

# Modelele pe animale

## Introducere

Pentru toate tipurile de medicamente și studii clinice din procesul de dezvoltare a medicamentelor, utilizarea modelelor non-clinice și a speciilor de animale relevante este esențială pentru obținerea datelor predictive pentru oameni. Pentru majoritatea noilor medicamente, acest lucru este realizat prin aplicarea unor strategii științifice. Acest lucru se aplică în special studiului medicamentelor derivate prin metode biologice. Prin urmare, numeroase eforturi sunt dedicate selectării sistemelor de testare și a speciilor de animale cu cea mai mare valoare predictivă.

## Selectarea unui model pe animale

Selectarea unei specii de animale are loc în funcție de asemănările dintre specia respectivă și oameni în ceea ce privește:

- farmacodinamica (farmacologia siguranței),
- farmacocinetica,
- fiziologia și patofiziologia.

Farmacodinamica (acțiunea medicamentelor asupra corpului) la speciile de animale respective trebuie să fie comparabilă cu cea a oamenilor. Ținta, omologia structurală (descendența comună), distribuția, căile de comunicare celulară și efectele medicamentului trebuie toate luate în considerare.

Pentru calcularea dozelor inițiale utilizate în studiile clinice timpurii și prezicerea dozelor terapeutice din studiile ulterioare, studiile non-clinice colectează informații privind farmacocinetica (acțiunea corpului asupra medicamentului) compusului candidat; trebuie efectuate anumite

calculare pe baza rezultatelor studiilor de toxicologie. În cazul medicamentelor biologice, calculele sunt deseori bazate pe reacția corpului la medicament.

La selectarea unui model pe animale, este important ca fiziologia și patofiziologia speciei respective de animale să fie comparate cu cele ale speciei umane. În trecut, animalele sănătoase erau utilizate pentru predicția eficacității și siguranței la pacienți care, prin simplul fapt de a suferi de o boală, aveau o fiziologie modificată. Prin urmare, în prezent, pentru testarea non-clinică se utilizează frecvent modele pe animale care suferă de bolile studiate. Trebuie adoptate măsuri speciale pentru extrapolarea datelor la grupuri speciale, cum ar fi populațiile pediatrice și geriatrice sau femeile însărcinate.

Alegerea speciei de animale depinde, de asemenea, de considerații practice, cum ar fi disponibilitatea speciilor și ușurința cu care acestea pot fi utilizate în medii și proceduri standardizate de laborator. Înainte de selectarea unei specii de animale, sunt aplicate deseori teste de selecție (screening tests).

Iată câteva exemple de modele pe animale:

- șobolani (osteoporoză, boli inflamatorii, diabet, obezitate, afecțiuni cardiovasculare, boli neurodegenerative, cancer);
- maimuțe (osteoporoză, boli inflamatorii);
- porci (afecțiuni cardiovasculare precum hipertensiunea);
- șoareci (cancer, anumite boli genetice).

## **Cazuri de utilizare a modelelor pe animale**

În studiile de toxicitate generală (studii de toxicitate cu doză repetată), modelul pe animale utilizează deseori șobolani

sau câini, exceptând cazul în care aceștia nu sunt adecvați din cauza diferențelor de farmacodinamică, farmacocinetică și/sau patofiziologie.

Pentru studiile de toxicologie reproductivă, șobolanii sunt deseori selectați pentru evaluarea efectelor asupra fertilității și dezvoltării embrio-fetale și a toxicității pre- și post-natale. Iepurii sunt deseori selectați ca o a doua specie de non-rozătoare pentru studiile care evaluează potențialul de toxicitate embrio-fetală. Dacă aceste specii nu sunt adecvate, ceea ce este, deseori, cazul pentru produsele biotehnologice, primatele non-umane pot fi luate în considerare pentru aceste studii de toxicologie reproductivă.

Studiile de carcinogenicitate pe termen lung utilizează deseori șobolani, șoareci sau hamsteri. În mod normal, evaluările suplimentare ale potențialului carcinogen utilizează șoareci transgenici (modificați genetic) în studii pe termen scurt.

Alte tipuri de studii non-clinice abordează anumite aspecte ale siguranței, precum potențialul de adicție (rozătoare, primate), vaccinurile (dihori), imunotoxicitatea (șoareci), hipersensibilitatea (porcușori de Guineea) și toxicitatea dermică topică (porci).

Pentru anumite studii, modelele frecvent utilizate sunt inaplicabile. În aceste cazuri, șoarecii sunt deseori înlocuiți cu hamsteri, gerbili sau porcușori de Guineea; câini pot fi înlocuiți cu mini-/micro-porci sau maimuțe.

În anumite cazuri, în special pentru medicamentele derivate din organisme vii, nu poate fi identificată o specie „relevantă” și predictivă de animale; în aceste cazuri, sunt recomandate alte abordări. Aceste abordări alternative includ utilizarea animalelor transgenice (modificate genetic) relevante, care reproduc ținta din organismul uman, sau utilizarea proteinelor cu caracteristici structurale identice

și tipare genetice identice (proteine omoloage).

## **Atașamente**

A2-2.02.2-V1.1