

Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность»

Н. П. Неугодова¹, Е. О. Степанюк^{1,*}, Г. А. Сапожникова¹, Е. И. Саканян², М. С. Рябцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Акционерное общество «Научно-производственное объединение
по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген»,
1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2, Москва, 115088, Российская Федерация

Резюме. В течение более 60 лет тест на аномальную токсичность используется как один из важных показателей при контроле качества безопасности парентеральных медицинских и ветеринарных препаратов, получаемых из субстанций биологического происхождения. В 2017 г. на заседании Фармакопейного комитета Евразийского экономического союза (ЕАЭС) было предложено не включать тест на аномальную токсичность в проект Фармакопеи ЕАЭС, основанием для данной дискуссии послужил отказ Европейской фармакопеи от данного испытания. Однако на территории нашей страны в настоящее время подобный шаг не может быть реализован, так как не все производственные площадки для производства медицинских и ветеринарных препаратов полностью отвечают международным требованиям GMP. Основной целью проведения теста на аномальную токсичность является выявление токсичности препарата, превышающей установленный ранее допустимый уровень, контролируемый по повышению летальности или по неожиданным (нерегламентированным) явлениям интоксикации животных. Данное испытание позволяет определить аномальную (повышенную) токсичность лекарственного препарата, которая может возникнуть за счет появления продуктов разложения или нежелательных примесей при изменении процесса производства, не предусмотренных регламентом производства, транспортирования или хранения. Так, в течение 2016–2017 гг. количество выявленных несоответствий ветеринарных препаратов, в том числе вакцин и сывороток, составило 12 серий, а Росздравнадзором за период 2016–2019 гг. забраковано 16 серий лекарственных препаратов. Цель работы — анализ современных подходов к тесту «Аномальная токсичность» в отечественной и зарубежных фармакопеях, разработка программы поэтапного сокращения применения теста в зависимости от природы и фармакологических свойств лекарственных средств. В результате сравнительного анализа монографий ведущих фармакопей мира установлено, что действующие требования Государственной фармакопеи Российской Федерации характеризуются наиболее строгими условиями проведения теста. В качестве альтернативы отказу от испытания на аномальную токсичность авторами предложен поэтапный подход, позволяющий сократить использование теста. Определены группы препаратов, фармакологические свойства которых позволяют исключить показатель. Предложенный поэтапный подход к сокращению использования показателя «Аномальная токсичность» позволит сделать тест более рациональным и сократить количество испытаний, но по-прежнему будет способствовать обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов. Исключение испытания на аномальную токсичность не может быть реализовано без всесторонней детальной проработки специалистами в области контроля качества и дальнейшего обсуждения этого вопроса всеми заинтересованными сторонами.

Ключевые слова: аномальная токсичность; гармонизация требований; Европейский союз; Евразийский экономический союз; испытания на животных; GMP; проект фармакопеи ЕАЭС

Для цитирования: Неугодова Н.П., Степанюк Е.О., Сапожникова Г.А., Саканян Е.И., Рябцева М.С. Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-82-88>

***Контактное лицо:** Степанюк Екатерина Олеговна; stepanuk@expmed.ru

Current Approaches to the Abnormal Toxicity Test

N. P. Neugodova¹, E. O. Stepanyuk^{1,*}, G. A. Sapozhnikova¹, E. I. Sakanyan², M. S. Ryabtseva¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen”,
15/2 1st Dubrovskaya St., Moscow 115088, Russian Federation

