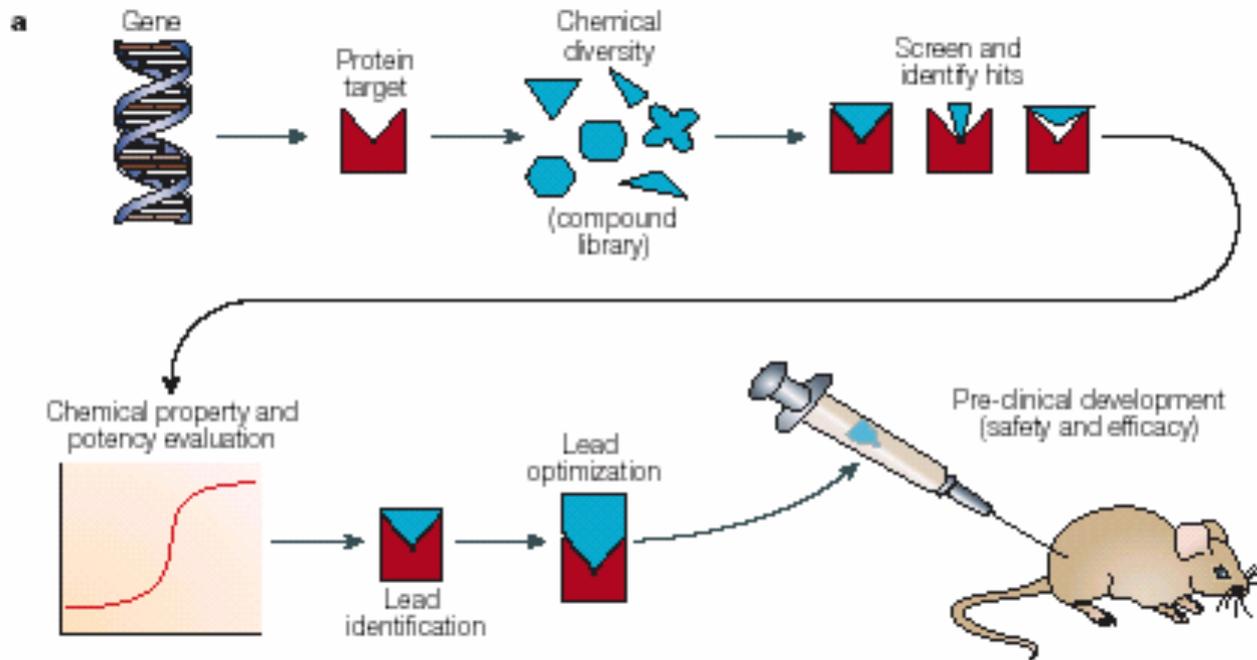


# Sviluppo di farmaci

- Target
  - Identificazione
    - Estrazione da banche dati
    - Approcci sperimentali
  - Validazione
    - Profilo di mRNA
    - Profilo di proteine
    - Genomica comparativa
  - Struttura
- Composti
  - Sintesi chimica: Chimica combinatoriale
  - Isolamento da fonti naturali
  - Tecnologia del DNA ricombinante: proteine come farmaci
- Screening
- Ottimizzazione: dagli "Hits" al "Lead"
- Sviluppo pre-clinico
- Sviluppo clinico

