



Основные принципы фармакологии

Введение (1)



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- 1. Фармакодинамика — это изучение действия медицинского препарата на организм;**
ученые задают такие вопросы, как:
 - Какое влияние оказывает медицинский препарат на организм?
 - Какие рецепторы активирует медицинский препарат?
 - Какое еще действие оказывает медицинский препарат?

Введение (2)



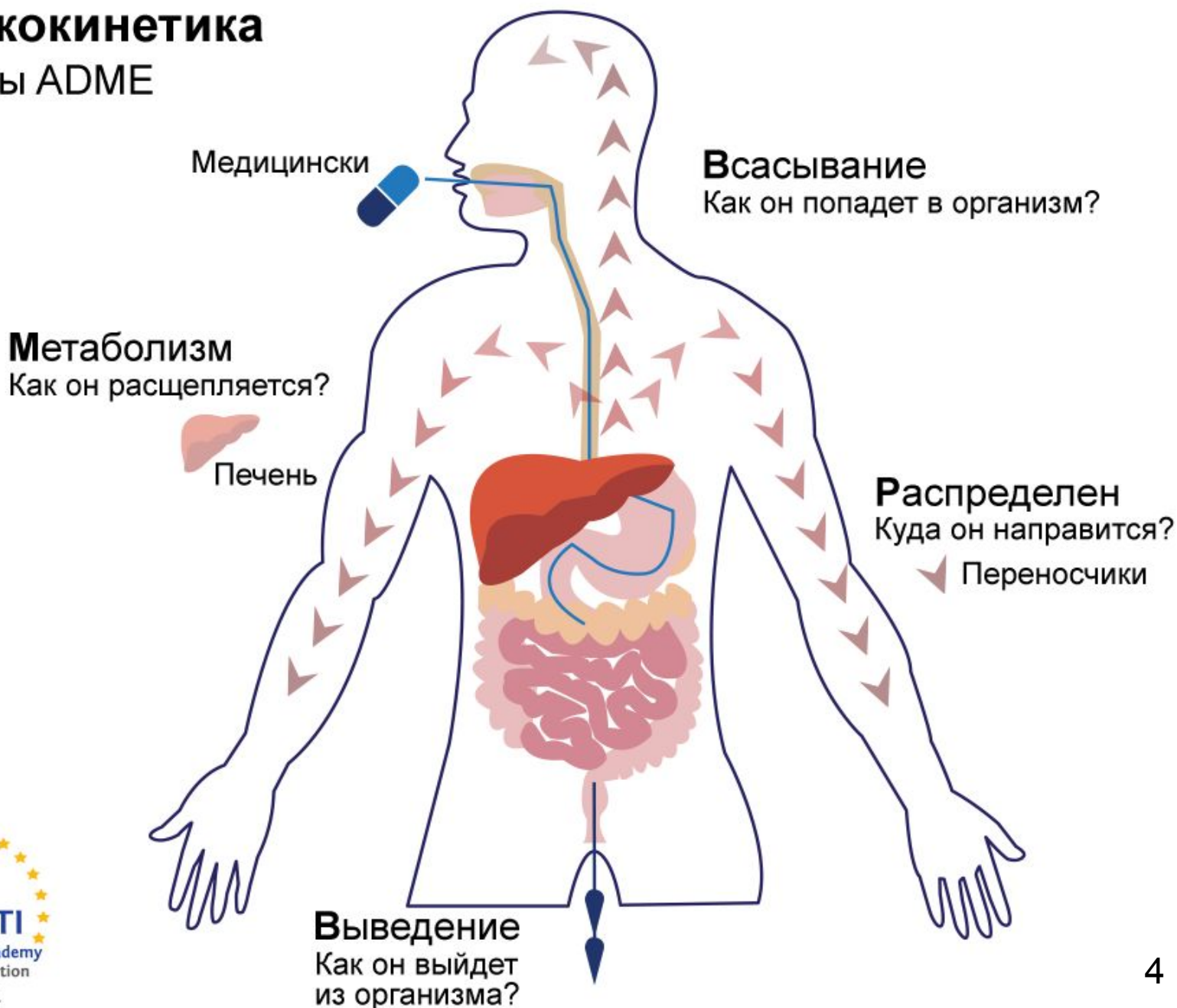
Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

2. Фармакокинетика — это изучение действия организма на медицинский препарат;
ученые задают такие вопросы, как:

- Как медицинский препарат попадает в организм?
- Как он распределяется?
- Какое влияние оказывает организм на медицинский препарат?
- Как организм избавляется от медицинского препарата?

Фармакокинетика

Принципы ADME



Принципы токсикокинетики



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Представляет собой сбор фармакокинетических данных для животных.
- Описывает систематическое воздействие на организм животных, а также влияние дозировки и длительности токсикологического исследования.
- Основное внимание уделяется интерпретации токсикологических исследований.
- Как правило, не существует жестких детальных требований к токсикокинетическим процедурам.
- Необходимость сбора токсикокинетических данных определяется при помощи гибкого пошагового подхода.

