; monoclonal antibodies; erythropoietins; recombinant DNA products

For citation: Vaganova OA. Recommendations for the contents of the “Glycan profile” part of a product specification file. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):273–275. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-273-275>

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. включение показателя «Гликановый профиль» в нормативную документацию на субстанции и лекарственные препараты моноклональных антител (ОФС.1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения»¹) и субстанции эритропоэтинов (ОФС.1.7.1.0016.18 «Эритропоэтины») является обязательным требованием.

В случае если лекарственное средство является пептидогликаном, получаемым методом

рекомбинантных ДНК, для которого профиль и состав гликанов оказывает влияние на активность/иммуногенность лекарственного препарата, то, согласно требованиям ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК», в нормативной документации на субстанцию / лекарственный препарат должен быть предусмотрен контроль гликанового профиля в качестве метода, позволяющего оценивать специфические свойства лекарственного средства с учетом технологии его производства.

¹ При вступлении в силу соответствующих статей Фармакопеи ЕАЭС все ссылки на нормативные документы (ФС и ОФС) следует актуализировать в соответствии с действующими нормативными актами.

Назначение метода:

— определение общего профиля гликозилирования;

— качественная и количественная оценка содержания гликанов или их групп в препарате.

Требования к разработке и валидации методики, а также к информации, подлежащей включению в нормативную документацию, приведены в соответствующих общих статьях на методы испытаний: ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» или ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез».

Методики и условия проведения испытаний должны быть описаны в нормативной документации на лекарственное средство максимально подробно и однозначно, с учетом всех особенностей, выявленных в ходе процесса валидации методики.

Стадии денатурирования белка, выделения, очистки гликозилированных протеинов, смены буфера, концентрирования, присоединения флуоресцентной метки и др. должны быть пошагово изложены с описанием возможной вариативности процессов и способов ее минимизации. Рекомендуется приведение рисунков, схем использования картриджей и реактивов (в том числе приведенных в инструкциях к используемым наборам реактивов), схемы пошагового протокола пробоподготовки.

Стадия денатурации протеинов. При описании процедуры должна быть приведена методика приготовления денатурирующей смеси/смесей, название производителя и каталожный номер используемых реактивов. При описании общего хода денатурации указывают:

— используемые объемы и концентрации реактивов, порядок добавления реактивов;

— используемую лабораторную посуду с указанием объемов и материала, наличия плотной крышки (если применимо);

— температуру проведения денатурации и допустимые отклонения, рекомендуемый для использования тип термостата;

— режим перемешивания (встряхивания) реакционной смеси (если применимо), модель оборудования для перемешивания (рекомендуемую для использования);

— особенности процедуры смены буферов (если применимо);

— продолжительность денатурации и допустимые отклонения;

— сроки годности приготовленных растворов.

Стадия гидролиза. При описании процедуры указывают название производителя и каталожный номер используемого фермента или готового набора для гидролиза, описывают методики приготовления используемых растворов и буферов с указанием объемов и концентрации реактивов. В случае использования готовых растворов

указывают название производителя и каталожные номера для каждого раствора. Процедуру гидролиза описывают пошагово, указывая объемы и концентрации прибавляемых реактивов/растворов, конечные объемы приготовляемых растворов, указывают продолжительность проведения и температуру гидролиза. Приводят перечень рекомендованных к использованию вспомогательного оборудования, лабораторной посуды и расходных материалов с указанием наименования производителя, каталожных номеров, модели и режима работы оборудования.

Стадия выделения гликанов твердофазной экстракцией. При описании процедуры указывают марку и каталожный номер картриджа для твердофазной экстракции, возможность (или невозможность) его замены на аналогичный. Приводят пошаговое описание методики с указанием объемов используемых растворов, собираемых и отбрасываемых фракций.

При использовании центрифуги указывают:

— модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

— продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

— температуру проведения центрифугирования (если применимо).

При использовании манифолда указывают его тип (положительного или отрицательного давления). Подробно описывают, на каких этапах сорбент картриджа должен оставаться под слоем жидкости, а на каких — жидкость извлекаться полностью.

Стадия выделения гликанов на центрифужных фильтрах. При описании процедуры указывают:

— марку и каталожный номер центрифужного фильтра, возможность (или невозможность) его замены на аналогичный, с указанием формфактора и остаточного объема;

— модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

— продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

— температуру проведения центрифугирования (если применимо).

