

Preclinical and Clinical Trials of New Drugs: Modern Methodological Foundations for Assessing Pharmacological Safety and Therapeutic Efficacy

Ababakirov Khamdambek Yusupovich

Assistant at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Medical Biotechnologies, Andijan State Medical Institute.

Abstract

The synthesis of new pharmacological molecules and their introduction into medical practice constitute a stringent, multistage, and complex fundamental system governed by international standards. Preclinical (in vitro, in vivo) and clinical trials (Phases I-IV), which determine the safety profile and therapeutic window of drugs, serve as the primary shield protecting patient lives. This study aims to comprehensively analyze the translational pathway of pharmaceutical agents from the laboratory bench to clinical application, addressing the ensuing pharmacokinetic and pharmacodynamic barriers alongside the molecular mechanisms required to overcome them. Based on prospective and retrospective analyses, the 5-year testing trajectory (2020-2025) of 120 novel pharmacological candidate molecules was investigated. During the preclinical stage, conducted under Good Laboratory Practice (GLP) standards, 70.8% of the molecules were rejected due to profound toxicity (unsatisfactory LD50 parameters) and poor bioavailability. In the clinical trials, executed in accordance with Good Clinical Practice (GCP) requirements, only 7.5% of the initial candidates successfully navigated all phases (I, II, III) to attain regulatory approval. Furthermore, 45% of the attrition observed in Phase II clinical trials was attributed to unanticipated hepatotoxic reactions within the human biological system and sub-optimal affinity for target receptors. The application of pharmacogenetic approaches and the consideration of individual metabolic phenotypes during drug testing augmented clinical trial efficacy by 28%, a finding confirmed via mathematical regression models. The results of this investigation

establish a highly informative platform for implementing systemic modifications to the pharmacological screening algorithm and accurately assessing the risk-benefit ratio, thereby optimizing the duration and economic expenditures of clinical trials.

Keywords

Drug Trials, Preclinical Studies, Clinical Trial Phases, Pharmacokinetics, Toxicology, Good Laboratory Practice (GLP), Good Clinical Practice (GCP), Therapeutic Window.

Yangi dori vositalarining klinikagacha va klinik tajriba-sinovlari: farmakologik xavfsizlik va terapevtik samaradorlikni baholashning zamonaviy metodologik asoslari

Ababakirov Xamdambek Yusupovich

Andijon davlat tibbiyot instituti, Farmakologiya, klinik farmakologiya va tibbiyot biotexnologiyalari kafedrası assistenti.

Annotatsiya

Yangi farmakologik molekulalarni sintez qilish va ularni tibbiyot amaliyotiga joriy etish jarayoni qat'iy xalqaro standartlarga bo'ysunuvchi, ko'p bosqichli va murakkab fundamental tizim hisoblanadi. Dori vositalarining xavfsizlik profili hamda terapevtik oynasini belgilab beruvchi klinikagacha (in vitro, in vivo) va klinik (I-IV fazalar) tajriba-sinovlar bemorlar hayotini himoya qilishning eng asosiy qalqonidir. Mazkur tadqiqot dori vositalarining laboratoriya stolidan to amaliy tibbiyotgacha bo'lgan tranzitsion yo'lini, yuzaga keluvchi farmakokinetik va farmakodinamik to'siqlarni hamda ularni yengib o'tishning molekulyar mexanizmlarini kompleks tahlil qilishga qaratilgan. Prospektiv va retrospektiv tahlillar asosida 120 ta yangi farmakologik nomzod molekulalarning 5 yillik (2020-2025) sinov traektoriyasi o'rganildi. GLP (Yaxshi laboratoriya amaliyoti) standartlari asosida o'tkazilgan klinikagacha bosqichda molekulalarning 70.8% i yuqori toksiklik (LD50 ko'rsatkichining qoniqarsizligi) va past bioo'zlashtiruvchanlik sababli rad etildi. GCP (Yaxshi klinik amaliyot) talablariga

muvoq o'tkazilgan klinik sinovlarda esa qolgan molekulalarning faqatgina 7.5% i barcha fazalardan (I, II, III) muvaffaqiyatli o'tib, amaliyotga joriy etilish darajasiga yetdi. Klinik sinovlarning II fazasida kuzatilgan muvaffaqiyatsizliklarning 45% i molekulaning inson organizmidagi kutilmagan gepatotoksik reaksiyalari va nishon-retseptorlarga nisbatan affinlikning pastligi bilan izohlandi. Dori vositalari sinovlarida farmakogenetik yondashuvlarni qo'llash hamda individual metabolik fenotiplarni inobatga olish klinik tadqiqotlar samaradorligini 28% ga oshirishi matematik regressiya modellari yordamida isbotlandi. Ushbu izlanish natijalari farmakologik molekulalarni saralash algoritmgiga tizimli o'zgartirishlar kiritish hamda xavf-foyda (risk-benefit) nisbatini to'g'ri baholash orqali klinik sinovlar davomiyligi va iqtisodiy xarajatlarini optimallashtirish uchun yuqori informativ platforma yaratadi.

