

Научная платформа – Эндокринология

Гос.задание – тема 20.

Изучение специфического действия и безопасности нового лекарственного препарата на основе солей янтарной кислоты для лечения остеопороза

**Ответственные исполнители: Байрамов А.А.,
Шабанов П.Д.**

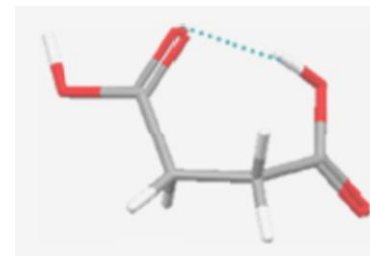
Внешние соисполнители:

- Институт биофизики РАН
- Санкт-Петербургский институт фармации
- Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН

Промежуточные результаты:

«Разработка нового лекарственного препарата на основе солей янтарной кислоты для лечения остеопороза»

При разработке препарата использована новая технология синтеза природных аналогов конформеров янтарной кислоты



❖ Создан дизайн молекул и композитов веществ

- Проведена экспертиза формулы препарата
- Оценена патентная чистота препарата

❖ Составлена лабораторная пропись 3-х образцов препарата.

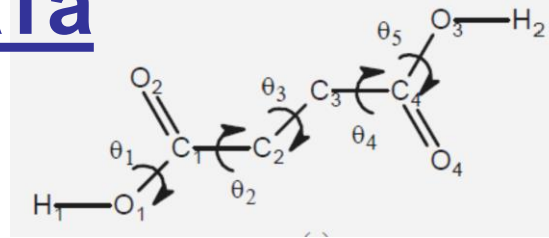
❖ Осуществлен пилотный синтез образцов для скрининга

❖ На экспериментальной модели остеопороза доказана высокая эффективность образцов препарата.

❖ Составлен Регламент лабораторного синтеза препарата

- ❖ Осуществлен синтез препарата в количестве 5,5 кг для доклинических исследований свойства и безопасности.
- ❖ Получен патент на «Антиостеопорозное средство»

Преимущество нового препарата



– Высокая эффективность

ионы янтарной кислоты обеспечивают:

- доставку и включение макро– и микроэлементов и витамина Д в костный метаболизм
- биотрансформацию витамина Д в активные формы.
- рост органического компонента (коллагена IV) в костной ткани



– Отсутствие побочных эффектов:

- исключается перегрузка организма кальцием
- уменьшается ломкость костей

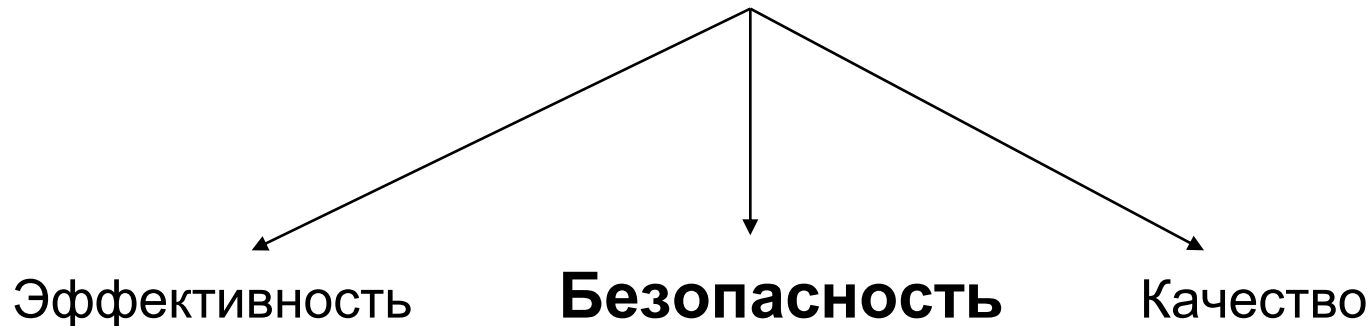
Цель проекта

Проведение доклинических исследований для нового лекарственного препарата по стандартам **GLP**.

Задачи проекта

1. Доклинические исследования безопасности лекарственного препарата - изучение общетоксического действия и специфических видов токсичности.
2. Доклинические исследования специфического действия лекарственного препарата –изучение биологической и фармакологической активности препарата в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Исследование молекулярных механизмов - маркеров костного, углеводного, гормонального метаболизма.
3. Доклинические фармакокинетические исследования лекарственного препарата для выбора доз и схем применения. Изучение кинетики препарата,

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – основания для регистрации ЛС



Требования к проведению ДКИ установлены :

- статьями 11–12 Закона РФ «Об обращении лекарственных средств»,
- 11 методическими указаниями по изучению безопасности ЛС и
- 42 методическими документами по изучению фармакологической активности ЛС Росздравнадзора, а также
- национальным стандартом РФ "Принципы надлежащей лабораторной практики" (GLP)
- международными стандартами – правилами GLP, SE

План работ научного исследования

<u>Расходы</u>

2015–2016

–16 мес

Исследование безопасности
лекарственного препарата - изучение
общетоксического действия и
специфических видов токсичности

