

Mô hình động vật và nghiên cứu phát triển thuốc

- Tại sao cần phải phát triển thuốc mới?
- Quy trình liên quan đến sự phát triển 1 loại thuốc mới?
- Các khó khăn và nguy cơ của sự phát triển thuốc mới?



What information do you need before you take a medicine?

How often should I take it?

What is the dose?

What are the side effects?

Are there any side effects?

How much should I take?

Should I take it with food/water?



Will it make me better?

Is it toxic?

Is it poisonous?

Is it addictive?

Is it safe?

Does it work?

Will it cure me?

Thuốc là gì?



- Bất kỳ một chất hóa học nào ? –**đường** ?
- Chất gây ra sự thay đổi trong cơ thể? - **Định nghĩa :**
 1. Thuốc có thể sử dụng hoặc có tiềm năng sử dụng trong chẩn đoán và điều trị bệnh
 2. Có tính chất chọn lọc trong hoạt động

Tại sao cần phát triển thuốc mới?

- Nhu cầu của y học

- Bệnh mới (BSE; AIDS, Alzheimer' s; béo phì); hiệu quả thấp (chứng mất trí nhớ, ung thư); tác dụng phụ (thuốc trị suy nhược, thuốc trị loạn thần kinh)
- Giá trị điều trị lâu dài; (Alzheimer' s; tổn thương tủy sống)
- Giá trị của liệu pháp ; (Viagra, Interleukins)
- Chi phí tùy ở từng quốc gia; (sự suy thoái)
- Sự tồn tại của hoạt động công nghiệp; công nghiệp dược phẩm dùng hàng ngàn lao động; hết hạn patent

Các thay đổi liên quan đến sự phát triển thuốc mới

Những năm 1800: nguyên liệu tự nhiên; nhỏ lẻ, số lượng ít; không tinh sạch; không kiểm soát; không rõ cơ chế

Những năm 1990: nguyên liệu tổng hợp; không giới hạn số lượng; độ tinh sạch cao; được kiểm định; quản lý toàn cầu; kiểm soát được và hiểu được cơ chế.

