



А.Г. Солодовников<sup>1,2</sup>    
Е.И. Морковин<sup>1,3,4</sup>   
Д.В. Куркин<sup>3</sup>   
Е.Ю. Сорокина<sup>1</sup>   
Т.Ф. Перетолчина<sup>2</sup>

## Особенности расчета допустимой ежедневной экспозиции контаминантов при производстве лекарственных препаратов на общих технологических линиях

<sup>1</sup> ООО «Статэндокс»,  
ул. Белореченская, д. 34, к. 2, Екатеринбург, 620102, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»,  
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Солодовников Александр Геннадьевич; [asolodovnikov@statandocs.com](mailto:asolodovnikov@statandocs.com)

### РЕЗЮМЕ

Производство лекарственных препаратов на общих технологических линиях создает риск перекрестной контаминации. Одним из способов выбора пределов содержания возможных контаминантов является подход, основанный на расчете допустимой ежедневной экспозиции (permitted daily exposure, PDE) — дозы активной фармацевтической субстанции или другого контаминирующего вещества, потребление которого в течение всей жизни не будет ассоциировано у человека с нежелательными явлениями. Цель работы — представить методику определения коэффициентов для расчета значений PDE, используемых для установления пределов содержания потенциальных контаминантов на общих технологических линиях фармацевтических производств. Проанализированы требования нормативных документов и источники литературы, необходимые для оценки критически значимых эффектов контаминантов, приведены сведения о возможных допущениях при использовании токсикометрических показателей, описана взаимосвязь PDE с другими показателями, характеризующими безопасность химических соединений в отношении человеческого организма. Рассмотрен пример расчета PDE экспериментального лекарственного средства, обладающего гипогликемической активностью, на основании ограниченного объема данных, полученных из открытых источников. Продемонстрирована роль сведений о первичных фармакодинамических эффектах лекарственных средств в оценке их критических эффектов, необходимой для реализации наиболее консервативных подходов к расчету PDE. Предложенный в качестве примера порядок расчета значений PDE может быть использован для оценки рисков перекрестной контаминации на технологических линиях фармацевтических производств.

**Ключевые слова:** допустимая ежедневная экспозиция; PDE; контаминация; межвидовая экстраполяция доз; безопасность применения лекарственных средств; контроль рисков

**Для цитирования:** Солодовников А.Г., Морковин Е.И., Куркин Д.В., Сорокина Е.Ю., Перетолчина Т.Ф. Особенности расчета допустимой ежедневной экспозиции контаминантов при производстве лекарственных препаратов на общих технологических линиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):300–309. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-399>

A.G. Solodovnikov<sup>1,2</sup> ✉   
E.I. Morkovin<sup>1,3,4</sup>   
D.V. Kurkin<sup>3</sup>   
E.Yu. Sorokina<sup>1</sup>   
T.F. Peretolchina<sup>2</sup>

## Considerations for Permitted Daily Exposure Calculation for Contaminants in Medicinal Products Manufactured in Shared Facilities

<sup>1</sup> Statandocs LLC,  
34/2 Belorechenskaya St., Ekaterinburg 620102, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University,  
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

<sup>3</sup> Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

<sup>4</sup> Volgograd Medical Research Centre,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Alexander G. Solodovnikov; [asolodovnikov@statandocs.com](mailto:asolodovnikov@statandocs.com)

### ABSTRACT

The manufacture of different medicinal products in shared facilities creates a risk of cross-contamination. One of the approaches to select the limits for possible contaminants is based on calculating the permitted daily exposure (PDE), i.e. the dose of an active pharmaceutical ingredient or any other substance contaminating a medicinal product that will not be associated with any adverse events in a human in the case of lifetime exposure. The aim of this study was to provide practical guidance on selecting adjustment factors for calculating PDEs to establish limits for potential contaminants in multi-purpose pharmaceutical facilities. The authors analysed the regulatory requirements and literature needed to establish critical effects of contaminants, outlined possible assumptions in the use of quantitative indicators for measuring toxicity, and described the relationship between the PDE and other indicators of the safety of chemical compounds for human health. The article presents an example of PDE calculation for an investigational hypoglycemic medicinal product using a limited amount of open-source literature data. Thus, the article demonstrates the role of information on the primary pharmacodynamic effects of medicinal products in the assessment of their critical effects, which is necessary to implement the most conservative approaches to PDE calculation. The example of PDE calculation presented in the article may be used to assess cross-contamination risks associated with non-dedicated manufacturing facilities.