Стадия гидролиза и выделения гликанов на картридже с одновременной сменой буфера. При описании процедуры указывают:

— каталожный номер используемых картриджей и возможность (или невозможность) их замены на аналогичные;

— используемые объемы и концентрации реактивов, порядок добавления реактивов, точные объемы приготавливаемых растворов;

— модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

— продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

- температуру проведения центрифугирования (если применимо);
- сроки годности растворов.

Стадия присоединения флуоресцентной метки.

Приводят подробное описание процедуры по каждому этапу присоединения метки. Указывают на необходимость предварительной сушки образца (если применимо) и условия ее проведения. Указывают температуру и продолжительность реакции присоединения метки, дополнительные условия проведения реакции. Описывают процедуру удаления избытка флуоресцентной метки с указанием всех параметров, производителя и каталожного номера используемых картриджей, состава растворителей, объемов прибавляемых реактивов и растворов.

Идентификация целевых пиков. Процедуру проводят с использованием одного из указанных ниже вариантов стандартных образцов:

- ладдера гомополимеров глюкозы в комбинации со стандартным образцом действующего белка;
- раствора смеси стандартных образцов всех ожидаемых и учитываемых гликанов;
- раствора смеси стандартных образцов всех ожидаемых и учитываемых гликанов и стандартного раствора действующего белка.

В нормативном документе на лекарственное средство следует представить рисунки типичных хроматограмм стандартных и испытуемых образцов в общем и увеличенном масштабах с примерами разметки пиков. Необходимо указать временной интервал, в котором оцениваются пики или группы пиков; в случае если оценке подлежит не вся хроматограмма, реперные пики, а также интервалы их относительных времен удерживания.

Следует описать и привести хроматограммы, иллюстрирующие возможную вариативность получаемых хроматографических профилей, перечислить пики, не подлежащие учету при расчетах содержания целевых гликанов (групп гликанов).

Требования к оценке пригодности методики.

Нормативная документация на лекарственное средство должна включать требования к оценке качества проведения этапов пробоподготовки и пригодности используемой хроматографической

системы, регламентированные ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография».

Для оценки пригодности хроматографической системы используют производные 2-аминобензамида:

- ладдер гомополимеров глюкозы;
- раствор смеси стандартных образцов определяемых гликанов;
- раствор стандартного образца основного действующего вещества препарата, аттестованного по содержанию всех определяемых гликанов.

В данном разделе нормативной документации должны быть перечислены критерии пригодности хроматографической системы:

- визуальное соответствие хроматографических профилей фактически полученного раствора стандартного образца и типичного профиля раствора стандартного образца, указанного в нормативной документации;
- количественная оценка параметров соответствия полученного хроматографического профиля раствора стандартного образца данным о реперных (референсных) пиках гликанов, приведенным в нормативной документации (относительное время удерживания, относительная интенсивность, относительное содержание);
- разрешение, воспроизводимость времен удерживания и площадей (высот) референсных пиков, чувствительность методики.

Оценка результатов испытаний. Нормативная документация на лекарственное средство должна включать критерии оценки результатов испытания:

- визуальное сравнение хроматографических профилей фактически полученного раствора стандартного образца и раствора испытуемого образца с оценкой их соответствия друг другу;
- качественную и количественную оценку содержания нормируемых гликанов (групп гликанов) и соответствия полученных результатов установленным в нормативной документации требованиям;
- оценку соотношения содержания нормируемых гликанов (групп гликанов) и соответствия полученных результатов установленным в нормативной документации требованиям.

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>

Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: пептидное картирование

Ольга Александровна Ваганова

начальник лаборатории биотехнологических препаратов,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

канд. фарм. наук, <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

При составлении нормативной документации на лекарственные средства белковой природы (субстанции и лекарственные препараты следующих групп: моноклональные антитела, филграстимы, эритропоэтины) обязательным требованием является включение показателя «Подлинность. Пептидное картирование». Экспертом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России представлены рекомендации по пошаговому изложению методики, что позволит заявителям унифицировать проекты нормативной документации на отечественные и зарубежные лекарственные средства, позволит минимизировать или исключить дополнительные запросы экспертов, будет способствовать своевременному выводу препаратов в гражданский оборот.

