

**Особенности доклинических
исследований
дженериковых препаратов в
соответствии с ГОСТ
Р53434-2009 «Принципы
надлежащей лабораторной
практики»**

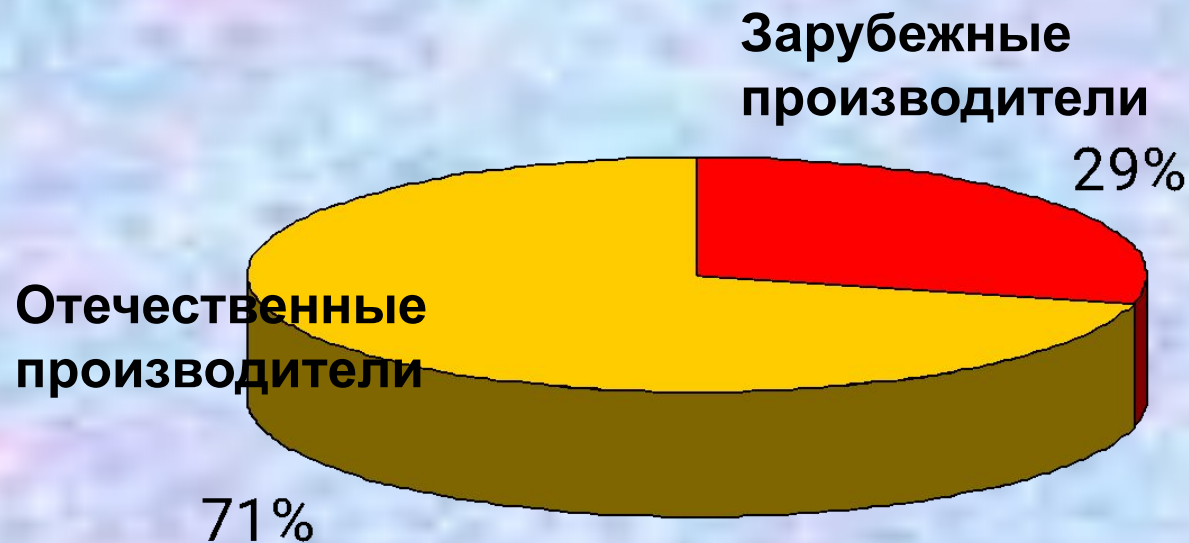
Докладчик: Авдеева О.И.

Количество исследований сравнительной токсичности дженериков в объеме токсикологических исследований



За 2007 – 2011 гг. в ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» было проведено 52 исследования препаратов-дженериков, что составило 47% от общего количества токсикологических исследований

За 2007-2011 гг. были исследованы препараты-дженерики фирм-производителей:



14 фирм-производителей препаратов дженериков стали нашими партнерами в плане изучения сравнительной токсичности воспроизводимых препаратов

Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики) являются эквивалентами оригинальных лекарственных средств в том, что касается лекарственной формы, эффективности, способа применения, качества, характера действия и назначения. Эти препараты не должны отличаться от прототипов по эффективности и безопасности.

Целью доклинических исследований дженериков является оценка **ЭКВИТОКСИЧНОСТИ** тестируемого препарата его прототипу.

Варианты заключений по результатам изучения сравнительной токсичности дженерика:

- 1) Дженерик эквитоксичен оригинальному препарату (идеальный вариант)
- 2) Дженерик более токсичен (нежелательный вариант)
- 3) Дженерик менее токсичен (нежелательный вариант)

Показатели неэквитоксичности:

- ЛД50
- Скорость развития интоксикации, выраженность токсических эффектов
- Видовая специфичность токсического действия
- Половая специфичность токсического действия
- Возрастная специфичность токсического действия

Пример 1. Изучение сравнительной острой токсичности противоопухолевого препарата А в сравнении с препаратом В

Летальные эффекты (пало/всего) препаратов при в/в введении крысам

Доза, мг/кг	0	8	16	32	48
А, самцы	0/5	0/5	0/5	3/5	5/5
А, самки	0/5	0/5	0/5	3/5	5/5
В, самцы	-	0/5	3/5	5/5	5/5
В, самки	-	0/5	3/5	5/5	5/5

ЛД₅₀ (по действ. в-ву) для крыс при в/в введении препаратов

Пол	А	В
Самцы	29,68 ± 4,97 мг/кг	17,36 ± 6,21 мг/кг
Самки	29,68 ± 4,97 мг/кг	17,36 ± 6,21 мг/кг

Пример 2. Изучение сравнительной острой токсичности ненаркотического анальгетика А в сравнении с препаратом В

