INSTITUTE OF PHARMACY ST. PETERSBURG
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ

InEPh
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ДОМ НПО ФАРМАЦИИ
НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Группа научно-исследовательских институтов

Особенности изучения специфической активности оригинальных лекарственных средств

Докладчик: д.м.н., проф., В.Г.Макаров

XXII Российский национальный конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

Москва, 7 апреля 2015 г

Роль и место изучения специфической активности в разработке инновационных лекарственных средств

	Химическое соединение	Фармац. субстанция и ГЛФ	ГЛС
Специфическая активность	На моделях in vitro по предполагаемому механизму действия	Оценка активности на широком спектре моделей in vivo, in vitro, in situ Отработка пути введения и доз	Оценка активности на моделях in vivo в широком диапазоне доз и в сравнении с референтными препаратами Оценка терапевтической широты
Общая токсичность	Острая токсичность, цитотоксичность		Острая и хроническая токсичность
Специфическая токсичность	Потенциальная канцерогенность в краткосрочных тестах		Репродуктивная, Аллергенность, Иммунотоксичность, Мутагенность, Канцерогенность
Фармацевтическая разработка	Физико-химические характеристики, наличие изомеризации и примесей	Разработка ГЛФ	Изучение стабильности препарата в условиях естественного хранения
Фармакокинетика		Первичная оценка фармакокинетических параметров	Определение фармакокинетических параметров, распределения в тканях, выведения и метаболизма

Основные проблемы стоящие перед исследователями специфической фармакологической активности

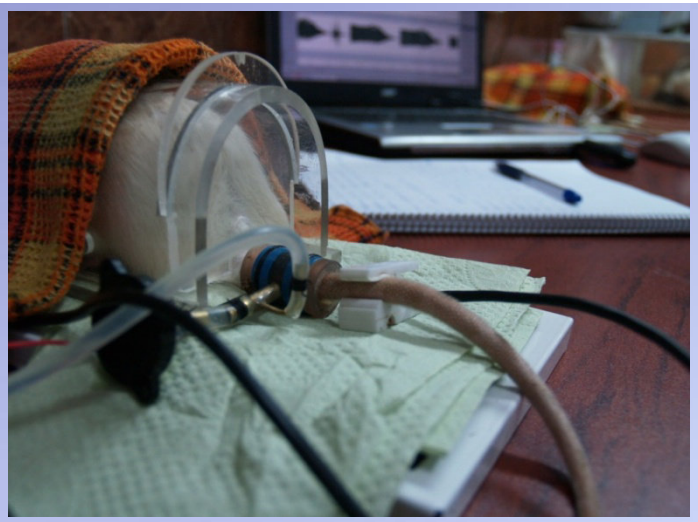
- Возможная мультитаргетность лекарственного средства

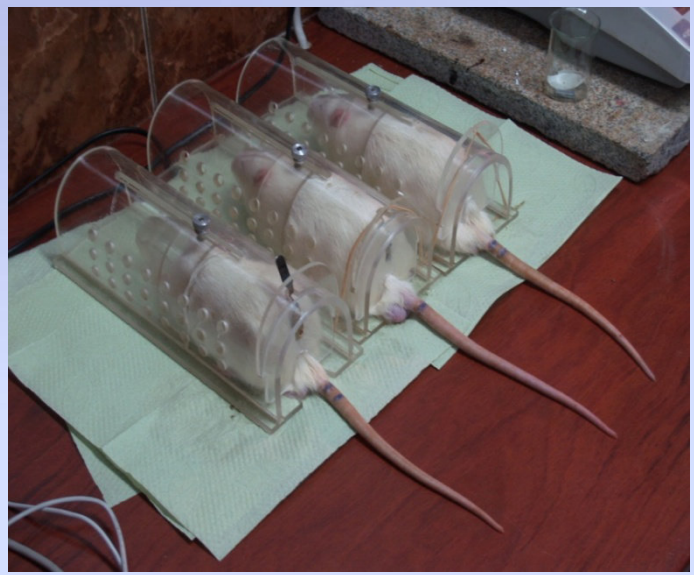
- При наличии у инновационного лекарственного средства непрямой дозозависимости фармакологического эффекта возникает задача правильного выбора доз в экспериментах in vivo

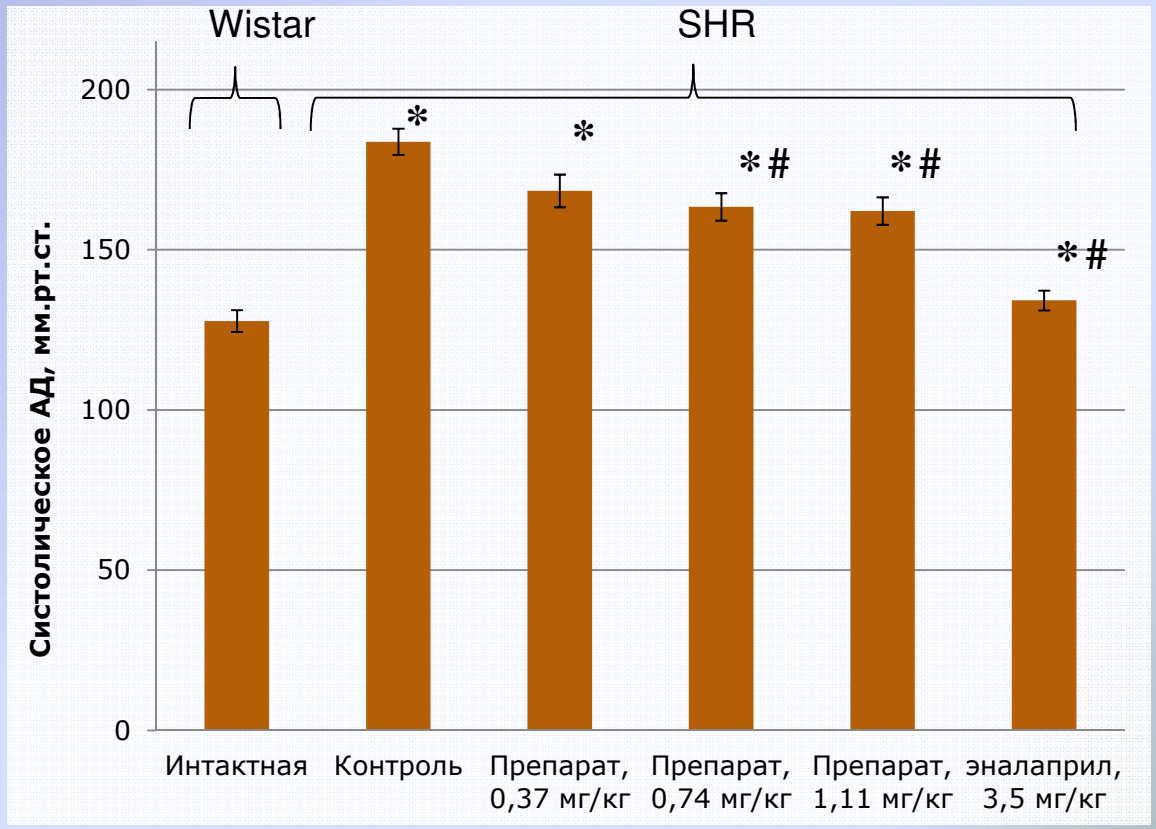
- Зависимость выраженности фармакологических эффектов от фармакокинетических свойств лекарственного препарата в готовой лекарственной форме

Препарат «А»

Исследование антигипертензивного действия (10-й день введения), крысы линии SHR (M±SD), n=10

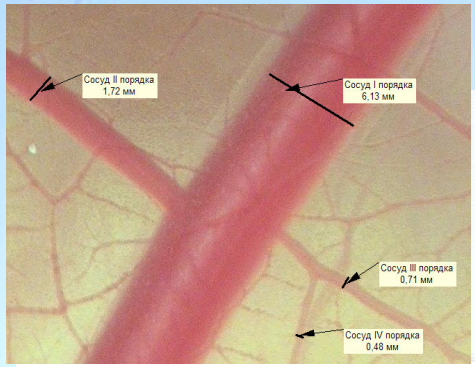






Примечания:

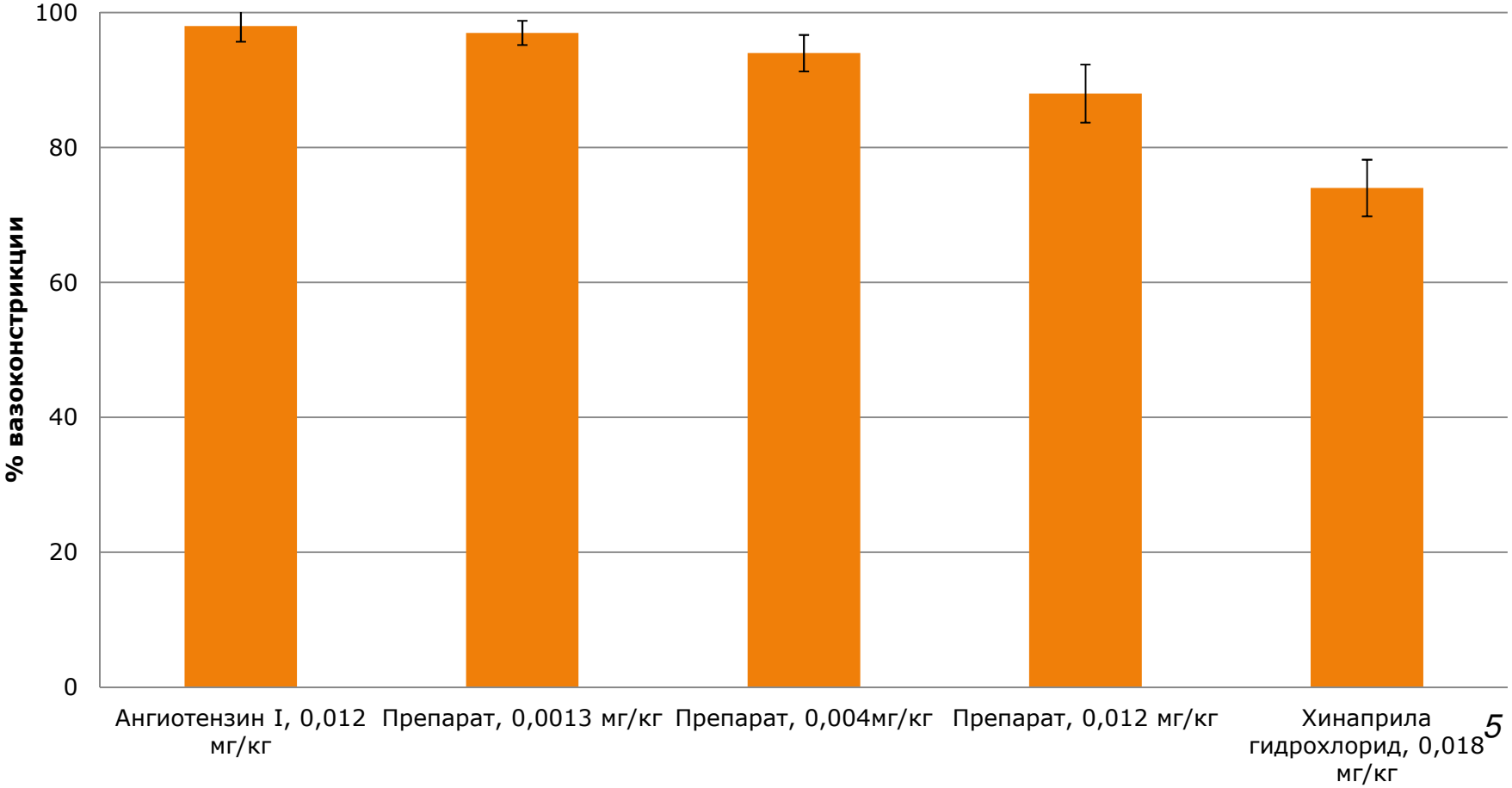
1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).



Препарат «А»

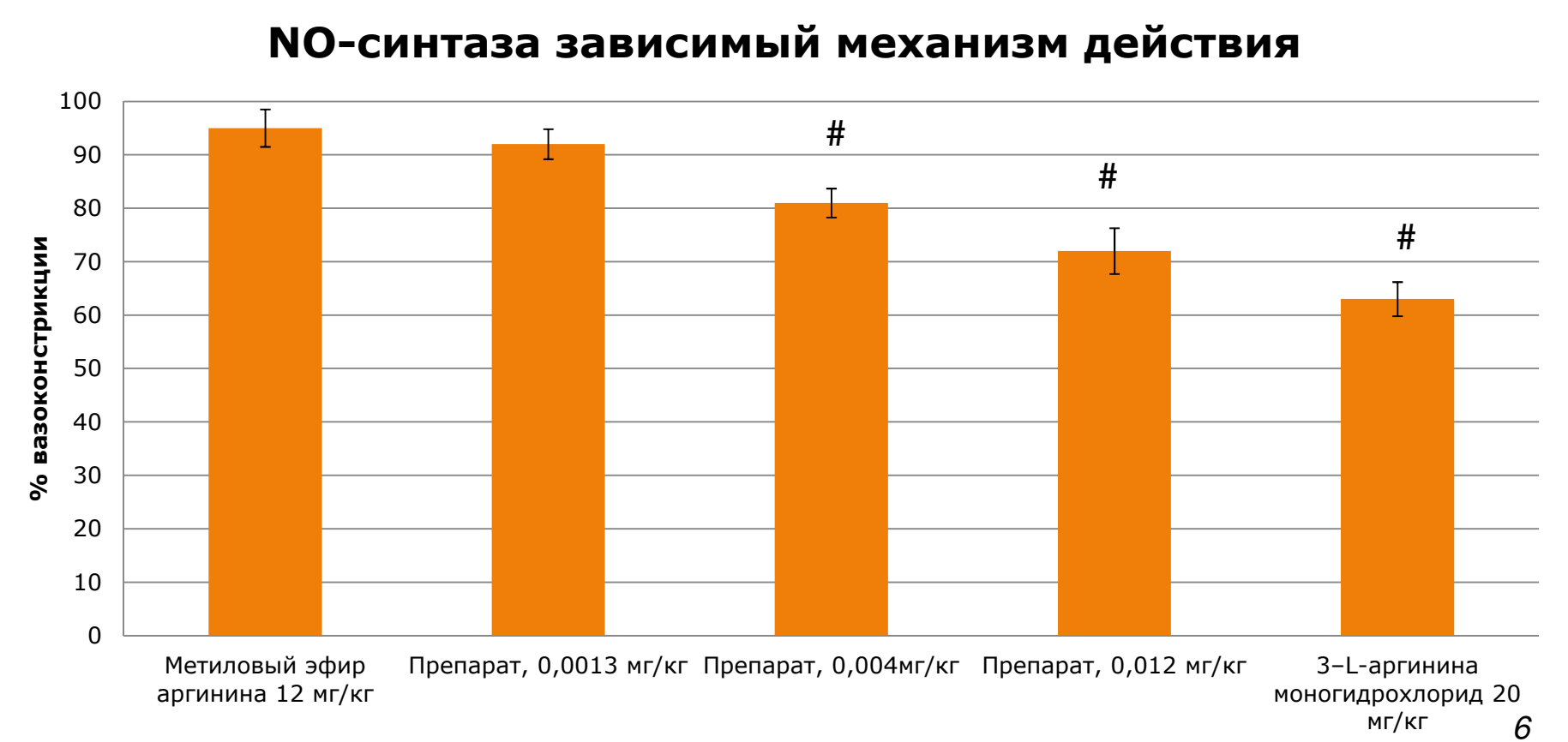
Изучение возможного механизма антигипертензивного действия, модель оценки диаметра сосудов на хориоаллантоисной оболочке 11 дневных куриных эмбрионов (M±SD), n=8

Ангиотензин-зависимый механизм действия



Препарат «А»

