

# PROCESO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

Dr. Richard Chiara<sup>1</sup>

## INTRODUCCION

En la práctica de la medicina clínica, la mayoría de las atenciones culmina en la prescripción de un medicamento. Pocas veces uno se detiene a pensar en los pasos que están involucrados en el desarrollo de este fármaco, que una vez fue sólo una molécula, y damos por hecho la existencia de estos comprimidos, inyecciones, cremas, etc. El presente artículo pretende describir el riguroso y arduo proceso que vive esta molécula antes de su uso clínico: en qué consiste el proceso regulatorio que controla la comercialización de estos medicamentos, por qué los necesitamos, qué instituciones son las responsables, cuánto tiempo demora y cuáles son los costos involucrados.

Desde que se inicia la investigación de un nuevo compuesto químico con acción terapéutica hasta que este se introduce en el mercado, transcurren entre 10 a 15 años o incluso más dependiendo de la celeridad y validez interna de las diferentes etapas de investigación y de los recursos humanos, materiales, logísticos y de infraestructura de investigación existente. El proceso de investigación y desarrollo es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito.

Este proceso complejo es encarado por diversas disciplinas científicas que incluye químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y científicos de la computación. Todos participan en alguna etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados, significa una inversión cercana a los US\$ 500 millones antes que ésta sea aprobada para su comercialización, sólo una de 5.000 drogas que entren a la etapa de ensayos pre-clínicos será aprobada para uso terapéutico.

Antiguamente el descubrimiento de un nuevo medicamento tenía mucho de azar, particularmente el azar afortunado (serendipity), en que accidentalmente se llegaba al desarrollo o descubrimiento de una molécula nueva activa en el tratamiento de ciertas enfermedades, actualmente este proceso es mucho más tecnificado e implica la más alta validez de los estudios exploratorios, y experimentales que se explican en el cuadro a continuación.

## FASE DE INVESTIGACION

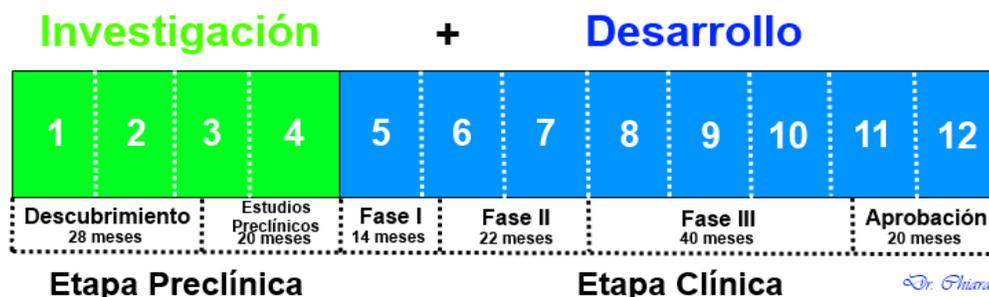
En esta fase se identifica el compuesto madre que muchas veces ya es empleado empíricamente por la población, utilizándose métodos cualitativos y cuantitativos altamente tecnificados in vitro o in vivo hasta la validación de dicho compuesto.

### **Etapas de identificación de la diana terapéutica.**

Una diana terapéutica es una sustancia química que asociada a células o genes, se cree pueda ejercer una actividad terapéutica. En esta etapa se procede a la identificación de esta sustancia y a la comprensión de cómo funcionan e influyen en una enfermedad específica. Muchas de estas dianas se encuentran y son producidas por ciertas plantas, que empíricamente son usadas según la tradición oral transmitida de generación en generación.

Los estudios realizados en esta etapa pueden ser de dos tipos: Descriptivos, cualitativos de relevamiento de información de tradición oral con técnicas participativas y con grupos de enfoque comunitarios (Delphi) o a través de tamizajes robóticos y automatizados que pueden evaluar varias decenas de miles de compuestos nuevos por semana, logrando moléculas activas a través de técnicas como la síntesis química combinatoria de alta velocidad, análisis genómico y otros.