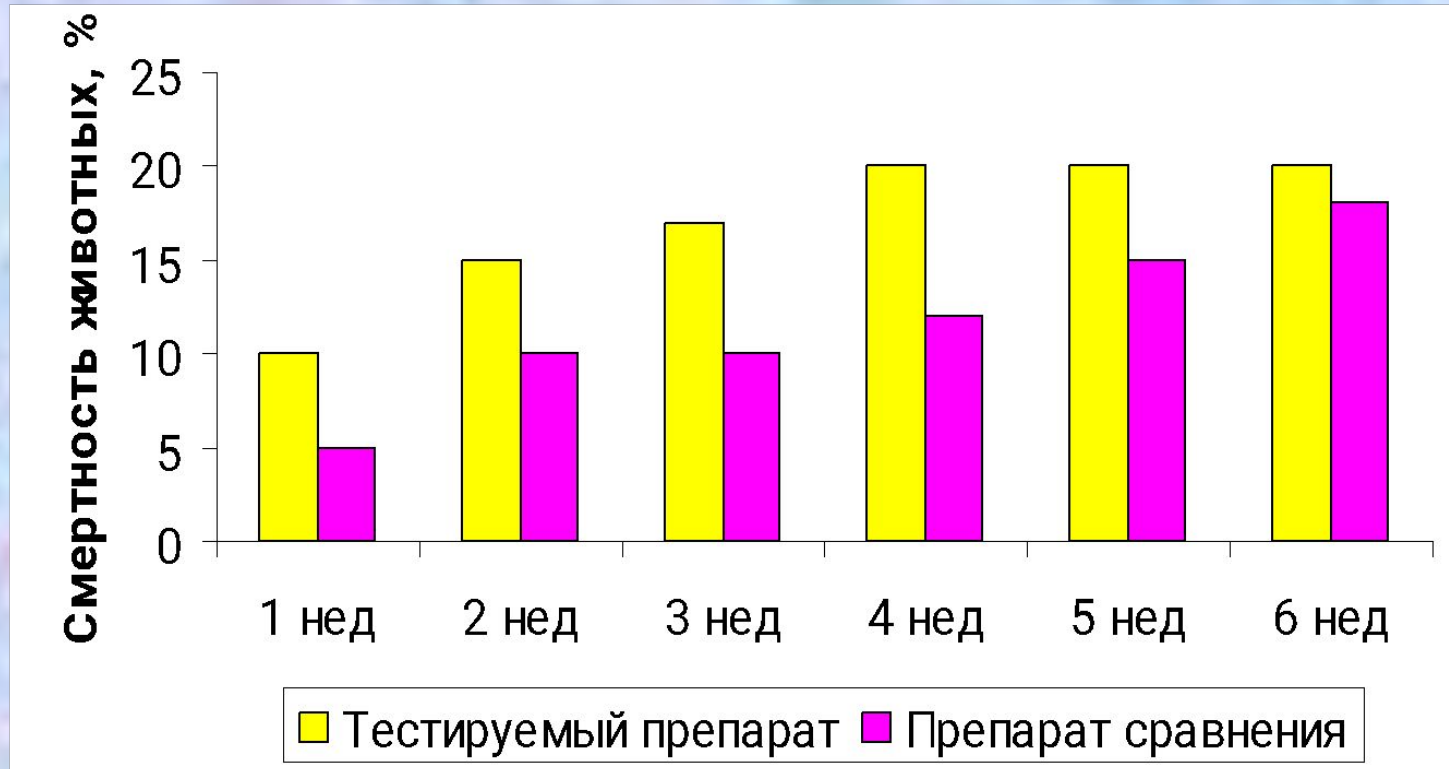
Летальные эффекты (пало/всего) препаратов при накожном нанесении крысам

Доза, г/кг	0	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0
А, самцы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5
А, самки	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5
В, самцы	-	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5
В, самки	-	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5

ЛД₅₀ для крыс при накожном введении препаратов

Пол	А	В
Самцы	12,05 ± 1,86 г/кг	7,18 ± 1,11 г/кг
Самки	7,18 ± 1,11 г/кг	5,45 ± 1,02 г/кг

Пример 3. Изучение сравнительной хронической токсичности нейролептика А в сравнении с препаратом В.



Смертность животных при введении препаратов в максимальной тестируемой дозе.

Пример 4. Изучение сравнительной хронической токсичности гипохолестеринемического средства (статины) А с препаратом сравнения В

После 30-дневного введения препараты одинаково нетоксичны.

После 90-дневного введения:

Тестируемый препарат

- 20-% летальность
- Повышение активности трансаминаз НЕ зафиксировано
- Эритропения
- Отрицательная динамика массы тела с 61-го дня эксперимента

Препарат сравнения

- 20-% летальность
- Повышение активности трансаминаз более, чем в 2 раза
- Анемия
- Отрицательная динамика массы тела с 46-го дня эксперимента

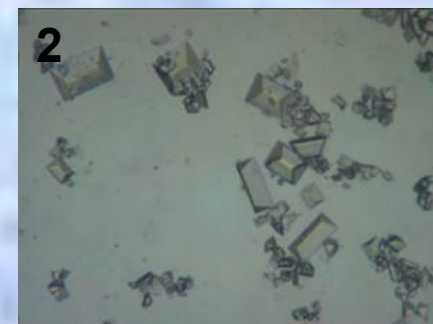
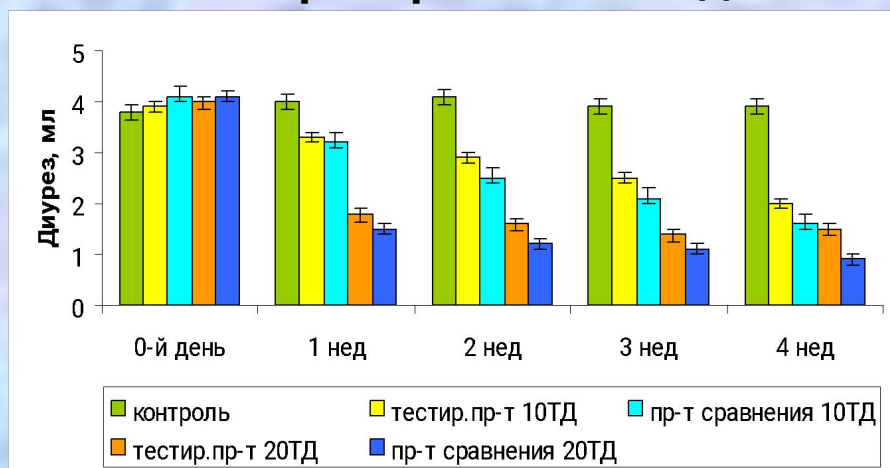
Пример 5. Изучение сравнительной субхронической токсичности препаратов аскорбиновой кислоты в разных лек.формах.

