

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Εισαγωγή - Ορισμοί - Έννοιες

Τζούλια Αττά – Πολίτου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργ. Αναλυτικής Χημείας
Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών

1

ΜΟΡΦΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- **Οξεία :** εφ άπαξ επαφή σε υψηλές συγκεντρώσεις ή επανειλημμένες εκθέσεις σε διάστημα $\leq 24\text{h}$
- **Υποξεία :** επανειλημμένες επαφές σε διάστημα < 1 μήνα
- **Υποχρόνια :** έκθεση για διάστημα $< 1 - 3$ μηνών
- **Χρόνια :** έκθεση για διάστημα $> 1 - 3$ μηνών

2

ΤΟΞΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΕΚΘΕΣΗ

Μπορεί να οφείλονται σε :

- Τοπική δράση
ερεθιστική ή καυστική – διαβρωτική
π.χ. πυκνά οξέα ή αλκάλια
- Συστηματική δράση
εκδηλώνεται μετά από απορρόφηση της ουσίας και είσοδό
της στην κυκλοφορία
ενδεχόμενο να αποδίδεται σε ειδική τοξική δράση
π.χ. ενζυμική αναστολή
- Αλλεργικές αντιδράσεις
π.χ. λόγω υπερευαισθησίας
- Αντιδράσεις λόγω ιδιοσυγκρασίας
π.χ. γενετικά καθορισμένες

3

Τοξικές εκδηλώσεις κατά την χρόνια έκθεση σε τοξική ουσία

Η τοξική ουσία δυνατόν να προκαλέσει:

- Επίδραση σε ειδικές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού
- ειδική παθολογική κατάσταση (π.χ. επαγγελματικά νοσήματα)
- εμφάνιση μετάλλαξης, καρκινογένεσης, εμβρυοτοξικότητας, κ.λ.π.
- διαταραχές συμπεριφοράς

4

ΣΧΕΣΗ ΒΛΑΠΤΙΚΟΤΗΤΑΣ-ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ

- **Βλαπτικότητα (hazard)**
η ικανότητα ενός φυσικού ή χημικού παράγοντα να προκαλεί βλάβη της υγείας ή και θάνατο (ταυτίζεται με την έννοια της τοξικότητας)
- **Επικινδυνότητα (risk)**
η πιθανότητα ο φυσικός ή χημικός παράγοντας να εκδηλώσει βλαπτικότητα κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες με τις οποίες θα γίνει η χρήση του (δόση, οδός χορήγησης, διάρκεια λήψης, ταυτόχρονη δράση και άλλων ουσιών, ιδιαιτερότητες του ατόμου π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, κ.λ.π.)

5

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΟΥΣΙΑΣ (RISK ASSESMENT)

- Αξιολόγηση κινδύνου σε σχέση με τις συνθήκες χρήσης
- Αν η ουσία προορίζεται για θεραπευτική χρήση (υποψήφιο φάρμακο) αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου προς όφελος (**risk / benefit ratio**)
- Δεν υπάρχει 100% ασφαλές φάρμακο
- Τα πλέον ασφαλή φάρμακα έχουν 5 – 10% πιθανότητα να εμφανίσουν ανεπιθύμητη ενέργεια
- Η έννοια του κινδύνου είναι στενά συνυφασμένη με τις καθημερινές δραστηριότητες
- Η έννοια του αποδεκτού κινδύνου είναι σχετική και υποκειμενική
Παραδείγματα : παρασιτοκτόνα, ανορεξιογόνα, κ.λ.π.

