

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
по доклинической оценке безопасности отдельных групп (гибридных)
лекарственных препаратов при изменении лекарственной формы или пути
введения

Москва 2023

ИСПОЛНИТЕЛИ

Ответственный исполнитель: Енгальчева Г.Н., главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. биол. наук.

Исполнители: Сюбаев Р.Д., заместитель начальника Управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля ГЛС, д-р. мед. наук.

СОДЕРЖАНИЕ

1 ПРЕДИСЛОВИЕ.....	453
2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ	455
3 ВВЕДЕНИЕ	456
4 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	457
5 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	458
5.1 Изменение лекарственной формы	458
5.2 Изменение пути введения лекарственного препарата	458
5.2.1 Общие принципы оценки системных токсических эффектов для всех путей введения.....	458
5.2.2 Особенности доклинического изучения безопасности для конкретного пути введения.....	460
5.2.2.1 Пероральный путь введения.....	460
5.2.2.2 Дермальный путь введения (включая пластыри).....	460
5.2.2.3 Внутривенный путь введения	460
5.2.2.4 Подкожный путь введения	460
5.2.2.5 Внутримышечный путь введения	460
5.2.2.6 Инъекционные или имплантируемые препараты с пролонгированным высвобождением.....	460
5.2.2.7 Офтальмологические пути введения.....	461
5.2.2.8 Ушные пути введения (в наружный слуховой проход, во внутреннее ухо).....	461
5.2.2.9 Ингаляционный путь введения	461
5.2.2.10 Интраназальный путь введения	461
5.2.2.11 Вагинальный путь введения	461
5.2.2.12 Лекарственные формы для ректального введения.....	462
5.2.2.13 Интраоральный (включая буккальный, лингвальный или периодонтальный) путь введения	462
5.2.2.14 Интракавернозный или интрауретральный путь введения.....	462
5.2.2.15 Введение в полость мочевого пузыря	462
5.2.2.16 Интратекальный или эпидуральный путь введения	462
6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	462
7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	463
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.1 «ОБЪЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ».....	464

1 ПРЕДИСЛОВИЕ

Представленное Руководство является продолжением работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по подготовке материалов для систематизации экспертных подходов к оценке регистрационных досье лекарственных препаратов в части доклинических и клинических исследований по теме НИР «Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения». Административные требования, представленные в нормативно-правовых актах, не могут в полной мере определять особенности решения частных вопросов, для ответов на которые разрабатываются научные рекомендации, использующие прикладную научную терминологию и научную методологию. Целью Руководства является рациональное применение научно-обоснованных принципов проведения доклинических исследований при изменении лекарственной формы или пути введения препарата. Кроме того, целью Руководства является доведение до разработчиков позиции регулятора и экспертного мнения в отношении данных по безопасности, необходимых для регистрации гибридных препаратов, и повышение единообразия доклинических рекомендаций. Включенные главы представляют собой в большой мере адаптацию требований и рекомендаций ведущих регуляторов фармацевтических рынков ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств).

Нормативная база Руководства включает отечественные и зарубежные нормативные документы и значимые методические рекомендации:

- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 08.03.2022) «Об обращении лекарственных средств».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) "Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза".
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.06.2020 N 1 "Об особенностях подготовки экспертных отчетов для воспроизведенных и гибридных препаратов".
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85 (ред. от 15.02.2023) "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза".
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 88 (ред. от 19.05.2022) "Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения".
- Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 N 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 N 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов».
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version : 16/11/2012).
- "Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Product Intended for Administration by an Alternate Route» Guidance for Industry and Review Staff, FDA, October 2015.
- Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products, 22 October 2015, EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие термины и определения.

- Доклиническое исследование – химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и другое экспериментальное исследование или серия исследований по изучению исследуемого вещества (лекарственного средства) путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и (или) доказательств безопасности для здоровья человека.
- Гибридный лекарственный препарат – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом.
- Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта
- Оригинальный лекарственный препарат – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие сокращения и обозначения.

ГЭБ	- гемато-энцефалический барьер
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
ЕЭК	- Евразийская экономическая комиссия
НИР	- Научно-исследовательская работа
EMA	- Европейское агентство по лекарственным средствам
FDA	- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки
ICH	- Международный совет по гармонизации

3 ВВЕДЕНИЕ

С вступлением в силу нормативных документов Евразийского экономического союза на территории Российской Федерации введено понятие «гибридный» лекарственный препарат.

