

# DISEÑO Y FABRICACIÓN DE MEDICINAS

Tras el largo proceso de descubrimiento de un fármaco (identificación de un objetivo y validación de un candidato a medicamento), aún queda mucho para que el proceso de desarrollo de un fármaco esté completo. El desarrollo de un fármaco engloba su seguridad, eficacia, formulación y fabricación. Normalmente, los estudios de seguridad comienzan con diversos experimentos denominados estudios preclínicos. Cuando estos estudios prevén que el candidato a medicamento es seguro, se inicia su evaluación en seres humanos en una serie de estudios conocidos como ensayos clínicos.

## **Estudios preclínicos**

Los estudios preclínicos son pruebas que se llevan a cabo en un contexto científicamente controlado con utilización de cultivos celulares y animales como modelos. La finalidad de los estudios preclínicos es predecir cómo actúa el organismo sobre el candidato a fármaco (farmacocinética), cómo actúa el candidato a fármaco sobre el organismo (farmacodinamia) y si el candidato a fármaco puede entrañar posibles riesgos para la salud o efectos secundarios tóxicos.

Los análisis farmacocinéticos aportan datos para responder preguntas tales como: ¿Cómo se absorbe y transporta el fármaco? ¿Qué células y órganos resultan afectados? ¿Qué enzimas del organismo degradan el medicamento y con qué rapidez? ¿Cómo se elimina el medicamento o sus metabolitos (productos de degradación) del organismo? En los estudios farmacodinámicos se analizan los efectos dosis-respuesta y, a menudo, se controlan los cambios bioquímicos y fisiológicos (como actividades enzimáticas, frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura corporal) en los sujetos evaluados. Los análisis farmacodinámicos, que revelan lo que hace el organismo en respuesta al fármaco, se utilizan para responder a la pregunta: ¿resulta el fármaco perjudicial o tóxico para las células o sistemas orgánicos? En los estudios toxicológicos se aborda el potencial de que el fármaco o sus metabolitos destruyan o lesionen células y órganos, causen cáncer u ocasionen problemas relacionados con la reproducción, como defectos congénitos o esterilidad. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se utilizan en conjunto para alcanzar el objetivo de los estudios preclínicos, lo que permite responder a la pregunta: ¿resulta seguro el fármaco? En Europa, los estudios preclínicos deben llevarse a cabo siguiendo las directrices de Buenas Prácticas de Laboratorio. En otras partes del mundo también se siguen unas normas internacionales armonizadas.

La información derivada de estos estudios es vital. Permite que los investigadores calculen una posología segura para los seres humanos en ensayos clínicos en fase I. Aunque se exige que las empresas farmacéuticas presenten datos de modelos animales a las autoridades sanitarias como parte del proceso de aprobación de medicamentos, las empresas están adoptando medidas para reducir el número de animales utilizados en los estudios debido a problemas éticos y al coste que conllevan las instalaciones.

Los modelos animales incrementan en gran medida la capacidad de los científicos de estudiar la eficacia y la seguridad de los candidatos a medicamentos nuevos. En la validación de objetivos, los

investigadores pueden utilizar ratones con genes desactivados (knock-out) o activados (knock-in). A los ratones con genes desactivados se les altera genéticamente para eliminar las versiones murinas de genes responsables de enfermedades humanas. Estos genes también pueden activarse para crear modelos murinos de enfermedades humanas como cáncer, diabetes, Alzheimer y Parkinson. Los candidatos a medicamentos se analizan en estos ratones, lo que permite que los investigadores comprueben la aparición de efectos adversos secundarios antes de administrarlos a seres humanos.

Inicialmente, muchos estudios de seguridad y toxicidad de fármacos se realizan en cultivos celulares. Las líneas celulares se obtienen mediante ingeniería genética para expresar genes que, a menudo, son responsables de reacciones adversas. La creación de modelos de líneas celulares ha disminuido el número de animales necesarios para los estudios (con la consiguiente reducción del coste y el tiempo) y contribuye a acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos\*.

Cuando los ensayos preclínicos aportan pruebas suficientes de que un candidato a fármaco es seguro, las empresas presentan una solicitud de Fármaco nuevo en investigación (IND) a la EMEA. Una vez que la EMEA aprueba el IND, las empresas pueden comenzar a realizar ensayos clínicos escalonados en seres humanos.

## **Ensayos clínicos**

Los ensayos clínicos son pruebas diseñadas para determinar la seguridad, la posología adecuada, la eficacia, las reacciones adversas y los efectos del uso a largo plazo de un medicamento nuevo en seres humanos. Los ensayos clínicos que se llevan a cabo en seres humanos se realizan siguiendo normas armonizadas internacionales, como las directrices de Buenas prácticas clínicas (BPC) de la EMEA, que protege los derechos y garantiza la seguridad de los sujetos humanos evaluados y sigue el código ético para la investigación en seres humanos.