**Key words:** permitted daily exposure; PDE; contamination; interspecies dose extrapolation; safety of the use of medicines; risk control

**For citation:** Solodovnikov A.G., Morkovin E.I., Kurkin D.V., Sorokina E.Yu., Peretolchina T.F. Considerations for permitted daily exposure calculation for contaminants in medicinal products manufactured in shared facilities. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(3):300–309. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-399>

### Введение

Производство лекарственных препаратов обычно осуществляется на производственных площадках, на которых количество производственных линий ограничено. В случаях, когда несколько лекарственных препаратов выпускают на общей производственной линии, возникает риск перекрестной контаминации, который следует учитывать при оценке рисков на производствах, поскольку контаминация любой продукции представляет риск для безопасности пациентов в зависимости от характера и степени контаминации. Согласно Решению Совета Евразийской экономической комис-

сии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции должен быть использован процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку, при этом методы установления порогов содержания контаминантов описаны в руководствах Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements

for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)<sup>1</sup>, а также в Решении Коллегии ЕЭК от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

Контаминантами, присутствие которых неизбежно, могут быть любые компоненты лекарственных препаратов, в том числе действующее вещество (активная фармацевтическая субстанция, АФС, active pharmaceutical ingredient, API), вспомогательные вещества, примеси и продукты разложения, связанные с технологическим процессом, элементарные примеси, остаточные растворители и другие вещества. Одним из способов определения пределов содержания возможных контаминантов является подход, основанный на расчете допустимой ежедневной экспозиции (permitted daily exposure, PDE, или acceptable daily exposure, ADE) – дозы API или любого иного контаминирующего вещества, при ежедневном воздействии которой в течение всей жизни человек с минимальной вероятностью будет испытывать возможные побочные эффекты<sup>2</sup>. Подход, основанный на расчете PDE, является относительно новым для Российской Федерации, поэтому практические аспекты расчетов требуют разъяснения.

Цель работы – представить методику определения коэффициентов для расчета значений PDE, используемых для установления пределов содержания потенциальных контаминантов на общих технологических линиях фармацевтических производств.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: провести отбор источников получения сведений, необходимых для установления критически значимых эффектов контаминантов; проанализировать данные о возможных допущениях при использовании токсикометрических показателей; оценить взаимосвязь PDE с другими показателями, характеризующими безопасность химических соединений в отношении человеческого организма.

## Выбор и обоснование критических эффектов

Для расчета PDE в первую очередь необходимо проанализировать все значимые данные для выявления наиболее критических эффектов. В ряде случаев необходимая для расчетов информация может быть найдена в специализированных базах данных, например в базе данных опасных веществ (Hazardous Substances Data Bank, HSDB) Национальной медицинской библиотеки США (National Library of Medicine, NLM), которая в настоящее время интегрирована в базу данных химических соединений и смесей (PubChem)<sup>3</sup>, а также в монографиях компаний-производителей или консенсусных рекомендациях профильных медицинских агентств, в частности Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), или в отчетах Национальной токсикологической программы США (National Toxicology Program, NTP). Тем не менее в ряде случаев необходим поиск данных в научной периодической литературе, целью которого будет выступать критическая оценка сведений о фармакодинамических эффектах лекарственного средства, зарегистрированных у животных, результатов исследований токсичности с многократным дозированием, исследований канцерогенности, генотоксичности (как *in vitro*, так и *in vivo*), репродуктивной и онтогенетической токсичности, а также доступных клинических данных, в том числе о фармакодинамических эффектах лекарственного средства, возникающих у человека, и соответствующих им уровнях доз. При этом следует учитывать, что клинические данные (при их наличии, например, для API) более предпочтительны для расчета PDE, чем доклинические, поскольку первичный фармакодинамический эффект лекарственного средства зачастую не рассматривается в качестве нежелательного в токсикологических исследованиях, в то время как фармакодинамические эффекты контаминанта могут быть причиной возникновения как нежелательных реакций, так и межлекарственных взаимодействий, а следовательно, могут угрожать безопасности потенциального потребителя.

Для каждого критического эффекта лекарственного средства следует установить пороговый

<sup>1</sup> ICH Q3D Elemental impurities. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

ICH Q3C (R6) Residual solvents. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/213867/2020.

<sup>2</sup> ICH Q3D Elemental impurities. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

ICH Q3C (R6) Residual solvents. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/213867/2020.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

<sup>3</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

уровень, который будет использоваться в качестве отправной точки при дальнейших расчетах. Наиболее предпочтительным для расчетов показателем является доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (no observed adverse effect level, NOAEL) или доза без наблюдаемых эффектов (no observed effect level, NOEL). Как правило, эти показатели устанавливаются по результатам исследований с многократным дозированием, однако при отсутствии таковых и при должном обосновании приемлемы также результаты исследований острой токсичности<sup>4</sup>. В частности, это может быть обосновано, когда контаминируемый продукт предназначен для кратковременного или однократного применения, поскольку в подобных случаях введение поправочных коэффициентов для учета длительности дозирования не требуется [1, 2].

