

**Производство лекарственных средств  
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ СПОСОБАМИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў  
ДАКЛІНІЧНАЯ АЦЭНКА БЯСПЕКІ ЛЕКАВЫХ СРОДКАУ,  
АТРЫМАНЫХ БІЯТЭХНАЛАГІЧНЫМІ СПОСАБАМІ**

Издание официальное

---

Департамент фармацевтической  
промышленности Министерства  
здравоохранения Республики Беларусь  
Минск

**Ключевые слова:** биологическое лекарственное средство, доклинические испытания, безопасность

## Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Государственным предприятием «НПЦ ЛОТИОС»

ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «24» декабря 2013 г. № 71

3 Настоящий технический кодекс установившейся практики разработан на основе руководства PMP/ICH/302/95 ICH guideline S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (Доклиническая оценка безопасности лекарственных средств, полученных биотехнологическими способами)

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

## Введение

Биологические лекарственные средства (ЛС) впервые были разработаны в начале 1980-х годов и к настоящему времени нашли широкое применение в клинической практике.

Традиционные подходы к доклинической оценке безопасности могут быть неприемлемы для биологических ЛС в связи с их уникальностью и разнообразием свойств, в частности по причине видовой специфичности, иммуногенности и непредсказуемой плейотропической активности (влияния одного гена на несколько фенотипических признаков).

В данном документе представлены общие рекомендации по разработке научно обоснованных программ доклинического изучения безопасности биологических лекарственных средств (субстанций).

№ 2023113113946.218937.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"  
Дата печати: 13.11.2023 11:39:46 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств  
**ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ  
 БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ СПОСОБАМИ**

Вытворчасць лекавых сродкаў  
**ДАКЛІНІЧНАЯ АЦЭНКА БЯСПЕКІ ЛЕКАВЫХ СРОДКАУ, АТРЫМАНЫХ  
 БІАТЭХНАЛАГІЧНЫМІ СПАСАБАМІ**

Manufacture of pharmaceutical products  
 Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals

Дата введения 2014-04-01

**1 Область применения**

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает общие требования к проведению доклинической оценки безопасности биологических лекарственных средств (субстанций).

Под биологическими лекарственными средствами (субстанциями) в техническом кодексе понимают протеины, пептиды и их производные, продуцируемые посредством различных систем экспрессии (бактериальных, дрожжевых, с использованием клеток насекомых и млекопитающих), получаемые по рДНК технологии, в том числе с использованием трансгенных растений и животных: цитокины, активаторы плазминогена, рекомбинантные факторы плазмы крови, факторы роста, ферменты, рецепторы, гормоны, моноклональные антитела, а также ДНК-рекомбинантные вакцины, пептиды, синтезированные химическим путем, продукты плазмы крови, эндогенные протеины, полученные из человеческих тканей и лекарственные средства на основе олигонуклеотидов.

Настоящий технический кодекс не распространяется на проведение доклинической оценки безопасности антибиотиков, аллергенных экстрактов, гепарина, витаминов, клеточных компонентов крови, традиционных бактериальных и вирусных вакцин, вакцин ДНК, а также клеточной или генной терапии.

Требования настоящего технического кодекса должны соблюдаться при проведении доклинических исследований биологических лекарственных средств (субстанций) с целью их государственной регистрации в Республике Беларусь.

**2 Нормативные ссылки**

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика.

ТКП 513-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Исследования сопоставимости биологических лекарственных средств после изменений в процессе их производства.

ТКП 520-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль и критерии приемлемости для лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическими способами.

Примечание - При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом, следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

**3 Термины и определения**

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 125, а также следующие термины с соответствующими определениями.

**3.1 титр:** Величина, характеризующая связывающую способность антител.

**3.2 эпитоп (антигенная детерминанта):** Часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (антителами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами).

