



Санкт-Петербургский  
Государственный Химико-  
фармацевтический  
Университет

# «Дизайн эксперимента для единовременного изучения профилей эффективности и общей токсичности при многократном введении лекарственного препарата»

**Ивкин Дмитрий Юрьевич**

Начальник центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, к.б.н., доцент

**Санкт-Петербург  
28-30 июня 2023**

# Перспективы развития биологического эксперимента

Биоэтика: 3R

**Replacement**  
(выбор и замена)

**Reduction**  
(адекватность и стандартизация)

**Refinement**  
(↓стресса, боли, страданий)

ЦЭФ

ФК  
ПИР  
АТ\*

ЦККЛС

Экономика: ↓затрат\*\*

Пример:  
кролики~LAL-тест~тест активации моноцитов (ОФС 1.2.4.0016.18)

Но: не существует полностью лицензированных альтернативных методов, способных заменить использование животных

**РЕШЕНИЕ**

↓кол-ва животных

Замена Ж-Ж

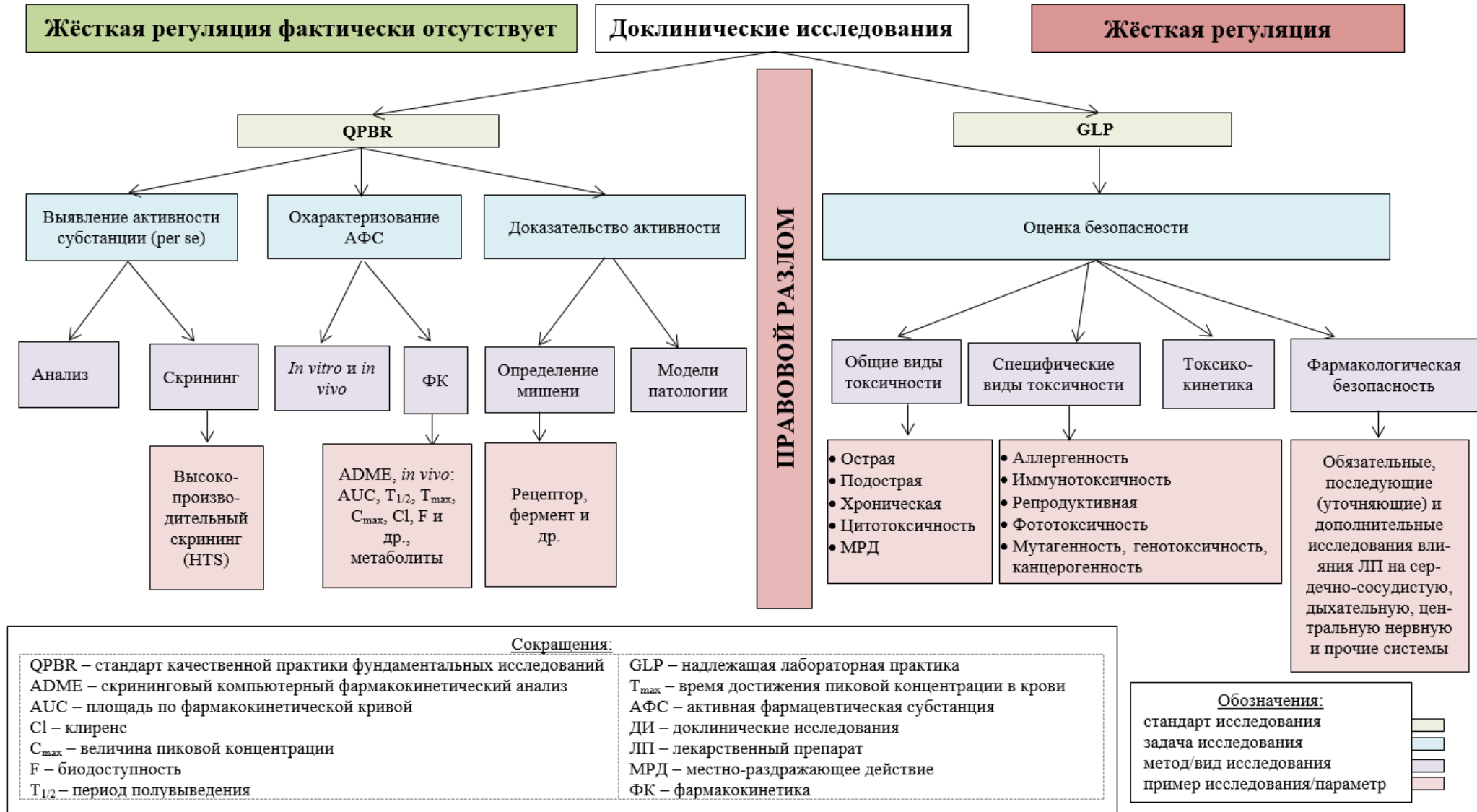
↓достоверности, минимальная выгода  
(n=5)→(n=3)  
(40%)

