

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****В.А. Иванютин, В.Л. Недорезов***Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

Ежегодно на мировом рынке появляется большое количество новых лекарственных препаратов. Создание препарата включает в себя следующие этапы: (1) анализ и выявление потребности; (2) поиск возможных решений; (3) получение вещества; (4) доклинические исследования; (5) клинические исследования; (6) выход и продвижение на рынок.

Решение о регистрации лекарственного средства принимается после прохождения I-III фаз клинических испытаний только если [3]:

- лекарственное средство обладает новыми эффектами,
- лекарственное средство более эффективно, чем аналоги,
- лекарственное средство более безопасно, чем аналоги,
- при равной эффективности и безопасности лекарство экономически выгодно,
- либо имеет более простой способ применения или удобную лекарственную форму.

Следует отметить, что из 10000 тестируемых химических соединений только 1–2 соответствует выдвигаемым требованиям по эффективности/безопасности (таблица 1). Процесс разработки и продвижения препарата на рынок длится 12–15 лет (таблица 2). Если учесть, что патентование лекарства происходит после завершения доклинической фазы (через два года), то на монопольное обращение на фармацевтическом рынке остается 3–5 лет. Из десяти зарегистрированных новых лекарств только 1 приносит сверхприбыль, 8 окупают затраты на производство и 1 является убыточным. По данным американского «Center for the Study of Drug Development», в настоящее время фармацевтические компании тратят на создание каждого нового препарата около 900 миллионов долларов. По данным «IMS Health» общий объем продаж лекарственных средств в мире за 12 месяцев с июня 2009 по май 2010 составил более полутриллиона долларов США. При этом не стоит забывать, что главной задачей разработчиков препаратов зачастую является получение прибыли или ученых званий, то есть не всегда соблюдается основной принцип медицины – «не навреди!».

Таблица 1 – Вероятность положительного отбора на этапах исследования

|                            | Вероятность успеха |
|----------------------------|--------------------|
| Ранние этапы               | 4%                 |
| Доклинические исследования | 10%                |
| Фаза 1                     | 20%                |
| Фаза 2                     | 33%                |
| Фаза 3                     | 60%                |

Таблица 2 – Сравнение по продолжительности этапов разработки лекарственного препарата в США и РБ в годах

|     | Синтез | Доклинические исследования | Клинические исследования | Регистрация |
|-----|--------|----------------------------|--------------------------|-------------|
| США | 5,5    | 1                          | 6                        | 1,5         |
| РБ  | 1,25   | 2                          | 1,75                     | 0,25        |

Возможность возникновения нежелательных последствий в результате применения лекарственных средств делает обязательным проведение всестороннего изучения безопасности разрабатываемого лекарственного вещества. Неотъемлемой стадией разработки препаратов являются доклинические исследования, которые включают химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические,

токсикологические и другие экспериментальные исследования вне организма человека с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств [1]. Следует отметить, что ни один фармакологически эффективный препарат не может быть совершенно лишен риска и не все риски могут быть распознаны до выхода препарата на рынок. В связи с этим доклинические исследования сталкиваются с такими основными задачами и проблемами как: получение достоверных данных о лекарственном препарате и нежелательность подвергать испытуемых людей излишнему риску. Большинство из этих проблем можно решить в эксперименте на животных.

Доклиническое изучение лекарственных веществ условно подразделяют на фармакологические и токсикологические исследования. Подходы к этим исследованиям схожи и результаты взаимосвязаны. Данные, полученные при исследовании острой токсичности потенциального лекарственного препарата, ложатся в основу для проведения последующих фармакологических исследований, которые в свою очередь определяют параметры изучения хронической токсичности вещества.

Фармакологические исследования направлены на изучение терапевтической эффективности исследуемого лекарственного вещества, его влияния на основные системы организма, а также установление возможных побочных эффектов, связанных с фармакологической активностью. Фармакологические исследования проводятся на моделях соответствующих заболеваний или патологических состояний с применением однократно вводимых, постоянно возрастающих доз веществ с целью поиска необходимого эффекта. Данные начальных фармакологических исследований уже могут дать некоторые представления о токсичности вещества, которые должны быть углублены и расширены при специальных исследованиях [6].

При токсикологических исследованиях фармакологического средства устанавливается характер и выраженность возможного повреждающего воздействия на организм экспериментальных животных. Можно выделить следующие этапы такого рода исследований.

(1) Изучение острой токсичности вещества проводят для определения наличия побочных реакций, установлении причин летальности, а также расчета пятидесятипроцентной летальной дозы (LD 50); широты терапевтического действия или терапевтического индекса, что невозможно установить в клинических условиях.

