

Общие исследования на токсичность

Введение

При проведении исследований на токсичность изучаются характеристики безопасности вещества-кандидата. Кроме того, такие исследования позволяют получить важную информацию об абсорбции, распределении, метаболизме, экскреции и биодоступности этого вещества в организме. До момента введения первому добровольцу вещество-кандидат подвергается оценке с помощью множества доклинических исследований разного характера, после чего для получения регистрационного свидетельства на вещество проводится еще большее количество исследований. В статье рассматриваются разные виды токсикологических исследований, которые могут быть включены в программу доклинических исследований.



В ходе разработок и после получения регистрационных свидетельств данные исследований на токсичность и канцерогенность, полученные в ходе разработки

медицинских
препаратов,
считаются более
значимыми, чем
данные
клинических
исследований.

Типы токсикологических исследований

В рамках доклинических тестов предусмотрено проведение следующих видов исследований на токсичность:

- Системные токсикологические исследования
 - Исследования с однократными дозами
 - Исследования с многократными дозами
- Исследования репродуктивной токсичности
 - Исследования воздействия на оплодотворяющую способность самцов
 - Исследования воздействия на репродуктивную систему самок и развитие плода
- Местные токсикологические исследования
- Исследования гиперчувствительности
- Исследования генотоксичности
- Исследования канцерогенности

Ниже подробно рассматривается каждый из видов исследований на токсичность.

Системные исследования на токсичность

В ходе системных исследований на токсичность изучаются характеристики токсичности вещества-кандидата во всех тканях и органах животного. Системные токсикологические исследования могут проводиться с однократными или многократными дозами.

Исследования репродуктивной токсичности

Исследования репродуктивной токсичности направлены на изучение воздействия вещества-кандидата на способность к воспроизведению и нормальному развитию. Эти исследования необходимо проводить с учетом группы, которая подвергается воздействию вещества-кандидата, с соблюдением следующих соображений:

- Поскольку во время токсикологических исследований с многократными дозами осуществляется оценка по мужским репродуктивным органам, мужчины могут участвовать в ходе клинических испытаний 1 и 2 фазы до проведения исследований воздействия на оплодотворяющую способность, тем не менее эти исследования необходимо провести как можно раньше. В любом случае исследования воздействия на оплодотворяющую способность необходимо завершить до начала широкомасштабных или долгосрочных клинических испытаний (например, испытаний 3 фазы).
- Женщины, лишенные способности к деторождению (например, женщины после стерилизации или в постклимактерический период), могут участвовать в клинических испытаниях без предварительного проведения исследований репродуктивной токсичности, при условии, что соответствующие токсикологические исследования с многократными дозами (которые включают в себя оценку по женским репродуктивным органам) уже были проведены.
- В случае если женщины, способные к деторождению, попадают в группу потенциальных пользователей медицинского препарата, исследования репродуктивной токсичности необходимо провести как можно раньше.

Исследования переносимости при местном введении

При проведении исследований переносимости при местном введении изучается воздействие вещества-кандидата на кожу или глаза.

Такие исследования обычно являются частью общих исследований на токсичность. Для того чтобы доказать возможность ограниченного введения в организм человека не с терапевтической целью, например, однократной дозы для определения абсолютной биодоступности, обычно достаточно исследования переносимости с местным введением однократной дозы на одном виде подопытных животных.

Исследования генотоксичности

Исследования генотоксичности направлены на изучение воздействия вещества-кандидата на хромосомы и гены и в целом необходимы для обеспечения безопасности человека. Оценка генной мутации рассматривается как достаточная для разрешения всех клинических испытаний с однократными дозами. Для начала клинических испытаний с многократными дозами необходима еще дополнительная оценка ущерба, причиненного хромосомам млекопитающих, и до начала клинических испытаний фазы 2 требуется провести целый ряд тестов на генотоксичность. При получении положительных результатов испытаний на генотоксичность могут понадобиться дополнительные испытания.

Исследования канцерогенности

Исследования на канцерогенность позволяют оценить воздействие вещества-кандидата на возникновение рака. Исследования на канцерогенность обычно проводятся в поддержку заявки на выход на рынок нового медицинского препарата. Однако при наличии значительного повода для возникновения опасений исследования на канцерогенность могут проводиться с целью обеспечить максимальную безопасность в ходе клинических испытаний. В таком случае может состояться долгосрочное клиническое испытание с часто проводимым мониторингом. В целом, с медицинскими препаратами, предназначенными для лечения серьезных заболеваний у взрослых или педиатрических пациентов, испытания на канцерогенность могут проводиться после утверждения препарата, исходя из соображений, что польза от

его предоставления пациентам как можно скорее перевешивает вероятные риски. Тем не менее такие исследования необходимо провести как можно раньше.

Приложения

- Презентация: Доклинические исследования

Size: 440,406 bytes, Format: .pptx

Презентация доклинического исследования лекарственных препаратов. В этой презентации описываются цели доклинического исследования, сопутствующие виды деятельности (в том числе производство необходимого активного вещества), виды доклинических исследований, особенности моделей заболеваний на животных, сроки, продолжительность и результаты доклинических исследований, которые могут стать причиной прекращения разработки исследуемого вещества.

A2-2.02.4-v1.3