



# *Фармакокинетика инновационных лекарственных средств*

*Карлина М.В.  
руководитель группы  
ТЛС и фармакокинетики*

*Экспериментальные фармакокинетические исследования – обязательный этап для внедрения препарата в медицинскую практику*

- ✓ Федеральный закон 361-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010
- ✓ Руководство по экспертизе лекарственных средств, том 1/под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. 2013
- ✓ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К. 2012

# Этапы изучения фармакокинетики в жизненном цикле препарата



## *Практическое приложение доклинических фармакокинетических исследований*

- ✓ Получение максимально полной информации о **всасывании, распределении, метаболизме и элиминации** действующего вещества
- ✓ **Определение оптимальных путей введения** действующего вещества
- ✓ **Определение оптимальной лекарственной формы** для действующего вещества
- ✓ **Определение ориентировочной схемы дозирования** препарата, выбор доз препарата для I фазы клинических исследований

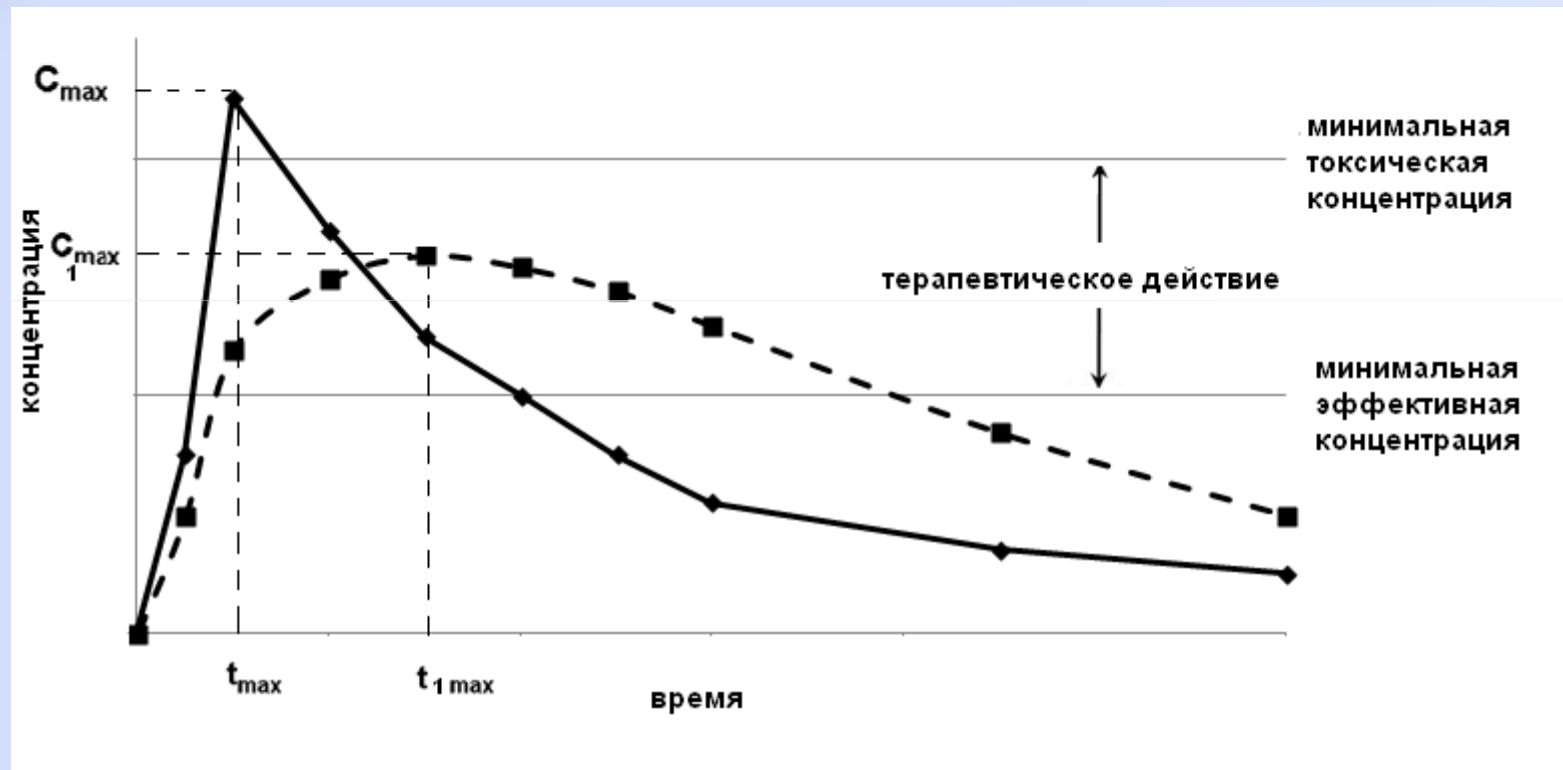
**Результат - создание препарата с оптимальным фармакокинетическим профилем**

