

# Desenvolvimento não clínico: Tipos de estudos não clínicos

## Introdução

A fase de desenvolvimento não clínico (ou pré-clínico) tem como principal objetivo identificar qual a terapia candidata que apresenta a maior probabilidade de sucesso, avaliar a sua segurança e criar bases científicas sólidas antes da transição para as fases de desenvolvimento clínico.

Adicionalmente, durante a fase de desenvolvimento não clínico, o composto candidato deverá cumprir objetivos não médicos como a definição dos direitos de propriedade intelectual e fazer com que esteja disponível medicamento suficiente para os ensaios clínicos. O desenvolvimento não clínico de um medicamento é complexo e depende da regulamentação. Este artigo aborda os vários tipos de estudos não-clínicos, incluindo os seus objetivos e outros aspetos específicos.

## Tipos de estudos não clínicos

### Farmacodinâmica (PD)

#### Primário:

O objetivo é determinar como a intervenção faz o organismo reagir (eficácia). Estes estudos podem ser realizados *in vivo* e/ou *in vitro*.

#### Secundário:

O objetivo é determinar como a intervenção atua noutros aspetos corporais (ou seja, não no alvo). Pode não ser necessário realizar estudos de PD secundários. A literatura

publicada pode proporcionar informação suficiente.

## **Segurança:**

O objetivo é identificar efeitos indesejáveis nas funções fisiológicas chave dentro do intervalo de dose terapêutica e com dose superiores. Os estudos habituais avaliam o sistema respiratório, o sistema nervoso central (SNC) e as funções cardiovasculares.

Podem ser necessários estudos de acompanhamento caso surja alguma preocupação. Quando possível, a avaliação deve ser realizada *in vitro* de modo a reduzir a utilização de animais.

## **Farmacocinética (PK)**

Os estudos farmacocinéticos têm como objetivo abordar:

- ADME: A (absorção), D (distribuição), M (metabolismo), E (excreção)
- Toxicocinética (que parte da intervenção está no organismo e onde/quando ocorrem efeitos indesejáveis)

## **Toxicologia**

Os estudos de toxicologia têm como objetivo abordar a toxicidade do composto:

- Dose única
- Dose repetida
- Genotoxicidade (danos dentro de uma célula que provocam mutações genéticas)
- Carcinogenicidade (pode provocar cancro?)
- Estudos de toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

## **Estudos que determinam doses únicas e o intervalo de dose**

Estes estudos são realizados inicialmente em roedores (ratinhos ou ratos) e, posteriormente, em animais de maior

porte (por exemplo, cães).

O objetivo é estabelecer o perfil de toxicidade:

- a dose máxima tolerada e o nível de efeitos adversos não observados (NOAEL);
- Identificar o(s) órgão(s) alvo de toxicidade
- Estabelecer dose para estudos de toxicologia futuros ou dosagem em seres humanos pela primeira vez.

O objetivo é:

- Estabelecer o perfil de toxicidade quando se administra repetidamente durante um determinado período de tempo
- Identificar o(s) órgão(s) alvo de toxicidade
- Reversibilidade dos efeitos adversos
- Estabelecer dose(s) para estudos de toxicologia ou ensaios clínicos futuros

A duração padrão é:

- Subcrónica: 7, 14 e 28 dias e 3 meses
- Crónica: 6, 9 e 12 meses

## **Estudos de genotoxicidade**

O objetivo é detetar potenciais interações com o ADN ou com cromossomas que conduzem à indução de mutações genéticas e/ou danos cromossómicos.

## **Carcinogenicidade**

Os estudos de carcinogenicidade incluem:

- ensaios com ratinhos durante 2 anos ou com ratinhos transgénicos durante 26 semanas
- e com ratos durante 2 anos

## **Estudos de toxicidade reprodutiva e de**

## **desenvolvimento**

Os estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento (DART) incluem:

- Fertilidade (normalmente em ratos)
- Teratologia (a relação entre duas preparações dos mesmos medicamentos na mesma forma de apresentação que têm uma biodisponibilidade similar, normalmente em ratos e coelhos)
- Perinatal e pós-natal (normalmente em ratos)

## **Cálculo da primeira dose em seres humanos**

O cálculo da primeira dose em seres humanos é um elemento importante para proteger os participantes nos estudos de primeira vez de administração em seres humanos (Fase I).

Deveriam ter-se em consideração todos os dados não clínicos relevantes, mas o NOAEL fornece a informação mais importante.

Para os estudos clínicos exploratórios em seres humanos, o cálculo da dose pode ser realizado com menor quantidade ou diferentes dados não clínicos. Os critérios para determinar a dose inicial fazem parte das diretrizes regulamentares.<sup>2</sup>

## **Resultados não clínicos que podem suspender o desenvolvimento do composto**

Um objetivo primário dos estudos não clínicos é descobrir a toxicidade nos órgãos alvo e, a partir desta informação, suspender o desenvolvimento do composto ou utilizar esta informação para monitorizar possíveis toxicidades em seres humanos.

Os resultados não clínicos que podem suspender o desenvolvimento de um novo medicamento são:

- A descoberta de toxicidade nos órgão alvo; p. ex. se um composto for hepatotóxico (tóxico para o fígado) em animais, poderá ser reconsiderada a continuação do desenvolvimento, embora se possa questionar o valor preditivo dos estudos em animais.
- A identificação de propriedades farmacocinéticas (PK) fracas; p. ex. se um produto não chega ao seu alvo ou se se acumula, ou se provoca toxicidade. Isto também explica porque motivo se realizam estudos iniciais de ADME, de modo a otimizar a seleção de produtos candidatos que sejam bem sucedidos.

## **Aspetos específicos do desenvolvimento não clínico para compostos biológicos**

Os compostos biológicos são complexos comparativamente às pequenas moléculas (p. ex. moléculas grandes, tecidos, células, proteínas). Embora os princípios sejam os mesmos, o plano de desenvolvimento não clínico para os compostos biológicos deverá ser adaptado caso a caso.

No entanto, também estão a surgir planos de desenvolvimento padrão para os compostos biológicos, diferentes dos que estavam bem estabelecidos para as pequenas moléculas, graças às lições aprendidas com a experiência e a novas orientações regulamentares.

A2-2.01.2-V1.2