



МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал
ФГБУ НМИЦ радиологии
Минздрава России



СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Авторы: М.В. Филимонова, А.С. Филимонов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Обнинск

Докладчик: зав. лабораторией радиационной фармакологии
МРНЦ им. А.Ф. Цыба, д.б.н. М.В. Филимонова



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Актуальность темы

Реалии техногенных угроз и возрастающая нестабильность современного мира диктуют необходимость разработки и поддержания запасов новых эффективных противолучевых средств.

Тем не менее, эта область отечественной экспериментальной и клинической фармакологии нуждается, на наш взгляд, в большем внимании и поддержке как со стороны разработчиков, так и со стороны регулирующих государственных структур.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях

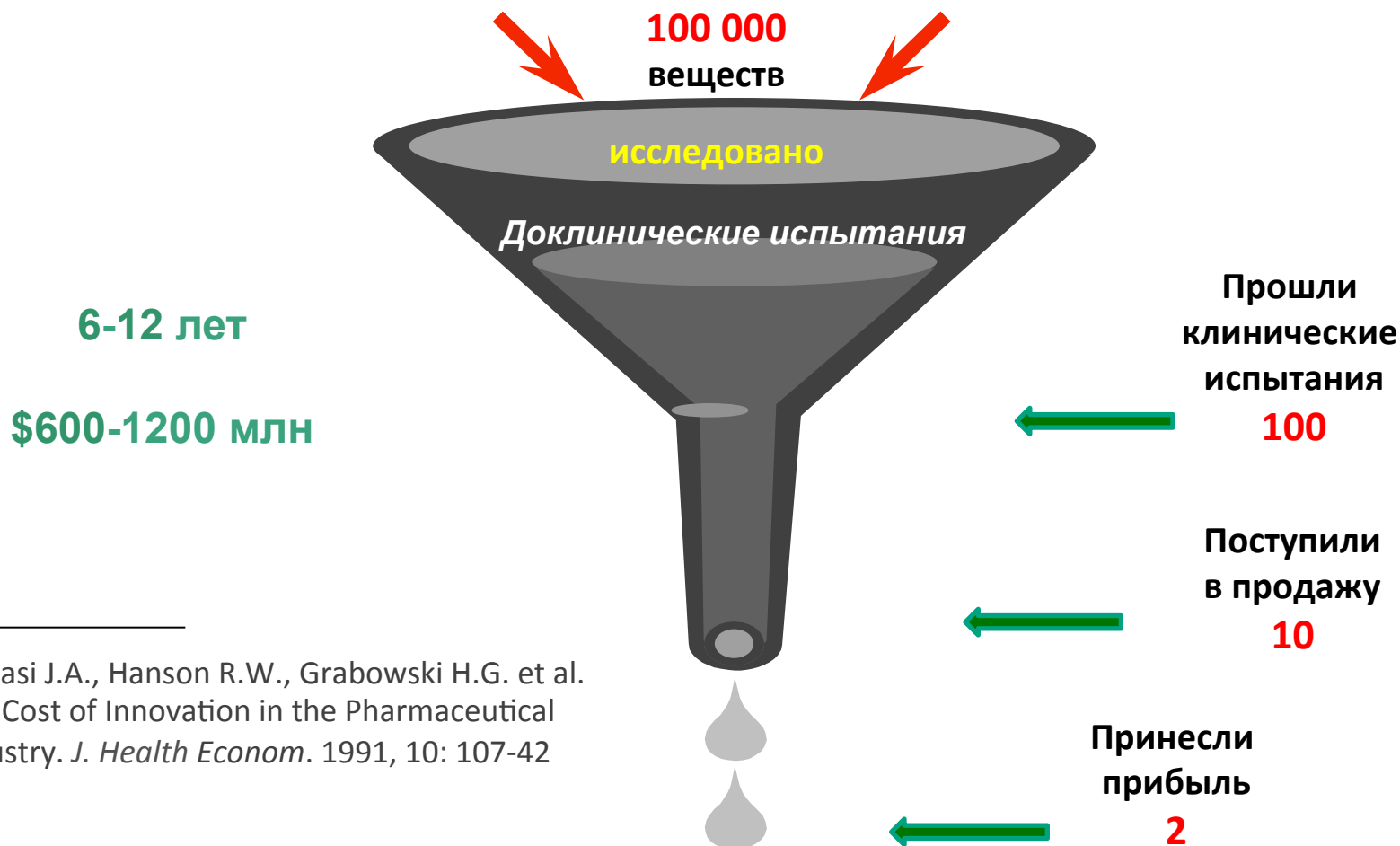


Цикл разработки лекарственного средства





Затраты на разработку лекарственного средства



DiMasi J.A., Hanson R.W., Grabowski H.G. et al.
The Cost of Innovation in the Pharmaceutical
Industry. *J. Health Econom.* 1991, 10: 107-42



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Глубина проблем

Актуальность решения задач по оптимизации системы профилактики и терапии радиационных поражений признаётся во всём мире.

