Opracowanie niekliniczne: rodzaje badań nieklinicznych

Wprowadzenie

Głównym celem opracowania nieklinicznego (lub przedklinicznego) jest określenie, która terapia kandydująca ma największe szanse na sukces, ocenienie jej bezpieczeństwa i stworzenie solidnych podstaw naukowych przed przejściem do fazy opracowania klinicznego.

Ponadto w fazie opracowania nieklinicznego należy zrealizować cele niemedyczne dotyczące związku-kandydata, w tym określenie praw własności intelektualnej i utworzenie ilości produktu medycznego wystarczającej do przeprowadzenia badań klinicznych. Niekliniczne opracowanie leku jest złożonym procesem podlegającym przepisom. W tym artykule przedstawiono różne rodzaje badań nieklinicznych, a także ich cele i inne szczegóły.

Rodzaje badań nieklinicznych

Farmakodynamika (PD)

Cel pierwszorzędowy:

Celem jest określenie, w jaki sposób interwencja powoduje reakcję organizmu (skuteczność). Takie badania mogą być przeprowadzane w warunkach *in vivo* lub *in vitro*.

Cel drugorzędowy:

Celem jest określenie, w jaki sposób interwencja oddziałuje na inne aspekty organizmu (tzn. nie na punkt docelowy). Drugorzędowe badania farmakodynamiki mogą być niepotrzebne,

ponieważ wystarczająca ilość informacji może znajdować się w opublikowanych pracach.

Bezpieczeństwo:

Celem jest określenie działań niepożądanych dotyczących głównych funkcji fizjologicznych przy podawaniu dawek z zakresu leczniczego i wyższych. Zwykle badania obejmują funkcje oddechowe, centralnego układu nerwowego (CUN) i sercowo-naczyniowe.

W razie wątpliwości mogą być potrzebne kontrolne badania obserwacyjne. Jeśli to tylko możliwe, badania należy prowadzić *in vitro*, aby ograniczyć zakres badań na zwierzętach.

Farmakokinetyka (PK)

Celem badań farmakokinetyki jest określenie:

- ADME: A (absorption) – wchłanianie, D (distribution) – dystrybucja, M (metabolism) – metabolizm, E (excretion) –wydalanie
- Toksykokinetyki (rozmiarów interwencji w funkcjonowanie organizmu i miejsca/czasu pojawiania się działań niepożądanych)

Toksykologia

Badania toksykologiczne służą do określenia toksyczności związku:

- Pojedyncza dawka
- Powtarzana dawka
- Genotoksyczność (uszkodzenia komórek powodujące mutacje genetyczne)
- Kancerogenność (czy produkt może powodować raka?)
- Toksyczność rozwojowa i rozrodcza

Badania działania pojedynczej dawki i zakresu dawek

Te badania są przeprowadzane najpierw na gryzoniach (myszach lub szczurach), a następnie na zwierzętach większych gatunków (na przykład na psach)

Celem jest ustalenie profilu toksyczności:

- maksymalnej tolerowanej dawki i wartości, przy której nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL).
- Określenie toksycznego działania na narządy docelowe
- Określenie dawek do przyszłych badań toksyczności lub pierwszego podania ludziom

Celem jest:

- Określenie profilu toksyczności przy powtarzaniu podawania przez dany okres
- Określenie toksycznego działania na narządy docelowe
- Odwracalność działań niepożądanych
- Określenie dawek do przyszłych badań toksyczności lub badań klinicznych

Standardowy czas badań:

- Toksyczność podprzewlekła: 7, 14 i 28 dni i 3 miesiące
- Toksyczność przewlekła: 6, 9 i 12 miesięcy

Badania genotoksyczności

Celem jest wykrycie możliwego wpływu na DNA lub chromosomy prowadzącego do wystąpienia mutacji genów lub uszkodzenia chromosomów.

Kancerogenność

Badania kancerogenności obejmują:

- 2-letnie badania na myszach lub 26-tygodniowe badania na myszach transgenicznych

- i 2-letnie próby biologiczne na szczurach

Badania dotyczące toksyczności rozwojowej i rozrodczej

Badania dotyczące toksyczności rozwojowej i rozrodczej (DART) obejmują:

- Płodność (zwykle na szczurach)
- Teratologię (relację pomiędzy dwiema postaciami tego samego leku w tej samej dawce mającymi podobną biodostępność; zwykle na szczurach lub królikach)
- Badania pre- i postnatalne (zwykle na szczurach)

Oszacowania pierwszej dawki u ludzi

Oszacowanie pierwszej dawki u ludzi jest ważnym elementem mającym na celu ochronę pacjentów uczestniczących w pierwszych badaniach z udziałem ludzi (Faza I).

Należy brać pod uwagę wszystkie odpowiednie dane niekliniczne, ale wartość NOAEL dostarcza najważniejszych informacji.

W przypadku eksploracyjnych badań klinicznych z udziałem ludzi szacowanie dawki można przeprowadzić na podstawie mniejszej ilości lub innych badań nieklinicznych; kryteria wyznaczania dawki początkowej są określone odpowiednimi przepisami.[2]

Wyniki badań nieklinicznych mogą przerwać opracowywanie związku

Pierwszorzędowym celem badań nieklinicznych jest wykrycie toksyczności dotyczącej narządu docelowego; na podstawie tych informacji można przerwać opracowywanie związku lub można je wykorzystać do monitorowania możliwej toksyczności u ludzi.

Do wyników badań nieklinicznych, które mogą przerwać opracowywanie nowego leku, należą:

- Wykrycie toksycznego wpływu na narząd docelowy, co oznacza, że wykrycie hepatotoksyczności (toksyczności dla wątroby) związku w przypadku zwierząt może spowodować powtórne rozważenie prowadzenia dalszych prac, choć wartość predykcyjna badań na zwierzętach może być wątpliwa.
- Określenie słabych właściwości farmakokinetycznych, tzn. sytuacji, w której produkt nie osiąga celu, akumuluje się lub powoduje toksyczność. Wyjaśnia to także, dlaczego są prowadzone wczesne badania ADME – w celu optymalizacji wyboru dobrego produktu-kandydata.

Informacje dotyczące opracowania nieklinicznego związków biologicznych

Związki biologiczne są złożone w porównaniu z małymi cząsteczkami (tj. duże cząsteczki, tkanki, komórki, białka). Choć zasady są takie same, plan opracowania nieklinicznego w przypadku związków biologicznych należy regularnie modyfikować.

Jednak standardowe plany opracowania powstają także dla związków biologicznych. Różnią się od przyjętych w przypadku małych cząsteczek, a na ich kształt wpływa wiedza pochodząca z doświadczenia i nowe przepisy.

A2-2.01.2-V1.2