(2) Определение хронической токсичности соединения, которое включает в себя повторные введения исследуемого вещества на протяжении длительного времени. Продолжительность исследования зависит от предполагаемой продолжительности курса его применения в клинике. Исследуемое средство обычно вводят ежедневно в трех дозах: наименьшая из изучаемых доз – эффективная доза для используемого в эксперименте вида животного; максимальная доза должна вызывать явление интоксикации, но не гибель животного; средняя доза занимает промежуточное положение между ними [5]. Во время эксперимента определяется объем потребления животными корма и воды, динамика их массы, изменение общего состояния и поведения (реакций); проводятся гематологические и биохимические исследования. По окончании эксперимента животных забивают и проводят патоморфологические исследования внутренних органов.

(3) Установление специфической токсичности фармакологического средства (канцерогенное, мутагенности, эмбриотоксичности, гонадотоксичности, алергизирующих свойств, а также способности вызывать лекарственную зависимость, иммунотоксического действия).

После окончания проверки всех видов токсичности составляется протокол, который включает параметры эксперимента и заключение о токсичности испытываемого вещества.

Выявление повреждающего действия испытываемого средства на организм экспериментальных животных дает исследователям информацию о том, какие органы и

ткани наиболее чувствительны к потенциальному лекарственному средству и на что следует обратить особое внимание при проведении клинических испытаний.

Исследование новых фармакологических средств на животных основывается на данных о существовании определенной корреляции между влиянием этих соединений на животных и человека, физиологические и биохимические процессы которых во многом сходны. В связи с тем, что между животными имеются существенные видовые различия в интенсивности обмена веществ, активности ферментных систем, чувствительных рецепторов и т.д., исследования проводят на нескольких видах животных, включая кошек, собак, обезьян.

Экспериментальное доклиническое изучение нового средства (его фармацевтических, фармакологических и токсикологических свойств) проводится по стандартным унифицированным методикам, которые обычно описываются в методических рекомендациях Фармакологического комитета, и должно отвечать требованиям Надлежащей лабораторной практики.

Доклинические исследования фармакологических веществ позволяют разработать схему рациональных испытаний лекарственных препаратов в условиях клиники, повысить их безопасность. Несмотря на большую значимость доклинических исследований новых веществ (препаратов), окончательное суждение об их эффективности и переносимости складывается только после проведения клинических испытаний, а нередко, и после определенного периода их широкого применения в медицинской практике.

Для проведения доклинических исследований необходимы адекватные тест системы. Следует отметить, что наиболее адекватной тест системой являются приматы. Однако проведение исследований на них чрезвычайно дорого. Поэтому широко используются линейные крысы и мыши, содержание которых не требует больших денежных и технических ресурсов. Использование лабораторных животных требует исключения воздействия внешних факторов, способных повлиять на качество получаемых результатов.

Внешние факторы среды, влияющие на животных, включают: физические, химические, биологические и социальные. Параметры данных факторов прописаны в соответствующих нормативных документах, например ТКП 125–2008. Важным моментом исследования является использование здоровых животных, не инфицированных патогенной микрофлорой (specific pathogen free-SPF). Использование таких объектов является необходимым условием для воспроизводимости результатов доклинических исследований. В дополнение, воспроизводимость результатов биомедицинских исследований требует использования стандартных животных со стандартными условиями содержания, а также использование стандартных методических подходов.

Многообразие форм и подходов в доклинических исследованиях потребовали внедрения определенных стандартов, позволяющих защищать интересы потребителей и содействовать международной торговле лекарствами через взаимное признание странами результатов исследований.

Принятым международным стандартом в Республике Беларусь является технический кодекс установившейся практики 125–2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика», утвержденный и введенный в действие постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.03.2008 № 56. Данный технический кодекс установившейся практики гармонизирован с Международными Правилами Надлежащей лабораторной практики Совета Специальной программы по контролю химических продуктов (OECD Principles on Good Laboratory Practice. C(97)186 Final), а также требованиями Закона Республики Беларусь № 161–3 от 20.07.2006 г. «О лекарственных средствах», соблюдая принципы и методологию изложения указанных документов, и учитывает требования ТКП 030–2006 (02040), СТБ 1613–2006 [1, 2].

