

Razvoj zdravil in vloga farmakokinetike v sodobni farmakoterapiji

Andrej Skerjanec, PhD

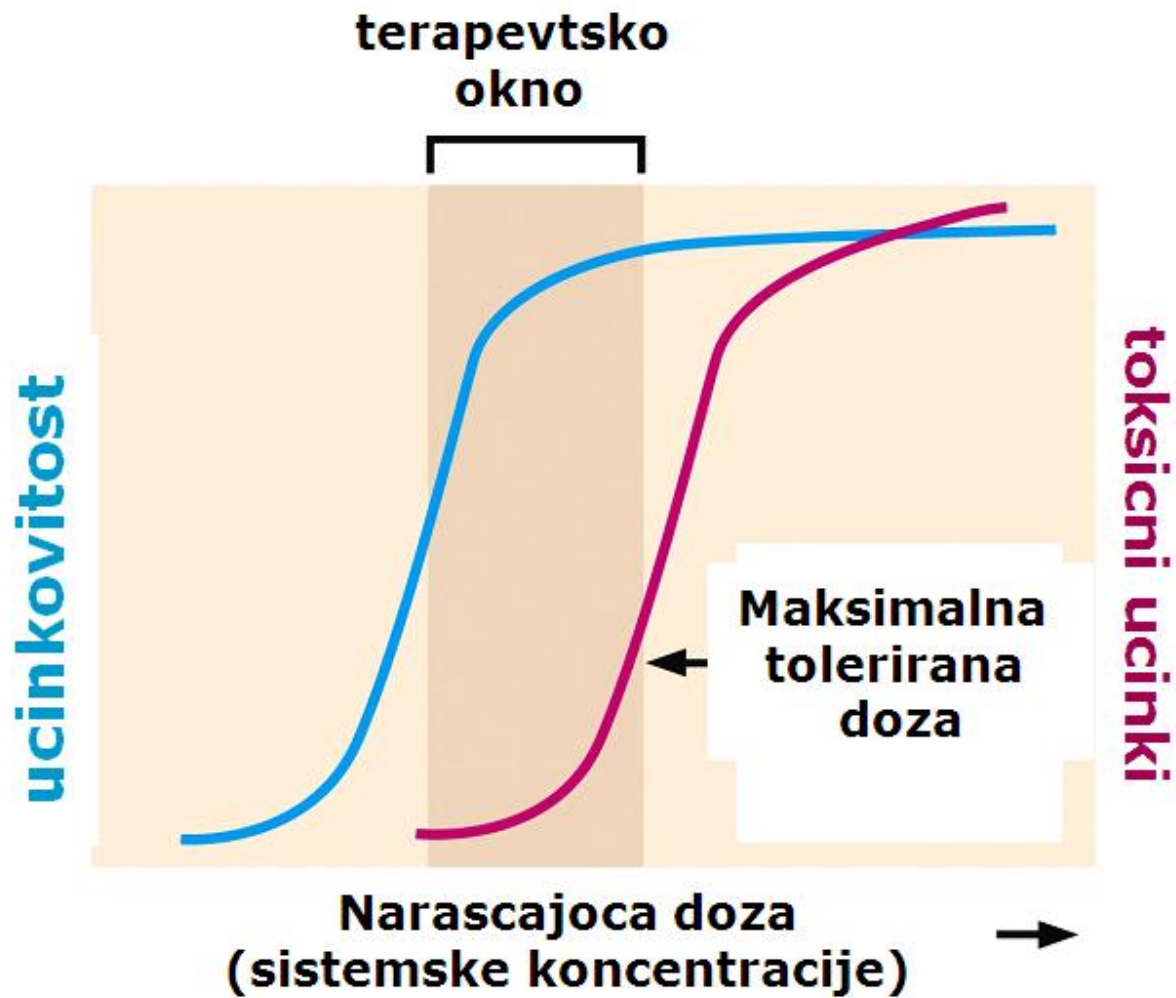
Senior PK/PD Expert, Biologics Safety & Disposition

Translational Sciences, Novartis Institutes for BioMedical Research

Novartis Pharma AG, Basel, CH

Ljubljana, 22 Oktober, 2010

Racionalen razvoj zdravila



Racionalna terapija-pogled skozi okno zgodovine

Vse substance so strupene, nobena ni nestrupena.

Pravilna doza razlikuje strup od zdravila.

Paracelsus, alchemist and physician, 1538

*Zdravniki so ljudje, ki predpisujejo zdravila o katerih vedo malo,
zdravijo bolezni, o katerih vedo se manj in na ljudeh, o katerih ne vedo nic.*

Voltaire, author and philosopher, 1760

Do 1975 je bilo razumevanje molekularnih sprememb v cloveskih celicah, ki so vodile do rakavih obolenj zelo omejeno. Danes temeljijo koncepti o izvoru raka na znanosti, ki ima logicno in smiselno osnovo.

Robert A. Weinberg (prof. of Cancer Research at MIT and Whitehead Institute for Biomedical Research)

The Biology of Cancer, Garland Sciences, 2007

"Patient Zero"

The New England Journal of Medicine

Brief Report

EFFECT OF THE TYROSINE KINASE INHIBITOR STI571 IN A PATIENT WITH A METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

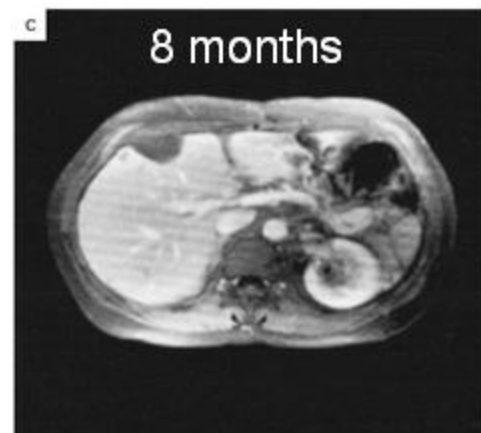
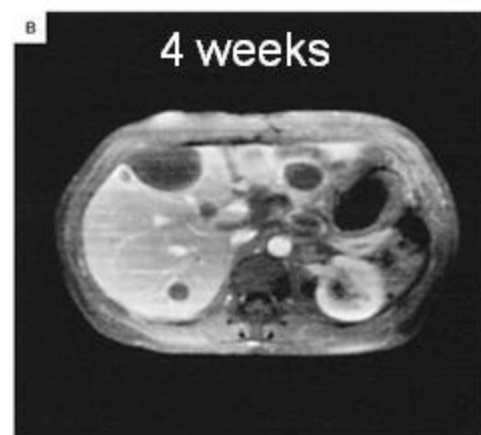
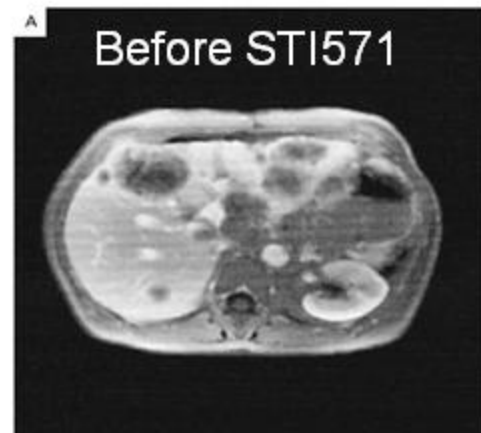
HEIKKI JOENSUU, M.D., PETER J. ROBERTS, M.D.,
MAARIT SARLOMO-RIKALA, M.D.,
LEIF C. ANDERSSON, M.D., PEKKA TERVAHARTIALA, M.D.,
DAVID TUVESON, M.D., PH.D.,
SANDRA L. SILBERMAN, M.D., PH.D.,
RENAUD CAPDEVILLE, M.D., SASA DIMITRIJEVIC, PH.D.,
BRIAN DRUKER, M.D., AND GEORGE D. DEMETRI, M.D.

phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinases. Gastrointestinal stromal tumors are notoriously unresponsive to cancer chemotherapy, and there is no effective therapy for advanced, metastatic disease.⁶

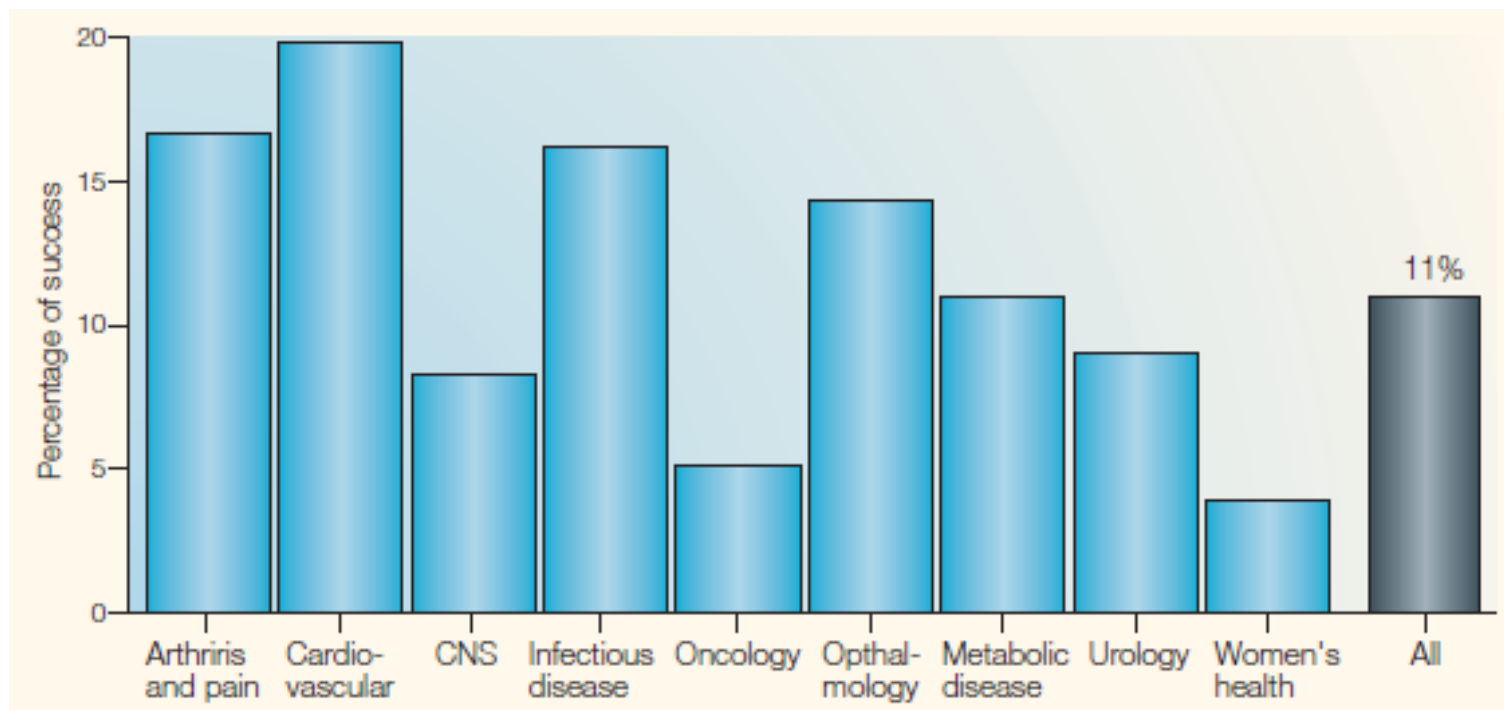
We used STI571 (Gleevec, Novartis, Basel, Switzerland),⁷ an inhibitor of the tyrosine kinase activity of c-kit, in a patient with a gastrointestinal stromal tumor.

CASE REPORT

In October 1996, a 50-year-old, previously healthy woman presented with mild abdominal discomfort and a large mass in the upper abdomen. Two tumors, 6.5 and 10 cm in diameter, were removed from the stomach by proximal gastric resection, and the greater omentum and mesocolic peritoneum were removed because of the presence of multiple metastatic nodules 1 to 2 mm in diameter. Histologic examination of the specimens revealed more than 20 cells undergoing mitosis per 10 high-power fields and identified the masses as a gastrointestinal stromal tumor. The diagnosis was confirmed by immunostaining for CD117, and a *c-kit* mutation consisting of a deletion of 15 bp from exon II was de-