Гибридный лекарственный препарат – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом [1].

Таким образом, гибридный препарат сочетает в себе признаки как воспроизведенного, так и оригинального лекарственного средства. В зависимости от клинических последствий применения гибридного препарата может потребоваться проведение дополнительных доклинических и клинических исследований различного объема.

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) определяется как лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются.

Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой.

При заполнении Заявления на регистрацию гибридного лекарственного препарата указываются различия по сравнению с оригинальным препаратом. Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные доклинических и клинических исследований [2]. Таким образом, существует необходимость в определении требований к проведению доклинических исследований гибридных лекарственных препаратов, которые в отличие от оригинального препарата, разрабатываются для иного пути введения и в другой лекарственной форме.

На основании анализа отечественных и зарубежных нормативных и методических документов установлено, что наиболее полно сформулированы общие и частные принципы проведения доклинических исследований безопасности лекарственных препаратов, которые отличаются от оригинального лекарственного средства лекарственной формой и путем введения в руководстве FDA [3].

4 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Руководство может быть использовано разработчиками лекарственных средств с целью оптимизации программы доклинических исследований гибридных лекарственных препаратов. Обозначенные в Руководстве критерии доклинической оценки могут применяться при проведении экспертизы документов с целью регистрации гибридных лекарственных препаратов, которые в отличие от

оригинального препарата, разрабатываются для иного пути введения или в другой лекарственной форме.

5 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1 Изменение лекарственной формы

Другая лекарственная форма, а также качественное или количественное изменение состава действующих и вспомогательных веществ в существующей лекарственной форме может вызвать изменение фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности препарата. В связи с этим в доклинических исследованиях потребуется оценить риск возможного изменения эффективности и безопасности препарата нового состава в сравнении с составом лекарственной формы зарегистрированного препарата с помощью аналитических и экспериментальных доклинических методов. Во всех случаях необходимо представить обоснование вносимых изменений состава лекарственной формы с указанием их цели и, при необходимости, с экспериментальным подтверждением ожидаемого эффекта в отношении терапевтического действия и/или безопасности препарата.

5.2 Изменение пути введения лекарственного препарата

Аналогичный вышеуказанному (в разделе 5.1) методологический подход оценки эффективности и безопасности следует применять при изменении пути введения препарата, который может сопровождаться также и изменением состава существующей лекарственной формы. Принципиальное значение в случае изменения пути введения имеет прогнозирование и экспериментальная оценка возможного изменения фармакокинетической экспозиции действующего вещества и безопасности препарата (системной токсичности и местной переносимости активных и вспомогательных ингредиентов лекарственной формы).

5.2.1 Общие принципы оценки системных токсических эффектов для всех путей введения

При планировании программы доклинических исследований гибридного препарата заявителю, прежде всего, на основании данных научной литературы необходимо проанализировать имеющуюся информацию об изучении оригинального лекарственного средства. Стандартные доклинические исследования оригинального препарата включают фармакологические и токсикологические исследования. Сведения о фармакологических исследованиях включают информацию об изучении первичной и вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности, фармакодинамических лекарственных взаимодействиях, фармакокинетики. Информация об экспериментальном изучении токсичности – это сведения об изучении общетоксического действия (токсичность при однократном и повторном введении), генотоксичность, канцерогенность, репродуктивная токсичность, местная переносимость и прочие виды исследований. На основании проведенного анализа разработчик должен сделать вывод, что доклинические исследования оригинального препарата, являлись адекватными и соответствовали действующим стандартам. Возможны ситуации, когда информация является недостаточной и необходимы дополнительные исследования для устранения существующих пробелов. Далее спонсор (разработчик) должен проанализировать имеющуюся информацию о токсичности, чтобы определить, поддерживает ли она предлагаемое клиническое применение препарата с новым