Kalit so'zlar: Dori vositalari sinovlari, Klinikagacha tadqiqotlar, Klinik sinov fazalari, Farmakokinetika, Toksikologiya, Yaxshi laboratoriya amaliyoti (GLP), Yaxshi klinik amaliyot (GCP), Terapevtik oyna.

Kirish

Zamonaviy tibbiyotning eng asosiy intellektual va iqtisodiy resurslari yangi, yuqori samarali va xavfsiz dori vositalarini ixtiro qilishga sarflanadi. Bitta yangi dori preparatini yaratish va uni farmatsevtika bozoriga olib chiqish o'rtacha 10-15 yil vaqtni va bir necha milliard dollar mablag'ni talab etadi. Bu ulkan masofaning eng mas'uliyatli va murakkab qismi – nomzod molekulaning biologik tirik organizmlarga ta'sirini baholovchi klinikagacha va insonlarda o'tkaziladigan klinik sinovlardir. Har qanday farmakologik agent organizmga kiritilgach, ksenobiotik sifatida qabul qilinadi. Uning farmakokinetik taqdiri (so'rilishi, taqsimlanishi, biotransformatsiyasi va ekskretsiyasi) hamda farmakodinamik mexanizmlari (retseptorlar bilan o'zaro ta'siri, enzimatik blokada, ion kanallari modulyatsiyasi) faqatgina ko'p bosqichli sinovlar orqaligina to'liq fosh etilishi mumkin.



Dori vositalarining klinikagacha sinovlari xalqaro GLP (Good Laboratory Practice) qoidalari doirasida asosan in vitro (hujayra kulturalari) va in vivo (laboratoriya hayvonlari) usullarida o'tkazilib, molekulaning o'tkir, yosti va surunkali toksikligini, karsinogen, teratogen hamda mutagen xususiyatlarini inkor etish vazifasini bajaradi. Faqatgina qat'iy xavfsizlik filtridan o'tgan, terapevtik indeksi keng bo'lgan dori vositalarigina klinik sinovlarga qo'yiladi. Klinik tadqiqotlar esa GCP (Good Clinical Practice) standartlari asosida to'rtta qat'iy chegaralangan fazada (I, II, III, IV) o'tkaziladi. Birinchi faza sog'lom ko'ngillilarda xavfsizlik va maksimal o'zlashtiriladigan dozani aniqlasa, keyingi fazalar bemorlar guruhida terapevtik samaradorlikni miqdoriy jihatdan baholaydi.

O'zbekiston farmatsevtika tarmog'ining jadal rivojlanishi mahalliy va xalqaro miqyosdagi klinik tadqiqotlar metodologiyasini chuqur tahlil qilishni taqozo etadi. Amaliy farmakologiyada sinovdan o'tkazilayotgan yuzlab molekulalarning aynan qaysi bosqichda va qanday patofiziologik sabablarga ko'ra "poygadan chiqib ketishini" (attrition rate) baholash dori yaratish strategiyasini tubdan o'zgartirishi mumkin. Mazkur izlanishning maqsadi dori vositalari tajriba-sinovlarining zamonaviy molekulyar va statistik mexanizmlarini yagona tizimda tahlil qilish, nomzod preparatlarning muvaffaqiyatsizlikka uchrash omillarini fosh etish hamda terapevtik samaradorlikni belgilovchi obektiv qonuniyatlarni matematik jihatdan asoslab berishdan iborat.

Materiallar va usullar

Yangi dori vositalarining xavfsizlik va samaradorlik ko'rsatkichlarini baholash maqsadida ko'p markazli, retrospektiv va prospektiv dizaynga ega kompleks tadqiqot o'tkazildi. Tadqiqot obyekti sifatida 2020-2025-yillar oralig'ida xalqaro va mahalliy tadqiqot markazlari (jumladan, Andijon davlat tibbiyot instituti klinik farmakologiya bazalari) ishtirokida sinovdan o'tkazilgan 120 ta turli xil farmakologik guruhga

(kardiologik, gepatoprotektor, antibakterial va yalligʻlanishga qarshi) mansub nomzod molekulalarning rasmiy delyatsiya qilingan hisobotlari (dossier) tanlab olindi.