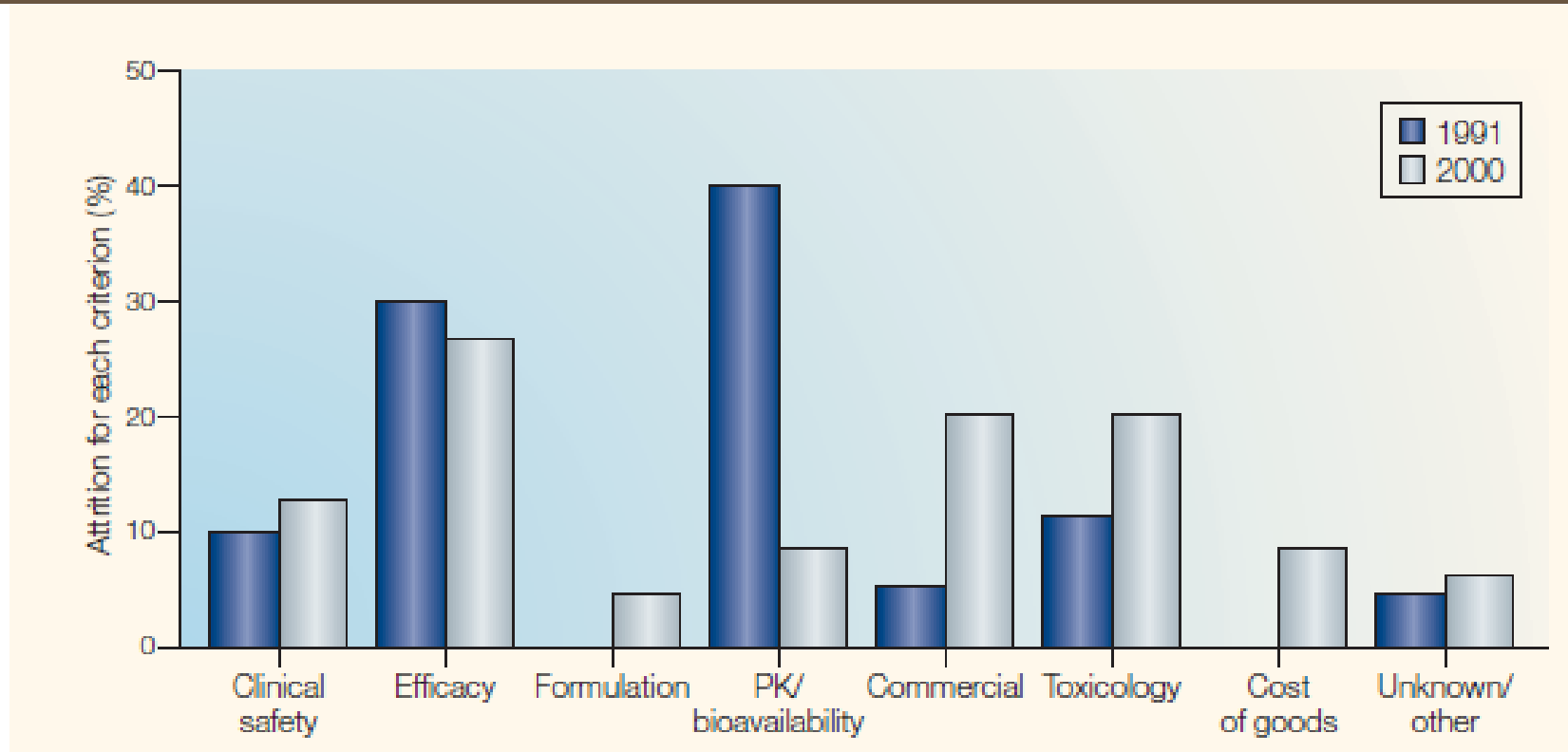
Late stage development attrition by therapeutic areas



The major causes of attrition in the clinic in 2000 due to:

- lack of efficacy (accounting for approximately 30% of failures)
- safety (toxicology clinical safety accounting for a further 30%).
- animal models of efficacy are notoriously unpredictive (CNS and oncology)
- small Phase II trials looking at tumour regression in small cohorts of patients with different tumour types do not always translate to outcomes subsequently obtained in larger Phase III trials

Attrition due to Pharmacokinetics

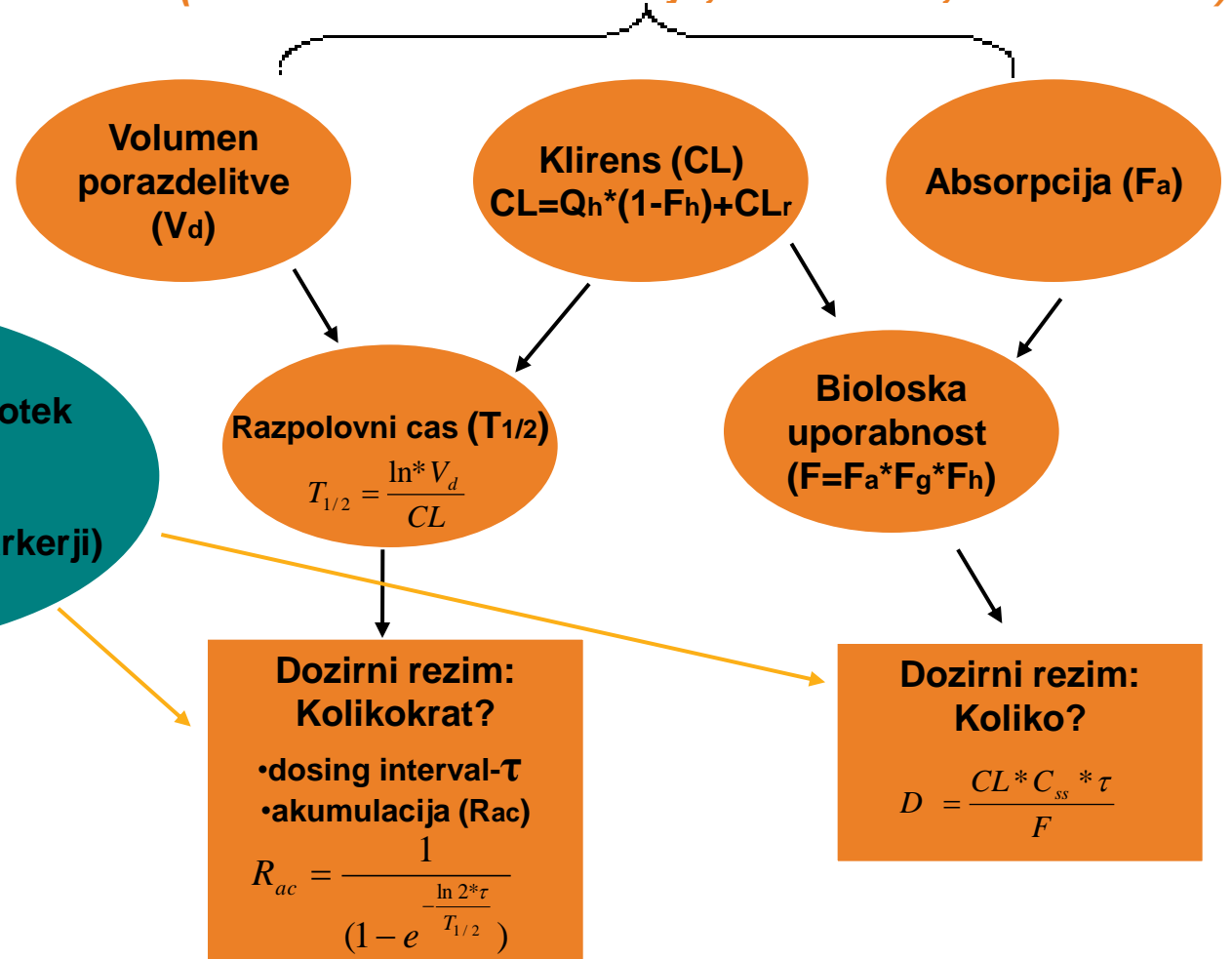


- In 1991, adverse pharmacokinetic and bioavailability results were the most significant cause of attrition, and accounted for ~40% of all attrition.
- By 2000, these factors had been dramatically reduced as a cause of attrition in drug development, and contributed less than 10%.