составом или при новом пути введения. Иными словами, необходимо рассмотреть вопрос о том, потребуются ли дополнительные данные (например, исследования хронической токсичности, канцерогенности) для гибридных препаратов, предназначенных для длительного применения. При рассмотрении стратегии доклинических исследований рекомендуется руководствоваться соответствующим Решением ЕЭК [4]. Поскольку все пути введения препарата могут привести к системному воздействию, адекватность имеющейся информации о системной токсичности следует оценивать на основе сравнения системного воздействия, полученного после введения новой лекарственной формы, с системным воздействием при использовании ранее одобренного препарата, например, в соответствии с соответствующей рекомендацией Коллегии ЕЭК [5]. Для новых лекарственных форм гибридного препарата рекомендуется адекватная оценка абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации (PK/ADME) лекарственного вещества (при наличии возможности проведения фармакокинетических исследований). Эти данные и любые доступные данные о фармакокинетике у человека могут быть полезны при определении необходимости дополнительных токсикологических исследований. При сравнении PK/ADME нового состава или пути введения с ранее одобренным препаратом важно оценить форму кривой концентрация/время наряду с общей площадью под кривой. Например, изменения абсорбции или частоты дозирования может вызвать значительные различия в профилях концентрация/время, что может привести к различиям токсикологических эффектов. В некоторых случаях PK/ADME для новой рецептуры или пути введения могут быть недоступны. В этих случаях для оценки адекватности имеющейся информации о системной токсичности может быть использовано предположение о 100-процентной биодоступности предлагаемой клинической дозы [3]. В дополнение к оценке адекватности имеющейся информации о токсичности следует учитывать возможные токсические эффекты, относящиеся к конкретному способу введения. Информация о токсических эффектах может оказаться недостаточной при изменении способа введения нового препарата. Даже новый состав лекарственной формы без изменения способа введения может вызвать ранее не наблюдавшиеся местные токсические эффекты, поскольку новые комбинации активных и неактивных ингредиентов могут вызывать дополнительные или новые эффекты. Например, два ингредиента (активные или неактивные), которые вызывают лишь легкое раздражение при использовании по отдельности, могут вызывать более выраженное раздражение при совместном использовании, или один ингредиент может изменять метаболизм другого и, следовательно, изменять его токсичность. В дополнение к оценке адекватности имеющейся информации о токсичности следует учитывать возможные токсические эффекты, относящиеся к конкретному способу введения. Информация о токсических эффектах может оказаться недостаточной при изменении способа введения нового препарата. Если системное воздействие при новом способе введения эквивалентно или меньше, чем при одобренном способе, гистологическое исследование может быть ограничено тканями, подвергшимися местному воздействию. Если данных недостаточно или имеются опасения по поводу безопасности любого из вспомогательных веществ в рецептуре, следует рассмотреть возможность включения в исследования безопасности физиологического раствора, воды или растворителя.

5.2.2 Особенности доклинического изучения безопасности для конкретного пути введения

5.2.2.1 Пероральный путь введения

При наличии релевантных результатов исследований, перечисленных выше (п. 5.2.1), отсутствует необходимость в дополнительном изучении лекарственной формы для перорального введения.

5.2.2.2 Дermalный путь введения (включая пластыри)

Дополнительно к данным описанным в п. 5.2.1, следует оценить риск развития отсроченной гиперчувствительности к препарату. Если новая лекарственная форма содержит активное вещество, которое на кожу не применялось, исследование местной токсичности при повторном нанесении следует провести на негрызунах (предпочтительно минисвиньях). Это исследование должно быть такой же продолжительности, как и клиническое применение (до 9 месяцев для хронически используемых препаратов), и включать изучение как местных, так и резорбтивно-токсических эффектов. Если предполагается использование дермальной лекарственной формы с высокой концентрацией активного вещества в течение длительного периода терапии, может встать вопрос о необходимости изучения кожной канцерогенности. В качестве обоснования нецелесообразности проведения исследований канцерогенность могут быть представлены результаты изучения хронической токсичности на негрызунах, которые не выявили предраковых эффектов, а также при отсутствии факторов риска (например, отрицательные результаты при изучении генотоксичности и канцерогенности при системном введении препарата животным). Также целесообразно оценить потенциальные фототоксические эффекты в соответствии с принципами, изложенными в соответствующих руководствах [6, 7]. Если новый препарат содержит лекарственное вещество, для которого ранее не изучали потенциальное раздражающее действие при случайном попадании в глаза, с помощью соответствующих методов *in vitro* или *ex vivo* следует оценить офтальмотоксическое действие гибридного препарата.