**4 Обозначения и сокращения**

**ЛС:** Лекарственное средство.

**рДНК:** Рекомбинантная дезоксирибонуклеиновая кислота.

**in vitro:** Технология выполнения экспериментов вне живого организма.

**in vivo:** Технология выполнения экспериментов на живом организме.

**GLP (good laboratory practice):** Надлежащая лабораторная практика.

## 5 Общие положения

**5.1** Целью проводимых доклинических исследований безопасности биологических лекарственных средств (субстанций) в первую очередь является:

- определение диапазона доз для последующего использования в ходе клинических испытаний;
- выявление наиболее чувствительных к тестируемому веществу органов (органов-мишеней), а также установление продолжительности токсического воздействия и его обратимости;
- обоснование выбора показателей, подлежащих обязательному мониторингу в ходе клинических испытаний.

**5.2** Для биологических лекарственных средств (субстанций), близких по структуре (строению) и фармакологическим свойствам к хорошо изученным ЛС, применяющимся на протяжении длительного времени в клинической практике, исследования проводятся в ограниченном объеме.

**5.3** При проведении доклинических исследований безопасности в первую очередь обращают внимание на:

- необходимость выбора подходящего вида экспериментальных животных;
- возраст экспериментальных животных;
- физиологический статус (состояние) экспериментальных животных;
- способ введения, включая расчет дозы, путь введения и режим (продолжительность) терапии;
- стабильность тестируемых веществ на протяжении эксперимента.

**5.4** Общие требования к организации проведения доклинических исследований изложены в ТКП 125. Однако для ряда испытаний, требующих использования специфических тест-систем, что, в целом, характерно для биологических лекарственных средств (субстанций), не всегда возможно полное соблюдение принципов GLP. В подобных случаях необходимо выявить области несоответствия и оценить степень их важности по отношению к общей оценке безопасности.

**5.5** В ходе технологического процесса получения биологических лекарственных средств (субстанций), а также при их хранении возможно образование различных примесей (см. ТКП 520), присутствие которых может вызывать токсические эффекты (в том числе, иммунопатологические), аллергические реакции и др.

**5.6** Доклинические исследования должны планироваться с учетом необходимости оценки токсичности образующихся примесей. При этом, однако, предпочтительнее, по возможности, доработать технологический процесс для максимально возможного удаления примесей и контаминантов. В любом случае, биологическое лекарственное средство (субстанция) должно быть в достаточной степени охарактеризовано и стандартизовано, прежде чем разрабатывается окончательный вариант протокола доклинической оценки безопасности.

**5.7** Качество образцов, на которых проводятся доклинические исследования, должны быть аналогично качеству ЛС, используемого в ходе клинических испытаний.

**5.8** Необходимо подтверждать сопоставимость характеристик ЛС после значительных изменений в состав, технологию получения и др., вносимых в ходе разработки. Данная оценка проводится посредством изучения ряда биохимических и биологических показателей (подлинность, чистота, стабильность, активность). В ряде случаев может потребоваться проведение дополнительных исследований (например, фармакокинетических, фармакодинамических и др.) в соответствии с ТКП 513.

## 6 Разработка программы доклинической оценки безопасности

### 6.1 Предварительная оценка биологической активности

**6.1.1** Используют методы *in vitro*, позволяющее установить, какие свойства активной субстанции могут быть соотнесены с терапевтическими эффектами, проявляемыми ЛС в клинике. Возможно использование клеточных линий и/или первичных клеточных культур для оценки непосредственного воздействия на клеточный фенотип и пролиферацию. С учетом видовой специфичности, присущей биологическим лекарственным средствам (субстанциям), особое внимание должно быть выбору клеток от подходящего вида животных.

**6.1.2** Для прогнозирования особенностей проявления специфической активности ЛС *in vivo*, а также с целью количественной оценки относительной чувствительности различных биологических видов (включая человека) к нему, в экспериментах *in vitro* используют клеточные линии млекопитающих. Подобные исследования проводятся с целью определения, например, степени занятости рецептора, параметров взаимодействия ЛС-рецептор и обнаружения связанных с ним фармакологических эффектов, что позволяет обосновать выбор подходящего вида животных для последующих фармакологических и токсикологических испытаний *in vivo*.

Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* позволяют провести экстраполяцию полученных данных на человека. Исследования *in vivo*, направленные на установление фармакологической активности и механизмов действия часто используются для обоснования способов клинического применения разрабатываемого ЛС.

**6.1.3** Для конкретных видов биологических лекарственных средств (субстанций) используются специфические тесты. Так, для моноклональных антител должны быть детально описаны иммунологические свойства, включая антигенную специфичность, связывание комплемента, а также любую реактогенность и/или токсичность по отношению к человеческим тканям в соответствии с [1].

## 6.2 Выбор вида животных

**6.2.1** Особенности проявления биологической активности, а также видовая и тканевая специфичность многих биологических лекарственных средств (субстанций), часто делает невозможным использование при доклиническом изучении их безопасности видов животных, обычно применяемых с этой целью (например, крыс, собак). В общем случае, подходящим биологическим видом является тот, для которого тестируемое вещество проявляет специфическую активность вследствие экспрессии соответствующего рецептора или эпитопа (в случае моноклональных антител). Для выявления подходящего вида могут быть использованы различные методы (например, иммунохимические или функциональные тесты). Получаемая с их помощью информация может оказаться полезной также для предварительной оценки токсичности *in vivo*.

**6.2.2** Программы доклинической оценки безопасности обычно включают исследования на двух подходящих видах экспериментальных животных (грызунах и негрызунах) в краткосрочных (до одного месяца) исследованиях общетоксического действия. Если на начальном этапе получают сходные результаты, не противоречащие предполагаемому механизму действия ЛС, далее допускается проведение долгосрочных исследований на одном виде животных, чаще всего на грызунах (если иное не обосновано особенностями конкретного биологического ЛС (субстанции)). Эксперименты на грызунах двух видов не проводятся.

Использование одного биологического вида животных также возможно, если установлено, что он является единственным подходящим видом.

**6.2.3** Данные, полученные в ходе изучения безопасности на животных неподходящих видов, могут ввести в заблуждение и не должны приниматься в расчет.

При отсутствии подходящих видов следует рассмотреть возможность использования либо трансгенных животных, имеющих рецепторы, сходные с человеческими, либо гомологичных белков [2]. Информация, полученная при использовании трансгенных животных, является оптимальной, когда взаимодействие ЛС и рецептора сопровождается физиологическими эффектами, аналогичными ожидаемым у человека. Несмотря на то, что необходимые данные могут быть получены и при исследованиях на гомологичных белках, следует учитывать, что спектр примесей/контаминантов, фармакокинетические/фармакодинамические характеристики могут существенно отличаться между различными гомологичными формами и лекарственным средством, предполагаемым для клинического использования.

**6.2.4** В случае отсутствия возможности использования моделей с трансгенными животными или гомологичными белками, для предварительной оценки безопасности проводят сокращенные токсикологические исследования с использованием животных одного биологического вида при повторных введениях биологического лекарственного средства (субстанции) в течение не более 14 суток, с осуществлением контроля важных функциональных показателей (например, сердечно-сосудистых или респираторных).

**6.2.5** Разрабатываются модели заболеваний, близких к наблюдаемым у человека. Они включают экспериментально вызванные и спонтанно возникающие патологические состояния, манипуляции с генами, использование трансгенных животных и т.д. Такие модели могут быть полезными для установления конечных точек при изучении токсичности, разработки показаний для применения в клинической практике и режимов терапии, оптимизации состава лекарственной формы и т.д. В определенных случаях, при наличии достаточного научного обоснования, исследования, проводимые с использованием подобных моделей заболеваний, могут выступать альтернативой традиционным методам оценки безопасности.

## 6.3 Количество/пол животных

Количество животных, используемых в эксперименте, должно быть достаточным для адекватной оценки безопасности воздействия биологического лекарственного средства (субстанции). В противном случае осуществляется регистрация частоты проявления токсических эффектов, но их тяжесть не учитывается. При проведении исследований с использованием собак, приматов и т.п. небольшой размер экспериментальных групп может быть частично компенсирован повышением частоты и продолжительности мониторинга их функционального состояния.

Исследования, как правило, выполняются на животных обоего пола.