Povezava med farmakokinetiko & farmakodinamiko

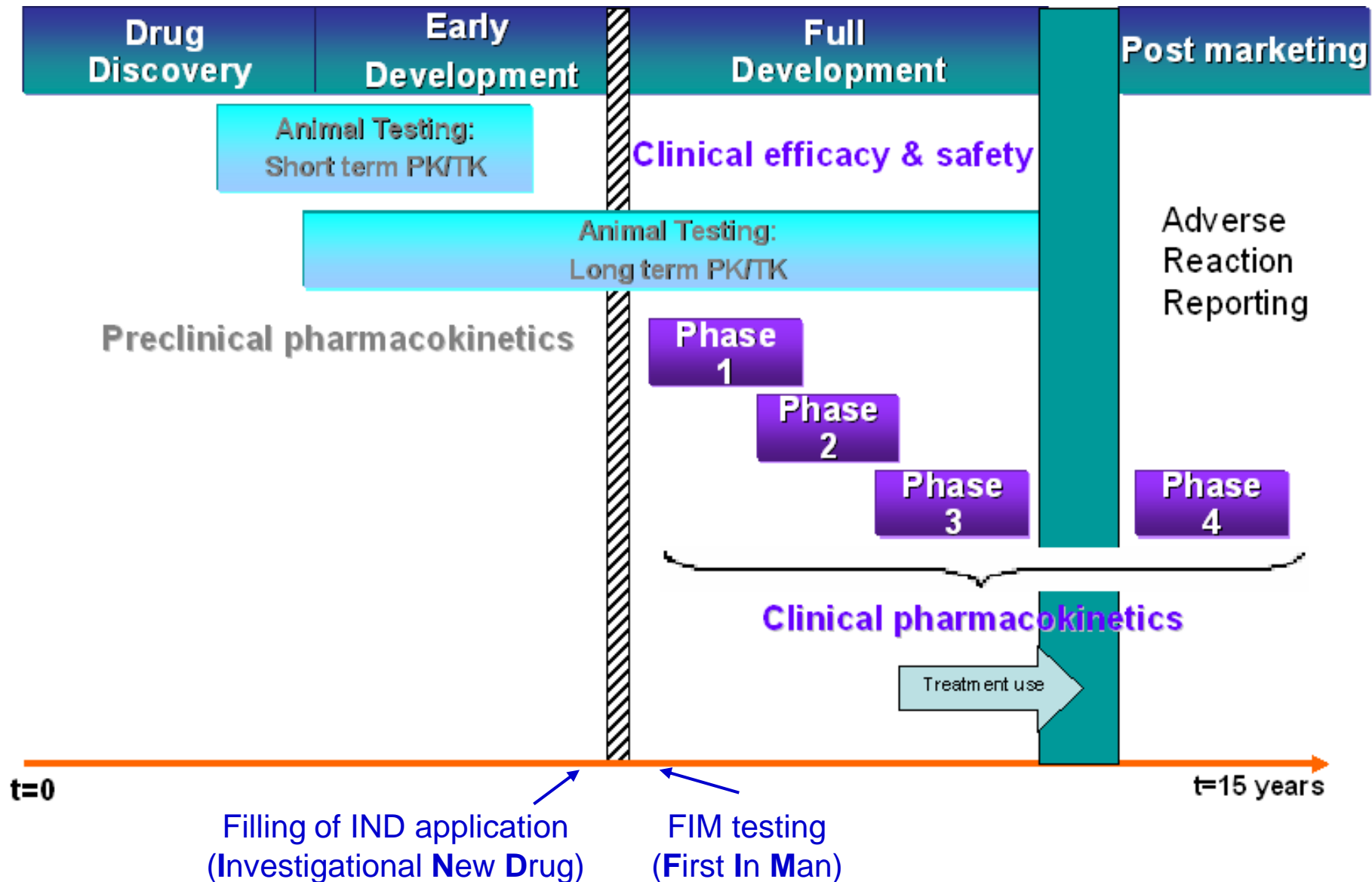
Farmakokinetika (sistemske koncentracije, linearnost, variabilnost)

Varnost/Tolerabilnost & Farmakodinamika



Toksikodinamika
(intenziteta in časovni potek stranskih učinkov)
Farmakodinamika
(biomarkerji/surogatni markerji)

Proces razvoja zdravil-kronoloski pogled

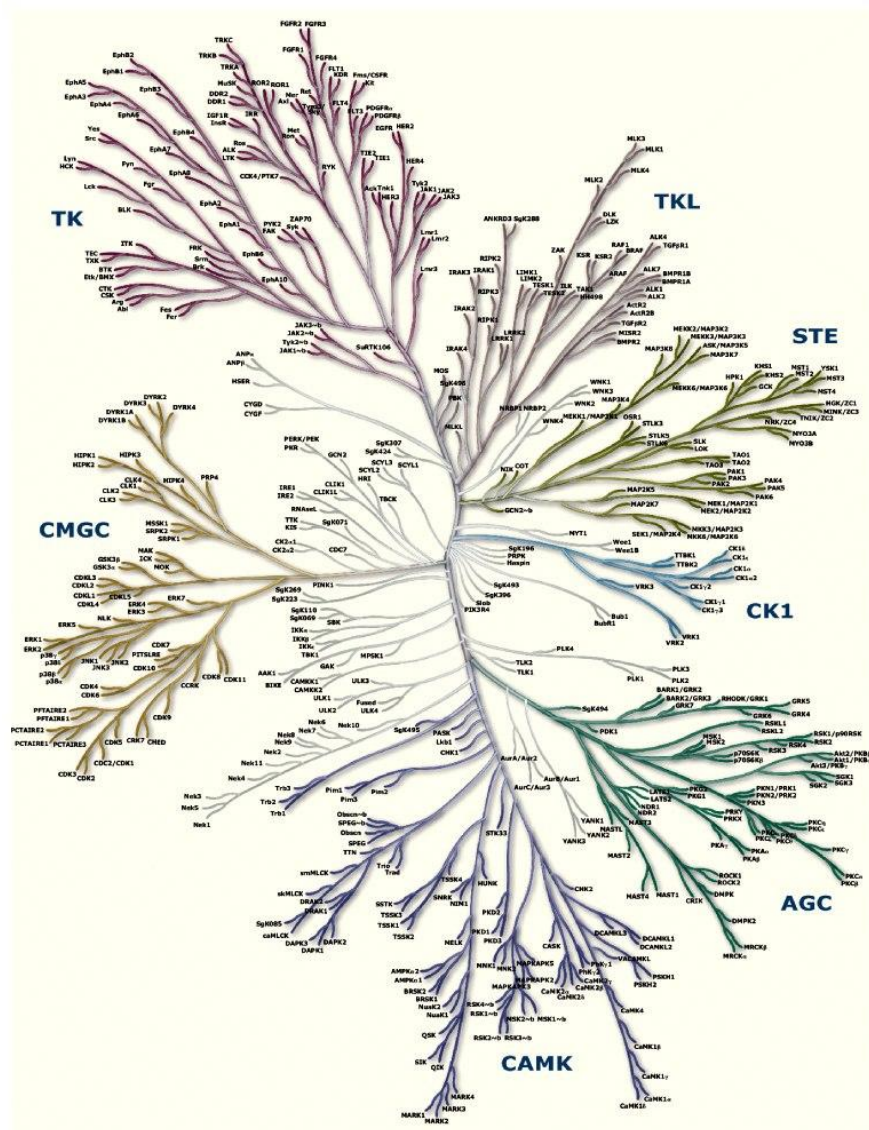


Proces razvoja zdravil: kako se vse začne?

