

# Eredeti gyógyszerkutatás

ELTE TTK vegyészhallgatók számára

Dr Arányi Péter

2009 április, 6.ea.

Preklinikai fejlesztés

# Fejlesztés: Törzskönyvi dokumentáció

- A hármas követelményrendszernek való megfelelés megállapítása
  - Minőség
  - Relatív ártalmatlanság
  - Hatásosság

# A fejlesztés folyamata

- Szabályozott
- Szervezett
  - Projekt menedzsment
- Ellenőrzött
  - GMP
  - GLP
  - (GCP)
  - CRS
- Dokumentált

# ICH=International Conference on Harmonization...

- "...of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use".
- Joint initiative involving both regulators and research-based industry representatives of the [European Union, Japan and the USA](#)
- Scientific and technical discussions of the testing procedures required to assess and ensure the [safety, quality and efficacy](#) of medicines
- Ensure that safe, effective, and high quality [medicines are developed and registered in the most efficient and cost-effective manner](#)
- Started in Brussels, 1990.

# CTD = Common Technical Document

- General
- Quality
- Safety
- Efficacy
- Electronic

# Minőségbiztosítás

GLP is a regulation.

- Good Laboratory Practice (GLP) deals with the organization, process and conditions under which laboratory studies are planned, performed, monitored, recorded and reported. GLP practices are intended to promote the quality and validity of test data.

# PREKLINIKAI FEJLESZTÉS

- Szintetikus kémia
- Gyógyszer technológia ICH-Q
- Analitika
- Toxikológia ICH-S
- MPK
- Tervezés, projekt management
- Sok lépés, kritikus út
- Szennyezési profil, polimorfia jellemzése
- Intermedierek biztonságtechnikai adatai
- Formuláció fejlesztés
- Stabilitás
- Dokumentáció

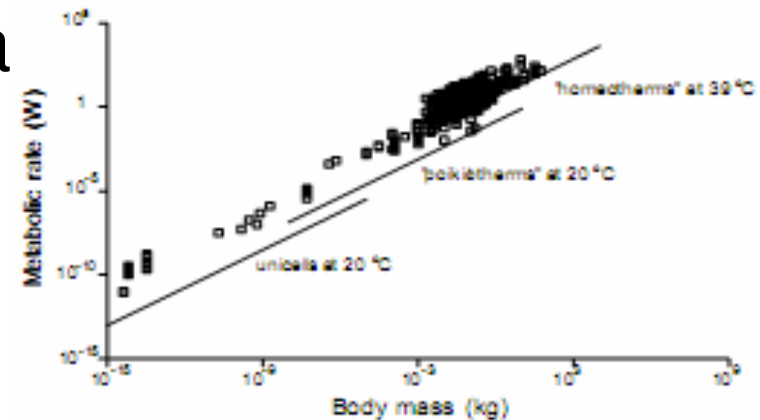
# Analitika feladatai

- Drug substance
- Drug product



# Preklinikai MPK feladatai

- ADME adatok meghatározása a kísérleti állatokban
- Toxikokinetika
- Metabolitok azonosítása
- Várható humán (klinikai) farmakokinetika és metabolizmus predikciója