5.2.2.3 Внутривенный путь введения

При разработке гибридного препарата в виде лекарственной формы для внутривенного введения целесообразно оценить гематологическую совместимость препарата (например, гемолиз *in vitro*, флокуляция белка, активация тромбоцитов).

5.2.2.4 Подкожный путь введения

Лекарственные формы для подкожного введения, как правило, не требуют дополнительного доклинического изучения при наличии релевантной информации о ранее проведенных исследованиях.

5.2.2.5 Внутримышечный путь введения

Лекарственные формы для внутримышечного введения, как правило, не требуют дополнительного доклинического изучения при наличии релевантной информации о ранее проведенных исследованиях.

5.2.2.6 Инъекционные или имплантируемые препараты с пролонгированным высвобождением

Если действующее вещество ранее не тестировалось в препарате с пролонгированным высвобождением, но все неактивные ингредиенты были протестированы этим способом, то следует провести исследование токсичности предлагаемого нового препарата у наиболее подходящих видов животных. За животными следует наблюдать в течение периода времени после введения,

достаточного для оценки всей продолжительности пролонгированного высвобождения.

5.2.2.7 Офтальмологические пути введения

Если лекарственное вещество ранее не использовали в составе офтальмологических лекарственных форм, следует провести исследования токсичности при повторном введении на двух видах животных (в том числе на негрызунах) с оценкой офтальмотоксичности, распределения в тканях глаза и оценить системные эффекты.

5.2.2.8 Ушные пути введения (в наружный слуховой проход, во внутреннее ухо)

В опытах на животных рекомендуется изучить способность гибридного препарата проникать через неповрежденную барабанную перепонку, оценить воздействие на среднее и внутреннее ухо (при сохранении целостности и при повреждении барабанной перепонки), оценить риск развития отсроченной гиперчувствительности. Если ожидается, что при клиническом применении лекарственный препарат достигнет среднего или внутреннего уха или его будут вводить непосредственно в эти области, при изучении токсичности при однократном или повторном введении также необходимо оценить влияние на слуховой нерв, провести микроскопические исследования соответствующих тканей уха, включая цитокохлеограмму.

5.2.2.9 Ингаляционный путь введения

Если ингаляционное применение препарата предлагается впервые, необходимо изучить токсичность при повторном введении препарата на двух видах животных, в том числе на негрызунах. При планировании исследования рекомендуется учитывать, что при ингаляционном введении определенная часть вводимой дозы проглатывается и попадает в желудочно-кишечный тракт.

Для препаратов, предназначенных для длительного применения, необходимо обоснование канцерогенной безопасности. Канцерогенная безопасность является обоснованной, если при длительном пероральном выведении животным при изучении хронической токсичности при ингаляционном введении препарата, не наблюдали пролиферативных или пренеопластических изменений.

5.2.2.10 Интраназальный путь введения

Доклинические исследования гибридного препарата для интраназального введения, как правило, аналогичны исследованиям препаратов для ингаляционного введения. Если препарат предназначен для длительного применения пациентами, исследования должны состоять из краткосрочных исследований (от 2 до 4 недель) на двух видах (по крайней мере, на одном виде, не относящемся к грызунам) с последующим 6-месячным исследованием на наиболее релевантном виде животных. Гистологическая оценка должна включать местные ткани и потенциально пораженные участки мозга. Рекомендуется оценить способность препарата при интраназальном введении проникать в головной мозг, минуя ГЭБ. Исследования при ингаляционном введении могут быть достаточными для оценки интраназальной безопасности, если продемонстрировано адекватное местное воздействие препарата.

5.2.2.11 Вагинальный путь введения

При наличии адекватной информации о доклинических исследованиях оригинального препарата (см. раздел 5.1) в дополнительных доклинических исследованиях гибридного препарата для вагинального введения рекомендуется

оценить риск развития отсроченной гиперчувствительности и изучить репродуктивную токсичность.

5.2.2.12 Лекарственные формы для ректального введения

При наличии релевантных результатов исследований, перечисленных выше (раздел 5.1), отсутствует необходимость в дополнительном изучении лекарственной формы для ректального введения.

5.2.2.13 Интраоральный (включая буккальный, лингвальный или периодонтальный) путь введения

При разработке гибридного препарата для введения в ротовую полость рекомендуется оценить токсическое действие, обусловленное случайным проглатыванием препарата. Для этого возможно использование результатов ранее проведенных токсикологических исследований токсичности при пероральном введении. Если введение в ротовую полость предлагается впервые, следует провести полноценное токсикологическое исследование при пероральном введении препарата животным. Также необходимы сведения об изучении местной переносимости новой лекарственной формы ротовой полости.