Abstract. For over 60 years, the Abnormal Toxicity Test (ATT) has been used as an important tool in safety control of some parenteral and veterinary products made from biological materials. In 2017, some of the members of the Pharmacopoeial Committee of the Eurasian Economic Union (EAEU) proposed not to include the ATT in the draft monographs of the EAEU Pharmacopoeia based on the decision of the European Pharmacopoeia Commission to suppress the test. However, this may not be achieved in Russia at this point, because some production sites that manufacture medicinal products for human and veterinary use have not fully implemented GMP principles yet. The main aim of the ATT is to detect any toxicity above the pre-determined acceptable level. The unacceptable toxicity levels can manifest themselves in higher mortality rates or unexpected intoxication effects in laboratory animals. This test makes it possible to detect abnormal (high) toxicity of a medicinal product which may be associated with

degradation products or undesirable impurities resulting from changes of the production technology, which are not mentioned in specification documents related to production, transportation, and storage. In 2016–2017 12 batches of veterinary products, including vaccines and sera, were found to be noncompliant, and the Federal Service for Surveillance in Healthcare rejected 16 batches of medicinal products in 2016–2019. The aim of the study was to analyse current approaches to the ATT in the Russian and foreign pharmacopoeias, and to develop a programme for phasing out the ATT use depending on the nature and pharmacological properties of medicinal products. Comparative analysis of the monographs of the world leading pharmacopoeias showed that the State Pharmacopoeia of the Russian Federation has the most stringent test conditions. As an alternative to suppressing the ATT the authors suggest a phased approach to reduce the use of this test. They determined groups of medicinal products whose pharmacological properties allow for the suppression of the test. The proposed approach to phasing out the use of ATT will make it possible to use the test effectively and reduce the number of performed tests, but will still ensure drug safety. The suppression of the ATT can not be achieved without a comprehensive detailed research by quality control specialists and further discussion by all interested parties.

Key words: abnormal toxicity; harmonisation of requirements; European Union; Eurasian Economic Union; animal tests; GMP; draft texts of the EAEU Pharmacopoeia

For citation: Neugodova NP, Stepanyuk EO, Sapozhnikova GA, Sakanyan EI, Ryabtseva MS. Current approaches to the abnormal toxicity test. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-82-88>

***Corresponding author:** Ekaterina O. Stepanyuk; stepanuk@expmed.ru

Определение аномальной токсичности является важным методом контроля безопасности лекарственных препаратов. Его основная цель — выявление неожиданных (нерегламентированных) примесей, вызывающих токсичность препарата, превышающую установленный ранее допустимый уровень, контролируемый по повышению летальности или по явлениям интоксикации животных¹ [1].

Стремительное развитие фармацевтической индустрии, внедрение принципов надлежащей производственной, лабораторной и клинической практики (GMP, GLP и GPC), переход на высокотехнологичный уровень аналитических методов и разработка новых классов лекарственных средств (ЛС) требуют пересмотра существующих подходов к стандартизации, контролю качества ЛС и современной методологии этих процессов. Применение надлежащей производственной практики и использование адекватных физико-химических методов контроля качества с жестким нормированием посторонних примесей, в том числе остаточных органических растворителей, привели к снижению значимости теста на аномальную токсичность. Одним из важнейших оснований для практически полного отказа от испытания «Аномальная токсичность» в странах Европейского союза послужили требования соблюдения гуманного отношения к экспериментальным животным² [2].

Цель работы — анализ современных подходов к тесту «Аномальная токсичность» в отечественной и зарубежных фармакопеях; разработка алгоритма поэтапного сокращения применения теста для лекарственных средств в зависимости от их природы и фармакологических свойств.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ

Впервые тест «Аномальная токсичность» был введен в Государственную фармакопею СССР IX издания в 1961 г. в раздел «Испытание антибиотиков на токсичность» и использовался для испытаний антибиотиков природного происхождения. Методика создавалась с учетом требований ведущих фармакопей того времени, Международной фармакопеи и Фармакопеи США. Европейская фармакопея была опубликована позднее, в 1964 г., и также включала тест «Аномальная токсичность».