*Allometria:*

*(Gillooly et al, 2001)*

# Objectives of General Toxicology studies

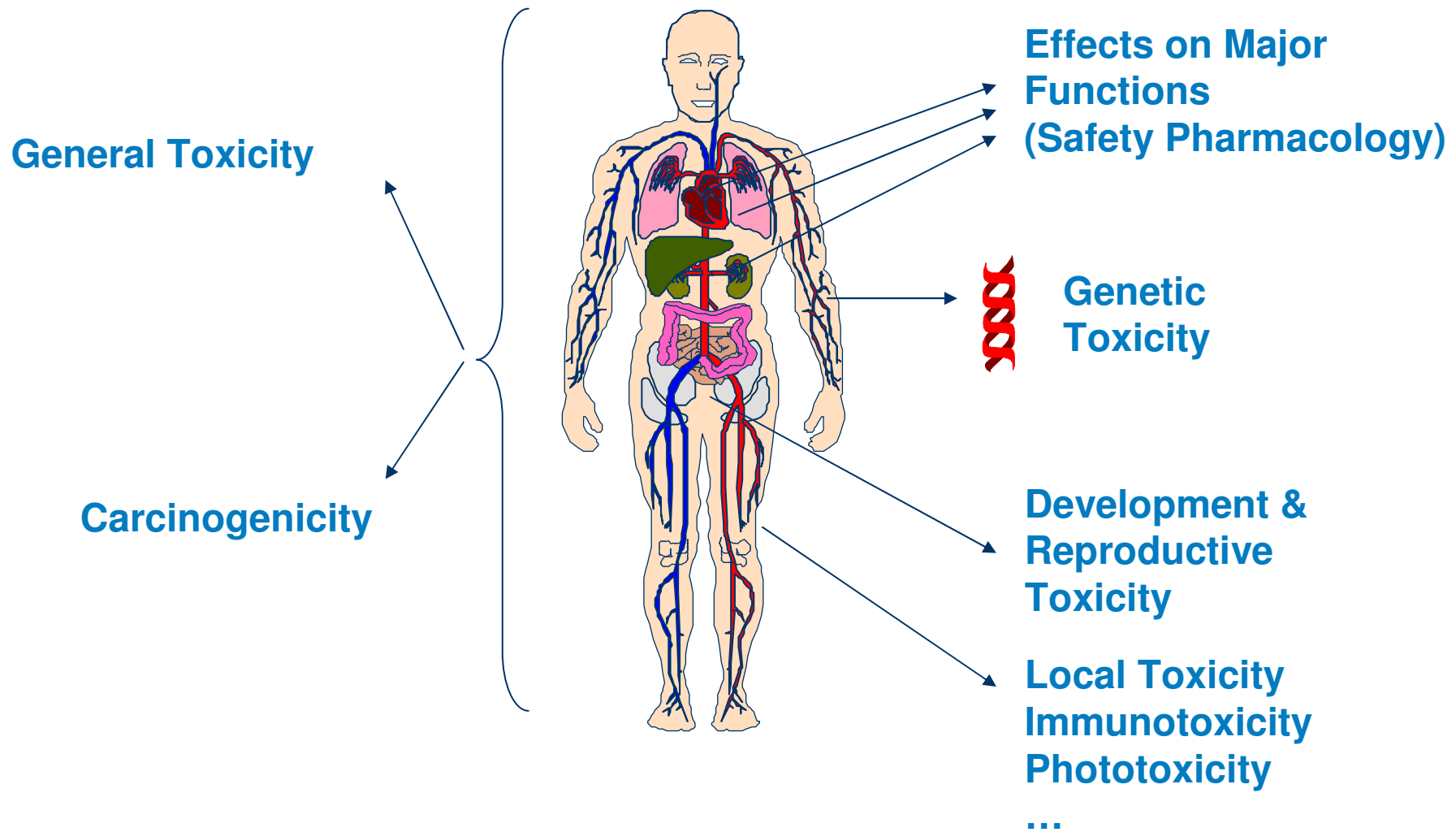
## **Help determine a starting dose for Phase I clinical trials that is reasonably safe**

- “exposure ratios” based on dose or, better, plasma kinetics at the :
  - NOEL: No Observed Effect Level
  - NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
- **Identify possible adverse effects and target-organs**
  - impact on type of monitoring in clinical studies (identification of “biomarkers” of toxicity)
- **Identify relationship to drug versus metabolite plasma exposure**
- **Determine reversibility of possible adverse effects**
- **Determine if effects are sex-, time- or dose-related, as well as any possible confounding factors**

# Definitions

- Development-limiting toxicity
  - A toxicity that is either irreversible or unmonitorable,
  - has an unacceptable safety margin or therapeutic index,
  - or would negatively affect sales, patient compliance, competitive advantage or marketability
- Safety margin
  - A preclinical indication of the safety of a compound that represents the ratio of a maximum safe exposure divided by an efficacious exposure.

