

## Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики с фармацевтической разработкой

Карлина Марина Валерьевна  
Руководитель отдела технологии,  
кинетики и анализа лекарственных средств  
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

# Этапы создания новых препаратов

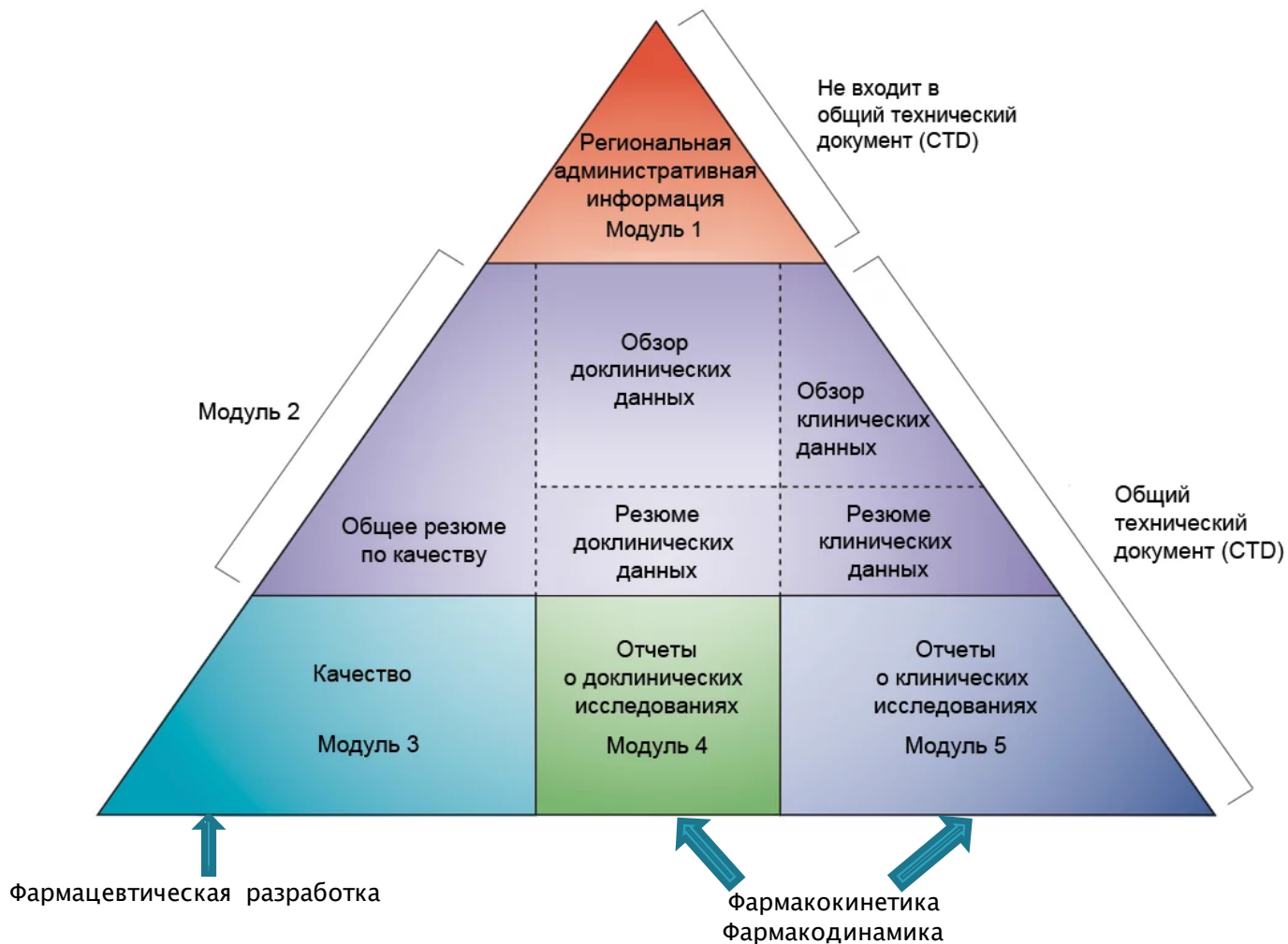


# Создание лекарственного препарата

---

- ▶ Дорогостоящий трудоемкий процесс, с момента создания молекулы до момента начала продажи лекарства проходит от 5 до 20 лет
- ▶ Результат не всегда успешен, большинство разрабатываемых соединений (около 98 %) так и не выходят на рынок
- ▶ В создании препарата участвуют специалисты из разных областей (химики, технологи, фармакологи, токсикологи и т.д.)

# Регистрационное досье на лекарственный препарат в формате ОТД



# Регистрационное досье в формате CTD Модуль 3 «Качество»

## 3.2.P. Лекарственный препарат

3.2.P.1. Описание и состав  
препарата.

### 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка.

3.2.P.3. Производство.

3.2.P.4. Контроль вспомогательных  
веществ.

3.2.P.5. Контроль препарата.

3.2.P.6. Стандартные образцы и  
вещества.

3.2.P.7. Система упаковка/укупорка.

3.2.P.8. Стабильность.

## **3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:**

3.2.P.2.1. Компоненты лекарственного  
препарата:

3.2.P.2.1.1. Лекарственное вещество

3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества

3.2.P.2.2. **Лекарственный препарат:**

3.2.P.2.2.1. Разработка состава

3.2.P.2.2.2. Избытки

3.2.P.2.2.3. Физико-химические и  
биологические свойства

3.2.P.2.3. Разработка производственного  
процесса

3.2.P.2.4. Система контейнер /  
укупорочное средство

3.2.P.2.5. Микробиологические свойства

3.2.P.2.6. Совместимость

Создание препарата высокого качества

# Фармацевтическая разработка – основа создания эффективного и безопасного препарата

---

**Фармацевтическая разработка** - комплексные экспериментальные исследования, направленные на научное обоснование состава лекарственного препарата в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля в целях обеспечения необходимых функциональных характеристик, а также выбора упаковочных материалов.

