



**Оценка качества, безопасности и эффективности
лекарственного препарата для ветеринарного применения.
Требования к доклиническим исследованиям.**

**Ведущий научный сотрудник отдела экспертизы и стандартизации лекарственных средств для ветеринарного применения и кормовых добавок ФГБУ «ВГНКИ»
Лобова Полина Сергеевна**



Условия для обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов (ЛП):

- грамотная фармацевтическая разработка;
- использование качественных компонентов для производства ЛП, в первую очередь фармацевтических субстанций;
- соблюдение требований к производству и обеспечение контроля качества;
- полноценное изучение фармакологических и токсикологических свойств лекарственного средства (доклинические исследования);
- доказательство эффективности ЛП в производственных условиях (клинические исследования).



Качество ЛП – фармацевтическая часть регистрационного досье

Раздел «Фармацевтическая разработка» должен включать:

- обоснование необходимости разработки конкретного ЛП для применения в соответствии с определенными показаниями определенным группам животных – тип ЛП;
- научные данные о целесообразности конкретной комбинации действующих и вспомогательных веществ в препарате, обоснование состава препарата, выбора лекарственной формы, обеспечение стабильности;
- научные данные об отсутствии неблагоприятных с фармакологической точки зрения взаимодействий между компонентами и материалом упаковки – фармацевтическая совместимость;
- обоснование выбора технологии производства.



Качество ЛП – фармацевтическая часть регистрационного досье

Качество исходных материалов

- **Качество фармацевтической субстанции (ФС) – определяющий параметр качества конечного продукта!**
- Обязательными показателями для контроля качества ФС являются: подлинность (минимум 2 метода!), содержание действующего вещества, примеси + физико-химические свойства, при необходимости ее биологические свойства.
- Качество вспомогательных веществ: следует отдавать предпочтение веществам, описанным в фармакопее и имеющим историю применения в фармацевтике.
- Использование качественных компонентов и соблюдение технологии производства позволят получить качественную и стабильную лекарственную форму.



Качество ЛП – фармацевтическая часть регистрационного досье

Разработка системы контроля качества готового продукта

- При разработке спецификации на ЛП за основу следует брать фармакопейную статью на соответствующую лекарственную форму
- Фармакопейная статья содержит необходимый минимум показателей для контроля качества, но не исчерпывающий!
- Спецификация и методы контроля ЛП должны быть выбраны таким образом, чтобы обеспечивать контроль качества в течение всего срока его годности
- Выбор методов контроля должен быть научно обоснован. Приоритет отдается фармакопейным методам
- Нефармакопейные методы должны быть подробно описаны и сопровождаться протоколом валидации!



Доклинические исследования. Безопасность

Основным гарантом получения безопасного и эффективного ЛП является грамотное планирование и проведение доклинических исследований (ДКИ).

Основной регламентирующий документ:

«Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения», утвержденные приказом Минсельхоза России от 06.03.2018 № 101.

Проект ЕЭК: «Правила регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза».



Доклинические исследования. Безопасность

Проведение доклинических и клинических исследований ставит своей целью получение путем применения научных методов оценок полных и достоверных данных о безопасности и эффективности применения ветеринарных лекарственных препаратов для включения их в регистрационное досье.

Объем необходимых исследований для решения вопроса о возможности использования ветеринарного лекарственного препарата зависит от новизны, состава, лекарственной формы, назначения и способа применения.



Доклинические исследования. Безопасность

Доклинические исследования (ДКИ) позволяют получить следующую информацию о ЛП:

- наличие у действующего вещества специфической фармакологической активности – обоснование показаний к применению;
- токсикологические свойства – ограничения в использовании препарата и необходимые меры предосторожности при его применении;
- фармакокинетические свойства (всасывание, распределение, выведение, метаболизм, определение остаточных количеств в тканях продуктивных животных) – обоснование режима дозирования, схемы применения лп, а также сроков использования животноводческой продукции после введения препарата.