Вопрос об исключении испытания на аномальную токсичность впервые был поднят Европейской комиссией по фармакопее в 1997 г. В 1998 г. Европейская фармакопея отказалась от рутинных испытаний, затем было решено реализовать полное исключение теста из монографий на вакцины, иммуносыворотки, биотерапевтические средства, аллергены, антибиотики, противогрибковые средства и пластиковые контейнеры. Полное исключение из Европейской фармакопеи испытания на аномальную токсичность с 1 января 2019 г. было одобрено в ходе проведения 159 пленарной сессии Европейской комиссии по фармакопее, проходившей в Страсбурге 21–22 ноября 2017 г., и закреплено в Приложении 9.6 Европейской фармакопеи (Ph. Eur. Suppl. 9.6). В рамках этого решения были пересмотрены 49 монографий, в том числе 36 монографий, касающихся вакцин³.

Принятию такого решения способствовал многолетний опыт работы предприятий-производителей лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащих практик. По мнению европейских специалистов в области фармакоконтроля,

¹ ОФС.1.2.4.0004.15. Аномальная токсичность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015.

² Position paper. Rationale for removing abnormal toxicity testing. EFPIA. 2015. <https://www.efpia.eu/media/25713/position-paper-on-ratio-nale-for-removing-abnormal-toxicity-testing-1.pdf>

³ Suppression of the test for abnormal toxicity from the European Pharmacopoeia. 8 December 2017, EDQM. Strasbourg, France. https://www.edqm.eu/sites/default/files/pr_pheur159sess_abnormal_toxicity_2017.pdf

именно внедрение принципов GMP является основной гарантией качества и безопасности ЛС. В результате в Европе выполнение теста на аномальную токсичность трансформировалось из основного испытания в неспецифичное испытание ЛС на безопасность [3].

Вместе с тем исключение любого показателя контроля качества должно быть обосновано, с одной стороны, отсутствием информации о браке ЛС по этому показателю, а с другой стороны — наличием в фармакопейной статье или спецификации нормативной документации иных показателей и методов их оценки, контроль по которым гарантирует подтверждение надлежащей чистоты ЛС [3].

ПРИНЦИПЫ БИОЭТИКИ В АСПЕКТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ НА АНОМАЛЬНУЮ ТОКСИЧНОСТЬ

Весомой причиной пересмотра методов контроля качества лекарственных средств является гуманное отношение к экспериментальным животным (принципы 3R)⁴ [2]. Впервые принципы биоэтики были сформулированы в 1959 г. У. Расселом и Р. Берчем, этими же авторами была обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, получившая название «Биоэтическая концепция трех R (Refinement (усовершенствование), Reduction (сокращение), Replacement (замена))» [4].

В марте 2019 г. в Риме прошел симпозиум по Всемирной гармонизации требований к испытанию вакцин, организованный Международным обществом гуманного обращения с животными (Humane Society International, HSI). Мероприятие собралось на своей площадке экспертов со всего мира (Аргентина, Бразилия, Китай, страны Европы, Индия, Россия, ЮАР и США). *Основной темой обсуждения было исключение испытаний на аномальную токсичность и безопасность вакцин для медицинского применения на целевых видах животных. В отношении ветеринарных вакцин рассматривалась возможность исключения испытания на безопасность на лабораторных животных.*[#]

Участники форума пришли к выводу о необходимости разработки научно обоснованного и подтвержденного производственной практикой плана действий в отношении теста «Аномальная

токсичность», а также распространения этого плана во всем мире. HSI выразило готовность оказать активную поддержку этой инициативы и предложило сотрудничество с каждым участником для определения дальнейших действий, что может повысить вероятность принятия конкретных решений по данному вопросу. Следует отметить, что некоторые страны, например Индия, Аргентина и др., занимают неоднозначную позицию в отношении испытаний на аномальную токсичность [2]. Так, в фармакопее Аргентины испытание на аномальную токсичность осталось только в одной частной монографии, и в ближайшем будущем планируется исключить и ее. В Индии воспользоваться правом отказа от теста могут лишь в том случае, если препарат в течение нескольких серий прошел успешно все испытания на безопасность, а на производстве используются надлежащие практики.