Мышь-данио рерио  
400 руб – 40 руб  
10x выгода

\*- фармакокинетика, пирогенность, аномальная токсичность

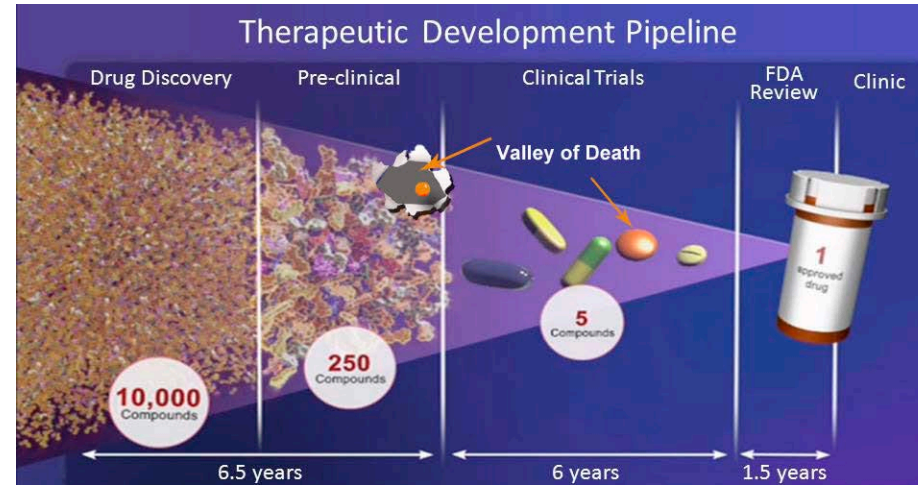
\*\* - не всегда возможно

# Полный цикл ДКИ



**СЛЕДСТВИЕМ ПРАВОВОГО РАЗЛОМА ЯВЛЯЕТСЯ «ДОЛИНА СМЕРТИ» ЛС**

# Проблемы перехода от ДКИ к КИ



## Суть проблемы «долины смерти»

ДКИ	1 фаза КИ	2-3 фаза КИ	4 фаза КИ	Постмаркетинговое существование ЛП
Животные	Здоровые добровольцы	Пациенты	Все пациенты	Общество
Трансляция результатов	→	→	→	→
Трансляция из фундаментальной науки в клиническую практику				
«Долина смерти»				

**Внешняя среда:** правовой разлом регуляции ДИ, множество различных методик моделирования 1 патологического состояния

# Тезис 1

- Миниатюрность ЦЭФ → вектор не на объём, а на оптимизацию процесса

Направленность на ФД и ФК исследования, без отказа от полного цикла, но применение его для обучения с модификацией блока медико-биологических дисциплин, создание «мягкой силы»

**Доказательство:** Рост интереса и потребности в исследованиях ФД и ФК (Полисан, Солофарм), подтверждено спонсорами: ФД+ФК/Безопасность = 1:1 (2022)

Результат: формирование пула моделей, создание руководств по проведению исследований эффективности ЛП и площадки ЦКП для внешних исполнителей, оценка вторичной фармакодинамики (дженерик→оригинатор (Фармпроект))