6

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΟΣ

Είναι το σύνολο των δοκιμασιών, που γίνονται κυρίως σε πειραματόζωα, προκειμένου να διερευνηθεί η τοξική δράση μιας υποψήφιας φαρμακευτικής ουσίας ώστε να προβλεφθεί η τοξικότητά της στον άνθρωπο, όταν η ουσία προορίζεται για θεραπευτική χρήση
(Κατευθυντήριες Οδηγίες)

- Στις 10.000 ενώσεις που συντίθενται για πιθανή φαρμακευτική δράση, μόνον 1-2 καταλήγουν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπευτική
- Οι περισσότερες σταματούν στο βήμα των δοκιμασιών τοξικότητας
- Για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου απαιτούνται κατά μέσο όρο 10 χρόνια μελέτης και δαπάνη περίπου 200 εκατομμυρίων δολλαρίων

7

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Εξαιρετικά δύσκολη η μεταφορά συμπερασμάτων από τα πειραματόζωα στον άνθρωπο
«ο άνθρωπος δεν είναι ένα μεγάλο ποντίκι ούτε το ποντίκι ένας μικρός άνθρωπος»

- Αρχή της κλιμάκωσης μεταξύ των βιολογικών ειδών
- Διερευνάται η τοξικότητα της ουσίας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θα εμφανισθούν στον άνθρωπο κατά την εφάπαξ ή μακρόχρονη λήψη της καθώς και η πιθανή επίδραση στους απογόνους
- Πειραματισμός σε καλλιέργειες βακτηρίων ή σε κύτταρα θηλαστικών (μικρότερος αριθμός πειραματοζώων)
- Περιγράφονται οι δοκιμασίες τοξικότητας για φαρμακευτικές ουσίες με θεραπευτική ενέργεια
- Παραπλήσιες είναι και οι δοκιμασίες τοξικότητας για άλλες ουσίες

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ – ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΕΦΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

(Acute toxicity – Single dose toxicity studies)

- Αποσκοπούν στον προσδιορισμό της θανατηφόρου δόσης κατά προσέγγιση (δεν απαιτείται πλέον η LD₅₀).
Αποδεκτή και η τιμή της LD₁
- Αν η μελέτη οξείας τοξικότητας κριθεί αποδεκτή, συνεχίζονται οι επόμενες δοκιμασίες τοξικότητας με την ουσία
- Διενεργούνται σε δύο είδη θηλαστικών (ίσος αριθμός αρσενικών και θηλυκών πειραματοζώων)
- Συνεχής αύξηση των δόσεων ώστε να αποκαλυφθεί όλο το φάσμα τοξικότητας
- Χορήγηση της ουσίας από δύο οδούς χορήγησης
 - 1^η οδός : η ίδια με αυτήν που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο
 - 2^η οδός : συνήθως η ενδοφλέβια
- Προσδιορισμός συγκεντρώσεων στο πλάσμα και τους ιστούς

9

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ (συνέχεια)

- Παρακολούθηση των ζώων επί 14 μέρες συνήθως
- Καταγραφή:
 - α) συμπτωμάτων
 - β) χρόνου εμφάνισης συμπτωμάτων
 - γ) χρόνου επέλευσης του θανάτου
- Θανάτωση όσων ζώων έχουν επιζήσει
- Νεκροτομή σε όλα τα ζώα
- Προσδιορισμός αιτίας θανάτου
- Ιστοπαθολογική εξέταση σε κάθε όργανο που εμφανίζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις
- Προσδιορισμός του οργάνου – στόχου για την εκδήλωση τοξικότητας

10

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΟΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (Repeated dose toxicity studies)

Συχνότητα χρήσης φαρμάκου στον άνθρωπο

- 1 ή περισσότερες δόσεις σε μόνο 1 ημέρα
- Συνεχώς μέχρι 7 ημέρες
- Μέχρι 30 ημέρες
- Περισσότερο από 30 ημέρες

Διάρκεια πειραμάτων στα ζώα

- 2 εβδομάδες (υποξεία τοξικότητα)
- 4 εβδομάδες (υποξεία τοξικότητα)
- 3 μήνες (υποχρόνια τοξικότητα)
- 6 μήνες (χρόνια τοξικότητα)

11

ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ (TIMING) ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΟΣ ΣΕ ΖΩΑ ΜΕ ΑΡΧΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

