

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

Интервью | Interview



Александр СПАСОВ
«Переход к принципам
и правилам Евразийского
экономического союза
по неклинической
разработке лекарственных
средств — изменения,
проблемы и перспективы»

Alexander SPASOV
“Transition to the non-clinical
drug development principles
and rules of the Eurasian
Economic Union: changes,
challenges, and prospects”

РЕЗЮМЕ

Развитие отечественной фармацевтической промышленности на основе современных достижений науки и техники является важной стратегической задачей России в контексте обеспечения лекарственной независимости. Для разработки лекарственных средств, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем фармацевтических рынках, необходима гармонизация отечественных и зарубежных правил и требований к проведению неклинических и клинических исследований.

В интервью представлено авторитетное мнение Александра Алексеевича Спасова, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России об изменениях в нормативных требованиях к неклиническим и клиническим исследованиям безопасности лекарственных препаратов в связи с переходом Российской Федерации к их регистрации по требованиям Евразийского экономического союза. Рассмотрены вопросы разработки и перспектив использования новых методов исследований — компьютерного моделирования, исследований на человеческих клеточных культурах, на альтернативных животных объектах — для создания и применения более надежных тест-систем для быстрого анализа при фармакологических и токсикологических исследованиях.

Ключевые слова: доклинические исследования; клинические исследования; Евразийский экономический союз; регистрационное досье на лекарственный препарат; токсикокинетика; фармакологическая безопасность; исследования *in silico*; фототоксичность; эндокринотоксичность; офтальмотоксичность

© А.А. Спасов, 2023

Для цитирования: Спасов А.А. Переход к принципам и правилам Евразийского экономического союза по неклинической разработке лекарственных средств – изменения, проблемы и перспективы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

Transition to the Non-Clinical Drug Development Principles and Rules of the Eurasian Economic Union: Changes, Challenges, and Prospects

Alexander A. Spasov

ABSTRACT

It is strategically critical to secure pharmaceutical independence for Russia by developing the industry using the latest achievements in science and technology. The development of nationally and internationally competitive medicines calls for the harmonisation of national and international requirements for non-clinical and clinical studies.

In this interview, Alexander A. Spasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics of the Volgograd State Medical University, voices his authoritative opinion on the changes to the regulatory requirements for non-clinical and clinical studies of medicinal products that are related to the transition of the Russian Federation to the Eurasian Economic Union marketing authorisation requirements. Alexander A. Spasov touches upon the development and application potential of cutting-edge research methods (*in silico*, human cell-based and alternative animal-based methods) for the creation and implementation of more reliable and rapid test systems for pharmacology and toxicity studies.

Key words: non-clinical studies; clinical studies; Eurasian Economic Union; registration dossier; toxicokinetics; safety pharmacology; *in silico* studies; phototoxicity; endocrine toxicity; ophthalmotoxicity

For citation: Spasov A.A. Transition to the non-clinical drug development principles and rules of the Eurasian Economic Union: changes, challenges, and prospects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

– Александр Алексеевич, вопросы эпидемических вызовов и быстрого реагирования на них в последние несколько лет стали одними из центральных для систем здравоохранения всего мира. Изменились ли на этом фоне подходы к созданию новых лекарственных препаратов?

Принцип «не навреди» является доминирующим при создании лекарственных препаратов. В процессе разработки инновационных лекарственных средств исследователи обязательно решают две задачи: подтвердить их эффективность и безопасность. С этой целью используются различные современные технологии, на базе которых создаются достаточно сложные, трудоемкие и в большинстве случаев долгосрочные программы исследований, что не всегда позволяет оперативно разрабатывать лекарственные

средства для терапии заболеваний и состояний, вызванных инфекционными и неинфекционными эпидемиями. Для более оперативного реагирования на эпидемические вызовы в некоторых странах используют сокращенные программы исследований, при этом полной гарантии соблюдения принципа «не навреди» нет. Ведущие мировые центры по изучению токсикологии лекарственных средств предпринимают большие усилия для создания тестов и систем исследований, позволяющих в короткий срок и с высокой степенью надежности провести неклинические и клинические исследования новых препаратов. Отечественным исследователям необходимо также активно участвовать в этом процессе, внедряя современные технологии и разрабатывая конкурентоспособные системы.