В настоящий момент в Ph. Eur. 9.0 включены только три монографии, содержащие методы оценки качества лекарственных средств с использованием лабораторных животных: «Пирогенность», «Гистамин» и «Депрессорные вещества»⁵. В фармакопее стран ЕАЭС (Республики Беларусь и Республики Казахстан) также присутствуют монографии, регламентирующие испытание на аномальную токсичность⁶. В Государственную фармакопею республики Казахстан включена монография «Испытания на биологическую реактивность *in vivo*»⁷, аналогичная статья в Фармакопее США 42 изд. (USP 42)⁸. Монография USP 42 о биологических испытаниях *in vivo* включает раздел биологических тестов на безопасность, где указано: «Испытание на безопасность, изложенное здесь, предназначено для обнаружения в препарате любой неожиданной, неприемлемой биологической реакции. Этот тест *in vivo* предназначен для оценки безопасности продуктов биотехнологического происхождения». Таким же принципом руководствуется и Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV)⁹. В USP 42 биологических испытаний намного больше, чем в Европейской фармакопее, в том числе представлена монография 121 «Испытания инсулинов», подобная монография ранее была исключена из Европейской фармакопеи.

⁴ Rationale for removing abnormal toxicity testing (22 June 2015). Position paper. EFPIA. <https://www.efpia.eu/media/25713/position-paper-on-rationale-for-removing-abnormal-toxicity-testing-1.pdf>

⁵ Monograph 2.6.8. Pyrogens; 2.6.10. Histamine; 2.6.11. Depressor substances. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines and HealthCare; 2016.

⁶ 2.6.9. Аномальная токсичность. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. Алматы: Жибек жолы; 2008.

2.6.9. Аномальная токсичность. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Молодечно: Победа; 2012.

⁷ Испытания на биологическую реактивность *in vivo*. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 3. Алматы: Жибек жолы; 2014.

⁸ Monograph (88). Biological reactivity tests, *in vivo*. United States Pharmacopoeia. 42th ed.

⁹ ОФС.1.4.1.0007.15. Лекарственные формы для парентерального применения. ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции. ОФС.1.7.1.0007.15. Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантной ДНК. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

[#] Выделенный фрагмент следует читать: «Основной темой обсуждения было исключение испытаний на аномальную токсичность вакцин для медицинского применения. В отношении ветеринарных вакцин рассматривалась возможность исключения испытания на безопасность на лабораторных животных и безопасность вакцин на целевых видах животных». См. Исправление к статье Н.П. Неугодовой и др., «Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность» *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):212. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-212-212>

АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ»

В отличие от высокоспецифичных физико-химических методов испытание на аномальную (повышенную) токсичность ЛС с использованием животных в качестве тест-объекта позволяет выявить любые, даже неожиданные примеси вне зависимости от их природы, тем самым повышая безопасность ЛС. В качестве контрпримера приведем метод широко используемой ВЭЖХ, с помощью которого можно обнаружить лишь строго определенные примеси с использованием конкретной методики определения [5].

Необходимые условия корректного выполнения теста на аномальную токсичность — это проведение исследований с использованием животных, обладающих определенными и стабильными характеристиками (масса тела, возраст, виды и линии), соблюдение конкретных условий содержания и утвержденного рациона питания животных. Для получения достоверных ответов должны быть выбраны максимально жесткие и унифицированные условия испытания. Отечественная фармакопея руководствуется именно этими принципами. Все параметры испытания должны быть постоянными, строго соответствовать методике проведения теста, животные — стандартизованы и подобраны с минимальным разбросом возраста и массы. Следует отметить, что именно незначительные различия массы участвующих в тесте животных ($20,0 \pm 1,0$ г) являются одним из критериев точности результата в испытаниях по показателю «Аномальная токсичность». Основным критичным параметром выполнения теста является скорость введения препарата — $0,1$ мл/с, что соответствует времени введения всей дозы 5 с. Быстрое внутривенное введение испытуемого препарата позволяет уловить проявления реакции интоксикации. Другим необходимым условием эксперимента является соблюдение определенного срока наблюдения за животными (48 ч), что позволяет учесть не только острую токсическую реакцию, но и отсроченную гибель животных¹⁰. Однако в силу особых фармакологических особенностей некоторых ЛС для данного критерия оценки безопасности существуют исключения. Это может касаться, например, проведения испытаний препаратов, которые относятся к группе противоопухолевых, а также средств, содержащих моноклональные антитела. Для таких препаратов характерна отсроченная гибель животных, поэтому время наблюдения увеличено до $7-14$ суток.