Характерной особенностью решения этой проблемы является долгосрочное планирование с корректировкой сроков (а в ряде случаев и деталей) выполняемых работ и перераспределением финансирования.

Так, в США активные исследования в этой области в последнее десятилетие выполняются в рамках «Программы Медицинского противодействия радиационным и ядерным угрозам», являющейся частью государственного проекта по защите населения от химических, радиационных и биологических опасностей «БиоЩит». План реализации этой программы разработан Министерством здравоохранения и социальных служб США.





Глубина проблем

Несмотря на то, что задача разработки безопасных и эффективных средств профилактики и лечения острой лучевой болезни относится к разряду наиболее приоритетных для правительства США, адекватное финансирование работ и значительные научные достижения в этой области, Агентство США по контролю за продуктами и лекарствами (US FDA) на протяжении последних 60 лет в полной мере не утвердило ни одного средства борьбы с острым лучевым синдромом.

Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L.P., Wise S.Y.,
Seed T.M. Radiation countermeasure agents: an update
(2011-2014). *Expert Opin. Ther. Patents*. 2014, 24(11):
1229-35.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Идеальное противолучевое средство

Идеальное противолучевое средство должно:

- защищать как при остром, так и при хроническом радиационном воздействии;
- быть приемлемым для перорального применения, с быстрым проникновением во все органы и ткани;
- не иметь значительных побочных эффектов, включая поведение;
- быть быстро применимым и недорогим;
- быть химически стабильным для возможности транспортировки и хранения в полевых условиях.

Ни одно из существующих на сегодняшний день противолучевых средств не отвечает всем этим требованиям





Разрабатываемые с участием US FDA средства

Имеющие статус US FDA IND	Кандидаты на статус US FDA EUA	На продвинутых стадиях НИР	Получившие экспертную оценку	Не имеющие экспертной оценки
5-Androstendiol / <i>Neumune</i>	G-CGFi / <i>Filgrastim</i>	Amifostine / <i>Ethyol</i>	Inhibitor PI3K / LY294002	Cesium oxide nanoparticles
Beclomethasone 17,21-dipropionate / <i>OrbeShield</i>	GM-CSF / <i>Leukine</i>	Myeloid progenitor cells / CLT-008	<i>Palifermin</i>	N-acetyl cysteine / NAC
Genistein / <i>BIO-300</i>		Gamma-tocotrienol	<i>Captopril</i>	AVX-470m
CBLB502 / <i>Entolimod</i>		AEOL 10150	3,3'-Diindolmetane	CDX-301
Human IL-12 / <i>HemaMax</i>			ALXN100TPO	TP508
ON01210 / <i>Ex-RAD</i>			FGF-P	Yel002
G-CSF / <i>Neupogen</i>			R-spondin1 / Rspo1	CJ010
			17-DMAG	<i>Metformin</i>
			SOM 230	
			GRI977143	
			IGF-1	
			Anticeramide antibody	