■ Glavni motivatorji

- nerazreseni problemi zdravljenja, npr. določenih oblik raka
- zmanjšati toksične efekte obstoječih terapij (kvaliteta življenja med terapijo)
- izboljšati profil specifičnosti (targeted therapy) in učinkovitosti
- napredek v razumevanju biokemijskih mehanizmov, ki vodijo do bolezenskih procesov

In-vitro farmakologija (primer iz onkologije)



➤ Dokaz "tarce" (Proof-of-target)

- Inhibicija ciljnega encima (potency and selectivity)

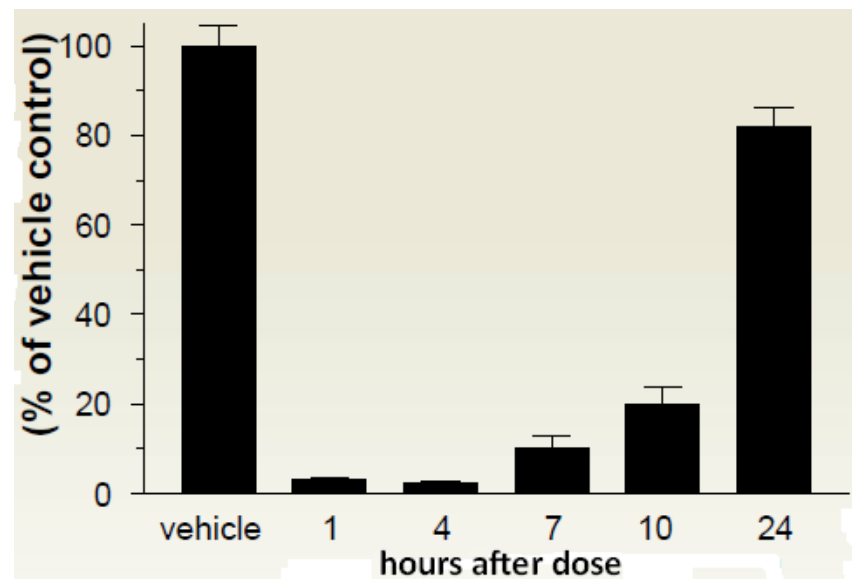
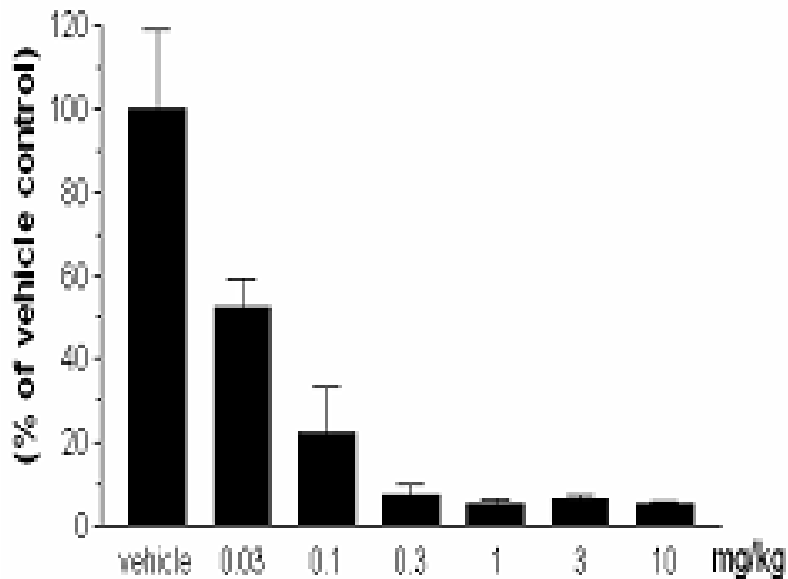
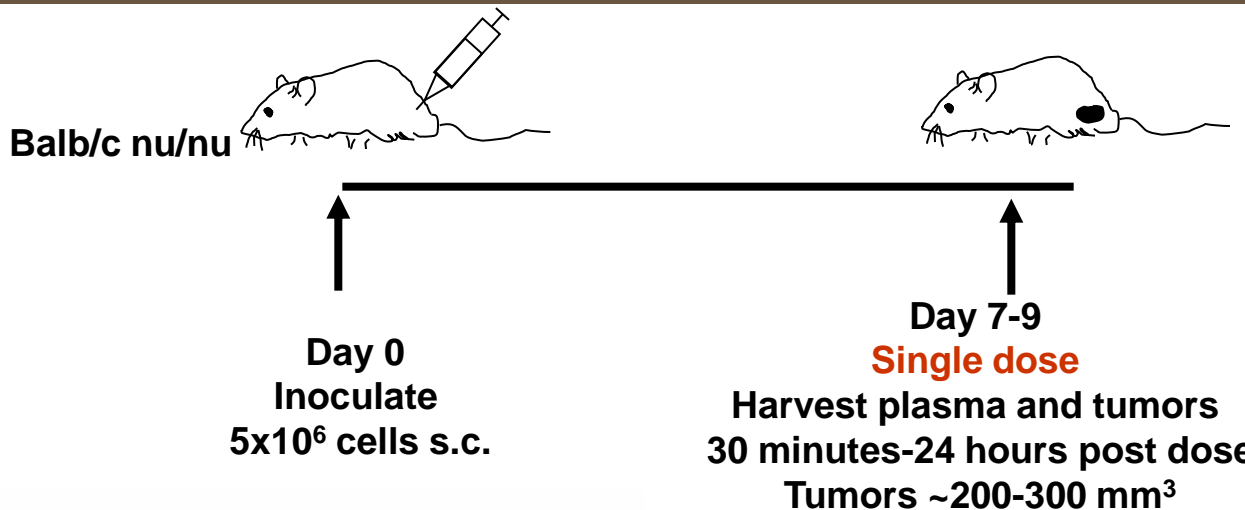
➤ Dokaz mehanizma delovanja (Proof-of-mechanism)

- Inhibicija rasti rakavih celic in indukcija apoptoze, inhibicija celicinih signalov, katerih mediator je ciljni encim