Klinikagacha boʻlgan tadqiqotlarni (in vivo) baholashda GLP standartlari asosida turli turdagi laboratoriya hayvonlari (oq sichqonlar, Wistar kalamushlari, quyonlar) ustida oʻtkazilgan toksikometrik tajribalar tahlil qilindi. Molekulalarning oʻtkir toksikligi (LD50 – yarim oʻlim dozasi), taʼsir etuvchi samarali doza (ED50) hamda terapevtik indeks ($TI = LD50/ED50$) koʻrsatkichlari qayd etildi. Shuningdek, 6 oylik surunkali toksiklik testlari doirasida gepatotoksiklik, nefrotoksiklik va gematotoksiklik namoyon boʻlish foizlari oʻrganildi. In vitro bosqichida CYP450 sitoxrom fermentlari izoformalariga (CYP3A4, CYP2D6) taʼsiri baholandi.

Klinik sinovlarga oʻtgan dori vositalari I, II va III fazalar doirasida tahlil qilinib, har bir fazadagi ishtirokchilar soni (n), randomizatsiya usullari, platsebo-nazorat natijalari hamda roʻyxatga olingan nojoʻya taʼsirlar (Adverse Events - AE) chuqur oʻrganildi. I faza tadqiqotlari asosan 20-50 nafar sogʻlom koʻngillilar ishtirokida farmakokinetik parametrlarni (C_{max} - qondagi maksimal konsentratsiya, T_{max} - maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti, $T_{1/2}$ - yarim chiqarilish davri) oʻlchashga qaratildi. II faza 100-300 nafar bemorda doza-samara nisbatini, III faza esa 1000 dan ortiq bemorlarda keng qamrovli statistik quvvat (statistical power) bilan terapevtik afzallikni baholadi.

Toʻplangan barcha qiyosiy maʼlumotlar IBM SPSS Statistics (versiya 28.0) platformasida tahlil qilindi. Oʻzgaruvchilar oʻrtasidagi mutanosiblik va farqlar Student t-testi, bir faktorli dispersiyaviy tahlil (ANOVA) yordamida tekshirildi. Dori vositalarining har bir fazadan keyingi bosqichga oʻtish ehtimolligi Kaplan-Meier yashovchanlik tahlili (survival analysis) analogiyasi asosida modellashtirildi. Farmakologik parametrlar va klinik samaradorlik oʻrtasidagi aloqadorlik Pearson va Spearman korrelyatsiya koeffitsiyentlari bilan oʻlchandi. Statistik ishonchlilik chegarasi $p < 0.05$ etib belgilandi.



Natijalar

Klinikagacha va klinik sinovlardan o'tkazilgan 120 ta farmakologik nomzod molekulaning harakat traektoriyasi tahlili dori yaratish jarayonidagi kuchli "tabiiy tanlanish" qonuniyatlarini raqamlarda aniq namoyon etdi. Dastlabki klinikagacha (preclinical) bosqichdayoq 120 ta molekulaning 85 tasi (70.8%) tadqiqotdan chetlatildi. Bunga asosiy sabab laboratoriya hayvonlarida aniqlangan past terapevtik indeks ($TI < 3$, $n=32$), o'tkir hepatonekroz va nefrotoksiklik belgilari ($n=28$) hamda peroral qabul qilinganda biokiraolishlikning (bioavailability) 15% dan past bo'lishi ($n=25$) edi. Faqatgina qat'iy toksikologik talablarga javob bergan va hayvonlar modelida aniq farmakodinamik samara ko'rsatgan 35 ta (29.2%) nomzodgina klinik sinovlarning I fazasiga o'tkazildi.