– Важнейшей составляющей национальной безопасности России является обеспечение лекарственной независимости. Какие успехи достигнуты в этом направлении и что еще предстоит сделать?

Для обеспечения лекарственной независимости Россия реализует комплекс мероприятий по возрождению отечественной фармацевтической промышленности на основе современных достижений науки и техники. Практически завершена государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» («Фарма-2020»), которая показала, что отечественные компании достигли определенного уровня разработки, производства и вывода на фармацевтический рынок новых лекарственных препаратов. В июне 2023 г. Правительство Российской Федерации утвердило «Стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» («Фарма-2030»), которая призвана решить обширный комплекс задач по обеспечению лекарственной независимости нашей страны. В рамках Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) разработаны и активно внедряются в практику научных исследований новых лекарственных средств «Правила надлежащей лабораторной практики» (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81) и «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78).

Важным этапом для направленного поиска эффективных лекарственных средств было издание приказа Минпромторга России и Минздрава России от 16.05.2016 № 1605/308н «Об утверждении перечня биомиметов для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов». Отработан механизм пополнения данного списка биомиметов, который активно используется отечественными исследователями. С 2023 г. реализуется федеральный проект «Медицинская наука для человека» (распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.03.2023 № 620-р), в рамках которого продолжена политика выделения ассигнований, направленных на проведение клинических исследований новых лекарственных средств. Минздрав России утвердил приоритетные направления для осуществления разработок в интересах здравоохранения. Это только часть организационных мероприятий по созданию системы разработки

отечественных инновационных лекарственных средств.

В процессе реализации стратегии «Фарма-2020» и других постановлений активно проводилась модернизация системы образования и подготовки современных кадров с высшим и средним образованием, открыты новые производственные площадки по выпуску фармацевтической продукции. Созданы и функционируют 7 инновационных внедренческих центров в области разработки лекарственных средств, проведено несколько сотен доклинических исследований лекарственных средств, несколько десятков клинических исследований. В Стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2030» красной нитью проходит задача перехода на разработку инновационных лекарственных средств, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках. Все это требует гармонизации отечественных и зарубежных правил и требований к проведению неклинических и клинических исследований инновационных лекарственных средств.

– В настоящее время активно проводятся мероприятия по переходу к единому фармацевтическому рынку Евразийского экономического союза, значение которого в условиях санкций возрастает. Какие это вызывает сложности на стадии проведения доклинических исследований лекарственных средств?

При переходе с 2021 г. в Российской Федерации к требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по проведению доклинических исследований возникли некоторые нормативные несоответствия, вызывающие существенные сложности при подготовке доклинических досье на лекарственные препараты, разработанные до этой даты. Во-первых, исследования (главным образом токсикологические и фармакокинетические) зачастую выполнялись не по правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), также появились новые виды исследований (токсикокинетика, фармакологическая безопасность, фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия), которые ранее не проводились или им не уделялось должного внимания. Исследования других видов токсичности в перечне требований ЕАЭС сохранились, но их рекомендуемые объемы значительно возросли. Особенно это касается хронической токсичности: например, существенно расширен перечень органов, используемых при проведении гистоморфологических

исследований. Только при изучении хронической токсичности в полном объеме по рекомендациям ЕАЭС можно принимать решение о целесообразности исследования эндокринологической токсичности потенциальных лекарственных средств, выносить заключение о фармакологической безопасности, проводить расчеты максимально рекомендованной начальной дозы препарата для проведения клинических исследований I фазы.

Во-вторых, сопоставляя российские требования и требования ЕАЭС к доклинической разработке лекарственных средств, следует обратить внимание на новые разделы отчетной документации, такие как токсикокинетика, фармакологическая безопасность, фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. И если по первым двум направлениям исследований имеются рекомендации ЕАЭС (Рекомендации Коллегии ЕЭК от 22.12.2020 № 33 и от 27.10.2020 № 18), то при изучении взаимодействия лекарственных средств необходимо пересмотреть подходы к проведению фармакодинамических и фармакокинетических исследований, на основании которых формируется отчет о возможном взаимодействии лекарственных средств.

