

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.²

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