

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОГО МЕРОПРИЯТИЯ «КРУГЛЫЙ СТОЛ «ДОКЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ГЕНЕРИКОВ)»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

MATERIALS OF SCIENTIFIC EVENT «ROUND TABLE «PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION OF SAFETY OF GENERICS»

(ABSTRACTS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

Телефон: 8 (499) 128–33–92

E-mail: 1285788@farm.mma.ru

Материалы приняты к печати: 28.11.2012

23 мая 2012 г. в НИИ фармации прошло научное мероприятие «Круглый стол. Доклиническая и клиническая оценка безопасности воспроизведенных препаратов (генериков)», проводимое Проблемной комиссией 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета РАМН по биомедицинской безопасности и НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» как базовой организации Проблемной комиссии, в рамках VIII ежегодной научно-практической конференции «Биомедицина и моделирование» (организаторы конференции: Российская Академия Медицинских Наук, Отделение медико-биологических наук РАМН, Научный совет по биомедицинской безопасности РАМН, ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН).

Прошедшее научное мероприятие — второй «Круглый стол», организованный Проблемной комиссией 36.03 в рамках данной конференции, был посвящен актуальным проблемам лекарственной токсикологии и безопасности фармацевтических средств.

В работе «Круглого стола» приняли участие: председатель Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, член Совета по этике Минздравсоцразвития РФ, заведующая лабораторией контроля безопасности биотехнологических препаратов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, профессор Т.А. Гуськова; заместитель председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, директор НИИ фармации, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор Г.В. Раменская; председатель Российского общества токсикологов, член-корреспондент РАМН, профессор Б.А. Курляндский; заместитель директора по общим вопросам ФГБУ «НЦ БМТ» РАМН А.Е. Панов; член бюро Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная

токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, член бюро секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, заведующий отделом лекарственной безопасности ВНЦ БАВ, профессор И.В. Березовская; член Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА РФ, профессор Т.Н. Саватеева-Любимова; руководитель отдела токсикологии, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, к.б.н. Л.В. Крепкова; заместитель директора НИИ фармации по научной работе, д.ф.н. Н.В.Пятигорская; заместитель директора НИИ фармации по инновационному развитию, к.м.н. А.Ю. Савченко; руководитель отдела разработки лекарственных средств НИИ фармации, к.ф.н. И.Е. Шохин; ученый секретарь Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, заведующая лабораторией анализа и технологии, ученый секретарь НИИ фармации, к.ф.н. О.И. Терешкина.

Всего в работе «Круглого стола» приняло участие 45 человек, среди которых члены Бюро секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, сотрудники НИИ Фармации и других научных учреждений и университетов, представители ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития РФ, Росздравнадзора, фармацевтических и исследовательских компаний, аспиранты, студенты.

Выбор темы для обсуждения был обоснован особенностями структуры отечественного фармацевтического рынка, доля воспроизведенных препаратов на котором составляет, по разным данным, от 78 до 95%, и проблемами, связанными с особенностями оценки безопасности данной группы лекарственных средств.

В рамках выбранной темы были заслушаны доклады, посвященные актуальным проблемам доклинической и клинической оценки безопасности воспроизведенных лекарственных средств: разработке нового проекта методических рекомендаций по доклинической оценке воспроизведенных препаратов, особенностям этической экспертизы безопасности клинических исследований генериков, возможностям и перспективам развития прогностической биофармацевтической модели оценки взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов *in vitro* — процедуре "биовейвер", современным аспектам оценки безопасности состава воспроизведенных лекарственных препаратов, опыту токсикологического изучения воспроизведенных лекарственных препаратов природного происхождения, сравнительной оценке токсического действия лекарственных средств на интактных животных и в условиях моделирования патологических состояний.

Заслушанные доклады вызвали оживленную научную дискуссию, были высказаны конструктивные предложения для решения имеющихся проблем и продолжения исследований в данном направлении. Результаты работы «Круглого стола» подтвердили актуальность выбранной темы и необходимость дальнейшего развития оценки безопасности лекарственных средств в России.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Березовская И.В.

ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ), г. Старая Купавна, Московская область

Воспроизводство лекарственных препаратов (дженериков), преобладающее в настоящее время в отечественной фармацевтической промышленности, породило множество трудностей. Обеспечение безопасности дженериков — одна из актуальных задач нашего времени. Возникновение этой проблемы обусловлено рядом основных причин, в значительной мере осложняющих внедрение дженериков в клиническую практику: низкое качество субстанций; преимущественно нефармацевтическое производство вспомогательных веществ; неадекватные современным требованиям ранее проводившиеся доклинические испытания безопасности дженери-

ков; новые побочные эффекты дженериков, установленные в процессе длительного клинического применения и эпидемиологических наблюдений; фальсификация лекарственных препаратов. Если контроль дженериков в соответствии с нормативной документацией в определенной мере позволяет оценивать качество субстанций и факт фальсификации препаратов, то остальные причины разрешаются лекарственными токсикологами и фармакокинетическими исследованиями. Опасность вспомогательных веществ, применяемых в производстве лекарственных препаратов, актуальная задача нашего времени, особенно, в связи со стре-

мительным ростом воспроизводства дженериков. Эта проблема имеет, по крайней мере, два аспекта. Во-первых, использование вспомогательных веществ без достаточной доклинической оценки их безопасности, во-вторых, низкого качества, не соответствующего требованиям фармацевтического производства. Для решения указанных проблем разработаны методические рекомендации по оценке безопасности дженериков.

1. Воспроизведенные лекарственные препараты.

1.1. Определение острой токсичности лекарственной формы воспроизведенного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ.

1.2. Изучение субхронической токсичности в течение 14 дней воспроизведенного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ, на одном виде животных.

1.3. Информация о безопасности препарата из Федерального центра по мониторингу безопасности лекарственных средств.

2. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ с аналогичным путем введения.

2.1. Острая токсичность на одном виде животных при введении путем, предусмотренном инструкцией по клиническому применению.

2.2. Общетоксическое действие в субхроническом (14 дней) эксперименте на одном виде животных. Целесообразно проведение сравнительного исследования токсичности ранее зарегистрированной и внедряемой лекарственной формы.

2.3. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением испытываются в субхроническом эксперименте без нарушения целостности лекарственной формы на крупных животных.

3. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ, с новым путем введения подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

4. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ и применяемая в клинической практике.

4.1. Общетоксическое действие в течение 1 месяца на одном виде животных.

4.2. Необходимо представить аналитическую оценку специфической токсичности предлагаемой комбинации с обоснованием целесообразности дополнительного эксперимента изучения того или иного вида специфической токсичности (мутагенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность).

5. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, не применяемая в клинической практике, подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

Острую токсичность воспроизведенных лекарственных препаратов и препаратов сравнения изучают на одном виде животных, как правило, на нелинейных мышцах самцах при пути введения, рекомендованном для клинического применения. Определяют среднюю смертельную дозу (LD_{50} с доверительными границами), описывают симптомы интоксикации и результаты наблюдения в течение 14 дней. Основанием для заключения идентичности сравниваемых величин LD_{50} является статистическая достоверность.

Субхронический эксперимент в подразделах 1.2.; 2.2.; 4.1. проводится на нелинейных крысах самцах, 2.3 — кроликах-самцах с введением препаратов в одной дозе, вызывающей интоксикацию, и путем введения, рекомендованным для клинического применения.

При информации о половых различиях в побочных эффектах препаратов необходимо использовать в эксперименте животных обоих полов.

Программа субхронического и хронического эксперимента проводится в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (М, 2005), под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА БЕЗОПАСНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕРИКОВ

Гуськова Т.А.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Воспроизведение известных, хорошо зарекомендовавших себя в медицинской практике лекарственных средств (генериков) является одной из основных задач фармакологии и клинической фармакологии. По данным независимого анализа Ассоциации производителей генериков США (GPhA), применение генериков позволило потребителям и системе здравоохранения в период 2001–2010 гг. сэкономить 931 млрд. долларов. В общенациональном масштабе на долю генериков приходится около 70%

назначений по программе Medicaid. Всего в США генерики составляют 78% всех назначений. Как говорится в новом отчете британской аналитической компании Vision gain «Прогноз развития мирового рынка генериков на 2011–2021 гг.», объем рынка непатентованных лекарственных препаратов к 2015 г. составит 137,6 млрд. долларов против менее чем 50 млрд. долларов в 2004 г. и 96,4 млрд. в 2010 г. По объему выпуска генериков Россия занимает третье место в мире, после Китая и Индии.

