



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



PerLek

# Доклиническая оценка безопасности при изменении лекарственной формы и пути введения препарата

Енгальчева Галина Нинелевна  
главный эксперт управления № 2 по эффективности и  
безопасности лекарственных средств ЦЭК ГЛС  
25 апреля 2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Неклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, когда разработчик предлагает новую рецептуру или новый способ введения для ранее одобренной рецептуры

# **Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route**

**Guidance for Industry and Review Staff**

**Good Review Practice**

*Additional copies are available from:*

*Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002*

*Tel: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**October 2015  
Pharmacology/Toxicology**

**Доклиническая оценка безопасности  
лекарственных препаратов  
с новым составом и препаратов,  
разработанных для нового пути введения**



Рекомендации, представленные в этом руководстве, предполагают, что неклинические оценки ранее одобренных лекарственных средств были адекватными и доклинические исследования были проведены в соответствии с действующими стандартами

Если это не так, и изменение состава или способа введения требует проведения дополнительных исследований, то может быть рекомендовано проведение дополнительных неклинических исследований для устранения любых допущенных недочетов в ранее проведенных исследованиях



## Изменение состава лекарственного средства и новый путь введения

исследования: острой токсичности\* и/или токсичности при повторном введении с использованием клинического способа введения и полной гистологической оценкой\*\*

Следует руководствоваться: ICH M3(R2) или ICH S9

\* *При наличии результатов исследования токсичности при повторном введении изучение острой токсичности не является строго обязательным*

\*\* *Если системное воздействие при новом способе введения эквивалентно или меньше, чем при одобренном способе, гистологическое исследование может быть ограничено тканями, подвергшимися местному воздействию*



## Спонсор должен

проанализировать имеющуюся информацию о токсичности, чтобы определить, поддерживает ли она предлагаемое клиническое применение препарата с новым составом или новый способ введения

Этот обзор должен включать рассмотрение вопроса о том, необходимы ли дополнительные данные (например, исследования хронической токсичности, канцерогенности) для новых продуктов, предназначенных для длительного применения



## **Все пути введения могут привести к системному воздействию**

Следовательно, адекватность имеющейся информации о системной токсичности следует оценивать на основе сравнения системного воздействия после введения препарата с новым составом, с системным воздействием при использовании ранее одобренного препарата





## **Изменения в рецептуре могут изменить фармакокинетику активного ингредиента**

Дополнительные исследования токсичности могут быть рекомендованы, если имеющейся информации о токсичности недостаточно для подтверждения воздействия, связанного с новым составом или путем введения

Или если в результате применения препарата нового состава, или иным способом введения, значительно меняется характер воздействия на организм





## PK/ADME

Для новых составов рекомендуется адекватная оценка параметров фармакокинетики: абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного вещества

Эти данные, а также любые имеющиеся данные, полученные при применении препарата у человека, могут быть полезны при определении целесообразности проведения дополнительных исследований токсичности



## Изменение состава лекарственного средства и новый путь введения

Необходимые исследования: острой токсичности\* и/или токсичности при повторном введении с использованием клинического способа введения и полной гистологической оценкой\*\*

Следует руководствоваться: ICH M3(R2) или ICH S9

\* *При наличии результатов исследования токсичности при повторном введении изучение острой токсичности не является строго обязательным*

\*\* *Если системное воздействие при новом способе введения эквивалентно или меньше, чем при одобренном способе, гистологическое исследование может быть ограничено тканями, подвергшимися местному воздействию*



**ICH M3(R2)** - 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"

**ICH S9** - "ГОСТ Р 57147-2016. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств" (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.10.2016 № 1370-ст)



## Новые лекарственные формы



## **Дополнительные исследования**

Как правило, не требуются,

если предлагается дополнительная пероральная лекарственная форма для препарата, который уже применяется перорально



## Дополнительные исследования

Следует оценить совместимость с кровью (например: гемолиз в опытах *in vitro*, флокуляция белка, активация тромбоцитов)



## Дополнительные исследования

Не рекомендуется проводить дополнительные исследования, кроме перечисленных в разделе «Общие рекомендации»