Хотя в большинстве случаев NOAEL и NOEL эквивалентны, в некотором смысле NOEL следует считать более консервативным показателем. Например, для перорального гипогликемического лекарственного средства снижение уровня глюкозы в крови является целевым фармакодинамическим эффектом, который может стать нежелательным эффектом в случае, если это лекарственное средство будет контаминировать лекарственный препарат, предназначенный для лечения сахарного диабета. Поэтому для нового неоптидного агониста рецептора GPR119 с лабораторным шифром ZB-16, эффективность сахароснижающего действия которого в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4 недель была продемонстрирована на модели экспериментального сахарного диабета, вызванного у крыс введением стрептозотоцина и никотиамида [3], указанная доза может рассматриваться как наименьшая доза, вызывающая наблюдаемый эффект (lowest observed effect level, LOEL). Это согласуется с данными, полученными на здоровых животных: у крыс без экспериментальной патологии статистически значимое снижение уровня гликемии наблюдали после однократного введения ZB-16 в дозах 1 или 10 мг/кг, в то время как у животных, получавших лекарственное средство в дозе 0,1 мг/кг, снижение уровня глюкозы было незначительным при сравнении с показателями, зарегистрированными у крыс, которым вводили физиологический раствор [4]. Таким образом,

NOEL ZB-16 по результатам описанных экспериментов на крысах составляла 0,1 мг/кг, а NOAEL совпадала с LOEL и достигала 1 мг/кг. В случаях, когда NOEL или NOAEL установить невозможно, допустимо использование для расчетов LOEL или наименьшей дозы, вызывающей наблюдаемый нежелательный эффект (lowest observed adverse effect level, LOAEL).

Ни один из перечисленных показателей не находится в строгой взаимосвязи с медианной летальной дозой (median lethal dose, LD<sub>50</sub>) при однократном введении, от определения которой в настоящее время отказались все ведущие регуляторные органы, поскольку летальность не должна рассматриваться в качестве единственной конечной точки в токсикологических исследованиях. Более важными для оценки безопасности лекарственного средства становятся данные о возникновении специфических симптомов интоксикации и пороговых уровнях для возникновения нежелательных эффектов, причем необходимость в однократном введении исследуемых соединений в дозах более 2000 мг/кг, как правило, отсутствует<sup>5</sup>. Тем не менее важно, чтобы необходимые сведения были отражены в наиболее точном виде: записи вида «LD<sub>50</sub> превышала 2000 мг/кг, поскольку гибели мышей не зарегистрировали» и «при введении вещества в дозах до 2000 мг/кг признаки интоксикации и случаи гибели мышей отсутствовали» могут быть основаны на результатах одного и того же исследования, но только вторую запись возможно использовать для выбора NOAEL = 2000 мг/кг, поскольку в данном случае NOAEL будет соответствовать максимальной переносимой дозе (maximum tolerated dose, MTD). Альтернативно может применяться наименьшая токсическая доза (lowest toxic dose, TD<sub>Lo</sub>), которая может быть принята за LOAEL, однако при использовании такого подхода необходимым будет введение поправок на недостаточную длительность исследования для обеспечения наибольшей консервативности расчетов. Таким образом, использование NO(A)EL или LO(A)EL, полученных в исследованиях с многократным дозированием, является более предпочтительным, поскольку оно не требует дополнительных обоснований, критерии приемлемости которых в актуальных регуляторных документах в настоящее время отсутствуют.

<sup>4</sup> EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and "Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities".

<sup>5</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

### Расчет допустимой ежедневной экспозиции (PDE)

После того как произведен выбор отправных точек для оценки безопасности лекарственного средства, расчет PDE выполняют по формуле:

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{поправка на массу}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}, \quad (1)$$

где F1 – коэффициент, учитывающий поправку на экстраполяцию между видами животных, F2 – коэффициент, учитывающий межиндивидуальную вариабельность (всегда равен 10), F3 – коэффициент, учитывающий продолжительность исследований, F4 – коэффициент, который применяется в случаях опасных видов токсичности контаминанта, F5 – переменный коэффициент, который применяется в случае, если не установлена NOEL. Вместо NOEL при расчетах по формуле (1) могут применяться другие характеристики лекарственного средства, описанные выше, в том числе NOAEL, LOEL и LOAEL. В качестве поправки на массу используют 50 кг, принятые за стандартную массу человека, однако в некоторых случаях данный коэффициент может быть снижен при наличии соответствующего обоснования, например если контаминируемый лекарственный препарат предназначен для применения у детей [5]. Подробная характеристика коэффициентов F1–F5 (согласно нормативным документам ICH) приведена в таблице 1.