# DSE Study Types



# A klinikai vizsgálatokhoz szükséges toxikológiai vizsgálatok időtartama

## Klinikai vizsgálat hossza:

Egyszeri adagolás

≤ 2 hét

≤ 1 hónap

≤ 3 hónap

≤ 6 hónap

> 6 hónap

## Toxikológiai vizsgálat időtartama:

2-4 hét

2-4 hét

1 hónap

3 hónap

6 hónap

6-9 (12) hónap

## III.Fázis vizsgálat esetében Európában és Japánban:

≤ 2 hét

≤ 1 hónap

> 1 hónap

1 hónap

3 hónap

6 hónap

# Az első humán expozíciót megelőzően elvárt gyógyszerbiztonsági vizsgálatok

- Biztonságharmakológiai vizsgálatok
- Akut toxicitás 2 állatfajban
- Ismételt adagolás 2 állatfajban
- Az expozíció vizsgálata (TK/PK)
- Genotoxicitás (AMES, kromoszóma aberráció)
- Lokális tolerancia (értelemszerűen)
- Fertilitás férfiakon (csak Japánban)

## II. és III. fázis előtt szükséges további vizsgálatok

### II. Fázis:

- ADME vizsgálatok
- Genotox standard vizsgálatok

### III. Fázis:

- Reprodukciós toxicitási vizsgálatok

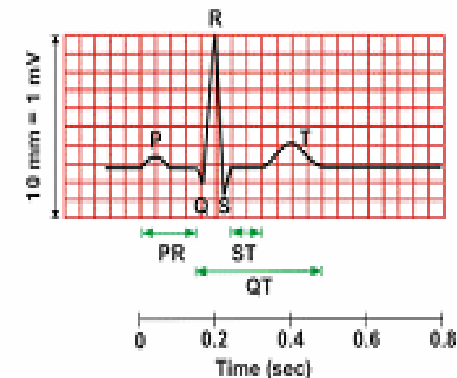
# QT megnyúlás

**QT: a ventrikuláris depolarizációt/repolarizációt jellemzi → proarrhythmias veszély vizsgálata (ventrikuláris tachyarrhythmia, TdP)**

**Leggyakoribb ok:  $I_{Kr}$  gátlása**

**In vitro: hERG**

**In vivo: ECG (QT)**

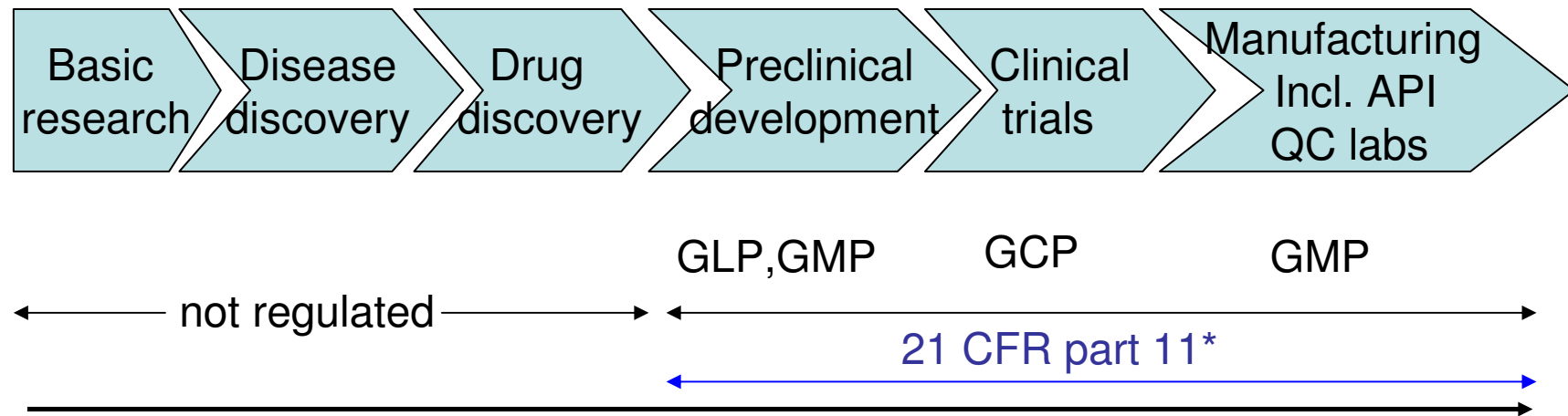


P wave (0.08 - 0.10 s)      QRS (0.06 - 0.10 s)  
P-R interval (0.12 - 0.20 s)      Q-T<sub>c</sub> interval (< 0.44 s)\*