Влияние препаратов на некоторые биохимические показатели крови

Исследуемые показатели	Контроль	Тестируемый препарат		Препарат сравнения	
		10ТД	20ТД	10ТД	20ТД
Мочевина, ммоль/л	8,08 ± 0,28	6,09 ± 0,31*	5,06 ± 0,22*	5,72 ± 0,40*	4,22 ± 0,13*
Общий белок, г/л	79,9 ± 2,4	77,8 ± 2,4	68,3 ± 2,9*	70,0 ± 1,8*	60,4 ± 2,9*
Альбумин, г/л	32,0 ± 1,4	31,4 ± 1,2	26,5 ± 1,0*	25,8 ± 0,9*	22,5 ± 0,7*

* - статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Влияние препаратов на выделительную функцию почек



Осадок мочи после введения препаратов в дозе 20ТД: 1-тестир. пр-т, 2 – пр-т сравнения

Пример 5. Продолжение.



**Почки крысы
контрольной группы**



**Почки крысы, получавшей
тестируемый препарат в дозе 10ТД**



**Почки крысы, получавшей
препарат сравнения в дозе 10ТД**



**Почки крысы, получавшей
тестируемый препарат в дозе 20ТД**

Пример 6. Изучение острой токсичности противовирусного препарата-дженерика В.

Согласно литературным данным ЛД₅₀ для крыс при внутрижелудочном введении оригинального препарата А > 4000 мг/кг.

Летальные эффекты (пало/всего) препарата при в/ж введении крысам

Доза, г/кг	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12
В, самцы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
В, самки	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Летальные эффекты (пало/всего) препарата при в/ж введении мышам

Доза, г/кг	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	6
В, самцы	0/5	0/5	1/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5	5/5	5/5
В, самки	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5

ЛД₅₀ самцы = 2250,0±303,4 мг/кг ЛД₅₀ самки = 2249,5±237,2 мг/кг

Пример 7. Изучение хронической токсичности противовирусного препарата С.

Токсические эффекты, зарегистрированные у **самцов** при введении в максимальной дозе:

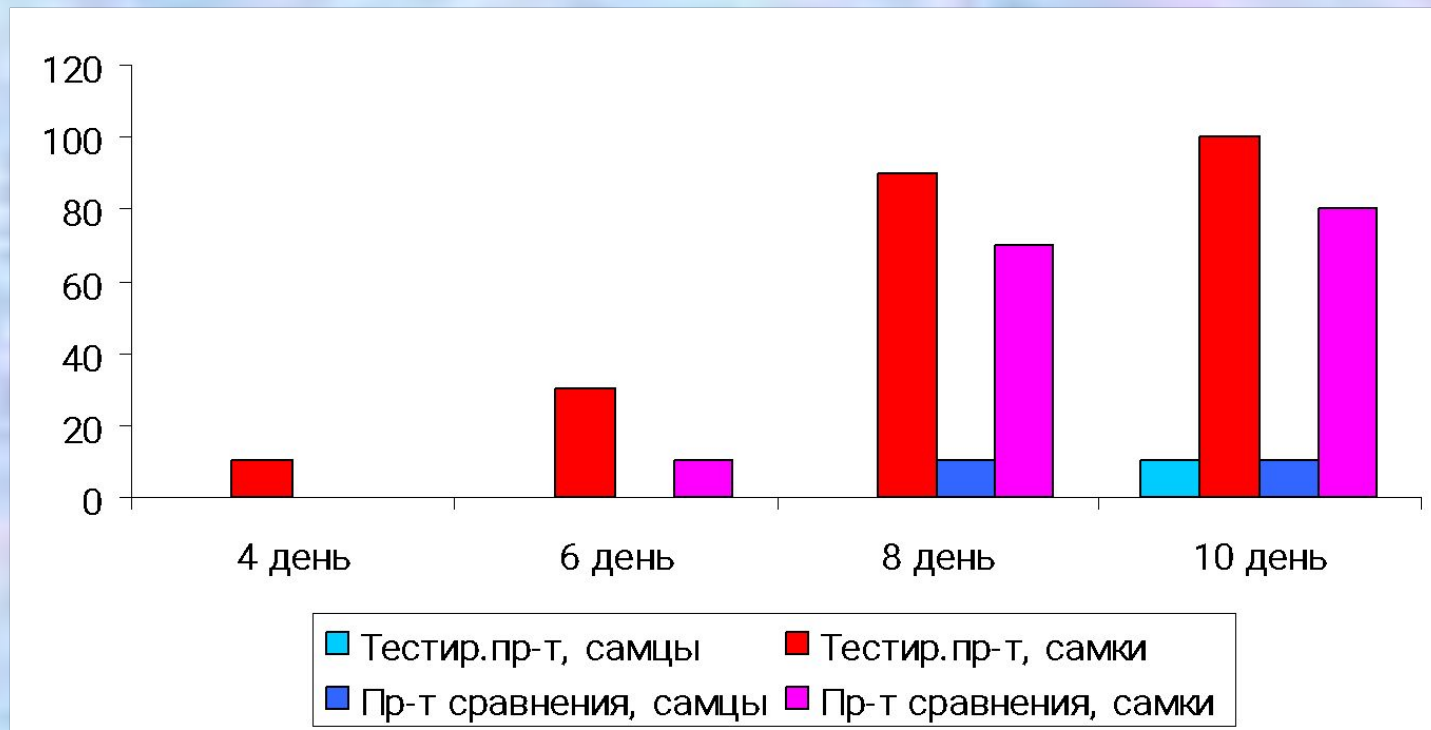
- 40%-ная летальность;
- Токсический гепатит умеренной активности;
- Умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек мозга и/или негативная неврологическая симптоматика;
- Кахексия

Токсические эффекты, зарегистрированные у **самок** при введении в максимальной дозе:

!!! Токсические эффекты и летальность животных не зарегистрирована.

