

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Кафедра фармакологии и биоинформатики



ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармацевтический факультет

Лекарственная токсикология и доклинические испытания



Лекарственная токсикология – наука, изучающая механизмы действия на организм человека лекарственных препаратов в токсических и субтоксических дозах и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений.

Доклинические исследования необходимы для получения научными методами оценок и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств

Результаты доклинических исследований лекарственных представляются с целью регистрации или проведения клинических исследований лекарственного препарата в РФ.

Программа доклинических ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ



Комплекс исследований, который включает изучение общетоксических и спецификотоксических свойств.

Раздел общетоксических свойств

острая токсичность (установить дозы веществ - максимально переносимые, летальные и расчет ЛД50 и ТИ).

кумуляция (проводится любым доступным методом, предпочтение – метод Лима)

хроническая токсичность (основывается на данных острой токсичности и кумуляции).

Программа доклинических ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ



Общие виды токсичности:

Общетоксические свойства

Генотоксичность

Канцерогенность

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Специфические виды токсичности:

Местная переносимость

Иммунотоксичность

Эндокринологическая токсичность

Токсичность неполовозрелых животных

Туморогенность и др.



Острая токсичность

токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или ЛП, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток.

Целью изучения является определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели животных с анализом клинической картины интоксикации.



Острая токсичность

Параметры острой токсичности ЛС вычисляются с помощью любых статистических методов (предпочтение отдается методам, позволяющими провести сравнительную оценку исследованных параметров для двух или более фармакологических веществ. Использованный метод расчета среднелетальных доз указывается в отчете (метод Литчфилда и Уилкоксона).

В исследованиях с использованием крупных животных достаточно описания токсических эффектов без достижения летальности.



Острая токсичность

Используют **2 вида животных** (исследования на самцах и самках проводят отдельно. В группе - 5 особей грызунов, при использовании собак или кроликов - 3 особей).

Используется **путь**, при котором была показана специфическая фармакологическая активность вещества, и путь, который предполагается для клинического применения.

Фармакологические вещества, предназначенные для системного введения, вводят перорально и парентерально (внутрибрюшинно, если не растворимы в воде, внутривенно и подкожно, если растворимы).



Острая токсичность

- ✓ Наблюдения за животными составляют 14 дней.
- ✓ Фиксируют:
 - ✓ общее состояние животных,
 - ✓ их поведение,
 - ✓ двигательную активность,
 - ✓ судороги,
 - ✓ координацию движений,
 - ✓ тонус скелетных мышц,
 - ✓ реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители,
 - ✓ частоту дыхания,
 - ✓ ритм сердечных сокращений,
 - ✓ состояние шерстного и кожного покрова,
 - ✓ окраску слизистых оболочек,
 - ✓ размер зрачка,
 - ✓ положение хвоста,
 - ✓ количество фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи,
 - ✓ потребление корма и воды,
 - ✓ изменение массы тела
- ✓ исследуют некоторые гематологические показатели (морфологические, биохимические, свертываемость крови).
- ✓ Регистрируют сроки развития интоксикации и гибели животных.
- ✓ Проводят макроскопическое исследование внутренних органов погибших животных и микроскопическое исследование (степень кровенаполнения органов, наличие кровоизлияний, изъязвлений слизистых оболочек и др.).



Исследования генотоксичности

In vitro и *in vivo* испытания, направлены на обнаружение соединений, индуцирующих повреждение генетического материала

Позволяют выявить вред в отношении повреждения ДНК и ее репарации

Генотоксичные вещества могут приводить к канцерогенезу и наследственным нарушениям, если поражается ДНК генеративных линий

Классификация

- исследования мутагенности
- исследования кластогенности
- исследования анеуплоидии

Онтогенетическая и репродуктивная токсичность



Цель : обнаружение любого влияния одного или более действующих веществ на репродукцию млекопитающих

Существует шесть стадий развития по ICH от А до F

Виды исследований:

- фертильность и раннее эмбриональное развитие перед имплантацией: стадии А и В
- изучение влияния на пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию: стадии С-F
- изучение влияния на эмбрио-фетальное развитие: стадии С и D