1. Μελέτες με εφ'άπαξ χορήγηση (οξεία τοξικότητα)
2. Μελέτες με επαναλαμβανόμενη χορήγηση
 - α) υποξεία τοξικότητα
 - β) υποχρόνια τοξικότητα
 - β₁) Προσδιορισμός μέγιστης δόσης που δεν προκαλεί ανεπιθύμητη ενέργεια ή τοξικότητα
(No observed adverse effect level, NOAEL)
 - β₂) Προσδιορισμός ελάχιστης δόσης που προκαλεί ανεπιθύμητη ενέργεια ή τοξικότητα
(Lowest observed adverse effect level, LOAEL)
- Πρόβλεψη δόσεων για σχεδιασμό μελετών χρόνιας τοξικότητας
- ΑΙΤΗΣΗ ΣΤΙΣ ΚΡΑΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)
- ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΙΤΗΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΚΡΑΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ
- γ) χρόνια τοξικότητα
3. ταυτόχρονα με τις μελέτες χρόνιας τοξικότητας διενεργούνται κλινικές μελέτες φάσης I, II, III στον άνθρωπο

12

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Αποκαλύπτονται λειτουργικές μεταβολές ή/και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που προκαλούνται όταν η ουσία χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Απαιτείται τα ζώα που θα επιλεγούν να βιομετατρέπουν την ουσία με τον ίδιο τρόπο και την ίδια ταχύτητα όπως ο άνθρωπος (ίδιοι μεταβολίτες, ομοιότητα στη φαρμακοκινητική)
- Συγκεντρώνονται πληροφορίες για :
 - το όργανο – στόχο,
 - την πιθανή συσσώρευση κατά τη μακροχρόνια χορήγηση
 - την «προσαρμογή του οργανισμού» στη χρόνια λήψη μέσω μηχανισμών αντοχής

13

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Πειραματόζωα : 2 είδη θηλαστικών, το ένα είδος τρωκτικό
- Δόσεις : α) υψηλή – τοξική δράση στο όργανο στόχο
β) χαμηλή – επίπεδα στο αίμα ανάλογα με αυτά που προσδιορίζονται στον άνθρωπο όταν λαμβάνει θεραπευτικές δόσεις
γ) ενδιάμεση
- Οδός χορήγησης : η ίδια με αυτή που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο

Νεκροτομή και ιστοπαθολογική εξέταση στα όργανα

14

ΕΡΕΥΝΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ (Reproduction Studies)

Περιλαμβάνουν 3 στάδια :

1. Μελέτες γονιμότητας :

ελέγχεται η επίδραση του φαρμάκου στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών πειραματοζώων με χορήγηση του φαρμάκου πριν τη γονιμοποίηση

2. Μελέτες εμβρυοτοξικότητας – τερατογένεσης :

πιθανή επίδραση στο έμβρυο, χορήγηση του φαρμάκου σε όλη τη διάρκεια της οργανογένεσης

3. Μελέτες κατά την περιγεννητική περίοδο :

πριν και μετά τον τοκετό, χορήγηση του φαρμάκου από το τέλος της οργανογένεσης μέχρι το τέλος του θηλασμού

15

ΕΡΕΥΝΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

- Πειραματόζωα :
2 είδη θηλαστικών στις μελέτες εμβρυοτοξικότητας, το ένα είδος όχι τρωκτικό
- Δόσεις :
 - α) υψηλή : να προκαλεί τοξικότητα στο ζώο που κυοφορεί π.χ. μη πρόσληψη βάρους
 - β) χαμηλή : να επιφέρει επίπεδα στο αίμα ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται στον άνθρωπο όταν λαμβάνει θεραπευτικές δόσεις
 - γ) ενδιάμεση
- Οδός χορήγησης : η ίδια με αυτή που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο

16

ΕΡΕΥΝΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ (Mutagenicity studies)