**Внешняя среда:** ССЗ – причина смертности №1 во всём мире

2019 – 17, 9 млн RIP - 32% от всех смертей, 85% - ИМ и инсульт

## Тезис 2

- Направления исследований → вектор на актуальность

Ниша: 80% смертей от ССЗ можно было предотвратить

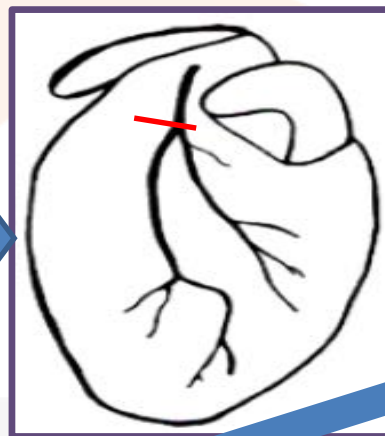
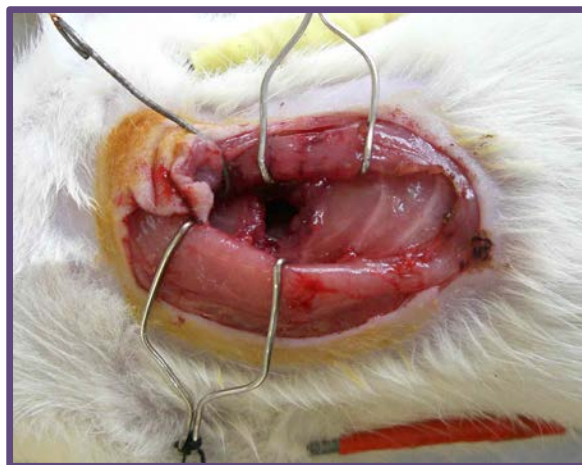
Люди, страдающие ССЗ или с высоким риском таких заболеваний (повышенное АД, СД, гиперлипидемия) нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи

WHO Cardiovascular diseases (CVDs). WHO. 2021

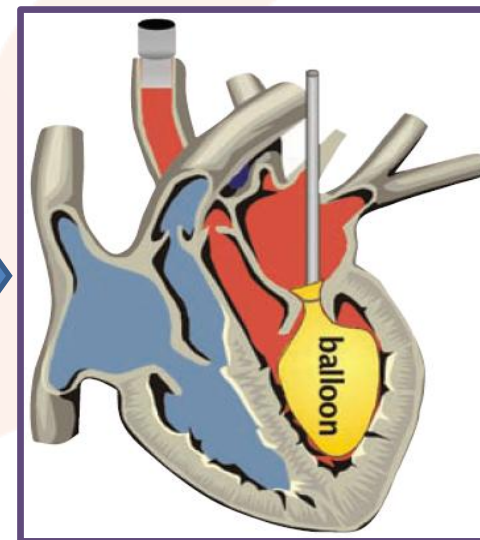
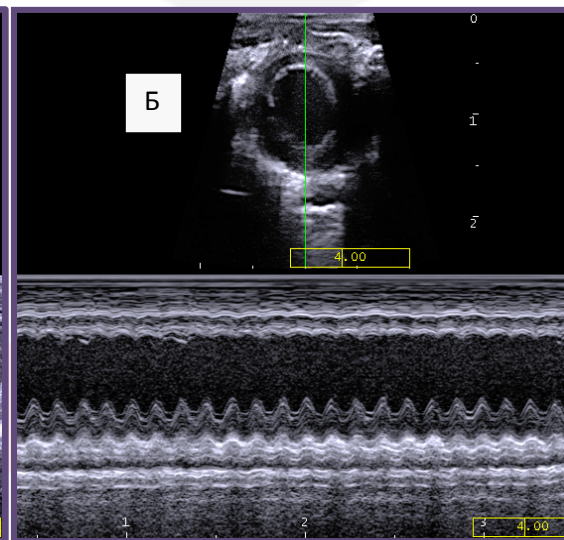
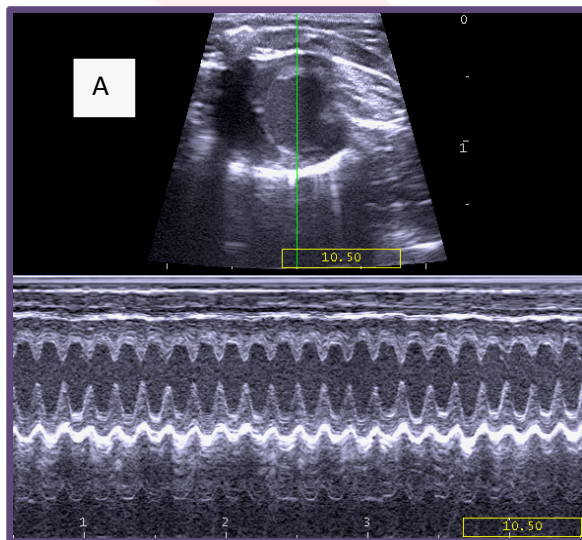
**Решение:** моделирование в области ССЗ и их сопутствующих патологий

Актуальность ряда коморбидных моделей (ССЗ+метаболические нарушения, гипоксия)

# Схема сердечно-сосудистого эксперимента



- ПМК ФС;
- мельдоний;
- триметазидин.