## Цели фармацевтической разработки:

- Создание качественного препарата
- Организация качественного производственного процесса
- Выпуск препарата с заданными функциональными характеристиками

Качество препарата должно быть заложено на этапе разработки

**Отсутствие стандартов**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
РАЗРАБОТКА**

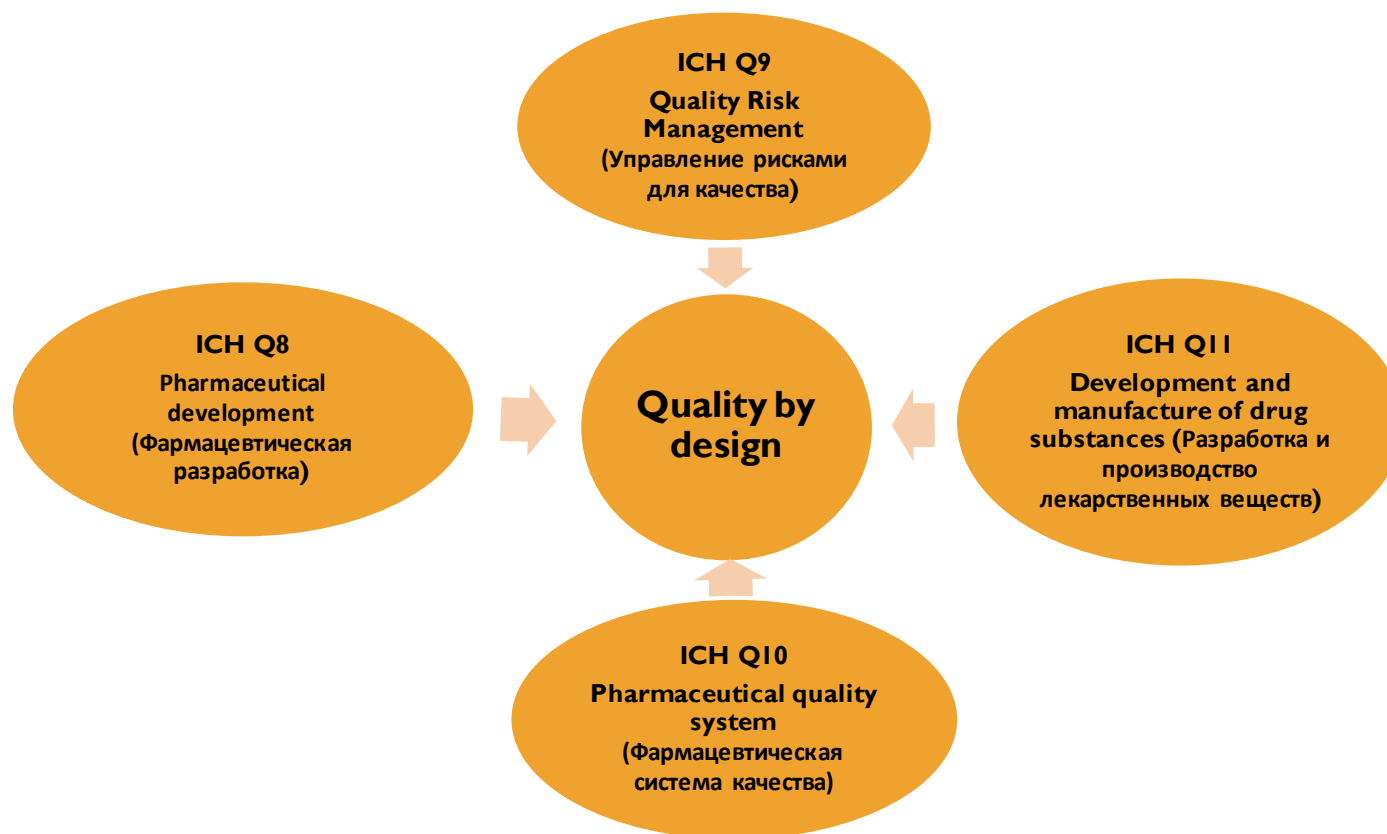
**СИСТЕМА GxP**  
НА ЭТАПАХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (ЛС)



# Современный подход к фармацевтической разработке

Quality-by-Design (QbD) – это системный подход к разработке лекарственных препаратов, который основывается на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества

Внедрение показателей качества уже на ранних этапах создания препарата





# Современный подход к фармацевтической разработке

---

- ▶ Определение свойств субстанции и вспомогательных веществ, которые могут оказать влияние на критические свойства ГЛФ
- ▶ Оценка рисков, изучение влияния изменчивости свойств сырья и параметров технологического процесса на критические свойства ГЛС (многофакторное математическое моделирование);
- ▶ Формирование стратегии контроля исходя из результатов комплексной оценки рисков и проведенных экспериментов;
- ▶ Валидация технологического процесса на протяжении всего жизненного цикла.

На этапе фармацевтической разработки доклинические исследования не являются обязательными

# Регистрационное досье в формате CTD Модуль 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»

---

## **4.2.1. Фармакология**

- 4.2.1.1. Первичная фармакодинамика
- 4.2.1.2. Вторичная фармакодинамика
- 4.2.1.3. Фармакология безопасности
- 4.2.1.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

## **4.2.2. Фармакокинетика**

- 4.2.2.1. Аналитические методы и отчет относительно их валидации
- 4.2.2.2. Всасывание
- 4.2.2.3. Распределение
- 4.2.2.4. Метаболизм
- 4.2.2.5. Выведение
- 4.2.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
- 4.2.2.7. Другие фармакокинетические исследования

## **4.2.3. Токсикология**

- 4.2.3.1. Токсичность при введении однократной дозы
- 4.2.3.2. Токсичность при введении повторных доз (токсикокинетика)
- 4.2.3.3. Генотоксичность
- 4.2.3.4. Канцерогенность
- 4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
- 4.2.3.6. Местная переносность
- 4.2.3.7. Другие исследования токсичности

