



Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

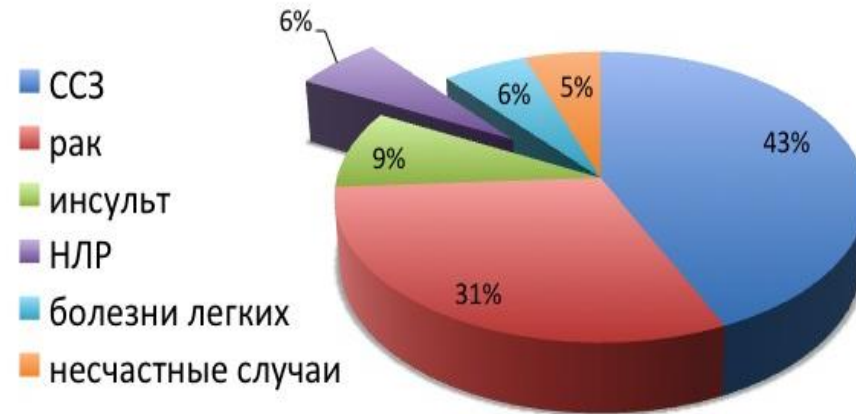
Создание панели клеточных линий для прогнозирования межлекарственных взаимодействий

ФИО: Щулькин Алексей Владимирович

**Организация: Рязанский государственный медицинский университет имени
акад. И.П. Павлова**

Актуальность

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – это любой вредный, непреднамеренный и нежелательный эффект лекарственного препарата, который развивается в дозах, используемых для лечения, профилактики и диагностики заболеваний



106000 летальных исходов из-за НЛР

При этом межлекарственные взаимодействия являются причиной нежелательных лекарственных реакций в 12,14%-21,46%

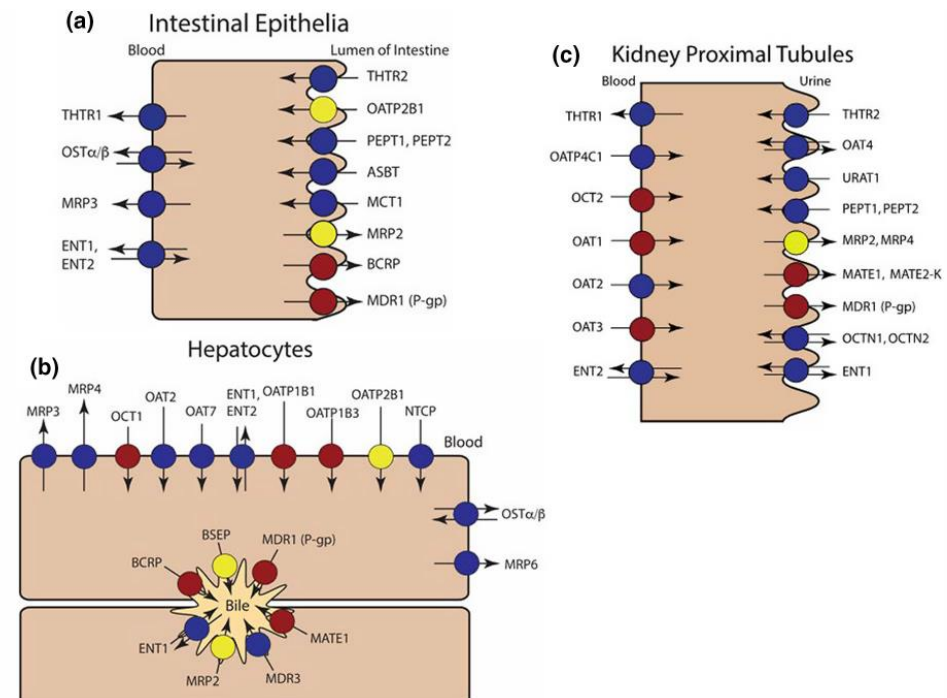
J. Lazarou et al. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205