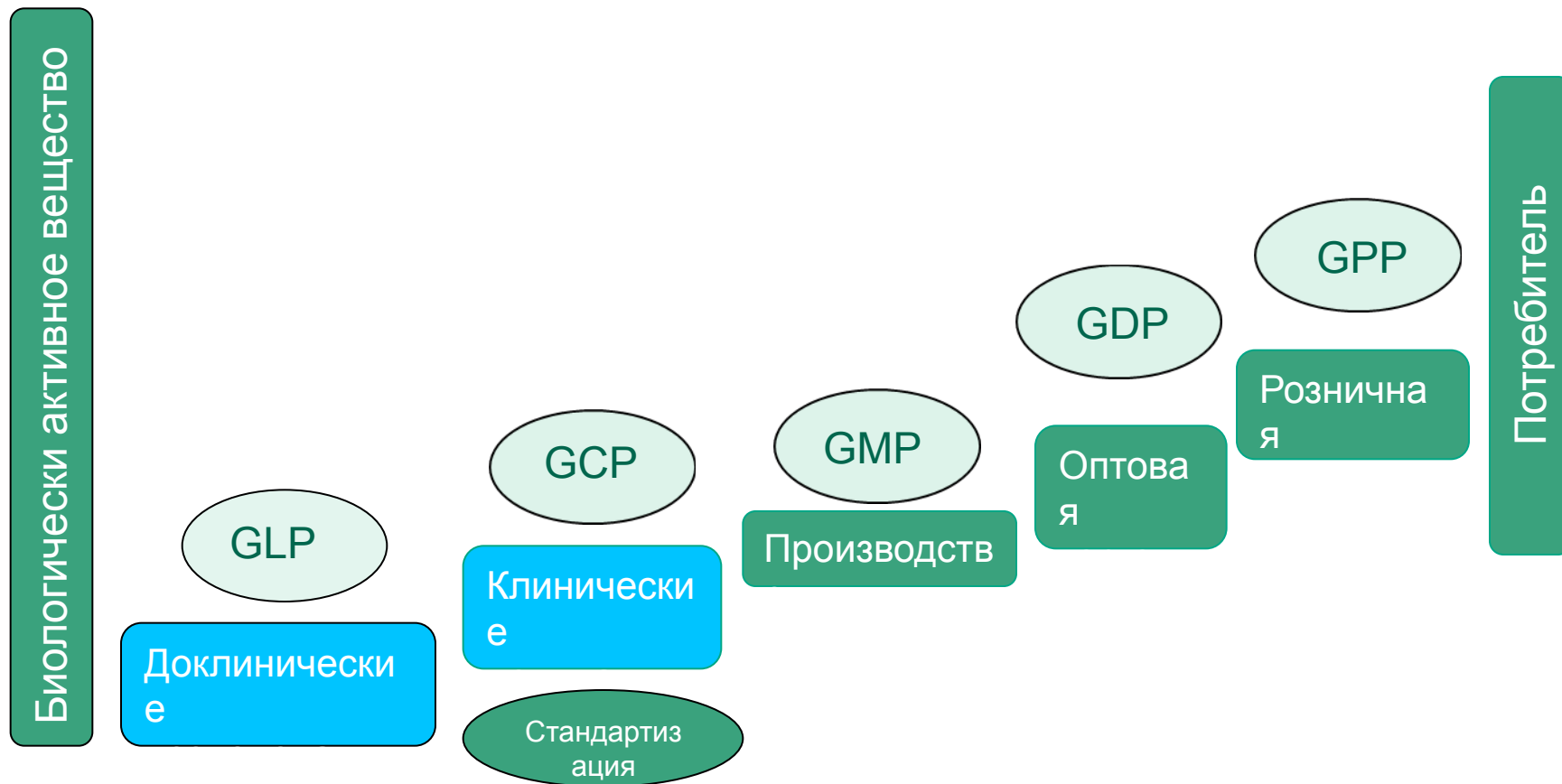
Подходы US FDA к клиническим исследованиям противолучевых средств

<i>BIO-300</i> (Genistein), <i>Neumune</i> (5-AED)	Безопасность и токсичность исследованы на здоровых добровольцах (I-фаза клинических испытаний).
OrbeShield (беклометазона дипропионат) и его рецептура SGX201	Безопасность и максимально переносимая доза на 60 пациентах, проходящих курс радио- и химиотерапии по поводу рака прямой кишки
CLT-008 (культура миелоидных клеток)	Вторая стадия I-х клинических испытаний при участии онкологических больных
<i>Entolimod</i> (CBLB502)	Идентифицированы биомаркеры противолучевой эффективности (G-CSF и IL-6). На II-фазе клинических испытаний по биомаркерам доказано соответствие противолучевой активности препарата у человека и облученных животных.





Отраслевые стандарты РФ





Система регулирования в сфере доклинических и клинических исследований





Приоритеты государственной политики

«Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» (Утверждены Указом Президента РФ 01.11.2013 N Пр-2573):

- ... мониторинг химических и биологических рисков
- ... осуществление комплекса мероприятий по нейтрализации химических и биологических угроз, предупреждению и минимизации рисков негативного воздействия химических и биологических факторов, повышению защищённости населения.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Приоритеты государственной политики

Федеральная целевая программа «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016 — 2020 годы и на период до 2030 года» нацелена на комплексное обеспечение ядерной и радиационной безопасности в Российской Федерации путем решения первоочередных проблем ядерного наследия и создания объектов инфраструктуры по обращению с ОЯТ (отработавшее ядерное топливо) и РАО (радиоактивные отходы), необходимой для перевода объектов ядерного наследия в ядерно и радиационно безопасное состояние с их последующей ликвидацией.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Приоритеты государственной политики

Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» от 09.01.1996 г. № 3-ФЗ, который определяет государственное нормирование и мероприятия по обеспечению радиационной безопасности.