# Sviluppo pre-clinico

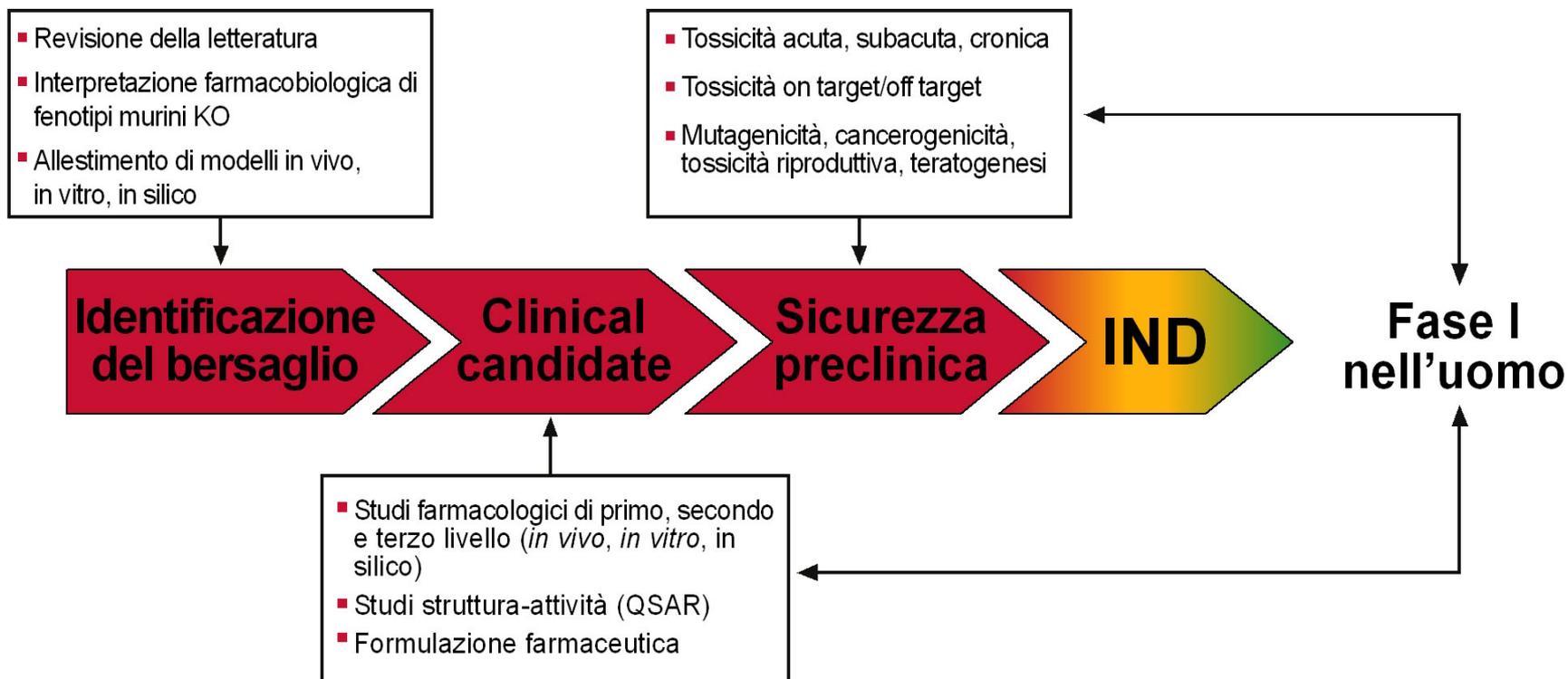
Target → → → sviluppo preclinico



# Aspetti da considerare

- Affinità e selettività vs bersaglio
- Proprietà farmacocinetiche (ADME)
- Produzione su larga scala
- Proprietà farmaceutiche (stabilità, solubilità, formulazione)
- Sicurezza
- Sostenibilità economica del progetto

# Principali fasi e attività della sperimentazione preclinica di un nuovo farmaco



# Tossicologia

Gli studi tossicologici dovrebbero fornire le seguenti risposte:

- ✧ Definire la dose massima che non causa alcun effetto, diretto o indiretto, su organi e sistemi;
- ✧ Definire la dose che provoca effetti tossici e il tipo di alterazioni indotte;
- ✧ Definire la relazione tra dose terapeutica e dose tossica;
- ✧ Individuare il bersaglio dell'effetto tossico (struttura cellulare, organo o sistema) sia del composto originale sia dei suoi metaboliti;
- ✧ Definire se gli effetti sono reversibili.

L'utilizzo di **dosi elevate**, superiori alla dose terapeutica, permette di evidenziare effetti che potrebbero comparire con bassa frequenza in una popolazione ampia di pazienti.

# Tossicologia

In accordo con la **regolamentazione internazionale** (EU, Giappone, USA) e in osservanza delle **GLP** (Good Laboratory Practices).

## **TOSSICITÀ ACUTA**

Effetti tossici dopo somministrazione di dose singola in due specie animali.

Due vie di somministrazione a dosaggi elevati.

Osservazione degli effetti fino a 15 gg.

Si definisce la massima dose tollerata (MTD)

## **MUTAGENESI**

Serie di test per valutare mutazioni geniche, danni al DNA e/o ai cromosomi.

Prove eseguite su batteri o su cellule di mammifero.

# Tossicologia

## TOSSICITÀ PER **SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE**

Tossicità subacuta: fino a 3 mesi

Tossicità subcronica: fino a 6 mesi

Tossicità cronica: da 6 a 12 mesi

Il tipo di studio dipende dalla durata della sperimentazione prevista sull'uomo e dal destino terapeutico del farmaco (es. antibiotico vs antipertensivo)

Tre dosi, somministrate giornalmente attraverso la stessa via prevista per l'uomo.

A tempi prestabiliti si valutano le condizioni degli animali, l'insorgenza di sintomi, si analizzano gli organi.

## TOSSICITÀ per la **RIPRODUZIONE**

Effetti sulla fertilità, sviluppo peri- e post-natale, possibilità di indurre malformazioni (**TERATOGENESI**).

Ratto, 3 o più dosi; per teratogenesi anche su coniglio;

Somministrazione a maschi e femmine, per lunghi periodi prima dell'accoppiamento per valutare l'indice di fertilità; per teratogenesi si somministra alla madre durante la gravidanza.

# Tossicologia

## **CANCEROGENESI**

Studi per escludere rischi nell'uomo, soprattutto se è previsto un trattamento per lunghi periodi, per molecole con struttura chimica capace di indurre rischio cancerogeno o che si accumulano negli organi.

Tre dosi in topo e ratto per 2 anni.

Valutazione degli effetti durante la somministrazione + analisi di organi e apparati.

## **TOSSICITÀ SPECIALI**

Per farmaci che hanno rischi particolari o molecole che hanno evidenziato problematiche durante le altre prove.

Es: valutazione di proprietà immunogeniche o allergizzanti.