Ключевые слова: нормативная документация; пептидное картирование; моноклональные антитела; эритропоэтины; филграстимы; рекомбинантные лекарственные средства

Для цитирования: Ваганова ОА. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: пептидное картирование. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):276–277. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-276-277>

Recommendations for the Contents of the “Peptide Mapping” Part of a Product Specification File

Olga A. Vaganova

Head of the Laboratory of Biotechnological Products,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Cand. Sci. (Pharm.), <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

‘Identification. Peptide mapping’ is a necessary part of manufacturers’ product specification files for therapeutic proteins (active ingredients and final products of monoclonal antibodies, filgrastims, erythropoietins). The expert of the Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation provides recommendations for a step-by-step presentation of the test procedure, which will allow applicants to align product specification files for Russian- and foreign-produced medicinal products, help experts to minimise or eliminate the need to request additional information from applicants, and will contribute to timely batch release of medicinal products.

Key words: product specification files; peptide mapping; monoclonal antibodies; erythropoietins; filgrastimes; recombinant DNA products

For citation: Vaganova OA. Recommendations for the contents of the “Peptide mapping” part of a product specification file. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):276–277. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-276-277>

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. предусмотрено включение показателя «Подлинность. Пептидное картирование» в нормативную документацию на лекарственные средства (ЛС) белковой природы как для субстанций, так и для лекарственных препаратов следующих групп:

— моноклональные антитела (ОФС.1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения»¹);

— филграстимы (ОФС.1.7.1.0015.18 «Филграстимы»);

— эритропоэтины (ОФС.1.7.1.0016.18 «Эритропоэтины»).

В соответствии с требованиями ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК» метод пептидного картирования указан как один из рекомендуемых методов подтверждения подлинности, в частности для таких групп ЛС, как цитокины, факторы роста

¹ При вступлении в силу соответствующих статей Фармакопеи ЕАЭС все ссылки на нормативные документы (ФС и ОФС) следует актуализировать в соответствии с действующими нормативными актами.

(эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста, фактор роста кератиноцитов (KGF) и др.), гибридные и пегилированные (PEG) белки и др.

Назначение метода:

- подтверждение первичной аминокислотной последовательности;

- контроль и выявление изменений первичной аминокислотной последовательности, возникающих в результате точечных мутаций, ошибок транскрипции кДНК, окисления, дезамидирования и др.;

- подтверждение наличия CDR-участков, ответственных за комплементарность антитела (для моноклональных антител).

Требования к разработке и валидации методик, информации, подлежащей включению в нормативную документацию, приведены в ОФС.1.7.2.0035.18 «Пептидное картирование».

В нормативной документации на лекарственное средство методики и условия проведения испытаний должны быть приведены максимально подробно и однозначно, с учетом всех особенностей, выявленных в ходе валидации методики. В тексте раздела «Пептидное картирование» перечисляют реперные пики, а также интервалы их относительных времен удерживания с обязательным представлением эталонного хроматографического профиля (пептидной карты) — рисунков типичных хроматограмм стандартного и испытуемого образцов с обозначением реперных пиков (групп пиков) характерных пептидных фрагментов.

Необходимо указать временной интервал, в котором оцениваются пики или группы пиков в случае, если оценке подлежит не вся хроматограмма. Описать и привести хроматограммы, иллюстрирующие возможную вариативность профилей реперных участков хроматограмм гидролизованных стандартного и испытуемого образцов: изменение времен удерживания, изменение интенсивности пика, дублирование или совместное элюирование пиков, появление дополнительных пиков, изменение порядка выхода пиков и др.

Требования к оценке пригодности хроматографической системы. Оценка пригодности хроматографической системы и качества выполнения этапов пробоподготовки и ферментативного гидролиза должна включать требования, регламентированные ОФС.1.7.2.0035.18 «Пептидное картирование» и ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография». Нормативная документация на лекарственное

средство должна содержать следующие критерии пригодности хроматографической системы:

- визуальное соответствие хроматографических профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и типичного профиля раствора гидролизованного стандартного образца, указанного в нормативной документации;

- количественная оценка соответствия фактически полученного хроматографического профиля раствора гидролизованного стандартного образца типичному профилю, приведенному в нормативной документации, по ряду параметров (относительные времена удерживания, относительные интенсивности пиков) для ряда реперных (референсных) пиков характеристичных пептидных фрагментов; для выбранных параметров для каждого реперного пика устанавливаются диапазоны приемлемых значений;

- разрешение, воспроизводимость времен удерживания и площадей (высот) референсных пиков, чувствительность метода (при необходимости).