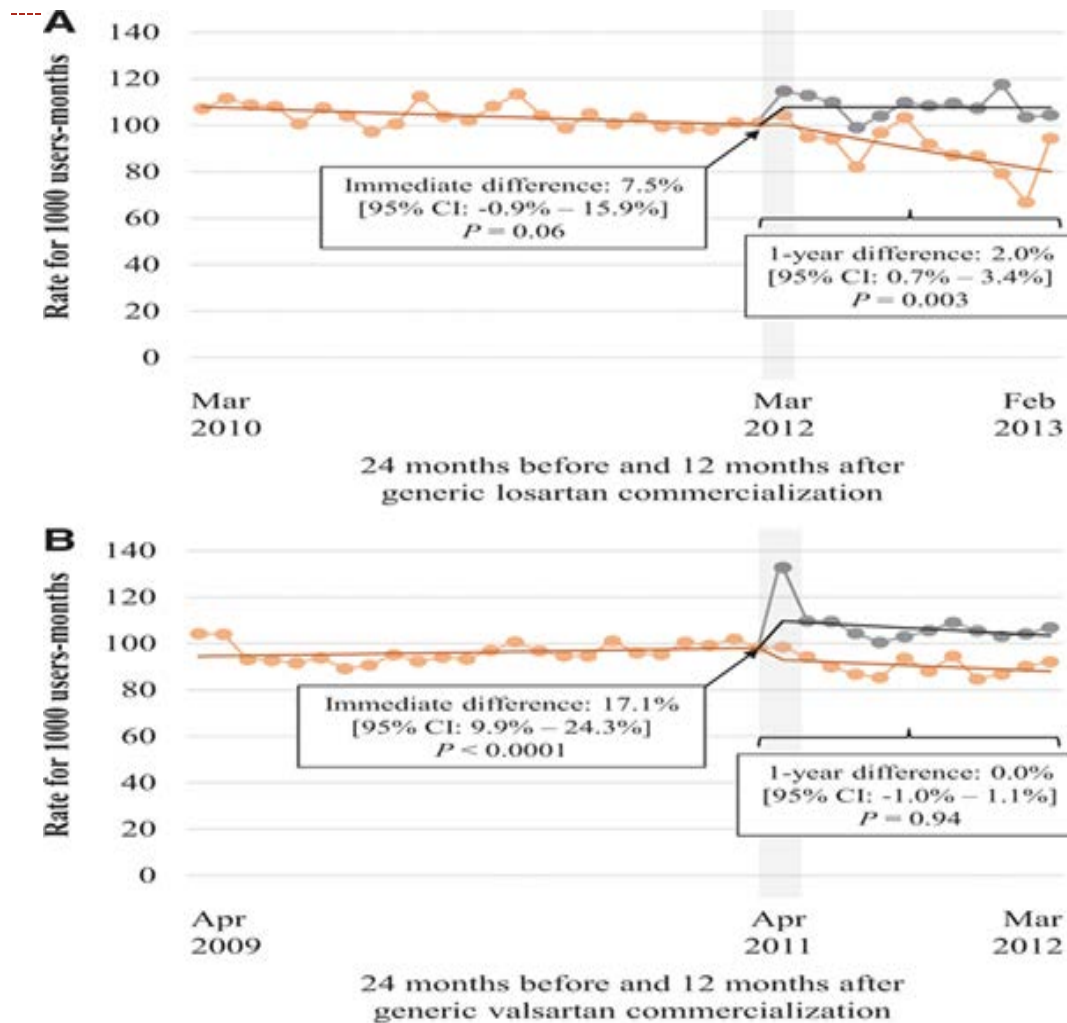
Доказательство эффективности и безопасности лекарственного препарата

# Жизненный цикл лекарственного препарата



Создание лекарственного препарата – сложный динамичный процесс, на этапе доклинических и клинических испытаний есть вероятность, что потребуется возврат к фармацевтической разработке

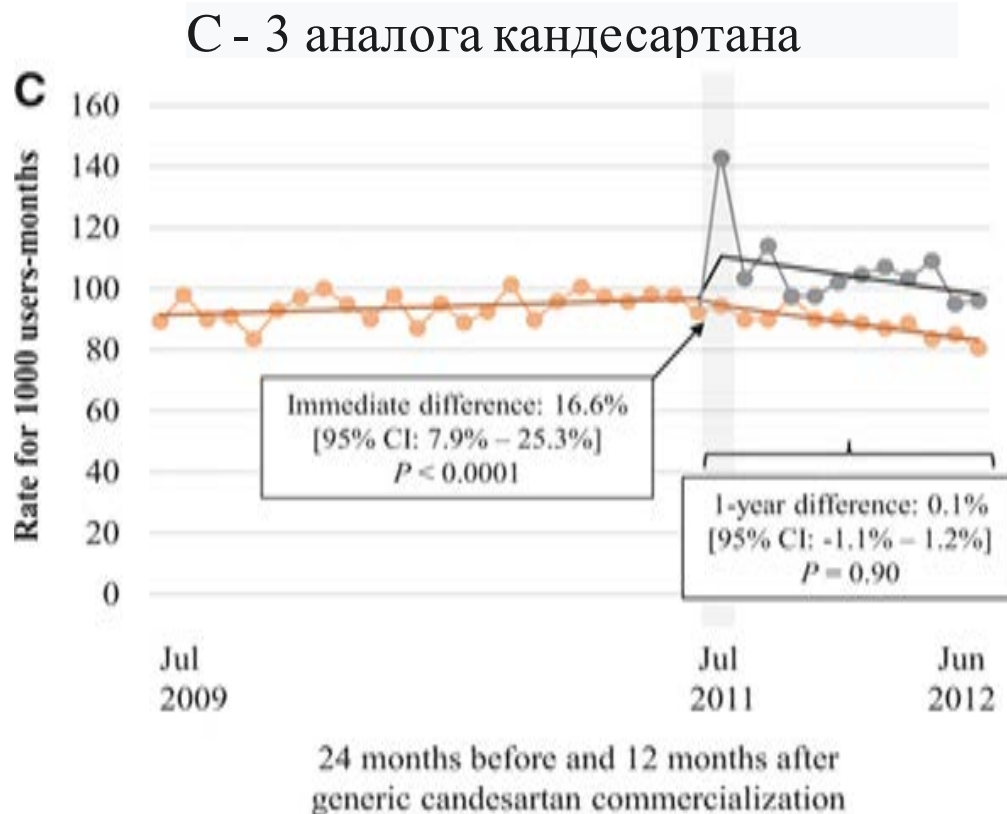
# Пример: Нежелательные явления при приеме генериков



Анализ  
нежелательных  
явлений за 24 месяца  
до и через 12 месяцев  
после перехода с  
оригинальных  
препаратов на  
генерики: (А – 8  
аналогов лозартана),  
(В - 5 аналогов  
валсартана).

- оригинальный препарат
- генерический препарат

# Пример: Нежелательные явления при приеме генериков



У пациентов, использующих генерические антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип), было больше госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи.