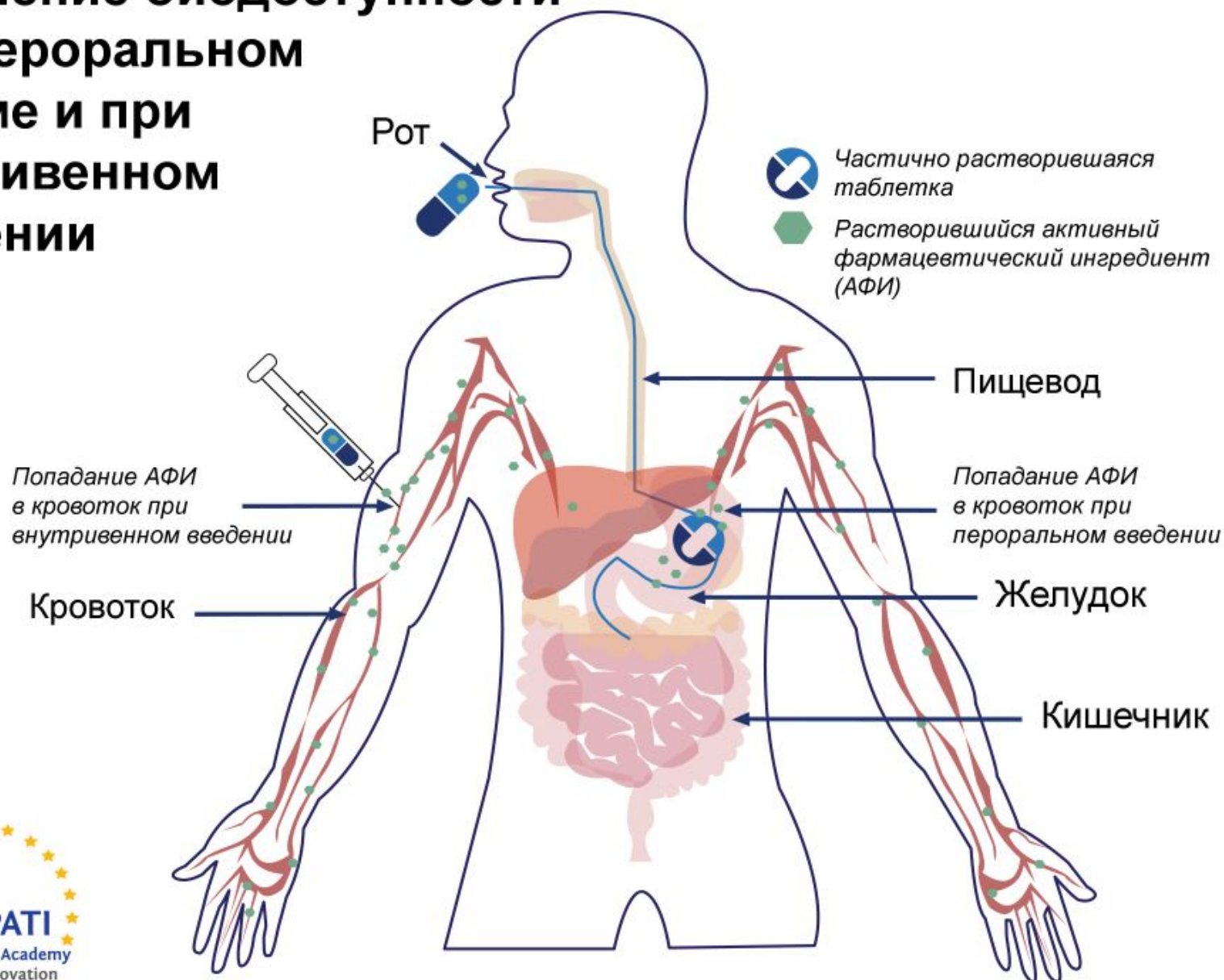
Всасывание (1)



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Разработка активных веществ требует понимания процессов контроля всасывания.
- Всасыванием называют процесс поступления медицинских препаратов в кровоток. Выделяют несколько способов введения препарата.
- Изображение на следующем слайде демонстрирует различия перорального и внутривенного введения с точки зрения биодоступности препарата, т.е. количества времени, необходимого после введения, чтобы активный фармацевтический ингредиент стал биологически доступным

