

Dezvoltarea non-clinică: Tipurile de studii non-clinice

Introducere

Faza de dezvoltare non-clinică (sau pre-clinică) urmărește în primul rând să determine care dintre terapiile candidate au cea mai mare probabilitate de succes, să evalueze siguranța acestora și să construiască o bază științifică solidă înainte de trecerea la faza de dezvoltare clinică.

De asemenea, în faza de dezvoltare non-clinică, compusul candidat trebuie să atinge obiective non-medicale, care includ definirea drepturilor de proprietate intelectuală și obținerea unei cantități de produs medicinal suficiente pentru studiile clinice. Dezvoltarea non-clinică a unui medicament este complexă și direcționată de reglementări. Acest articol acoperă diferitele tipuri de studii non-clinice, inclusiv obiectivele acestora și alte informații specifice.

Tipurile de studii non-clinice

Farmacodinamice (FD)

Principale:

Obiectivul este de a determina reacția corpului la intervenție (eficacitatea). Aceste studii pot fi efectuate *in vivo* și/sau *in vitro*.

Secundare:

Obiectivul este de a determina modul în care intervenția

afectează alte aspecte ale corpului (care nu reprezintă ținta medicamentului). Este posibil ca studiile FD secundare să nu fie întotdeauna necesare; literatura publicată poate oferi suficiente informații.

De siguranță:

Obiectivul este de a identifica efectele nedorite asupra funcțiilor fiziologice cheie pentru intervalul de doze terapeutice sau doze mai mari. În mod normal, studiile evaluează funcția respiratorie, funcția sistemului nervos central (CNS) și funcția cardiovasculară.

Dacă apar motive de îngrijorare, pot fi necesare studii de monitorizare ulterioară. Acolo unde este posibil, evaluarea trebuie efectuată *in vitro* pentru a se reduce testele pe animale.

Farmacocinetice (FC)

Studiile farmacocinetice urmăresc următoarele aspecte:

- ADME: A (absorbția), D (distribuția), M (metabolismul), E (excreția)
- Toxicocinetica (ce proporție din intervenție are loc în corp și unde/când apar efecte nedorite)

Toxicologice

Studiile toxicologice urmăresc să determine toxicitatea compusului:

- Doză unică
- Doză repetată
- Genotoxicitatea (deteriorarea intracelulară care cauzează mutații genetice)
- Carcinogenicitatea (poate cauza cancer?)
- Toxicitatea pentru dezvoltare și reproducere

Studiile cu doză unică și cele de determinare a intervalului de doze

Aceste studii sunt efectuate inițial asupra rozătoarelor (șoareci sau șobolani) și sunt urmate de studii asupra unor specii de animale mai mari (de exemplu câinii).

Obiectivul este stabilirea profilului de toxicitate:

- doza maximă tolerată și nivelul efectelor adverse neobservate (non-observed adverse effect level – NOAEL).
- Identificarea toxicității la nivelul organelor-țintă
- Stabilirea dozelor pentru studiile toxicologice ulterioare sau doza primului studiu pe oameni.

Obiectivele sunt următoarele:

- Stabilirea profilului de toxicitate la administrarea repetată pe o perioadă dată de timp
- Identificarea toxicității la nivelul organelor-țintă
- Reversibilitatea efectelor adverse
- Stabilirea dozelor pentru studiile toxicologice ulterioare sau studiile clinice

Durata standard este după cum urmează:

- Sub-cronic: 7 zile, 14 zile, 28 de zile și 3 luni
- Cronic: 6, 9 și 12 luni

Studiile de genotoxicitate

Obiectivul constă în detectarea potențialelor interacțiuni cu ADN-ul sau cromozomii care pot induce mutații ale genelor și/sau deteriorări cromozomiale.

Carcinogenicitatea

Studiile de carcinogenicitate includ:

- studii de 2 ani pe șoareci sau studii de 26 de săptămâni pe șoareci transgenici

- și un biotest pe șobolani pe o perioadă de 2 ani

Studiile toxicității pentru dezvoltare și reproducere

Studiile toxicității pentru dezvoltare și reproducere (development and reproductive toxicology – DART) includ:

- Studii de fertilitate (în mod normal, pe șobolani)
- Studii de teratologie (relația dintre două moduri de preparare a acelorași medicamente, cu aceeași doză și biodisponibilitate similară; în general, efectuate pe șobolani și iepuri)
- Studii peri- și post-natale (în general, efectuate pe șobolani)

Estimarea primei doze pentru oameni

Estimarea primei doze pentru oameni este un element important pentru protecția subiecților care participă la primele studii pe oameni (faza I).

Toate datele non-clinice relevante trebuie luate în considerare, însă NOAEL furnizează cele mai importante informații.

Pentru studiile clinice exploratorii pe oameni, estimarea dozei poate fi efectuată pe date non-clinice mai puține sau diferite; criteriile de stabilire a dozei de pornire sunt incluse în cerințele agențiilor de reglementare.²

Rezultatele non-clinice care pot opri dezvoltarea compusului

Unul din scopurile principale ale studiilor non-clinice este de a descoperi toxicitatea la nivelul organelor-țintă și, pe baza acestei informații, de a opri dezvoltarea produsului sau de a utiliza aceste informații pentru monitorizarea posibilei

toxicității la oameni.

Rezultatele non-clinice care pot opri dezvoltarea unui nou medicament sunt:

- Descoperirea toxicității la nivelul organului-țintă; de exemplu, dacă un compus este hepatotoxic (toxic pentru ficat) la animal, poate fi repusă în discuție dezvoltarea ulterioară, deși valoarea predictivă a studiilor pe animale este discutabilă.
- Identificarea proprietăților farmacocinetice necorespunzătoare, de exemplu dacă un produs nu ajunge la țintă, dacă se acumulează sau dacă generează toxicitate. Acest lucru explică și motivul efectuării studiilor ADME timpurii, și anume optimizarea selectării produselor-candidat eficiente.

Informații specifice dezvoltării non-clinice a compușilor biologici

Compușii biologici sunt complecși în comparație cu moleculele mici (de ex. molecule mari, țesuturi, celule, proteine). Deși principiile sunt aceleași, planul de dezvoltare non-clinică pentru compușii biologici trebuie adaptat în funcție de fiecare caz în parte.

Încep să apară, însă, planuri standard de dezvoltare și pentru compușii biologici, diferite de cele deja recunoscute pentru moleculele mici și definite pe baza experienței și a noilor îndrumări incluse în reglementările aplicabile.

A2-2.01.2-V1.2