Пример 8. Изучение субхронической токсичности ноотропного препарата А в сравнении с препаратом В.

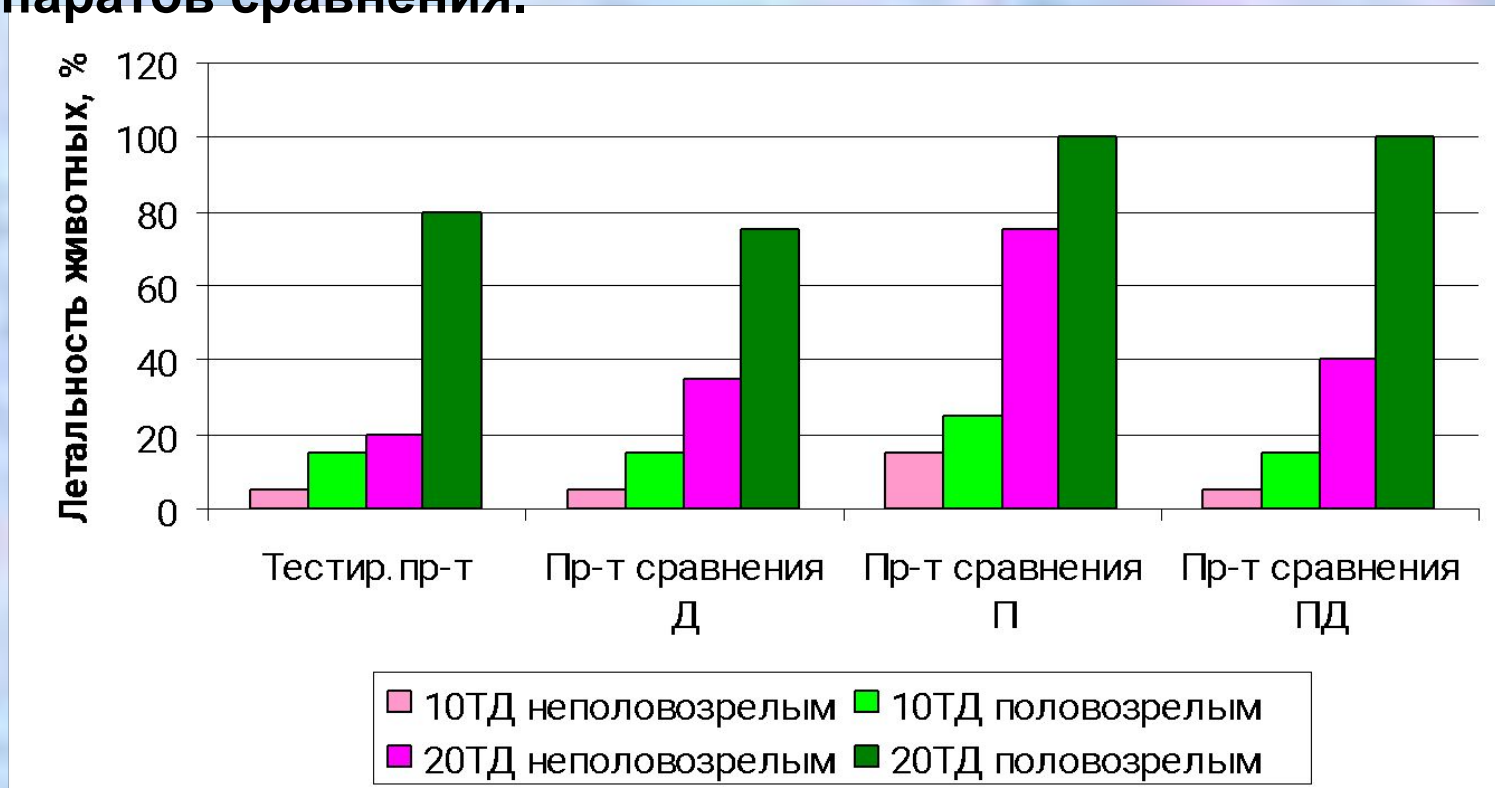
Летальность животных, получавших максимальную тестируемую дозу 2ВТД (%) при изучении сравнительной субхронической токсичности



Пример 9. Изучение сравнительной субхронической токсичности

противопростудного препарата А.

Летальность половозрелых и неполовозрелых животных при 30-ти-дневном введении тестируемого препарата (для детей) и препаратов сравнения.