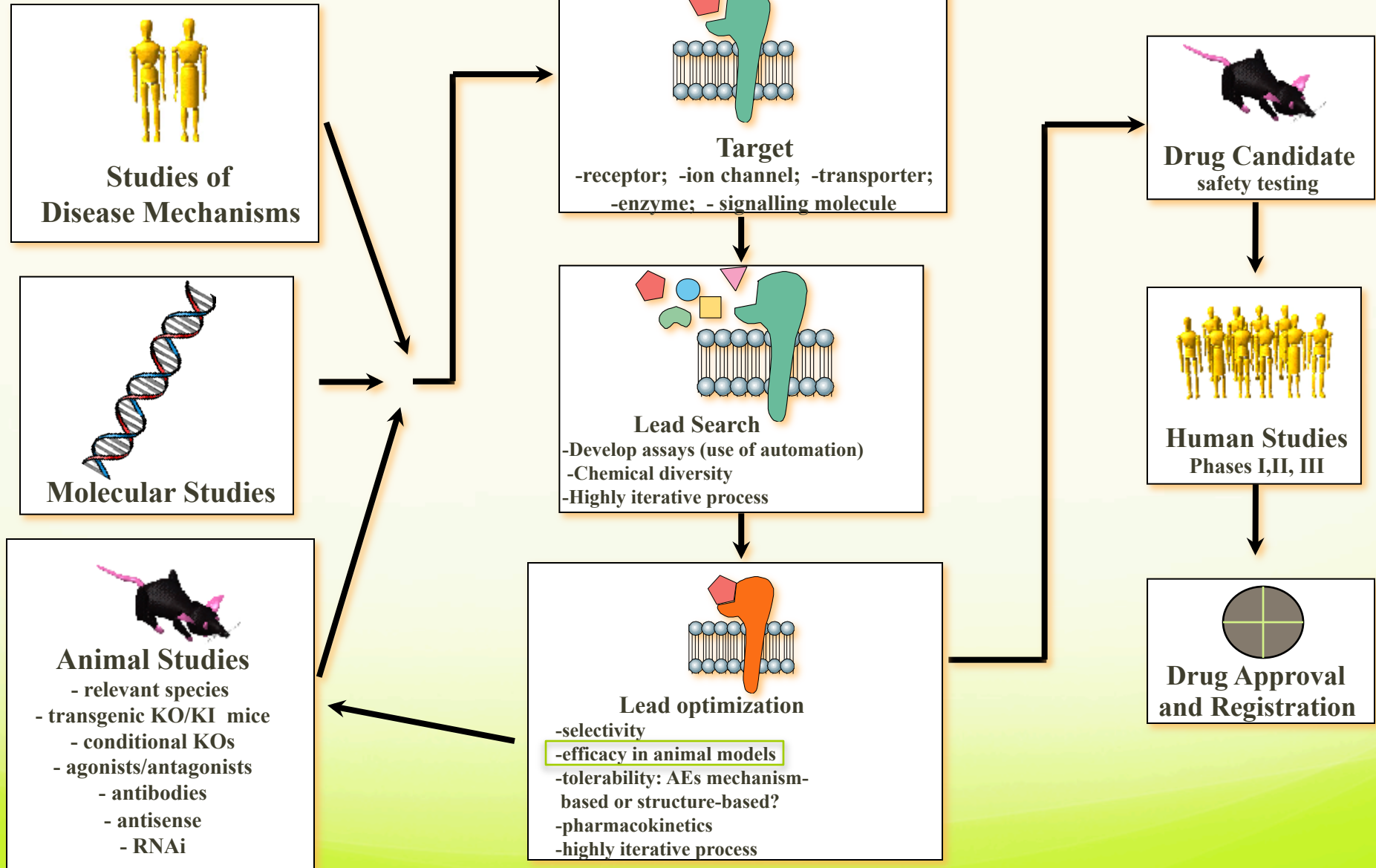
Nguyên liệu sản xuất thuốc

- **Động vật** insulin (heo, bò)
hormon tăng trưởng (người) (Creutzfeldt-Jakob)
- **Thực vật** lá mao địa hoàng (digitalis purpurea - foxglove)
morphine (cây thuốc phiện)
- **Vô cơ** thủy ngân arsen
lithium
- **Tổng hợp** hóa chất (propranolol)
chất bán chất sinh học (penicillin)
công nghệ sinh học (human insulin)