- **Μετάλλαξη** είναι κάθε απότομη μεταβολή του γενετικού υλικού που προκαλείται είτε αυτόματα είτε κάτω από την επίδραση φυσικών ή χημικών παραγόντων
- Αν και το DNA είναι ίδιο σε προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς, η οργάνωση του γενετικού υλικού είναι διαφορετική
- Οι δοκιμασίες μεταλλαξεογόνου δράσης πρέπει να σχεδιάζονται ώστε να ανιχνεύουν τις βασικές κατηγορίες γενετικής βλάβης που είναι οι :
 - **σημειακές μεταλλάξεις**
(αντικατάσταση ενός ζεύγους βάσεων σε ένα γονίδιο από ένα άλλο ζεύγος)
 - **τμηματικές μεταλλάξεις**
(δομικές μεταβολές των χρωμοσωμάτων)
 - **μεταλλάξεις γονιδιώματος**
(μεταβολή αριθμού χρωμοσωμάτων)

17

ΕΡΕΥΝΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ

- Χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 4 δοκιμασίες :
3 in vitro και μία τουλάχιστον in vivo
Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της ουσίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι εξής δοκιμασίες :
- **μονοσημειακών μεταλλάξεων γονιδίων σε βακτήρια**
(συνήθως το Ames test με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση)
- **μεταλλάξεων γονιδιώματος σε κύτταρα θηλαστικών**
(π.χ. ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και κυτταρικές σειρές θηλαστικών)
- **μονοσημειακών μεταλλάξεων γονιδίων σε ευκαρυωτικά συστήματα** (κύτταρα θηλαστικών, μύκητες, έντομα)
- **in vivo δοκιμασία γενετικής βλάβης**

18

ΕΡΕΥΝΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ

Αξιολόγηση αποτελεσμάτων

- Αν τα αποτελέσματα όλων των δοκιμασιών είναι αρνητικά :
μικρή είναι η πιθανότητα μεταλλαξεογόνου δράσης της ουσίας
- Αν τα αποτελέσματα όλων των δοκιμασιών είναι θετικά :
μεγάλη είναι η πιθανότητα μεταλλαξεογόνου δράσης της ουσίας
- Αν μερικά από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών είναι αρνητικά και μερικά θετικά :
αξιολογείται η φύση των δοκιμασιών που έδωσαν θετικά αποτελέσματα
- Τα in vivo πειράματα έχουν πάντα μεγαλύτερη βαρύτητα από τα in vitro

19

ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ

(Carcinogenicity studies)

Απαιτούνται μελέτες όταν το φάρμακο :

- πρόκειται να χορηγηθεί στον άνθρωπο για 6 τουλάχιστον μήνες
- έχει χημική δομή παρόμοια με αυτήν γνωστών καρκινογόνων
- κατατάσσεται, ως προς τη δράση, σε κατηγορία στην οποία άλλα μέλη έχουν καρκινογόνο δράση
- συσσωρεύεται ή έχει εμφανίσει καρκινογόνους ιδιότητες σε δοκιμασίες τοξικότητας που προηγήθηκαν
- εμφάνισε θετικά αποτελέσματα για μεταλλαξεογόνο δράση

Δεν απαιτούνται μελέτες όταν το φάρμακο :

- πρόκειται να χορηγηθεί σε άτομα με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης
π.χ. άτομα με καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο

20

ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ

- Η εμφάνιση όγκων στα πειραματόζωα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες
- Δύσκολη η μεταφορά συμπερασμάτων στον άνθρωπο
- Συνήθως ουσίες που είναι καρκινογόνες στον άνθρωπο είναι και στα πειραματόζωα. Το αντίθετο δεν ισχύει.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στον άνθρωπο είναι αυξημένος αν τα πειραματόζωα λάβουν το φάρμακο:
 - από την ίδια οδό που θα το πάρει ο άνθρωπος και
 - σε δόση \leq της ελάχιστης τοξικής και εμφανίσουν κακοήθεις νεοπλασίες με μεγάλη συχνότητα