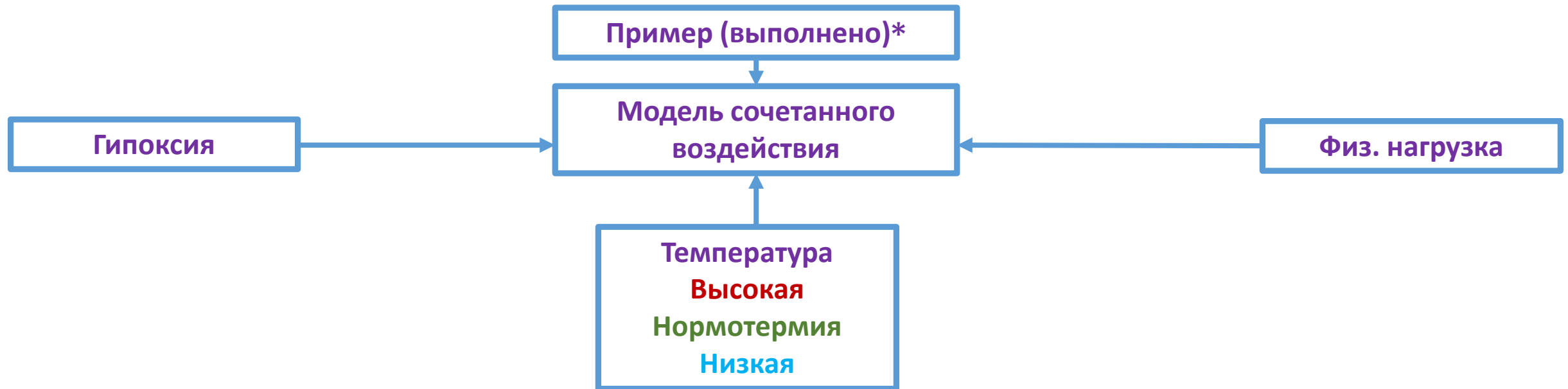




# Создание новых моделей, модификация старых

Цели развития моделирования:

- Получение моделей, максимально приближенных по патогенезу к заболеванию;
- Воспроизводимость ( $\downarrow\downarrow$  *трудозатрат, материальных затрат, экономия мощностей, биоэтика*).



## Перспективы:

- **Метаболические нарушения:**
- **Патологии ССС**



## Перспективы:

- **Нарушения в различных системах и органах;**
- **Оценка неврологического статуса**



## Контур лаборатории

**Способности**  
(проведение ДКИ)

**Знания**  
(оценка безопасности и  
эффективности)

**Цели**  
(упрощение ДКИ при большей  
ценности полученных данных)

Новые  
знания

### Исходный материал

- Стандартные методики оценки общей токсичности (ОТ, ХТ, МРД, фармбезопасность)
- Стандартные методики оценки специфической активности (монопатология 1, монопатология 2)
- Фармакокинетика

### Результат

- Совмещённая методика оценки эффективности при моно/или коморбидной патологии, токсичности при терапевтическом режиме применения на нескольких уровнях доз, МРД, токсикокинетики (экономия)

Оптимизация  
процесса РнД

- Ускорение
- Минимизация затрат
- Сходимость данных с КИ

ЛП X

**Внешняя среда:** «долина смерти» – проблема трансляции данных ДКИ-КИ

**Тезис 3:** «ЛП для больных, а не для здоровых, что определяет необходимость оценки показателей на группе животных с целевой патологией»