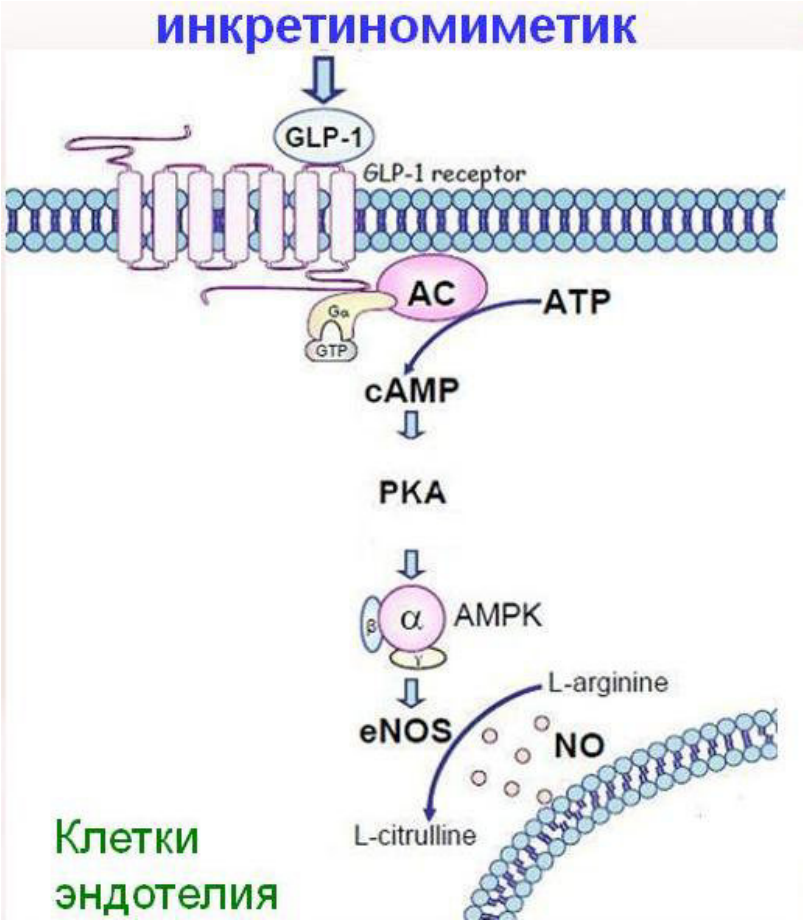
Изучение возможного механизма антигипертензивного действия, модель оценки диаметра сосудов на хориоаллантоисной оболочке 11 дневных куриных эмбрионов (M±SD), n=8

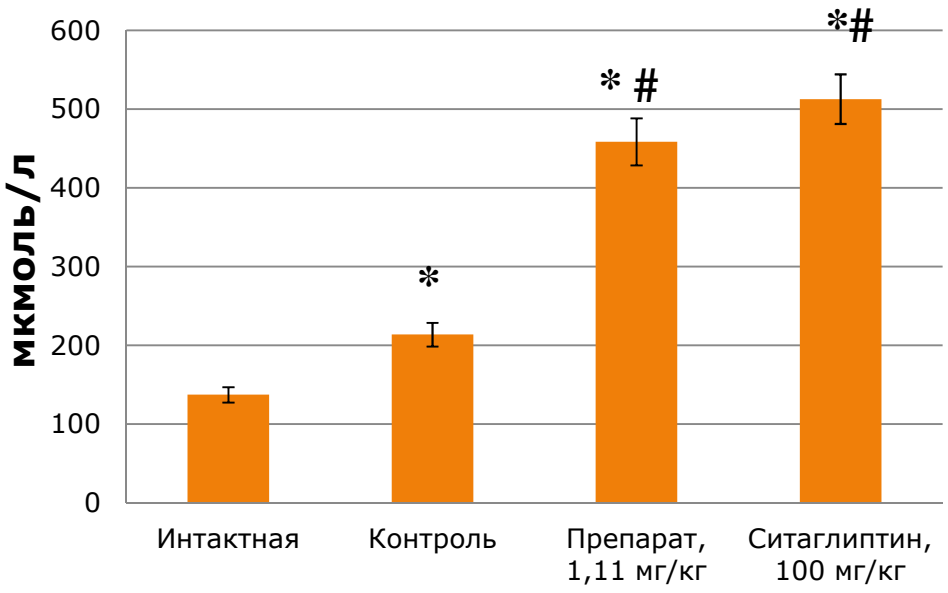


Примечание:-*- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Препарат «А»

Оценка синтеза оксида азота в эндотелии сосудов на фоне ангиопатии, вызванной в ходе развития экспериментального сахарного диабета 2 типа (28-й день введения препаратов) (M±SD), n=8



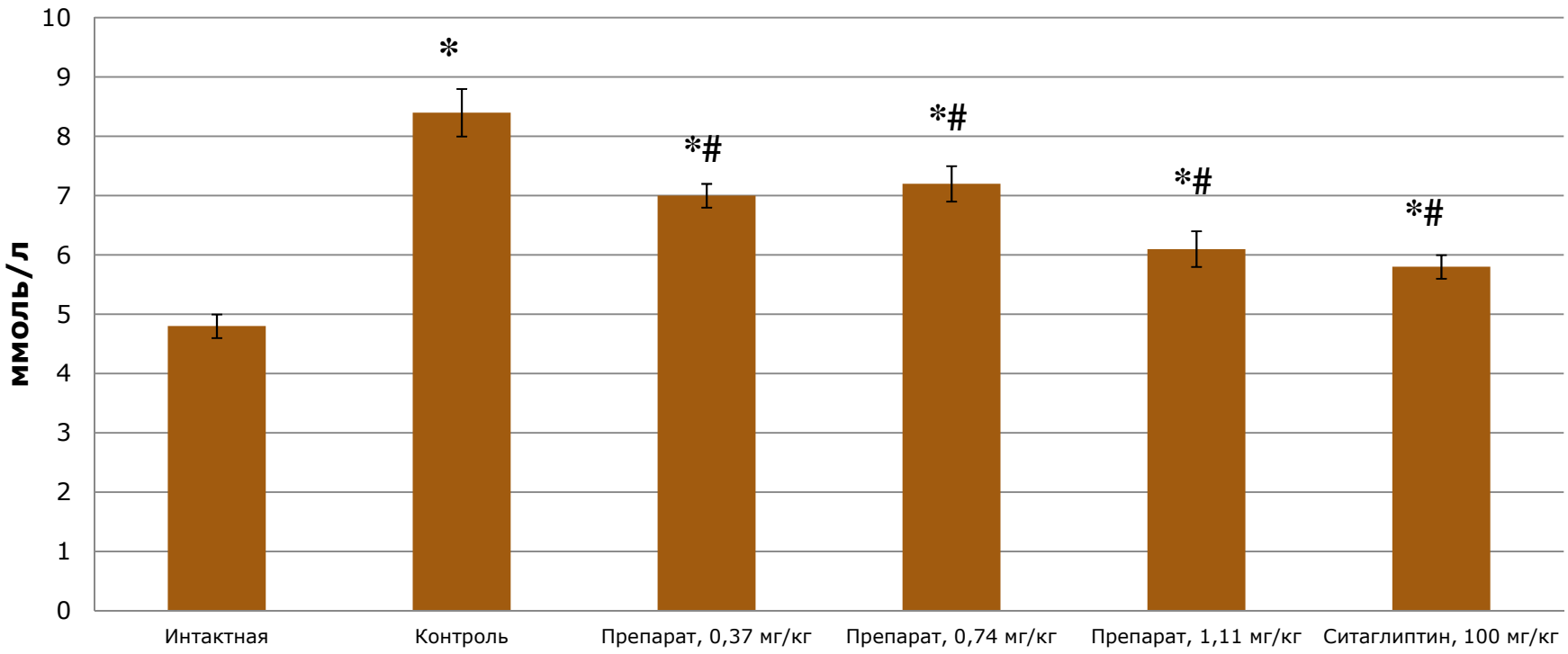


Примечания:

1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Препарат «А»

Гипогликемическое действие препарата на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. 45-й день исследования. (M±SD), n=8

