

Μη κλινική ανάπτυξη: Τύποι μη κλινικών μελετών

Εισαγωγή

Η φάση της μη κλινικής (ή προκλινικής) ανάπτυξης αποσκοπεί κυρίως στον εντοπισμό της υποψήφιας θεραπείας που έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας, στην αξιολόγηση της ασφάλειάς της και στη δημιουργία στέρεων επιστημονικών βάσεων πριν από τη μετάβαση στη φάση της κλινικής ανάπτυξης.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της μη κλινικής φάσης ανάπτυξης, η υποψήφια ένωση θα πρέπει να πληροί μη ιατρικούς στόχους, συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας και της διάθεσης επαρκούς ποσότητας φαρμάκου για κλινικές δοκιμές. Η μη κλινική ανάπτυξη ενός φαρμάκου είναι πολύπλοκη και καθορίζεται από κανονιστικές διατάξεις. Αυτό το άρθρο καλύπτει τους διάφορους τύπους μη κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των στόχων τους και άλλων στοιχείων.

Τύποι μη κλινικών μελετών

Φαρμακοδυναμική (PD)

Πρωτογενής:

Ο στόχος είναι να προσδιοριστεί ο τρόπος με τον οποίο η παρέμβαση προκαλεί την απόκριση του οργανισμού (δραστικότητα). Οι μελέτες αυτές μπορούν να γίνουν *in vivo* ή/και *in vitro*.

Δευτερογενής:

Ο στόχος είναι να προσδιοριστεί ο τρόπος με τον οποίο η παρέμβαση δρα σε άλλες πτυχές του οργανισμού (δηλαδή όχι στον στόχο). Μπορεί να μην απαιτούνται δευτερογενείς

φαρμακοδυναμικές μελέτες. Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία μπορεί να παρέχει αρκετές πληροφορίες.

Ασφάλεια:

Στόχος είναι να εντοπιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες σε βασικές φυσιολογικές λειτουργίες εντός του εύρους θεραπευτικών δόσεων και άνω. Οι συνήθεις μελέτες αξιολογούν τις λειτουργίες του αναπνευστικού συστήματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του καρδιαγγειακού συστήματος.

Ενδέχεται να χρειαστούν μελέτες παρακολούθησης σε περίπτωση που προκύψουν ανησυχίες. Όπου είναι δυνατόν, η αξιολόγηση θα πρέπει να διεξάγεται *in vitro* για να μειωθεί η χρήση ζώων.

Φαρμακοκινητική (PK)

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες αποσκοπούν στην αντιμετώπιση:

- ADME: A (απορρόφηση), K (κατανομή), M (μεταβολισμός), E (απέκκριση)
- Τοξικοκινητική (πόση ποσότητα του μέσου παρέμβασης βρίσκεται στον οργανισμό και πού/πότε εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες)

Τοξικολογία

Οι τοξικολογικές μελέτες αποσκοπούν στην αντιμετώπιση της τοξικότητας της ένωσης:

- Μία δόση
- Επαναλαμβανόμενες δόσεις
- Γενοτοξικότητα (βλάβη εντός ενός κυττάρου που προκαλεί γενετικές μεταλλάξεις)
- Καρκινογένεση (μπορεί να προκαλέσει καρκίνο;)
- Αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες εφάπαξ δόσης και προσδιορισμού εύρους

δόσεων

Οι μελέτες αυτές διεξάγονται αρχικά σε τρωκτικά (ποντίκια ή αρουραίους), ακολουθούμενες από μελέτες σε μεγαλύτερα είδη ζώων (π.χ. σκύλους).

Στόχος είναι ο καθορισμός του προφίλ τοξικότητας.

- Μέγιστη ανεκτή δόση και επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL).
- Προσδιορισμός των οργάνων-στόχων της τοξικότητας
- Καθορισμός δόσεων για μελλοντικές τοξικολογικές μελέτες ή πρώτη δόση σε ανθρώπους

Ο στόχος είναι:

- ο καθορισμός του προφίλ τοξικότητας όταν χορηγείται επανειλημμένα για δεδομένη χρονική περίοδο
- Προσδιορισμός των οργάνων-στόχων της τοξικότητας
- Αναστρεψιμότητα ανεπιθύμητων ενεργειών
- Καθορισμός δόσεων για μελλοντικές τοξικολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές

Η τυπική διάρκεια είναι:

- Υποχρόνια: 7, 14 και 28 ημέρες και 3 μήνες
- Χρόνια: 6, 9 και 12 μήνες

Μελέτες γονοτοξικότητας

Στόχος είναι η ανίχνευση πιθανών αλληλεπιδράσεων με το DNA ή τα χρωμοσώματα που προκαλούν τις γονιδιακές μεταλλάξεις ή/και χρωμοσωμικές βλάβες.