Статья 4. Мероприятия по обеспечению радиационной безопасности

Радиационная безопасность обеспечивается:

- проведением комплекса мер правового, организационного, инженерно-технического, санитарно-гигиенического, медико-профилактического, воспитательного и образовательного характера; осуществлением органами государственной власти Российской Федерации, органами государственной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления, общественными объединениями, другими юридическими лицами и гражданами мероприятий по соблюдению правил, норм и нормативов в области радиационной безопасности;
- информированием населения о радиационной обстановке и мерах по обеспечению радиационной безопасности;
- обучением населения в области обеспечения радиационной безопасности.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Приоритеты государственной политики

Российская научная комиссия по радиологической защите (РНКРЗ)

- В приказе РАМН от 1999 г говорится о создании РНКРЗ «в целях научно-методического обеспечения комплексного решения проблем радиационной безопасности человека, формирования системы правовых, нормативных, социально-экономических и организационных мер в области радиационной безопасности и охраны здоровья населения».
- Согласно Регламенту, «Решения и рекомендации, принимаемые Комиссией, носят рекомендательный характер, утверждаются председателем и направляются в Правительство, заинтересованные министерства и ведомства». Вместе с тем, заключения Комиссии касаются, в основном, «радиационно-эпидемиологических исследований и оценки рисков возникновения радиационно-индуцированных заболеваний».
- Хотя в составе 35 членов РНКРЗ - 7 потенциальных специалистов по разработке противолучевых фармакологических средств.





Приоритеты государственной политики

Таким образом, в действующих государственных законах, нормативных документах, Федеральных целевых программах, формирующих приоритеты развития нашей страны, никак не фигурируют мероприятия по обеспечению радиационной безопасности населения фармакологическими средствами противолучевой защиты и не выведены (в отличие от США) на уровень государственного приоритета задачи разработки эффективных и безопасных средств профилактики и лечения лучевых поражений.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Приказ Минздрава РФ от 24 августа 2017 г. N 558н

Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов.



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Проблемы химической защиты и репарации при
радиационных воздействиях



Подготовка документов ЕАЭС

Название документа	Статус
Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 73-91 № 78. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения № 88. Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению ЛС и общей характеристике лекарственных средств для МП	Утверждены
Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов	Завершено общественное обсуждение
Руководство по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения (<i>прототип: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A), 2000</i>)	Проект в работе
Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)	Проект в работе





Заключение I

Очевидно, что данный «правовой паралич» в отечественной радиационной фармакологии требует неотложного лечения. Тем более, что одним из направлений Стратегии научно-технического развития Российской Федерации является «Противодействие техногенным, биогенным угрозам, терроризму и ... иным источникам опасности для общества, экономики и государства», в котором эффективные и безопасные антитоксические и средства радиационной защиты являются важным элементом.

Считаем, что по решению данной конференции от Российского радиобиологического общества РАН и Научного совета РАН по радиобиологии необходимо подготовить официальное обращение в Министерство здравоохранения РФ, Главное военно-медицинское управление Минобороны РФ и Совет безопасности РФ о необходимости возобновления деятельности специальной фармакологической комиссии Фармакологического комитета МЗ России, и разработке четкой фармакологической и юридической регламентации проведения клинических испытаний средств радиационной защиты.





Заключение II

Считаем целесообразным:

- Создать рабочую группу для разработки, в качестве дополнения к действующему «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств», Методических рекомендаций по доклиническому изучению безопасности и специфической эффективности средств радиационной защиты;
- Разработанные Методические рекомендации предоставить для утверждения в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского назначения»;
- Поднять вопрос о возможности финансирования клинических испытаний новых (референтных) отечественных лекарственных средств, в том числе средств радиационной защиты.





Спасибо!





Проект

Предлагаем в состав рабочей группы включить:

1. д.б.н. Филимонову Марину Владимировну, заведующую лабораторией радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба (руководитель группы);
2. д.б.н. Рождественского Льва Михайловича, заведующего лабораторией фармакологии противолучевых средств ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
- 3. д.м.н. Драчева Игоря Сергеевича, начальника научно-исследовательского испытательного управления НИИЦ (медико-биологической защиты) ГосНИИИ военной медицины МО РФ;
4. д.м.н. проф. Легезу Владимира Ивановича, старшего научного сотрудника НИЛ радиационный регистр НИЦ ВМедА;
5. д.м.н. проф. Гладких Вадима Дмитриевича, заместителя директора НПЦ "Фармзащита" ФМБА России;
6. д.м.н. проф. Гребенюка Александра Николаевича, заместителя директора ООО "СпецМедТехника" по научной работе;
7. ...