21

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ IN VITRO ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Περιορίζουν τη θανάτωση των πειραματοζώων
- Επιτρέπουν τον έλεγχο των περιβαλλοντικών συνθηκών
- Εξαλείφουν τις αλληλεπιδράσεις από άλλα συστήματα
- Χρησιμοποιούν μεγάλο αριθμό κυττάρων ανά δόση
- Καθιστούν εφικτή την πραγματοποίηση πολύπλοκων πειραμάτων
- Χαμηλό κόστος
- Απαιτούν μικρές ποσότητες των υπό μελέτη ουσιών

22

ΑΛΛΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ (δεν γίνεται εκτενής μνεία)

- Έλεγχος οφθαλμικού ερεθισμού
- Έλεγχος δερματικού ερεθισμού
- Έλεγχος υπερευαισθησίας
- Έλεγχος φωτοτοξικότητας
- Έλεγχος διαταραχών συμπεριφοράς
- Τοξικοκινητικές μελέτες σε όλη τη διάρκεια των δοκιμασιών οξείας τοξικότητας και τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη χορήγηση

23

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΟΣ - ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ

- Χρήση ουσίας για πρώτη φορά ως εκδόχου στην παρασκευή φαρμάκων :
μελετάται η τοξικότητά της σαν να πρόκειται για νέο δραστικό συστατικό
- Συνδυασμός δραστικών ουσιών στο υπό έγκριση φάρμακο :
εξετάζεται η κάθε δραστική χωριστά, κατόπιν και οι δύο σε αναλογία ίδια με αυτήν του τελικού προϊόντος
Ο συνδυασμός γίνεται δεκτός όταν η παρουσία της μίας ένωσης δεν ενισχύει την τοξική δράση της άλλης
- Εμφάνιση υποπροϊόντων κατά την παρασκευή του προϊόντος:
εξετάζεται η πιθανή τοξική τους δράση
- Ανίχνευση δραστικών μεταβολιτών :
ελέγχονται και αυτοί για τοξικότητα, όπως το κυρίως φάρμακο

24

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΦΗ

• ΦΑΣΗ I

N = 20 – 50 υγιείς εθελοντές

Συνήθης οδός χορήγησης : από το στόμα

Η φαρμακευτική ουσία αναμεμιγμένη με τροφή

Προσδιορισμός μέγιστης ανεκτής δόσης στον άνθρωπο

Ταυτόχρονα : μελέτες μεταβολισμού σε πειραματόζωα

απαιτείται οι μεταβολίτες να είναι ίδιοι σε ζώα και άνθρωπο

Φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο :

Προσδιορισμός φαρμακοκινητικών παραμέτρων

($t_{1/2}$, AUC, Vd, F, R_{ai} = δείκτης συσσώρευσης)

Ανάπτυξη φαρμακομορφών

Προσδιορισμός της AUC σε διάφορες φαρμακομορφές

25

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΦΕΣ

• ΦΑΣΗ II

N= 50-100 ασθενείς που πάσχουν από το νόσημα

Ελέγχονται τα πιο κάτω :

- Βελτίωση και ανταπόκριση κατά τη θεραπεία
- Αποτελεσματικότητα
- Έλεγχος φαρμακοκινητικών παραμέτρων :
αποσκοπεί να διευκρινίσει αν οι παράμετροι είναι ίδιες με αυτές της φάσης I, δηλαδή αν η φαρμακοκινητική επηρεάζεται από το νόσημα
- Προσδιορισμός θεραπευτικής δόσης σε ασθενείς
- ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ (σχέση δόσης – αποτελέσματος)

• ΦΑΣΗ III

N= 250-1000 ασθενείς που πάσχουν από το νόσημα

- Σύγκριση με placebo ή με το καλλίτερο φάρμακο που ήδη κυκλοφορεί για την ίδια ένδειξη
- Επιβεβαίωση ασφάλειας φαρμάκου
- Αξιολόγηση ανεπιθυμητών ενεργειών