Требования Европейской фармакопеи гораздо мягче — допускается разброс массы животных

до $7,0$ г, что составляет практически $1/3$ от общей массы (средняя масса мышей $20,5$ г). Время введения испытуемой пробы объемом $0,5$ мл варьируется в пределах $15-30$ с¹¹. Подобные условия испытаний не позволяют получать однозначные результаты, что приводит к вариабельности ответов и делает тест практически бесполезным. Условия испытаний, приведенные в ОФС.1.2.4.0004.15 «Аномальная токсичность» ГФ РФ XIV, оптимальны и соответствуют условиям выполнения данного теста, указанным в Международной фармакопее¹².

Требования ГФ РФ XIV и USP 42 идентичны по основному критичному параметру испытаний — скорости введения. Положительным отличием статьи «Аномальная токсичность» ГФ РФ XIV от монографии USP 42 является более узкий допустимый диапазон массы испытуемых мышей, что позволяет получить более надежные результаты.

При сравнении требований ведущих фармакопей мира к тесту «Аномальная токсичность» (табл. 1) отмечено, что наиболее жесткие условия испытания, позволяющие объективно оценивать результаты теста, были заложены в ГФ IX СССР, а затем сохранены в дальнейших редакциях фармакопей Российской Федерации, вплоть до действующей ГФ РФ XIV.

Задачей государств, работающих в формате единого пространства на основе общих правил надлежащих практик (Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия), является унификация требований фармакопейных испытаний, гарантирующая достижение адекватных результатов контроля качества лекарственных средств.

В декабре 2017 г. на заседании Фармакопейного комитета ЕАЭС при рассмотрении ОФС «Аномальная токсичность» возникло предложение об исключении данного показателя из проекта Фармакопей ЕАЭС по аналогии с Европейской фармакопеей, однако по итогам обсуждений было принято решение о включении ОФС «Аномальная токсичность» в фармакопею. Были рассмотрены предложения о смягчении требований к проведению данного теста с целью приведения методики испытаний в соответствие с другими действующими фармакопеями мира. Однако сравнительный анализ фармакопей (табл. 1) показал, что условия испытания, описанные в ГФ РФ XIV и проекте Фармакопей ЕАЭС, обеспечивают наиболее достоверные результаты теста по показателю «Аномальная токсичность». Испытание в подобных условиях вполне оправдывает свое назначение и позволяет выявлять некачественные ЛС.

Тем не менее, ориентируясь на общемировую тенденцию по сокращению исследований

¹⁰ОФС.1.2.4.0004.15. Аномальная токсичность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

¹¹ Monograph 2.6.9. Abnormal toxicity. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines and HealthCare; 2016.

¹² Monograph 3.7. Undue toxicity. International Pharmacopoeia. 9th ed. 2019.