## 6.4 Способ введения/выбор дозы

**6.4.1** Способ и частота введения биологических лекарственных средств (субстанций) экспериментальным животным должны быть максимально приближены к предполагаемым для клинического применения у человека.

**6.4.2** Следует учитывать также данные по фармакокинетике и биодоступности для конкретных биологических видов, а также принимать во внимание сведения о максимальном объеме, который может быть безопасно и нетравматично введен животным (см. приложение Е к ТКП 125).

Частота введения при доклинических исследованиях может быть увеличена по сравнению с предполагаемой для использования в клинических испытаниях. Чаще всего так поступают для компенсации более быстрого выведения тестируемого вещества, наблюдающегося из-за особенностей метаболизма у животных. В подобных случаях необходимо выявить степень несоответствия и оценить ее важность по отношению к общей оценке безопасности.

**6.4.3** Способы введения, отличные от предполагаемого к использованию в клинической практике, приемлемы только в случае ограниченной биодоступности ЛС при данном пути его поступления в организм, а также из-за технических сложностей (размер, физиологические особенности экспериментальных животных и т.п.).

**6.4.4** Принадлежность большинства биологических лекарственных средств (субстанций) к классу эндогенных веществ, содержащихся в организме в определенных количествах и участвующих в процессах естественного метаболизма, требует особого внимания в выборе доз при проведении токсикологических исследований [1].

**6.4.5** Диапазон используемых доз выбирается таким образом, чтобы было возможно установить зависимость доза-эффект, и должен включать токсическую дозу и дозу, не приводящую к развитию нежелательных токсических эффектов (NOAEL).

**6.4.6** Для биологических лекарственных средств (субстанций), обладающих низкой токсичностью, установление максимальной дозы, вводимой экспериментальным животным, может быть сопряжено с определенными сложностями. С этой целью используются подходы, учитывающие особенности фармакодинамики/фармакокинетики конкретного биологически активного вещества, и позволяющие определить дозу, вызывающую проявление целевого фармакологического эффекта в наибольшей степени, а также дозу, в 10 раз превышающую предельно допустимую для клинического применения. Большая из них выбирается в качестве максимальной при доклинической оценке безопасности.

**6.4.7** Если в экспериментах *in vitro* обнаруживается, что исследуемое биологическое лекарственное средство (субстанция) обладает меньшей активностью в отношении клеток животных по сравнению с человеческими, необходимо проведение тестирования *in vivo* при высоком уровне доз. При этом следует учитывать, что порядок пересчета для установления диапазонов безопасного применения у человека может зависеть от конкретного класса биологического лекарственного средства (субстанции), а также клинических показаний.

## 7 Изучение общетоксического действия

### 7.1 Токсичность при однократном введении (острая токсичность)

**7.1.1** Исследования проводят с целью получения информации о взаимосвязи вводимой дозы биологического лекарственного средства (субстанции) и наблюдаемой локальной/системной токсичности, а также обоснования выбора диапазона доз для курсовых (повторных) введений. Программа доклинического изучения острой токсичности разрабатывается в соответствии с приложением Е к ТКП 125, с учетом особенностей, изложенных в п. 6.

**7.1.2** Определение среднесмертельных доз (ЛД<sub>50</sub>) для биологических лекарственных средств (субстанций), как правило, не представляется возможным, в связи с их низкой токсичностью при однократном введении животным. В связи с этим, рационально отказаться от определения ЛД<sub>50</sub> для тех ЛС, которые не вызывают гибели экспериментальных животных на уровне доз, характеризующих их принадлежность к классу практически нетоксичных веществ (см. приложение Е к ТКП 125).

### 7.2 Токсичность при повторных введениях

**7.2.1** В ходе исследования токсичности биологических лекарственных средств (субстанций) при повторных введениях используют 3 дозы. Наименьшая доза, как правило, соответствует терапевтической дозе для данного вида экспериментальных животных или максимальной суточной для человека с учетом соответствующего пересчета [1]. Наибольшая доза должна вызывать те или иные токсические эффекты у животных (позволяет выявить наиболее чувствительные к тестируемому веществу органы (органы-мишени)). Средняя доза занимает промежуточное положение, позволяющее определить безопасную зону длительного воздействия.