Сравнение биодоступности при пероральном приеме и при внутривенном введении



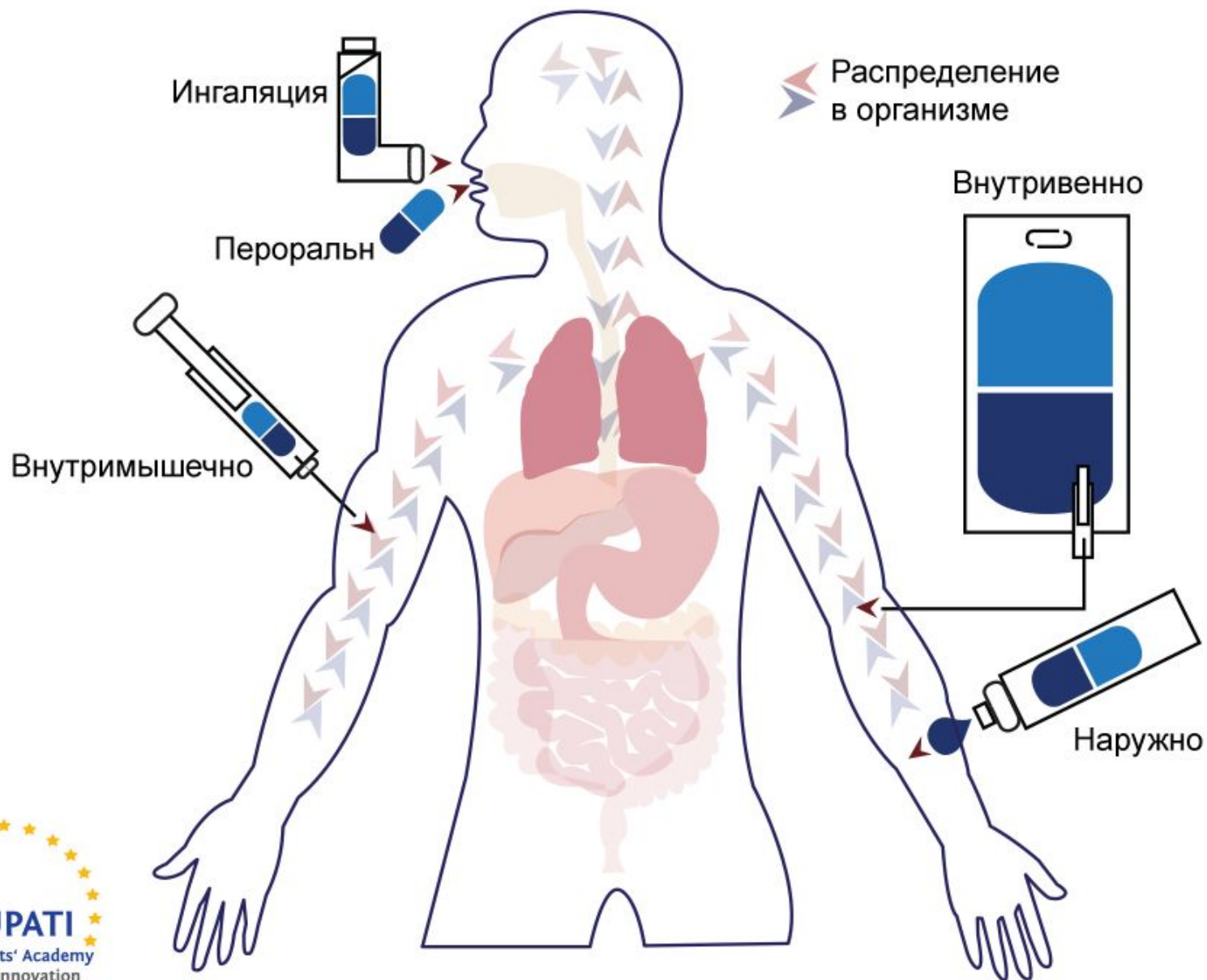
Распределение (1)



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Препараты попадают в организм различными способами, после чего происходит их всасывание по мере продвижения препарата от места введения до попадания в циркуляцию.
- Распределением называют процесс распространения препарата в организме. Степень распределения препарата зависит от его физических и химических свойств.

Введение медицинского препарата



Распределение (2)



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Наиболее распространенные способы введения медицинских препаратов:
 - пероральный (проглатывание таблетки);
 - внутримышечный (инъекция в мышцу, например руки);
 - подкожно (инъекция сразу под кожу);
 - внутривенно (введение лекарства в вену);
 - или трансдермально (при помощи пластыря).
- Препарат должен достигнуть мишени.

Метаболизм (1)