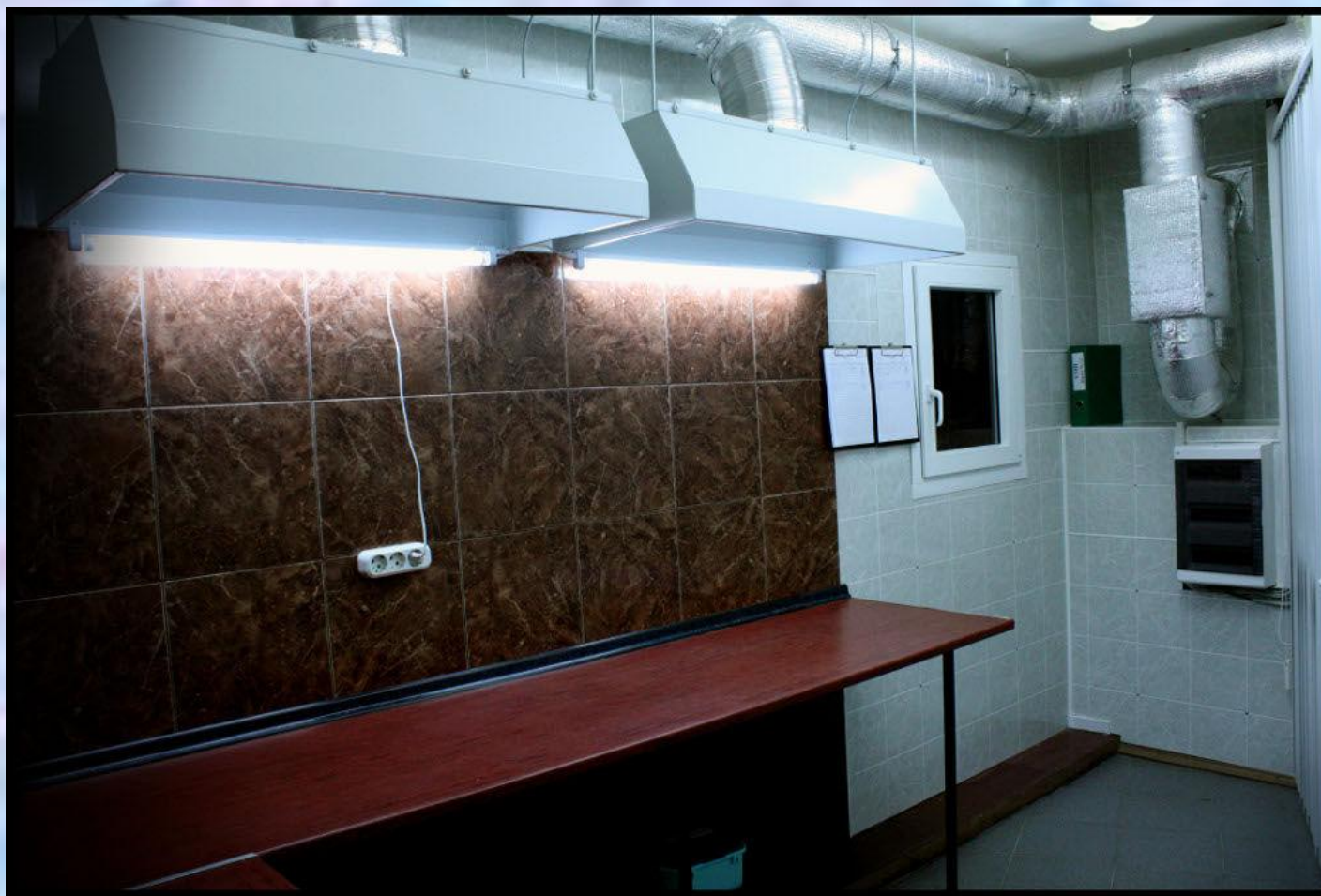


Решение проблемы неэквитоксичности.

**Поиск среди субстанций, предлагаемых
разными производителями,
эквитоксичной оригинальному препарату.**

**Поиск осуществляется в форме пилотного
исследования с использованием
минимального количества животных по
одному или нескольким наиболее
значимым параметрам токсичности (н-р:
ЛД50, клинические, биохимические,
физиологические, патоморфологические
показатели в подостром эксперименте).**

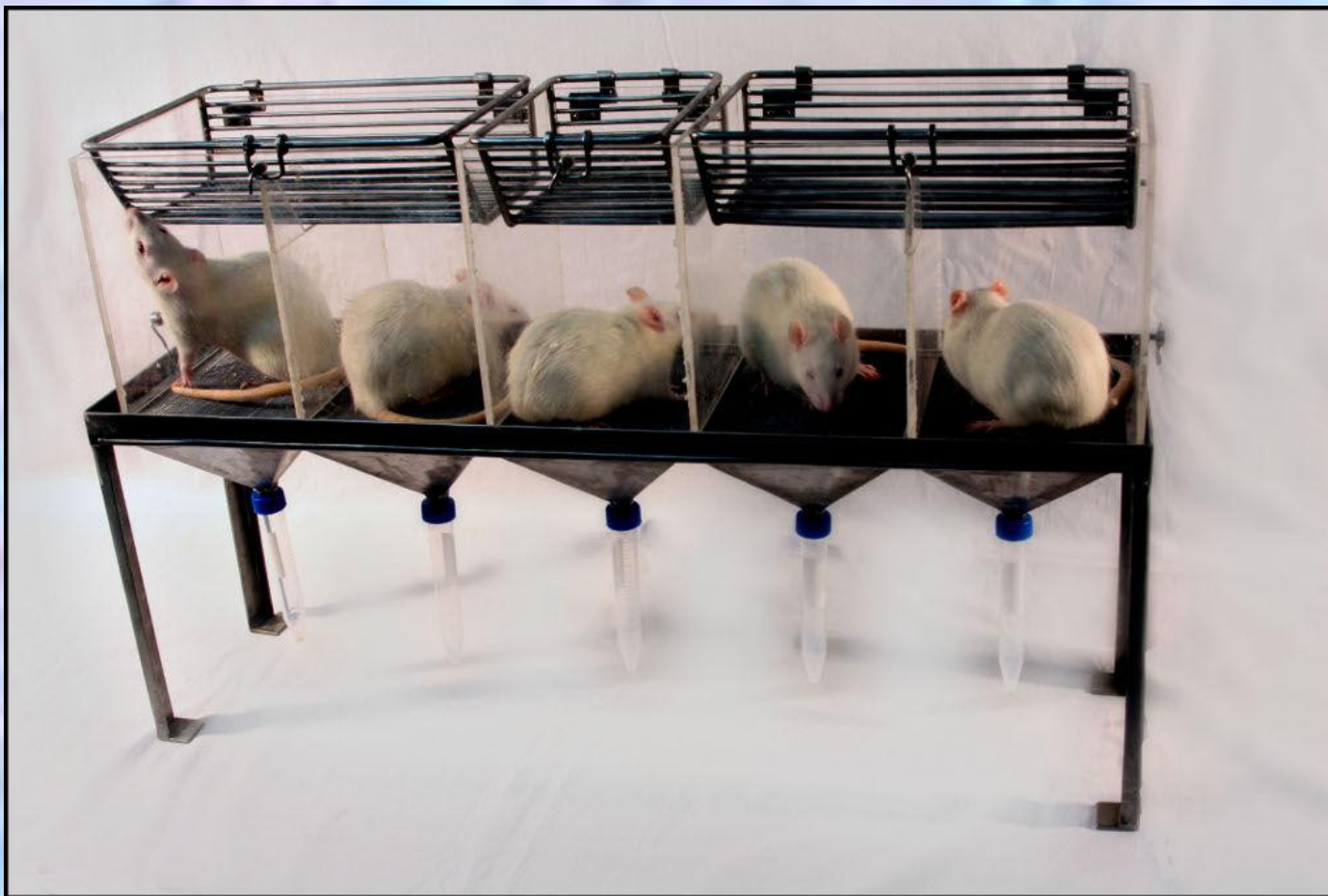
Лаборатория для проведения ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ исследований