## Proceso I+D de un nuevo medicamento



Dr. Chiara

<sup>1</sup> Jefe del Departamento de Investigación Médica de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Oruro

### **Validación de la diana terapéutica.**

Para definir una diana terapéutica con mayor exactitud, se establece la relación entre la diana seleccionada y la enfermedad de interés, generalmente son estudios correlacionales de dosis respuesta en animales, así mismo se evalúa el impacto cuantitativo que tiene sobre el proceso patológico la activación o desactivación de la diana en concreto. También se procede con la refinación de compuestos que tienen un efecto sobre la diana seleccionada.

### **Identificación del compuesto madre.**

Un compuesto madre tiene el potencial para tratar la enfermedad, pero que aún no ha sido identificado específicamente, sino que está dentro de un conjunto de compuestos con posibilidad terapéutica del mismo origen. Puede ser una estructura química, un compuesto natural, un péptido o un anticuerpo que se une a la diana y tiene un efecto activador o inhibidor sobre ella. En esta etapa los estudios son bioquímicos y altamente tecnificados que culminan con la obtención de moléculas relacionadas (entre 250 a 10.000), que son candidatos sobre los que se trabajara en las siguientes fases.

### **Validación del compuesto específico**

En esta etapa se comparan varios compuestos madre para la selección del compuesto o compuestos con mayor potencial para convertirse en un medicamento seguro y efectivo, estos estudios tipo ensayo son realizados in vitro o en animales genéticamente idénticos, pudiendo comparar reacciones sinérgicas, antagónicas, farmacocinética, farmacodinamia e inocuidad de los compuestos madre.

### **FASE DE DESARROLLO PRECLINICO**

Los estudios pre-clínicos se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físico-químicas y el comportamiento del compuesto in vivo e in vitro. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que una droga puede afectarlas en forma diferente. Estos estudios duran un promedio de 3,5 años para un compuesto exitoso, pero sólo 1 de 1.000 compuestos avanza a la siguiente etapa de estudios clínicos. Si estos complejos estudios preliminares son prometedores, el propietario solicita la patente del compuesto. En este momento se decide si se solicita un permiso al FDA (en EEUU) o EMEA (Europa) para desarrollar la droga y comenzar con los

estudios en seres humanos, solicitando el correspondiente IND.

En esta fase se desarrollan estudios que confirman la seguridad e inocuidad de la administración del medicamento y la evaluación de la actividad biológica. Estos estudios pre-clínicos evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluyen estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas así mismo se realizan estudios de toxicidad aguda y crónica y sobre el efecto en la reproducción y su progenie, aproximadamente sólo 1 de 1.000 compuestos avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres humanos.

### **Ensayos farmacológicos in vivo e in vitro.**

Son estudios experimentales tipo ensayo con grupos objetivo y control en animales o en células y tejidos humanos o de animales (in vitro) para conocer la calidad, inocuidad, concentración mínima inhibitoria, toxicidad y efectos adversos del compuesto madre. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que una droga puede afectarlas en forma diferente.

### **Formulación del medicamento para pruebas clínicas.**

Constituye una etapa laboratorial estandarizada de salida del compuesto final para administración en humanos, incluye la presentación final, composición (única o compuesta), vía de administración, concentración y dosificación prevista.

### **Solicitud de permiso para ensayos clínicos en humanos.**

Se realiza ante organismos nacionales e internacionales que regulan la iniciación de estudios en humanos. EMEA en Europa, FDA en Estados Unidos, son quienes autorizan el uso del medicamento para pruebas clínicas. La documentación entregada hasta esta instancia incluyen todos los estudios desde la identificación del compuesto madre hasta las pruebas de inocuidad en animales, pasando por todos los estudios que validan el compuesto madre.

La Administradora de Medicinas y Alimentos - (Food and Drug Administration - FDA) es la agencia encargada de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos en Estados Unidos y es la más antigua de las tres. No desarrolla drogas sino que revisa los resultados de los ensayos realizados por los científicos y determina si la droga es suficientemente segura para ser vendida al público, las indicaciones de uso, el

contenido del folleto instructivo, dosis, efectos secundarios, advertencias y contraindicaciones.