Sog'lom ko'ngillilarda o'tkazilgan klinik sinovlarning I fazasida asosiy e'tibor maksimal o'zlashtiriladigan dozaga (MTD) qaratildi. Ushbu fazada 35 ta dori vositasidan 7 tasi inson organizmida kutilmagan anafilaktik reaksiyalar, aritmiya (QT intervalining uzayishi) hamda kuchli ko'ngil aynish va diareya chaqirganligi sababli to'xtatildi. Qolgan 28 ta dori vositasi II fazaga yo'llanma oldi. II fazada (bemorlar ishtirokida doza-samara nisbatini o'rganish) nomzod preparatlarning eng katta inqirozi kuzatildi. 28 ta preparatdan 16 tasi (57%) amalda platsebodan statistik jihatdan ishonchli ustunlikni ($p > 0.05$) namoyish eta olmadi yoki nishon to'qimalarda kerakli konsentratsiyaga yeta olmadi. Bundan tashqari, 3 ta molekula sitoxrom P450 (CYP3A4) fermentini haddan tashqari ingibitsiya qilib, dorilararo xavfli o'zaro ta'sirlarni (drug-drug interactions) yuzaga keltirganligi qayd etildi.

Faqatgina 9 ta dori vositasi (dastlabki 120 ta molekulaning atigi 7.5% i) keng qamrovli, ko'p markazli, randomizatsiyalangan, qo'sh-ko'r, platsebo-nazorat ostidagi III faza sinovlariga yetib keldi. III fazada ishtirok etgan jami 2450 nafar bemorda preparatlarning terapevtik samaradorligi uzoq muddatli istiqbolda (12-24 oy) baholandi. 9 ta preparatdan 7 tasi o'zining asosiy va ikkilamchi klinik yakuniy nuqtalariga (primary



and secondary endpoints) erishib, ro'yxatdan o'tkazish talablariga javob berdi. III fazadagi ushbu preparatlarning umumiy terapevtik samaradorligi o'rtacha $78.4 \pm 6.2\%$ ni tashkil etib, platsebo guruhidagi $32.1 \pm 4.5\%$ dan qat'iy ustunlikni isbotladi ($p < 0.001$). Muvaffaqiyatli sinovdan o'tgan preparatlarning qondagi cho'qqi konsentratsiyasi (C_{max}) 4.2 ± 0.8 mkg/ml ni, oqsillar bilan bog'lanish darajasi esa 85-92% ni tashkil qilganligi optimal farmakokinetik profilni tasdiqladi.

Muhokama

Tadqiqot doirasida olingan ma'lumotlar yangi dori vositalarini yaratish jarayoni nafaqat kimyoviy sintez, balki inson biologiyasi va patofiziologiyasi o'rtasidagi o'ta mo'rt muvozanatni topish san'ati ekanligini isbotlaydi. Klinikagacha bo'lgan bosqichda 70% dan ortiq molekulalarning rad etilishi butun dunyo bo'ylab kuzatiladigan umumiy qonuniyatdir. Tajriba hayvonlari (masalan, kalamushlar) va insonlarning metabolik yo'llari bir-biridan tubdan farq qiladi. Hayvonlarda a'lo darajada so'rilgan va toksik ta'sir ko'rsatmagan modda inson oshqozon-ichak traktidagi pH darajasi yoxud jigar izofermentlari ta'sirida mutlaqo boshqacha biotransformatsiyaga uchrashi mumkin. I faza sinovlarida molekulalarning kutilmaganda QT intervalini uzaytirishi yurak repolyarizatsiyasini buzuvchi hERG ion kanallarining bloklanishi bilan bevosita bog'liq bo'lib, bu holat qat'iy xavfsizlik nazoratini talab qiladi.

Eng katta e'tiborni klinik sinovlarning II fazasida ro'y bergan ommaviy muvaffaqiyatsizliklar tortadi. 57% preparatning samarasiz deb topilishi zamonaviy dori yaratish sanoatining "Axilles tovonini" fosh etadi: molekula nishon retseptorga bog'lanadi, ammo bu bog'lanish hujayra ichidagi kaskadni ishga tushirish uchun yetarli emas yoxud kasallik patogenezini to'xtatib qola olmaydi. Buning ustiga, organizmning kompensator mexanizmlari preparat ta'sirini tezda neytrallashtirib qo'yishi (taxisfilaksiya) II faza barbod bo'lishiga asosiy sabablardandir. Biz aniqlagan 7.5% lik umumiy muvaffaqiyat ko'rsatkichi AQSH Oziq-ovqat va dori vositalari idorasi (FDA) hamda Yevropa dori agentligi (EMA) ning rasmiy hisobotlaridagi 9-11% lik o'rtacha



o'tish darajasi (approval rate) bilan to'la uyg'unlashadi. Bu raqam farmakologik sinovlar o'ta qat'iy, murosasiz va inson hayotini himoya qilishga to'liq bo'ysundirilgan tizim ekanligini tasdiqlaydi.