Shi QP et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014 May;52(5):392-401

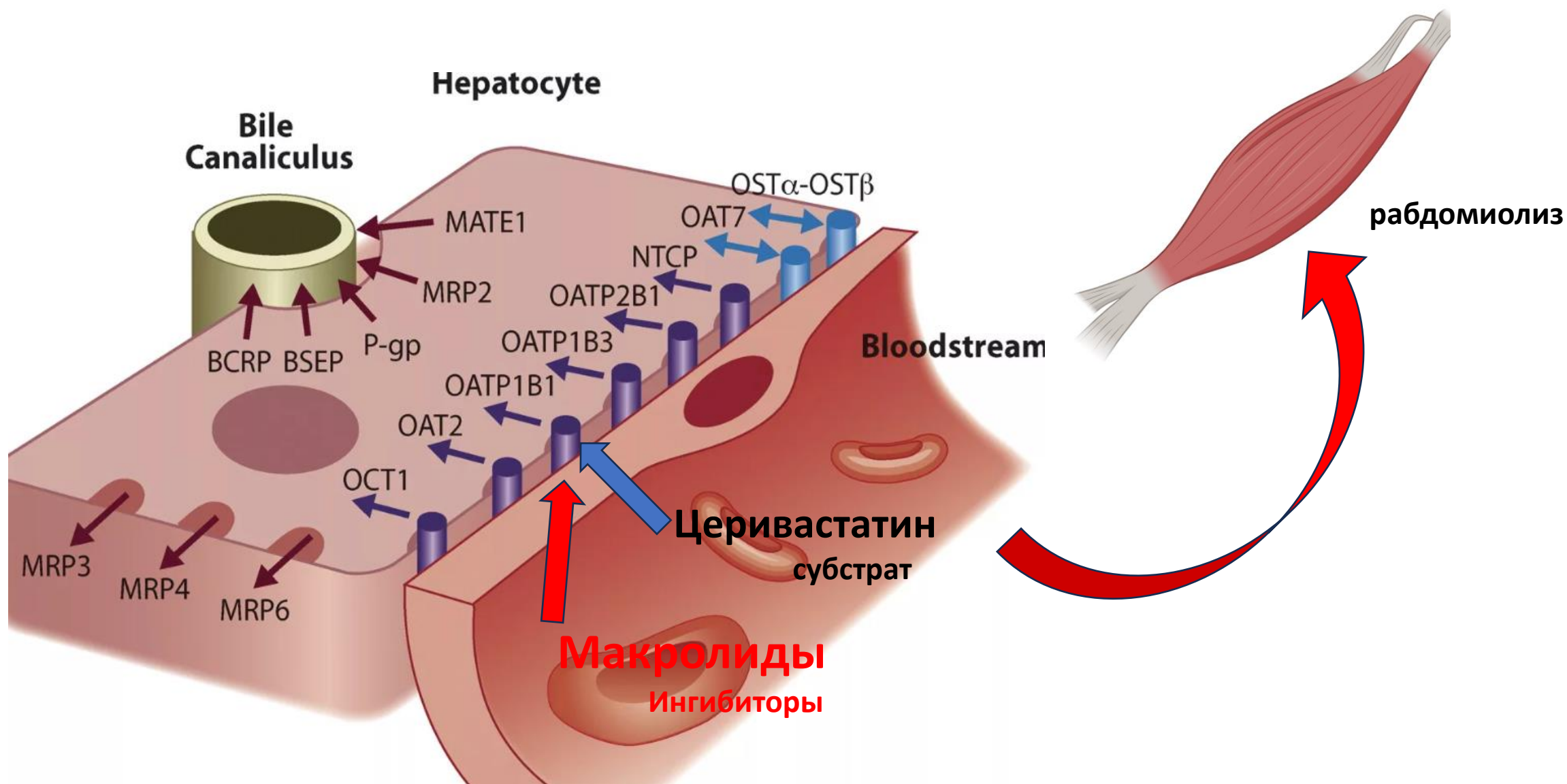
A. Al Hamid et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78(2); 202-217

Участие транспортеров в фармакокинетике

- Изучение роли белков-транспортеров в фармакокинетике лекарственных препаратов, в том числе для прогнозирования межлекарственных взаимодействий



Пример межлекарственных взаимодействий



Почему был снят с регистрации церивастатин (Липобай) фирмы Bayer?