26

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΦΕΣ

ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΑΠΟ ΚΡΑΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΕΛΛΑΔΑ)

ΦΑΣΗ IV

N= 2000 -10.000 ασθενείς

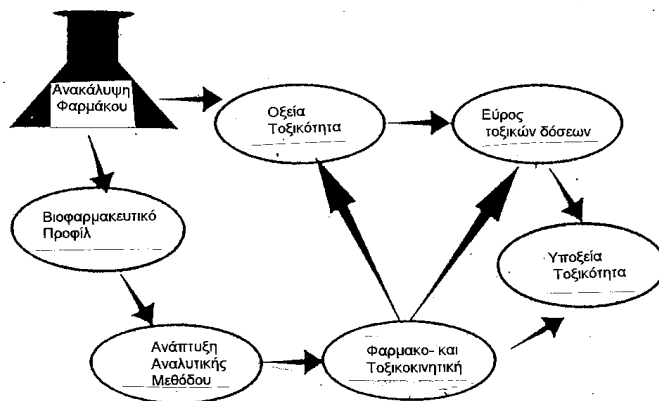
- Έλεγχος ασφάλειας φαρμάκου σε μεγάλους πληθυσμούς
- Εντοπισμός σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών
- Έλεγχος δράσης σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως άτομα με ηπατικό ή νεφρικό νόσημα

27

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΥΡΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ

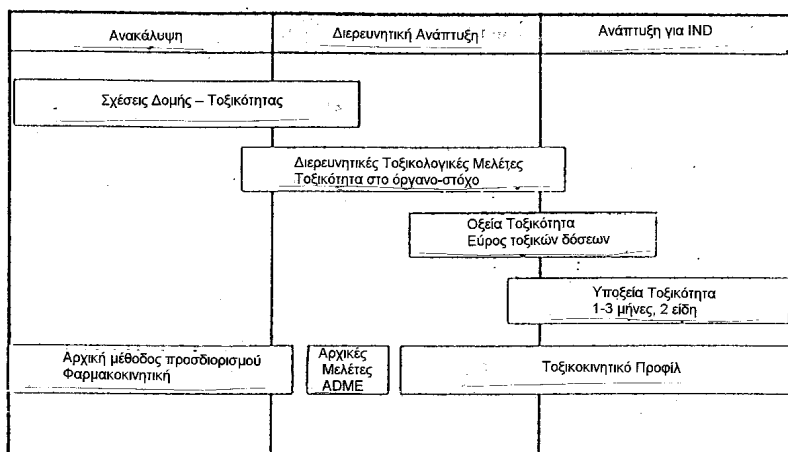
- Καθορισμός θεραπευτικού εύρους
- Ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού του φαρμάκου στο πλάσμα για εξατομίκευση δοσολογίας
- Λήξη ευρεσιτεχνίας (πατέντας) της μητρικής εταιρείας
- Ανάπτυξη αντιγράφων του πρωτότυπου φαρμάκου
- Μελέτες βιοϊσοδυναμίας
- Περιστατικά δηλητηριάσεων από υπέρβαση δοσολογίας
 - πρόθεση : εγκληματική ενέργεια ή απόπειρα αυτοκτονίας
 - τυχαίες (μη συμμόρφωση στην ενδεδειγμένη δοσολογία)
- Αναφορά περιστατικών δηλητηριάσεων
- Συλλογή στοιχείων από διεθνή βιβλιογραφία, Κέντρα Δηλητηριάσεων, Επιστημονικούς Φορείς, κ.λ.π.
- Καθορισμός τοξικών και θανατηφόρων δόσεων στον άνθρωπο