Оценка результатов испытаний и подтверждение подлинности. Оценка подлинности лекарственного средства должна включать сравнение полученных пептидных карт испытуемого и стандартного образцов. Нормативная документация должна содержать следующие критерии оценки результатов испытаний:

- визуальное сравнение хроматографических профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и раствора гидролизованного испытуемого образца;

- количественную оценку параметров соответствия профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и раствора гидролизованного испытуемого образца данным о реперных пиках характеристичных пептидных фрагментов (относительное время удерживания, относительная интенсивность);

- контроль и количественные критерии допустимости изменений хроматографического профиля раствора гидролизованного испытуемого образца для пиков остальных пептидных фрагментов (появление «новых пиков») по сравнению с фактически полученным хроматографическим профилем раствора гидролизованного стандартного образца;

- сравнительный анализ пептидной карты смеси гидролизатов стандартного и испытуемого образцов (1:1).

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Республики Беларусь подписали меморандум о сотрудничестве

FSBI 'SCEEMP' of the Ministry of Health of Russia and Center for Examinations and Tests in Health Service of the Ministry of Health of the Republic of Belarus signed a Memorandum of Cooperation



Генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России В.В. Косенко и директор УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» Д.В. Гринько подписали меморандум о сотрудничестве

Сотрудничество Российской Федерации и Республики Беларусь в сфере здравоохранения продолжает активно развиваться.

28 октября 2021 г. между Республиканским унитарным предприятием «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Республики Беларусь (УП «ЦЭИЗ») и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) подписан меморандум о сотрудничестве. Подписи под документом поставили директор УП «ЦЭИЗ» Дмитрий Гринько и генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Валентина Косенко.

Целью настоящего меморандума является установление партнерских отношений и развитие долгосрочного, эффективного и взаимовыгодного сотрудничества на международном уровне. Меморандумом предусмотрено, что стороны будут развивать сотрудничество по нескольким направлениям. В частности, предполагается обмен аналитической, статистической и правовой информацией

в сфере контроля качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории России и Республики Беларусь, планируется совместная работа по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, в том числе по развитию национальных фармакопей и участию в развитии Фармакопеи ЕАЭС, разработке монографий (общих и частных фармакопейных статей), разработке и аттестации фармакопейных стандартных образцов.

Предусмотрен также обмен информацией о подходах к научному консультированию в процессе рассмотрения заявок на регистрацию лекарственных средств. Особое внимание будет уделено образовательной и издательской деятельности, обмену специалистами, передовым опытом, практиками и методиками, исследовательскими материалами, а также взаимному консультированию по вопросам оптимизации деятельности.

Также состоялась встреча российской делегации с заместителем министра здравоохранения Республики Беларусь Борисом Андросюком. Стороны обсудили вопросы реализации политики двух стран по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в рамках развития международного сотрудничества, а также возможности формирования общих подходов к взаимодействию в области регулирования обращения лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС.

В формате круглого стола «Вопросы обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» обсуждались подходы к выработке единой политики в области обращения лекарственных средств и контроля качества медицинской продукции на территории Союзного государства.

Фотографии предоставлены О. Н. Губаревой



Встреча делегации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с представителями Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Applied Research Conference “Current Approaches to Evaluation and Authorization
of Medicinal Products” — “RegLek-2021”

23–25 ноября 2021 г. состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств» — «Реглек-2021». На пленарном заседании были обозначены основные направления и наиболее актуальные вопросы, которые более подробно освещались в докладах спикеров на секциях конференции. Несмотря на то что конференция проходила в непростое пандемическое время, было велико международное представительство, это явно показало, что проблематика экспертизы и регистрации лекарственных средств выходит за пределы национального пространства и требует сотрудничества на международном уровне. Коллеги из ближнего и дальнего зарубежья поднимали вопросы, касающиеся всего международного фармацевтического и медицинского сообщества. Акцент был сделан на проблемах, обострившихся в период пандемии COVID-19.