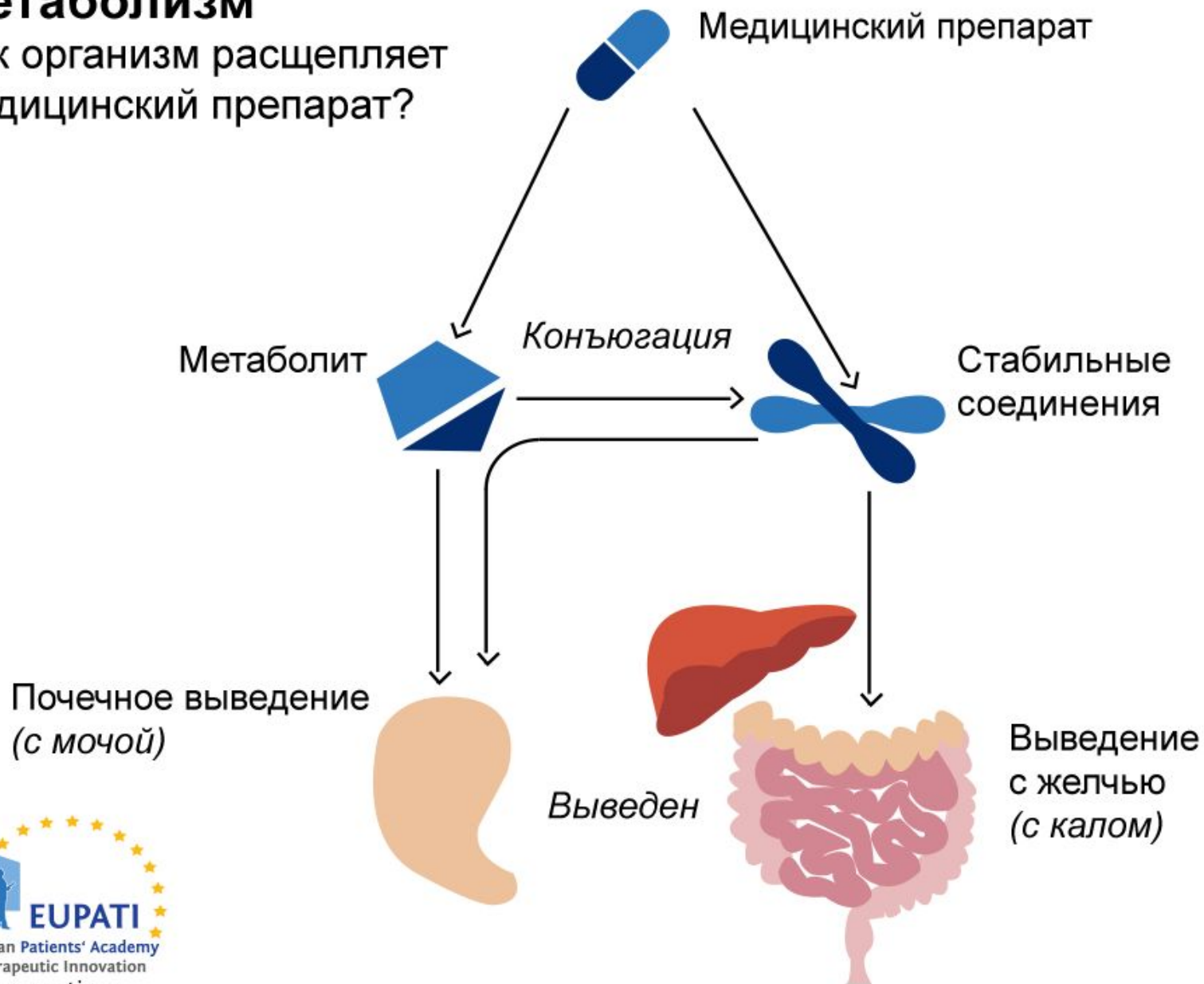


Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Большинство медицинских препаратов химически активны и в организме подвергаются метаболизму.
- Это имеет целый ряд последствий, таких как:
 - потеря активности;
 - повышение активности;
 - уменьшение токсичности;
 - увеличение токсичности.

Метаболизм

Как организм расщепляет медицинский препарат?



Выведение



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

Медицинские препараты и метаболиты выводятся из организма различными путями. К ним относятся (по мере убывания важности):

- ренальный (почки);
- испражнение
- выдыхаемый воздух (легкие);
- через пот (кожу).