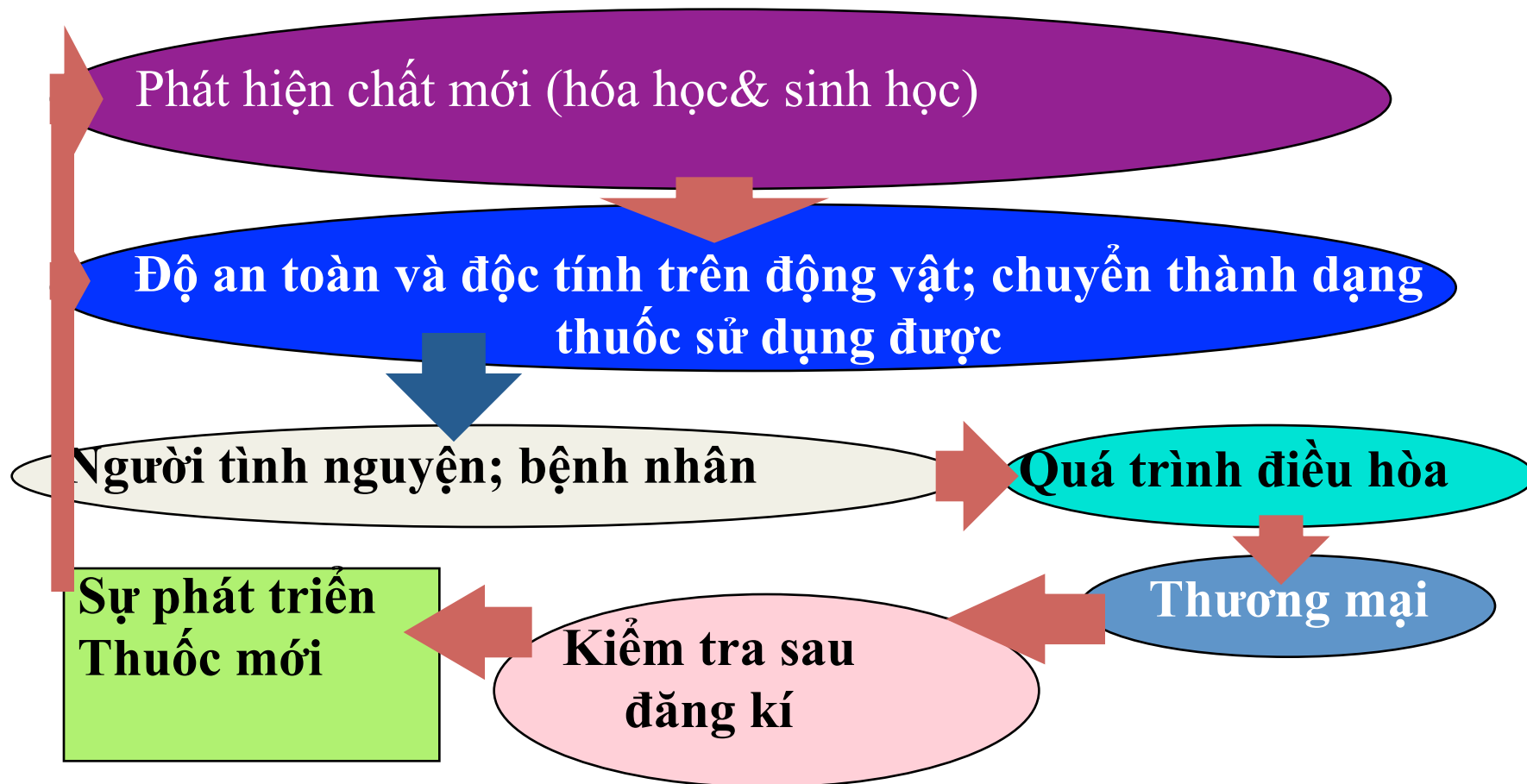
Target selection & validation

Discovery

Development



Quy trình phát triển thuốc mới



Theo đuổi sự phát triển thuốc

- **Lịch sử;** cinchona vỏ cây canh ki-na (quinine) & vỏ cây (aspirin); y học cổ truyền Tq.
- **NC quá trình bệnh;** ung thư vú (tamoxifen); Parkinson's disease (L-dopa)
- **NC con đường hoa sinh/sinh lý;**
- **Phát triển hợp chất tự nhiên ;** beta-adrenoceptors (propranolol), H₂-receptors (cimetidine)
- **Sàng lọc ngẫu nhiên;** penicillin; dimenhydrinate; pethidine
- **Genomics;** nhận diện các thụ quan; liệu pháp gen; các nguyên liệu tái tổ hợp

Tính chế hợp chất

- Có thể cải tiến được ? Chọn lọc; thời gian tồn tại; dùng được; bền; có chất đồng phân; dễ sản xuất
- Có thể đăng ký patent được? **trị giá cao (£250 triệu) ; 8-14 năm; rủi ro cao**

Các cấp độ kiểm tra thuốc



Vai trò của mô hình động vật

- Có các đặc tính và chức năng bình thường
- Có thể tạo nên tình trạng bệnh (chuột béo phì; cao huyết áp; lo âu; động kinh)
- Có thể biết được ảnh hưởng của thuốc trên mô hình bệnh (tính gây ngủ)

Bản sao chính xác = 100% predictor

Cùng cơ chế = good predictor

Khác cơ chế = poor predictor

Thế nào là một mô hình cho nghiên cứu thuốc?

Animal models

- Tiên đoán hiệu quả **và độc tính?**
- Đắt tiền; tốn thời gian; đạo lý; cần kĩ thuật viên có kinh nghiệm
- Luật pháp

Animal (Scientific Procedures) Act (1986)

Tuy nhiên, thử nghiệm trên động vật thành công thì có thể ứng dụng trên người.

R R R

Giảm sử dụng động vật?

- Khoảng 2.6 triệu động vật in UK (11.6 triệu in Europe)

• 3Rs -- 3Rs -- 3Rs

- REPLACEMENT
- REDUCTION:
- REFINEMENT:

An toàn và độc tính trên động vật

- **Độc cấp tính**

- **Độc mạn tính**

- Kiểm tra độc tính trên loài gặm nhấm hoặc động vật khác trong 14 ngày trước khi sử dụng cho người

- kiểm tra 3 tháng (đọc KQ ở 28 ngày)

- kiểm tra lâu dài (12 & 24 tháng)

3 cấp độ liều lượng (thấp, trung bình và cao)

Draize test

- Được Draize và cộng sự phát triển 1944
- Nghiên cứu về sự kích thích mắt trên thỏ
- Đơn giản, dễ tiến hành, không đòi hỏi thiết bị chuyên dụng.
- 0,1ml hoặc 0,1 gram chất cần kiểm tra được cho vào mắt thỏ.
- Kiểm tra độ mờ giác mạc, đỏ tròng đen,...
- Theo OECD Test Guideline, không làm Draize test trên các chất có $\text{pH} < 2$, hay $\text{pH} > 11$

ACCEPTED ALTERNATIVES

In the U.S., the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) validates alternative methods, and recommends them for use to the scientific and federal regulators. They cooperate with other international bodies to evaluate the accuracy and applicability of new alternative methods. The following are some of the validated alternatives approved by ICCVAM. [Click here](#) to view a complete list of accepted alternatives in use worldwide.