So'nggi yillarda klinik sinovlar faqat an'anaviy populyatsion yondashuvdan individual-farmakogenetik yondashuvga o'tmoqda. Agar II va III fazalardagi bemorlar sitoxrom fermentlarining polimorfizmi bo'yicha oldindan saralansa (tez yoki sekin metabolizatorlar), dori ta'sir qilmaydigan bemorlar guruhi oldindan ajratib olinib, klinik sinov samaradorligi sun'iy ravishda yuqori ushlab turilishi mumkin emas. Xuddi shuningdek, shifokorlar har bir preparatning terapevtik oynasini, ya'ni minimal samarali doza va minimal toksik doza o'rtasidagi masofani qat'iy yodda tutishlari shart.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Mazkur tadqiqot doirasida amaliyotda mavjud bo'lgan va sinovdan o'tayotgan dori vositalarining klinikagacha hamda klinik bosqichlardagi muvaffaqiyatsizliklar traektoriyasi respublika miqyosida ilk bor matematik-statistik tizimlashtirildi. Ishning ilmiy yangiligi shundan iboratki, I va II fazalardagi nojo'ya ta'sirlar va terapevtik samarasizlik asosan farmakokinetik biokiraolishlikning pastligi ($< 15\%$) va jigar izofermentlari bilan bog'liq farmakogenetik ziddiyatlarga borib taqalishi qat'iy korrelyatsion modellar yordamida isbotlandi. Bu amaliyot shifokorlari, farmakologlar va dori ishlab chiqaruvchilarga preparatning samaradorligini kafolatlash uchun dastlabki tajriba bosqichidayoq inson CYP450 tizimining genetik modellaridan keng foydalanish zarurligini uqtiradi. Dori vositalarining klinik sinovlaridagi GCP protokollarini qat'iy amalga oshirish dorilar xavfsizligini ta'minlash, iqtisodiy isrofgarchilikning oldini olish va tibbiyot muassasalarida bevosita ishonchli farmakoterapiya o'tkazish uchun strategik asos yaratadi.

Xulosa

Yangi dori vositalarining klinikagacha va klinik tajriba-sinovlari tibbiyot amaliyotining eng murakkab, intellektual va mas'uliyatli qatlami bo'lib, insoniyatni

xavfli ksenobiotiklardan himoya qiluvchi mutlaq baryerdir. Dori molekulasining toksikologik xavfsizligi, retseptor affinligi va farmakokinetik stabilligi GLP va GCP ning murosasiz sinovlaridan o'tishi orqali isbotlanadi. O'tkazilgan tahlillar shuni tasdiqlaydiki, klinik bosqichga nomzod bo'lgan preparatlarning yuzdan to'qson qismi inson biologiyasining o'ziga xos to'siqlariga bardosh bera olmasdan rad etiladi. Faqatgina qat'iy ilmiy yondashuv, xavf-foyda (risk-benefit) nisbatini oqilona modellashtirish hamda individual populyatsion o'zgaruvchilarni nazorat qilish orqaligina yuqori samaradorlik va xavfsizlik profiliga ega dori vositalarini kashf etish kafolatlanadi. Laboratoriya sharoitidagi nazariy ko'rsatkichlarni klinik reallik bilan bog'lovchi ushbu tajriba-sinov tizimini takomillashtirish mahalliy va jahon sog'liqni saqlash tizimi taraqqiyotining ajralmas shartidir.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2021.
2. Dimasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. Journal of Health Economics. 2016;47:20-33.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the implementation of Good Clinical Practice (GCP). London: EMA; 2017.
4. Food and Drug Administration (FDA). The Drug Development Process: Step by Step. Silver Spring, MD: FDA; 2018.
5. Morgan P, Van Der Graaf PH, Arrowsmith J, et al. Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. Drug Discovery Today. 2018;17(9-10):419-424.
6. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013–2015. Nature Reviews Drug Discovery. 2016;15(12):817-818.



7. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(7):475-486.
8. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 2019;286(5439):487-491.
9. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*. 2017;162(6):1239-1249.
10. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-286.
11. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;3(8):711-715.
12. Seyhan AA. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide. *Translational Medicine Communications*. 2019;4(1):18.
13. Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;13(6):419-431.
14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Geneva: ICH; 2016.
15. Zulfiqar AA, Andres E. Drug safety, pharmacokinetics, and the role of rigorous clinical trials in modern medicine. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(3):289-301.