**Результат:** экономия на 1 фазе КИ, приближение данных ДКИ к КИ 2 фазы, прогноз результатов КИ после проведения ДКИ

# Параллельная оценка фармакологических и токсикологических характеристик

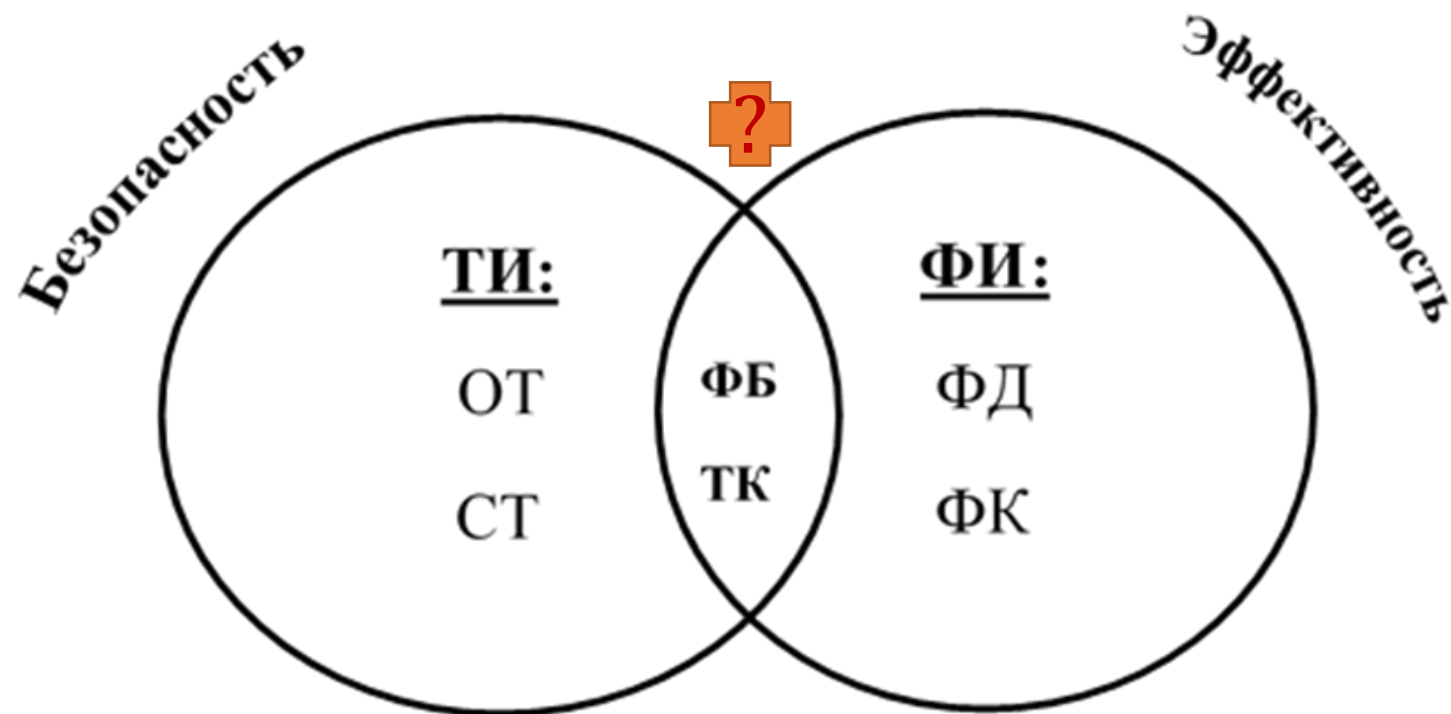


Рис. Разделение ДИ на «токсикологические» и «фармакологические»