**ПРОВЕДЕНО
БОЛЕЕ 100 КИ
ЦЕРИВАСТАТИНА**

**РЕГИСТРАЦИЯ
ЦЕРИВАСТАТИНА
2000**

**СНЯТИЕ С
РЕГИСТРАЦИИ
ЦЕРИВАСТАТИНА
2002**

**ЧАСТОТА
РАБДОМИОЛИЗА
НЕ ПРЕВЫШАЛА
1 СЛУЧАЯ НА 100
ТЫСЯЧ ПАЦИЕНТОВ
И НЕ ОТЛИЧАЛАСЬ
ОТ ДРУГИХ
СТАТИНОВ**

**ЗА 2 ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
БОЛЕЕ 150 СЛУЧАЕВ
РАБДОМИОЛИЗА
ПРИ СОВМЕСТНОМ
ПРИМЕНЕНИИ
ЦЕРИВАСТАТИНА
С МАКРОЛИДАМИ И
ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ
ЛС**

**ПРИЧИНА - НЕ УЧТЕНА
ВОЗМОЖНОСТЬ
ПОВЫШЕНИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ
ЦЕРИВАСТАТИНА, ЧТО
БЫЛО ОБУСЛОВЛЕНО
ИНГИБИРОВАНИЕМ
СУРЗА4
МАКРОЛИДАМИ И
ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ
ЛС**

Проблемы с безопасностью, связанные с изменением активности ферментов биотрансформации и транспортеров

Фенфлурамин 1973-1997
Дексфенфлурамин 1996-1997
Мибефрадил 1997-1998
Бромфенак 1997-1998
Терфенадин 1985-1998
Астемизол 1988-1999
Грепафлоксацин 1997-1999
Алосетрон 2000-2000
Цизаприд 1993-2000
Троглитазон 1997-2000
Церивастатин 1997-2001
Репакурония бромид 1997-2001

FDA, 2007

4 Модуль регистрационного досье ЕВРАЗЭС

Код	Наименование	Код вида представляемого документа	Признак возможности предоставления документов
4.2.2.6	фармакокинетические лекарственные взаимодействия	15007 - отчет об исследовании фармакокинетических лекарственных взаимодействий	Да
4.2.2.7	прочие фармакокинетические исследования	15008 - отчет о фармакокинетических исследованиях	Да
4.2.3.1	токсичность при однократном введении	16001 - отчет об исследовании токсичности при однократном введении	Да
4.2.3.2	токсичность при многократном введении	16002 - отчет об исследовании токсичности при многократном введении	Да
4.2.3.3.1	исследования генотоксичности in vitro	16003 - отчет об исследовании генотоксичности in vitro	Да
4.2.3.3.2	исследования генотоксичности in vivo	16004 - отчет об исследовании канцерогенности in vivo	Да
4.2.3.4	исследования мутагенности	16017 - отчет о мутагенности	Да

Актуальность изучения межлекарственного взаимодействия

П N014014/01-080915

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛИПРИМАР®

Регистрационный номер: П N014014/01

Торговое наименование: Липримар®

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

Активное вещество: аторвастатин кальция (эквивалентно 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг аторвастатина)

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат-80, гипролоза, магния стеарат; пленочная оболочка: опадрай белый YS-1-7040 (содержит гипромеллозу, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк), эмульсия симетикона (содержит симетикон, стеариновый эмульгатор, сорбиновую кислоту, воду), воск канделила (только для таблеток дозировками 10 мг, 20 мг и 40 мг)

Описание

Таблетки дозировкой 10 мг: белые эллиптические таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой «10» на одной стороне и «PD 155» на другой стороне.

соответственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени

Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с умеренной недостаточностью функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.521TT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Актуальность изучения межлекарственного взаимодействия

P N002161/01-140308

Инструкция
по применению препарата
Мексидол®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Мексидол®

Группировочное название: Этилметилгидроксипиридина сукцинат®.

Химическое рациональное название: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

Активное вещество - этилметилгидроксипиридина сукцинат - 50 г

Вспомогательное вещество - вода для инъекций до 1 л

Описание:

Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость в ампулах по 2 или 5 мл

Фармакотерапевтическая группа: Антиоксидантное средство

АТС: N07XX

Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркоманиях.

Фармакологические свойства:

Оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородозависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушение мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими препаратами (нейролептиками)).

Мексидол улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов).

P N002161/01-140308

сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол повышает содержание дофамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Фармакокинетика: При в/м введении определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. Время достижения максимальной концентрации T_{max} — 0,45–0,5 ч. C_{max} при введении дозы 400–500 мг составляет 3,5–4,0 мкг/мл. Мексидол быстро переходит из кровяного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Время удержания препарата (MRT) составляет 0,7–1,3 ч. Препарат выводится в основном с мочой, в основном в глюкуроноконъюгированной форме и в незначительных количествах в неизменном виде.

Показания к применению:

- Острые нарушения мозгового кровообращения;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихотическими средствами;
- Острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии.

Противопоказания:

Острые нарушения функции печени и почек, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату. Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата Мексидол у детей, при беременности и кормлении грудью не проводилось.

Способ применения и дозы: Внутривенно и внутримышечно.

Проблема

В России отсутствуют рекомбинантные клеточные линии для изучения роли транспортеров в фармакокинетике лекарственных веществ, прогнозирования межлекарственных взаимодействий и создания препаратов с таргетной доставкой. Закупка является нерентабельной.



Не проводятся исследования по изучению межлекарственных взаимодействий при участии белков-транспортеров



Нет информации о возможности развития опасных фармакокинетических межлекарственных взаимодействий



Риски для пациента /риск для фармкомпаний – развитие нежелательных лекарственных реакций, проблемы с безопасностью препарата

Решение

Создание рекомбинантных клеточных линий, гиперэкспрессирующих клинически значимые белки транспортеры и **внедрение** данных исследований по тестированию лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белков-транспортеров.

Оценка текущего рынка

- Закупка клеточных линий в настоящее время является невозможной, а если возможна, то нерентабельна (процесс транспортировки дорогостоящий (примерно 150 тыс. руб.), длительный (примерно 90 дней) и требует соблюдения жесткого температурного режима (транспортировка осуществляется в жидком азоте). Необходим постоянный контроль экспрессии тестируемых транспортеров – так как клетки могут их терять.
- Для выполнения подобных исследований необходимо инфраструктура: лаборатория по культивированию клеток, молекулярно-генетическая лаборатория для контроля экспрессии транспортных белков, аналитическая лаборатория для выполнения детекции тестируемых лекарственных веществ.



На данный момент отсутствуют прямые конкуренты

Стратегия фарма 2030

Приоритеты государственной политики в сфере реализации программы:

- *импортонезависимость (в том числе субстанций, препаратов перечня стратегически значимых лекарственных средств, низкомаржинальных, но востребованных отечественной системой здравоохранения лекарственных препаратов и медицинских изделий и др.) в целях обеспечения лекарственной безопасности Российской Федерации;*
- **обеспечение необходимого роста производственных мощностей фармацевтической и медицинской промышленности для достижения цели государственной программы, в том числе с помощью адресного финансирования объектов капитального строительства за счет средств федерального бюджета;**
- *развитие института обеспечения качества лекарственных препаратов и медицинских изделий для национальной системы здравоохранения;*
- *создание и совершенствование условий для разработки инновационных лекарственных препаратов и медицинских изделий.*