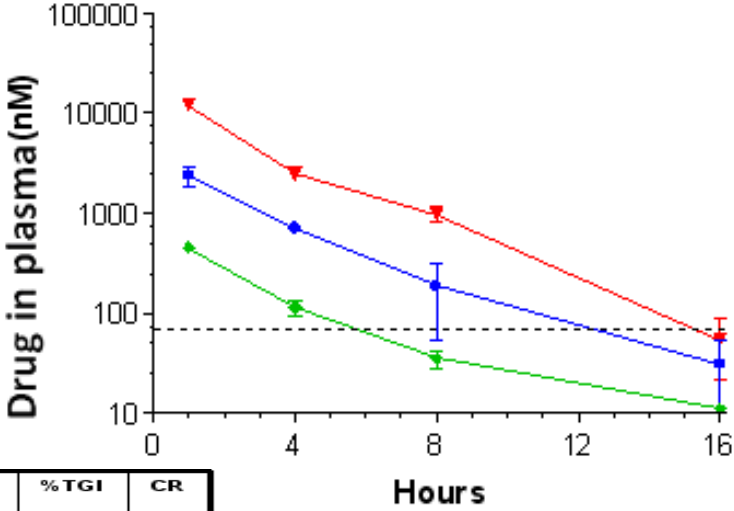
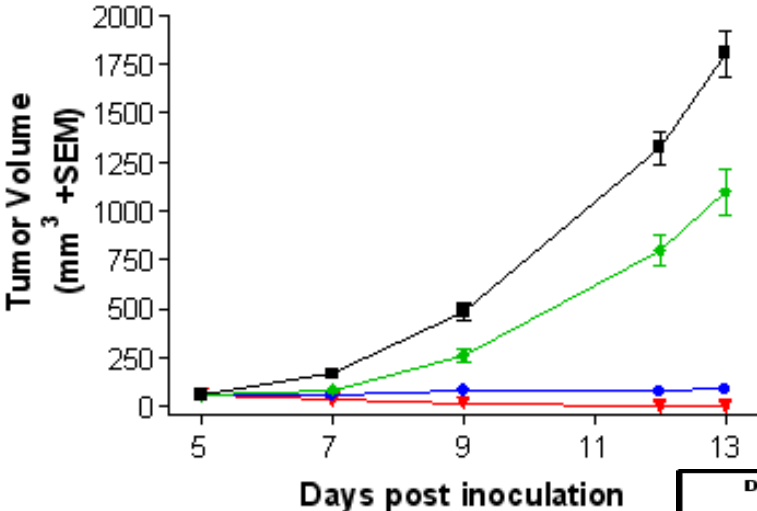
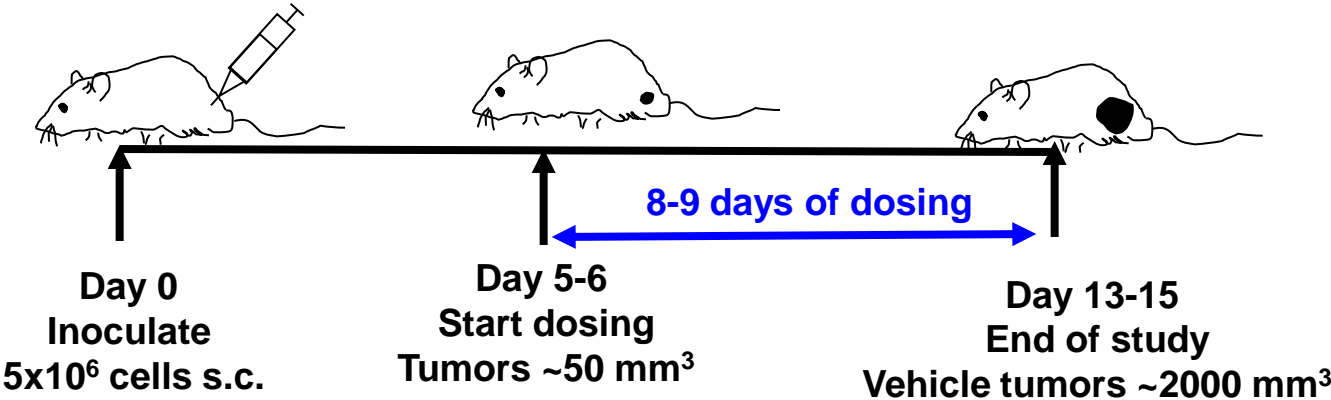
➤ Razvoj molekularnih biomarkerjev

- Zivalski modeli ucinkovitosti
- Demonstracija terapevtskega efekta v zgodnjih studijah na ljudeh

Farmakoloske studije na zivalih-spremembe molekularnih markerjev



Merjenje ucinkovitosti na zivalskih modelih: inhibicija rasti tumorja



Dose	% TGI	CR
vehicle	0	
3 mg/kg BID	39	
10 mg/kg BID	95	
30 mg/kg BID	100	8/8

Predklinicne raziskave po zacetnih pozitivnih farmakoloskih rezultatih

- Nadaljevanje raziskav na zivalskih modelih
 - toksikoloske studije, farmakokinetika na zivalih, metabolizm
- Razumevanje fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila (biofarmacevtske lastnosti)
- Cena testnih materialov (bolj aktualno za bioloska zdravila)

Farmakokinetične studije na zivalih kot podpora toksikološkim studijam in za oceno začetnih doz za klinične raziskave

■ In-vivo studije

- Enojne, multiple in narascajoče doze, oralno in intravenozno (ponavadi na toksikoloških zivalskih modelih, včasih pa tudi na modelih, ki so se uporabljali v začetnih farmakoloških studijah)
- PK linearnost, biološka uporabnost, volumen porazdelitve, sistemski klirens in $t_{1/2}$
- Studije masnega ravnotezja z radioaktivnim materialom (identifikacija metabolitov in primarne poti eliminacije, absorpcija)

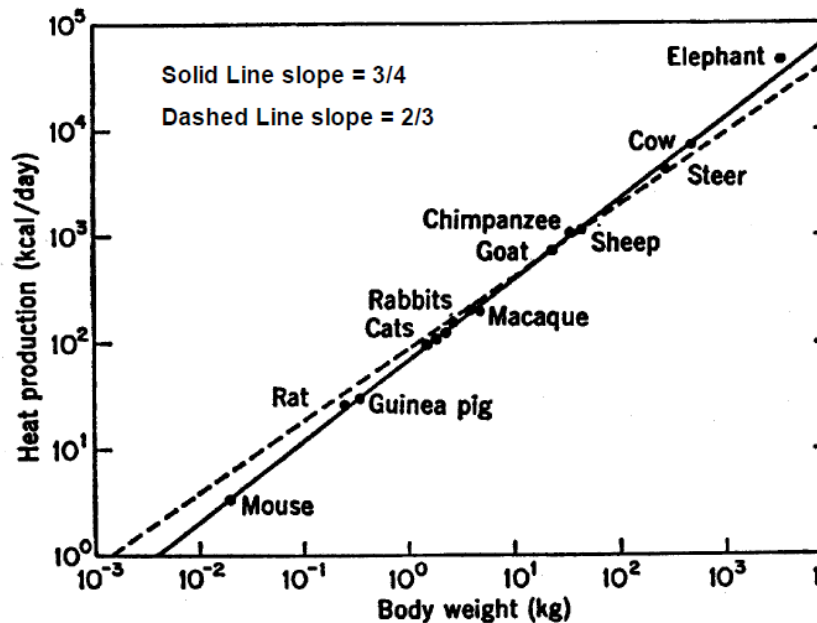
■ In-vitro studije

- celicni vnos in membranski transport (permeabilnost, identifikacija transporterjev)
- In vitro metabolizem—P450 isoenzimi, reakcije konjugacije
- Efekti na hERG kanale (riziko podaljšanja QT intervala)
- vezanje na plazemske beljakovine in porazdelitev v krvne celice