Таблица 1. Сравнительный анализ условий проведения испытаний и требований по показателю «Аномальная токсичность», приведенных в ведущих фармакопеях**Table 1.** Comparative analysis of the abnormal toxicity test conditions and requirements as described in leading pharmacopoeias

| Условия и требования Conditions and requirements | Фармакопеи Pharmacopoeias | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| | USP 42 | | Ph. Eur. 9.0 | ГФ РФ XIV Ph. Rus. XIV | Проект фармакопеи ЕАЭС Draft texts of the EAEU Pharmacopoeia |
| | Safety test | Acute toxicity | Abnormal toxicity (исключен/ suppressed) | Аномальная Токсичность Abnormal toxicity | |
| Вид животных Animal species | Мышь / Mouse | | | | |
| Количество животных (1-я постановка) Number of animals (1st injection) | 5 | | | | |
| Масса (г) Weight (g) | 17–23 | Частные статьи Individual monographs | 17–22 | 18–21 | 19–21 |
| Путь введения Route of administration | Внутривенно / Intravenously | | | | |
| Вводимый объем (мл) Administered volume (mL) | 0,5 | Частные статьи Individual monographs | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Скорость введения Rate of administration | 100 мкл/с 100 µL/s | 100 мкл/с 100 µL/s | 0,1 мл / 15–30 с 0,1 mL / 15–30 s | 0,1 мл/с 0,1 mL/s | 0,1 мл/с 0,1 mL/s |
| Срок наблюдения (ч) Observation period (h) | 48 | 48 | 24 | 48 | 48 |
| Брак (гибель) Rejection (death) | 2 мыши / 2 mice | | | | |
| Количество животных (мышей) при повторном испытании The number of animals (mice) for a retest | 10 | Частные статьи Individual monographs | 5 | 5 | 5 |

Примечание. USP 42 — Фармакопея США 42 изд., Ph. Eur. 9.0 — Европейская фармакопея 9 изд., ГФ XIV — Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.

Note. USP 42—United States Pharmacopoeia 42nd ed., Ph. Eur. 9—European Pharmacopoeia 9th ed., Ph. Rus. XIV—Russian State Pharmacopoeia 14th ed.

с использованием лабораторных животных, а также в связи с необходимостью гармонизации требований по контролю качества ЛС, было предложено рассмотреть возможность разработки поэтапной программы исключения показателя «Аномальная токсичность» или замены испытаний на лабораторных животных альтернативными методами с учетом концепции 3R. Разработка такой программы должна быть научно обоснована и выполнена на основании современных подходов к контролю качества фармацевтической продукции. Создание программы невозможно без детального ее обсуждения с ведущими мировыми производителями, а также международным научным сообществом.

Следует отметить, что оценка необходимости включения показателя «Аномальная токсичность» в перечень показателей контроля качества лекарственных средств должна рассматриваться для каж-

дого ЛС конкретно. Для ряда препаратов тестирование на аномальную токсичность нецелесообразно. Например, синтетические антибиотики ряда фторхинолонов не нуждаются в контроле по показателю «Аномальная токсичность» за исключением препаратов для парентерального введения, упакованных в пластик¹³.

Для некоторых готовых лекарственных форм, применяемых парентерально и упакованных в полимерную тару, сложно установить токсическую и безопасную дозы, поэтому введение показателя «Аномальная токсичность» является нерациональным. Однако исключение показателя возможно только после детального анализа фармакологических свойств испытуемого образца и получения экспериментальных данных, подтверждающих невозможность получения надежных результатов.

¹³Monograph 3.7. Undue toxicity. International Pharmacopoeia. 9th ed. 2019.

Так, например, препараты местных анестетиков для парентерального применения имеют слишком узкий терапевтический диапазон, и для них достаточно сложно установить токсическую и безопасную дозы. Фармакологическое действие большинства анестетиков, учитывая узкий коридор безопасности, может маскировать токсическое действие неожиданных примесей. Степень проявления системной токсичности напрямую зависит от концентрации анестетика в плазме крови. Быстрое внутрисосудистое поступление препарата в кровь приводит к выраженным токсическим эффектам, что связано с высокой кардиотоксичностью действующих веществ [6]. Доклинические исследования предоставляют обширную информацию по общей токсичности на крысах и собаках при подкожном введении. При внутривенном введении животному достаточно сложно установить токсичную и безопасную дозы, так как разница между ними слишком мала, поэтому низка вероятность, что установленная переносимая доза сможет продемонстрировать наличие токсических примесей. Таким образом, испытание по показателю «Аномальная токсичность» для лекарственных препаратов местных анестетиков для парентерального введения представляется нецелесообразным.