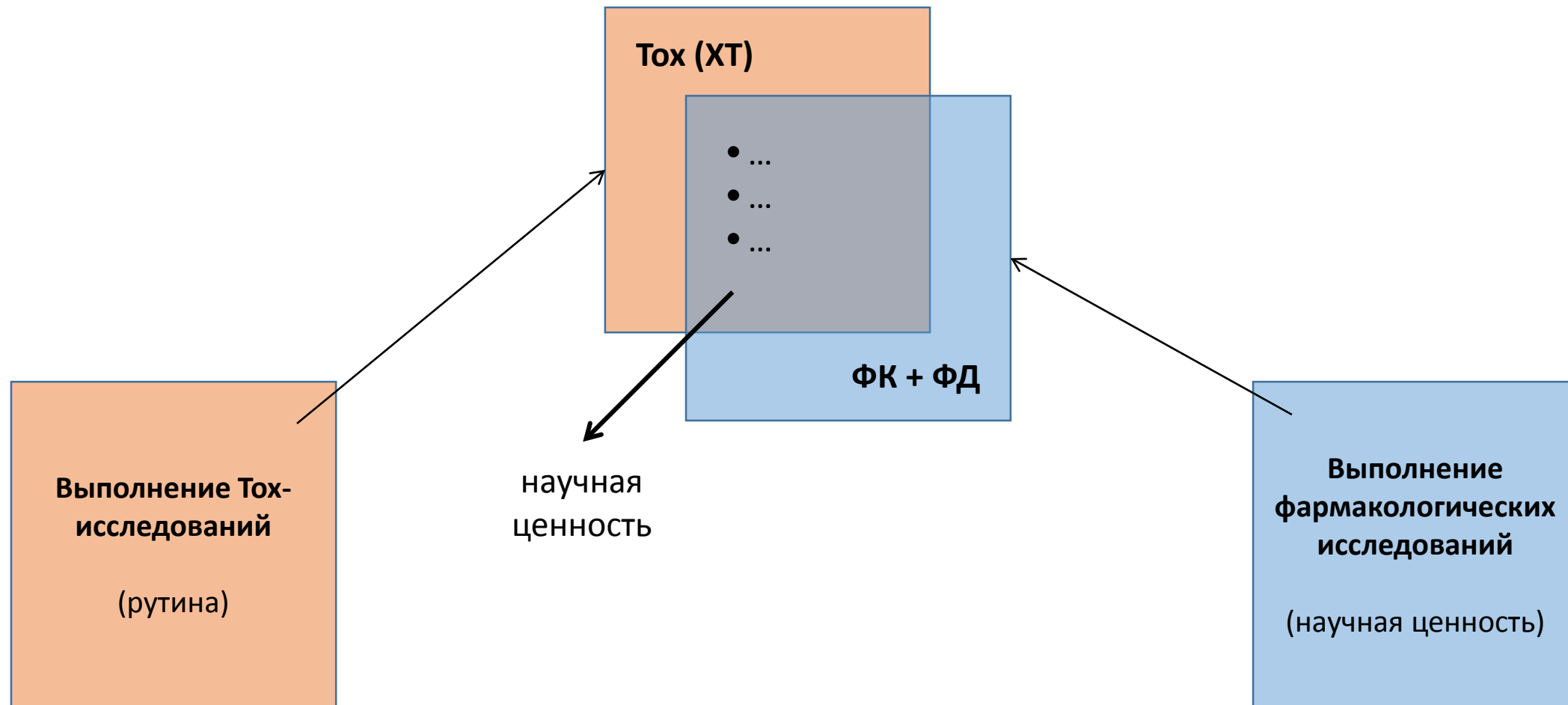
Примечания.

ТИ – токсикологические исследования, ОТ – общая токсичность, СТ – специфическая токсичность,

**ФБ – фармакологическая безопасность, ТК – токсикокинетика, ФИ – фармакологические исследования,**

**ФД – фармакодинамика, ФК – фармакокинетика.**

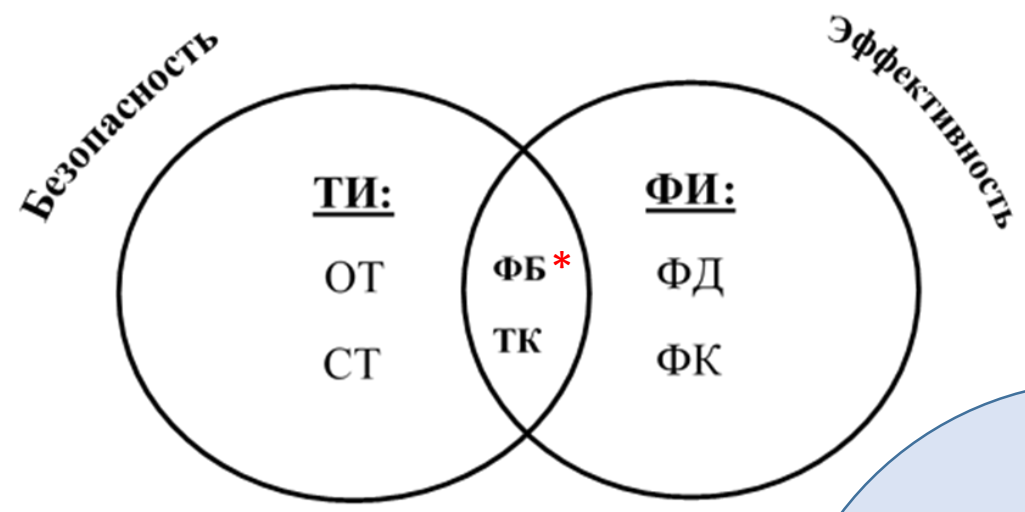
# Объединение токсикологических и фармакологических исследований