La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) con sede en Londres, empezó a funcionar en 1995, es la agencia de la Comunidad Europea encargada de autorizar productos medicinales para uso humano y veterinario, ofrece dos vías para aprobar el uso de productos medicinales: El procedimiento centralizado en que las solicitudes de registro de productos nuevos son dirigidas directamente a la EMA y el procedimiento descentralizado, en que las solicitudes son presentadas a los estados miembros seleccionados por el postulante y el procedimiento opera con un reconocimiento mutuo de autorización de las autoridades nacionales, sin tener que repetir todo el proceso de evaluación.

## FASE DE DESARROLLO CLINICO

Estos estudios tienen que ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice o GCP en inglés, son estudios en humanos, autorizados y monitoreados por un comité científico nacional o internacional respetando los principios de la Declaración de Helsinki de la Asamblea del Congreso Médico Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964, y reactualizada periódicamente con el objetivo básico de proteger a los pacientes. Estos principios reconocidos y exigidos por el Congreso Internacional de Armonización (ICH) que permite que estudios realizados en Europa sean válidos para el registro de productos en EEUU o Japón.

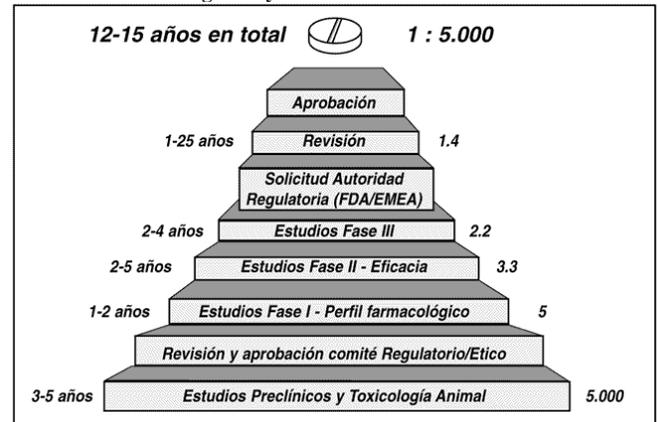
En general, los estudios clínicos son randomizados (pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de tratamiento o al de control), eliminando la posibilidad de sesgo. El diseño doble ciego (donde ni el investigador ni el paciente saben en qué grupo están) permite obviar la subjetividad en la evaluación de la respuesta. Estos análisis se realizan a través de comités multiprofesionales independientes; constituidos por expertos en el tema, con poder de detener el estudio si la evidencia demuestra diferencias sustanciales entre los tratamientos, en cuyo caso, resultaría una falta ética continuarlo.

Otra polémica que ha surgido con los ensayos clínicos, es la participación de mujeres y niños. Generalmente, los niños no están incluidos en los estudios hasta que la droga ha sido evaluada por completo en los adultos (a menos que la droga sea destinada a enfermedades pediátricas). A partir de 1993 la FDA estimula a los patrocinadores a incluir mujeres en sus estudios, pero evitando el embarazo mientras participan. Además,

ahora se exige la participación de minorías étnicas para semejar la población real.

Estos estudios comprenden a su vez tres fases diferenciadas por la participación de los individuos como voluntarios sanos y enfermos y población en general.

Proceso de Investigación y Desarrollo de un nuevo medicamento.



## IND (International New Drug).

Es la regulación internacional administrativa y documental que requiere el estudio de un nuevo medicamento en humanos, contiene los resultados preclínicos in vivo e invitro, la estructura química del fármaco, farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, efectos secundarios y el proceso estandarizado de producción del compuesto. Así mismo se incluye documentación detallada (protocolos) de los siguientes ensayos a realizarse, tomando en cuenta el número de participantes en cada etapa, los centros de experimentación, criterios de selección de pacientes, medidas de seguridad, confidencialidad, con la más alta validez interna posible en cada etapa.

## FASE I

Esta fase es denominada farmacología clínica, los estudios clínicos de esta fase son randomizados (pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de tratamiento o al de control), eliminando la posibilidad de sesgo. El diseño doble ciego (donde ni el investigador ni el paciente saben en qué grupo están) permite obviar la subjetividad en la evaluación de la respuesta. Frecuentemente existe el análisis interino y periódico de datos, que permite decidir anticipadamente si hay reales beneficios o, más importante, efectos deletéreos de la droga en estudio. Sólo 1 de cada 3 compuestos pasa a la siguiente etapa

### Fase Ia.

Corresponde a la primera administración de la droga en el ser humano. Las pruebas son realizadas en

voluntarios sanos, a través de estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis únicas progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo, es realizado en 20 a 50 pacientes voluntarios sanos, en quienes se estudia la seguridad, inocuidad, y vías de administración del nuevo medicamento. Suelen realizarse simultáneamente el estudio de varios compuestos madre con similar acción terapéutica.