*Jacinthe Leclerc*  
*Impact of the Commercialization of Three Generic Angiotensin II Receptor Blockers on Adverse Events in Quebec, Canada*  
*A Population-Based Time Series Analysis*  
*Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10*

Требуется доработка составов лекарственных препаратов

# Пример: Влияние вспомогательных веществ на антибактериальную активность цетилпиридиния хлорида

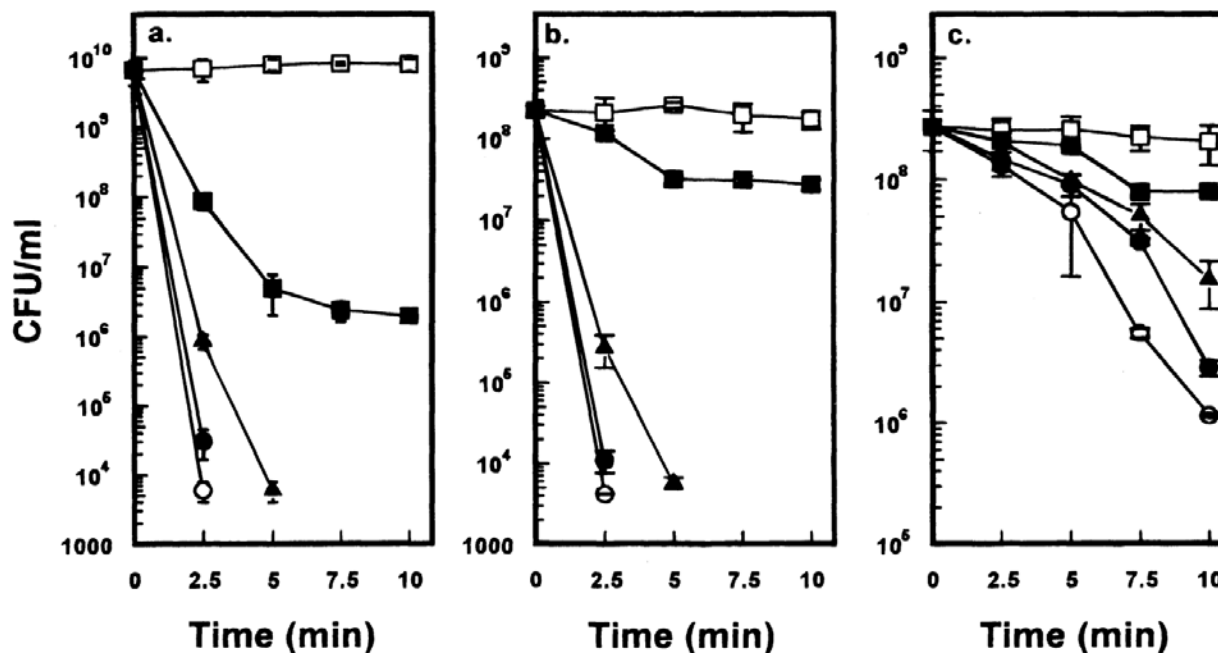


Fig. 3. Killing curve at 20–22°C of a. *S. aureus*, b. *Str. pyogenes* and c. *C. albicans* suspensions over 10 min contact with 10 ml aqueous solutions containing ○ CPC 250 µg/ml; ● CPC 250 µg/ml plus 0.94 g sorbitol (94% lozenge weight); ■ CPC 250 µg/ml plus 10 mg magnesium stearate (1% lozenge weight); ▲ CPC 250 µg/ml plus 50 mg talc (5% lozenge weight). □ Aqueous controls with no added CPC.

Richard, R. M. Excipients interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges / R. Richard, J. Z. Xing, K. M. Mackay // *Pharm. Res.* – 1996 Aug. – Vol. 13, N 8. – P. 1258-1264.

Требуется исключение или ограничение количества вводимого в лекарственную форму магния стеарата

# Пример: Влияние вспомогательных веществ на биодоступность дипептидного анксиолитика ГБ-115

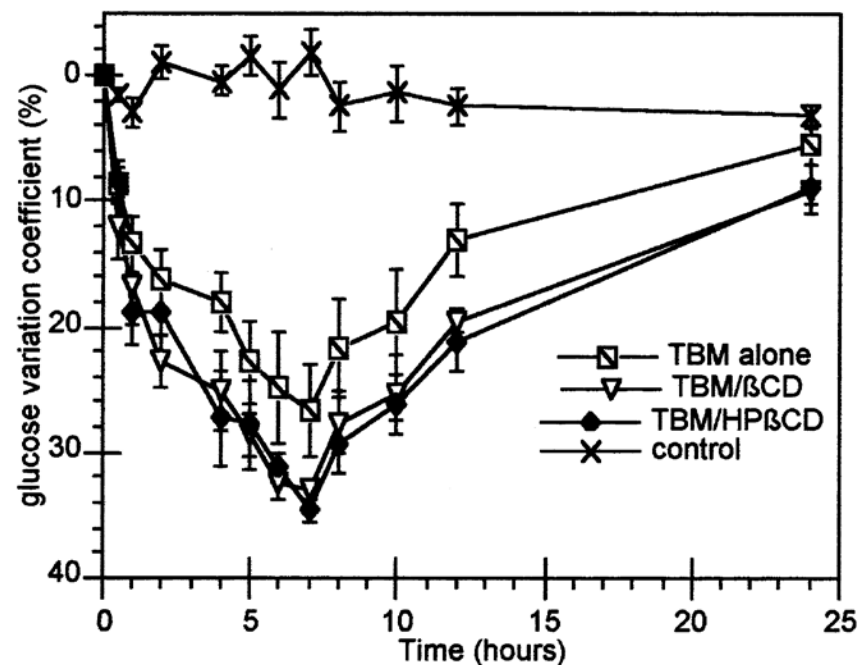
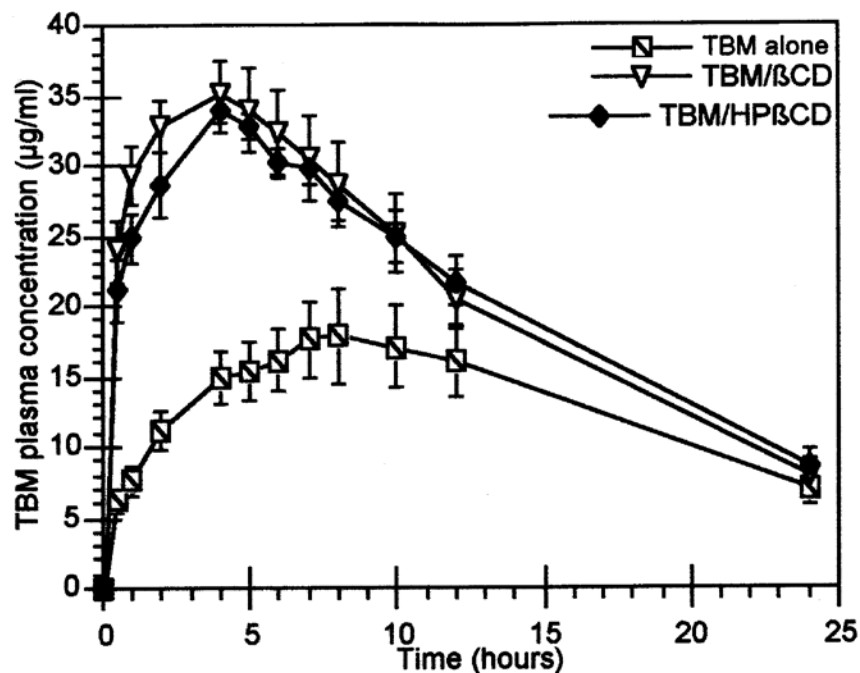
Фармакокинетические параметры 4 фармацевтических композиций соединения ГБ-115