- ✓ Разрабатываемые на этапе доклинических исследований **биоаналитические методы количественного** определения лекарственного вещества и его метаболитов позволяют использовать эти методики при изучении фармакокинетики препарата в клинике и при фармакокинетическом мониторинге.

*Данные фармакокинетики – количественные характеристики процессов всасывания, распределения, метаболизма и элиминации*

Процесс	Параметр	Значение
Всасывание	$T_{max}$ , $C_{max}$	Быстрота достижения эффективной концентрации препарата в плазме
Абсолютная и относительная биодоступность	AUC	Эффективность выбранной формы и постоянство концентрации Предсказуемость изменения концентрации вещества с изменением введенной дозы
Метаболизм	$AUC_m/AUC$ , $AUC_m$ , $T_{maxm}$ , $T_{1/2m}$ , $C_{maxm}$	Степень метаболического превращения В случае активного метаболита - быстрота достижения эффективной концентрации
Распределение	Тканевая доступность (ft)  Степень связывания с белками	Прогноз отсутствия/наличия токсического действия на конкретный орган/ткань, коррекция дозы Прогноз эффективности, наличия/отсутствия лекарственных взаимодействий
Элиминация	Время полувыведения $T_{1/2}$ Общий клиренс $Cl$	Кратность приема препарата Количественная характеристика выведения препарата

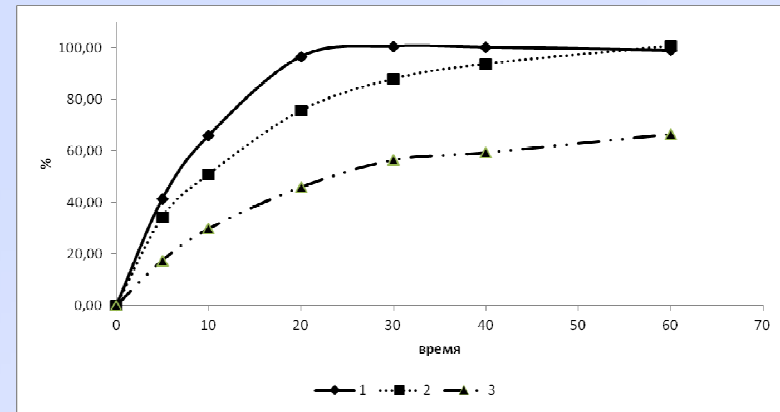
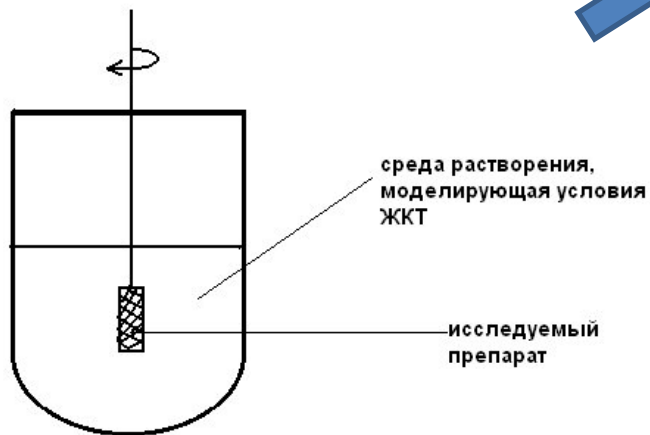
*Изменение фармакокинетических параметров =  
изменение выраженности терапевтического действия и  
схемы дозирования*