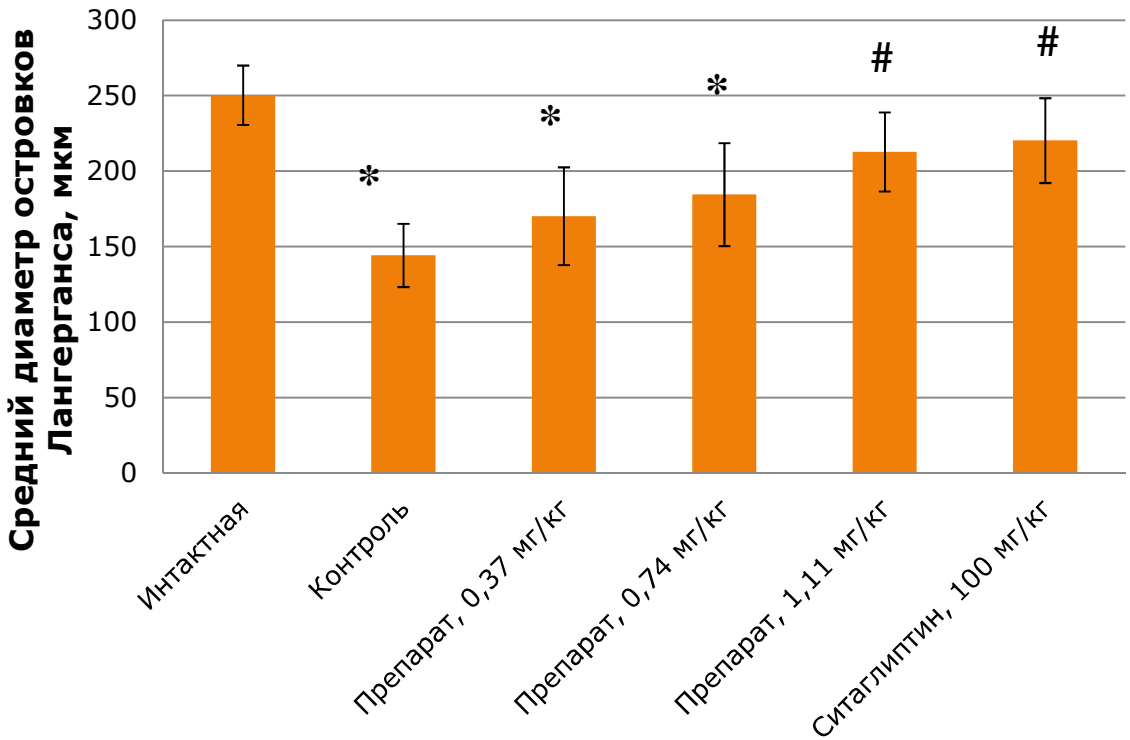


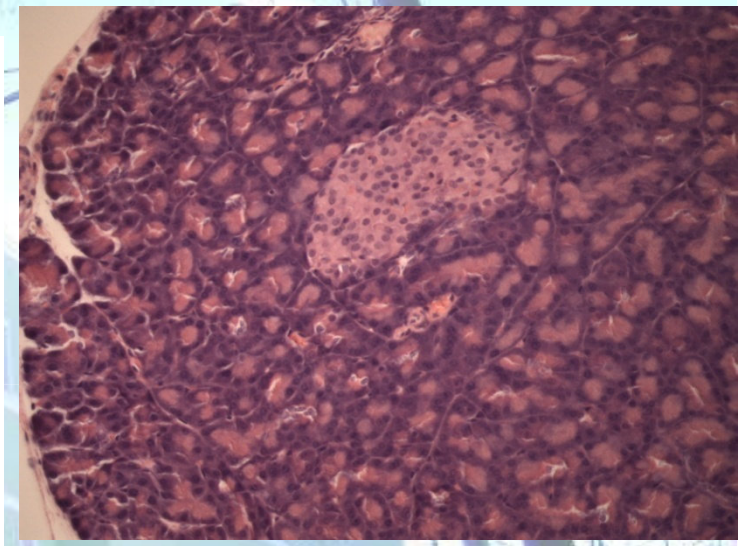
Примечания:

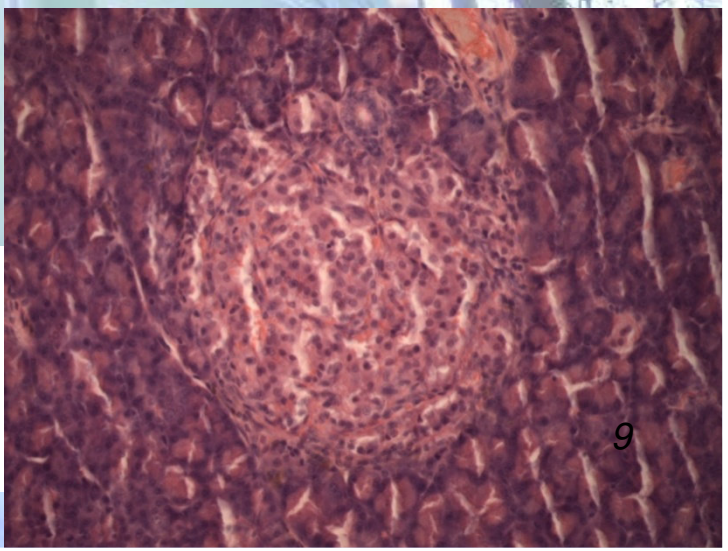
1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Оценка панкреопротекторного действия препарата, на фоне стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. 45-й день исследования. (M±SD), n=8

Препарат «А»





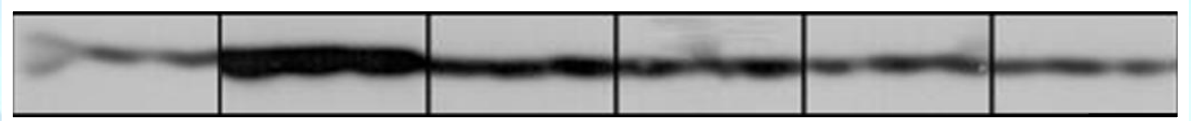


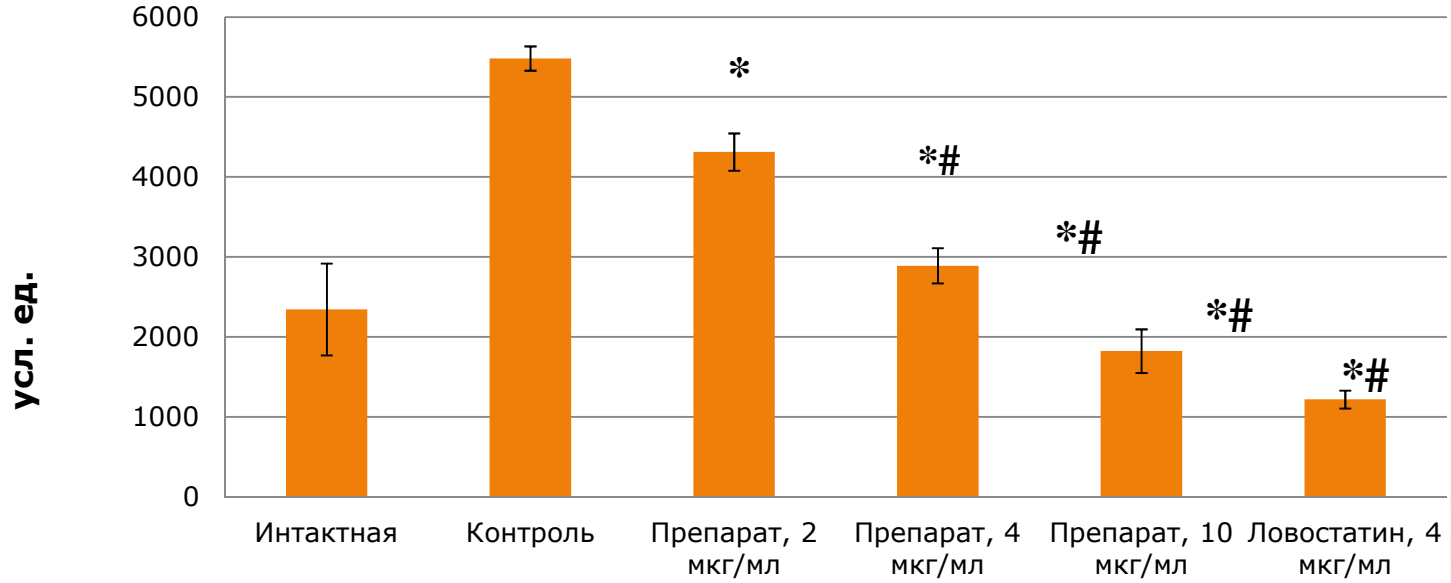
Примечания:

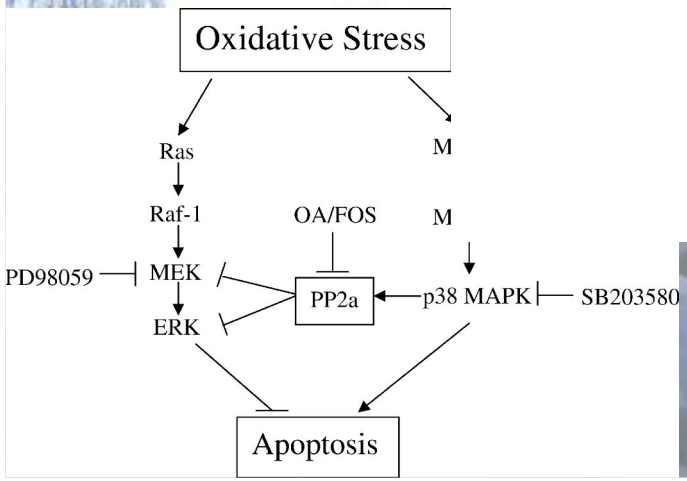
1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Влияние Препарата на ЛПС-индуцированное фосфорилирование МАР-киназ p38 (M±SD), n=3

Препарат «А»



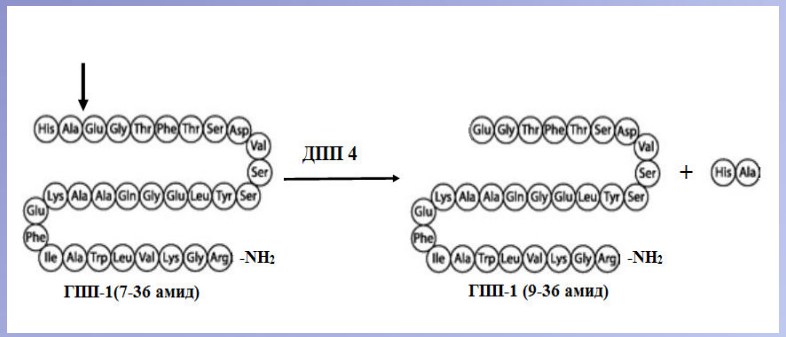




Примечания:

1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Ингибирование GLP-1 посредством ДПП-4



Incretin, GLP-1

Stimulates insulin release

Inhibits glucagon release

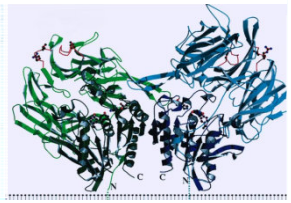
Lowering of blood glucose

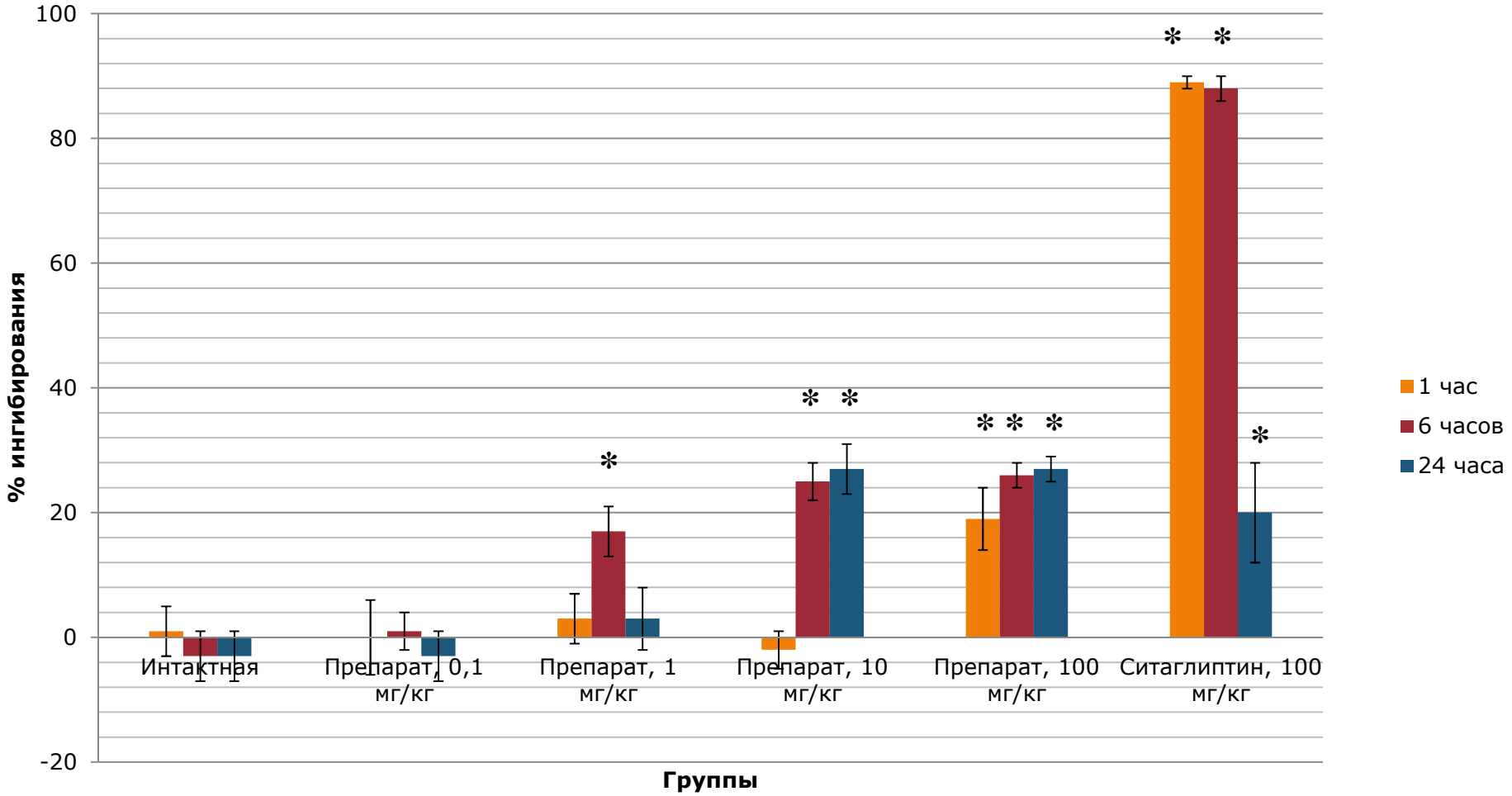
DPP-4 enzyme inactivates GLP-1

DPP-4 inhibitors (drugs) block DPP-4 and decrease glucose

Препарат «А»

Ингибирование ДПП-4 после однократного введения препаратов (M±SD), n=10





Примечание: -*- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

ИНКРЕТИНО-МИМЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА А

1. Препарат, являясь ингибитором дипептидилпептидазы 4 типа, поддерживает в крови необходимый уровень инкретина GLP-1 в случае нарушения его синтеза в L-клетках кишечника или нарушении толерантности к инсулину.

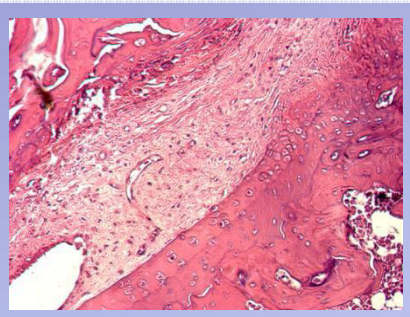
2. Активация GLP-1 рецепторов на поверхности инсулоцитов обеспечивает антигипергликемический эффект за счет стимуляции синтеза и секреции инсулина.

3. Снижение индуцированного фосфорилирования MAPK p38 предупреждает апоптоз панкреатоцитов, способствуя репарации островков Лангерганса в ткани поджелудочной железы.