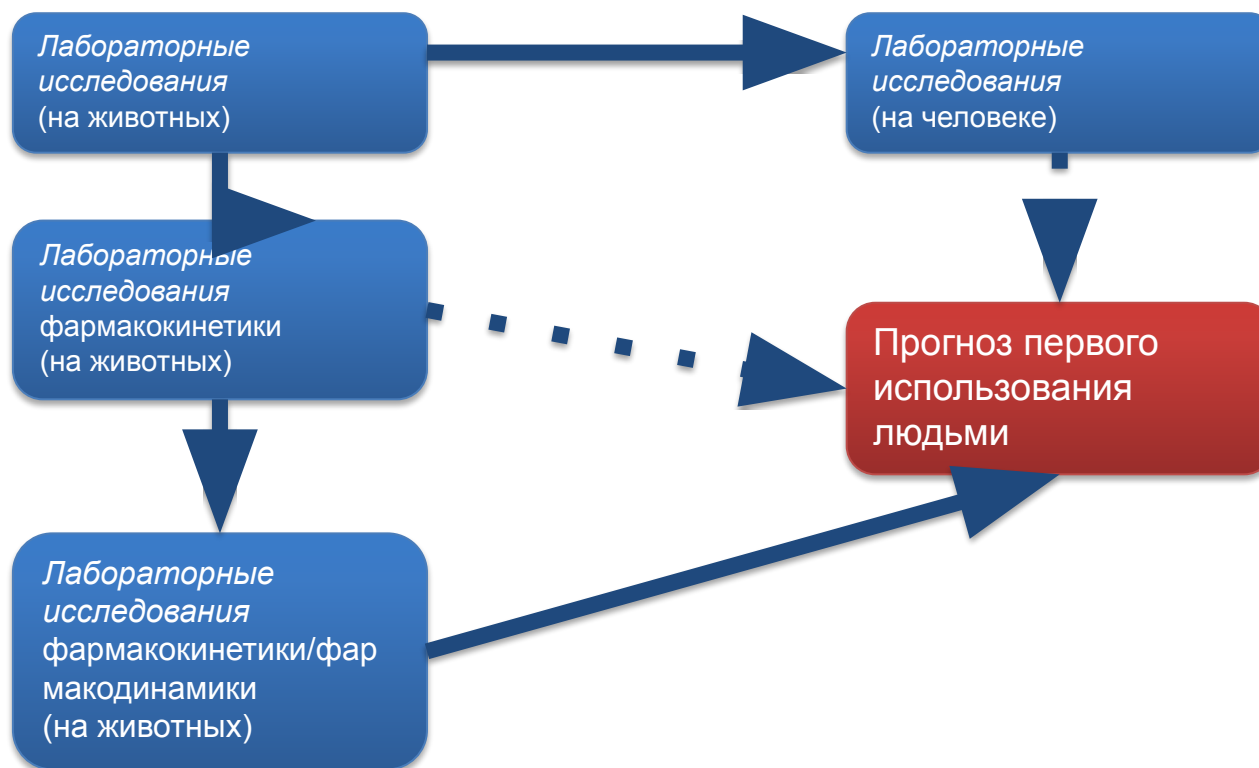
К второстепенным путям выведения относятся:

- слюна;
- грудное молоко.

Фаза доклинических исследований



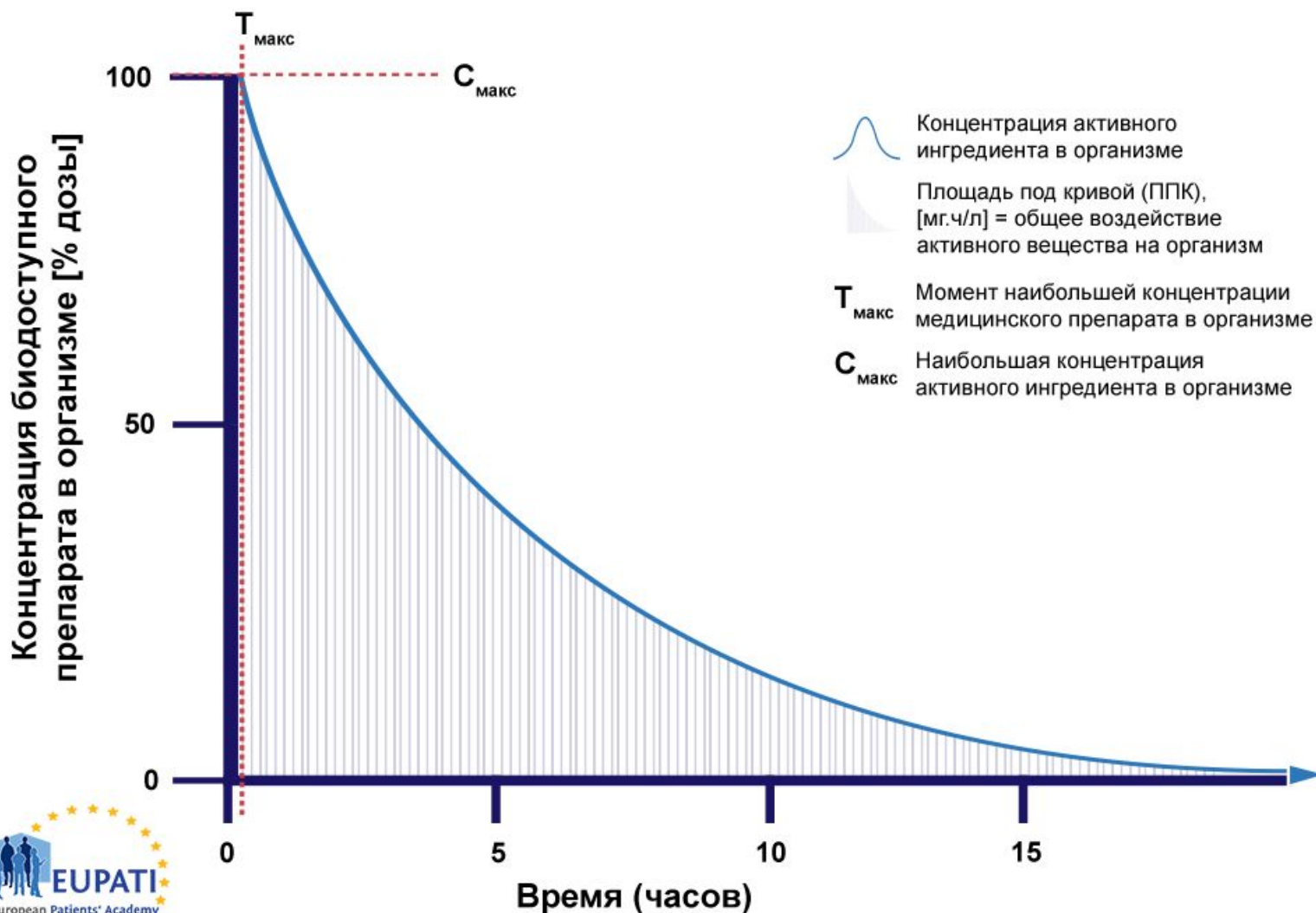
Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций



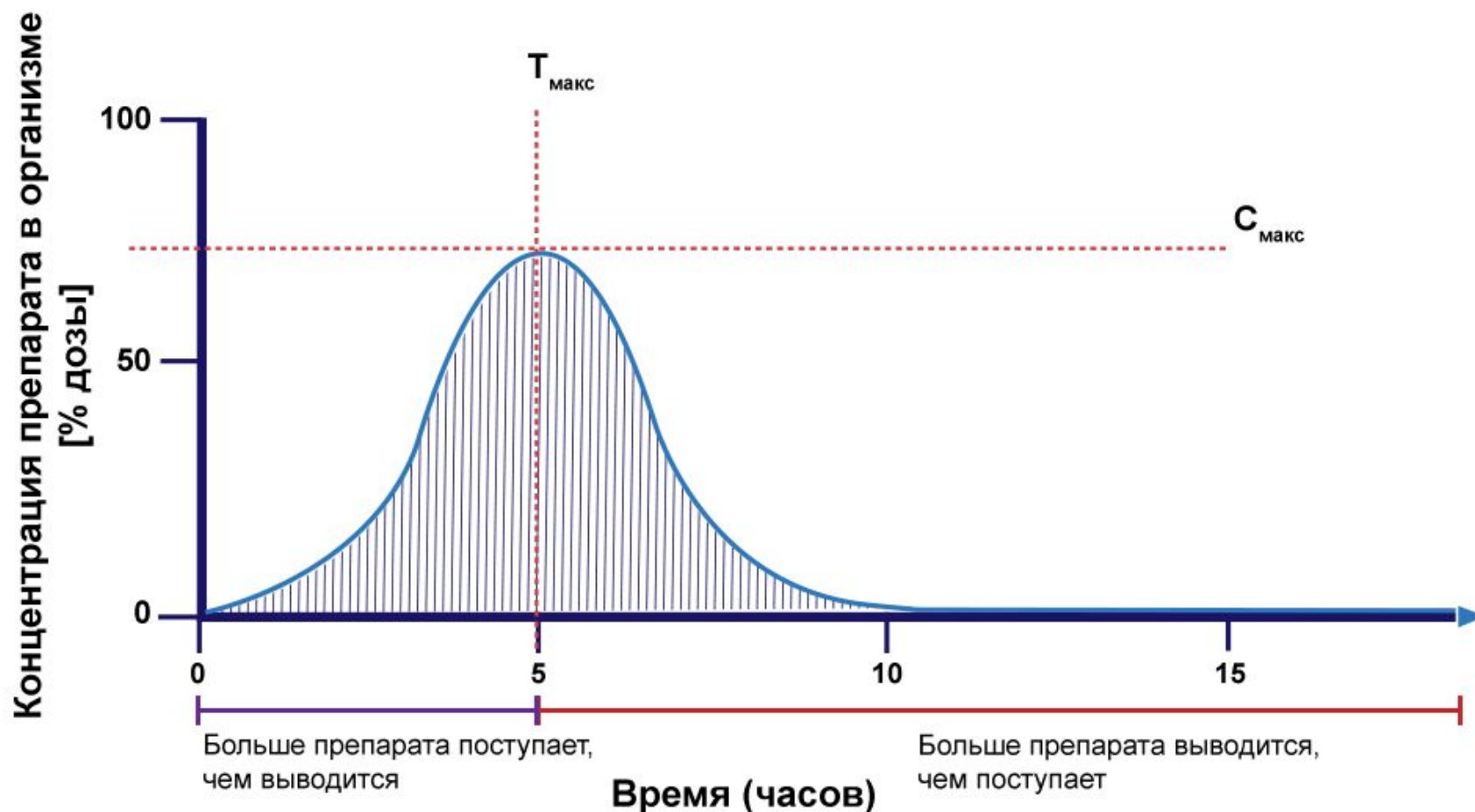
На диаграмме показаны цели доклинической фазы разработки медицинского препарата.