Боксы для содержания экспериментальных животных



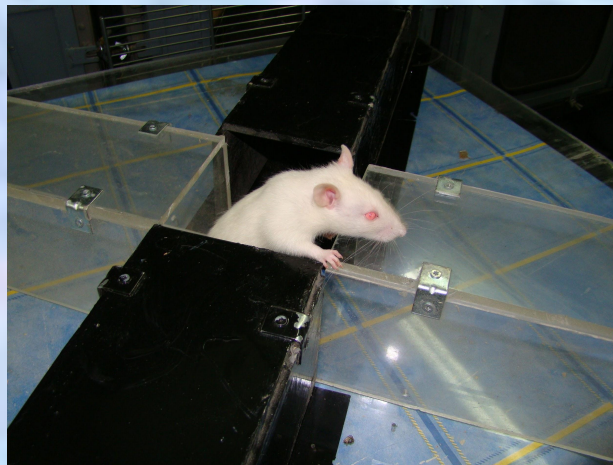
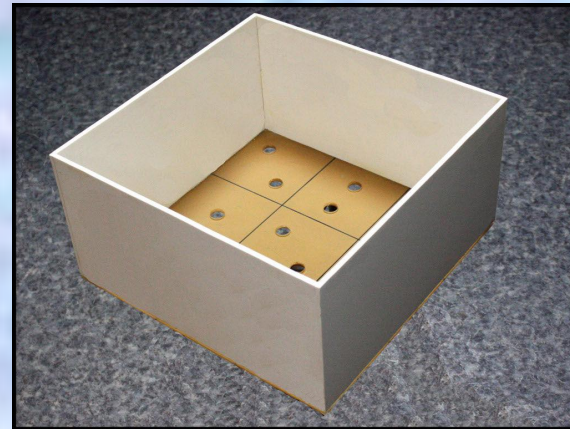
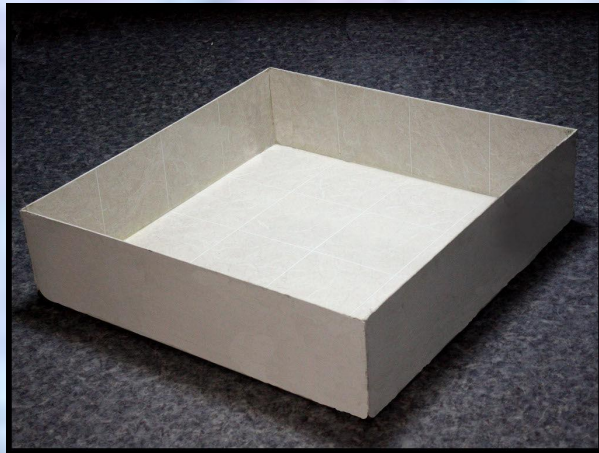
Метаболические клетки