Параметры	ФК 1	ФК 2	ФК 3	ФК 4
$C_{\max}$ , НГ/МЛ	126,250	185,09	97,364	121,50
$T_{\max}$ , МИН	20	15	20	15
$AUC_{0-\infty}$ , НГ/МЛ × МИН	2332,12	10399,65	11967,19	12615,99
$C_{\max}$ , НГ/МЛ	126,250	185,098	97,384	121,50
$C_{\max}/AUC$ , Ч <sup>-1</sup>	0,059	0,024	0,021	0,016
$Cl_{po}$ , МЛ/МИН	8,576	1,923	1,672	1,58
$K_{el}$ , МИН <sup>-1</sup>	0,1475	0,0155	0,0094	0,0109
$T_{1/2}$ , МИН	4,70	44,75	74,01	63,86
$MRT_{po}$ , МИН	18,26	68,32	113,20	95,75
$Vz_{po}$ , МЛ	58,15	124,20	178,50	146,00
F, %	53,15	192,36	117,14	190,68

Установлено увеличение относительной биодоступности на 190% для составов содержащих ТД на основе ПВП и гидроксипропилметил-целлюлозу – гидрофильную матрицу, обеспечивающую контролируемую доставку активного вещества

*Жердев В. П., Бойко С. С., Шевченко Р. В., Гудашева Т. А. Роль фармакокинетических и биофармацевтических исследований при создании новых дипептидных лекарственных средств (экспериментальное исследование). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017;1:3-10.*

## Пример: Влияние циклодекстрина на биодоступность и гипогликемическое действие толбутамида

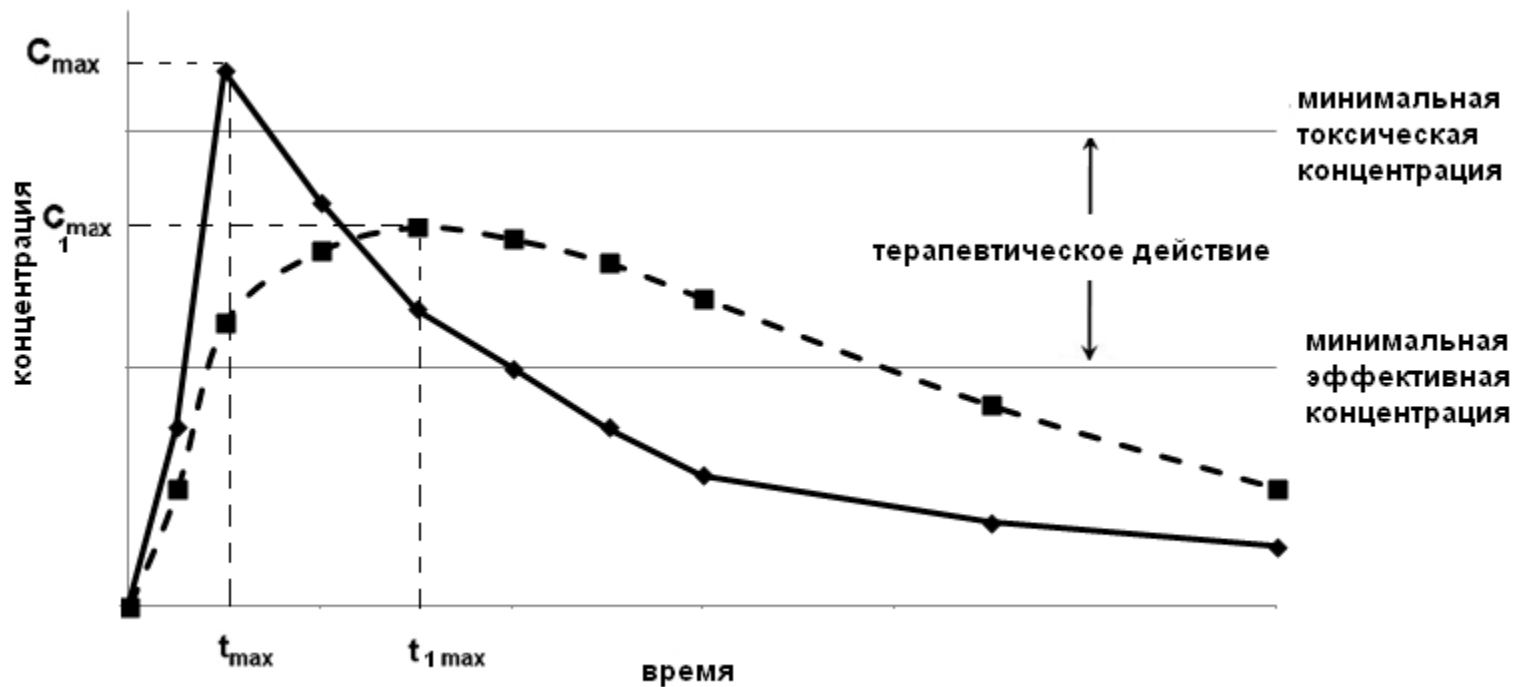


*Veiga F, Fernandes C., Teixeira F. Oral bioavailability and hypoglycaemic activity of tolbutamide/cyclodextrin inclusion complexes // International J. Pharmaceutics – 2000 (202). -- P. 165-171.*