Оценка фармакокинетики

Биодоступность при внутривенном введении



Биодоступность при



Концентрация активного ингредиента в организме



Площадь под кривой (ГПК), [мг.ч/л] = общее воздействие активного вещества на организм

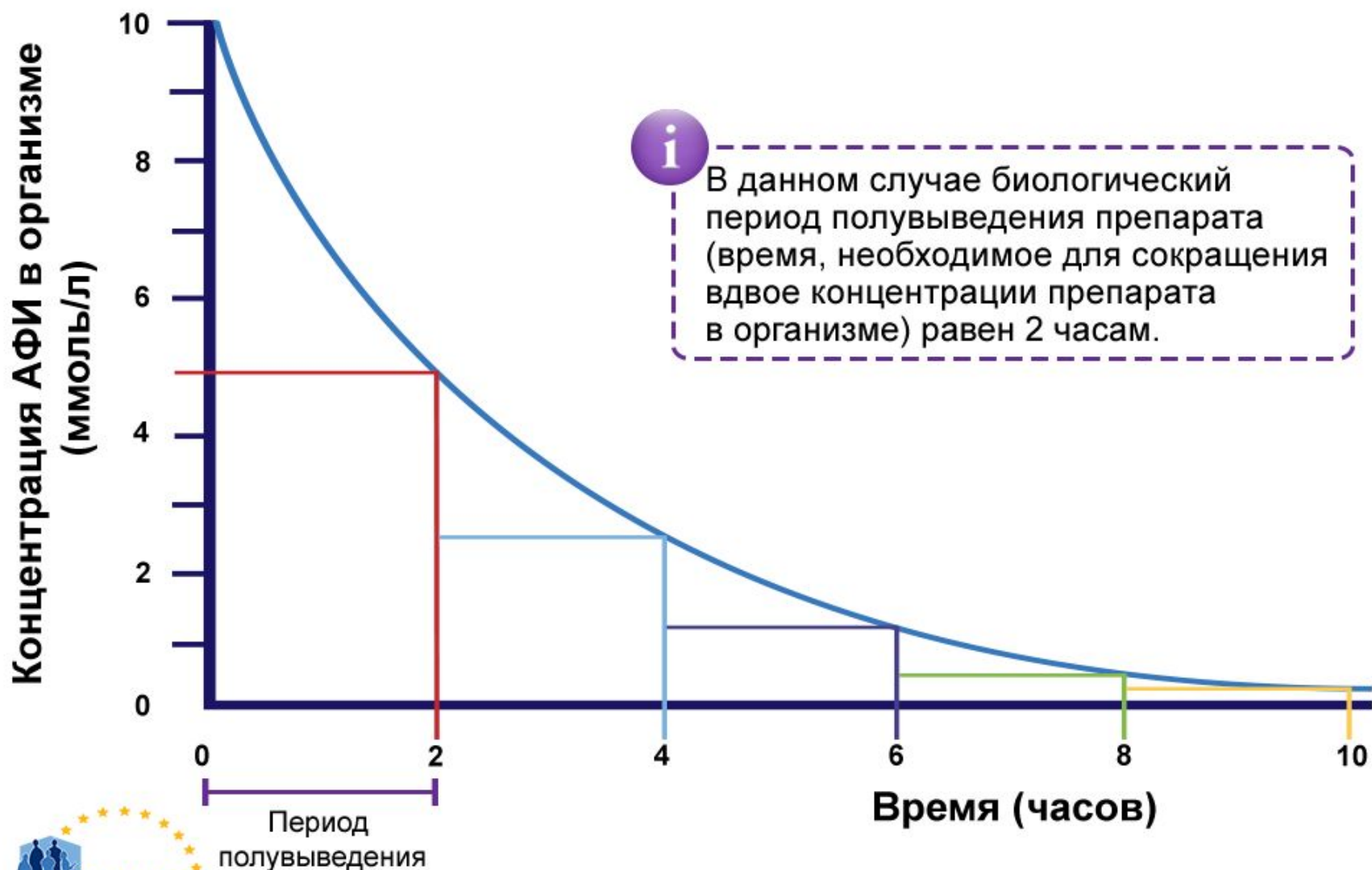
$T_{\text{макс}}$

Момент наибольшей концентрации медицинского препарата в организме

$C_{\text{макс}}$

Наибольшая концентрация активного ингредиента в организме

Биологический период полувыведения



В данном случае биологический период полувыведения препарата (время, необходимое для сокращения вдвое концентрации препарата в организме) равен 2 часам.

Медицинские препараты и ADME



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Рабочий вариант вещества — это еще не медицинский препарат.
- Как правило, он представляет собой наиболее сильнодействующий агент из разработанных альтернатив.
- Для того чтобы рабочий вариант вещества стал эффективным препаратом, его фармакологический профиль (включающий факторы ADME), токсикологический профиль, эффективность и безопасность должны соответствовать определенным критериям.