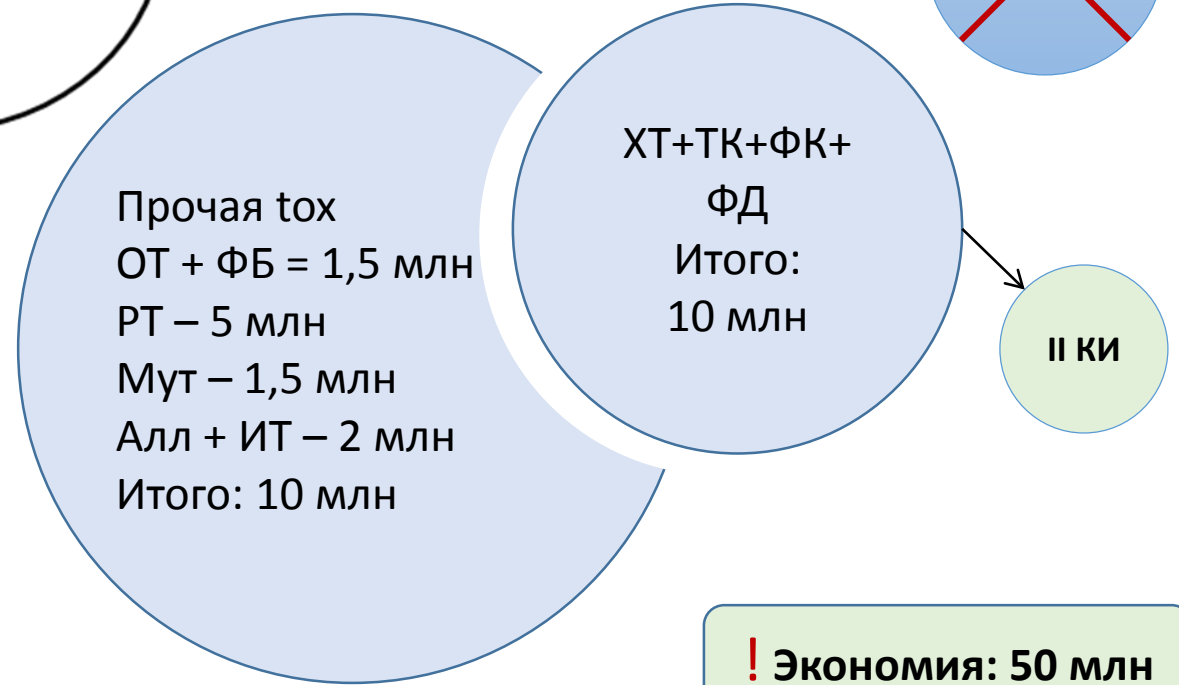
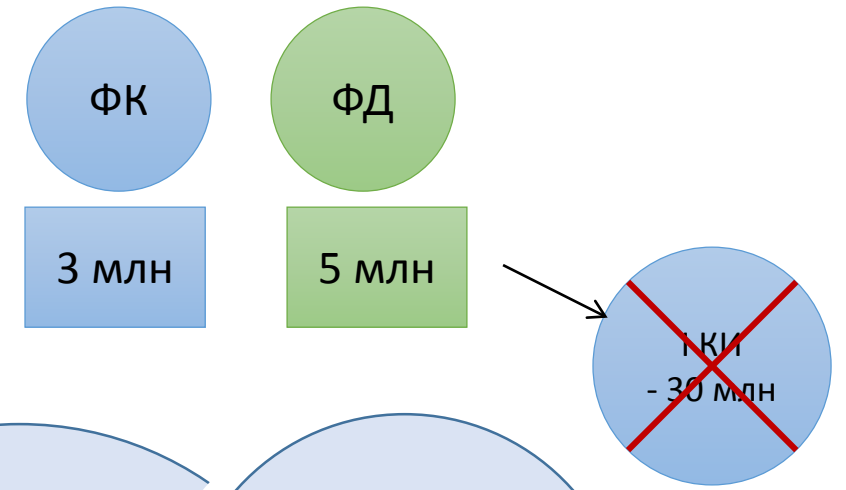
# Параллельная оценка фармакологических и токсикологических характеристик

tox  
toxK

- ОТ – 1,5 млн
- ХТ – 5 млн
- РТ – 5 млн
- Мут – 1,5 млн
- Алл + ИТ – 2 млн
- ТК – 1,5 млн
- toxФБ – 1 млн



\* ICH-2001, ГОСТ 2015



**! Экономия: 50 млн**

Настоящий стандарт разработан для создания условий для предупреждения нежелательного фармакологического действия лекарственных препаратов в клинических исследованиях и при медицинском применении, а также для рационального использования животных и других ресурсов проводимых исследований