## *Фармакокинетические исследования in vitro*

- ✓ Тест растворение (моделирование условий ЖКТ)
- ✓ Изучение проницаемости лекарственных веществ (культура клеток колоректальной аденокарциномы человека Caco-2)
- ✓ Изучение степени связывания с белками плазмы крови (диализ, ультрафильтрация)
- ✓ Изучение биотрансформации и межлекарственных взаимодействий in vitro (рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкцию по применению. М. 2009)

# Тест растворение для прогнозирования биодоступности



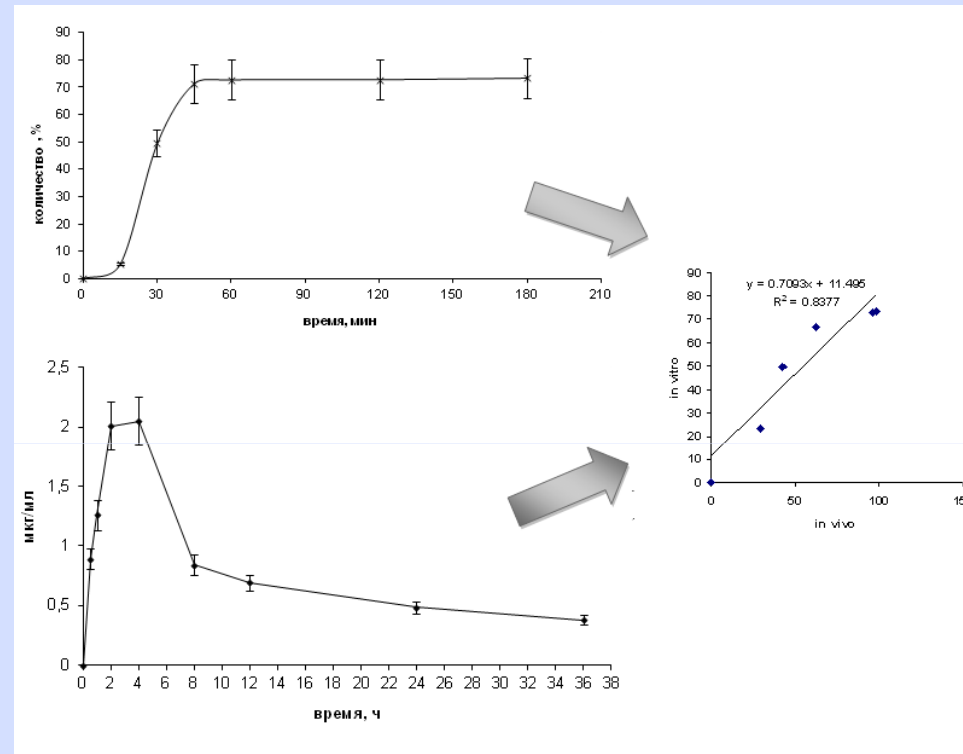
**Выбор оптимального  
состава препарата**



*Вероятность установления in vivo/in vitro  
корреляции (биофармацевтическая классификация)*

<b>Класс БСК</b>	<b>Растворимость</b>	<b>Проницаемость</b>	<b>Вероятность возможности установления IVIVC</b>
I	высокая	высокая	низкая
II	низкая	высокая	высокая
III	высокая	низкая	низкая
IV	низкая	низкая	высокая

# IVIVC для пентациклических тритерпеновых кислот



Карлина М.В., Пожарицкая О.Н., Косман В.М., Иванова С.А. Изучение биологической доступности босвеллиевых кислот: in vitro/in vivo корреляция // Хим.-фарм. журнал. – 2007. – Т.41., № 11. – с. 38-41.