Тематика докладов заместителя министра здравоохранения Российской Федерации С. В. Плаголева и генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России В. В. Косенко была связана с вопросами развития регуляторных практик в сфере разработки, стандартизации и экспертизы лекарственных средств. С. В. Плаголев обозначил тренды развития регуляторных механизмов. Особое внимание было уделено ускоренной регистрации лекарственных средств; инструментам, с помощью которых доказывается эффективность и безопасность лекарственных средств в пострегистрационных исследованиях (неинтервенционные исследования и данные реальной клинической практики); совершенствованию нормативного регулирования вывода на рынок биомедицинских клеточных продуктов. В. В. Косенко акцентировала внимание слушателей на роли ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в системе стандартизации и экспертизы лекарственных средств, необходимости разработки фармакопейных стандартных образцов, развитии системы консультирования и повышения квалификации производителей, важности международного сотрудничества в этой области.

Глава представительства ВОЗ в России М. Vujnović детально описала программу преквалификации лекарственных средств. В период пандемии особенно остро ощущается потребность стран с развивающейся экономикой в жизненно важных препаратах, в том числе вакцинных препаратах и лекарственных средствах, предназначенных для терапии социально-значимых заболеваний. Таким образом, процедуры преквалификации становятся важнейшим этапом реализации полноценного обеспечения пациентов подобными средствами.

Представитель Европейского агентства по лекарственным средствам Н. Mignot привлекла внимание к проблемам сокращения времени прохождения регистрационных процедур путем применения механизма ускоренной регистрации. Проблеме ускоренной регистрации лекарственных средств было посвящено отдельное заседание, докладчиками на котором выступили сотрудники ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (В. А. Меркулов, Д. В. Горячев), а также представители производителей лекарственных средств (И. В. Лучинина, А. О. Кречетов, О. А. Маркова, М. Ю. Самсонов). Как отмечалось, процедура ускоренной регистрации позволяет сократить срок ввода в оборот нового лекарственного средства более чем в 10 раз по сравнению с обычной процедурой. Снижение времени регистрации лекарственных средств особое значение имеет в процессе оперативного реагирования на развитие пандемических процессов и противодействия инфекции.

Коллеги из Центра мониторинга безопасности лекарственных средств в г. Уппсала (Н. Le Louët и С. Rausch) описали особенности работы Центра и его роль в мониторинге безопасности вакцинных препаратов.

Одной из центральных тем конференции стало обсуждение перехода к регистрации лекарственных



Участники пленарного заседания конференции:
С. Rausch — специальный советник главного исполнительного директора Центра мониторинга в г. Уппсала, сотрудничающего центра ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств;
Н. Le Louët — главный исполнительный директор Центра мониторинга в г. Уппсала, сотрудничающего центра ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств, Р. И. Ягудина — директор Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, В. В. Косенко — генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Фотография публикуется с разрешения организатора конференции.

препаратов по единым требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Сравнение и оценка нормативно-правовых актов национального законодательства стран — участниц ЕАЭС, достижение единства в вопросах организации экспертизы, обеспечение проведения фармацевтических инспекций производственных площадок — все это требует от экспертного сообщества Союза слаженной работы и согласия в понимании главных задач. Применение вступивших в силу нормативно-правовых актов, а также будущие изменения в законодательстве стали ключевыми темами обсуждения на секциях «Развитие международных фармакопейных требований и Фармакопея ЕАЭС», «Обзор фармацевтического законодательства Евразийского Союза». «В 2021 г. были разработаны новые документы и подготовлены правки в ранее принятые решения ЕАЭК, которые окажут существенное влияние как на работу регуляторов, так и на работу фармацевтических предприятий. В частности, внесены предложения по срокам проведения экспертных работ с заменой календарных дней на рабочие без удлинения общего срока предрегистрационной экспертизы, предложены существенные правки в правила проведения фармацевтических инспекций», — отметила заместитель директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России А. А. Трапкова.

Отдельным аспектам проведения экспертизы и регистрации лекарственных средств были посвящены рабочие секции конференции. При неизменной заинтересованности слушателей обсуждались вопросы совершенствования электронных технологий в системе регистрации лекарственных средств на территории государств — членов ЕАЭС (Е. Ч. Дырда, А. А. Кайдар, О. А. Леднев), стандартизации и лабораторной экспертизы лекарственных средств (Р. Д. Рузиев, Н. П. Неугодова, А. А. Турундаева, О. А. Ваганова, С. И. Кулешова). В. Л. Багирова и Ю. А. Старчак рассказали о разработке фармакопейных стандартных образцов и отделе Института фармакопей и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, занимающемся вопросами применения фармакопейных стандартов.