Бизнес модель

Введение в эксплуатацию лаборатории по созданию клеточных линий

Привлечение фарм
фирм

Тестирование лекарственных
препаратов

Изучение таргетной доставки
лекарственных веществ

Регистрация лекарственных препаратов
согласно современным нормативам

Разработка новых методов лечения,
например, в онкологии

Повышение безопасности лекарственной
терапии

Ожидаемые результаты

Выполнение заказных исследований по тестированию лекарственных веществ (РФ и страны ЕВРАЗЭС)

Создание панели клеточных линий

Определение межлекарственных взаимодействий

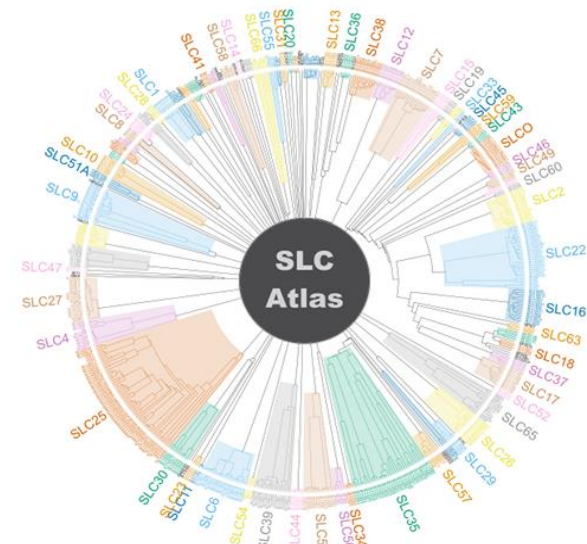
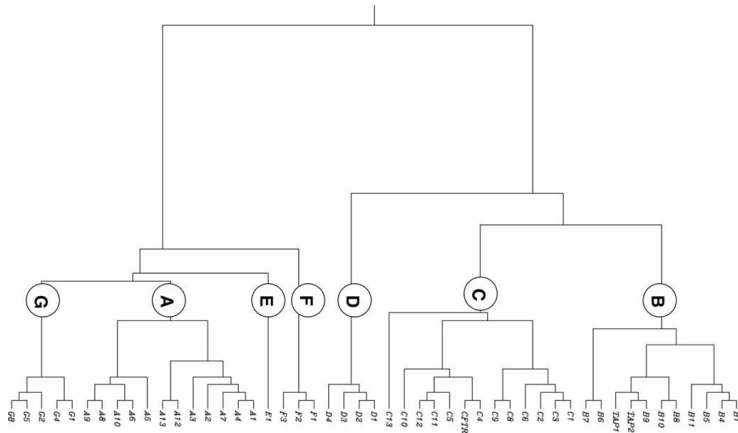
Разработка таргетных лекарственных веществ

Белки-транспортеры селективно транспортируются в опухолевых клетках

Субстраты транспортеров сцеплены с химиотерапевтическим средством

Перспективы развития

- Тестирование всех российских лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белков-транспортеров
- Создание новых рекомбинантных клеточных линий с новыми белками-транспортерами, так как количество новых, открываемых транспортеров все время увеличивается
- Участие в разработке таргетных лекарственных веществ для лечения экологических заболеваний – транспортеры могут селективно экспрессироваться в опухолевых клетках и поэтому субстраты-транспортера, сцепленные с химиотерапевтическим средством смогут селективно проникать в опухолевые клетки (развивается проект с раком почки)



Создание панели рекомбинантных клеточных линий для определения взаимодействия новых лекарственных средств с основными белками-транспортерами

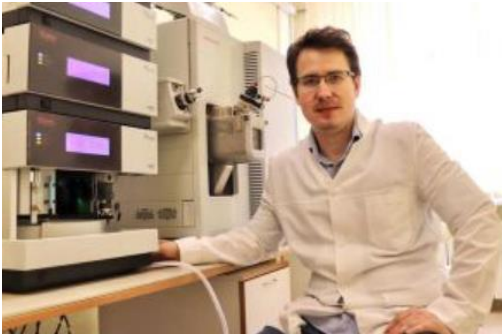
Команда проекта



д.м.н., профессор Якушева Е.Н.
Зав. кафедрой фармакологии РязГМУ
Идейный вдохновитель



