

# **Sviluppo preclinico: tipi di studio preclinico (non clinico)**

## **Introduzione**

La fase di sviluppo preclinico (non clinico) mira prima di tutto a indentificare quale terapia candidata abbia la maggiore probabilità di successo, ne valuta la sicurezza e costruisce solide basi scientifiche prima di passare alla fase di sviluppo clinico.

Inoltre, durante la fase di sviluppo preclinico, il composto candidato deve soddisfare obiettivi di tipo non medico, tra cui la definizione dei diritti di proprietà intellettuale e verificare che sia disponibile un quantitativo sufficiente di farmaco per gli studi clinici. Lo sviluppo preclinico di un farmaco è complesso e dettato da norme. Il presente articolo si occupa dei vari tipi di studio preclinico, inclusi i loro obiettivi e altre specifiche.

## **Tipi di studio preclinico (non clinico)**

### **Farmacodinamica (PD)**

#### **Primario:**

L'obiettivo è determinare in che modo il prodotto oggetto di studio causi la reazione dell'organismo (efficacia). Tali studi possono essere eseguiti *in vivo* e/o *in vitro*.

## **Secondario:**

L'obiettivo è determinare in che modo il prodotto agisca su altri aspetti dell'organismo (vale a dire non l'elemento target). Potrebbero non essere necessari studi di PD (pharmacodynamics, farmacodinamica); la letteratura pubblicata potrebbe fornire informazioni sufficienti.

## **Sicurezza:**

L'obiettivo è identificare effetti indesiderati su funzioni fisiologiche chiave entro l'intervallo di dosaggio terapeutico e al di sopra di esso. Gli studi abitualmente valutano le funzioni respiratorie, del sistema nervoso centrale (SNC) e cardiovascolari.

Se dovessero sorgere preoccupazioni, potrebbero essere necessari studi ulteriori (detti di follow-up). Dove possibile, la valutazione deve essere condotta *in vitro* al fine di ridurre l'utilizzo di animali.

## **Farmacocinetica (PK)**

Gli studi di farmacocinetica si occupano di:

- ADME: A (assorbimento), D (distribuzione), M (metabolismo), E (escrezione)
- Tossicocinetica (la quantità del prodotto oggetto di studio presente nell'organismo e dove/quando avvengono effetti indesiderati)

## **Tossicologia**

Gli studi tossicologici si occupano della tossicità del composto:

- A dose singola
- A dose ripetuta
- Genotossicità (danno all'interno di una cellula che causa mutazioni genetiche)

- Carcinogenicità (può causare il cancro?)
- Sviluppo e tossicità riproduttiva

## **Studi sulla dose singola e per la definizione dell'intervallo di dosaggio**

Tali studi sono condotti inizialmente su roditori (topi o ratti), seguiti da studi su specie animali più grandi (ad esempio i cani)

L'obiettivo è stabilire il profilo di tossicità:

- La dose massima tollerata e il livello di effetti avversi non rilevati (NOAEL, non-observed adverse effect level)
- Identificazione dell'organo/degli organi soggetti a tossicità
- Determinazione delle dosi per futuri studi tossicologici o del dosaggio iniziale da studiare in esseri umani.

L'obiettivo è:

- stabilire il profilo di tossicità quando la dose è somministrata ripetutamente per un certo periodo di tempo;
- identificare l'organo/gli organi soggetti a tossicità;
- determinare la reversibilità degli effetti avversi;
- determinare la/e dose/i per futuri studi tossicologici o studi clinici.

La durata standard è:

- sub-cronica: 7, 14 e 28 giorni e 3 mesi
- cronica: 6, 9 e 12 mesi

## **Studi di genotossicità**

L'obiettivo è individuare possibili interazioni con il DNA o i cromosomi che portano all'induzione di mutazioni genetiche e/o a danno cromosomico.

## **Carcinogenicità**

Gli studi di carcinogenicità comprendono:

- un topo di 2 anni o un topo transgenico di 26 settimane
- un saggio biologico su un ratto di 2 anni

## **Studi di tossicologia riproduttiva e dello sviluppo**

Gli studi di tossicologia riproduttiva e dello sviluppo (DART, development and reproductive toxicology) comprendono:

- Fertilità (generalmente su ratti)
- Teratologia (la relazione tra due preparazioni dello stesso farmaco nella stessa forma di dosaggio con una biodisponibilità simile; di solito su ratti e conigli)
- Studio perinatale e postnatale (di solito su ratti)

## **Valutazione della dose iniziale in esseri umani.**

La valutazione della dose iniziale in esseri umani è un elemento importante ai fini della tutela dei soggetti che partecipano a studi svolti per la prima volta sull'uomo (Fase I).

È necessario prendere in considerazione tutti i dati preclinici pertinenti; tuttavia, il NOAEL fornisce le informazioni più importanti.

Per gli studi clinici esplorativi in esseri umani, la valutazione della dose può essere svolta sulla base di differenti dati preclinici o un minor numero di quest'ultimi; gli orientamenti normativi includono i criteri per determinare la dose iniziale.<sup>2</sup>

## **Esiti preclinici che possono**

# **interrompere lo sviluppo del composto**

Un obiettivo di primaria importanza per gli studi preclinici è scoprire la tossicità sugli organi bersaglio e a partire da tali dati interrompere lo sviluppo del composto o utilizzarli per monitorare possibili tossicità in esseri umani.

Gli esiti preclinici che possono interrompere lo sviluppo del composto sono:

- scoperta di tossicità su un organo bersaglio, ad esempio se un composto è epatotossico (tossico per il fegato) negli animali, potrebbero essere ripensati ulteriori sviluppi, sebbene il valore predittivo degli studi in animali possa essere discutibile;
- identificazione di scarse proprietà di PK (pharmacokinetics, farmacocinetica), ad esempio se un prodotto non raggiunge il suo bersaglio o se si accumula o genera tossicità. Questo spiega anche perché, al fine di ottimizzare la selezione di prodotti candidati di successo., vengono eseguiti gli studi di ADME.

## **Specifiche dello sviluppo preclinico per composti biologici**

A paragone delle piccole molecole dal basso peso molecolare (farmaci chimici tradizionali), gli agenti biologici sono complessi (ad esempio macromolecole, tessuti, cellule, proteine). Sebbene i principi siano gli stessi, il piano di sviluppo preclinico per gli agenti biologici deve essere adattato, seguendo un approccio caso per caso.

In ogni caso, per gli agenti biologici stanno emergendo anche dei programmi di sviluppo standard, distinti da quelli già stabiliti per le piccole molecole, basati sulle lezioni

apprese dall'esperienza e da un nuovo orientamento normativo.

A2-2.01.2-V1.2