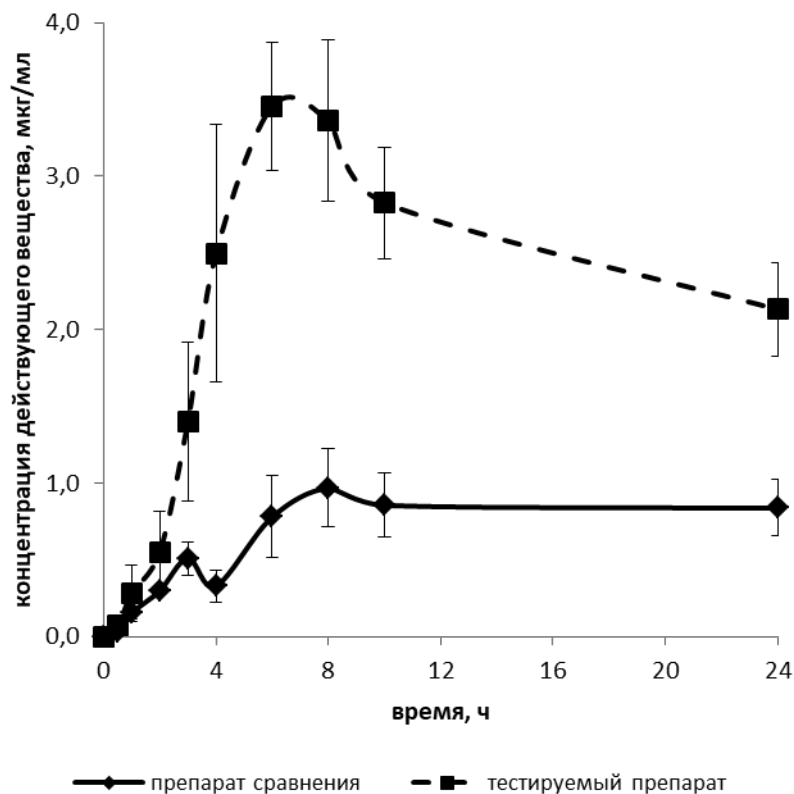
Включение толбутамида в комплексы с циклодекстринами улучшает его биодоступность и усиливает гипогликемическое действие



# Влияние вспомогательных веществ на биодоступность и терапевтическое действие разрабатываемого препарата



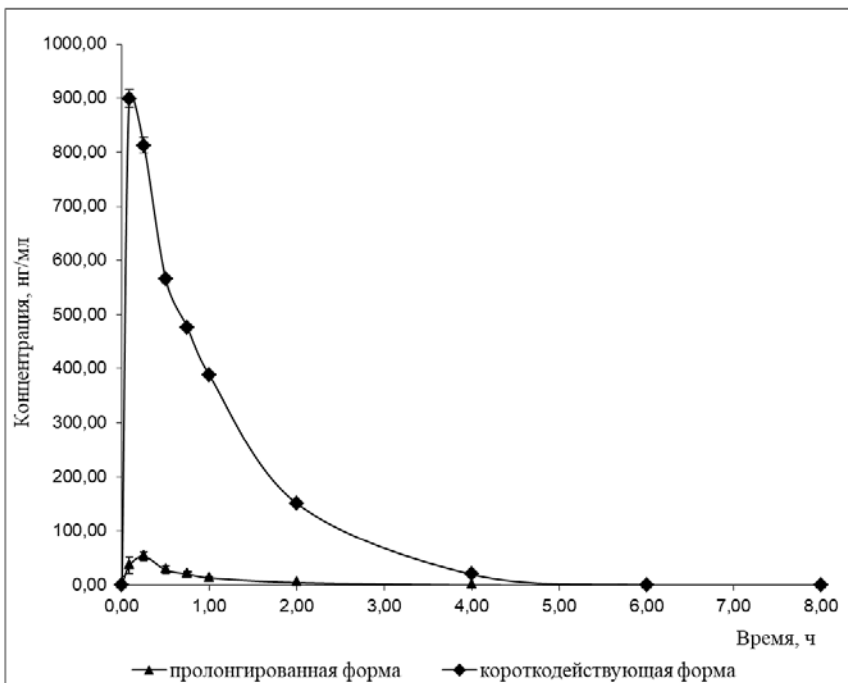
# Пример: Несоответствие фармакокинетических параметров генерика и оригинального препарата



Параметр	Тестируемый препарат	Препарат сравнения
$C_{\max}$ мкг/мл	4,6±0,4	1,3±0,2
$T_{\max}$ ч	5,7±0,6	7,0±0,5
$AUC_{0-24}$ ч·мкг/мл	57,2±5,4	17,7±3,5
$AUC_{0-\infty}$ ч·мкг/мл	173±36,8	158,1±39,2
MRT ч	<b>54,4±14,1</b>	<b>177,8±50,0</b>
$T_{1/2}$ ч	<b>35,4±9,7</b>	<b>120,2±34,6</b>

По результатам доклинического исследования фармакокинетики требуется доработка состава

# Пример: Несоответствие фармакокинетических параметров для пролонгированной лекарственной формы



Параметр	Пролонгированная форма	Короткодействующая форма
$C_{\max}$ мкг/мл	53,1±8,2	899±68
$T_{\max}$ ч	0,3±0,0	0,08±0,0
$AUC_{0-8}$ ч·мкг/мл	<b>37,1±7,5</b>	<b>1031±18</b>
$AUC_{0-\infty}$ ч·мкг/мл	<b>39,1±6,6</b>	<b>1051±16</b>
MRT ч	0,9±0,0	1,0±0,0
$T_{1/2}$ ч	0,7±0,1	0,7±0,0

По результатам доклинического исследования фармакокинетики требуется доработка состава

# Пилотные доклинические исследования в процессе фармацевтической разработки

---

Пилотные исследования фармакокинетики и фармакодинамики при выборе лекарственной формы

Пилотные исследования фармакокинетики и фармакодинамики при выборе вспомогательных веществ

- ✓ Повышение успешности фармацевтической разработки
- ✓ Сокращение сроков создания лекарственного препарата
- ✓ Уменьшение количества доклинических исследований

# Пример: Оценка фармакокинетики ферментного препарата для выбора оптимального состава пролонгированной ГЛФ

## Субстанция

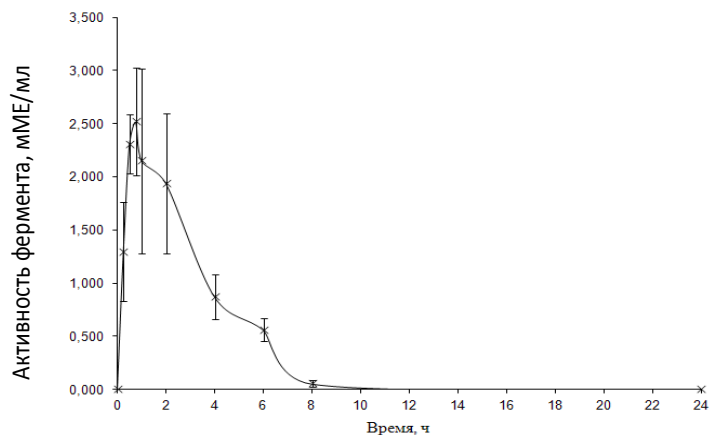


Рис. 1 - Кривая «концентрация-время» изменения активности фермента в плазме крови кроликов после однократного внутримышечного введения