Следует заметить, что коэффициент F1 по смыслу совпадает с аллометрическим коэффициентом пересчета, используемым для расчетов эквивалентной дозы для человека (human equivalent dose, HED), и отношение NOEL (или NOAEL, LOAEL, LOEL) к F1 будет полностью соответствовать HED. Более того, при доступности клинических данных дозу, оказывающую (или не оказывающую) целевой эффект у человека, возможно использовать напрямую, поскольку F1 будет равен 1. В руководствах ICH<sup>6</sup> указаны стандартные массы тела животных различных биологических видов: 28 г для мыши, 425 г для крысы, 4 кг для кролика, 11,5 кг для собаки и 50 кг для человека. В то же время массы тела животных, использованных непосредственно в экспериментах, могут существенно отличаться от стандартных. Например, кролики породы советская шиншилла, которых часто используют в токсикологических исследованиях в России, могут весить до 8 кг, что делает коэффициент

F1 = 2,5 завышенным, а масса тела крыс, используемых в краткосрочных экспериментах, редко превышает 200–250 г, что делает коэффициент F1 = 5 заниженным. В подобных случаях обоснованным будет использование коэффициента пересчета, основанного на реальных данных.

Коэффициент F1 рассчитывают по формуле:

$$F1 = \frac{S_a / m_a}{S_h / m_h}, \quad (2)$$

где  $S_a$  и  $S_h$  – площади поверхности тела животного и человека соответственно,  $m_a$  и  $m_h$  – массы тела животного и человека соответственно. При этом площадь поверхности тела может быть вычислена по формуле<sup>7</sup>:

$$S = k \times m^{0,67}, \quad (3)$$

где k – константа, равная 10.

Таким образом, формула (2) приобретает следующий вид:

$$F1 = \frac{S_a / m_a}{S_h / m_h} = \frac{k \times m_a^{0,67}}{k \times m_h^{0,67}} = \frac{m_a^{-0,33}}{m_h^{-0,33}} = \frac{m_h^{0,33}}{m_a^{0,33}} = \left( \frac{m_h}{m_a} \right)^{0,33}. \quad (4)$$

Примеры результатов расчетов по формуле (4) для животных разных видов и человека (с массой тела 50 кг) представлены в таблице 2.

Для демонстрации расчетов PDE можно использовать пример с соединением ZB-16 [3, 4, 6]. ZB-16 представляет собой производное диарилксиметилпиперидина, обладающее активностью в качестве агониста рецептора GPR119, взаимодействие с которым обуславливает гипогликемические свойства рассматриваемого соединения. Клинические испытания ZB-16 в настоящее время не инициированы, поэтому для оценки критических эффектов возможно использование доклинических данных. Согласно результатам исследований острой токсичности, выполненных на мышах и крысах обоих полов, однократное внутривенное введение ZB-16 в дозах до 2000 мг/кг включительно не вызывало изменение внешнего вида, проявлений токсического действия или случаев гибели животных в течение 14 сут наблюдения<sup>8</sup>. Таким образом, MTD могла бы составлять 2000 мг/кг, однако у здоровых крыс однократное пероральное введение ZB-16 в дозе 1 мг/кг вызывало статистически значимый фармакодинамический эффект,

<sup>6</sup> ICH Q3D Elemental impurities. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

ICH Q3C (R6) Residual solvents. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/213867/2020.

<sup>7</sup> Там же.

<sup>8</sup> Куркин ДВ. Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами: дис. ... д-ра фарм. наук. Волгоград; 2018.

Таблица 1. Поправочные коэффициенты, используемые для расчетов допустимой ежедневной экспозиции (PDE)<sup>9</sup>

Table 1. Adjustment factors used to calculate the permitted daily exposure (PDE)<sup>9</sup>