Los ensayos clínicos se realizan en tres fases sucesivas, I, II y III, y en cada fase se evalúa un número progresivamente mayor de seres humanos. Cada fase tiene una finalidad diferente y contribuye a que los investigadores respondan distintas preguntas. Cuando una fase tiene éxito, el candidato a medicamento pasa a la siguiente fase. Cuando resulta infructuosa, se detienen los ensayos clínicos, se suspende el desarrollo del fármaco y la empresa promotora regresa a la fase de descubrimiento para buscar otro candidato a fármaco.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en diferentes centros de estudio. Se tardan varios años en completar las tres fases de un ensayo clínico.

Normalmente, los ensayos clínicos son dirigidos por una organización de investigación por contrato (CRO), que es una organización independiente. La CRO se encarga de toda la gestión y comunicación de datos entre la empresa promotora y los médicos que supervisan los ensayos clínicos. La CRO también se cerciora de que los voluntarios participantes en el estudio entienden y aceptan los riesgos que entrañan los ensayos clínicos y que se observan las normas de BPC.

## **Fase I**

Los ensayos en fase I representan la primera vez que se estudia un fármaco nuevo en investigación en seres humanos. El propósito consiste en evaluar la seguridad, la tolerabilidad y el intervalo posológico seguro del medicamento. El grupo experimental suele ser pequeño, de modo que oscila

entre 20 y 50 voluntarios. Normalmente se trata de voluntarios sanos que no padecen la enfermedad.

Sin embargo, en ocasiones, en un ensayo clínico en fase I se acepta la intervención de pacientes voluntarios, especialmente al analizar tratamientos oncológicos. Lo habitual es que en estos pacientes hayan fracasado los tratamientos disponibles o que cuenten con pocas opciones terapéuticas o bien que los posibles efectos secundarios del medicamento sean demasiado arriesgados para que participen personas sanas (como al utilizar algunos quimioterápicos).

## **Fase II**

La finalidad de los ensayos en fase II es determinar la eficacia y la seguridad del medicamento nuevo en investigación en un grupo más amplio de pacientes voluntarios, normalmente entre 100 y 300 personas. Un paciente voluntario es alguien que padece la enfermedad para cuyo tratamiento está destinado el medicamento. Algunas empresas dividen los ensayos en fase II en fase IIA (para evaluar la posología) y fase IIB (para evaluar la eficacia). La mayor parte de los medicamentos nuevos en investigación fracasan durante esta etapa debido a problemas de eficacia o seguridad.

## **Fase III**

La finalidad de los ensayos en fase III es confirmar la eficacia del medicamento nuevo en investigación y compararla con placebo o tratamientos ya comercializados. Con este propósito se estudia a cientos o miles de pacientes voluntarios. Los ensayos en fase III son los más costosos y los que requieren más tiempo, de modo que duran un par de años o más para determinar la seguridad a largo plazo.

Una vez que finaliza con éxito la fase III, la empresa promotora presenta una solicitud de fármaco o producto biológico nuevo a las autoridades sanitarias. En Europa, la empresa presentaría una solicitud de fármaco nuevo (NDA) para un medicamento de molécula pequeña o una solicitud de autorización de producto biológico (BLA) para un fármaco de molécula más grande a la EMEA. Si el organismo regulador (la EMEA en Europa o la FDA en los Estados Unidos) aprueba el uso del medicamento, se permite que la empresa promotora comercialice y venda el producto en el país o los países regulados por dicha autoridad. La fabricación final del fármaco, o producción a gran escala, debe tener lugar en una instalación que cumpla las normas estrictas del país, como las Normas para la Correcta Fabricación (NCF) de la EMEA o las Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP) de la FDA, a fin de garantizar la seguridad y la pureza del producto.

## **Fase IV**

Los ensayos en fase IV se llevan a cabo una vez que se comercializa un fármaco aprobado. Un objetivo es vigilar la seguridad y la eficacia del fármaco cuando se utiliza en un contexto médico normal en una población de pacientes que podría ascender a varios millones. En ocasiones se descubren reacciones adversas, que no se observaron en una cohorte de pacientes comparativamente pequeña (3.000 pacientes voluntarios en comparación con millones), en poblaciones más amplias y diversas. Si se descubre una reacción adversa, es posible que se retire el fármaco del mercado. La empresa promotora puede retirar voluntariamente el medicamento o un organismo regulador puede retirarlo del mercado. Tras efectuar nuevos estudios, cabe la posibilidad de volver a incorporar el fármaco.

En promedio, se tarda entre 10 y 15 años en completar las distintas etapas de la fase de desarrollo de un producto (pipeline). La mayoría de los medicamentos en investigación no lo consiguen. De cada 1.000 posibles medicamentos nuevos en descubrimiento, tan sólo uno alcanzará la autorización.

¿Cómo se determina la posología (cantidad de medicina que debe tomar un paciente a diario)?

Existen dos tipos de estudios posológicos en fase I: DUA y DRA.

DUA: estudios de dosis únicas ascendentes. Se administra una dosis pequeña del fármaco nuevo en investigación a unos pocos voluntarios y se les observa. Si no se producen reacciones adversas, se administra una dosis ligeramente mayor a otro grupo. Esto se repite tantas veces como sea necesario hasta que los voluntarios comienzan a presentar efectos secundarios intolerables. En estos niveles posológicos se dice que el fármaco nuevo en investigación ha alcanzado la dosis máxima tolerada (DMT).

