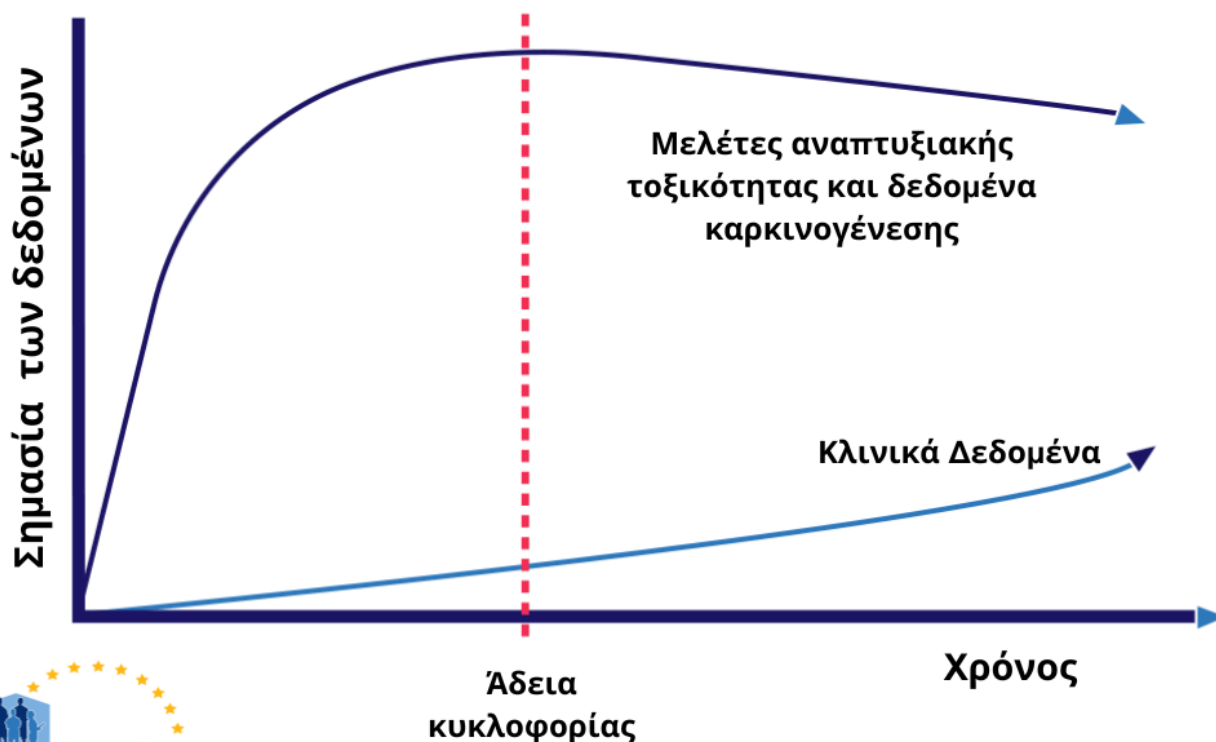


Γενικές μελέτες τοξικότητας

Εισαγωγή

Οι μελέτες τοξικότητας διερευνούν το προφίλ ασφάλειας της υποψήφιας ένωσης. Παρέχουν επίσης σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση (ADME) της ένωσης στο σώμα. Μια υποψήφια ένωση πρέπει να αξιολογηθεί σε πολλά διαφορετικά είδη μη κλινικών μελετών τοξικότητας προτού χορηγηθεί στον πρώτο εθελοντή άνθρωπο και ακόμη περισσότερες μελέτες τοξικότητας απαιτούνται στη συνέχεια προτού το φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας. Το ακόλουθο άρθρο διερευνά τους διάφορους τύπους τοξικολογικών μελετών που ενδέχεται να χρειαστεί να συμπεριληφθούν σε ένα μη κλινικό πρόγραμμα.

Σημασία των δεδομένων αναπτυξιακής τοξικότητας και καρκινογένεσης έναντι κλινικών δεδομένων



Τα δεδομένα από μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας και καρκινογένεσης εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται περισσότερο από τα κλινικά δεδομένα τόσο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όσο και μετά την έγκριση κυκλοφορίας.

Τύποι τοξικολογικών μελετών

Τα ακόλουθα είδη τοξικολογικών μελετών πρέπει να διεξάγονται κατά τη διάρκεια μη κλινικών δοκιμών:

- Μελέτες συστημικής τοξικολογίας
 - Μελέτες εφάπαξ δόσης
 - Μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων
- Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας
 - Μελέτες ανδρικής γονιμότητας
 - Μελέτες γυναικείας αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικολογίας
- Τοπικές τοξικολογικές μελέτες
- Μελέτες υπερευαισθησίας
- Μελέτες γονοτοξικότητας
- Μελέτες καρκινογένεσης

Αυτές εξηγούνται με τη σειρά τους στις παρακάτω ενότητες.