#### **Fase Ib.**

Realizado en 20 a 100 pacientes voluntarios sanos en quienes se estudia la concentración mínima efectiva y máxima pre-toxica en humanos, así mismo se estudian los efectos adversos, tolerancia e interacciones medicamentosas y se empieza a formar un perfil de reacciones adversas comunes, por lo general son realizados en hospitales o unidades de investigación especializadas y tienen una duración de 1-2 años.

#### **FASE II**

Éstos son los primeros estudios que se llevan a cabo en poblaciones homogéneas y restringidas de pacientes que padecen la enfermedad. Se requiere 100 a 500 sujetos, que son monitorizados, muy estrechamente, a través de varios parámetros de seguridad.

#### **Fase IIa.**

Se realiza en por lo menos 500 pacientes (voluntarios enfermos) en quienes se estudia la eficacia del medicamento y la relación de dosis respuesta. Son estudios terapéuticos exploratorios.

#### **Fase IIb.**

Estudios en 100 a 300 voluntarios enfermos el objetivo de esta etapa es establecer la eficacia, a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva y la dosis máxima tolerada y determinar los efectos adversos, la vía de administración más segura y efectiva, así como la interacción con otros fármacos, los sinergismos o antagonismos, en vivo, de los fármacos según el tipo de patología, es imprescindible el estudio conjunto con antiinflamatorios, antihistamínicos.

#### **FASE III**

#### **Fase IIIa.**

Son ensayos comparativos en más de 1000 pacientes en quienes se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en condiciones de uso habituales y con respecto las alternativas terapéuticas

disponibles en el mercado. Suele durar entre uno a tres años.

#### **Fase IIIb.**

Son estudios de pre comercialización del medicamento en población general, se incluyen estudios de aceptación, presentación, posicionamiento, precio, plaza, competidores y sustitutos existentes en el mercado.

#### **FASE IV**

#### **NDA (New Drug Application)**

Es una etapa administrativa y documental de aprobación de la comercialización del nuevo medicamento, dada por organismos internacionales como FDA de Estados Unidos. Esta solicitud de comercialización NDA (New Drug Application) suele contener la documentación de cada una de las etapas de investigación y desarrollo del medicamento, en los que los principios éticos priman a la hora de su evaluación, tales como el principio de beneficencia y de no maleficencia. Puede llegar a tener más de 100.000 páginas.

Post comercialización.

Son ensayos clínicos de fase IV aquellos realizados luego de la comercialización del nuevo medicamento, para estudiar las condiciones de uso distintas de las autorizadas, así como nuevas indicaciones, su efectividad, y estudios de fármaco-vigilancia, fármaco-economía entre otros.

#### **COSTO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.**

En promedio, el proceso de estudiar y ensayar una nueva droga dura 12-15 años y significa una inversión cercana a los US\$ 600 millones antes que ésta sea aprobada para su comercialización<sup>1</sup>. ¡Y sólo una de 5.000 drogas que entren a la etapa de ensayos pre-clínicos será aprobada para uso terapéutico!<sup>2</sup>. La mayoría de las moléculas (90%) son desarrolladas por las grandes casas farmacéuticas internacionales y no por las universidades u otros organismos.

#### **AGENCIAS EVALUADORAS DE DROGAS NUEVAS**

Las tres agencias más relevantes que aprueban el uso de drogas para uso humano son: la FDA de EEUU, la EMEA de la Comunidad Económica Europea y el Ministerio de Salud en Japón.

La Administradora de Medicinas y Alimentos - (Food and Drug Administration - FDA), es la agencia encargada de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos en Estados Unidos y es la más antigua de las tres agencias. No desarrolla drogas sino que revisa los resultados de los ensayos realizados por los científicos y determina si la droga es suficientemente segura para ser vendida al público, las indicaciones de uso, el contenido del folleto instructivo, dosis, efectos secundarios, advertencias y contraindicaciones.

