Studiile de toxicitate generală

Introducere

Studiile de toxicitate investighează profilul de siguranță al compusului candidat. Acestea furnizează, de asemenea, informații importante privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME) compusului în corp. Un compus candidat trebuie evaluat prin studii non-clinice de toxicitate de mai multe tipuri înainte de a fi administrat primului voluntar uman; alte studii de toxicitate suplimentare vor fi necesare după aceea, înainte ca medicamentul să primească autorizația de punere pe piață. Următorul articol explorează diferitele tipuri de studii de toxicologie care pot fi necesare în cadrul unui program non-clinic.

Tipurile de studii de toxicologie

Următoarele tipuri de studii de toxicologie trebuie efectuate în timpul testelor non-clinice:

- Studiile de toxicologie sistemică
  - Studiile cu doză unică
  - Studiile cu doză repetată
- Studiile de toxicologie reproductivă
  - Studiile asupra fertilității la masculi
  - Studiile de toxicologie a reproducerii și dezvoltării la femele
- Studiile de toxicologie locală
- Studiile de hipersensibilitate
- Studiile de genotoxicitate
- Studiile de carcinogenicitate

Acestea sunt descrise mai detaliat în secțiunile de mai jos.

Studiile de toxicitate sistemică

Studiile de toxicologie sistemică investighează profilul de toxicitate al compusului candidat asupra tuturor țesuturilor și organelor animalului. Studiile de toxicologie sistemică pot fi studii cu doză unică sau cu doză repetată.

Studiile de toxicitate reproductivă

Studiile de toxicitate reproductivă investighează efectul compusului candidat asupra capacității animalelor de a se reproduce și de a se dezvolta normal. Aceste studii trebuie efectuate conform necesităților definite în funcție de populația care va fi expusă la compusul candidat și trebuie să ia în calcul următoarele considerații:

- Bărbații pot fi incluși în studiile clinice de Fază I și II înainte de efectuarea studiului de fertilitate la masculi, deoarece evaluarea organelor reproductive masculine este efectuată prin studiile de toxicitate cu doză repetată, deși aceste studii trebuie să aibă loc cât mai devreme posibil în cadrul procesului. În orice caz, un studiu de fertilitate la masculi trebuie efectuat înainte de inițierea studiilor clinice de lungă durată sau pe scară largă (precum studiile de Fază III).
- Femeile fără potențial de sarcină (de exemplu, cele sterilizate permanent sau cele aflate la menopauză) pot fi incluse în studiile clinice în absența unor studii de toxicitate a reproducerii dacă au fost efectuate studiile relevante de toxicitate cu doză repetată (care includ o evaluare a organelor reproductive feminine).
- Dacă femeile cu potențial de sarcină sunt identificate ca potențială populație de utilizatori ai medicamentului, studiile de toxicitate a reproducerii trebuie efectuate cât mai devreme posibil.

Studiile de toleranță locală

Studiile de toleranță locală investighează efectul compusului asupra pielii și ochilor. Aceste studii de toxicitate locală sunt incluse, de obicei, în studiile de toxicitate generală. Pentru a susține administrarea limitată pe căi neterapeutice la subiecți umani, de exemplu o doză intravenoasă unică pentru determinarea biodisponibilității absolute, un studiu de toleranță locală cu doză unică asupra unei singure specii este, în mod normal, suficient.

Studiile de genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate investighează efectul compusului candidat asupra cromozomilor și genelor și sunt, în general, necesare pentru evaluarea siguranței compusului pentru oameni. Evaluarea mutațiilor genelor este considerată ca suficientă pentru a susține toate studiile clinice cu doză unică. Pentru studiile clinice cu doze multiple, este necesară evaluarea suplimentară a deteriorării cromozomilor din sistemele mamiferelor, iar un set complet de teste de genotoxicitate trebuie efectuat înainte de inițierea studiilor clinice de Fază II. Dacă testele de genotoxicitate au concluzii pozitive, trebuie luată în considerare necesitatea unor teste suplimentare.

Studiile de carcinogenicitate

Studiile de carcinogenicitate evaluează efectul compusului candidat asupra apariției cancerului. Studiile de carcinogenicitate sunt, în general, efectuate pentru a susține cererea autorizației de punere pe piață pentru un medicament nou. Dacă, însă, există motive semnificative de îngrijorare, studiile de carcinogenicitate trebuie efectuate pentru siguranța participanților la studiile clinice. În acest caz, poate fi efectuat un studiu clinic cu durată mai lungă și monitorizare frecventă. În general, în cazul medicamentelor

utilizate pentru boli grave la adulți sau copii, testele de carcinogenicitate pot fi efectuate după emiterea autorizației, deoarece se consideră că accesul mai rapid la medicamente al pacienților este mai important decât posibilele riscuri, deși aceste teste trebuie efectuate cât mai devreme posibil.

Atașamente

A2-2.02.4-v1.3