## Дополнительные исследования

- Оценить риск развития отсроченной гиперчувствительности (*delayed hypersensitivity*)
- Оценить фотобезопасность
- Оценить способность вызывать раздражение глаз
- Если дермальное применение препарата предлагается впервые, необходимо изучить токсичность при повторном применении на негрызунах (предпочтительно минипигах) с оценкой системных эффектов
- Могут потребоваться исследования кожной канцерогенности (возможно обоснование нецелесообразности данного вида исследований)
- Сравнить: с интактными животными, с носителем



## Дополнительные исследования

- Если глазное применение препарата предлагается впервые, необходимо:
  - изучить токсичность при повторном применении на двух видах животных с оценкой:
    - офтальмотоксичности
    - распределение в тканях глаза
    - системных эффектов
- Изучить носитель



## Дополнительные исследования

- Оценить риск развития отсроченной гиперчувствительности
- В опытах на животных изучить способность проникать через неповрежденную барабанную перепонку, оценить воздействие на среднее и внутреннее ухо (в случае поврежденной и неповрежденной барабанной перепонки)
- Если ожидается, что при клиническом применении лекарственный препарат достигнет среднего или внутреннего уха или вводится непосредственно в эти области, при изучении токсичности при однократном или повторном введении оценивают:
  - влияние на слуховой нерв
  - проводят микроскопические исследования соответствующих тканей уха, включая цитокохлеограмму



## Дополнительные исследования

- Если ингаляционное применение препарата предлагается впервые, необходимо изучить токсичность при повторном применении на двух видах животных
- Для препаратов, предназначенных для длительного применения, необходимо обоснование канцерогенной безопасности

*Обоснование канцерогенной безопасности является достаточным, если при длительном пероральном выведении животным в рамках изучения хронической токсичности при ингаляционном введении препарата не наблюдали пролиферативных или пренеопластических признаков*



## Дополнительные исследования

- Доклинические исследования интраназального препарата, как правило, аналогичны исследованиям ингаляционных препаратов
- 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 подходящих видах
- Гистологическая оценка должна включать местные ткани и потенциально пораженные участки мозга
- Способность проникать в головной мозг, минуя ГЭБ
- Исследования при ингаляционном введении могут быть достаточными для оценки интраназальной безопасности, если продемонстрировано адекватное местное воздействие



## Дополнительные исследования

- риск развития отсроченной гиперчувствительности (delayed hypersensitivity)
- репродуктивная токсичность



## **Дополнительные исследования**

Как правило, не требуются (руководствуются общими рекомендациями)





## Дополнительные исследования

- Токсическое действие при случайном проглатывании. Возможно использование результатов ранее проведенных токсикологических исследований токсичности при пероральном введении. Если данный путь введения предлагается впервые, следует провести полноценное исследование при пероральном введении животным
- Местная переносимость



# Гибридные лекарственные препараты



**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**
  - **пути введения по сравнению с оригинальным препаратом**



Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями настоящего раздела.

*Приложение № 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 № 78 (ред. от 23.09.2022)  
"О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*



## **Иная лекарственная форма (при том же способе введения)**

**НЕОБХОДИМЫ:** клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

*Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения*

*Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями*



**Новый путь введения** (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения)

**НЕОБХОДИМЫ:** клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

*Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения*

*Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями*



## Когда необходимы дополнительные доклинические исследования





- Подтвердить наличие фармакологической активности
- Изучить фармакокинетику (например\*, были таблетки, предлагают: суппозитории)
- Изучить токсичность при повторном введении\*\* (например\*, были таблетки, предлагают раствор для внутривенного введения)
- Оценить местную переносимость
- Представить данные научной литературы о доклинических исследованиях референтного препарата

*\* Примеры не являются исчерпывающими (!)*

*\*\* Возможно наличие литературных данных о токсикологических исследованиях референтного препарата при интересующем пути введения*



## **Иная лекарственная форма (при том же способе введения)**

**НЕОБХОДИМЫ:** клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

*Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения*

*Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями*



## Фармаконадзор



При определенных обстоятельствах в отношении гибридных лекарственных препаратов могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска, помимо мер минимизации риска, вводимых для референтного лекарственного препарата (например, обусловленные различиями

- в составе,
- способе назначения,
- проблемами несовместимости

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87  
"Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского  
экономического союза"*



- Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом
- Это может быть достигнуто
  - ✓ путем увеличения пользы
  - ✓ или путем снижения рисков

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87  
"Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского  
экономического союза"*



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения