ТЕМА 1

Организация доклинических исследований

Фармакология, фармакокинетика и фармакодинамика



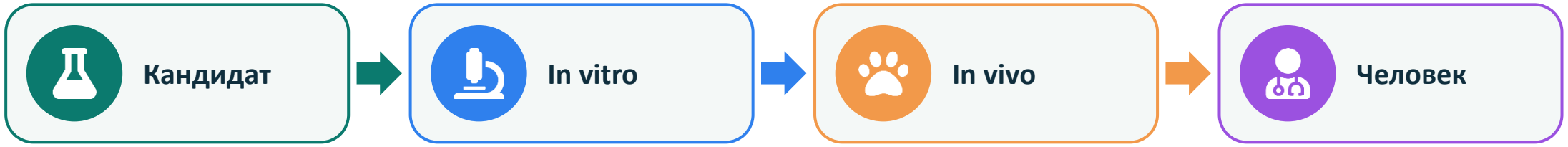
План лекции

1. Цели и этапы доклинических исследований
2. Фармакодинамика: что препарат делает с организмом
3. Фармакокинетика: путь вещества в организме (ADME)
4. Токсикология и стартовая доза для человека
5. Надлежащая лабораторная практика (GLP)
6. Переход к первому применению у человека

Источники: [5], [1]

КЛЮЧЕВОЕ ПОНЯТИЕ

Доклинические исследования



Исследования in vitro, in silico и in vivo (на животных), которые оценивают фармакологическую активность, фармакокинетику и безопасность кандидата до его первого применения у человека.

Источники: [5], [10]

Путь кандидата в доклинике



Мишень и скрининг

Выбор мишени, поиск активных молекул



Оптимизация

Улучшение активности и свойств лидера



Фармакология и ФК

Эффект, дозы и ADME в моделях



Токсикология

Безопасность при повторных дозах



Досье

Данные для разрешения на исследование

Источники: [5], [3]

Что изучает фармакология кандидата



Первичная фармакодинамика

Действие на мишень: механизм, сила, избирательность



Вторичная фармакодинамика

Влияние на другие рецепторы и органы: возможные нежелательные эффекты



Фармакология безопасности

Функции ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ICH S7A)



Зависимость «доза — эффект»

Минимальная эффективная доза, плато, диапазон безопасных доз

Источники: [6], [2]

Фармакодинамика и фармакокинетика

Фармакодинамика (ФД)



- Что препарат делает с организмом
- Механизм действия, рецепторы
- Зависимость «доза — эффект»
- EC50, Emax, терапевтический индекс

VS

Фармакокинетика (ФК)



- Что организм делает с препаратом
- Всасывание, распределение, метаболизм, выведение
- Концентрация в крови во времени
- Cmax, AUC, T½, клиренс

Источники: [1], [2]

Путь вещества в организме (ADME)



Введение

Внутрь, в/в, п/к, ингаляционно



Всасывание

Переход в системный кровоток; биодоступность F



Распределение

Кровь, ткани, органы-мишени; связь с белками



Метаболизм

Преобразование в печени (ферменты CYP450)



Выведение

Почки, желчь, кал; клиренс



Биодоступность F = AUC внутрь / AUC в/в (при равных дозах)

Источники: [1], [3]

Основные фармакокинетические параметры

Параметр	Что означает	Зачем нужен
Cmax	Максимальная концентрация в крови	Оценка безопасности и эффекта
Tmax	Время достижения Cmax	Скорость всасывания
AUC	Площадь под кривой «концентрация — время»	Общая экспозиция
T½	Период полувыведения	Подбор режима дозирования
CL	Клиренс: очищение крови от вещества	Расчёт поддерживающей дозы

Параметры рассчитывают по кривой «концентрация — время» после введения

Источники: [1]

Виды токсикологических исследований



Однократные дозы

Острая токсичность: симптомы и органы-мишени



Повторные дозы

Подострая и хроническая токсичность; определение NOAEL



Генотоксичность

Мутации и повреждения ДНК: тесты in vitro и in vivo



Репродуктивная токсичность

Влияние на фертильность, беременность и развитие потомства

Источники: [5], [4]

Расчёт стартовой дозы для человека

NOAEL у животных

Доза без наблюдаемых нежелательных эффектов

Пересчёт на человека

Эквивалентная доза (HED) по площади поверхности тела

Запас безопасности

Результат обычно делят на 10 и более

Стартовая доза

Максимальная рекомендуемая стартовая доза (MRSD)

HED = доза у животного × (масса животного ÷ масса человека) в степени 0,33

Надлежащая лабораторная практика (GLP)

Независимая служба QA	Проверка исследований вне исследовательской группы
Протокол и SOP	Заранее утверждённые план исследования и процедуры
Аттестованное оборудование	Поверка и калибровка приборов
Прослеживаемость данных	Первичные данные записаны, подписаны и датированы
Архивирование	Хранение материалов и отчётов в установленные сроки

GLP в ЕАЭС — Решение Совета ЕЭК № 81; международная основа — принципы ОЭСР

Источники: [8], [9], [10]

Выводы

- ✓ Доклиника отвечает на вопросы об активности, ФК и безопасности до первого применения у человека
- ✓ ФД описывает действие препарата на организм, ФК — действие организма на препарат (ADME)
- ✓ NOAEL и запас безопасности определяют стартовую дозу для первых исследований у человека
- ✓ Данные получают по GLP: только так им можно доверять






ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Программа доклиники для нового антигипертензивного препарата

Спланируйте доклинические исследования кандидата: какие исследования, параметры и критерии нужны для перехода к первому введению человеку.

1



Выберите модели in vitro и in vivo для оценки эффекта

2



Назовите ФК-параметры и пробы, которые нужно измерять

3



Определите исследования безопасности и токсичности

4



Объясните, как выбрать стартовую дозу для человека

Вопросы для самоконтроля

1. В чём различие фармакодинамики и фармакокинетики?
2. Что означает ADME? Назовите этапы.
3. Какие параметры описывают экспозицию (Cmax, AUC, T½)?
4. Что такое NOAEL и как его используют?
5. Какие системы входят в основную батарею фармакологии безопасности?
6. Для чего нужны принципы GLP?

Литература и нормативные документы

Основная и международная литература

[1] Rowland M., Tozer T.N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

[2] Katzung B.G. (ed.). Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. McGraw-Hill Education, 2018.

[3] Rang H.P., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. Elsevier, 2016.

[4] Gad S.C. (ed.). Preclinical Development Handbook: Toxicology. Wiley, 2008.

Нормативные документы и руководства

[5] ICH M3(R2). Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2009.

[6] ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (2000); ICH S7B (2005).

[7] FDA. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry, 2005.

[8] Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

[9] OECD Principles of Good Laboratory Practice. ENV/MC/CHEM(98)17, 1998.

[10] Приказ Министра здравоохранения РК от 21.12.2020 № ҚР ДСМ-310/2020 «Об утверждении правил проведения биомедицинских исследований и требований к исследовательским центрам».