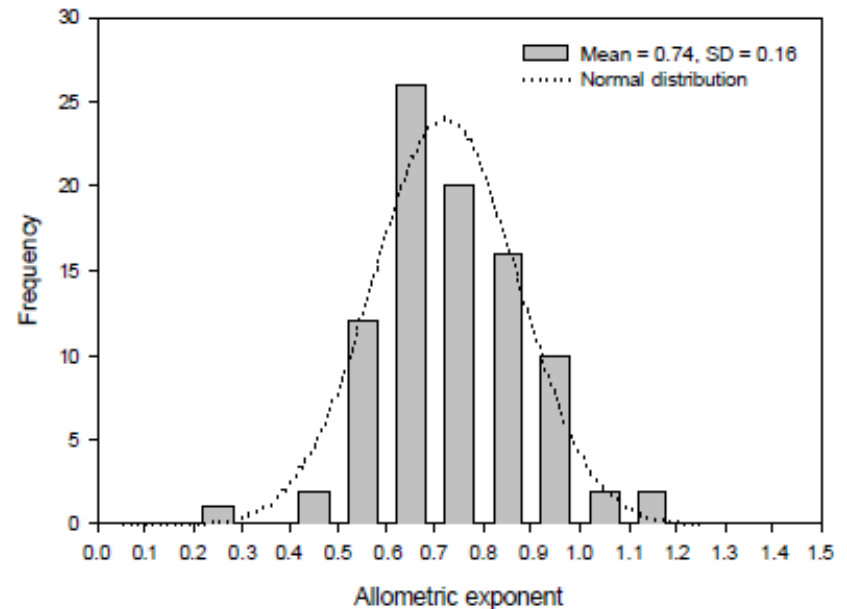
Racunanje zacetnih klinicnih doz in ocena kineticnih procesov na ljudeh

Alometrija

Klirans ali volumen porazdelitve



McMahon T. Science 179:1201-1204, 1973



Teh-Min Hu & William L. Hayton: *AAPS PharmSci* 2001

$$P = a \cdot (BW)^m$$

P = physiological property or anatomic size (Cl, Vd)

a = empirical coefficient

BW = body weight

m = allometric exponent

Typical allometric exponents for key Pk parameters:

Cl; m=0.75

(additional correction factors used:

MLP (maximum life span) and BW (brain weight)

Vd; m=1

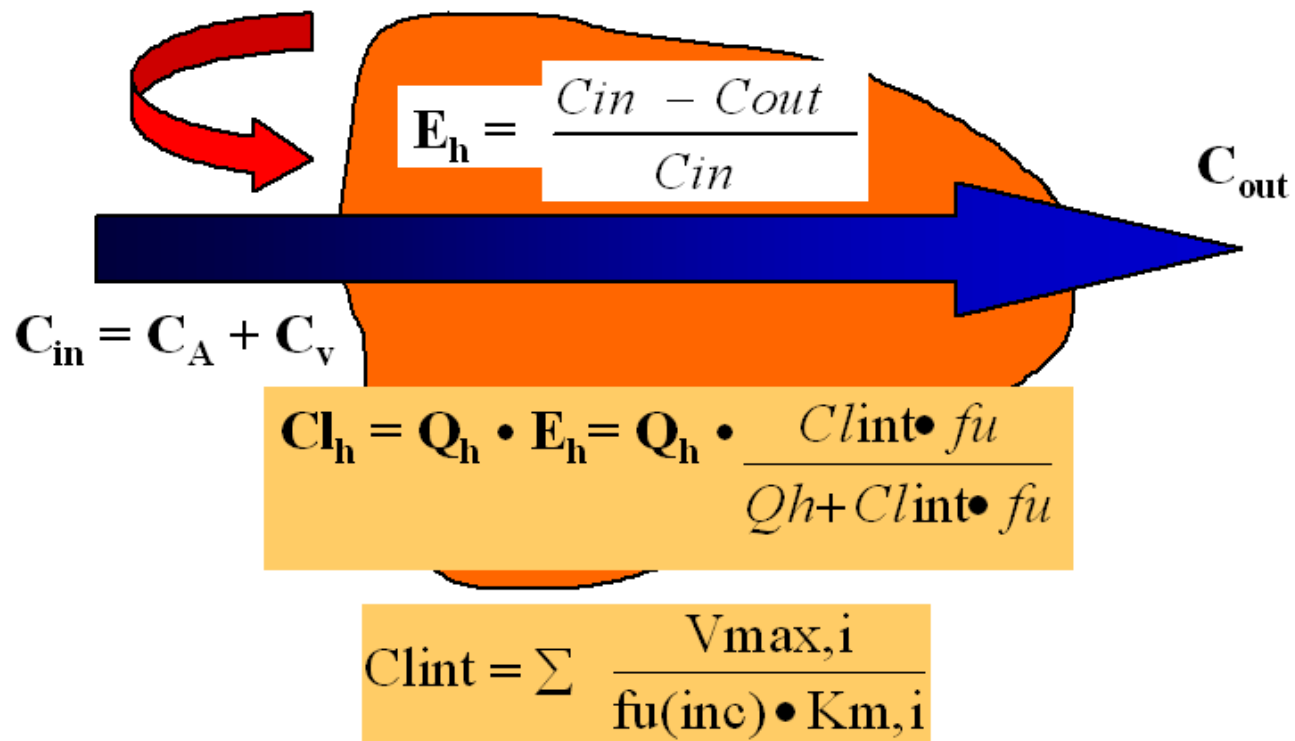
Alometricne aplikacije

- Izracun doz

$$Dose = \frac{CL_{\text{predicted}} * AUC_{\text{(safety or pharmacology)}}}{\text{Bioavailability}}$$

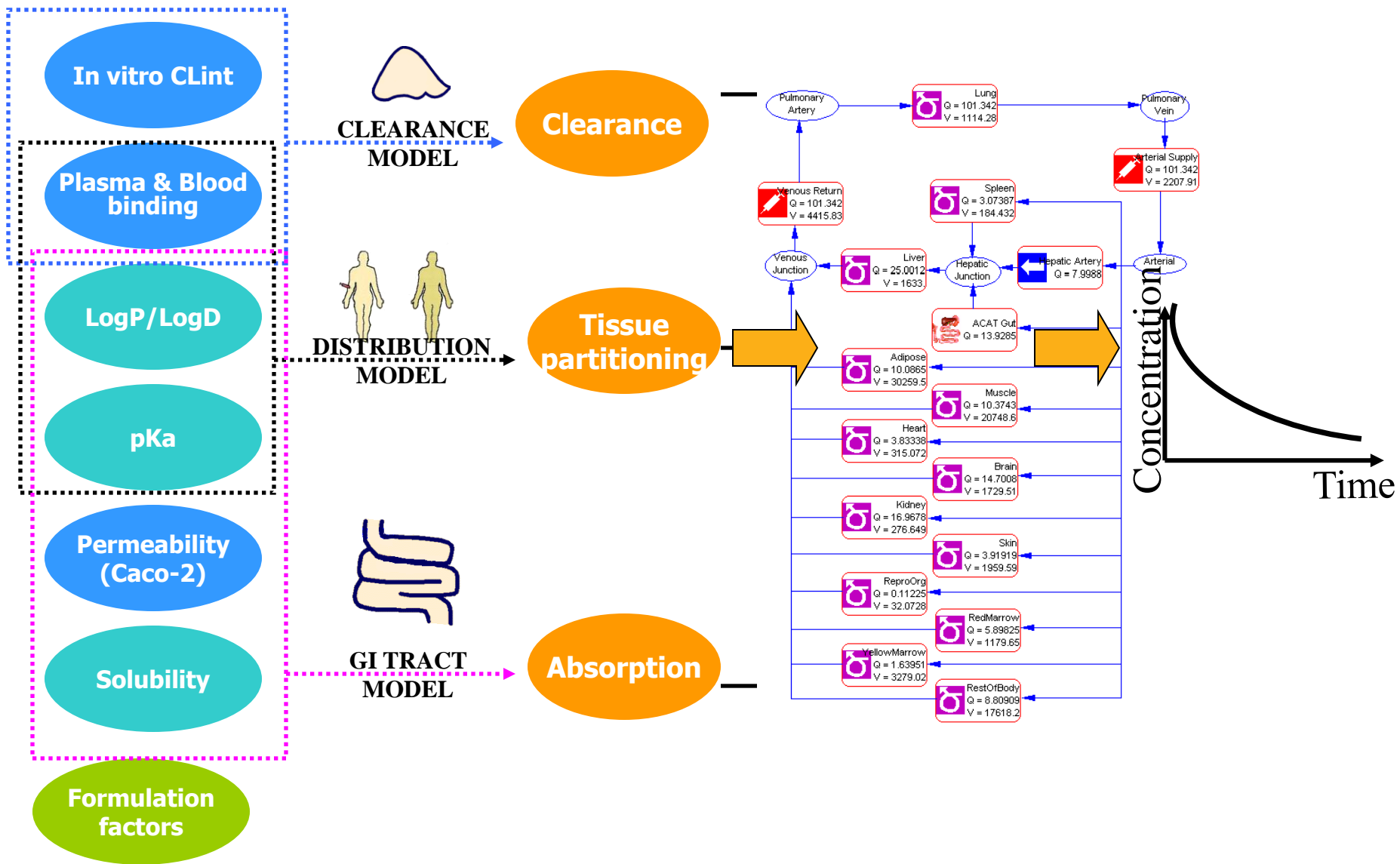
Physiological approach to scaling clearance using liver models