Ерохина П.Д.
Ассистент кафедры фармакологии
РязГМУ
Культивирование клеток, трансфекция



д.м.н., доцент Щулькин А.В.
Зав. лабораторией изучения фармакокинетики
лекарственных веществ РязГМУ
Проектирование и дизайн,
продвижение



к.б.н. Гончаренко А.В.
Руководитель группы редактирования
геномов микроорганизмов ФИЦ
Биотехнологии РАН
Создание клеточных конструкций

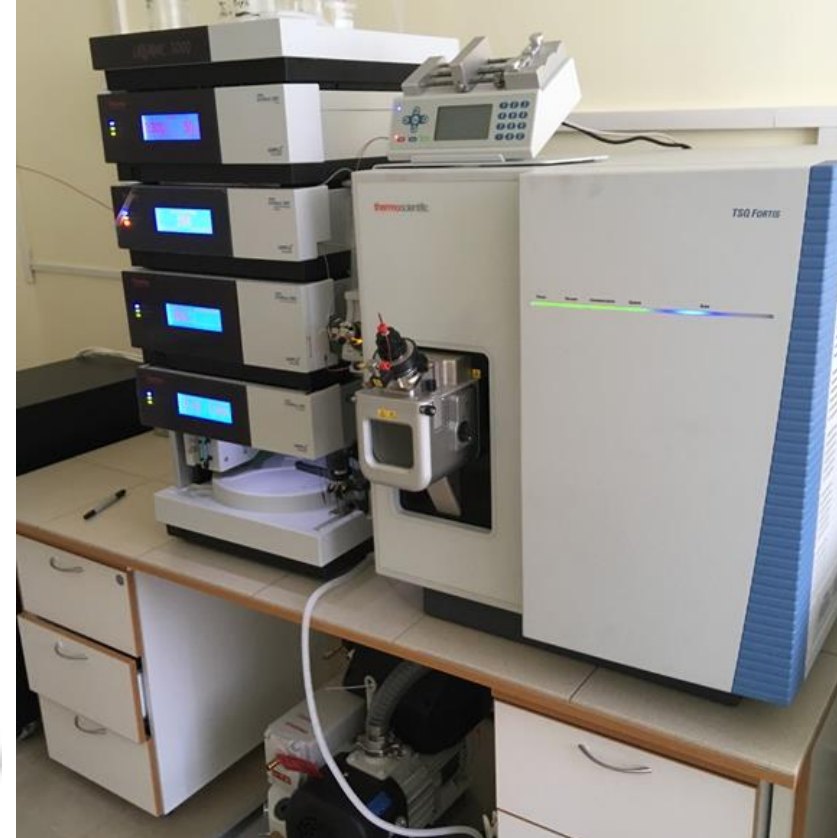


к.б.н., Мыльников П.Ю.
С.н.с. лаборатории изучения
фармакокинетики лекарственных
веществ РязГМУ
Метод ВЭЖХ МС/МС



д.м.н. Абаленихина Ю.В.
С.н.с. лаборатории изучения
фармакокинетики лекарственных
веществ РязГМУ
Проведение ПЦР-RT, вестерн-блот

Создание панели рекомбинантных клеточных линий для определения взаимодействия новых лекарственных средств с основными белками-транспортерами




Инфраструктура
РязГМУ

- Создание панели рекомбинантных клеточных линий для определения взаимодействия новых лекарственных средств с основными белками-транспортерами

Контакты

Алексей Щулькин

 alekseyshulkin@rambler.ru

 +7 920 952-00-24

Контакты

Юлия Абаленихина

abalnihina88@mail.ru

+7 915 624-94-09