– Какие еще изменения в процедуре токсикологических исследований, на ваш взгляд, наиболее значимы? Расширился ли спектр изучения специфических видов токсичности?

Особо следует отметить исследования потенциальных лекарственных средств на фотобезопасность. В «Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств», утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78, отмечено, что при наличии признаков, указывающих на связывание действующего вещества с меланином (специальное исследование на пигментированных крысах), следует рассмотреть вопрос о необходимости оценки фототоксичности.

Нужно обратить особое внимание и на такие виды токсичности, как эндокринологическая токсичность и офтальмотоксичность. В экспертном заключении согласно правилам ЕАЭС оценка данных показателей не предусмотрена, однако зарубежные регуляторные органы требуют проведения соответствующих исследований. Если разработчики планируют выводить свой препарат на зарубежные фармацевтические рынки, то данные требования должны быть соблюдены. На эндокринологическую в первую очередь необходимо исследовать препараты для лечения

эндокринных заболеваний, требующих применения в течение длительного времени, а также при наличиистораживающей информации, полученной в доклинических исследованиях токсикологии. В этом плане необходимо обратить внимание на методические рекомендации МР 1.2.0313-22 «Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей», утвержденные 30.12.2022 Главным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой. Приведенный в документе перечень эндокринных разрушителей включает в себя также лекарственные средства. Аналогичная ситуация наблюдается применительно к офтальмотоксическому действию препаратов (местнораздражающее, катарактогенез, влияние на внутриглазное давление и ретинопатии).

При формировании регистрационного досье на инновационное лекарственное средство по правилам ЕАЭС необходимо представить в регуляторный орган производственный регламент на синтез фармакологической активной субстанции и образцы субстанции в условиях реального промышленного (соответствующего требованиям надлежащей производственной практики (GMP)), а не лабораторного производства, как ранее разрешалось в Российской Федерации, нормативно-техническую документацию на лекарственную форму и ее образцы, созданные в условиях производства по правилам GMP (ранее в Российской Федерации разрешалось представлять лабораторные образцы и документы). Выполнение всех этих требований, безусловно, положительно скажется на качестве разрабатываемых лекарственных препаратов.

– Александр Алексеевич, доклинические исследования, как правило, ассоциируются с проведением экспериментов на животных. Какие тенденции прослеживаются сегодня в плане использования альтернативных методов исследования и модельных организмов?

Национальный исследовательский совет США (National Research Council, NRC) в 2007 г. подготовил дорожную карту – «Тестирование на токсичность в XXI веке: видение и стратегия». Документ рекомендовал переход от традиционных подходов к изучению токсичности на животных, основанной на клинических и гистопатологических наблюдениях, к токсикологии, опирающейся на изучение нарушений молекулярных событий и клеточных путей с использованием *in vitro* анализов и компьютерного моделирования. На основании рекомендаций,

содержащихся в документе, был создан Меморандум о взаимопонимании (MOU), который подписали Национальный институт наук об окружающей среде (NIEHS) / Национальная программа токсикологии (NTP), Национальные институты здравоохранения (NIH), Министерство здравоохранения и социальных служб США, Национальный центр развития трансляционных наук (NCATS), Национальные институты здравоохранения (NIH), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), Министерство здравоохранения и социальных служб США, Национальный центр вычислительной токсикологии, Управление исследований и разработок, Агентство по охране окружающей среды США (EPA).

Это сотрудничество, неофициально называемое Tox21, было создано для решения следующих задач:

- разработки новых методов тестирования с целью установления влияния исследуемого вещества на биологические процессы;
- увеличения количества тестируемых веществ;
- сокращения количества используемых лабораторных животных, времени тестирования, усилий, затрат.