- ✓ **Acute Toxicity In Vitro Starting Procedure, 3T3 Cells**
- ✓ **Acute Toxicity In Vitro Starting Procedure, NHK Cells**
- ✓ **Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method**
- ✓ **Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method**
- ✓ **Corrositex®**
- ✓ **EPISKINTM**
- ✓ **EpiDermTM**
- ✓ **Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Assay**
- ✓ **Murine Local Lymph Node Assay (LLNA)**
- ✓ **Up-and-Down Procedure (UDP)**
- ✓ **Ames Test**
- ✓ **In vitro Pyrogenicity**



Nghiên cứu công thức thuốc

- DRUG +

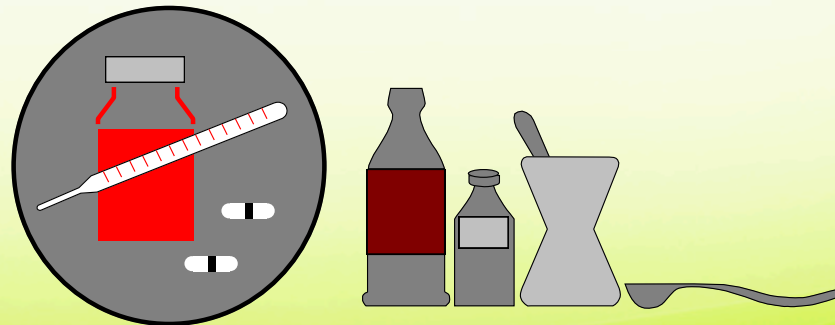
Tá dược: màu sắc, chất ổn định,...

Dạng liều : viên bao, viên nén, tiêm, khác?

Tương hợp sinh học

Hiệu quả sinh học

Dễ sử dụng



Quy đổi liều lượng sử dụng trên động vật sang liều lượng sử dụng cho người?

$$\text{Dose1/Dose2} = \text{BW1}^{-0.25}/\text{BW2}^{-0.25}$$

$$\text{Dose1} = \text{Dose2} \times \text{BW1}^{-0.25}/\text{BW2}^{-0.25}$$

Thử nghiệm lâm sàng

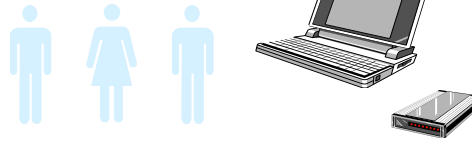
- {Phase 0 (cận lâm sàng)}
- Phase 1 (người tình nguyện)
- Phase 2 (bệnh nhân)
- Phase 3 (số lượng lớn ở các trung tâm y tế)
- Phase 4 (kiểm định sau đăng kí)

Phase I

Product Profile

Marketing SOI

20 - 100 healthy volunteers take drug for about one month



Remote data entry

Information Learned

1. Absorption and metabolism
2. Effects on organs and tissue
3. Side effects as dosage is increased

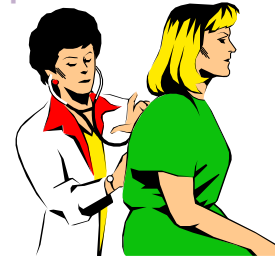
Clinical Trials

Phase II

Several hundred health-impaired patients

Treatment Group

Control Group



Information Learned

1. Effectiveness in treating disease
2. Short-term side effects in health-impaired patients
3. Dose range

Phase III

Hundreds or thousands of health-impaired patients



Information Learned

1. Benefit/risk relationship of drug
2. Less common and longer term side effects
3. Labeling information

Compassionate Use



Volunteer studies (phase I trials)

- 15-30 người
- Đồng ý về y đức
- Sức khỏe



Volunteer studies (phase I trials)

Mục tiêu

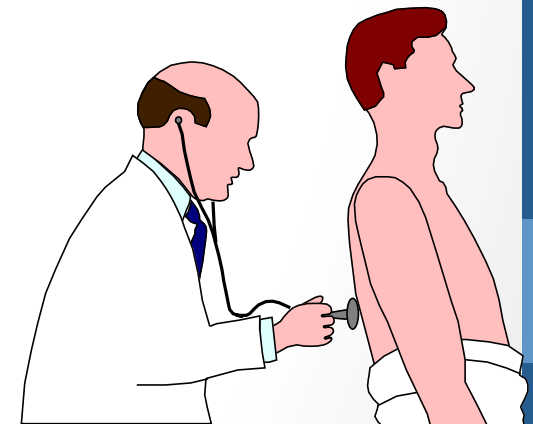
- Con đường biến dưỡng và bài tiết (liên quan đến thử nghiệm trên động vật)
- Đánh giá trên các cá nhân khác nhau
- Mức độ liều dùng
- Chỉ ra hiệu quả của thuốc
- Chỉ ra tác dụng phụ