Коэффициент <i>Factor</i>	Значения коэффициента <i>Factor values</i>
F1, межвидовая экстраполяция* <i>F1, interspecific extrapolation*</i>	1 — для данных, полученных у человека <i>1 for human data</i>
	2 — для данных, полученных на собаках <i>2 for dog data</i>
	2,5 — для данных, полученных на кроликах <i>2.5 for rabbit data</i>
	3 — для данных, полученных на обезьянах <i>3 for monkey data</i>
	5 — для данных, полученных на крысах <i>5 for rat data</i>
	12 — для данных, полученных на мышах <i>12 for mouse data</i>
	10 — для данных, полученных на других животных <i>10 for other animal data</i>
F2, межиндивидуальная вариабельность <i>F2, interindividual variability</i>	10 — во всех случаях <i>10 for all cases</i>
F3, продолжительность исследований** <i>F3, duration of studies **</i>	1 — для исследований продолжительностью не менее половины от максимальной продолжительности жизни у использованного вида животных (1 год для грызунов и кроликов, 7 лет для кошек, собак и обезьян) <i>1 for studies lasting at least half of the maximum lifespan of the animal species used (i.e. at least 1 year for rodents and rabbits, 7 years for cats, dogs, and monkeys)</i>
	1 — для исследований репродуктивной токсичности исследуемого соединения, полностью охватывающих весь период органогенеза у использованного вида животных <i>1 for studies of reproductive toxicity of the medicinal product of interest, fully covering the entire organogenesis period in the animal species used</i>
	2 — для исследований продолжительностью не менее четверти от максимальной продолжительности жизни у использованного вида животных (6 месяцев для грызунов и кроликов, 3,5 года для кошек, собак и обезьян) <i>2 for studies lasting at least a quarter of the maximum lifespan of the animal species used (i.e. at least 6 months for rodents and rabbits, 3.5 years for cats, dogs, and monkeys)</i>
	5 — для исследований продолжительностью 3 месяца на грызунах и кроликах или 2 года на кошках, собаках и обезьянах <i>5 for studies lasting 3 months in rodents and rabbits or 2 years in cats, dogs, and monkeys</i>
	10 — для исследований меньшей продолжительности <i>10 for studies of a shorter duration</i>
F4, наличие опасных эффектов <i>F4, severe toxic effects</i>	1–10 в зависимости от значимости эффекта, например для фетотоксичности без материнской токсичности F4 = 1, в то время как для тератогенности без материнской токсичности F4 = 10 <i>1–10, depending on the significance of the effect; e.g. F4 = 1 for fetotoxicity without maternal toxicity, whereas F4 = 10 for teratogenicity without maternal toxicity</i>
F5, поправка на используемый показатель <i>F5, reference point used</i>	1 — при использовании NOEL <i>1 for NOEL</i>
	1–5 — при использовании NOAEL <i>1–5 for NOAEL</i>
	5–10 — при использовании LOEL <i>5–10 for LOEL</i>
	10 — при использовании LOAEL <i>10 for LOAEL</i>

**Примечание.** NOEL — доза без наблюдаемых эффектов, NOAEL — доза без наблюдаемых нежелательных эффектов, LOEL — наименьшая доза, вызывающая наблюдаемый эффект, LOAEL — наименьшая доза, вызывающая наблюдаемый нежелательный эффект.

\* коэффициент зависит от соотношения массы тела животного и человека.

\*\* для исследований промежуточной продолжительности следует использовать большее значение фактора, например для исследований на крысах продолжительностью 5 месяцев F3 = 5.

**Note.** NOEL—no observed effect level, NOAEL—no observed adverse effect level, LOEL—lowest observed effect level, LOAEL—lowest observed adverse effect level.

\* This factor depends on the ratio of body masses of the animal used and a human.

\*\* The larger value of the factor should be used for study durations between the time points; for example, for a 5-month study on rats, F3 = 5.

<sup>9</sup> ICH Q3D Elemental impurities. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

ICH Q3C (R6) Residual solvents. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/213867/2020.

**Таблица 2.** Примеры результатов расчета коэффициента F1 для мышей, крыс и кроликов

**Table 2.** Examples of F1 calculation results for mice, rats, and rabbits

Вид животного <i>Species of animals</i>	Масса тела, г <i>Body mass, g</i>	Величина F1 с округлением <i>Rounded F1 value</i>	
		до десятых <i>to tenths</i>	до целого <i>to the nearest integer</i>
Мышь <i>Mouse</i>	15	14,5	15
	20	13,2	13
	25	12,3	12
	30	11,6	
	35	11,0	11
	40	11,5	
Крыса <i>Rat</i>	100	7,8	8
	150	6,8	7
	200	6,2	6
	250	5,7	
	300	5,4	5
	350	5,1	
	400	4,9	
	450	4,7	
	500	4,6	
Кролик <i>Rabbit</i>	2000	2,9	3
	2500	2,7	
	3000	2,5	
	3500	2,4	2
	4000	2,3	
	4500	2,2	
	5000	2,1	
	6000	2,0	