$$*QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

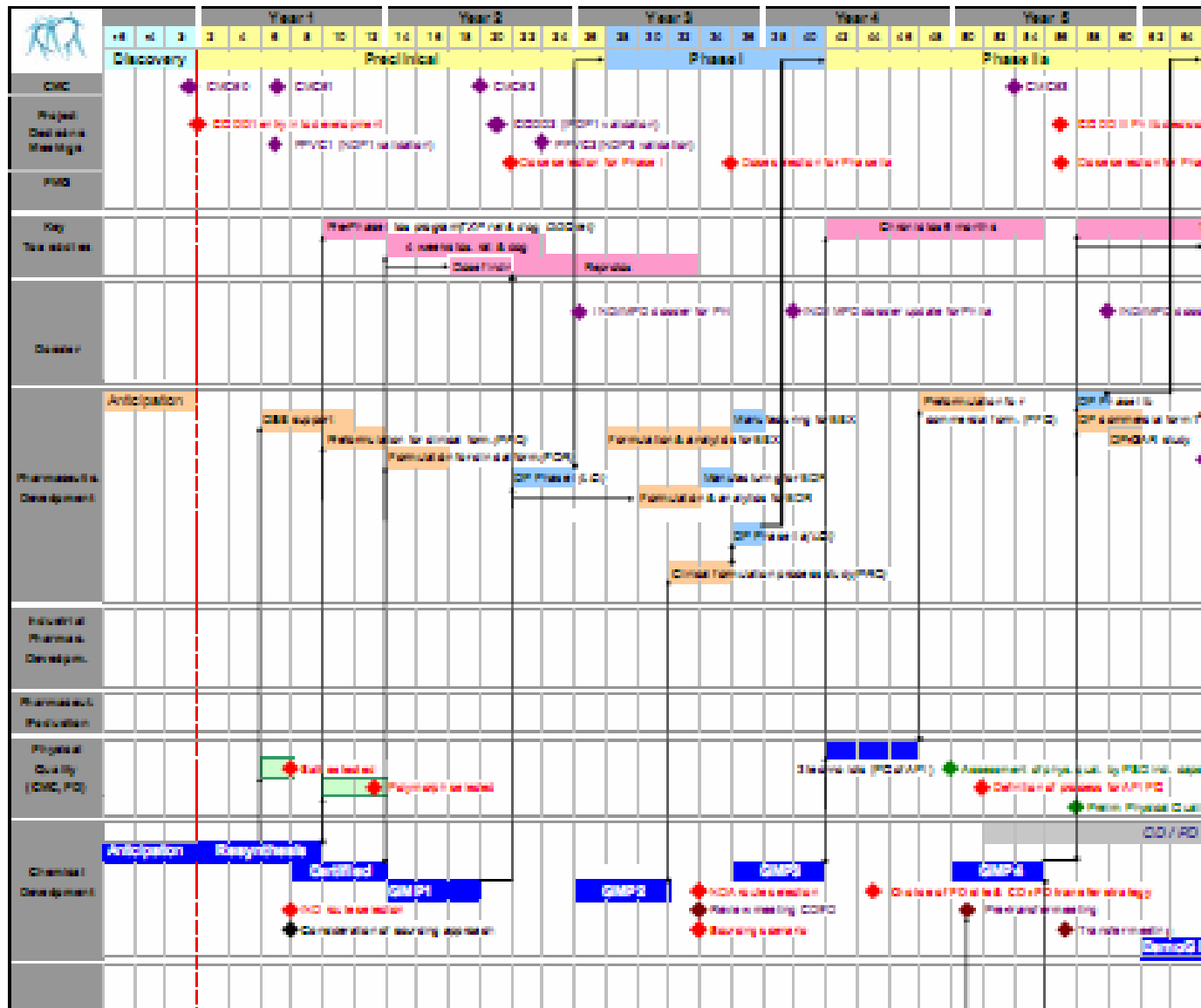


# Regulations in drug development and production

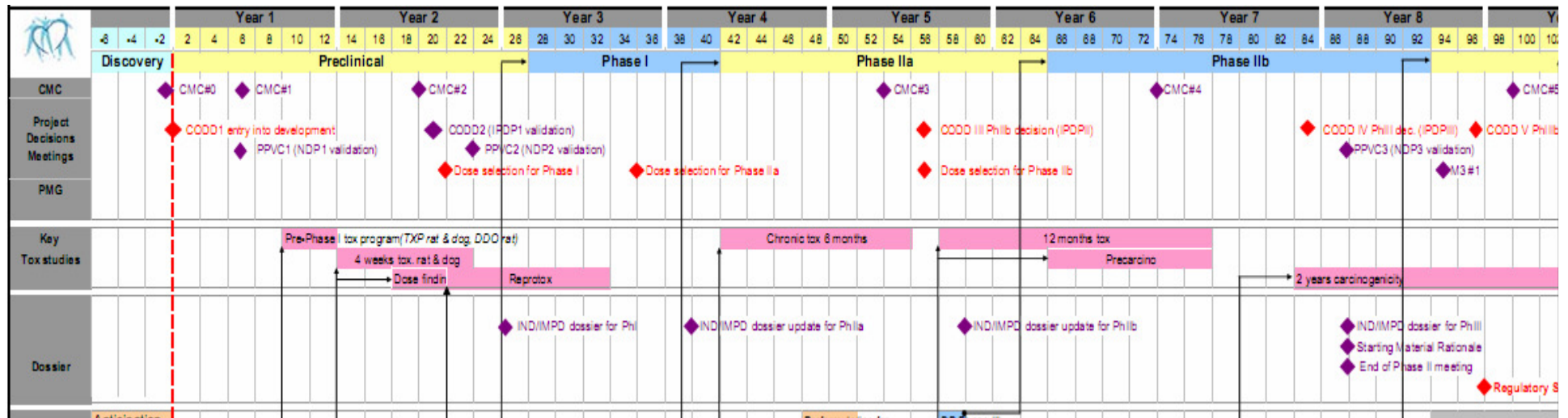


\*electronic records and signatures

# Project plan



# Project plan



# További követelmények

- HSE
- Etika

# Health, Safety, Environment

- Egészséges Munkakörülmények
- Folyamat biztonság
- Védőfelszerelések
  - Kollektív
  - egyéni
- Veszélyes anyagok
- Környezet terhelés
  - Légszennyezés
  - Szennyvíz
  - Zaj

---

## Section 2 - Composition/Information on Ingredient

---

Substance Name	CAS #	SARA 313
(-)-STRYCHNINE	57-24-9	Yes

Formula C21H22N2O2  
Synonyms Boomer-rid \* Certox \* Dolco mouse cereal \* Gopher bait \* Gopher-gitter \* Hare-Rid \* Kwik-kil \* Mole death \* Mouse-nots \* Mouse-rid \* Mouse-tox \* Pied piper mouse seed \* P.R. Waite number P108 \* Ro-Dex \* Sanaseed \* Strychnina (Italian) \* Strychnidin-10-one (9CI) \* Strychnin (German) \* Strychnine (ACGI H:OSHA) \* Strychnos

RTECS Number: WL2275000

---

## Section 3 - Hazards Identification

---

### EMERGENCY OVERVIEW

Highly Toxic (USA) Very Toxic (EU).  
Very toxic in contact with skin and if swallowed.  
Target organ(s): Central nervous system.

### HMIS RATING

HEALTH: 3\*  
FLAMMABILITY: 0  
REACTIVITY: 0

# Állatetikai követelmények