Начальная доза для клинических разработок (1)

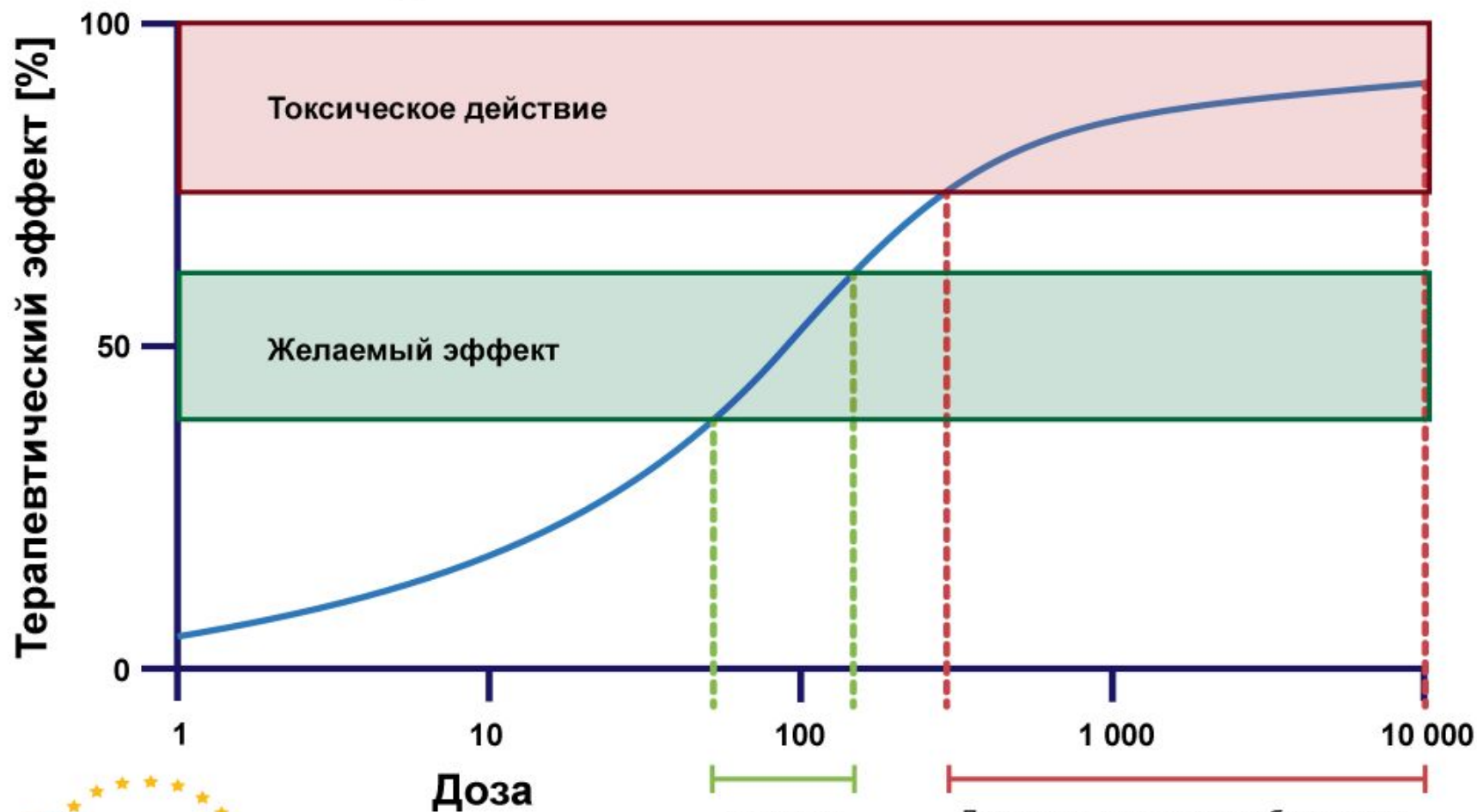


Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Определение безопасной начальной дозы для «первых исследований на людях» должно основываться на данных, полученных в рамках фармакологических и токсикологических исследований на различных видах животных, проведенных до начала испытаний с участием людей.
- При помощи токсикологических данных следует прежде всего определить начальную дозу, которая будет иметь желаемый эффект, не оказав при этом отрицательного (токсического) действия.
- На базе фармакологических данных необходимо изучить механизм действия, соотношение концентрации и оказываемого эффекта и другие аспекты фармакокинетического и фармакодинамического профилей.

Определение оптимальной дозы

Пример изменения наблюдаемого терапевтического эффекта в зависимости от дозы



Диапазон, в котором наблюдается желаемый эффект

Диапазон, в котором наблюдается токсическое действие. (Несмотря на значительный терапевтический эффект, наблюдается и токсическое действие).

Дополнительная литература:



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks in First-in-Human Clinical Trials with investigational Medicinal Products
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
- Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002941.pdf
- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf
- The Non-Clinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarisation (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2005-10-20/pdf/05-20959.pdf>

Дополнительная литература:



Европейская академия пациентов
в поддержку терапевтических инноваций

- Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002831.pdf
- Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicology studies
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002770.pdf
- Position paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single micro dose
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf
- Pharmacodynamics and Pharmacokinetics made ridiculously simple. Ezra Levy: <http://www.bibliopedant.com/zWTroRYXFlinuD4DaLB7>
- Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM078932.pdf>