Допускается исключение показателя «Аномальная токсичность» из документации готовых лекарственных форм, если данный тест включен в нормативный документ на субстанцию, а лекарственная форма производится путем расфасовки без добавления вспомогательных веществ. В таких случаях нерационально проводить испытания лекарственного препарата.

ПОЭТАПНЫЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ ТРЕБОВАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТА «АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ»

Для гармонизации требований Фармакопеи ЕАЭС и ГФ РФ с ведущими мировыми фармакопеями по отношению к показателю «Аномальная токсичность» необходимо создание программы поэтапного сокращения использования этого теста.

Первый этап: фармакопейную статью «Аномальная токсичность» дополнить примечанием «Данное испытание является обязательным на территории Российской Федерации или Евразийского экономического союза». Данное примечание сначала должно быть введено в ГФ РФ XV, а затем при пересмотре и в Фармакопею ЕАЭС.

Второй этап: определить классы ЛС, для которых возможно исключение данного показателя:

1. ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» дополнить примечаниями «Данное испытание не является обязательным для:

- орфанных препаратов (можно не вводить показатель «Аномальная токсичность», так как препа-

раты выпускаются малыми партиями и применяются у ограниченного контингента пациентов);

- препаратов инсулина и его аналогов (можно не вводить показатель «Аномальная токсичность», так как токсическое действие данных препаратов определяется их биологической активностью и может быть замаскировано различными физиологическими факторами (сытость/голод животных, введение глюкозы и т.п.);

- инъекционных анестетиков в полимерных упаковках, местного действия с низкой системной абсорбцией.

2. ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК», раздел «Испытания лекарственного препарата» дополнить примечанием «Испытание по показателю «Аномальная токсичность» выполняется на территории Российской Федерации».

Третий этап: исключение показателя «Аномальная токсичность» в случае замены альтернативным показателем.

Предложенный алгоритм перехода к отказу от показателя «Аномальная токсичность» должен быть всесторонне рассмотрен всеми заинтересованными сторонами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение вопроса об отказе от испытаний по показателю «Аномальная токсичность» нуждается во взвешенном подходе. Позиция Фармакопейного комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации заключается в необходимости наличия теста в отечественной фармакопее на настоящем этапе. Однако это не исключает возможности сокращения использования теста, но нуждается в строгом научном обосновании такого подхода. В мировой практике существуют различные взгляды на данную проблему: от полного отрицания теста странами Европейского союза до его обязательного присутствия в фармакопеях Китая и Российской Федерации. Наличие надлежащей производственной практики, внедрение более строгих мер контроля качества, обеспечиваемых современными аналитическими методами, тщательный контроль исходных материалов и улучшение фармаконадзора позволяют гарантировать качество продукции. Однако для препаратов биологической природы и, в первую очередь, антибиотиков отсутствует надежное подтверждение возможности испытаний без использования животных, позволяющих установить некачественную или контрафактную продукцию. Для отказа от показателя «Аномальная токсичность» требуется дальнейшее подтверждение пригодности дополнительных физико-химических методов или альтернативных подходов для контроля качества лекарственных препаратов. Также необходимо проводить углубленный

анализ острой токсичности лекарственных средств для решения вопроса о соответствии установленной тест-дозы максимально переносимой дозе (МПД). Отказ от теста актуален в случаях, если выбранная доза намного ниже МПД и увеличить ее невозможно в силу объективных причин (например, низкая концентрация действующего вещества в готовой лекарственной форме), а увеличение дозы одновременно приводит к превышению допустимого физиологического объема, вводимого животным. Также рассматривается возможность исключения показателя в случаях, когда невозможно подобрать МПД. Предложенный поэтапный подход к сокращению использования показателя «Аномальная токсичность» позволит сделать тест более рациональным и сократить количество испытаний, но по-прежнему будет способствовать обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов.