Карлина М.В., Пожарицкая О.Н., Косман В.М., Шиков А.Н., Забозлаев А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Модель in vitro для оценки скорости растворения гидрофобных веществ из таблеток для рассасывания (lozenges) на примере коэнзима Q10, in vivo/in vitro корреляция // Хим-фарм. журн. – 2012 – Т46, №7. – С 52-55.

# *Доклиническое изучение фармакокинетики инновационных лекарственных средств*

План исследования, прохождение биоэтической комиссии (БЭК)



Разработка и валидация метода количественного определения действующего вещества



Пилотный эксперимент



Постановка эксперимента на животных

**Объем исследования разный!!!**



Анализ биопроб, расчет фармакокинетических параметров, отчет

# *Разработка и валидация биоаналитической методики*

## **В соответствии**

- ✓ Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. – Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine, 2001
- ✓ Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009, London, Committee for medicinal products for human use (CHMP), 2011.

## **По показателям**

- ✓ селективность
- ✓ нижний предел количественного определения (НПКО)
- ✓ калибровочный диапазон
- ✓ точность
- ✓ прецизионность
- ✓ стабильность анализа

•Olga N. Pozharitskaya, Marina V. Karlina, Alexander N. Shikov, Vera M. Kosman, Marina N. Makarova and Valery G. Makarov Determination of icariin in rat plasma by reverse-phase high-performance liquid chromatography after oral administration of a lipid-based suspension of Epimedium koreanum extract // Biomedical chromatography. – 2008. – V.22. – P.625-629.

•Marina V. Karlina, Olga N. Pozharitskaya, Alexander N. Shikov, Vera M. Kosman, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov. LC Method for quantification of lutein in rat plasma: validation, and application to a pharmacokinetic study // Cromatographia. – 2008. – 68. – P. 949-954.

•Olga N. Pozharitskaya, Marina V. Karlina, Alexander N. Shikov, Vera M. Kosman, Marina N. Makarova and Valery G. Makarov Determination and pharmacokinetic study of taxifolin in rabbit plasma by high-performance liquid chromatography // Phytomedicine. – 2009. – 16. – P. 244-251.

•O.N. Pozharitskaya, V. M. Kosman, M. V. Karlina, A. N. Shikov, V. G. Makarov, G.I. Djachuk Method development and validation of an HPLC assay for the detection of hopantenic acid in human plasma and its application to a pharmacokinetic study on volunteers // Acta Chromatographica. – 2011. – V.3. – P. 403-414.

## Наша приборная база



Хроматограф высокого давления  
LC-20 Prominence (Shimadzu,  
Япония)



Полуавтоматический аппликатор  
Linomat V со сканирующим  
спектроденситометром TLC Scanner 3  
(Camag, Muttenz, Швейцария)



Планшетный спектрофотометр xMark™ Microplate Spectrophotometer (Bio-  
Rad, USA)

## *Инновационные лекарственные средства*

- ✓ Новая активная субстанция
- ✓ Известный фармакологический продукт при новом показании к применению
- ✓ Новые лекарственные формы с улучшенными фармакокинетическими свойствами
- ✓ Системы доставки
- ✓ Новые многокомпонентные препараты

# *Объем изучения фармакокинетики для новой активной субстанции*

## **2 вида животных**

### **Однократное введение:**

- ✓ оценка **линейности фармакокинетики** препарата с использованием трех уровней доз, анализ плазмы крови;
- ✓ оценка **абсолютной биодоступности**;
- ✓ оценка **элиминации** препарата при введении в одной дозе;
- ✓ оценка **тканевой доступности**: содержание в периферических тканях при введении в одной дозе (3 объекта, отличающиеся по степени васкуляризации, органы-мишени и органы, обеспечивающие элиминацию);

### **Многократное введение:**

- ✓ в одной дозе в случае линейности фармакокинетики
- ✓ с использованием 2 уровней доз в случае нелинейности фармакокинетики, анализ одного вида биологического материала