## Исзучаемые составы

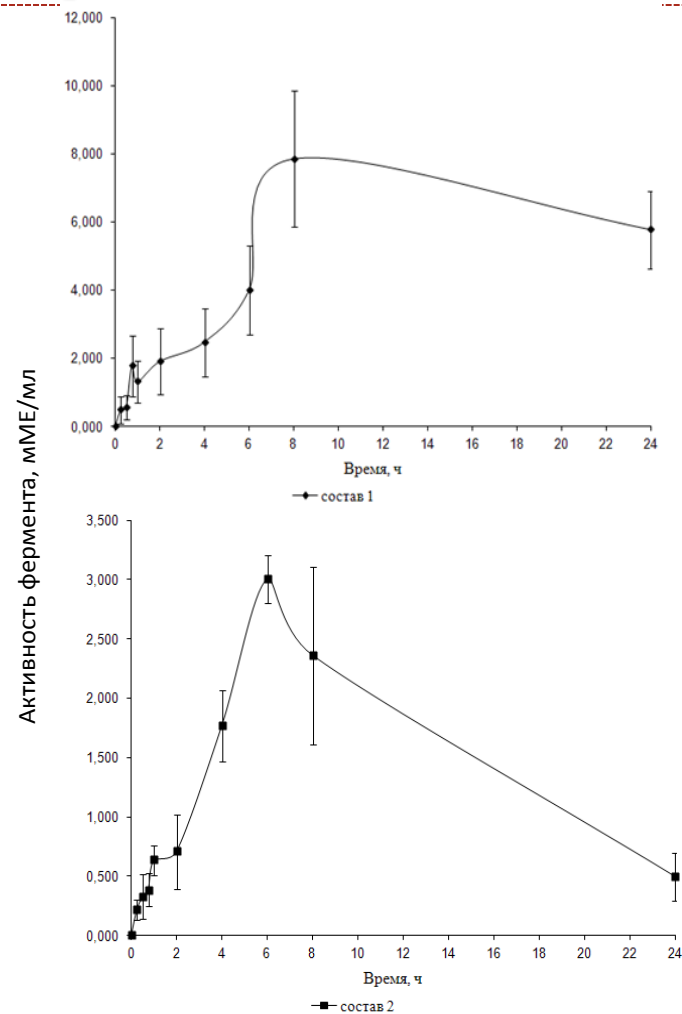
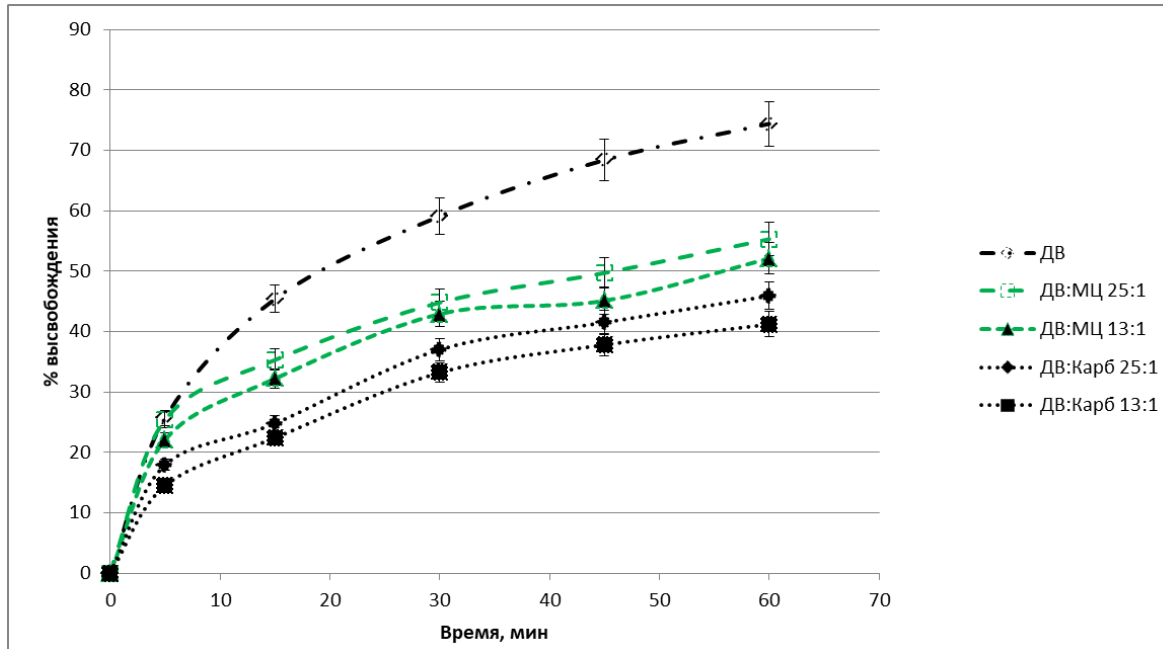


Рис. 2 - Кривые «концентрация-время» изменения активности фермента в плазме крови кроликов после однократного внутримышечного введения различных составов