**7.2.2** Длительность введения экспериментальным животным должна соответствовать длительности применения ЛС в клинике (как правило, 1-3 месяца). Для биологических ЛС, предназначенных для лечения хронических заболеваний, достаточной продолжительностью исследования считается 6 месяцев, хотя в



ряде случаев, при достаточном научном обосновании, данный срок может быть увеличен или сокращен. По возможности, должно проводиться изучение токсикокинетики.

**7.2.3** Для биологических ЛС, предназначенных для терапии онкологических заболеваний, длительность введения определяется в соответствии с [3].

**7.2.4** При разработке программы доклинических исследований необходимо предусматривать наличие периода восстановления (последствия ЛС), что позволяет установить продолжительность выявленных токсических эффектов, а также определить, носят ли они обратимый/необратимый характер. Длительность данного периода для ЛС, оказывающих пролонгированное действие, выбирается таким образом, чтобы возможно было продемонстрировать их полную безопасность.

**7.2.5** Необходимо оценивать состояние тканей в области введения или нанесения ЛС экспериментальным животным с обязательным гистологическим исследованием. При пероральном введении лекарственного средства необходимо проведение гистологических исследований желудочно-кишечного тракта на всем протяжении.

## **8 Изучение специфических видов токсичности**

### **8.1 Иммунотоксичность**

**8.1.1** Многие биологические лекарственные средства (субстанции), предназначенные для применения у человека, являются иммуногенными для животных. Поэтому в ходе оценки их безопасности (как правило, при повторных введениях) необходимо отслеживать уровень образующихся антител (с указанием титра, количества животных, у которых выявлена данная реакция и т.п.) и оценивать корреляцию с любыми наблюдаемыми токсическими/фармакологическими эффектами. Дополнительно отмечают влияние антител на параметры фармакокинетики/фармакодинамики, частоту и тяжесть побочных явлений, случаи активации иммунитета, появление ранее не выявлявшихся токсических свойств и т.д.

**8.1.2** Факты обнаружения антител и установление их влияния на появление побочных эффектов не должно служить единственным критерием прекращения доклинических исследований на ранней стадии. Окончательное решение принимают на основании анализа результатов, полученных на большой группе экспериментальных животных, с учетом сопоставления тяжести выявленной иммунной реакции, имеющей, как правило, переменный характер, и выраженности наблюдаемых токсических/фармакологических эффектов.

**8.1.3** Образование антител у экспериментальных животных не всегда является однозначным показателем того, что подобное явление будет обнаружено и у человека. Случаи тяжелых анафилактических реакций у людей на белки, получаемые с помощью рекомбинантных технологий, редки. В этой связи тестирование на морских свинках, выполняемое обычно в соответствии с ТКП 125, в случае биологических лекарственных средств (субстанций) не имеет прогностической ценности и, как правило, не проводится.

**8.1.4** Многие биологические лекарственные средства предназначены для стимулирования или подавления функциональной активности иммунной системы, вследствие чего могут оказывать влияние не только на гуморальный, но и на клеточный иммунитет. Проявление воспаления в месте введения (нанесения) может служить индикатором ответной реакции организма. При этом следует учитывать, что раздражение тканей при введении и/или токсичность используемого растворителя сами по себе могут вызывать подобные эффекты. Как правило, рутинные аналитические процедуры с использованием стандартных батарей тестов (см. ТКП 125, [1]) для биологических лекарственных средств (субстанций) не проводятся.

### **8.2 Эмбриотоксическое действие и влияние на репродуктивную функцию**

**8.2.1** Необходимость изучения репродуктивной токсичности определяется природой конкретного лекарственного средства, клиническими показаниями для его применения, а также характеристиками целевой группы пациентов. Общие требования к проведению данных исследований изложены в ТКП 125, а также в [4] и [5].