Большое внимание уделялось проблемам проведения клинических исследований в обычных и пандемических условиях (докладчики Т. В. Мурзич, Р. В. Драй, Д. В. Горячев, К. М. Гудков, С. М. Дубровин, А. Л. Соловьева, О. И. Басова, О. Ю. Иванова). Были рассмотрены место клинических исследований в программе разработки лекарственного препарата, варианты программ клинических исследований в программе разработки модифицированных лекарственных препаратов,

основные принципы статистического анализа в клинических исследованиях, а также практика экспертизы досье с отрицательным соотношением «польза — риск» на основании результатов клинических исследований.

Вопросам оценки биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств была посвящена отдельная секция конференции. С докладами выступили Д. А. Рождественский, А. Г. Солодовников и Н. Е. Уварова, были затронуты аспекты исследований биоэквивалентности отдельных групп препаратов (в частности, препаратов, оказывающих местное действие) и использования процедуры «биовервер».

С 2021 г. регистрация лекарственных средств в Российской Федерации больше не проходит по национальной процедуре, до 31 декабря 2025 г. будут вноситься изменения, проводиться подтверждение регистрации уже зарегистрированных лекарственных препаратов. Это значительно увеличило нагрузку на регуляторные органы в сфере обращения лекарственных средств, а также поставило заявителей перед необходимостью быстро адаптироваться к новым правилам. Особенности проведения регуляторных процедур: их последовательность, состав работ, выделение и оптимизация каждого этапа были обсуждены на секции «Регуляторные процедуры по Правилам ЕАЭС. Текущее правоприменение: проблемы, пути решения», модератором которой выступила начальник контрольно-организационного управления ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Е. М. Рычихина. «Любую регуляторную процедуру по Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС лекарственных средств можно рассматривать как составную часть проекта по управлению жизненным циклом досье. Каждый такой проект отличается от остальных различными сроками, требованиями и целями. До конца 2025 г. для держателей регистрационных удостоверений на первый план выходят необходимость приведения досье на препараты в соответствие с требованиями ЕАЭС, внесение изменений в досье и регистрация новых препаратов. Это разные процедуры, но у них больше общего, чем может показаться на первый взгляд. Каждую из них можно разделить на этапы, которые включают в себя повторяющиеся процессы», — пояснила Е. М. Рычихина.

Несмотря на необычный формат конференции (в связи с пандемической ситуацией конференция проходила в режиме онлайн), обсуждаемые темы вызвали большой интерес у слушателей. Завершилась конференция круглым столом, на котором модераторы секций и ключевые докладчики ответили на вопросы, поступившие от участников конференции.

*Информация подготовлена с использованием материалов сайта <https://www.regmed.ru>
Научные редакторы М. Л. Хрущева, Н. В. Молчан*

Благодарности рецензентам (2021 г.) Thank You to All Our Reviewers in 2021

Редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» выражает благодарность за вклад в работу над статьями и плодотворное сотрудничество при подготовке выпусков журнала в 2021 году следующим рецензентам:

О. И. Авдеевой (Санкт-Петербург, Россия),
И. Н. Ампиловой (Санкт-Петербург, Россия),
Н. П. Антоновой (Москва, Россия),
И. А. Балдуевой (Санкт-Петербург, Россия),
А. В. Басевич (Санкт-Петербург, Россия),
Т. А. Батуашвили (Москва, Россия),
М. М. Батюшину (Ростов-на-Дону, Россия),
О. А. Безбородовой (Москва, Россия),
В. Д. Белоноговой (Пермь, Россия),
С. С. Бессмельцеву (Санкт-Петербург, Россия),
Н. В. Бобковой (Москва, Россия),
И. Б. Бондаревой (Москва, Россия),
В. Г. Васильеву (Москва, Россия),
Е. В. Вербицкой (Санкт-Петербург, Россия),
А. Б. Верведе (Санкт-Петербург, Россия),
Н. В. Ворониной (Хабаровск, Россия),
М. В. Гаврилину (Санкт-Петербург, Россия),
О. В. Галкиной (Санкт-Петербург, Россия),
В. М. Гончарову (Москва, Россия),
И. В. Гравель (Москва, Россия),
Л. Н. Грушевской (Москва, Россия),
Н. В. Гуляевой (Москва, Россия),
В. Н. Дулу (Москва, Россия),
А. Д. Дурневу (Москва, Россия),
Н. Е. Кузьминой (Москва, Россия),
Т. Е. Елизаровой (Москва, Россия),
С. В. Емшановой (Москва, Россия),
Г. Н. Енгальцевой (Москва, Россия),
Н. В. Ереминой (Москва, Россия),
А. К. Жерносеку (Витебск, Беларусь),
А. А. Жлобе (Санкт-Петербург, Россия),
М. А. Зайцевой (Санкт-Петербург, Россия),
М. С. Застрожину (Москва, Россия),
Е. В. Захаровой (Москва, Россия),
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург, Россия),
М. В. Карлиной (Санкт-Петербург, Россия),
Г. Г. Кармазановскому (Москва, Россия),
А. М. Кармишину (Москва, Россия),
А. В. Карякину (Москва, Россия),
Н. М. Киселевой (Москва, Россия),
Н. Э. Коломиец (Томск, Россия),
Г. Б. Колыванову (Москва, Россия),
В. А. Косолапову (Волгоград, Россия),
Н. А. Криштановой (Санкт-Петербург, Россия),
Л. С. Кругловой (Москва, Россия),
Е. М. Крутицкому (Санкт-Петербург, Россия),
К. Л. Крышень (Санкт-Петербург, Россия),
Т. Е. Куглер (Донецк),
А. А. Куриловой (Ставрополь, Россия),
В. А. Куркину (Самара, Россия),
Н. Б. Лазаревой (Москва, Россия),

Н. В. Лапиной (Санкт-Петербург, Россия),
С. А. Лапшиной (Казань, Россия),
М. Н. Макаровой (Санкт-Петербург, Россия),
М. Л. Максимова (Казань, Россия),
Г. А. Мельниченко (Москва, Россия),
К. С. Мильчакову (Москва, Россия),
Т. А. Молодовой (Москва, Россия),
Ю. В. Муравьеву (Москва, Россия),
А. Н. Мурашеву (Пушино, Россия),
О. О. Новикову (Москва, Россия),
С. К. Ордабаевой (Шымкент, Казахстан),
К. С. Павловой (Москва, Россия),
С. В. Палесскому (Новосибирск, Россия),
В. И. Петрову (Волгоград, Россия),
П. С. Петрову (Архангельск, Россия),
М. В. Покровскому (Белгород, Россия),
Т. И. Поспеловой (Новосибирск, Россия),
О. Г. Потаниной (Москва, Россия),
Н. Н. Потекаеву (Москва, Россия),
О. В. Прунтовой (Владимир, Россия),
К. Л. Райхельсон (Санкт-Петербург, Россия),
Г. В. Раменской (Москва, Россия),
И. П. Ремезовой (Пятигорск, Россия),
Д. А. Рождественскому (Москва, Россия),
М. И. Савельевой (Москва, Россия),
О. Л. Сайбель (Москва, Россия),
Е. И. Саканян (Москва, Россия),
И. А. Самылиной (Москва, Россия),
О. А. Семкиной (Москва, Россия),
М. В. Сергеевой (Санкт-Петербург, Россия),
К. В. Сиваку (Санкт-Петербург, Россия),
С. Я. Скачиловой (Москва, Россия),
Р. Д. Сюбаеву (Москва, Россия),
И. И. Тернинко (Санкт-Петербург, Россия),
А. В. Титовой (Москва, Россия),
О. В. Тринеевой (Воронеж, Россия),
Н. М. Фаустовой (Санкт-Петербург, Россия),
Т. В. Харченко (Санкт-Петербург, Россия),
А. Л. Хохлову (Ярославль, Россия),
И. Б. Цорину (Москва, Россия),
В. А. Черткову (Москва, Россия),
А. А. Чурину (Томск, Россия),
А. М. Шевченко (Пятигорск, Россия),
Е. В. Шекуновой (Санкт-Петербург, Россия),
А. П. Шепелину (Оболensk, Россия),
Н. Л. Шимановскому (Москва, Россия),
И. Е. Шохину (Москва, Россия),
Е. Б. Шустову (Санкт-Петербург, Россия),
Ш. Ф. Эрдесу (Москва, Россия),
В. А. Яшкиру (Москва, Россия).



**Подписку на журнал можно оформить
в любом отделении «Почты России».**

Подписной индекс издания:

- с любого номера в региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57942
- по объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — T57942