Генерики не должны отличаться от инновационных (оригинальных) препаратов по эффективности и переносимости. Они должны отвечать требованиям общего (или единого) технического документа: эффективность, безопасность, качество. В настоящее время в России в соответствии с ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» при регистрации генерических препаратов необходимы результаты клинических исследований. Чаще всего, это исследование проводят с участием здоровых добровольцев, реже пациентов. Наибольшее распространение получило клиническое исследование биоэквивалентности генерика и инновационного препарата, зарегистрированного в РФ. Возможно проведение сравнительного изучения эффективности и переносимости генерика и его аналога, зарегистрированного в РФ (препарата сравнения) при назначении пациентам при заболевании в соответствии с инструкцией по применению препарата сравнения. Согласно целому ряду соответствующих международных документов все не терапевтические исследования лекарственных средств — с участием здоровых добровольцев или пациентов — называются исследованиями I фазы клинических исследований,

и к их проведению предъявляются особые требования. Безопасность и благополучие субъектов исследования, как здоровых добровольцев, так и пациентов, должны быть всегда на первом месте. Поэтому до начала какого-либо исследования I фазы, в том числе и методом биоэквивалентности, необходимо выработать стратегию, гарантирующую минимальный риск для человека на протяжении всего исследования. Учитывая, что для генериков исследование биоэквивалентности это первый опыт клинического применения, доклинические исследования должны быть проведены с максимальной тщательностью, а учитывая, что на основании данных, полученных при клинических исследованиях, будет решаться вопрос о возможности медицинского применения препарата (регистрации) это исследование должно быть четко спланировано. Этическая экспертиза протокола клинического исследования генерика, брошюры исследователя, содержащей все данные по инновационному препарату, имеющиеся на момент предстоящего исследования, а также информированности волонтера или пациента о предстоящем исследовании, обеспечивает выполнение основной заповеди врача «не навреди».

ПРОЦЕДУРА «БИОВЕЙВЕР»: СОВРЕМЕННЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Раменская Г.В.

*НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва*

Согласно законодательству Российской Федерации для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного средства в сравнении с оригинальным (или другим препаратом сравнения, зарегистрированным к медицинскому применению в РФ), необходимо проведение либо сравнительных клинических исследований, либо сравнительных фармакокинетических исследований (исследований биоэквивалентности), проводимых на здоровых добровольцах. Достоинством таких исследований является их высокая информативность, однако они обладают рядом недостатков: длительность, высокая стоимость, а также этические сложности, поскольку они требуют вовлечения здоровых добровольцев, а в некоторых случаях (онкологические и некоторые другие ЛС) — пациентов. В связи с этим большинством ведущих регуляторных агентств мира по здравоохранению (FDA — 2001 г., ВОЗ — 2006 г., МЗ Украины — 2007 г., ЕМА — 2010 г.) была утверждена процедура упрощенной государственной регистрации ЛС — «биовейвер», которая позволяет в некоторых случаях оценить взаимозаменяемость воспроизведенного ЛС и препарата сравнения на основании их биофармацевтических свойств и про-

филей растворения *in vitro*, отражающих физиологический состав сред разных отделов ЖКТ.

Фактически процедура «биовейвер» является ключевым трендом биофармации последнего десятилетия. Подтверждением этому может служить тот факт, что она принята на государственном уровне в США, Европейском Союзе и Украине, а также создание специальной группы по биофармацевтической классификационной системе и процедуре «биовейвер» Международной Фармацевтической Федерации (IFP) и существование сотен публикаций в ведущих зарубежных и российских рецензируемых фармацевтических журналах. Данная процедура успешно рекомендовала себя в реальной регуляторной практике. Так, в Украине по процедуре «биовейвер» уже зарегистрировано 8 воспроизведенных лекарственных средств (летрозол, ацетилсалициловая кислота, лоратадин, ибупрофен, парацетамол, офлоксацин, левофлоксацин, диазепам).

6–7 октября 2011 г. в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова при участии Американской ассоциации фармацевтов (AAPS) прошла научно-практическая конференция с международным участием «Испытание «Растворение» в фармацевтической практике.

Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты». Данная конференция, затрагивающая вопросы процедуры «биовер», собрала более 450 человек, среди которых было около 40 зарубежных участников из 11 стран (включая США и страны ЕС) и более чем 20 городов России. Среди мероприятий подобного плана эта конференция может считаться крупнейшей в 2011 г. в мире.

Высокая научно-практическая значимость процедуры «биовер» в дополнение к клиническим исследованиям может сделать ее одним из важнейших инструментов для обеспечения импортозамещения лекарственных средств, что является одной из задач Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.

НОВАЯ СИСТЕМА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: BDDCS

Шохин И.Е.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравоуразвития РФ, г. Москва*

В 1995 г. G. Amidon с соавт. впервые ввели биофармацевтическую классификационную систему (БКС), подразделяющую все ЛВ на 4 класса на основании биофармацевтической растворимости (solubility) и кишечной проницаемости (permeability). В настоящее время БКС стала неотъемлемой частью мировой регуляторной фармацевтической науки и практики при оценке взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) по процедуре «биовер». Применение данной системы позволяет заменить фармакокинетические исследования биоэквивалентности *in vivo* на изучение кинетики растворения *in vitro* для ЛС, содержащих лекарственные вещества (ЛВ), относящиеся к I (а также в некоторых случаях II и III классу) БКС при выполнении некоторых дополнительных условий.

Теоретическим базисом данной системы является положение о том, что основное предназначение метаболизма — это усиление элиминации ЛВ из организма. Согласно данной системе, лекарственные вещества, подвергающиеся интенсивному метаболизму (более 70 %), относятся к веществам с «высокой» проницаемостью, а вещества, степень метаболизма которых менее 70 %, т.е. они элиминируются печенью и почками в частично неизменном состоянии, классифицируются как вещества с «низкой» проницаемостью. В исследовании веществ из модельного перечня FDA было показано, что степень метаболизма ЛВ свыше 70 % с высокой степенью надежности свидетельствует о «высокой» кишечной проницаемости субстанции.

При этом ряд исследователей отмечали возможность расширения числа ЛС, которые было бы возможно отнести к I классу на основании косвенных критериев проницаемости. В 2005 г. С.-Y. Wu и L. Venet предложили новую биофармацевтическую классификационную систему — биофармацевтическую классификацию лекарственных веществ по их растворимости, метаболизму и элиминации (biopharmaceutical drug disposition classification system — BDDCS). Они ввели дополнительный критерий классификации проницаемости действующих веществ — степень интенсивности их метаболизма.

В настоящее время (2010 г.) BDDCS не упоминается ни в одном из действующих нормативных документах по БКС и биоверу. Однако необходимо учитывать, что утверждение подобных регуляторных инструментов является весьма длительным процессом. При утверждении BDDCS на нормативном уровне можно будет расширить перечень ЛВ I класса — потенциальных кандидатов на процедуру «биовер», что может служить одним из инструментов по дженериковому импортозамещению лекарственных средств — важнейшей задачи Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Савченко А.Ю.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравоуразвития РФ, г. Москва*

В рамках научно-исследовательских работ было проведено исследование моделирования физиологического транзита в желудочно-кишечном тракте в условиях *in vitro* пролонгированных лекарственных средств индапамида в дозировке 1,5 мг: Ари-

фон® ретард («Лаборатории Сервье», Франция, произведено ООО «Сердикс», Россия) и его дженериков: Индапамид МВ (ЗАО МАКИЗ-ФАРМА, Россия) и Равел СР (ООО «КРКА-РУС», Россия). Исследование проводили на аппарате «лопастная

мешалка» (DT 800, Erweka, Германия) при скорости вращения 50 об/мин и температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Испытуемый препарат переносили из одной среды в другую по следующей схеме: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (до 2 ч); ацетатный буферный раствор pH 4,5 (2–4 ч); фосфатный буферный раствор pH 6,8 (4–24 ч). Объем среды растворения — 500 мл. Временные точки отбора проб для анализа: 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 24 ч. Количественное определение высвободившегося индапамида проводили методом ВЭЖХ. По результатам исследования кинетика растворения указанных лекарственных средств была признана эквивалентной на основании расчета факторов сходимости f_2 , которые составили 63,94 (для пары

Арифон® ретард — Равел СР) и 77,20 (для пары Арифон® ретард — Индапамид МВ) при норме от 50 до 100. В то же время, в начальной части профиля растворения (0–4 ч) количество индапамида, высвободившегося из оригинального лекарственного средства и его дженериков существенно различалась: до 50–80%.