**8.2.2** Разработка программы изучения репродуктивной токсичности осуществляется с учетом специфики конкретного биологического ЛС, в том числе данных о выявленных ранее токсических (в том числе, иммунотоксических) эффектах, длительности периода его полувыведения и т.д.

**8.2.3** В ряде случаев информация о потенциальном влиянии на репродуктивную функцию и развитие потомства определенных классов соединений (например, интерферонов) является общедоступной, полученной в ходе исследований с использованием нечеловекообразных приматов. В подобной ситуации любые доказательства того, что новые, но сходные по структуре, вещества будут оказывать аналогичные эффекты, могут служить достаточным обоснованием для отказа от проведения полномасштабной оценки их репродуктивной токсичности на экспериментальных животных.

### **8.3 Мутагенность (генотоксичность)**

**8.3.1** Методы изучения генотоксичности, используемые для традиционных ЛС, не применимы для

биологических лекарственных средств (субстанций) и, как правило, подобные исследования не проводятся. Более того, введение больших количеств пептидов/протеинов может привести к трудно интерпретируемым результатам. Чаще всего, подобные соединения не взаимодействуют непосредственно с ДНК или другим хромосомным материалом.

**8.3.2** Существует потенциальная опасность накопления спонтанно мутирующих клеток, что обуславливает проявление канцерогенных свойств некоторых биологических лекарственных средств (субстанций). В подобных случаях, использование стандартной батареи тестов для выявления генотоксичности (ТКП 125, [1]) невозможно. Рекомендуется разработка и валидация альтернативных методов *in vitro* и *in vivo*.

#### 8.4 Канцерогенность

**8.4.1** Необходимость проведения доклинической оценки канцерогенных свойств определяется в зависимости от природы конкретного биологического лекарственного средства (например, факторы роста, иммуносупрессоры и т.д.), предполагаемой целевой группы пациентов и продолжительности терапии в соответствии с [6]. При этом следует учитывать, что стандартные методы изучения канцерогенности, изложенные в ТКП 125 и [1], как правило, не применимы к биологическим лекарственным средствам (субстанциям).

**8.4.2** При разработке программы следует проанализировать всю имеющуюся информацию, в том числе, доступные материалы о результатах, полученных при проведении исследований с использованием трансгенных животных, животных моделей заболеваний и т.п., а также в ходе доклинических исследований и клинических испытаний, сведения о свойствах данного класса соединений, механизме действия (в том числе, *in vitro*). В ряде случаев, объем полученных данных является достаточным для оценки канцерогенности, и дополнительные исследования на экспериментальных животных не проводятся.

**8.4.3** Канцерогенный потенциал биологических лекарственных средств (субстанций), обладающих способностью инициировать или поддерживать пролиферацию трансформированных клеток, клональную экспансию, и вследствие этого ведущих к возможному появлению неоплазии, необходимо оценивать по вызываемой ими экспрессии рецепторов в соответствующих злокачественных и нормальных человеческих клетках. Если по результатам проведения экспериментов *in vitro* возникает подозрение на канцерогенность, могут понадобиться исследования на подходящем виде животных, в частности по протоколу длительного курсового введения с осуществлением мониторинга чувствительных индикаторов клеточной пролиферации.

### 9 Фармакология безопасности

Целью исследований по фармакологии безопасности является обнаружение любых изменений в функциональной активности основных систем жизнеобеспечения организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, нервной и др.). Они проводятся на моделях с использованием экспериментальных животных (а также на изолированных органах и других тест-системах) как часть доклинической оценки безопасности биологических лекарственных средств (субстанций), а также в рамках отдельных экспериментов.

### 10 Фармакокинетика и токсикокинетика

**10.1** Единых подходов к изучению фармакокинетики биологических лекарственных средств (субстанций) не существует. Рекомендуется проводить исследования при однократных и многократных введениях, изучать накопление и распределение тестируемых веществ в тканях и биологических жидкостях организма на подходящих видах животных. Желательно, чтобы перед назначением клинических испытаний, была представлена соответствующая информация относительно абсорбции, распределения и выведения ЛС.

