Modele zwierzęce

Wprowadzenie

W przypadku wszystkich rodzajów leków i badań klinicznych w trakcie opracowywania leku zastosowanie odpowiednich modeli nieklinicznych i gatunków zwierząt ma zasadnicze znaczenie dla uzyskania danych o wartości prognostycznej dla ludzi. W przypadku większości nowych leków osiąga się to, stosując naukowo opracowane strategie. Jest to szczególnie widoczne w przypadku badania leków uzyskiwanych metodami biologicznymi. Dlatego też wybór systemów testowania i gatunków zwierząt o najwyższej wartości predykcyjnej pochłania wiele pracy.

Wybór modelu zwierzęcego

Wybór gatunków zwierząt opiera się na podobieństwach między nimi a ludźmi w takich aspektach jak:

- farmakodynamika (bezpieczeństwo farmakologiczne)
- farmakokinetyka oraz
- fizjologia i patofizjologia

Farmakodynamika (działanie leków w organizmie) u zwierząt powinna być porównywalna z ludzką. Należy wziąć pod uwagę cel, homologię strukturalną (wspólne pochodzenie), dystrybucję, szlaki komunikacyjne i działanie leku.

W celu obliczenia pierwszych dawek na wczesnym etapie badań klinicznych i prognozowania dawek terapeutycznych w późniejszych badaniach, w badaniach nieklinicznych gromadzi się informacje dotyczące farmakokinetyki (oddziaływania organizmu na lek) cząsteczki „kandydującej”, obliczenia zaś muszą zostać przeprowadzone na podstawie wyników badań toksyczności. W przypadku leków biologicznych podstawą do tych obliczeń jest często reakcja organizmu na lek.

Przy wyborze modelu zwierzęcego należy ocenić fizjologię i patofizjologię danych gatunków w stosunku do ludzkiej. Dawniej do prognozowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów wykorzystywano zdrowe zwierzęta, jednak fizjologia ludzka zmieniona w przebiegu choroby siłą rzeczy różniła się od zwierzęcej. Dlatego obecnie w badaniach nieklinicznych często korzysta się z modeli zwierzęcych z odpowiednią chorobą. Ekstrapolowanie danych na grupy specjalne, na przykład populacje pediatryczną i geriatryczną lub kobiety ciężarne, wymaga uwzględnienia szczególnych aspektów.

Na wybór gatunków zwierząt mają także wpływ względy praktyczne, takie jak dostępność gatunku i łatwość jego wykorzystania w środowiskach i procesach laboratoryjnych. Przed wyborem gatunku zwierząt często przeprowadza się badania przesiewowe.

Do przykładowych modeli zwierzęcych należą między innymi:

- szczury (osteoporoza, choroby zapalne, cukrzyca, otyłość, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory)
- małpy (osteoporoza, choroby zapalne)
- świnie (zaburzenia układu sercowo-naczyniowego takie jak nadciśnienie) oraz
- myszy (nowotwory, niektóre choroby genetyczne)

Przykłady specjalnych modeli zwierzęcych

W badaniach toksyczności ogólnej (badania toksyczności po podaniu wielokrotnym) często wykorzystuje się szczury i psy, chyba że są nieodpowiednie ze względu na różnice farmakodynamiczne, farmakokinetyczne lub patofizjologiczne.

Do badań toksyczności reprodukcyjnej często wybiera się szczury, aby ocenić wpływ produktu badanego na płodność,

rozwój zarodkowy i płodowy oraz toksyczność pre- i postnatalną. Króliki są zwykle wykorzystywane jako drugi gatunek (inny niż gryzonie) w badaniach nad możliwościami toksyczności zarodkowej i płodowej. Jeśli te gatunki są nieodpowiednie, a także często w przypadku produktów biotechnologicznych, do badań nad toksycznością reprodukcyjną można wykorzystać zwierzęta naczelne.

W długoterminowych badaniach nad kancerogennością zwykle wykorzystuje się szczury, myszy lub chomiki. Na potrzeby dodatkowych ocen potencjalnej kancerogenności zwykle wykorzystuje się transgeniczne myszy w badaniach krótkoterminowych.

Inne badania niekliniczne pozwalają odpowiedzieć na specjalne pytania dotyczące bezpieczeństwa, na przykład dotyczące możliwości uzależnienia (gryzonie, naczelne), szczepionek (fretki), immunotoksyczności (myszy), nadwrażliwości (świnki morskie) oraz toksyczności skórnej, zewnętrznej (świnie).

W przypadku niektórych badań nie można zastosować najbardziej typowych modeli. W takich wypadkach zwykle zastępuje się szczury chomikami, myszoskoczkami lub świnkami morskimi; psy można zastąpić miniaturowymi świnkami lub małpami.

W pewnych wypadkach, szczególnie w przypadku leków uzyskanych z żywych organizmów, nie jest możliwe wskazanie „odpowiedniego” gatunku zwierząt o wartości predykcyjnej – wówczas zaleca się zastosowanie innych metod. Do tych alternatywnych metod należy wykorzystanie odpowiednich zwierząt transgenicznych odzwierciedlających ludzki cel lub użycie białek o takich samych cechach strukturalnych i wzorcach genowych (białka homologiczne).

Załączniki

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny

Size: 396,742 bytes, Format: .pptx

Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny

Size: 396,742 bytes, Format: .pptx

Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.

A2-2.02.2-V1.1