проявляющийся снижением уровня глюкозы в крови [4], что однозначно не позволяет рассматривать уровень 2000 мг/кг как NOEL и/или NOAEL. Сведения об исследованиях токсичности ZB-16 при многократном введении ограничены: в научной литературе доступно описание исследования фертильности, выполненного на самцах крыс, которым ZB-16 вводили внутривенно в дозах 0,5 или 100 мг/кг/сут в течение 2 мес., согласно результатам данного исследования ZB-16 не оказывало негативного влияния на сперматогенез и фертильность животных [6]. На этом основании было бы возможно принять дозу 100 мг/кг/сут за NOAEL, однако полное отсутствие в цитируемой статье информации об общетоксическом действии ZB-16 не позволяет использовать эти данные для квалификации исследуемого соединения. Поэтому единственным показателем, подходящим для расчета PDE ZB-16, становится

эффективная доза, использованная в фармакодинамических исследованиях: у крыс (масса тела 250–280 г) с экспериментальным сахарным диабетом, получавших ZB-16 в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, отмечали снижение уровня гликемии и замедление прироста массы тела – эффекты, обусловленные первичными фармакодинамическими свойствами исследуемого соединения [3, 4]. Сведения об исследованиях генотоксичности, канцерогенности, сенсibiliзирующего потенциала, а также влияния ZB-16 на эмбриофетальное, пре- и постнатальное развитие отсутствуют. В исследованиях *in vitro* данное соединение не проявляло кардиотоксического действия в отношении специфических для кардиомиоцитов человека калиевых каналов и не вызывало ингибирования изоферментов цитохрома P450. Структура ZB-16 не содержит обычных генотоксических угроз и обеспечивает высокую микросомальную

Таблица 3. Оценка идентифицированных опасностей ZB-16

Table 3. Evaluation of the hazards identified for ZB-16

Возможные токсические свойства соединения <i>Possible toxic properties of the compound</i>	Да <i>Present</i>	Нет <i>Absent</i>	Неизвестно <i>No data</i>
Генотоксикант <i>Genotoxicity</i>			+
Репродуктивный (онтогенетический) токсикант <i>Reproductive (ontogenetic) toxicity</i>		+*	
Канцероген <i>Carcinogenicity</i>			+
Высокий сенсибилизирующий потенциал <i>High sensitising potential</i>			+

\* На основании исследования фертильности на самцах крыс.

\* Based on a fertility study in male rats.

стабильность, что в сочетании с отсутствием цитотоксического действия и низкой системной абсорбцией (8% после однократного перорального введения препарата в дозе 10 мг/кг) позволяет считать наличие генотоксических и канцерогенных свойств маловероятным [4]. Таким образом, LOEL ZB-16 у крыс составляет 1 мг/кг/сут на основании способности соединения снижать уровень глюкозы в крови, а оценка идентифицированных опасностей ZB-16 в табличном виде может быть представлена следующим образом (табл. 3):

Подобная оценка опасностей делает очевидным дефицит информации о результатах доклинических исследований отдельных типов. Наиболее критично отсутствие данных о генотоксическом и канцерогенном потенциале соединения: ZB-16 предназначен для лечения сахарного диабета 2 типа, поэтому можно ожидать, что пациентам будет необходимо регулярно принимать лекарственный препарат с этим действующим веществом в течение длительного (более 6 мес.) периода времени – это делает необходимым проведение как долговременных исследований токсичности на грызунах и животных, не относящихся к грызунам (продолжительностью не менее 6 мес.)<sup>10</sup>, так и исследований канцерогенности на грызунах продолжительностью 2 года<sup>11</sup>. Вместе с тем наличие генотоксичности, которое, безусловно, могло бы помешать регистрации подобного препарата, не является препятствием для определения PDE: в таких случаях порог

токсикологической угрозы (threshold of toxicological concern, TTC) принимают за 1,5 мкг/сут без необходимости в дополнительных расчетах<sup>12</sup>.

Другие недостатки описанной выше токсикологической программы дискуссионны: с учетом того, что сахарный диабет 2 типа преимущественно является заболеванием зрелого и пожилого возраста, сужение критериев отбора пациентов в целевую популяцию (например, применение только у мужчин и/или у женщин без репродуктивного потенциала) устраняет необходимость в дополнительном изучении репродуктивной токсичности<sup>13</sup>, а для предположений о наличии высокого сенсибилизирующего потенциала химических соединений, как правило, требуются клинические данные, отсутствующие в настоящее время. Тем не менее, поскольку PDE рассчитывается для оценки безопасности содержания контаминанта в лекарственном препарате с другим действующим веществом, необходимо, чтобы особенности клинического применения контаминированного лекарственного препарата в некоторой степени компенсировали риски, возникающие из-за контаминации. Конкретно в описанном случае приемлемым был бы выпуск лекарственного препарата ZB-16 на одной производственной линии со средством для лечения эректильной дисфункции, применяемым «по потребности», – это ограничило бы целевую популяцию мужчинами (без необходимости проведения исследований

<sup>10</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

<sup>11</sup> ICH S1B Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. CPMP/ICH/299/95.