Μελέτες συστημικής τοξικότητας

Οι μελέτες συστημικής τοξικολογίας διερευνούν το προφίλ τοξικότητας της υποψήφιας ένωσης σε όλους τους ιστούς και τα όργανα του ζώου. Οι μελέτες συστημικής τοξικολογίας μπορεί να είναι είτε μελέτες εφάπαξ δόσης είτε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας διερευνούν την επίδραση της υποψήφιας ένωσης στην ικανότητα αναπαραγωγής και φυσιολογικής ανάπτυξης. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να

διεξάγονται όπως αρμόζει στον πληθυσμό που πρόκειται να εκτεθεί στην υποψήφια ένωση και σύμφωνα με τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Οι άνδρες μπορούν να συμπεριληφθούν στις κλινικές δοκιμές φάσης I και II πριν από τη διεξαγωγή της μελέτης ανδρικής γονιμότητας, καθώς η αξιολόγηση των ανδρικών αναπαραγωγικών οργάνων πραγματοποιείται στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αν και οι μελέτες αυτές πρέπει να γίνονται νωρίς στα πρώτα στάδια της διαδικασίας, όποτε αυτό είναι δυνατόν. Σε κάθε περίπτωση, μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από την έναρξη κλινικών δοκιμών μεγάλης κλίμακας ή μακράς διάρκειας (για παράδειγμα, δοκιμές φάσης III).
- Γυναίκες που δεν έχουν δυνατότητα τεκνοποίησης (για παράδειγμα, γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μόνιμη στείρωση ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) μπορούν να συμπεριληφθούν σε κλινικές δοκιμές που δεν περιλαμβάνουν μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, εφόσον έχουν διεξαχθεί οι σχετικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (οι οποίες περιλαμβάνουν αξιολόγηση των γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων).
- Εάν οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία προσδιορίζονται ως δυνητικός πληθυσμός χρηστών του φαρμάκου, οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας πρέπει να διεξάγονται το συντομότερο δυνατόν.

Μελέτες τοπικής ανοχής

Οι μελέτες τοπικής ανοχής διερευνούν την επίδραση της ένωσης στο δέρμα ή στα μάτια. Αυτές οι μελέτες τοπικής τοξικότητας αποτελούν συνήθως μέρος των μελετών γενικής τοξικότητας. Για να υποστηριχθεί η περιορισμένη χορήγηση σε ανθρώπους με μη θεραπευτικές οδούς, π.χ. μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση για τον προσδιορισμό της απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας, αρκεί συνήθως μια μελέτη τοπικής ανοχής εφάπαξ δόσης σε ένα μόνο είδος.

Μελέτες γονοτοξικότητας

Οι μελέτες γονοτοξικότητας διερευνούν την επίδραση της υποψήφιας ένωσης στα χρωμοσώματα και στα γονίδια και είναι γενικά απαραίτητες για την υποστήριξη της ασφάλειας του ανθρώπου. Η αξιολόγηση της γονιδιακής μετάλλαξης θεωρείται επαρκής για την υποστήριξη όλων των κλινικών δοκιμών εφάπαξ δόσης. Για κλινικές δοκιμές πολλαπλών δόσεων, απαιτείται πρόσθετη αξιολόγηση της χρωμοσωμικής βλάβης σε συστήματα θηλαστικών και η ολοκλήρωση μιας πλήρους σειράς δοκιμών για τη γονοτοξικότητα πριν από την έναρξη κλινικών δοκιμών φάσης II. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν θετικά ευρήματα στις δοκιμές γονοτοξικότητας, πρέπει να εξεταστεί η ανάγκη για πρόσθετες δοκιμές.

Μελέτες καρκινογένεσης

Οι μελέτες καρκινογένεσης αξιολογούν την επίδραση που έχει η υποψήφια ένωση στη δημιουργία καρκίνου. Οι μελέτες καρκινογένεσης διεξάγονται γενικά για να υποστηριχθεί η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου. Ωστόσο, εάν υπάρχει σημαντικός λόγος ανησυχίας, πρέπει να διεξάγονται μελέτες καρκινογένεσης για την ενίσχυση της ασφάλειας στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να διεξαχθεί μια πιο μακροπρόθεσμη κλινική δοκιμή με συχνή παρακολούθηση. Γενικά, για φάρμακα που ενδείκνυνται για σοβαρές ασθένειες σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς, οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να ολοκληρωθούν μετά την έγκριση, με βάση την παραδοχή ότι η έγκαιρη πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο, αν και όσο νωρίτερα ολοκληρώνονται οι δοκιμές αυτές, τόσο το καλύτερο.

Συνημμένα