**10.2** Различия фармакокинетического профиля, выявляемые у животных различных биологических видов, могут иметь важное значение для последующей оценки зависимости доза-эффект при доклинической оценке безопасности. Кроме того, изменения фармакокинетических характеристик, происходящие под влиянием различных эффектов, опосредованных иммунными механизмами, могут оказывать влияние на интерпретацию данных по токсичности. Для ряда лекарственных средств (например, цитокинов) наблюдается значительный временной интервал между проявлением фармакологического эффекта и содержанием биологически активного вещества в плазме крови.

**10.3** По возможности, при изучении фармакокинетики используются образцы, качество которых сопоставимо с используемыми в доклинических исследованиях и клинических испытаниях. Путь введения должен соответствовать предназначенному для клинического применения. Показатели абсорбции и распределения могут в значительной степени зависеть от состава лекарственной формы, концентрации активной субстанции, места введения и др.

**10.4** При использовании радиоактивно меченных белков необходимо приводить доказательства того, что их активность и биологические свойства не изменяются при введении меток. Следует также учитывать, что под действием радиоактивного излучения некоторые аминокислоты могут превращаться в

протеины/пептиды, не проявляющие фармакологической активности.

10.5 Методы, используемые для количественного определения содержания биологически активного вещества в плазме (других биологических жидкостях, тканях), должны быть валидированы. Необходимо оценить возможное влияние протеинов плазмы и/или образующихся антител на аналитические характеристики. Желательно, чтобы одни и те же методики использовались как в ходе доклинических фармакокинетических исследований, так и при клинических испытаниях.

10.6 Метаболизм биологических лекарственных средств (субстанций) обычно протекает до образования небольших пептидов и индивидуальных аминокислот. Классические исследования биотрансформации не проводятся. Исследования свойств ЛС при помещении в биологическую матрицу (плазма, сыворотка, спинномозговая жидкость) позволяют установить возможное взаимодействие с белками, что имеет особое значение для понимания фармакодинамических эффектов.

## Библиография

- [1] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К., – 2012. – 944 с.
- [2] Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals. A science-based approach to facilitating clinical trials / Joy A.Cavagnaro. – Wiley – 2008. – 1070 p.
- [3] ICH S9 Guideline  
November 2008  
Nonclinical Evaluation for Anticancer  
Pharmaceuticals  
(Доклиническая оценка противоопухолевых  
лекарственных средств)  
*Неофициальный перевод Государственного  
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»*  
*Перевод с английского языка (en)*
- [4] ICH S5(R2) Guideline  
June 1993  
Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal  
Products and Toxicity to Male Fertility  
(Выявление токсического действия  
лекарственных средств на репродуктивную  
функцию и мужскую фертильность)  
*Неофициальный перевод Государственного  
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»*  
*Перевод с английского языка (en)*
- [5] ICH M3(R2) Guideline  
June 2009  
Guidance on Nonclinical Safety studies for the  
Conduct of Human Clinical Trials and Marketing  
Authorisation for Pharmaceuticals  
(Руководство по проведению доклинических  
исследований безопасности с целью  
обоснования клинических испытаний на людях  
и проведения регистрации лекарственных  
средств)  
*Неофициальный перевод Государственного  
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»*  
*Перевод с английского языка (en)*
- [6] ICH S1A Guideline  
November 1995  
Guideline on the Need for Carcinogenicity  
Studies for Pharmaceuticals  
(Руководство о необходимости исследований  
канцерогенности для лекарственных средств)  
*Неофициальный перевод Государственного  
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»*  
*Перевод с английского языка (en)*

предприятие "Минсклиттеркаст"  
Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»,  
д.м.н., профессор

Заведующий отделом экспериментальной медицины и  
фармации Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС», к.б.н., доцент

Заместитель директора по научной работе  
Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Заведующий отделом промышленной биотехнологии  
Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Младший научный сотрудник отдела экспериментальной  
медицины и фармации Государственного предприятия  
«НПЦ ЛОТИОС»

Гапанович В.Н.

Мельнова Н.И.

Андреев С.В.

Белявский К.М.

Каратай Н.М.