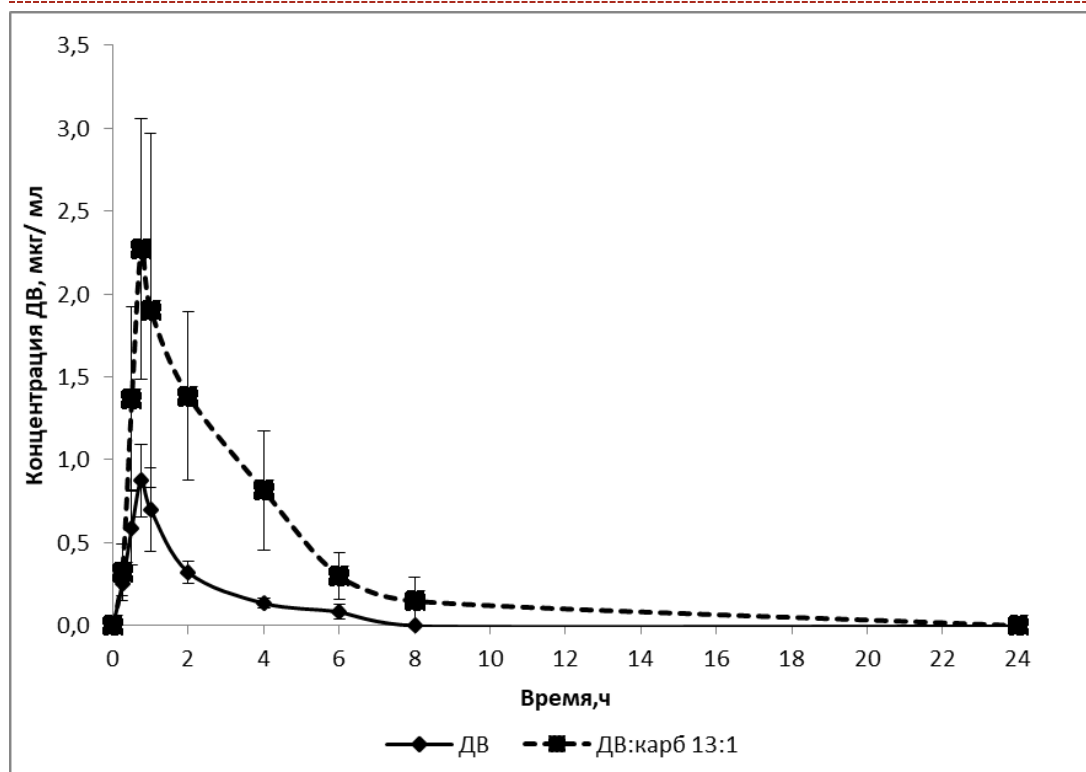
# Пример: Выбор оптимального состава суппозиториев с мукоадгезивными свойствами, исследования *in vitro*



- ▶ «вращающаяся корзинка» с закрепленными образцами слизистых тканей кишечника и влагиалища
- ▶ буферный раствор, имитирующий кишечную среду (фосфатный буфер), либо вагинальную среду (цитратный буфер)
- ▶ Скорость вращения 50 об/мин и тем-пературу  $37 \pm 1$  °C

Для дальнейших исследований выбран состав с карбополом в соотношении 13:1, обеспечивающим наиболее равномерное и замедленное высвобождение

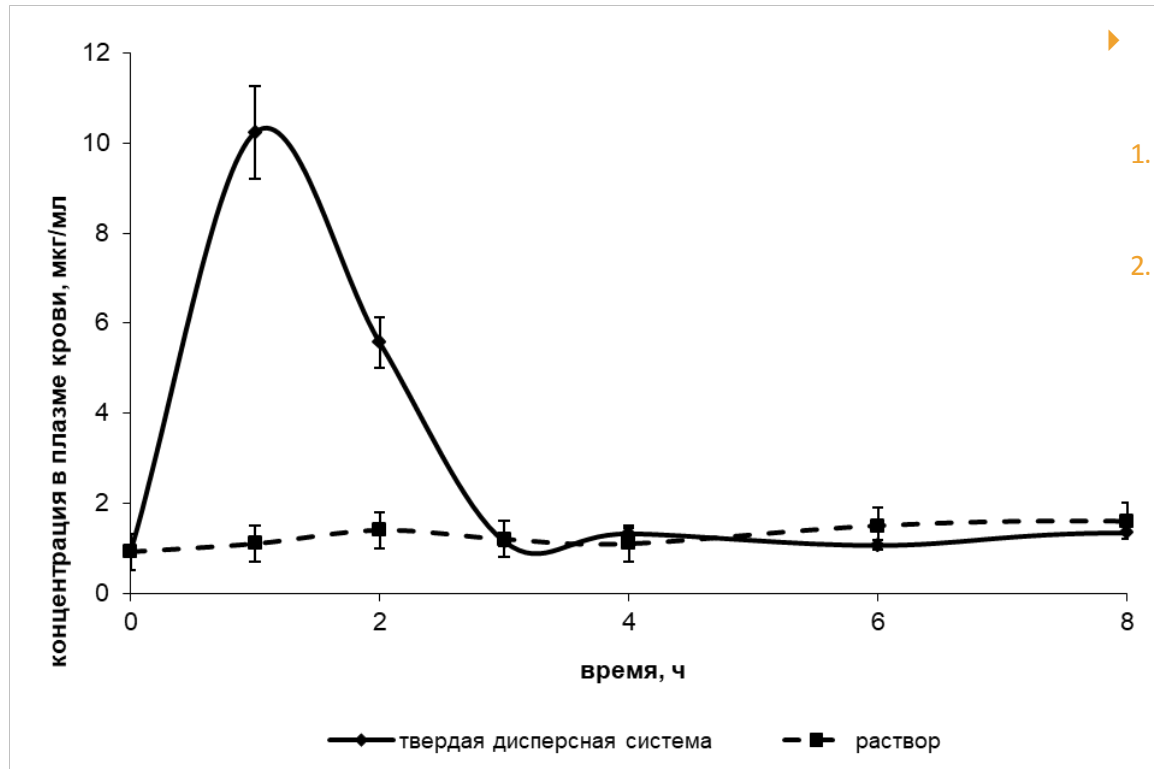
# Пример: Выбор оптимального состава суппозиторий с мукоадгезивными свойствами, исследования in vivo



- ▶ Кролики, n=3
- ▶ Однократное ректальное введение
- ▶ Забор крови через 0 ч (до введения); 15 мин; 30 мин; 45 мин; 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24
- ▶ Определение действующего вещества по активности  $\alpha 2$ -антиплазмина хромогенным оптическим методом

Подтвержден выбор состава разрабатываемого препарата

# Пример: выбор оптимальной лекарственной формы



▶ Сравнение фармакокинетики двух лекарственных форм

1. масляный раствор действующего вещества
2. таблетки на основе твердой дисперсной системы действующего вещества

Твердая дисперсная система обеспечивает большую биологическую доступность действующего вещества



# Пилотный эксперимент в процессе фармацевтической разработки. Когда он нужен?

---

- ▶ Создание **оригинального препарата**
- ▶ При **разработке новой лекарственной формы**
- ▶ При **разработке сложных лекарственных форм**  
(например, пролонгированного действия)
- ▶ При разработке **генерических препаратов**

---

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