<sup>12</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

<sup>13</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

репродуктивной токсичности на самках животных и на неполовозрелых особях) и позволило бы в некоторой степени игнорировать отсутствие информации о канцерогенных свойствах.

С учетом ограничений, описанных выше, для расчетов по формуле (1) можно использовать следующие коэффициенты для соединения ZB-16:

F1 = 6 (так как использованы крысы массой 250–280 г [3, 4]),

F2 = 10 (постоянное значение коэффициента),

F3 = 10 (так как длительность эксперимента составляла менее 3 мес.),

F4 = 1 (отсутствие тяжелых признаков токсичности),

F5 = 5 (для расчетов использована LOEL, определенная как доза, оказывающая желаемый терапевтический эффект).

При подстановке полученных значений формула (1) примет вид:

$$PDE = \frac{1 \text{ мг/кг/сут} \times 50 \text{ кг}}{6 \times 10 \times 10 \times 1 \times 5} = \frac{1 \text{ мг/сут}}{60} = 0,0167 \text{ мг/сут} = 16,7 \text{ мкг/сут}$$

Если выпуск контаминирующего лекарственного препарата будет осуществлен на общей производственной линии с препаратом, отличающимся путем введения, то понадобится также ввести поправку на системную биодоступность, которую рассчитывают как отношение биодоступности контаминанта при пероральном введении к его биодоступности при том же пути введения, что у контаминируемого лекарственного препарата<sup>14</sup>. Например, если контаминируемый препарат будет предназначен для внутривенного введения (биодоступность 100%), то PDE ZB-16 (биодоступность 8% при пероральном введении) составит 0,08×16,7 мкг/сут или 1,34 мкг/сут.

Следовательно, PDE ZB-16 при пероральном или внутривенном введении составляет 16,7 и 1,34 мкг/сут соответственно, в то время как HED для желаемого гипогликемического эффекта при пероральном приеме будет равна отношению LOEL к F1, то есть 167 мкг/кг/сут, что соответствует 8,35 мг/сут для человека массой 50 кг или 11,69 мг/сут для человека массой 70 кг. Это позволяет проиллюстрировать важный аспект используемого подхода: PDE лекарственных средств могут оказываться на порядки ниже рекомендуемых суточных доз, а PDE вспомогательных веществ, являющихся витаминами или нутриентами (токоферол, аскорбиновая кислота, сахароза, лактоза, глюкоза и т.д.), — существенно ниже норм

поступления, предусмотренных диетическими рекомендациями. Таким образом, PDE (или ADE) не является синонимом по отношению к допустимому суточному потреблению (acceptable daily intake, ADI), а представляет собой отдельный токсикологический показатель, предназначенный не для оценки безопасности целенаправленного применения какого-либо лекарственного средства или иного соединения человеком, а для определения допустимого порогового уровня непреднамеренного поступления этого соединения с иными продуктами ежедневно в течение всей жизни человека.

### Заключение

Расчет PDE требует тщательной оценки возможных рисков взаимной контаминации лекарственных препаратов, выпускаемых на общих производственных линиях. Как правило, для этого применимы данные научной литературы, из которых можно получить наиболее значимую информацию о возможных фармакодинамических и токсикологических эффектах контаминанта, а также о важных аспектах проведения эксперимента: биологическом виде животного, массе тела, длительности дозирования, наличии тяжелых токсических эффектов. Во всех случаях предпочтение в расчетах следует отдавать наиболее консервативной величине NOEL, однако вместо нее также могут быть применены NOAEL, LOEL и LOAEL, использование которых должно быть обосновано и учтено в дополнительных поправочных коэффициентах. Наиболее высокие значения поправочных коэффициентов применяются в случаях, когда отсутствуют результаты долговременных токсикологических исследований, или в ситуациях, когда контаминант способен вызывать тяжелые токсические реакции или когда на основании доступных данных установление NO(A)EL не представляется возможным. Поскольку PDE используется для определения допустимого порогового уровня ежедневного пожизненного непреднамеренного поступления контаминанта, данный показатель не эквивалентен допустимому суточному потреблению и может быть ниже него на порядки.

Предложенный порядок расчета значений PDE на примере производного диарилдоксиметилпиперидина, обладающего гипогликемической активностью, может быть использован для установления пределов содержания потенциальных контаминантов на технологических линиях фармацевтических производств.