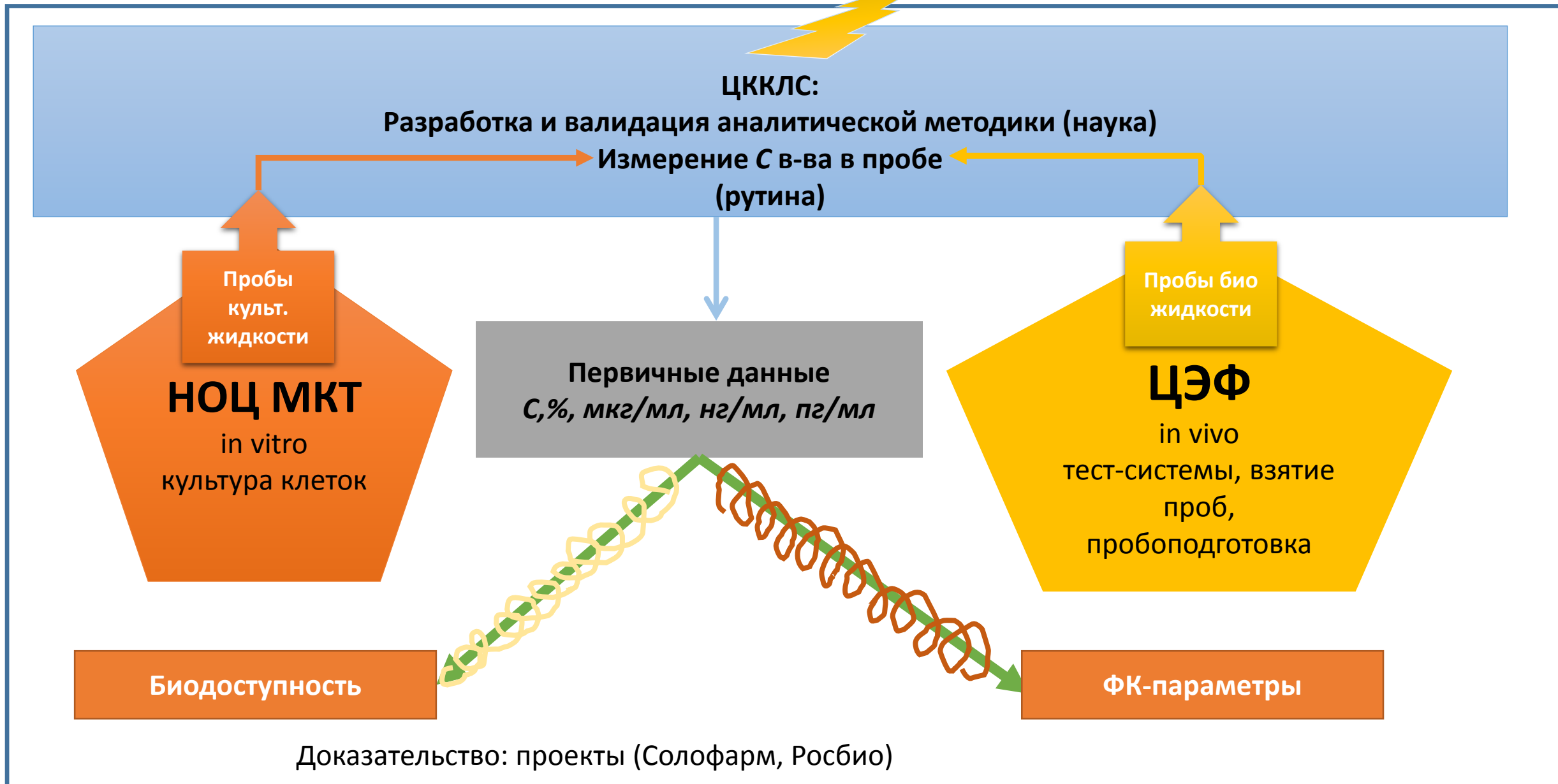
ТИ – токсикологические исследования, ОТ – общая токсичность, СТ – специфическая токсичность, ФБ – фармакологическая безопасность, ТК – токсикокинетика, ФИ – фармакологические исследования, ФД – фармакодинамика, ФК – фармакокинетика.

# Трек по фармакокинетическим исследованиям

Образовательный контур – обучение в рамках реального ХД

ИП

Совместная работа нескольких центров



# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



[dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)