5.2.2.14 Интракавернозный или интрауретральный путь введения

Если лекарственное средство не было протестировано на предмет влияния на мужскую фертильность, следует оценить влияния нового препарата на мужскую фертильность у наиболее подходящего вида животных.

5.2.2.15 Введение в полость мочевого пузыря

Исследования токсичности нового препарата, который содержит более высокую концентрацию действующего вещества, следует проводить на двух видах животных в течение соответствующего периода времени. Если один вид животных был признан наиболее чувствительным, разработчик должен предоставить обоснование использования в исследованиях только одного вида животных.

5.2.2.16 Интратекальный или эпидуральный путь введения

Если действующее вещество ранее не было одобрено для применения интратекальным или эпидуральным путем введения, следует провести исследования токсичности на двух видах (по крайней мере, на одном негрызуне) с использованием предполагаемой клинической формы.

6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее Руководство разработано с учетом анализа научно-методических документов Российской Федерации, ЕАЭС, ICH и FDA и включает общие и частные рекомендации по доклинической оценке безопасности гибридных лекарственных препаратов, отличающихся от оригинальных препаратов иной лекарственной формой и путем введения.

Предложенные принципы доклинической оценки безопасности позволят отечественным разработчикам оптимизировать программу разработки гибридных препаратов и избежать проведения избыточных экспериментальных исследований, а экспертному составу учреждения использовать четкие правила оценки программ и результатов доклинической исследований безопасности гибридных лекарственных препаратов.

7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 (ред. от 17.03.2022).
2. Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".
3. Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route: Guidance for Industry and Review Staff (October 2015).
4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 (ред. от 11.10.2022) "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов".
5. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 N 33 "О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов"
6. ГОСТ 32372-2013. Межгосударственный стандарт. «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. In vitro 3Т3 NRU тест на фототоксичность» (введен в действие Приказом Росстандарта от 22.11.2013 N 773-ст).
7. Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals ICH Harmonised Tripartite Guideline S10 Current Step 4 version dated 13 November 2013 URL: https://database.ich.org/sites/default/files/S10_Guideline.pdf (дата обращения 18.09.2023).

**ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.1 «ОБЪЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ»**

Таблица Ж.1.1 - Рекомендованные и максимальные объемы для перорального и внутрижелудочного введения исследуемых объектов лабораторным животным*

Вид животного	Рекомендованный объем, мл/кг	Максимальный объем, мл/кг
Мыши	10	40 ¹
Крысы	10	20 ²
Дегу	10	20 ²
Песчанки	10	20 ²
Хомяки	10	20 ²
Морские свинки	10	30
Кролики	1	20 ³
Хорьки	10	15
Карликовые свиньи	10	15
Собаки	5	20
Кошки	10	15
Нечеловекообразные приматы	5	10

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

¹ Для введения большего объема доза может быть разделена (например, 20 мл/кг вводят 4 раза в сутки, чтобы достичь в общей сложности достичь 80 мл/кг)

² Для размещения большего объема доза может быть разделена (например, 10 мл/кг вводят 4 раза в день, чтобы достичь в общей сложности 40 мл/кг в течение 24-часового периода)

³ Кроликам вводить исследуемый объект до утренней раздачи корма

Таблица Ж.1.2– Объемы для введения в конъюнктивальный мешок разным видам животных*

Вид животного	Объем введения, мкл
1	2
Мышь	5
Песчанка	5
Крыса	30
Дегу	30
Хомяк	5
Морская свинка	30

Продолжение таблицы Ж.1.2

1	2
Кролик	50
Хорек	30
Карликовая свинья	50
Собака	50
Кошка	50

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

Таблица Ж.1.3 – Рекомендованные объемы для интравитреального введения*

Вид животного	Рекомендованный объем введения (мкл/глаз)
Мыши	2
Крысы	5
Кролики	100
Собаки	100
Нечеловекообразные обезьяны	50

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

Таблица Ж.1.4 – Рекомендованные объемы для интраназального введения исследуемых объектов лабораторным животным*