700 т. руб

2015–2016

–14 мес

Исследование специфического действия
лекарственного препарата

–

2016–2017

–12 мес

Исследование фармакокинетики и
фармакодинамики лекарственного
препарата

–

План работ научного исследования

1. Доклинические исследования безопасности лекарственного препарата

- –Изучение острой токсичности препарата
- –Изучение хронической токсичности с оценкой местного действия на крысах.
- –Изучение хронической токсичности с оценкой местного действия на кроликах.
- –Оценка иммунотоксичности препарата.
- –Оценка репродуктивной токсичности препарата –влияние на генеративную функцию, эмбриогенез, пре- и постнатальное развитие потомства.
 - 1) Исследование влияния на генеративную функцию препарата
 - 2) Исследование эмбрио- и фетотоксического влияния препарата,
 - 3) Исследование антенатального повреждающего действия препарата, регистрируемого в постнатальный период
- –Оценка аллергизирующих свойств препарата:
 - 1) Реакция общей анафилаксии
 - 2) Активная кожная анафилаксия
 - 3) Реакция иммунных комплексов
 - 4) Реакция гиперчувствительности «замедленного» типа
- –Оценка мутагенности субстанции
 - 1) тест на индукцию генных мутаций
 - 2) тест на индукцию хромосомных повреждений in vivo
 - 3) тест на генетические изменения, индуцированные в родительских зародышевых клетках, тест на доминантные летальные мутации
- –Оценка канцерогенных свойств
 - 1) Изучение способности препарата индуцировать повреждение ДНК в культуре клеток. Оценка цитотоксичности препарата.
 - 2) Изучение способности препарата индуцировать внеплановый (репаративный) синтез ДНК.

План работ научного исследования

2. Проведение доклинических исследований специфического действия лекарственного препарата

- Изучение биологической и фармакологической активности препарата в исследованиях *in vitro* и *in vivo* в параллельных исследованиях
- Исследование молекулярных механизмов - маркеров костного, углеводного, гормонального метаболизма.
- Создание двух экспериментальных моделей остеопороза и назначение препарата
- Биохимическое исследование маркеров костного метаболизма, исследование маркеров резорбции костной ткани, исследование маркеров остеосинтеза.
- Исследование системных (гормональных) регуляторов ремоделирования костной ткани, биохимическое исследование тиреоидных, паратиреоидных, надпочечниковых, половых гормонов в крови
- Биохимическое исследование обмена эндогенных форм витамина Д и обмена кальция
- Гистоморфологическое исследование срезов костной ткани,
- Электронно–микроскопическое исследование костной ткани.
- *In vitro* исследование молекулярных и клеточных механизмов действия препарата

План работ научного исследования

3. Доклинические фармакокинетические исследования лекарственного препарата.

- Изучение фармакокинетики:
 - всасываемости,
 - распределения,
 - метаболизма
 - и выведения лекарственного препарата из организма.
- Исследование фармакодинамики
 - выбор доз и схем применения

План работ научного исследования

Доклинические исследования безопасности лекарственного препарата

- –Изучение острой токсичности препарата
- –Изучение хронической токсичности с оценкой местного действия на крысах.
- –Изучение хронической токсичности с оценкой местного действия на кроликах.
- –Оценка иммунотоксичности препарата.
- –Оценка репродуктивной токсичности препарата –влияние на генеративную функцию, эмбриогенез, пре- и постнатальное развитие потомства.
 - 1) Исследование влияния на генеративную функцию препарата
 - 2) Исследование эмбрио- и фетотоксического влияния препарата,
 - 3) Исследование антенатального повреждающего действия препарата, регистрируемого в постнатальный период
- –Оценка аллергизирующих свойств препарата:
 - 1) Реакция общей анафилаксии
 - 2) Активная кожная анафилаксия
 - 3) Реакция иммунных комплексов
 - 4) Реакция гиперчувствительности «замедленного» типа
- –Оценка мутагенности субстанции
 - 1) тест на индукцию генных мутаций
 - 2) тест на индукцию хромосомных повреждений in vivo
 - 3) тест на генетические изменения, индуцированные в родительских зародышевых клетках, тест на доминантные летальные мутации
- –Оценка канцерогенных свойств
 - 1) Изучение способности препарата индуцировать повреждение ДНК в культуре клеток. Оценка цитотоксичности препарата.
 - 2) Изучение способности препарата индуцировать внеплановый (репаративный) синтез ДНК.

1. Доклинические исследования безопасности лекарственного препарата

– Изучение острой токсичности препарата

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
по контракту № 0372100049615001654-0001320-02
ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ
ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА
(ПО СТАНДАРТАМ GLP, НА ОСНОВАНИИ ПРОТОКОЛА OECD 420)

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенное экспериментальное доклиническое исследование острой токсичности на основе солей янтарной кислоты (ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) на аутбредных крысах при внутрижелудочном пути введения в фиксированной дозе (на основании OECD 420) позволило сделать следующие выводы и дать практические рекомендации:

1. По показателям острой токсичности тестируемый препарат на основе солей янтарной кислоты был отнесен по действующему веществу к 5 категории по классификации GHS ($2000 < \text{ЛД}_{50} \text{ (в/ж)} < 5000 \text{ мг/кг}$) [8].

2. Результаты оценки безопасности препарата на основе солей янтарной кислоты (ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) позволяют рекомендовать его представление в Министерство здравоохранения РФ для получения разрешения на проведение клинических испытаний.