## *Дизайн исследования для новой активной субстанции на одном виде животных*

<b>№</b>	<b>Препарат, доза, режим введения</b>	<b>Кол-во животных</b>	<b>Временные точки забора биологического материала</b>
1	Препарат доза 1, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
2	Препарат доза 2, однократное введение	50	Забор крови и органов (не менее 3), мочи и кала на 10 временных точках
3	Препарат доза 3, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
4	Субстанция, доза 1, однократное внутривенное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
5	Препарат доза 1, многократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
6	Препарат доза 2, многократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках



## *Объем изучения фармакокинетики для систем доставки лекарственных веществ*

### **Однократное введение:**

- ✓ оценка **линейности фармакокинетики** препарата с использованием трех уровней доз, анализ плазмы крови;
- ✓ оценка **абсолютной биодоступности**;
- ✓ оценка **элиминации** препарата при введении в одной дозе;
- ✓ оценка **тканевой доступности**: содержание в периферических тканях при введении в одной дозе (3 объекта, отличающиеся по степени васкуляризации, органы-мишени и органы, обеспечивающие элиминацию);

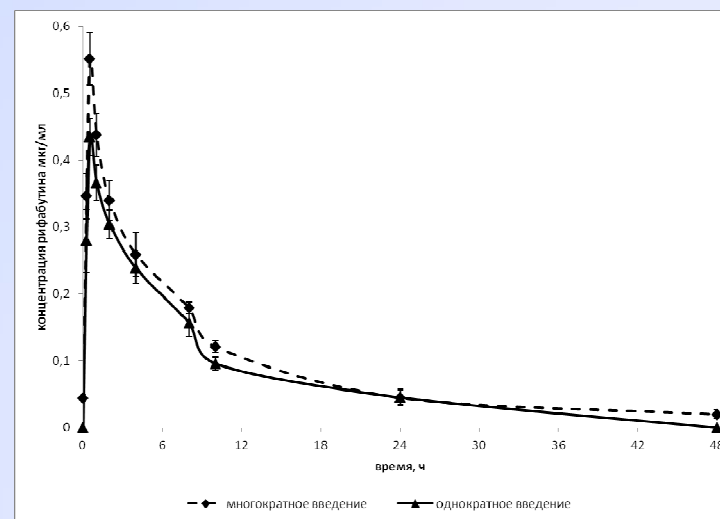
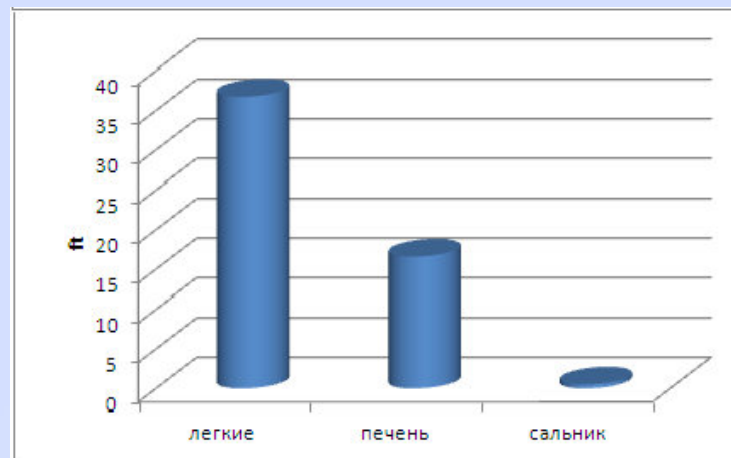
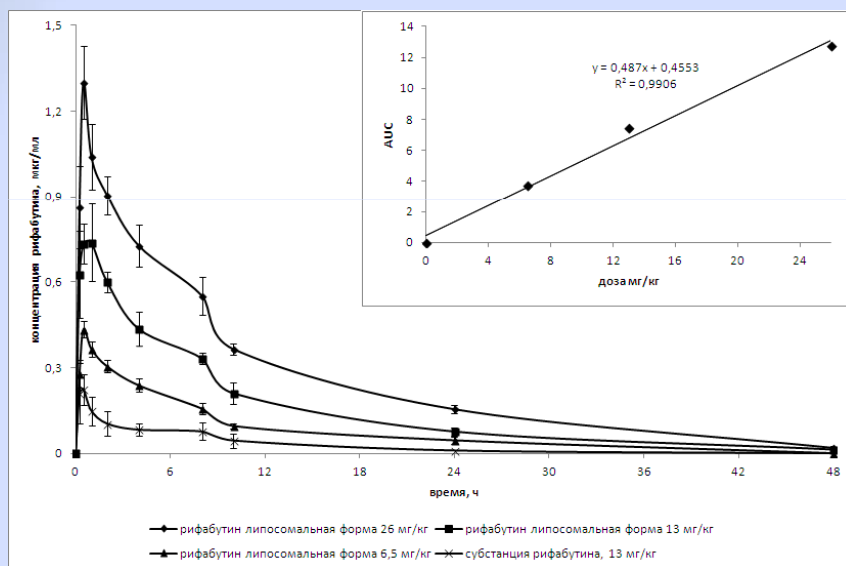
### **Множественное введение:**