Доклинические исследования. Безопасность

- Программа ДКИ должна содержать перечень исследований, проводимых в рамках ДКИ, и обоснование их необходимости
- При разработке программы ДКИ следует руководствоваться принципами минимизации исследований на животных
- Необходимость проведения того или иного исследования должна быть обоснована (особенно это касается исследований токсических свойств). Тем не менее исключение того или иного вида исследований должно быть научно обосновано



Доклинические исследования. Безопасность

Программа исследований составляется разработчиком и для оригинального лекарственного препарата обычно включает:

- изучение фармакодинамики действующего вещества (действующих веществ) лекарственного средства для ветеринарного применения (далее – лекарственное средство), включающее изучение специфической (фармакологической) активности лекарственного средства и обоснование механизма действия;
- изучение общетоксических свойств лекарственного средства (в том числе острой, субхронической и (или) хронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного средства);
- изучение специфической токсичности лекарственного средства (в том числе иммунотоксичности, аллергенности, репродуктивной токсичности, тератогенности, эмбриотоксичности, мутагенности с прогнозом канцерогенности);

(Эта часть исследований обычно проводится на лабораторных животных.)



Доклинические исследования. Безопасность

- изучение переносимости здоровыми животными тех видов, которым предназначается исследуемый лекарственный препарат для ветеринарного применения (далее – целевые животные), при однократном и многократном введении в терапевтической (профилактической) и повышенных дозах;
- изучение фармакокинетики действующего вещества (действующих веществ) лекарственного средства и (или) его метаболита (метаболитов) в организме целевых животных;
- изучение сроков выведения остаточных количеств действующего вещества (действующих веществ) и (или) его метаболита (метаболитов) из организма целевых продуктивных животных в целях обеспечения безопасности продукции животного происхождения после применения соответствующего лекарственного препарата для ветеринарного применения в максимальной рекомендованной дозе, определяемой разработчиком.

(Эта часть исследований проводится на целевых животных.)



Доклинические исследования. Безопасность

ДКИ должны планироваться таким образом, чтобы свести к минимуму причиняемые животным страдания. Выбор животных и их количества должен быть обоснован.

Если это научно обосновано, допускается экстраполировать данные, полученные на одном виде животных, на другой вид, близкий с точки зрения физиологии и метаболизма.

Количество животных должно позволять получить статистически значимые результаты.

По возможности следует заменить опыты на живых животных опытами *in vitro* (на изолированных тканях или др. биологических моделях).

Исследования на животных регламентируются следующими документами:

- Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.);
- Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.



Доклинические исследования. Безопасность

Планирование и проведение ДКИ должны осуществляться таким образом, чтобы обеспечивать прослеживаемость на всех этапах исследования.

Предпочтительно руководствоваться стандартами надлежащей лабораторной практики – GLP.
Основные документы ДКИ: план, протокол, отчет.

Доклиническое исследование, клиническое исследование (в том числе исследование биоэквивалентности) проводятся по утвержденному разработчиком лекарственного средства (препарата) для ветеринарного применения (далее – разработчик) плану с ведением протоколов этих исследований и составлением отчетов, в которых содержатся результаты этих исследований.



Доклинические исследования. Безопасность

Регулирующие стандарты ДКИ:

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями ФЗ от 13.07.2015 № 241-ФЗ и ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ в редакции от 13.07.2015)
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Хабриева Р.У. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012. – 944 с.
- Руководства VICH, EMEA, OECD, FDA.
- Принципы надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014).



Доклинические исследования. Безопасность

На базе ФГБУ «ВГНКИ» сформирован отдел доклинических исследований, в задачи которого в том числе входит внедрение методик OECD (ОЭСР) для проведения токсикологических исследований в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики.

Перечень проводимых ДКИ:

- изучение острой токсичности при разных путях введения, включая острую токсичность при пероральном введении и накожном нанесении в соответствии с методиками ОЭСР (ГОСТ 32373-2013, ГОСТ 32296-2013, ГОСТ 32644-2014);
- изучение подострой/субхронической/хронической токсичности;
- изучение местнораздражающего действия;
- изучение аллергизирующего действия;
- изучение фармакокинетики ЛП;
- определение сроков выведения остаточных количеств действующих веществ из органов и тканей.



Спасибо за внимание!