<sup>14</sup> ICH S1B Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. CPMP/ICH/299/95.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiesner L, Prause M, Lovsin Barle E. Topical otic drugs in a multi-purpose manufacturing facility: a guide on determination and application of permitted daily exposure (PDE). *Pharm Dev Technol.* 2018;23(3):261–4. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1334665>
2. Lovsin Barle E, Pfister T, Fux C, Röthlisberger D, Jere D, Mahler H-C. Use of the permitted daily exposure (PDE) concept for contaminants of intravitreal (IVT) drugs in multipurpose manufacturing facilities. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019;101:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.007>
3. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Chafeev MA, Smirnov AV, et al. ZB-16, a novel GPR119 agonist, relieves the severity of streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:152. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00152>
4. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Morkovin EI, Chafeev MA, et al. Chemistry and hypoglycemic activity of GPR119 agonist ZB-16. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:543. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00543>
5. Ball DJ, Beierschmitt WP. Permitted daily exposure values: application considerations in toxicological risk assessments. *Int J Toxicol.* 2020;39(6):577–85. <https://doi.org/10.1177/1091581820946746>
6. Бугаева ЛИ, Кузубова ЕА, Мальцев МВ, Лаврова ЕБ, Тюренков ИН, Куркин ДВ и др. Влияние агониста рецепторов GPR-119 (соединения ZB-16) на сперматогенез и оплодотворяющую функцию крыс-самцов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2020;(3):103–6. [Bugayeva LI, Kuzubova EA, Maltsev MV, Lavrova EB, Tyurenkov IN, Kurkin DV, et al. The influence of the agonist of receptors GPR-119 (compounds ZB-16) on spermatogenesis and fertilization function of male rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2020;(3):103–6 (In Russ.)] [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3\(75\)-103-106](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-103-106)

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в поиск литературы и написание текста рукописи; А.Г. Солодовников – идея разработки темы и обоснование актуальности работы, научное редактирование текста рукописи; Е.И. Морковин – оформление рукописи и иллюстративного материала, выполнение расчетов; Д.В. Куркин – участие в критической оценке рисков, ассоциированных с производством ZB-16, проверка расчетов; Е.Ю. Сорокина – планирование работы и постановка задачи; Т.Ф. Перетолчина – научное редактирование текста рукописи, проверка расчетов.

**Благодарности.** Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** All authors contributed equally to the literature search and writing of the manuscript. Aleksandr G. Solodovnikov—elaboration of the study idea and justification of its relevance, scientific editing of the text of the manuscript; Evgeny I. Morkovin—formatting of the manuscript and preparation of the illustrative material, performing of the calculations; Denis V. Kurkin—participation in the critical assessment of risks associated with ZB-16 manufacturing, verification of the calculations; Ekaterina Yu. Sorokina—study planning and formulation of the study objectives; Tatiana F. Peretolchina—scientific editing of the text of the manuscript; verification of the calculations.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Солодовников Александр Геннадьевич**, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-2168>  
[asolodovnikov@statandocs.com](mailto:asolodovnikov@statandocs.com)

**Морковин Евгений Игоревич**, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7119-3546>  
[emorkovin@statandocs.com](mailto:emorkovin@statandocs.com)

**Куркин Денис Владимирович**, д-р фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>  
[strannik986@mail.ru](mailto:strannik986@mail.ru)

**Сорокина Екатерина Юрьевна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-6224>  
[esorokina@statandocs.com](mailto:esorokina@statandocs.com)

**Перетолчина Татьяна Федоровна**, д-р мед. наук, профессор.

[estvmed2011@mail.ru](mailto:estvmed2011@mail.ru)

**Alexander G. Solodovnikov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-2168>  
[asolodovnikov@statandocs.com](mailto:asolodovnikov@statandocs.com)

**Evgeny I. Morkovin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7119-3546>  
[emorkovin@statandocs.com](mailto:emorkovin@statandocs.com)

**Denis V. Kurkin**, Dr. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>  
[strannik986@mail.ru](mailto:strannik986@mail.ru)

**Ekaterina Yu. Sorokina**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-6224>  
[esorokina@statandocs.com](mailto:esorokina@statandocs.com)

**Tatiana F. Peretolchina**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

[estvmed2011@mail.ru](mailto:estvmed2011@mail.ru)

Статья поступила 27.10.2021

После доработки 23.03.2022

Принята к печати 07.06.2022

Online first 17.08.2022

Article was received 27 October 2021

Revised 23 March 2022

Accepted for publication 07 June 2022

Online first 17 August 2022