- ✓ в одной дозе в случае линейности фармакокинетики
- ✓ с использованием 2 уровней доз в случае нелинейности фармакокинетики, анализ одного вида биологического материала

Karlina M.V., Pozharitskaya O.N., Kosman V.M., Shikov A.N., Balabanyan V.U. Comparative pharmacokinetics of free and liposome-encapsulated quercetin after intravenous administration in rats // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2013, Т. 11, Abstracts book of 17-th Int. Congress "Phytopharm 2013", Vienna, Austria, 8-10.07.2013, P. 45.

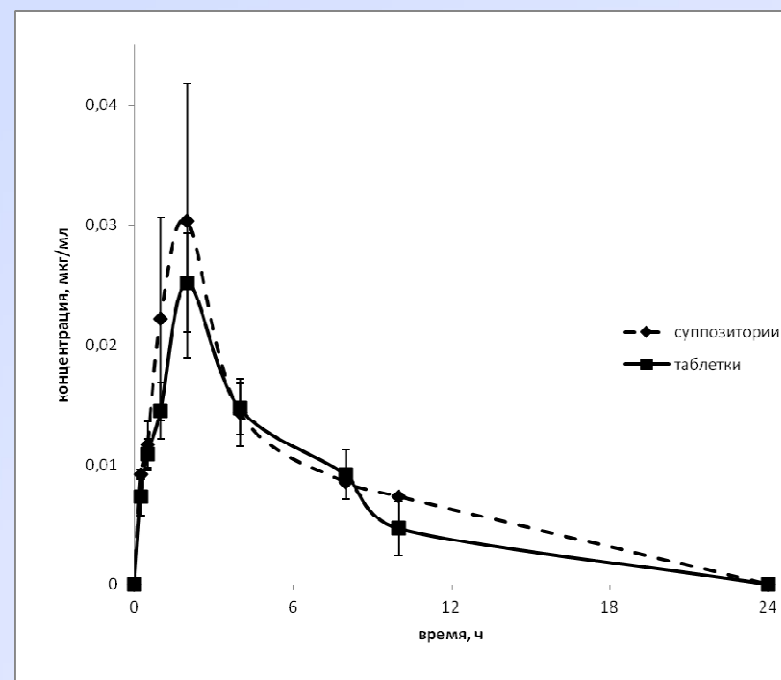
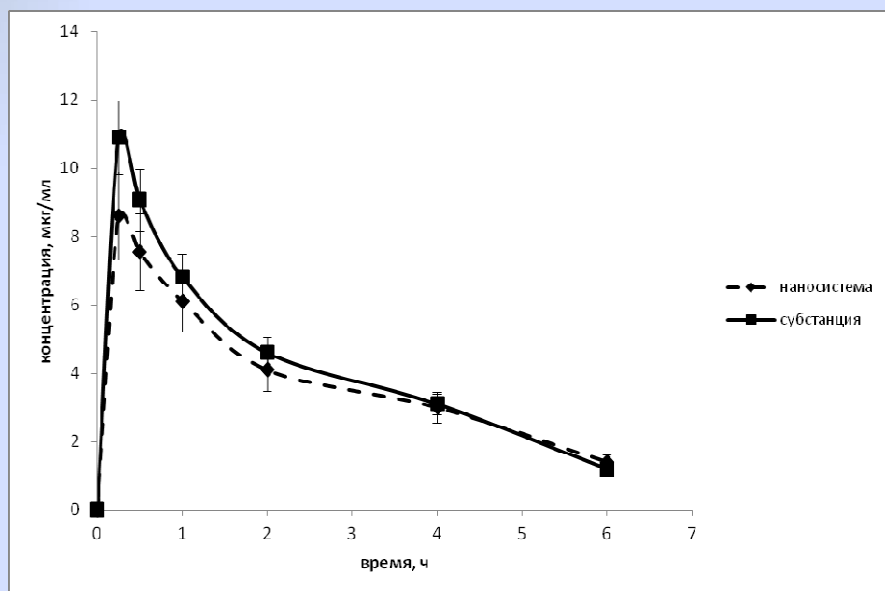
Karlina M.V., Pozharitskaya O.N., Kosman V.M., Shikov A.N., Balabanyan V.U. Study on the distribution of liposome-encapsulated cytochrome C in ocular tissue of rabbit after single topical application // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2014, Т. 12, Abstracts book of 18-th Int. Congress "Phytopharm 2014", Saint-Petersburg, Russia, 3-5.07.2014, P. 31.