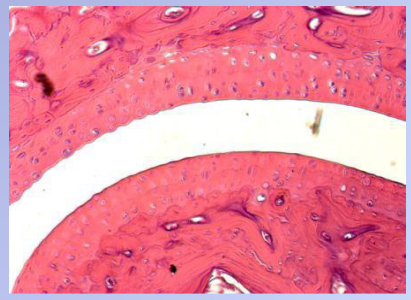
4. Активация GLP-1-рецепторов эндотелиоцитов стимулирует образование NO, что сопровождается снижением повышенного систолического и диастолического артериального давления.

Пример неудачного планирования эксперимента на модели in vivo Адьювантный артрит на основании данных, предварительно полученных in vitro. 28-й день исследования

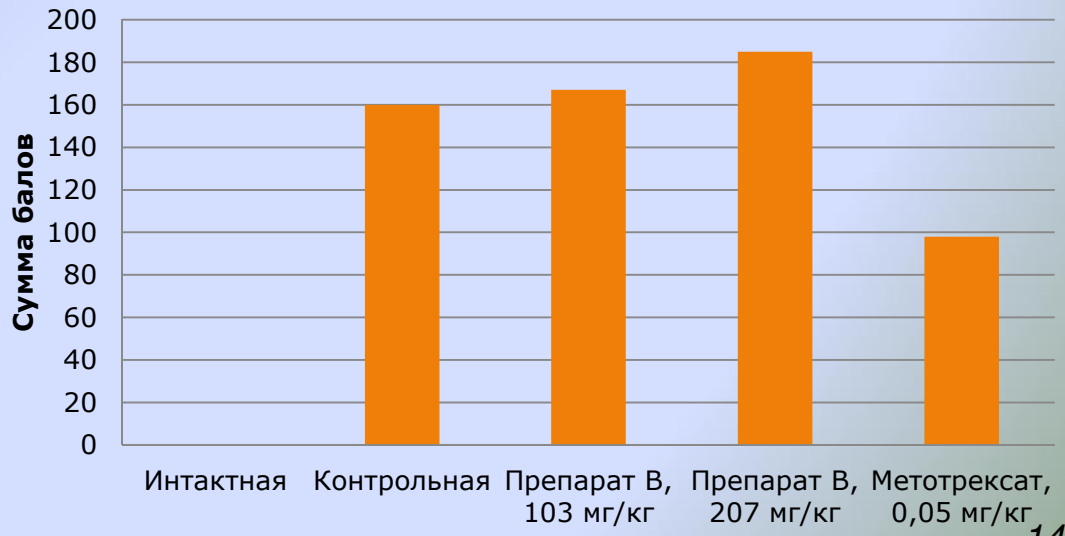
Препарат «В»