28



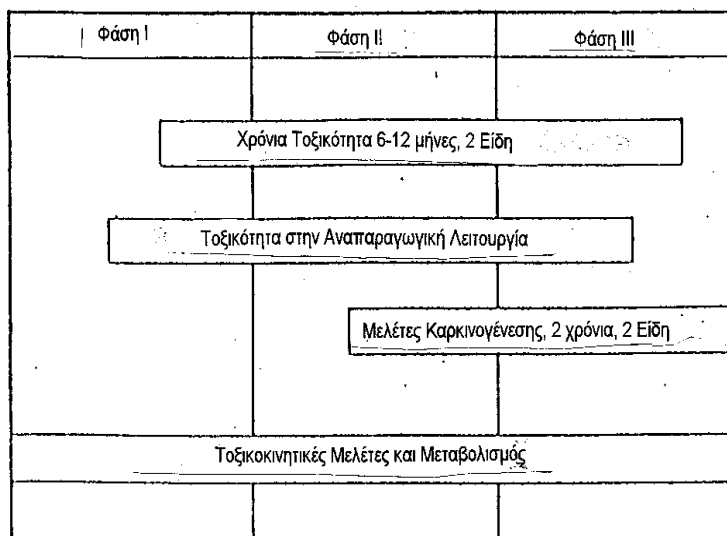
Η συμμετοχή των φαρμακο- και τοξικολογικών μελετών στα πρώτα στάδια ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου

Διασκευή από το βιβλίο Drug Toxicokinetics, P. Welington, F. de la Inglesia, Marcel Dekker Inc.



Δοκιμασίες τοξικότητας στα πρώτα στάδια ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου

Διασκευή από το βιβλίο Drug Toxicokinetics, P. Welington, F. de la Inglesia, Marcel Dekker Inc.



Η φάση του συντονισμού των κλινικών δοκιμών με τις ειδικές δοκιμασίες τοξικότητας

Διασκευή από το βιβλίο Drug Toxicokinetics, P. Welling, F. de la Inglesia, Marcel Dekker Inc.

31

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toxicology, the basic science of poisons, Casarett and Doull's, 7th edition, Editor: Curtis D. Klaasen, McGraw-Hill Publishing Co., 2008.
2. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, R.C. Baselt, 8th edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, ISBN 978-0-9626523-7-0, 2008.
3. General and Applied Toxicology, B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (editors), 3rd edition, 2009.
4. Principles of drug action, A. Goldstein, L. Aronow, S. Kalman, 2nd edition, J. Wiley, editor.
5. The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman's, 11th edition, Laurence L. Brunton, editor in chief, John S. Lazo and Keith L. Parker, Associate editors, McGraw – Hill International editions.
6. Testing for toxicity, J. Gorrod, Taylor and Francis ED., 1984.
7. Drug toxicokinetics, edited by P. Welling, F. de la Inglesia, Marcel Dekker Inc., 1993.
8. Fundamental toxicology for chemists, J. Duffus and H. Worth, The Royal Society of Chemistry, 1996.
9. In vitro toxicity testing, Applications to safety evaluation, J. Frazier, Marcel Dekker, Inc.
10. Reproductive toxicity, Summary reviews of the scientific evidence, Volume 1: The toxicology of chemicals, Commission of the European Communities, Health and Safety editions, 1993.
11. Proceedings of the second international conference on harmonization, International Conference of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Editors: P. F. D. Arcy and D. Harron, Orlando 1993.
12. Τοξικολογία, Α. Κουτσελίνη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 2004.
13. Θέματα Τοξικολογίας, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1993, Κεφ. «Δοκιμασίες τοξικότητας ενός νέου φαρμάκου σύμφωνα με τις κοινοτικές οδηγίες», Χ. Σπηλιοπούλου, σελ. 100-114.
14. Θέματα Τοξικολογίας, Τεύχος Β, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1994, Κεφ. «Νεότερες απόψεις στις δοκιμασίες τοξικότητας», Κ. Μαραβέλιας, σελ. 19-29.
15. Θέματα Τοξικολογίας, Τεύχος Β, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1994, Κεφ. «Η σύνταξη της τοξικολογικής πραγματογνωμοσύνης στην αξιολόγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος», Μ. Στεφανίδου – Λουτσιδίου, σελ. 35 - 44.

32