

Mô hình động vật và nghiên cứu phát triển thuốc

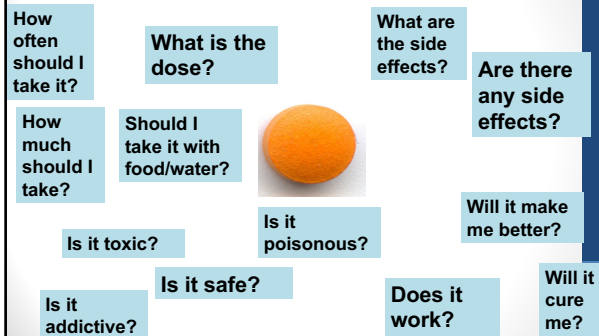
- Tại sao cần phải phát triển thuốc mới?
- Quy trình liên quan đến sự phát triển 1 loại thuốc mới?
- Các khó khăn và nguy cơ của sự phát triển thuốc mới?



Understanding
ANIMAL RESEARCH

TH Nhung

What information do you need before you take a medicine?



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**

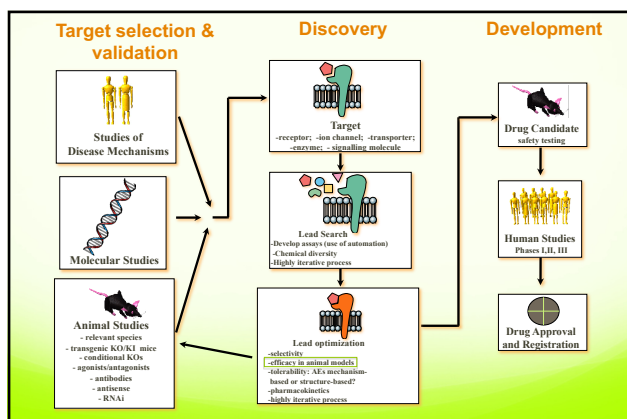
Các thay đổi liên quan đến sự phát triển thuốc mới

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)



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 hóa 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 (độc 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 pH<2, hay 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?

Dựa trên khối lượng

$$\text{HED (human equivalent dose)} = \text{Animal dose (mg/kg)} \times [\text{Animal weight (kg)/human weight (kg)}]^{0.33}$$

Câu hỏi

A. Thuốc A đã nghiên cứu trên chuột rat.

- Chuột rat (150 g) : 50 mg/kg (No observed adverse effect level – NOAEL)
- Tính toán liều sử dụng cho người ?
- Thuốc B đã được sử dụng điều trị bệnh bạch cầu trên người, liều dùng 10 µg/kg.
- Nhóm nghiên cứu X muốn đánh giá tác dụng của thuốc B cho bệnh suy gan trên chuột nhắt (25 gram)
- Tính liều sử dụng cho chuột ?

(21)

Example: Thalidomide ★

Thalidomide was developed by German pharmaceutical company Grünenthal. It was sold from 1957 to 1961 in almost 50 countries under at least 40 names. Thalidomide was chiefly sold and prescribed during the late 1950s and early 1960s to pregnant women, as an antiemetic to combat morning sickness and as an aid to help them sleep. Before its release, inadequate tests were performed to assess the drug's safety, with catastrophic results for the children of women who had taken thalidomide during their pregnancies.



Antiemetic = a medication that helps prevent and control nausea and vomiting

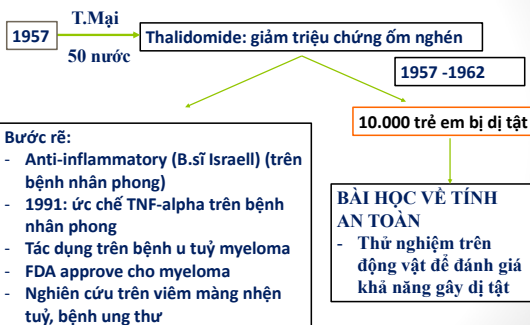


this
child's life
may depend on the safety of 'Distaval'

Birth defects caused by use of thalidomide

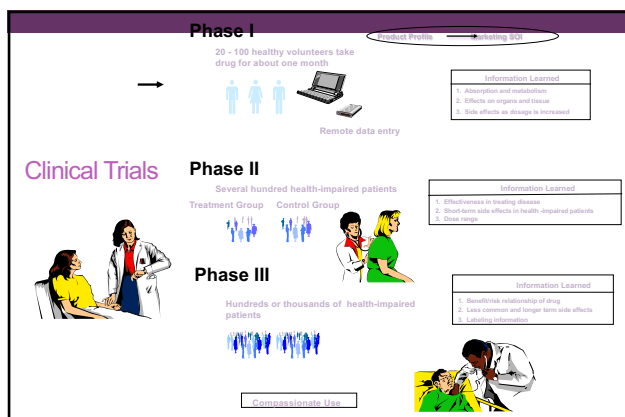


Câu chuyện về Thalidomide



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)



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

Câu hỏi

- (1) Nêu 2 loại mô hình phi động vật .
- (2) Giải thích vì sao thuốc mới cần thử nghiệm trên động vật trước khi thử nghiệm trên người