При ознакомлении с европейскими и американскими руководствами по изучению неклинической безопасности лекарственных средств обращает на себя внимание активное использование методов *in silico* (компьютерное моделирование), на клеточных культурах, рыбах. Так, в США принят закон S.5002 (FDA Modernization Act 2.0 от 29.09.2022), направленный на ограничение (для косметических средств – полный запрет) финансирования исследований на животных и разрешающий выделение бюджетных средств для организации исследований *in vitro* на человеческих клеточных культурах, а также *in silico* с использованием компьютерного моделирования.

Следует отметить, что в некоторых странах (США, Великобритания и др.) существенно ограничивают исследования на грызунах при тестировании фармакологических препаратов. Начинают активно использовать альтернативные модели: водных позвоночных, например зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*), а также простейших – дафний и одноклеточных инфузорий. Исследования на зебраданио позволяют существенно оптимизировать доклинические исследования ввиду быстрого развития, низкой

стоимости, высокой плодовитости, а также существенной физиологической и генетической гомологии этого вида с человеком. Данный объект активно используется для исследования фармакологических препаратов и новых химических соединений как в токсикологических исследованиях, так и в трансляционной медицине в странах Европейского союза и в США.

Таким образом, на основании приведенных данных следует отметить усложнение доклинических токсикологических и фармакологических исследований, повышение качества исследований и безопасности разрабатываемых потенциальных лекарственных средств. Вместе с тем отмечается тенденция к более активному использованию компьютерного моделирования, исследований на человеческих клеточных культурах, на альтернативных животных объектах (рыбы, дафнии, инфузории) с целью разработки более надежных и быстрых тест-систем для фармакологических и токсикологических исследований.

– Как вы в целом оцениваете последствия перехода к процедуре разработки и регистрации препаратов по правилам ЕАЭС?

Переход в Российской Федерации к принципам и правилам ЕАЭС в доклинических и клинических исследованиях при разработке инновационных лекарственных средств является естественным этапом формирования единого фармацевтического рынка. Это позволит повысить качество исследований, проводимых при создании лекарственных препаратов, и активизировать международное сотрудничество в сфере обращения лекарственных средств.

Следует отметить, что общий объем исследований и время, необходимое для их выполнения, возрастают. Поэтому нужно более внимательно относиться к таким новым направлениям токсикологического и фармакологического изучения фармакологически активных субстанций, как исследования на человеческих клеточных культурах, включая трансфицированные клетки, компьютерное моделирование, внедрение новых технологий изучения острой и хронической токсичности, специфических видов токсичности, использование альтернативных животных объектов. Российскими учеными проводятся активные исследования в этих направлениях, что вселяет некоторую надежду на успешное создание инновационных лекарственных средств с высокой эффективностью и безопасностью для человека и их всестороннее изучение. Следует отметить,

что соблюдение существенно возросших требований к неклиническому изучению токсикологии и безопасности потенциальных препаратов является достаточно сложной задачей даже для крупных научных центров нашей страны. Необходимо сконцентрировать проведение таких исследований в центрах компетенций, указанных в стратегии «Фарма-2030», и сделать их результаты доступными и открытыми для всех российских разработчиков потенциальных лекарственных средств. Очень важна интеграция и кооперация этих центров – нет необходимости проводить сложные и дорогостоящие исследования в каждом из них. Подобная кооперация повысит качество исследований, ускорит их проведение и позволит сэкономить бюджетные средства. Считаю, что Минздраву России как регуляторному органу необходимо разработать рекомендации по приведению материалов

досье по доклиническим исследованиям в соответствии с правилами ЕАЭС, в первую очередь для участников программы «Фарма-2020», которые проводили исследования по российским требованиям, а представляют свои разработки на экспертизу после вступления в силу правил ЕАЭС.

Переход к принципам и правилам ЕАЭС в области доклинической разработки лекарственных средств, основанным на международных стандартах, позволяет повысить уровень обеспечения населения России эффективными и безопасными препаратами, развить конкурентоспособную и импортонезависимую фармацевтическую промышленность. Достижения последних лет показали готовность отрасли перестраиваться и успешно внедрять современные стандарты в практику создания новых лекарственных препаратов.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН,
д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>
aspasov@mail.ru

Alexander A. Spasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>
aspasov@mail.ru