Результаты исследования были сопоставлены с данными сравнительных клинических исследований препаратов индапамида. Было установлено, что дженерики индапамида отличаются по динамике высвобождения от препарата «Арифон® ретард», что может быть одной из причин суточной вариабельности артериального давления после применения данных препаратов.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ СОСТАВА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Терешкина О.И.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва*

Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают возможность терапевтической неэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) при условии их фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Лекарственные препараты разных производителей, содержащие одно и то же лекарственное вещество, могут отличаться не только по эффективности, но и наличию побочных эффектов. В соответствии с биофармацевтическим представлением о ЛП такие переменные фармацевтические факторы как физико-химическое состояние и химическая модификация фармацевтической субстанции, количество вспомогательных веществ, технология изготовления и др. могут влиять не только на эффективность, но и безопасность его медицинского применения. Современный уровень изученности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ расширил список потенциальных факторов риска применения ЛП. Так не только количество, но и качество вспомогательных веществ, различные токсикологические характеристики оптических изомеров фармацевтических субстанций могут обуславливать различный профиль безопасности воспроизведенных ЛП. В результате взаимоотношений между компонентами

препарата могут образовываться токсикологически значимые продукты, количество которых также может зависеть от условий его изготовления и стать причиной неэквивалентности ЛП. Как следствие различий в технологии получения воспроизведенного ЛП профиль токсикологически значимых примесей может обусловить риск его медицинского применения. Так для ЛП, полученных на основе биотехнологии, риск аллергических и иммунопатологических реакций может быть обусловлен присутствием в препарате остатков бактериальных и дрожжевых клеток, клеток насекомых, растений и млекопитающих. Для воспроизведенных ЛП природного происхождения изменение технологии получения, в том числе использование современных экстрагентов, может принципиально изменить состав биологически активных веществ в ЛП, что может влиять и на профиль его безопасности, также как и наличие в составе препарата контаминантов и остаточных загрязнителей. Таким образом, на этапе разработки и экспертной оценки воспроизведенного ЛП различной природы важно оценить потенциальные факторы риска каждого из компонентов его состава, что снизит уровень нежелательных побочных реакций при медицинском применении воспроизведенного ЛП.

ОПЫТ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Крепкова Л.В., Бортникова В.В.

ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилось большое количество воспроизведенных лекарственных средств, в том числе созданных на

основе природных продуктов. Популярность таких препаратов связана с мнением об их высокой эффективности и безопасности. По сравнению

с синтетическими лекарственными средствами, препараты природного происхождения обладают рядом особенностей: содержат, как правило, несколько биологически активных веществ, имеют широкий спектр фармакологической активности. Источником получения большинства таких лечебных средств (особенно многокомпонентных) является лекарственное растительное и животное сырье, для которого не всегда есть убедительные научные доказательства эффективности и безопасности. Качество, безопасность и эффективность природных препаратов зависит от нескольких факторов, в том числе от контроля качества и стандартизации природного сырья, степени его загрязнения и др. Растительное или животное сырье,

а также их комбинации могут варьировать в своем составе в разных промышленных производствах и, даже, от партии к партии у одного производителя по степени токсичности и эффективности, в связи с чем может меняться и качество конечного продукта. Поэтому проблема изучения дженериков природного происхождения также актуальна. В докладе содержатся результаты токсикологического изучения некоторых воспроизведенных препаратов природного происхождения (галлантамин, раствор для инъекций; пустырник, таблетки; пальмы Сабаля плодов экстракт, капсулы и др.), которые находились на исследовании в лаборатории лекарственной токсикологии ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии.