Вид животного	Объем введения в одну ноздрю (мкл)
1	2
Мыши, песчанки, хомяки	25
Крысы	50
Дегу	75
Морские свинки	100
Кролики	200
Хорек	150
Карликовая свинья	1000

Продолжение таблицы Ж.1.4

1	2
Собака	500
Кошка	200
Нечеловекообразные обезьяны	200

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

Таблица Ж.1.5 – Рекомендованные объемы для внутримышечного введения препаратов лабораторным животным*

Вид животного	Рекомендованный объем, мл/кг	Максимальный разовый объем введения на один участок введения	Размеры игл, G
Мыши	2 – 4	0,05 мл/участок ¹	≤ 23
Крысы	0,5 – 10 ²	0,2 мл/участок ³	≤ 23
Песчанки	2 – 4	0,2 мл/участок ³	≤ 23
Хомяки	0,5 – 1	0,2 мл/участок ³	≤ 23
Дегу	2 – 4	0,2 мл/участок ³	≤ 23
Морские свинки	0,5 – 2	0,25 мл/участок ³	≤ 22
Кролики	0,25 – 0,5	0,5 мл/участок ⁴	≤ 20
Хорьки	0,25 – 1	0,5 мл/участок ⁴	≤ 21
Карликовые свиньи	0,25 – 0,5	5,0 мл/участок ⁵	≤ 20
Собаки	0,1 – 1	3 мл/участок ⁶	≤ 21
Кошки	0,25 – 1	0,5 мл/участок ⁴	≤ 21

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

¹ Допускается использовать при разделении на несколько участков и чередовании лап, максимум 5 участков на лапу. Конечный объем не должен превышать 0,25 мл на лапу

² Допускается введение до 20 мл/кг при разделении на несколько участков

³ Допускается использовать при разделении на несколько участков и чередовании лап, максимум 2 участка на лапу. Конечный объем не должен превышать 0,5 мл на лапу

⁴ Допускается использовать при разделении на несколько участков и чередовании лап, максимум 2 участка на лапу. Конечный объем не должен превышать 1,0 мл на лапу

⁵ Допускается 1 участок на каждую заднюю лапу, 2 участка на шею, Суммарный объем введения не должен превышать 20 мл

⁶ Допускается 2 участка на каждую из задних лап, и 1 участок на каждую переднюю лапу

Таблица Ж.1.6 – Разрешенные объемы для внутривенного введения лабораторным животным*

Вид животного	Рекомендованный объем, мл/кг					Размеры игл, G
	струйно		инфузия			
	быстро ¹	медленно ²	объем мл/кг	рекомендованная скорость, мл/мин	максимальная скорость, мл/мин	
Мыши	5	25	50	1	2 – 4	≤ 25
Крысы	1 – 5	20	50	1		≤ 23
Песчанки	5	20	50	1		≤ 23
Хомяки	5	20	50	1		≤ 25
Морские свинки	1	5	10	1	2 – 4	≤ 23
Кролики	2	10	20	1	2 – 4	≤ 21
Хорьки	2-5	10	20	1	2 – 4	≤ 23
Карликовые свиньи	2,5	10	10	1	5	≤ 20
Собаки	1-5	10	20	5	5	≤ 23
Кошки	5	10	20	1	5	≤ 23

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

¹ Эти объемы также могут быть использованы для внутриартериальной инъекции

² В виде медленной инъекции

Таблица Ж.1.7 – Разрешенные объемы для подкожного введения препаратов лабораторным животным*

Вид животного	Рекомендованный объем, мл/кг	Размеры игл, G
1	2	3
Мыши	10 – 20 (40 ¹)	≤ 23

Продолжение таблицы Ж.1.7

1	2	3
Крысы	5 – 10 (20 ¹)	≤ 23
Песчанки	10 – 20 (40 ¹)	≤ 23
Хомяки	5 – 10 (20 ¹)	≤ 23
Дегу	5 – 10 (20 ¹)	≤ 23
Морские свинки	5 – 10 (20 ¹)	≤ 22
Кролики	1 – 2,5 (15 ¹)	≤ 20
Хорьки ¹	10 – 20	≤ 21
Карликовые свиньи	1 (3 ¹)	≤ 20
Собаки	1 (2 ¹)	≤ 21
Кошки	1 (3 ¹)	≤ 21

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 "О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований

¹ Максимальный объем; следует разделить на 2 – 3 участка введения

Таблица Ж.1.8 – Рекомендованные объемы внутрисуставного введения в зависимости от вида животного и выбранного сустава*

Вид животного	Место введения	Объем введения, мл/сустав
Крыса	коленный сустав	0,1
	предплюсневой сустав	0,05
Кролик	коленный сустав	0,5
Собака	коленный сустав	1,0

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 "О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований

Таблица Ж.1.9 – Рекомендованные объемы интравагинального введения половозрелым особям*

Вид животного	Объем, мл
1	2
Мыши	0,02
Крысы	0,35

Продолжение таблицы Ж.1.9

1	2
Песчанки	нет данных
Хомяки	нет данных
Дегу	нет данных
Морские свинки	нет данных
Кролики	2,0
Хорьки	нет данных
Карликовые свиньи	1-5
Собаки	2,0
Кошки	нет данных

Примечание – * согласно Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»

Таблица Ж.1.10 – Данные литературы по объемам ректального введения лабораторным животным¹

Вид животного	Возраст или масса тела	Использование анестезии	Объем введения
Морские свинки	190-250 г	Нет	100 мг суппозитория/100 массы тела вводили на глубину 1 см
	~ 500 г	Эфирный наркоз	1 суппозиторий (диаметр 6 мм, длина 0,5 см)
	240-230	Эфирный наркоз	1 мл раствора
Крысы	-	-	1 г расплавленного суппозитория
Кошки	2-4 года (3,8-5,8 кг)	Нет	Суппозитории размерами диаметр 0,5-07 см, длина 3,2 см
	20-26 недель	Комбинация кетамина, атропина и ацепролмазина	0,3 мл геля
Хорьки	-	Нет	2,5 мл геля
Собаки Бигль	1,5-6,5 лет	-	Суппозиторий (размеры не указаны)

Примечание – ¹ Чернышова А.В., Рощина Е.А., Алексеева Л.И., Кательникова А.Е., Макарова М.Н. Рекомендованные и максимально допустимые объемы для ректального и интравагинального введения лекарственных средств разным видам животных. Лабораторные животные для научных исследований. Т. 1, 2023. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-01-04>)

Согласно руководству «Введение лекарственных средств и экспериментальных соединений мышам и крысам» комитета Бостонского университета по уходу и использованию животных, объем ректального введения для мыши составляет 0,5 мл, для крысы – 1-2 мл [Administration Of Drugs and Experimental Compounds in Mice and Rats (IACUC), Last updated on January 4, 2022. <https://www.bu.edu/research/forms-policies/administration-of-drugs-and-experimental-compounds-in-mice-and-rats-iacuc/>].

Согласно аналогичному документу университета Цинциннати [https://researchhow2.uc.edu/docs/default-source/default-document-library/blood-and-fluid-guidelines.pdf?sfvrsn=12fbefbf_2], объем ректального введения для мыши – < 0,5 мл.

Таблица Ж.1.11 – Эпидуральное введение

Вид животных	Объем введения	Литературный источник
Мышь, крыса, морская свинка, хомяк, кролик, кошка, собака, свинья, овца, макака, бабуин	0,15 – 0,2 мл/кг	Руководство по введению веществ лабораторным животным Отделения медицины лабораторных животных (Мичиганский университет)*

Примечание – * Guidelines on Administration of Substances to Laboratory Animals Unit for Laboratory Animal Medicine (University of Michigan) Approval Sep 8, 2021 <https://az.research.umich.edu/animalcare/guidelines/guidelines-administration-substances-laboratory-animals>

Таблица Ж.1.13 – Местное нанесение

Площадь нанесения	Площадь поверхности тела	Литературный источник
Участок кожи должен составлять 10-20% от общей поверхности тела животного; максимальная площадь нанесения препарата 25% от общей поверхности тела	Мышь с массой тела 20 г – 36 см ² . Мышь с массой тела 25 г – 42 см ² .	Руководство «Введение лекарственных средств и экспериментальных соединений мышам и крысам» комитета Бостонского университета по уходу и использованию животных*

Примечание – * Administration Of Drugs and Experimental Compounds in Mice and Rats (IACUC), Last updated on January 4, 2022. <https://www.bu.edu/research/forms-policies/administration-of-drugs-and-experimental-compounds-in-mice-and-rats-iacuc/>