DRA: estudios de dosis reiteradas ascendentes. Los mismos voluntarios reciben dosis cada vez mayores del medicamento nuevo en investigación hasta que la posología alcanza un determinado nivel. Se obtienen muestras de líquidos corporales con cada aumento de nivel posológico para entender cómo procesa el organismo el medicamento en investigación.

Los ensayos clínicos en fase I se efectúan habitualmente en un centro hospitalario en el que los sujetos de estudio puedan ser observados por personal con dedicación exclusiva.

Un componente esencial del inicio de un ensayo clínico es la selección de sujetos del estudio que acepten participar y firmar un documento denominado consentimiento informado. A los posibles sujetos se les debe informar de todos los aspectos del estudio antes de que decidan participar. Los participantes pueden revocar su consentimiento informado en cualquier momento.

En los ensayos en fases avanzadas suele incluirse un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado. En este tipo de estudios, ni los pacientes voluntarios ni los investigadores conocen el grupo al que pertenecen los pacientes, es decir, al de control o al experimental. Cada paciente voluntario es incluido al azar en uno de los dos grupos. Una tercera parte guarda esta documentación y sólo la hace pública cuando finalice el estudio.

Uno de los mayores retos que conllevan los ensayos clínicos es la escasez de sujetos de estudio.

### **Desarrollo de vacunas**

La *fase I* se refiere a la primera introducción de una vacuna en etapa experimental en una población humana para determinar inicialmente su seguridad y sus efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Esta fase puede incluir estudios de dosis y vías de administración y generalmente involucra a menos de 100 voluntarios.

La *fase II* se refiere a los ensayos iniciales para determinar la eficacia de la vacuna en un número limitado de voluntarios (generalmente entre 200 y 500); esta fase se centra en la inmunogenicidad.

Los ensayos de *fase III* tienen como objetivo evaluar de forma más completa la seguridad y la eficacia en la prevención de las enfermedades e involucran una mayor cantidad de voluntarios que participan en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado.

## Desarrollo de medicamentos

La *fase I* se refiere a la primera introducción de un medicamento en seres humanos. Generalmente se estudian individuos normales para determinar a qué niveles de uso del medicamento se observa toxicidad. A continuación, se realizan otros estudios de dosis-respuesta en pacientes, para determinar la seguridad del medicamento y, en algunos casos, indicios iniciales de su efecto.

Los estudios *fase II* consisten en ensayos clínicos controlados diseñados para demostrar la eficacia y la seguridad relativa. Generalmente, se llevan a cabo en un número limitado de pacientes estrechamente vigilados.

Los ensayos *fase III* se realizan después de establecerse una probabilidad razonable de eficacia del medicamento y tienen como objetivo obtener información adicional de su eficacia para aplicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al medicamento. Esta fase incluye estudios controlados y no controlados.

Los ensayos de la *fase IV* se realizan después de que el organismo nacional de registro de medicamentos haya aprobado un medicamento para su distribución o comercialización. Estos ensayos pueden incluir investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, a establecer la frecuencia de reacciones adversas o a determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento. Los ensayos de la fase IV pueden también estar diseñados para evaluar un medicamento en una población que no se ha estudiado adecuadamente en las fases de precomercialización (como los niños o los ancianos) o para establecer una nueva indicación clínica para un medicamento. Este tipo de investigación debe distinguirse de la que se realiza con fines de comercialización, de los estudios para la promoción de las ventas y de la vigilancia epidemiológica rutinaria para detectar reacciones adversas a los medicamentos; la diferencia es que estas últimas categorías por regla general no necesitan ser evaluadas por comités de ética (véase la pauta 14).

En general, los ensayos con medicamentos de la fase I y los ensayos de vacunas de la fase I y la fase II deben realizarse de conformidad con los artículos de la Declaración de Helsinki que se refieren a la investigación no clínica. Pueden justificarse, sin embargo, algunas excepciones. Por ejemplo, es habitual y éticamente justificable realizar estudios de la fase I de quimioterapias de cáncer altamente tóxicas en pacientes cancerosos más bien que en voluntarios normales, según se prescribe en la Declaración de Helsinki, artículo III.2. De igual modo, puede ser éticamente justificable hacer participar a personas VIH-seropositivas en los ensayos de la fase II de vacunas en etapa experimental.

Los ensayos de medicamentos de la fase II y la fase III deben realizarse de conformidad con los artículos de la Declaración de Helsinki que se refieren a "la investigación médica combinada con la atención profesional (investigación clínica)". No obstante, la Declaración no estipula pautas para ensayos clínicos controlados. Más bien, asegura la libertad del médico "de usar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento" (artículo II.1). También en relación con los ensayos de medicamentos fase II y fase III hay excepciones habituales a los requisitos de la Declaración de Helsinki que se justifican desde el punto de vista ético.