Patient studies (phase 2 trials)

- 150-350 người bệnh
- Cần giấy phép
- Đa số là các bệnh nhân điều trị các pp khác thất bại

- Mục tiêu :

Chỉ ra tác dụng; loại bệnh; liều dùng; tác dụng phụ trên bệnh nhân



Patient studies (phase 3 trials)

- 1500-3500 bệnh nhân (ở nhiều nơi khác nhau)
- Thu nhận thêm nhiều thông tin so với phase 2
- Tương tác của thuốc trên một số lượng lớn bệnh nhân
- Chỉ ra một số đặc điểm cá biệt và các vấn đề khác

Quá trình điều hòa phân phối

- Khác nhau ở các quốc gia khác nhau
- Yêu cầu về độ an toàn và chất lượng thuốc
- Nhu cầu và hiệu quả của thuốc
- Các chứng nhận về thử nghiệm trên lâm sàng và các số liệu thử nghiệm trên động vật
- Giấy phép

Question

- (1) Name two non-animal models.
- (2) Explain why a new medicine is tested in animals before humans.
- (3) Why might a medicine which passes Stage I and Stage II clinical trials fail during Stage III?





What information do you need before you take a medicine?

How often should I take it?

What is the dose?

What are the side effects?

Are there any side effects?

How much should I take?

Should I take it with food/water?



Is it toxic?

Is it poisonous?

Will it make me better?

Is it addictive?

Is it safe?

Does it work?

Will it cure me?

Correct Answers

Scientists study bodies and diseases to see how they work. They try to find ‘targets’ for medicines to aim at. Targets are things that cause diseases such as tiny protein molecules.

Computers and cell samples are used to find chemicals that seem to work on the target. Tens of thousands of known chemicals are tested like this.

The most promising treatments are tested to see how much is safe and how much is poisonous. Scientists need to know how quickly and where the body absorbs the chemical and how quickly it flushes it out.

The first clinical trial is where new medicines are tested on healthy people to make sure there are no unexpected side effects.

The second clinical trial involves a much bigger group of patients, to see if the drug works on the disease it is designed for.

Double blind randomised trials involve large numbers of patients. Some are given the new medicine and some a placebo that does nothing at all. Neither the patients nor the people giving them the medicine know which group is which.

If a medicine passes all the clinical trials it can get a licence from the government which means doctors can use it.

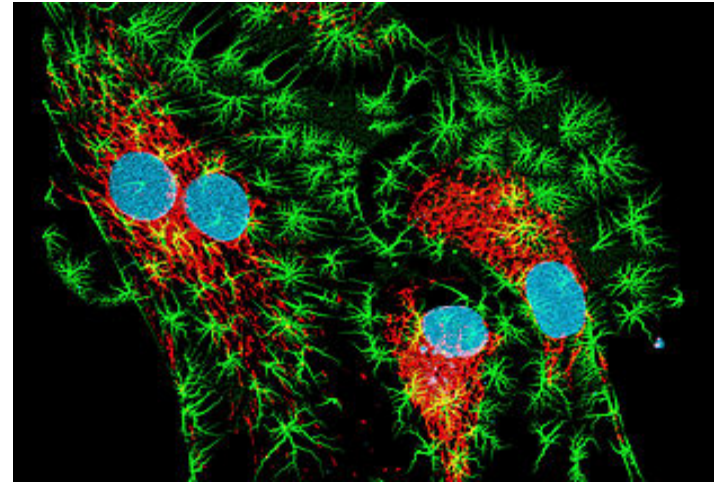
Doctors prescribe licensed medicines, but they continue to monitor the effects on patients. This is sometimes called the ‘phase 4’ clinical trial.

Non-animal and non-human models

Computers can be programmed with information about a disease and a treatment to try and predict what will happen when the treatment is given.

Tissue samples show the effect that a treatment has on a group of cells. These cells are alive but are not part of a whole organism.

The effects of a medicine can also be looked at in bacteria.



Computer model of artery



Tissue sample

Animal models

Even if we give a new medicine to some human cells, this cannot tell us how it will affect the whole body. We also need to know if the medicine will reach the part of the body it needs to.

Living animals, most commonly mice, rats and fish, are used to see how a medicine affects a whole body. It can tell us about the toxicity and will also indicate what dosage is necessary for humans.



The government requires new medicines to be tested on two species. Why do you think this is?