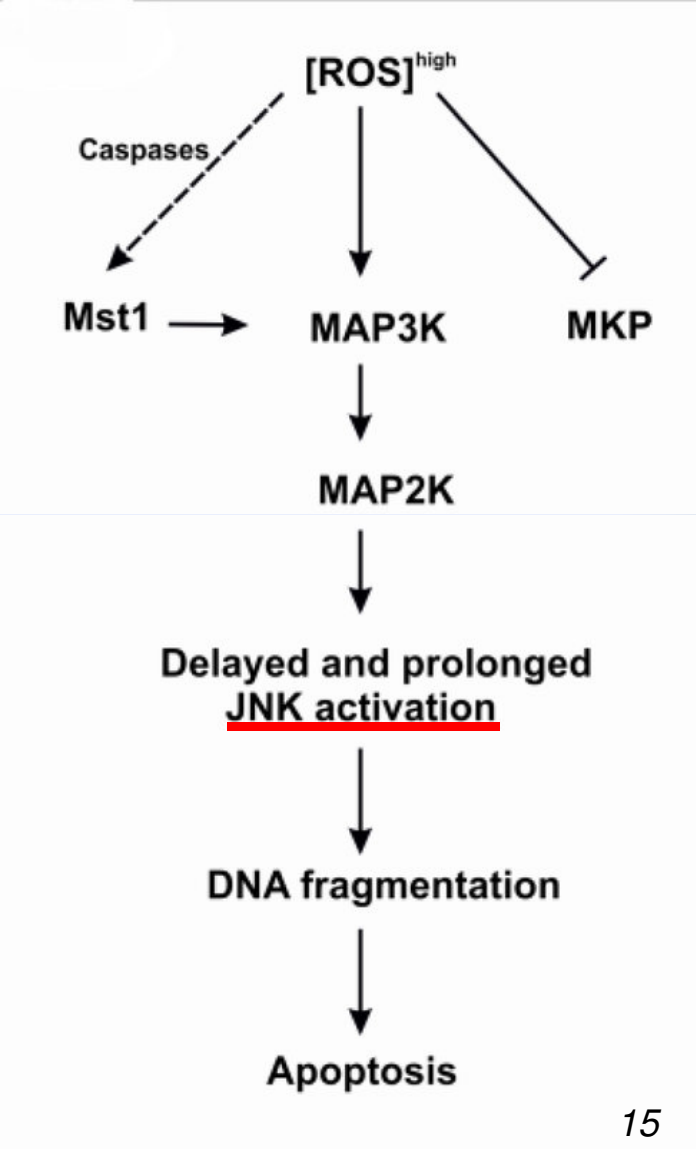
Сустав животного контрольной группы



Сустав животного интактной группы

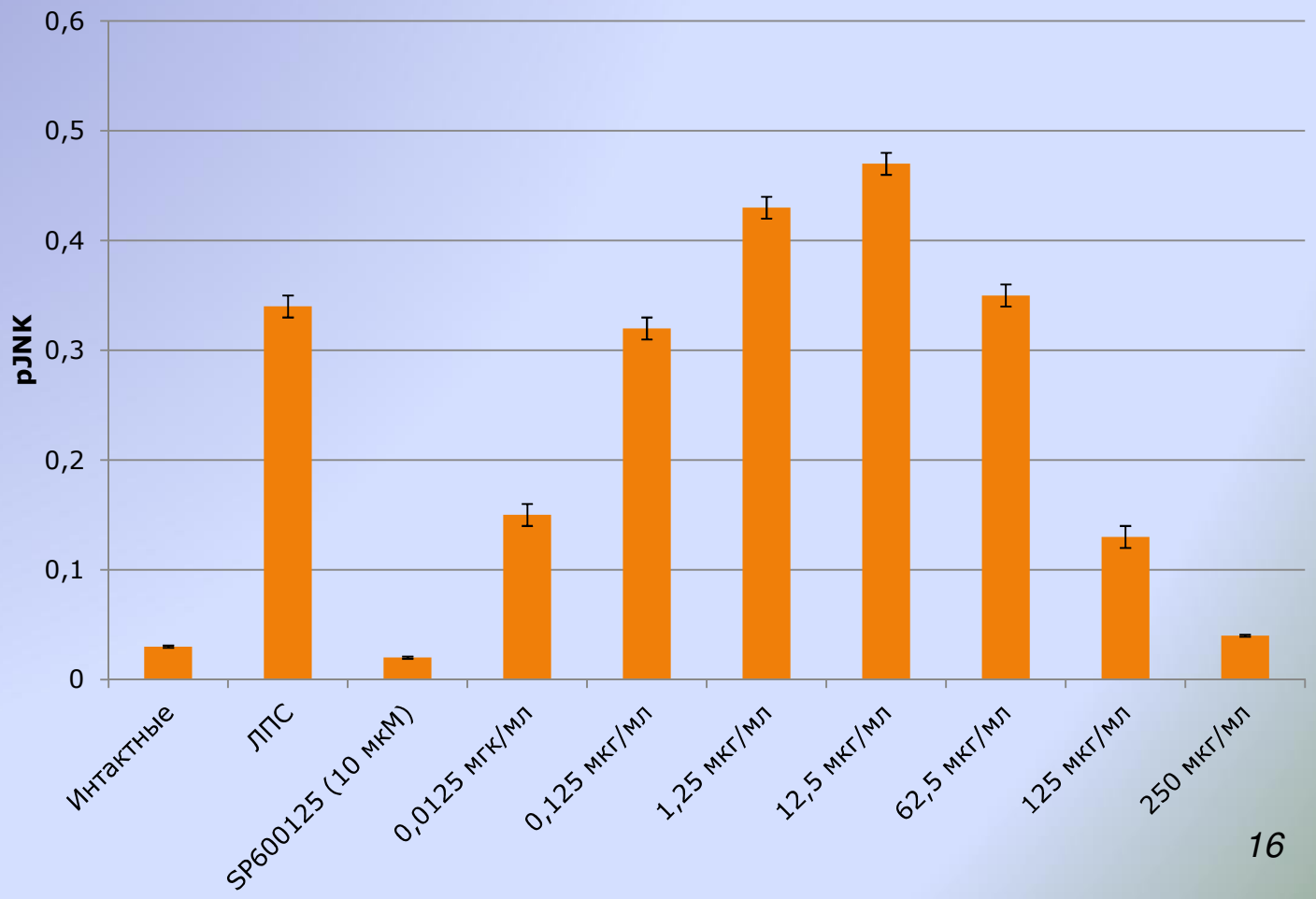


Идея создания препарата «С» для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей базировалась на необходимости снижения индуцированной активации JNK-киназы, участвующей в реализации провоспалительных каскадов в клетках эпителия.



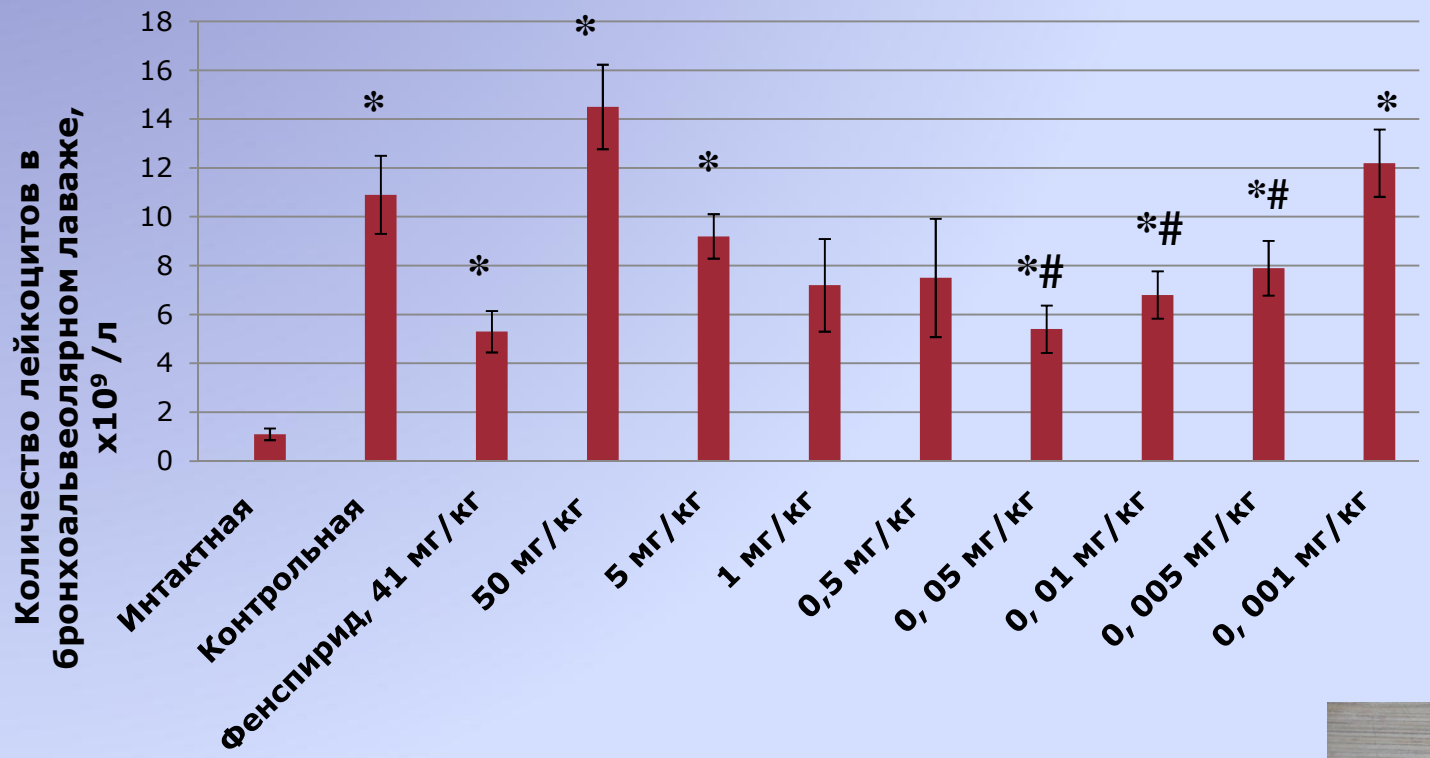
Препарат «С»

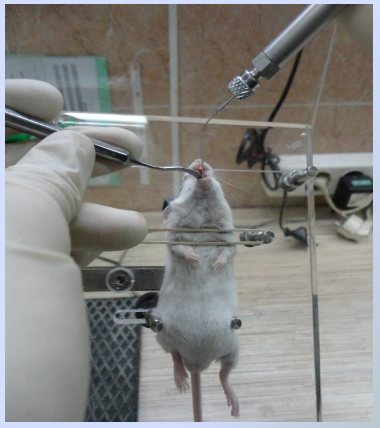
Влияние препарата на ЛПС-индуцированное фосфорилирование МАР-киназы JNK проводили на культуре моноцитов человека линии U937



Препарат «С»

Первичная оценка активности препарата на модели формалинового бронхита у мышей, 7-й день исследования (M±SD), n=10



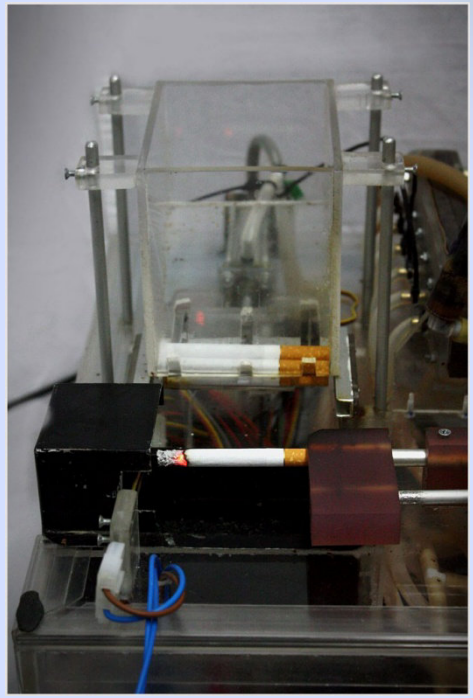


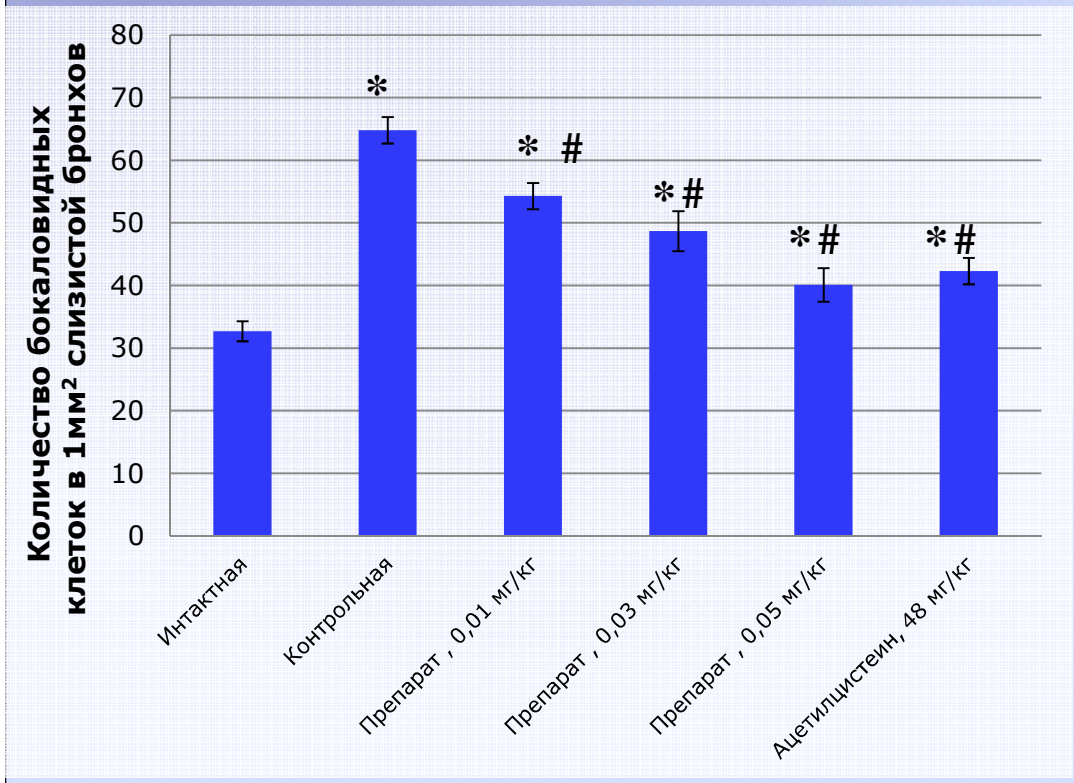
Примечания:

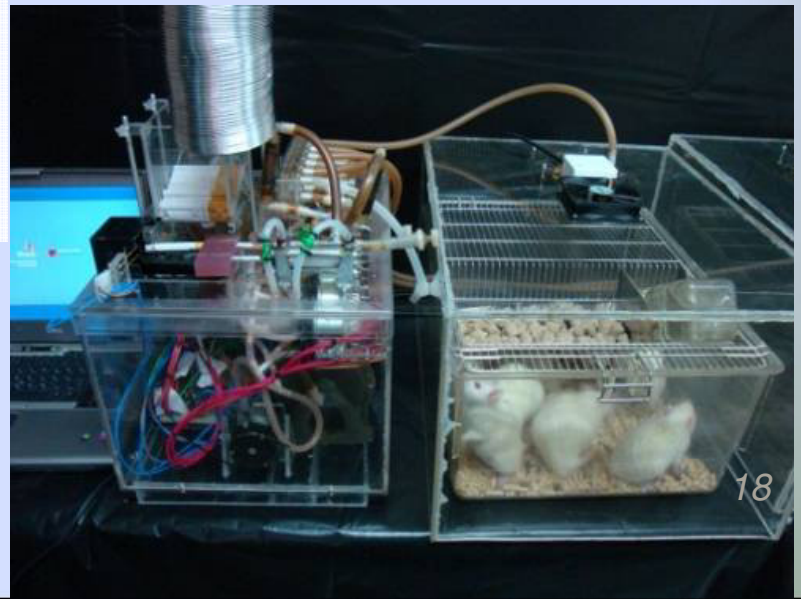
1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Оценка активности препарата на модели «бронхит курильщика», 121-й день исследования (M±SD), n=12

Препарат «С»



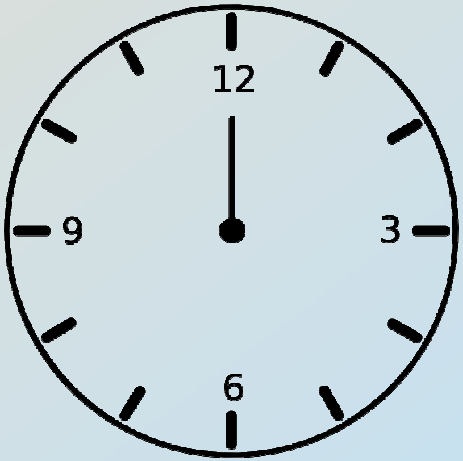


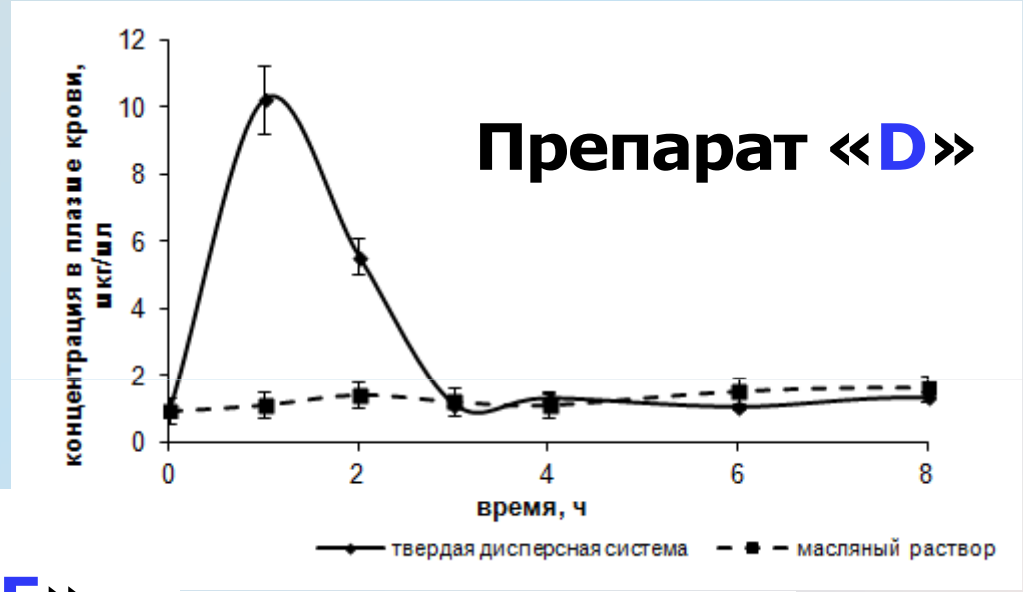


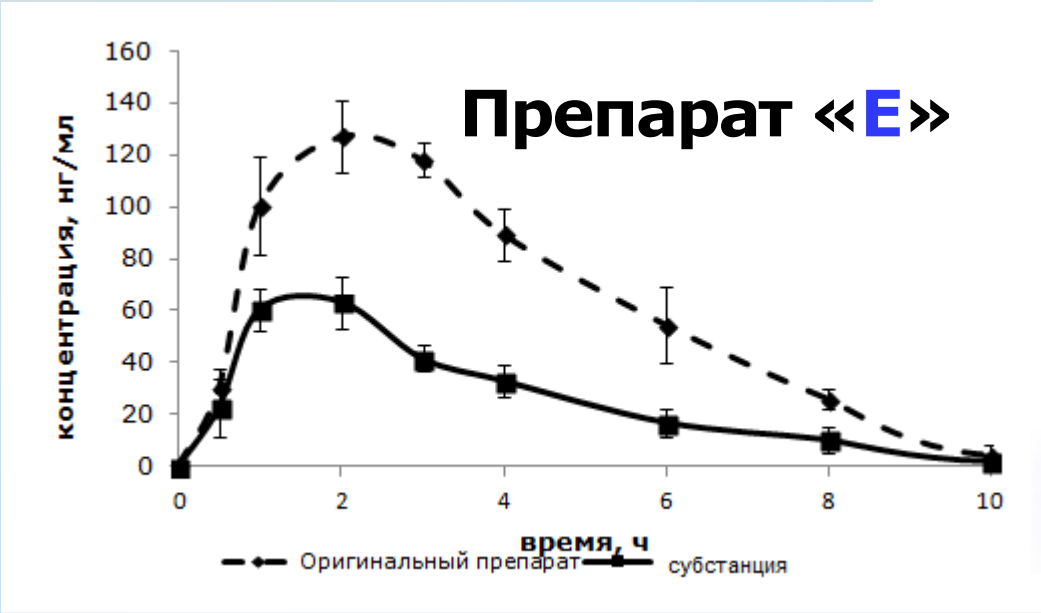
Примечания:

1) *- данные имеют статистически достоверные отличия от интактной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).
2) #- данные имеют статистически достоверные отличия от контрольной группы (критерий Ньюмана-Келса, $p<0.05$).

Зависимость фармакокинетических параметров от лекарственной формы препарата







СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!