Icke-klinisk utveckling:olika typer av icke-kliniska studier

Inledning

Den icke-kliniska (eller prekliniska) utvecklingsfasen syftar huvudsakligen till att identifiera vilken kandidatbehandling som har störst sannolikhet att bli framgångsrik, bedöma dess säkerhet och bygga en stabil vetenskaplig grund innan man övergår till den kliniska utvecklingsfasen.

Under den icke-kliniska utvecklingsfasen ska kandidatföreningen även uppfylla icke-medicinska mål, bland annat ska man definiera de immateriella rättigheterna och se till att en tillräcklig mängd av läkemedelsprodukten finns tillgänglig för kliniska prövningar.Den icke-kliniska utvecklingen av ett läkemedel är komplex och styrs av regelverk.Den här artikeln handlar om de olika typerna av icke-kliniska studier, bland annat deras syften och andra detaljer.

olika typer av icke-kliniska studier

Farmakodynamik (PD)

Primära:

Syftet är att fastställa hur interventionen får kroppen att reagera (effekt).Dessa studier kan utföras *in vivo* och/eller *in vitro*.

Sekundära:

Syftet är att fastställa hur interventionen påverkar andra aspekter av kroppen (dvs. inte målet).Sekundära farmakodynamiska studier kanske inte behövs. Tillräcklig information kan finnas i publicerad litteratur.

Säkerhet:

Syftet är att identifiera oönskade effekter på viktiga fysiologiska funktioner inom och över det terapeutiska dosintervallet.Gängse studier utvärderar andningen, det centrala nervsystemet (CNS) och kardiovaskulära funktioner.

Uppföljningsstudier kan behövas om problem uppstår.När så är möjligt bör utvärderingen utföras *in vitro* för att minska användningen av djur.

Farmakokinetik (PK – Pharmacokinetics)

Ändamålet med farmakokinetiska studier är att undersöka

- ADME:A (absorption), D (distribution), M (metabolism), E (utsöndring)
- toxikokinetik (hur mycket av interventionen som finns i kroppen och var/när oönskade effekter inträffar).

Toxikologi

Toxikologistudier syftar till att undersöka toxiciteten hos föreningen med avseende på

- Single-dose
- Repeated-dose
- gentoxicitet (skada i en cell som orsakar genetiska mutationer)
- karcinogenicitet (kan det orsaka cancer?)
- utvecklings- och reproduktionstoxicitet.

Studier med engångsdosering och dosfinnande studier

Dessa studier utförs först på gnagare (möss eller råttor), följt av studier på större djurarter (till exempel hundar).

Syftet är att fastställa toxicitetsprofilen:

- den maximalt tolererade dosen och den högsta nivån utan observerade biverkningar (NOAEL)
- identifiera målorganen för toxicitet
- fastställa doser för framtida toxikologistudier eller första dos i människa.

Syftet är att

- fastställa toxicitetsprofilen vid upprepad tillförsel under en given tidsperiod
- identifiera målorganen för toxicitet
- fastställa reversibiliteten för biverkningar
- fastställa dos(er) för framtida toxikologistudier eller kliniska prövningar.

Standardlängden är följande:

- Sub-chronic:7, 14 och 28 dagar och 3 månader
- Kroniska:6, 9 och 12 månader.

Gentoxicitetsstudier

Syftet är att upptäcka potentiella interaktioner med DNA eller kromosomer som leder till framkallande av genmutationer och/eller kromosomskada.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier innefattar

- bioanalys under 2 år på mus eller 26 veckor på genmanipulerad mus
- och 2 år på råtta.

Studier av utvecklings- och reproduktionstoxikologi

Studier av utvecklings- och reproduktionstoxikologi (DART-studier) innefattar

- fertilitet (vanligtvis råtta)
- teratologi (förhållandet mellan två beredningar av samma läkemedel med samma doseringsform som har liknande biotillgänglighet; vanligtvis råtta och kanin)
- peri- och postnatalt (vanligtvis råtta).

Beräkning av första dos i människor

Beräkning av första dosen i människor är ett viktigt element för att skydda försökspersoner som deltar i ”first in human”-studier (fas I).

Alla relevanta icke-kliniska data ska beaktas, men NOAEL ger den viktigaste informationen.

För explorativa kliniska studier på människor kan dosberäkningen göras på färre eller olika icke-kliniska data. Kriterier för bestämning av startdosen ingår i de reglerande riktlinjerna.[2]

Icke-kliniska utfall som kan stoppa utveckling av föreningen

Ett primärt syfte med icke-kliniska studier är att ta reda på toxiciteten för målorganet och utifrån denna information stoppa utvecklingen av föreningen eller använda informationen för att övervaka möjlig toxicitet hos människor.

De icke-kliniska utfall som kan stoppa utvecklingen av ett nytt läkemedel är

- upptäckt av toxicitet för målorganet, t.ex. om en

förening är hepatotoxisk (giftig för levern) hos djur kan ytterligare utveckling behöva övervägas på nytt, även om det prediktiva värdet av djurstudier kan ifrågasättas
- identifiering av dåliga farmakokinetiska egenskaper, t.ex. om en produkt inte når målet, ackumuleras eller genererar toxicitet.Detta förklarar också varför tidiga ADME-studier genomförs för att optimera urvalet av framgångsrika produktkandidater.

Information om icke-klinisk utveckling för biologiska föreningar

Biologiska produkter är komplexa jämfört med små molekyler (t.ex. stora molekyler, vävnader, celler, proteiner).Även om principerna är desamma måste planen för icke-klinisk utveckling för biologiska produkter anpassas till varje enskilt fall.

Standardutvecklingsplaner tas dock fram även för biologiska produkter, vilka skiljer sig från de väletablerade planerna för små molekyler, baserat på lärdomar från erfarenhet och nya reglerande riktlinjer.

A2-2.01.2-V1.2