Вклад авторов. Н. П. Неугодова — сбор данных литературы; анализ и систематизация данных; редактирование рукописи; Е. О. Степанюк — сбор; анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи и переработка рукописи; Г. А. Сапожникова — анализ международных требований к тесту на «Аномальную токсичность»; Е. И. Саканян — основная идея публикации, анализ международных требований к тесту на «Аномальную токсичность»; М. С. Рябцева —

участие в разработке поэтапной оптимизации требований к показателю «Аномальная токсичность».

Authors' contributions. Natalia P. Neugodova—collection of literature data; analysis and summarising of data; editing the text; Ekaterina O. Stepanyuk—collection, analysis and summarising of literature data, formatting and revising the text; Galina A. Sapozhnikova—analysis of international requirements to the abnormal toxicity test; Elena I. Sakanyan—elaboration of the concept of the study, analysis of international requirements to the abnormal toxicity test; Maria S. Ryabtseva—participation in the development of a phased approach to optimisation of requirements for the abnormal toxicity test.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Е. И. Саканян является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. E. I. Sakanyan is a member of the Editorial Board of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильев АН. Качественные доклинические исследования — необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(1–2):41–9. [Vasilyev AN. Good preclinical study, as an obligatory stage in design and clinical use of new medicinal preparations. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2012;57(1–2):41–9 (In Russ.)]
2. Viviani L, Halder M, Gruber M, Bruckner L, Cussler K, Sanyal G, et al. Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of the ATT and TABST a concrete global achievement. *Biologicals*. 2020;63:101–5. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2019.10.007>
3. Garbe JHO, Ausborn S, Beggs C, Bopst M, Joos A, Kitashova AA, et al. Historical data analyses and scientific knowledge suggest complete removal of the abnormal toxicity test as a quality control test. *J Pharm Sci*. 2014;103(11):3349–55. <https://doi.org/10.1002/jps.24125>
4. Чадаев ВЕ. Этические принципы при работе с лабораторными животными. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2012;1(2):113–5. [Chadayeve VE. Ethical principles when working with laboratory animals. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2012;1(2):113–5 (In Russ.)]
5. Рябцева МС, Филимонова ИН, Осипова ИГ, Неугодова НП, Ковалева ЕЛ, Шаройкина МВ. Показатель качества «аномальная токсичность» — одна из основных составляющих безопасности биологических лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(9–2):232–7. [Ryabtseva MS, Filimonova IN, Osipova IG, Neugodova NP, Kovaleva EL, Sharoykina MV. Quality indicator "abnormal toxicity"—one of the main components of safety of biological drugs. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(9–2):232–7 (In Russ.)]
6. Корячкин ВА, Герасьев ЕВ, Казарин ВС, Лисьяков МА, Моханна М, Мальце МП и др. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(3):45–50. [Koryachkin VA, Geras'kov EV, Kazarin VS, Lis'kov MA, Mokhanna M, Mal'tse MP, et al. Systemic toxicity of local anesthetics in regional anesthesia. *Regional'naya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(3):45–50 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Неугодова Наталья Петровна, канд. биол. наук. Natalia P. Neugodova, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

Степанюк Екатерина Олеговна. Ekaterina O. Stepanyuk. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6728-594X>

Сапожникова Галина Алексеевна. Galina A. Sapozhnikova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0379-5980>

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф. Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8536-4804>

Рябцева Мария Сергеевна, канд. биол. наук. Maria S. Ryabtseva, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9130-3987>

Статья поступила 27.01.2020

После доработки 29.04.2020

Принята к печати 28.05.2020

Article was received 27 January 2020

Revised 29 April 2020

Accepted for publication 28 May 2020