Καρκινογένεση

Οι μελέτες καρκινογένεσης περιλαμβάνουν:

- Ποντίκι 2 ετών ή διαγονιδιακό ποντίκι 26 εβδομάδων
- και βιοδοκιμή 2 ετών σε αρουραίους

Μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικολογίας

Οι μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικολογίας (DART) περιλαμβάνουν:

- Γονιμότητα (συνήθως αρουραίος)
- Τερατολογία (η σχέση μεταξύ δύο παρασκευασμάτων των ίδιων φαρμάκων στην ίδια δοσολογική μορφή που έχουν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα, συνήθως αρουραίος και κόνικλος)
- Περιγεννητικό και μεταγεννητικό (συνήθως αρουραίος)

Εκτίμηση πρώτης δόσης σε ανθρώπους

Η εκτίμηση της πρώτης δόσης σε ανθρώπους αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την προστασία των υποκειμένων που συμμετέχουν σε μελέτες «πρώτης δόσης σε ανθρώπους» (Φάση I).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλα τα σχετικά μη κλινικά δεδομένα, αλλά το επίπεδο NOAEL παρέχει τις σημαντικότερες πληροφορίες.

Για διερευνητικές κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, η εκτίμηση της δόσης μπορεί να γίνει με βάση λιγότερα ή διαφορετικά μη κλινικά δεδομένα. Τα κριτήρια για τον καθορισμό της αρχικής δόσης αποτελούν μέρος των κανονιστικών κατευθυντήριων οδηγιών.²

Μη κλινικά αποτελέσματα που μπορούν να σταματήσουν την ανάπτυξη της ένωσης

Πρωταρχικός σκοπός των μη κλινικών μελετών είναι η ανακάλυψη της τοξικότητας των οργάνων-στόχων και, με βάση αυτές τις πληροφορίες, η διακοπή της ανάπτυξης της ένωσης ή η χρήση αυτών των πληροφοριών για την παρακολούθηση πιθανών τοξικοτήτων σε ανθρώπους.

Τα μη κλινικά αποτελέσματα που μπορούν να σταματήσουν την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου είναι:

- Ανακάλυψη της τοξικότητας των οργάνων-στόχων, π.χ. εάν μια ένωση είναι ηπατοτοξική (τοξική για το ήπαρ) σε ζώα, η περαιτέρω ανάπτυξη μπορεί να επανεξεταστεί, αν και η προγνωστική αξία των μελετών σε ζώα μπορεί να αμφισβητηθεί.
- Εντοπισμός των μη ικανοποιητικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, π.χ. εάν ένα προϊόν δεν φτάνει στο στόχο του, ή εάν συσσωρεύεται ή δημιουργεί τοξικότητα. Αυτό εξηγεί επίσης γιατί πραγματοποιούνται πρώιμες μελέτες απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η επιλογή των επιτυχημένων υποψηφίων προϊόντων.

Ειδικά στοιχεία για τη μη κλινική ανάπτυξη βιολογικών ενώσεων

Τα βιολογικά προϊόντα είναι πολύπλοκα σε σύγκριση με τα μικρά μόρια (π.χ. μεγάλα μόρια, ιστοί, κύτταρα, πρωτεΐνες). Αν και οι αρχές είναι οι ίδιες, το σχέδιο μη κλινικής ανάπτυξης για τα βιολογικά προϊόντα πρέπει να προσαρμόζεται, ακολουθώντας μια προσέγγιση κατά περίπτωση.

Ωστόσο, εμφανίζονται επίσης τυποποιημένα σχέδια ανάπτυξης για τα βιολογικά προϊόντα, διαφορετικά από εκείνα που έχουν καθιερωθεί για τα μικρά μόρια, με γνώμονα τα διδάγματα από την εμπειρία και τις νέες ρυθμιστικές οδηγίες.

A2-2.01.2-V1.2