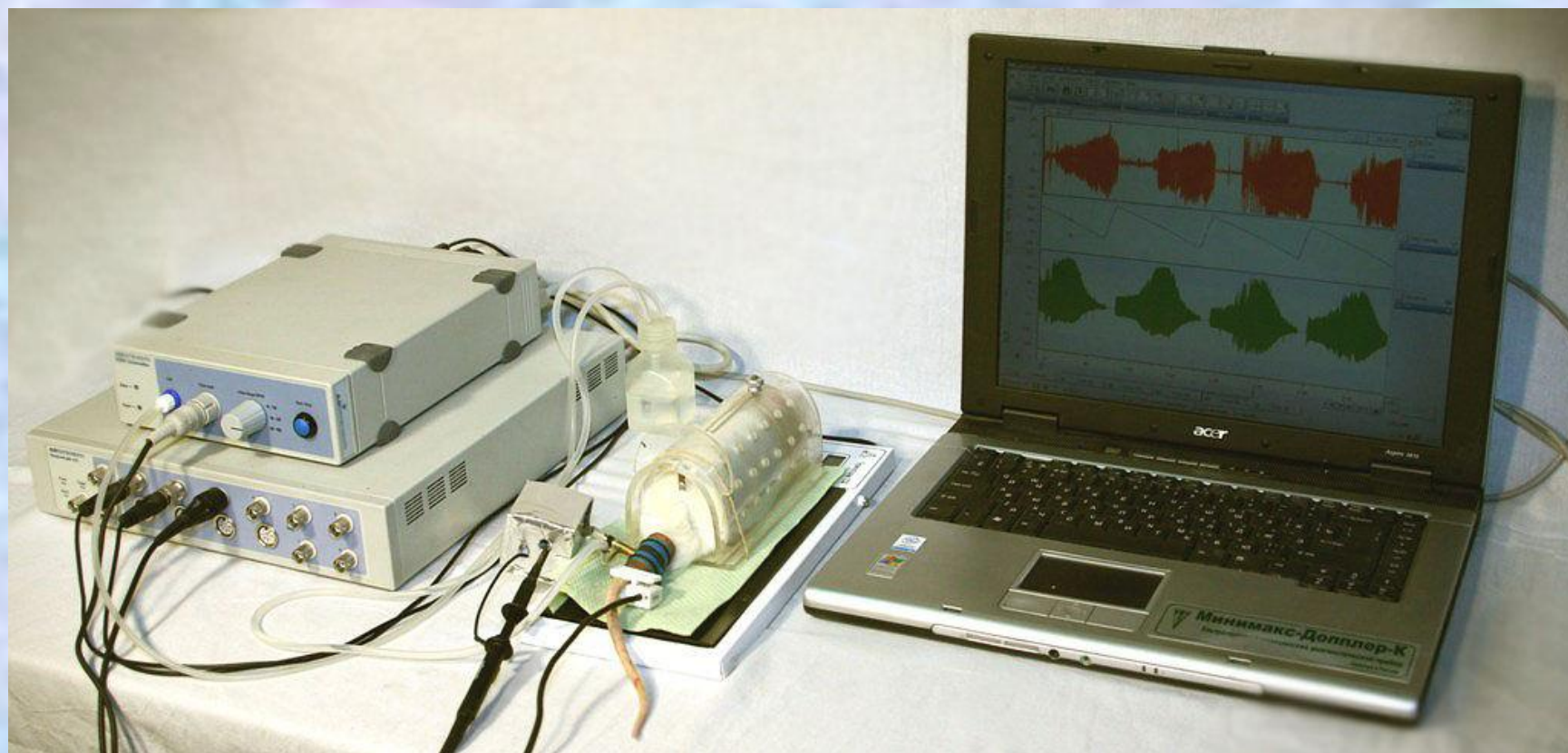
Лаборатория для проведения физиологических исследований