Отметим что, первый вариант международных правил надлежащей лабораторной практики разрабатывался группой экспертов, созданной в 1978 г. в рамках Специальной программы по контролю химических продуктов Организации экономического сотрудничества и развития (OECD). В разработке принимали участие специалисты

Национального института здоровья (США), Европейского союза, Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по стандартизации. В 1981 г. OECD сформулировала принципы Надлежащей лабораторной практики, которые в 1987 г. стали обязательными для всех стран ЕС. Стандарты Надлежащей лабораторной практики регулируют[5]:

- обязанности руководителей лабораторий, подбор и организацию персонала;
- обязанности сотрудников Программы обеспечения качества;
- порядок проверки лабораторий на соответствие установленным требованиям;
- порядок записи, обработки и архивирования данных, соблюдение конфиденциальности в отношении любых данных, полученных в ходе доклинических исследований;
- оснащенность лаборатории приборами, аппаратурой и реактивами, соответствующими стандартам качества;
- условия передачи, хранения и учета исследуемого лекарственного вещества;
- этические и правовые нормы доклинического изучения вещества;
- вид, пол и количество животных, рекомендованных для проведения исследований;
- тип наркоза и гуманный способ умерщвления животных;
- критерии включения животных в исследование и их исключения из него;
- методы распределения животных по группам, размеры и материал клетки, количество содержащихся в ней животных;
- требования к источнику воды, температуре воздуха, влажности, условиям кондиционирования помещения и т.д.

Современные программы доклинического изучения общетоксического действия новых фармакологических веществ в большинстве стран существенно не отличаются друг от друга и строго регламентируются соответствующими органами здравоохранения. Проведение доклинических токсикологических исследований фармакологических веществ в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики гарантирует получение достоверных и воспроизводимых результатов. Большинство нежелательных проявлений побочного действия лекарственных средств можно предусмотреть и предупредить по результатам доклинических исследований. Еще раз отметим, что только опыты на животных в значительной степени позволяют гарантировать безопасность клинических исследований и последующего медицинского применения новых лекарственных средств.

Деятельность специальных научно-исследовательских центров, осуществляющие доклинические исследования в странах ЕС, США и Японии в соответствии со стандартами (Надлежащая лабораторная практика, Надлежащая клиническая практика, Надлежащая производственная практика и др.) контролируется нормативно-правовой базой отдельного государства и общественной международной организацией: Regulatory Affairs Professional Society (RAPS – профессиональное общество по делам регулирования). Интересно, что основной упор делается на соответствие условий содержания животных установленным требованиям.

Таким образом, проведение доклинических исследований в соответствии с международными требованиями является необходимым этапом для продвижения препаратов на мировой фармацевтический рынок. К сожалению, этот этап разработки лекарственных препаратов остается для большинства белорусских исследователей трудновыполнимым в связи с дороговизной подобных испытаний. Существуют и другие проблемы у отечественных разработчиков и производителей лекарств, связанных с необходимостью переоснащения экспериментально-биологических клиник и лабораторий в соответствии с лабораторными стандартами. Перспективы развития доклинических исследований в Республике Беларусь могут быть связаны с увеличением объема инвестиций, что позволит повысить конкурентоспособность отечественных препаратов. Приведение доклинических исследований в соответствие с международными требованиями невозможно без

государственного финансирования и гармонизации документов, регламентирующих эти исследования.

#### **Список литературы**

1. О здравоохранении: Закон Респ. Беларусь 18 июня 1993г. №2435-ХП: в ред. Закона Респ. Беларусь от 20 июля 2006г. №162-3 // Право. Законодательство Республики Беларусь [Электрон. ресурс].

2. О лекарственных средствах: Закон Респ. Беларусь 20 июля 2006г. №161-3 «О лекарственных средствах» // Право. Законодательство Республики Беларусь [Электрон. ресурс].

3. О некоторых вопросах проведения клинических испытаний лекарственных средств: Постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь 7 мая 2009 №50 // Министерство здравоохранения Респ. Беларусь [Электрон. ресурс].

4. Надлежащая клиническая практика: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 7 мая 2009 г. № 50. // Министерство здравоохранения Респ. Беларусь [Электрон. ресурс].

5. Надлежащая лабораторная практика: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь 28 марта 2008г. №56 // Министерство здравоохранения Респ. Беларусь [Электрон. ресурс].

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / редкол.: Р.У. Хабриев [и др.]. – Москва: Медицина, 2005 – 832 с.

### **PRECLINICAL STUDIES OF DRUG SUBSTANCES**

**U.A. Ivaniutsin, V.L. Nedarezau**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

Preclinical studies are an essential stage of drug development. Increasing number of drugs used in medical purposes needs extra attention to a problem of safety. The main solution of the safety problem is experiments on animals. Carrying experiments in compliance with standards of Good Laboratory Practice provides reliable and reproducible results.