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА В РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

*Резников К.М., Сабитова Е.Б., Колесниченко П.Д.
Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж*

Вода, являясь продуктом и субстратом энергетического метаболизма, присутствует в большом количестве в тканях организма (мозг — 80%, кожа — 72 % и т.д.) и ее определенная часть связана с растворенными в ней веществами и с поверхностью биополимерных макромолекул с помощью как водородных, так и сил ион-дипольного взаимодействия. Полная совокупность структур и свойств воды сформулирована в открытии А.А. Стехина и др. (1999). Конформационные особенности биомолекул мембран определяются структурой связанной с ними воды (Бульенков Н.А., 1991), поэтому снижение степени структурной упорядоченности водного раствора приводит к существенному изменению конформации и, соответственно, функциональных свойств белков (Сосновский Л.А., Мосиенко В.С., 1994). Вода, прилегающая к гидрофильным поверхностям, имеет отрицательный окислительно-восстановительный потенциал (ОВП минус 150 мВ) и ее электроны возбуждены сильнее,

чем в остальной воде (Воейков В.В., 2009), т.е. она может выступать в роли восстановителя и служить практически неисчерпаемым источником электронов. Об этом свидетельствуют и работы E. Del Giudice (2007). Учитывая эти данные, мы провели ряд экспериментов по выяснению возможности изменения ОВП внутренних сред организма, путем введения лабораторным животным (мыши, крысы, кролики) жидкостей с различным ОВП (от минус 500 мВ до полюс 800 мВ). Установлено, что в зависимости от ОВП вводимых растворов изменяются ответные реакции ЦНС, ЖКТ, системы РАСК, водно-солевого обмена и др. на воздействия ряда лекарственных средств и других ксенобиотиков. Эти материалы послужили основанием для заключения о том, что величина ОВП тканей организма может определять формирование как лечебных, так и токсических эффектов лекарственных средств и других веществ. Данная проблема заслуживает внимания и всестороннего изучения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ И В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

*Саватеева-Любимова Т.Н., К.В. Сивак К.В.
ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург*

На сегодняшний день при изучении нового потенциального лекарственного средства на первом этапе доказывается его эффективность на экспериментальных моделях патологии соответствующих заболеваний у человека. При выявлении более выраженного по сравнению с эталонным лекарственным препаратом фармакологического действия

проводят последующую доклиническую экспертизу безопасности данного потенциального лекарственного средства (ЛС). При этом оценка возможного токсического действия выполняется исключительно на здоровых (интактных в фоне) животных.

В то же время, известно, что нарушение гомеостатического равновесия в организме, вызванное

патологическим воздействием, может приводить к изменению чувствительности органов мишеней как собственно лекарственного, так и побочного действия, процессов детоксикации и метаболизма ЛС.

На примере статинов, самых назначаемых в мире лекарственных препаратов, рассмотрим особенности их влияния на организм животных в условиях доклинического изучения безопасности. Так, церивастатин прошел все этапы доклинического и клинического изучения и существовал на мировом фармацевтическом рынке до 1998 г. В результате многочисленных поступлений (случаев регистрации) сведений о развитии токсического рабдомиолиза со смертельными исходами, церивастатин был изъят из оборота и продукция отозвана с фармрынка. Однако в доклиническом досье на большинство статинов, из-за регламентированного перечня показателей и тестов, побочные эффекты со стороны скелетных мышц были упущены. В то же время, изучение показателей липидного обмена, функционального состояния гепато-билиарного тракта и скелетной мускулатуры при применении статинов в условиях модели гиперлипидемии и атеросклероза необходимо выявило бы наличие побочных эффектов со стороны данных органов и систем.

Механизмом развития миопатии и рабдомиолиза при введении статинов является нарушение синтеза липидов мембран миоцитов, а в качестве критериев оценки их миотоксического действия, также как и при изучении фибратов, следовало бы определять в рамках изучения безопасности активность сывороточной креатинфосфокиназы, миоглобина, а также миоглобина в моче. Для верификации побочного действия на скелетную мускулатуру достаточно использовать тесты латекс-агглютинации миоглобина. Появление в моче животных псевдопероксидазы гемопигментов (гемоглобина, миоглобина) при отсутствии эритроцитов также подтверждает наличие рабдомиолиза.

Таким образом, предлагается следующая схема изучения возможных токсических свойств новых эффективных молекул (соединений) в эксперименте:

1 этап. Доклиническое изучение безопасности нового предлагаемого лекарственного средства в соответствии с принятыми требованиями.

2 этап. Определение спектра и выраженности выявленных побочных эффектов потенциального ЛС.

3 этап. Экспериментальная оценка осложнений терапии, предлагаемым ЛС, в условиях модели, в которой препарат доказал свою эффективность.