La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA), con sede en Londres, empezó a funcionar en 1995, es la agencia de la Comunidad Europea encargada de autorizar productos medicinales para uso humano y veterinario, depende de la cooperación entre las diferentes autoridades nacionales de los estados miembros, actuando como interface entre éstos.

Este sistema europeo ofrece dos vías para aprobar el uso de productos medicinales: El procedimiento centralizado en que las solicitudes de registro de productos nuevos son dirigidas directamente a la EMA, la que genera una sola autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea dentro de un plazo máximo de 210 días. Este procedimiento es obligatorio para los productos derivados de la biotecnología. La otra alternativa es el procedimiento descentralizado, en que las solicitudes son presentadas a los estados miembros seleccionados por el postulante y el procedimiento opera con un reconocimiento mutuo de autorización de las autoridades nacionales, sin tener que repetir todo el proceso de evaluación.

### **¿Qué trae el futuro en relación con la investigación y desarrollo de nuevas entidades moleculares?**

El proceso de investigación y desarrollo sin duda continuará. Básicamente, hoy en día existen tratamientos para la mayoría de las enfermedades agudas. El desafío es mejorar la calidad de vida de las condiciones crónicas, tales como SIDA, cáncer, diabetes, artritis reumatoide o enfermedades cardiovasculares, con terapias específicas que afecten sólo a los órganos blancos y con la menor cantidad de efectos adversos posible. También una meta importante será desarrollar productos de fácil administración y tolerancia para mejorar adherencia.

Con el proyecto internacional de desciframiento del genoma humano, es probable que se desarrollen opciones terapéuticas que involucren el manejo individualizado de genes (terapia génica) de acuerdo a la alteración específica. También se habla de

trasplantes de tejidos y células para regenerar aquéllos dañados y que podrían, incluso, extender la duración de la vida.

La sociedad tendrá que pronunciarse y trabajar activamente sobre los aspectos éticos y legales de todos estos avances que, si bien son impresionantes, mantienen vigente el gran desafío actual, que es el de garantizar el acceso a medicamentos esenciales a una gran mayoría de la población mundial que aún no lo tiene.

Los costos de las etapas preclínica y clínica hacen inviable el estudio de un nuevo medicamento por agencias o instituciones no relacionadas a la posterior comercialización y lucro de estos medicamentos descubiertos, así pues es menester de la sociedad científica, tecnológica y de la población organizada bajo sus propios gobiernos el de garantizar el acceso a la salud, en términos de equidad e igualdad, pues la vida es un derecho universal de la humanidad. Las universidades están llamadas a afrontar este reto de poner al alcance más y mejores medicamentos, contrarrestando así la mercantilización de la salud y el repudiable e indolente accionar de grandes transnacionales que lucran con la salud de la población y responder así a su responsabilidad social intrínseca.

### **REFERENCIAS**

1. Brown T, Srikanthan S. Building commercial success into R & D. *Scrip Magazine* 1998; 70: 43-5.
2. Dimasi JA. Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1995; 58: 1-14.
3. Farley D. Benefit vs Risk: How FDA Approves New Drugs. *FDA Consumer* 1988; Jan.
4. Center of Drug Evaluation & Research (CDER), 1999 Report to the Nation, US Dept. Of Health & Human Services, FDA, 1 Marzo, 2000
5. Work Programme 1999-2000, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Luxembourg, EMA Feb 1999.
6. Requisitos específicos para productos nuevos según letra de Artículo 30 del Decreto Sanitario 1876 de 1995, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile.
7. Banerjee P, Rosfsky M. Drug discovery: the quest for innovation and productivity. *Scrip Magazine* 1997; 62: 35-8.
8. Mix H, Marovac J. Buenas Prácticas Clínicas (GCP). *Rev Méd Chile* 1998; 126: 987-92.
9. Fliieger K. Testing Drugs in People. *FDA Consumer Special Report on New Drug Development in the United States*, 1995 Jan.

10. Boston Consulting Group Inc. 1996. 24 Octobre, 1998.
11. Davis J. A Good Year for New Launches. Scrip Magazine 1998; 64: 60-1.