# Изучение фармакокинетики липосомальной формы



Карлина М.В., Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Балабаньян В.Ю. Экспериментальное исследование фармакокинетики рифабутина в липосомальной форме // Фармакокинетика и фармакодинамика – 2013. – 2. – С.37-41.

*Желательный этап в изучении систем доставки – сравнительная фармакокинетика с уже существующим препаратом или субстанцией, определение относительной биодоступности*



## *Объем изучения фармакокинетики для новой лекарственной формы с улучшенными фармакокинетическими свойствами*

### **1 вид животных**

#### **Однократное введение:**

- ✓ **сравнительная фармакокинетика** с уже существующим препаратом в одной дозе, анализ плазмы крови, определение относительной биодоступности;
- ✓ оценка **абсолютной биодоступности**;

#### **В случае установления качественно отличающихся фармакокинетических свойств:**

- ✓ Параллельное изучение фармакокинетики и фармакодинамики с оценкой эквивалентных уровней фармакологического средства

# *Объем изучения фармакокинетики при новом показании к применению*

## **1 вид животных**

### **Однократное введение:**

- ✓ оценка **фармакокинетики** препарата с использованием двух уровней доз, анализ плазмы крови;
- ✓ оценка **тканевой доступности**: выбор тканей в зависимости от новых показаний к применению

### **Множократное введение:**

- ✓ оценка **фармакокинетики** препарата с использованием двух уровней доз, анализ плазмы крови

# *Объем изучения фармакокинетики многокомпонентного препарата*

## **1 вид животных**

### **Однократное введение:**

- ✓ оценка **линейности фармакокинетики** препарата с использованием трех уровней доз, анализ плазмы крови;
- ✓ оценка влияния совместного применения на **биодоступность компонентов** препарата;
- ✓ оценка **элиминации** препарата при введении в одной дозе;
- ✓ оценка **тканевой доступности**: содержание в периферических тканях при введении в одной дозе (3 объекта, отличающиеся по степени васкуляризации, органы-мишени и органы, обеспечивающие элиминацию)

# *Изучение фармакокинетики двухкомпонентного препарата*

<b>№</b>	<b>Препарат, доза, мг/кг режим введения</b>	<b>Кол-во животных</b>	<b>Временные точки забора биологического материала</b>
1	Препарат доза 1, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
2	Препарат доза 2, однократное введение	50	Забор крови и органов (не менее 3) на 10 временных точках
3	Препарат доза 3, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
4	Субстанция 1, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
5	Субстанция 2, однократное введение	50	Забор крови на 10 временных точках
6	Субстанции 1 и 2, однократное внутривенное введение	50	Забор крови на 10 временных точках

*Спасибо за внимание!!!*