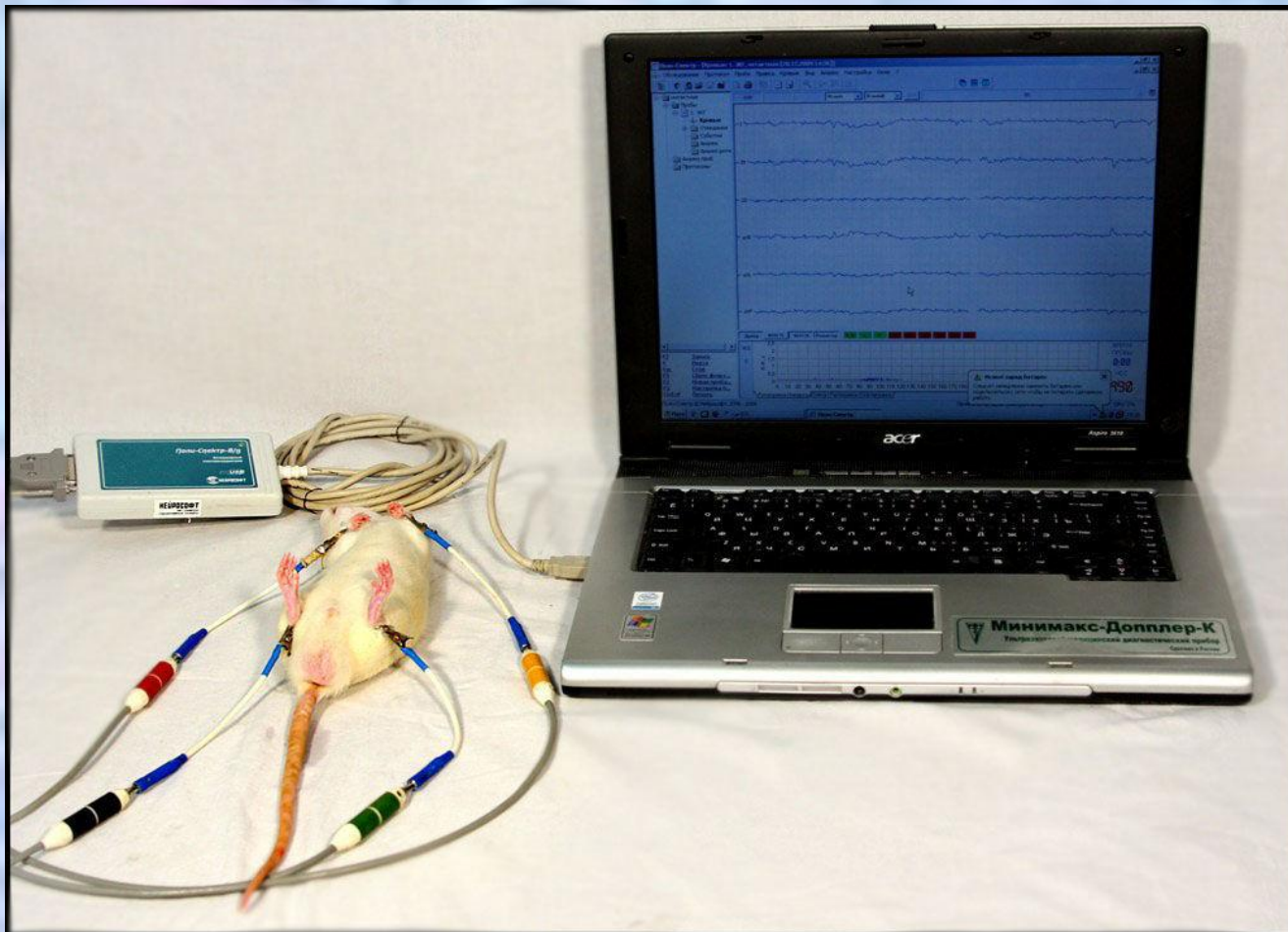
Регистрация физиологических показателей



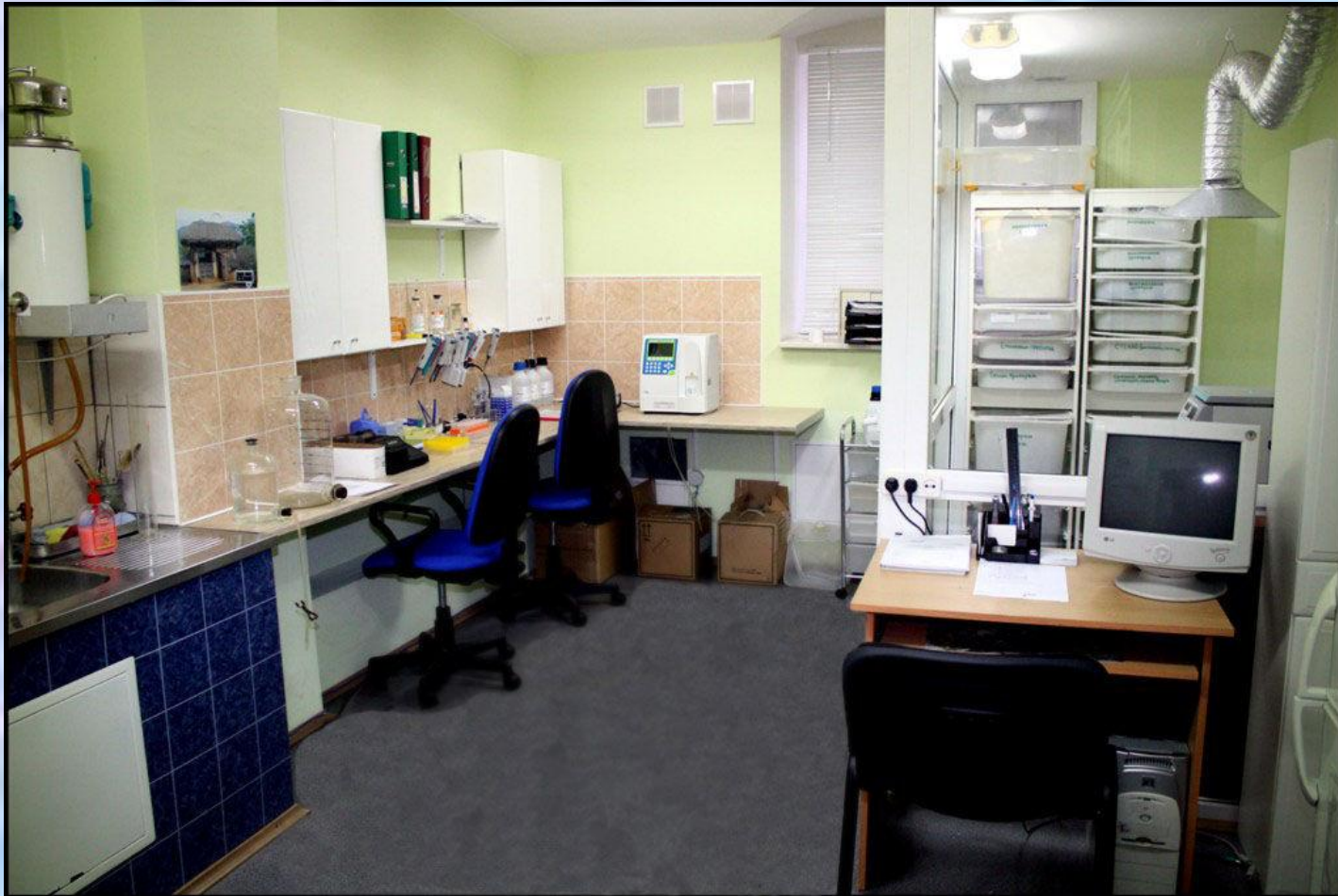
**Система измерения артериального давления у крыс.
Производитель ADInstruments Pty Ltd, Австралия.
Используется для неинвазивной регистрации систолического и
диастолического давления у крыс. Позволяет определить гипо-
и гипертензивные эффекты препаратов**



Компьютерный электрокардиограф для ветеринарии «Поли-спектр-8В». Производитель: ООО «Нейрософт», Россия. Используется для оценки автоматизма, проводимости и сократимости миокарда при исследовании эффективности кардиотропных препаратов



Биохимическая лаборатория



Биохимический аналитический анализатор А25 (Испания).



Ветеринарный гематологический анализатор ABACUS junior vet SW: 130413. Производитель – Diatron, Австрия. Прибор является полностью автоматическим ветеринарным гематологическим анализатором для подсчета клеток крови (методом Культера) и для измерения гемоглобина фотометрическим методом



Гистологическая лаборатория



Микроскоп Axio Scope A1, производство Zeiss, подключенный к компьютеру с установленной программой AxioVision 4.8



Спасибо за внимание!