Исследование местной переносимости



Неудачный синоним – местнораздражающее действие

Разновидность исследования специфической токсичности

Лекарственные препараты, принимаемые внутрь, не подлежат изучению в испытании на местную переносимость

Конечные точки местной переносимости целесообразно изучать в рамках исследований общетоксических свойств



Иммунотоксичность

Основные проявления иммунотоксичности

Иммунодепрессия - снижение резистентности к инфекционным и опухолевым заболеваниям

Иммуноактивация - аутоиммунные заболевания или гиперчувствительность

Предварительный анализ потенциального нежелательного влияния на иммунную систему проводится в рамках исследований общетоксических свойств

В случае выявления сигнала в исследованиях общетоксических свойств проводятся прицельные испытания на иммунотоксичности



Фотобезопасность

Классификация фотосенсибилизирующих эффектов

Фототоксичность (фотораздражение)- острая вызванная светом реакция на фотореактивное химическое соединение

Фотоаллергенность- иммунологически опосредованная реакция на химическое соединение, вызванное образованием фотопродуктов после фотохимической реакции

Целесообразность и сроки проведения испытания на фотобезопасность определяются :

фотохимическими свойствами молекулы; сведениями о фототоксическом потенциале; распределением в тканях; клиническими или доклиническими проявлениями



Кумуляция

учитывают индекс кумуляции фармакологического вещества, т. е. отношение ЛД50 при однократном введении к ЛД50 при кратном введении. Используют методы, основанные на учете гибели животных при повторном введении фармакологического вещества.

Предпочтение отдают оценке кумуляции методом Lim R.K. (1961), позволяющим оценить не только кумулятивные свойства, но и привыкание.



Хроническая токсичность

Целью является характеристика повреждающего действия фармакологического вещества при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также исследование возможности обратимости вызываемых повреждений.

Продолжительность введения фармакологического вещества зависит от предполагаемой длительности его применения в клинике, планируемой фазы КИ и видовой принадлежности лабораторных животных



Хроническая токсичность

На двух видах животных

1 вид – обязателен, на котором выявлен фармакологический эффект.

Воспроизведенный препарат- испытания можно проводить на 1 виде животных, но с параллельным испытанием фирменного аналога.

Для сложных веществ из нескольких ингредиентов, исследуется сама композиция и все ее составные части.



Хроническая токсичность

Длительность - с учетом курса его клинического использования, испытываемые дозы - не менее 2-3 (чаще три).

Частота введения веществ в неделю-7 раз.

Наблюдения за животными ежедневные

Взвешивание животных 1 раз в неделю.

Отмечают потребление корма и воды.

Фиксируют состояние шерстного покрова и слизистых оболочек, поведение.



Хроническая токсичность

Функциональное состояние сердечно-сосудистой, нервной, выделительной и пищеварительной систем, изучают морфологические и биохимические показатели крови.

Погибших животных обследуют макро- и микроскопически

Методы исследований- выбираются на усмотрение исследователей и программы мероприятий

Исключать спонтанную заболеваемость, временные осложнения в питании, содержании и пр.

Раздел общетоксических исследований



Представлять данные:

По широте терапевтического и токсического действия.

Характеру и обратимости выявленной патологии.

По возможности составить доклинический прогноз побочных реакций.

Раздел общетоксических исследований



Соотношение терапевтической ценности препарата и нежелательных эффектов т.е. польза/риск в отчете необходимо осветить следующие вопросы:

- ✓ какие органы или системы наиболее чувствительны к препарату (органы – мишени или системы-мишени);
- ✓ какова дозовая зависимость выявленных патологических эффектов;
- ✓ насколько обратимы выявленные изменения;
- ✓ каково соотношение «польза/риск» для данного вещества

Доклинические ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ



Таким образом, доклинические исследования необходимы для получения научными методами оценок и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств .

Результаты доклинических исследований лекарственных средств необходимо представить с целью регистрации или проведения клинических исследований лекарственного препарата в РФ.



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!