Liver described as a **well-stirred** compartment (assumes only unbound drug can translocate into hepatocytes)



Cl_{int} = liver intrinsic clearance (microsomes, hepatocytes)

Integration of clearance, distribution and absorption into a whole-body physiologically based pharmacokinetic model (Gastroplus Computer Software)



Pomen toksikoloških studij

- identifikacija, merjenje in kontrola rizika, ki ga predstavljajo toksikološki efekti
- Identificiraj doze in sistemske koncentracije pri katerih so toksični efekti bodisi odsotni ali prisotni
- Končni rezultat je določitev meje varnosti

$$\text{meja varnosti} = \frac{\text{doza brez stranskega učinka (NOAEL)}}{\text{učinkovita doza}}$$

Kako se izbere primeren zivalski model za toksikoloske raziskave?

- Iscemo podobnost med sledecimi procesi
 - ADME procesi
 - farmakoloski procesi
 - *in vitro* metabolizem
 - Biokemijski in fizioloski procesi

V odsotnosti dodatnih informacij za pravilno doloitev zivalskega modela za oceno toksikoloskega rizika na ljudeh, najbolj občutljiv model predstavlja pravilno odloitev, ker vodi do najbolj konzervativne zacetne doze na ljudeh.

Namen toksikoloških studij

- Katera doza/sistemska koncentracija vodi do toksičnih učinkov v živalih?
- Ali so živalski modeli prenosljivi za oceno toksikoloških učinkov na človeku?
- Kakšni so bili znaki in trajanje toksičnih odgovorov?
- Ali so se učinki razlikovali po enojni ali po večkratnem doziranju?
- Ali so toksični učinki progresivni med neprekinjenim doziranjem?
- Kateri organi oz. organski sistemi so bili prizadeti?
- Ali so bili učinki reverzibilni?
- Kako se zdravilo metabolizira oz. izloča iz telesa?
- Ali so bili metaboliti toksični?
- Ali se je razvila toleranca na toksični učinek?
- Ali so se toksikološki učinki razlikovali med živalskimi modeli?

Izracun ekvivalentne doze za ljudi-HED (FDA regulativa)

- Pretvori NOAEL v HED na podlagi površine telesa (BSA)
 - Predpostavka, da je razmerje med različnimi živalskimi vrstami 1:1 na podlagi normalizacije z BSA
 - Pretvornik na osnovi telesne teže je tudi vključen
 - Tabele vsebujejo pretvornike za različne živalske vrste

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² , Multiply by k _m	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) ^b	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys ^c	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

Varnostni faktorji za izracun doze

- Faktor 10 po definiciji
 - Podeli dozo z 10
- Faktor >10
 - Komplicirana farmakokinetika, toksični riziki
- Izjemoma <10

Izracun maksimalne priporocene zacetne doze v ljudeh (**Maximum Recommended Starting Dose in man-MRSD**)

Example

NOAEL

15 mg/kg in dogs
50 mg/kg in rats
50 mg/kg in monkeys

calculation

$\text{mg/kg} \div [k_{\text{p, human}}/k_{\text{p, animal}}]$
15 mg/kg $\div 1.8 =$
50 mg/kg $\div 6.2 =$
50 mg/kg $\div 3.1 =$

HED

8 mg/kg
8 mg/kg
16 mg/kg

Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² , Multiply by k _p	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg. Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) ^b	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys ^c	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

$$\text{MRSD} = \text{HED}_{\text{dogs}} / 10 = 0.8 \text{ mg/kg}$$

Klinicne faze razvoja

■ Faza 1

- **Klinicno-farmakoloske studije** na manjšem številu zdravih prostovoljcev ali na bolnikih
- maksimalna tolerirana doza
- zgodnji pokazatelji bioloske ucinkovitosti (proof-of-concept)

■ Faza 2

- Vkljuuje vecje stevilo pacientov (100-300), lahko poteka vec studij hkrati
- Glavni namen je poiskati dozo, ki je varna in ucinkovita (randomizirani klinicni poizkusi, ki vkljuujejo placebo)

■ Faza 3

- Mnogo vecje studije (300-3000 in vec) . Namen potrditi ucinkovitost in varnost ene ali vec doz iz predhodne faze, mnogokrat v primerjavi z obstojecim “zlatim standardom” zdravljenja. Casovno potratni, izredno dragi poizkusi, posebno na pacientih s kronicnimi obolenji

Klinicno-farmakoloske studije

- Studije potekajo vecinoma v zgodnjih fazah razvoja
 - Enojne in veckratno doziranje (2 tedna ali vec) z namenom, da se pridobi prve in osnovne informacije o varnosti, tolerabilnosti in farmakokineticnih/farmakodinamskih lastnosti zdravila.
 - Zgodnji pokazatelji ucinkovitosti na pacientih (POC), opis farmakokineticnih lastnosti v odnosu na dozo in cas doziranja (CL, V, $T_{1/2}$), variabilnost med in v pacientih
 - Vpliv hrane, relativna bioloska uporabnost (trdna zdravilna oblika ali raztopina), absolutna bioloska uporabnost, studije absorbcije v razlicnih predelih GIT
 - Vpliv spola in starosti
 - Metabolizm in masno ravnotezje
 - Interakcije med zdravili
 - Posebne populacije (ledvicna in jetrna obolenja), pediatricne studije