

# Доклинические разработки Виды доклинических исследований

## Введение

Целью этапа доклинических разработок является прежде всего определить, какой из предлагаемых вариантов лечения имеет наибольшую вероятность успешного применения, оценить его безопасность и подвести аргументированную научную базу до перехода к этапу клинических разработок.

Кроме того, на этапе доклинических исследований вещество-кандидат должно быть приведено в соответствие с параметрами, не относящимися к медицине, включая определение прав интеллектуальной собственности и производство достаточного количества медицинского продукта для проведения клинических испытаний. Доклиническая разработка медицинского препарата – это сложный регламентируемый процесс. В статье рассматриваются разные виды доклинических исследований, включая их цели и прочие специфические параметры.

## Виды доклинических исследований

### Фармакодинамика (ФД)

#### Главная цель:

Целью фармакодинамики является определить, как организм реагирует на вмешательство (результативность). Такие исследования проводятся в реальных и (или) в лабораторных условиях.

#### Дополнительная цель:

Дополнительной целью фармакодинамики является определить, как

на вмешательство реагируют прочие части организма (т.е. те, которые не являются целевыми органами). Дополнительные фармакодинамические исследования могут не понадобиться, поскольку в публикациях может содержаться достаточно информации.

## **Безопасность :**

Цель – идентификация нежелательных эффектов, оказываемых на ключевые физиологические функции, в рамках диапазона терапевтической дозы и при использовании более высокой дозы. Обычно оценивается воздействие на функционирование дыхательной, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

При возникновении затруднений могут потребоваться дополнительные исследования. Оценка проводится по возможности *в лабораторных условиях* для сокращения объема испытаний с использованием животных.

## **Фармакокинетика (ФК)**

При проведении фармакокинетических исследований изучаются

- ADME: А (абсорбция), D (распределение), М (метаболизм), Е (экскреция).
- Токсикокинетика (исследует, какова степень вмешательства в организм и где или когда наблюдаются нежелательные эффекты)

## **Токсикология**

В ходе токсикологических исследований вещество исследуется на следующие виды токсичности:

- токсичность при однократной дозе,
- токсичность при многократных дозах,
- генотоксичность (ущерб, наносимый клетке и вызывающий генетические мутации),
- канцерогенность (может ли вещество вызвать раковое

заболевание?),

- токсичность, влияющая на развитие и репродуктивную функцию.

## **Однократная доза и исследования по разработке диапазона доз**

Такого рода исследования сначала проводятся на грызунах (мышах или крысах), затем на более крупных животных (например, на собаках).

Целью таких исследований является определение таких характеристик токсичности, как

- максимальная переносимая доза и максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (последняя на английском языке обозначается аббревиатурой NOAEL),
- идентифицируются один или несколько органов, наиболее подверженных токсичному воздействию,
- устанавливаются дозы для дальнейших токсикологических исследований или первых испытаний с участием людей.

Исследования проводятся с целью

- установить характеристики по токсичности при постоянном введении в течение определенного периода времени,
- определить, какие органы наиболее подвержены токсичному воздействию,
- насколько обратимы неблагоприятные эффекты,
- установить дозы для дальнейших токсикологических исследований или клинических испытаний.

Стандартная продолжительность:

- близкие к хроническим – 6, 9 и 12 месяцев, 7, 14 и 28 дней и 3 месяца;
- хронические – 6, 9 и 12 месяцев.

## **Исследования генотоксичности**

Направлены на обнаружение потенциального взаимодействия с ДНК или хромосомами, которое провоцирует генные мутации и (или) повреждения хромосом.

## **Исследования канцерогенности**

Исследования канцерогенности проводятся на

- мыши 2-летнего возраста или трансгенной мыши 26-недельного возраста
- биологическом образце 2-летней крысы.

## **Разработки и исследования репродуктивной токсикологии**

В ходе разработок и исследований репродуктивной токсикологии (на английском языке обозначаемых аббревиатурой DART) исследуются

- способность к воспроизведению потомства (как правило, на крысах),
- врожденные аномалии развития (соотношение между двумя вариантами одних и тех же медицинских препаратов, имеющих аналогичную биодоступность; как правило, на крысе и кролике),
- перинатальный и постнатальный период (обычно на крысах).

## **Установление первой дозы для использования людьми**

Установление первой дозы для приема людьми важно для защиты тех, кто участвует в первых испытаниях на людях (фаза 1).

Необходимо учитывать все актуальные данные доклинических исследований, однако максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL), является самым важным аспектом.

В ходе поисковых клинических испытаний с участием людей дозу можно установить, исходя из менее подробных или других

клинических данных. Критерии для определения начальной дозы определяются нормативными рекомендациями.<sup>2</sup>

## **Результаты доклинических исследований, в связи с которыми разработки по веществу могут прекращаться**

Доклинические исследования предназначены прежде всего для определения степени токсичности для целевого органа и, в зависимости от результата, либо отмены разработок по данному веществу, либо использования полученной информации для мониторинга возможной его токсичности для людей.

Разработки по веществу могут быть прекращены при получении следующих результатов доклинических исследований:

- установлена токсичность для целевого органа, например, в случае если вещество является токсичным для печени в случае с животными, могут понадобиться дальнейшие разработки, хотя прогностическая ценность исследований с использованием животных может быть невысокой;
- фармакокинетические характеристики определены как невысокие, например, в случаях, когда продукт не достигает мишени или накапливается, или вызывает токсичный эффект. Это также поясняет, для чего изначально проводятся исследования абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME)– с целью оптимизировать отбор наиболее подходящих продуктов-кандидатов.

## **Особенности доклинических**

# **разработок для биологических веществ**

Биологики (например, большие молекулы, ткани, клетки, белки) имеют более сложное строение по сравнению с малыми молекулами. И, хотя принципы остаются неизменными, план доклинических разработок для биологиков требует адаптирования для каждого конкретного случая.

При этом, однако, благодаря полученному опыту и новым нормативным практикам появляются и стандартные планы разработок биологиков, которые отличаются от ранее разработанных планов для малых молекул.

A2-2.01.2-V1.2