

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

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Основные стратегии управления жизненным циклом лекарственного препарата (ЛП) со стороны фармацевтической компании – новое терапевтическое применение и создание новых продуктов путем изменения лекарственной формы (ЛФ) [1]. Это может потребовать изменения пути введения ЛП и создания соответствующей ЛФ. При разработке гибридного лекарственного препарата (ГЛП) возможно изменение ЛФ и пути введения препарата. В зависимости от клинических последствий изменения ЛФ и пути введения ЛП может потребоваться проведение дополнительных доклинических исследований (ДКИ) различного объема.

Цель работы – определение объема ДКИ, необходимых при разработке дополнительных ЛФ и новых путей введения как для оригинальных ЛП, которые уже находятся на фармацевтическом рынке, так и для ГЛП.

Анализ научно-методической литературы показал, что наиболее полно рекомендации по объему ДКИ для новых ЛФ и путей введения содержатся в руководстве Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), посвященном доклинической оценке безопасности ЛП с новым составом и препаратов, разработанных для нового пути введения [2]. Эти рекомендации FDA предполагают, что неклинические оценки ранее одобренных лекарственных средств были адекватными и ДКИ проведены в соответствии с действующими стандартами. В противном случае может быть рекомендовано проведение дополнительных ДКИ для устранения любых допущенных недочетов в ранее проведенных исследованиях.

Прежде всего, спонсор должен проанализировать имеющуюся информацию о токсичности, чтобы определить, поддерживает ли она предлагаемое клиническое применение ЛП с новым составом или новый способ введения либо необходимо проведение дополнительных ДКИ. Поскольку все пути введения ЛП могут привести к системному воздействию, адекватность имеющейся информации о системной токсичности следует оценивать на основе сравнения системного воздействия после введения разных ЛП – с новым составом и ранее одобренного. Аналогичные требования содержатся в рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 № 33 [3], согласно которой при регистрации нового клинического пути введения следует выяснить, приведет ли это изменение к значительному снижению границы безопасности. Согласно Руководству для специалистов отрасли и аналитиков (раздел «Общие рекомендации») [2] изменения в рецептуре могут изменить фармакокинетику активного ингредиента ЛП, поэтому для новых составов рекомендуется адекватная оценка абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации. При изменении состава лекарственного средства и для нового пути введения необходимы сведения об исследовании общетоксического действия лекарственного средства с оценкой местной переносимости при использовании клинического пути введения. При создании ЛФ для подкожного, внутримышечного и ректального введения какие-либо дополнительные исследования, сверх изложенных в разделе «Общие рекомендации», не проводятся. Если предлагается дополнительная пероральная ЛФ для препарата, который уже применяется перорально, как правило, дополнительные ДКИ также не требуются. В случае ЛФ для внутривенного введения следует оценить совместимость препарата с кровью; ДКИ ЛФ для дермального применения (в том числе пластыри) включают оценку риска развития отсроченной гиперчувствительности, фотобезопасности, способности вызывать

раздражение глаз. Если дермальное применение ЛП предлагается впервые, следует изучить токсичность при повторном применении с оценкой системных эффектов на негрызунах (предпочтительно на карликовых свиньях), а также данные об оценке кожной канцерогенности или обосновать ее отсутствие. При создании глазных ЛФ предоставляют сведения об изучении токсичности на двух видах животных с оценкой офтальмотоксичности, распределения в тканях глаза и системных эффектов. Для ушных ЛФ оценивают риск развития отсроченной гиперчувствительности, способность проникать через неповрежденную барабанную перепонку, воздействие на среднее и внутреннее ухо и в случае достижения данных областей – проводят электрофизиологическую аудиометрию, микроскопические исследования (включая цитокохромограмму). Если впервые предлагается ингаляционное применение ЛП, необходимы исследования токсичности при повторном введении на двух видах животных и обоснование канцерогенной безопасности. В случаях ЛФ для интраназального применения ДКИ аналогичны таковым для ингаляционных ЛФ с дополнительной оценкой местной переносимости, способности проникать в мозг, минуя гематоэнцефалический барьер, потенциального поражения головного мозга. Для ЛФ для вагинального введения необходимы сведения о риске развития отсроченной гиперчувствительности и репродуктивной токсичности. Если предлагается ЛФ для введения в ротовую полость (буккально, лингвально и др.) рекомендуется оценить токсичность ЛП при случайном проглатывании (при отсутствии полноценных исследований при пероральном введении препарата).

В соответствии с Приложением № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» [4] регистрационное досье ГЛП должно содержать дополнительные данные ДКИ. При разработке новых ЛФ и изменении пути введения представляется целесообразным использовать подходы, изложенные в Руководстве [2].

#### Список источников

1. Venneti K.C., Nalavade R.S., Jha S.S., Akshay S., Jaokar T., Gattu N. et al. Reformulation-focused life cycle management of the FDA-approved drugs. *J Biol Today's World*. 2020;9(3):216. <https://www.iomcworld.org/articles/reformulationfocused-life-cycle-management-of-the-fdaapproved-drugs-53091.html>
2. 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, 2015. <https://www.fda.gov/media/72246/download>
3. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов». <https://docs.cntd.ru/document/573225495>
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026097>