

Proceso I+D de un nuevo medicamento

Investigación + Desarrollo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Descubrimiento 28 meses		Estudios Preclínicos 20 meses		Fase I 14 meses	Fase II 22 meses		Fase III 40 meses			Aprobación 20 meses	
Etapa Preclínica				Etapa Clínica							

Dr. Chiara

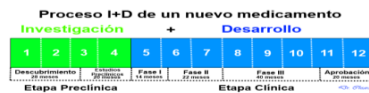


PROCESO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

MSc. Dr. Richard H. Chiara Miranda



Contenido de la presentación



2

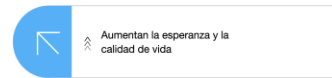
- Introducción
 - ▣ El valor del medicamento
- Proceso de I+D de un nuevo medicamento
 - ▣ Fase 0
 - ▣ Fase I
 - ▣ Fase II
 - ▣ Fase III
 - ▣ Fase IV
- Experiencia local de investigación del medicamento



Los medicamentos mejoran la esperanza de vida



Cada **4 segundos**, la esperanza de vida aumenta en 1 segundo



Aumentan la esperanza y la calidad de vida



LOS RETOS DE LA INVESTIGACIÓN	
1.172 millones de €	13 años de investigación
1% de éxito	7 millones de horas

La investigación y desarrollo de un nuevo medicamento requiere de una inversión de **1.172 millones** de euros



Infografía: Cuánto cuesta desarrollar un medicamento



Infografía: Cómo se investiga un medicamento

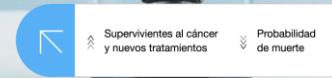
EL VALOR DE LA INNOVACIÓN

La investigación del medicamento genera valor social

La probabilidad de muerte se reduce cuanto más recientes son los medicamentos.



La esperanza de vida de un paciente diagnosticado de cáncer aumentó un 10,4% entre 1975 y 1995 debido a los nuevos medicamentos lanzados en ese periodo



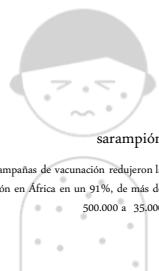
Supervivientes al cáncer y nuevos tratamientos

Probabilidad de muerte



DE LA CURACIÓN A LA ERRADICACIÓN DE ENFERMEDADES

Los medicamentos curan enfermedades graves que eran mortales hasta hace poco



sarampión

Entre 2000 y 2006, las campañas de vacunación redujeron la mortalidad por sarampión en África en un 91%, de más de 500.000 a 35.000



malaria

Cada año, las medicinas y las vacunas contra la malaria previenen tres millones de muertes

RENTABILIDAD Y VALOR

Los medicamentos generan ahorro a los sistemas de salud...

29%
del PIB

El aumento de la esperanza de vida en España entre 1970 y 2003 ha generado un incremento del 29% del PIB per cápita.

...y producen valor en la sociedad porque aumentan la calidad de vida

+Ahorro

LA LOCOMOTORA DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación, desarrollo y elaboración de medicamentos aportan riqueza a la sociedad

La industria farmacéutica es la locomotora de la investigación en el mundo, ya que representa alrededor del 20% de toda la I+D.

I+D

GENERACIÓN DE EMPLEO

Caso España:
La industria farmacéutica genera empleo estable y cualificado

Empleo Inducido ≈ 65.000

Empleo Indirecto ≈ 95.000

Empleo Directo ≈ 40.000

50% titulados
Más del 90% fijos
50% femeninos
Más de 4.500 en I+D

TOTAL EMPLEO
200.000



INVESTIGACIÓN, EXPORTACIÓN Y PRODUCTIVIDAD

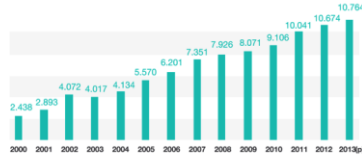
Exportaciones

Es el 4º sector con mayor volumen de exportaciones: más de 10.000 M €/año. En el año 2000 la industria farmacéutica era el 17º sector más exportador de España y en 2011 el cuarto. Las exportaciones por empleado han aumentado en los últimos años y hoy son 2,7 veces superiores a la media de la industria.

7

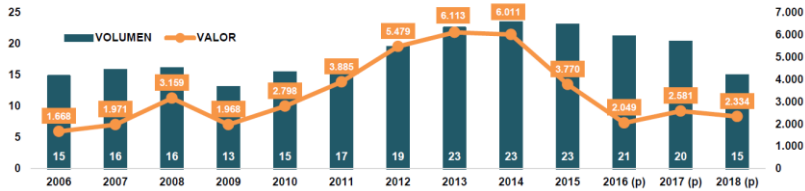
Exportaciones totales en 2012: 10.700 millones de €

4º



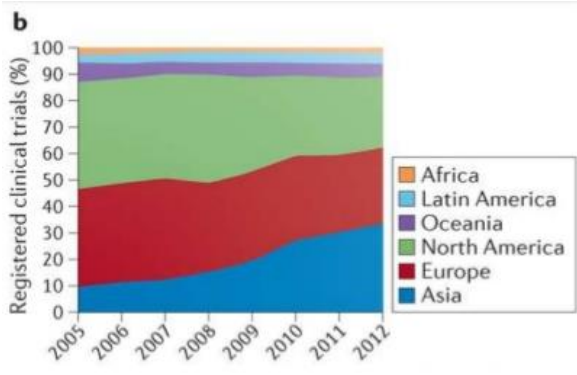
BOLIVIA: EXPORTACIONES DE GAS NATURAL

BOLIVIA: EXPORTACIONES DE GAS NATURAL (2006-2017 y avance al mes de septiembre del 2018) (En millones de toneladas y millones de dólares americanos)



Cantidad de estudios en el mundo

8

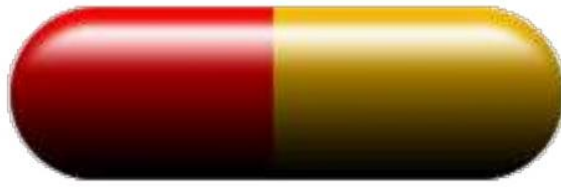


The total number of trials is **205,455**, and includes **Africa (3,983)**, **Latin America (8,117)**, **Oceania (10,418)**, **North America (75,128)**, **Europe (66,396)** and **Asia (41,413)**.



9

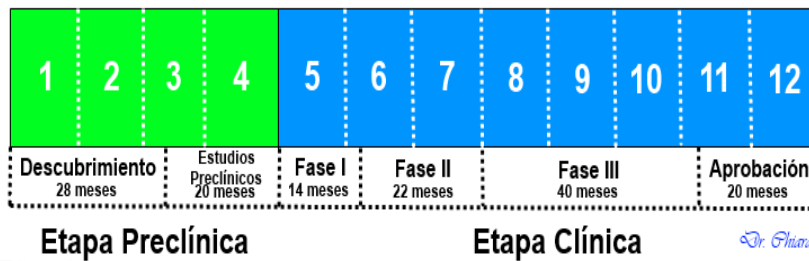
¿Cómo se desarrollan los medicamentos?



10

Proceso I+D de un nuevo medicamento

Investigación + Desarrollo



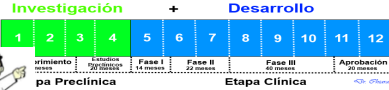
Dr. Flores





Fase de investigación

Proceso I+D de un nuevo medicamento



11

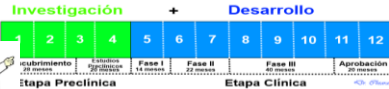
¿CÓMO SE DESCUBRE UN CANDIDATO A FÁRMACO?

Un **candidato** a fármaco se puede descubrir de diferentes maneras:



Fase de investigación

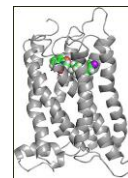
Proceso I+D de un nuevo medicamento



12

□ 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, etc.





Fase de investigación



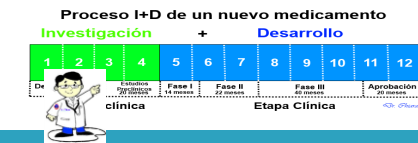
13

□ Validación del compuesto específico

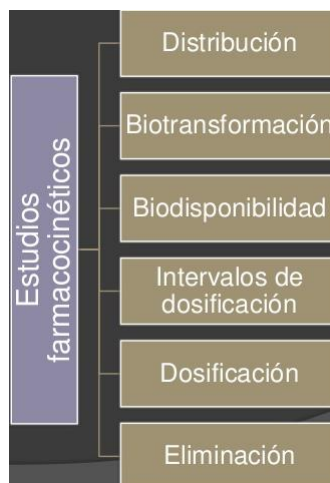
- En esta etapa se comparan varios compuestos madre para la selección del compuesto o compuestos con mayor potencial para convertirse en un medicamento seguro y efectivo, estos **estudios tipo ensayo son realizados in vitro o en animales** genéticamente idénticos



Fase preclínica



14





Fase preclínica



15

Farmacocinética:

- **Se estudian las propiedades farmacocinéticas de la droga**
 - **Absorción:** sitio de absorción, biodisponibilidad, interacciones en la fase farmacéutica
 - **Distribución:** autorradiografía corporal total, unión a proteínas, fijación a tejidos, pasaje al SNC, etc,
 - **Metabolismo:** vías metabólicas, capacidad de inducción
 - **Excreción:** renal, biliar, pulmonar, etc
- Posible interacción con otros medicamentos
- Se ensayan diferentes dosis y vías de administración



Fase preclínica



16

Toxicología:

Nos informan sobre la toxicidad potencial y los posibles EA

Se utilizan según el estudio: dosis únicas o múltiples

Diferentes vías de administración (todas las que se proponen para el hombre)

Diferentes especies: roedoras y no roedoras de ambos sexos

Incluyen:

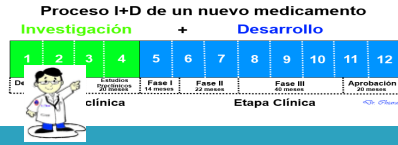
- **Estudios de toxicidad:** aguda, subaguda y crónica
- **Estudios de toxicidad especial:** reproducción, mutagénesis y carcinogénesis
- **Estudios de tolerancia local** (según la droga y vía)

Permiten establecer el **Índice Terapéutico (IT)** y el **Índice de Seguridad (IS)**



Fase preclínica

17



INDICE TERAPÉUTICO - INDICE DE SEGURIDAD

Establecen una **relación entre la toxicidad y la eficacia de la droga**

Permiten inferir el grado de riesgo o seguridad de una droga

Nos dan una idea de la **relación riesgo / beneficio**

$$IT = DL_{50} / DE_{50} \quad [\text{Ideal} > 10]$$

Como puede existir superposición entre las dosis efectivas mas altas y las letales mas bajas surge el IS

$$IS = DL_1 / DE_{99} \quad [\text{Ideal} > 2]$$

VALORES DE IS:

- < 1 : indica superposición entre las dosis letales y las terapéuticas (solo aceptable para drogas antineoplásicas y SIDA)
- $>>> 1$: tanto mas segura es la droga



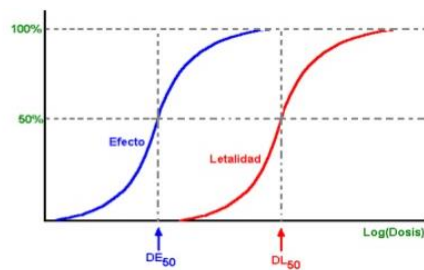
Fase preclínica

18



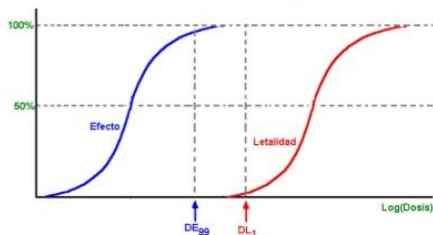
Índice Terapéutico (IT):

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$



Índice de Seguridad (IS):

$$IS = \frac{DL_1}{DE_{99}}$$





Fase preclínica



19

- **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.



Fase preclínica



20

- **Solicitud de permiso para ensayos clínicos en humanos.**
 - ▣ Se realiza ante organismos nacionales e internacionales que regulan la iniciación de estudios en humanos. **EMA 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.
 - La Administradora de Medicinas y Alimentos - (Food and Drug Administration - FDA)
 - La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA)





Fase clínica



21

□ 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



Fase preclínica



22

LOS PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS HAN SIDO ESTABLECIDOS

18ª Asamblea Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial. Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial. Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial. Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

52ª Asamblea General. Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

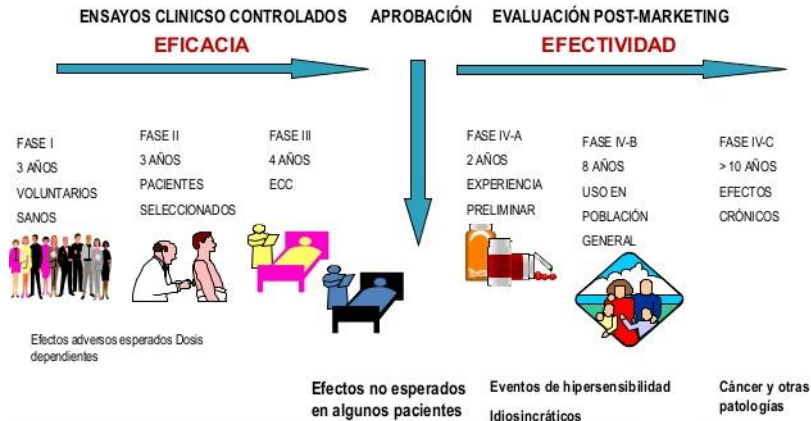
Para asegurar su cumplimiento

TODOS LOS ENSAYOS CLÍNICOS DEBEN SER EVALUADOS Y APROBADOS POR UN COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE



23

ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO



FASE I



24

□ 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**, 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 I



25

□ 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



26

□ 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 II



27

□ 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



28

□ Fase IIIa.

- Son ensayos comparativos en más de 1000 pacientes en quienes se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento experimental comparativo en condiciones de uso habituales y con respecto las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado. Suele durar entre uno a tres años.





FASE III



29

□ 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.



Analisis comparativo estudios Fase I y Fase II

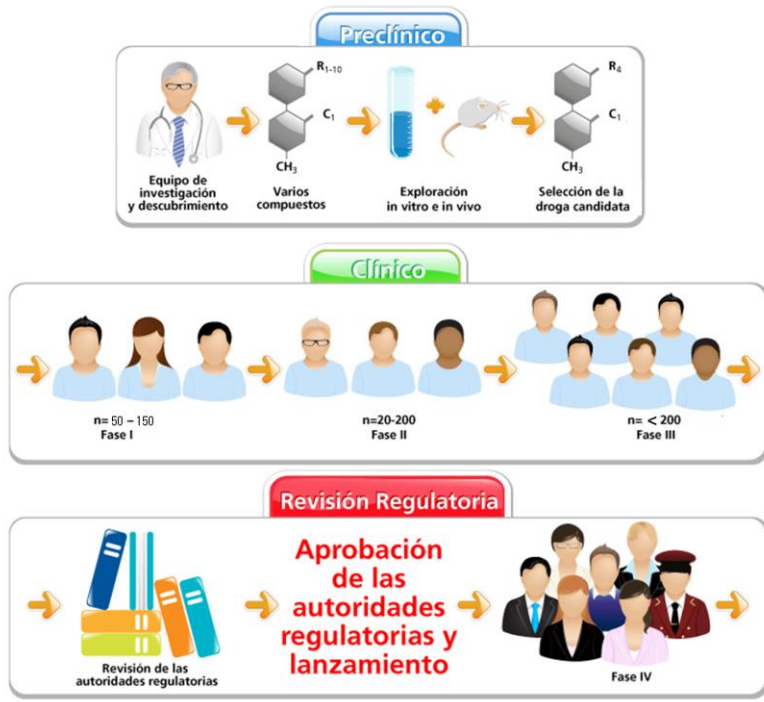
30

	Fase II	Fase III
Objetivo	Búsqueda de Dosis	Eficacia Clínica / Seguridad
Población	100-300	100-1.000
Criterios Inc./ Exc.	Estrictos	Más laxos
Seguimiento	Corto	Largo
Diseño	Paralelo / Cruzado	Paralelo
Aelatorización	Si	Si
Controles	Si/No	Si
Enmascaramiento	Si/No	Si
Eficacia	Acción Farmacológica	Efecto terapéutico
Seguridad	Tolerabilidad / AEs	AEs

I Curso de Buena Práctica en Investigación Clínica. Huelva, Ana Gallego.



31



Características generales de los procesos de investigación del medicamento.

32





FASE IV



33

□ 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.



FASE IV



34

□ 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.





PROCESO DE INVESTIGACIÓN CDS

Msc. Dr. Richard Henry Chiara Miranda
JEFE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN MEDICA FCS - UTO

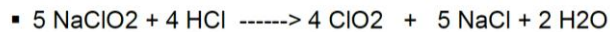
Proceso de investigación CDS en la UTO



36

Producción de ClO₂

- Para generar ClO₂, el método principal consiste en acidificar el clorito



- clorito ácido (en exceso) dióxido de cloro cloruro de sodio

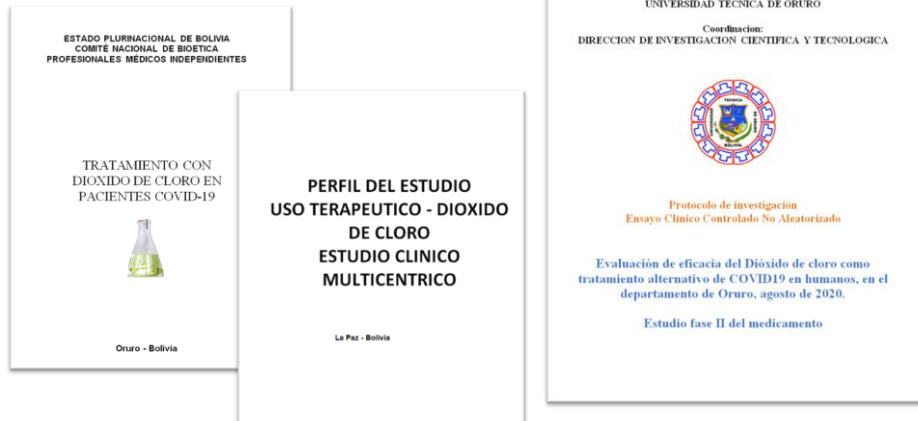


Proceso de investigación CDS en la UTO



37

- Elaboración del protocolo de investigación de eficacia del CDS.

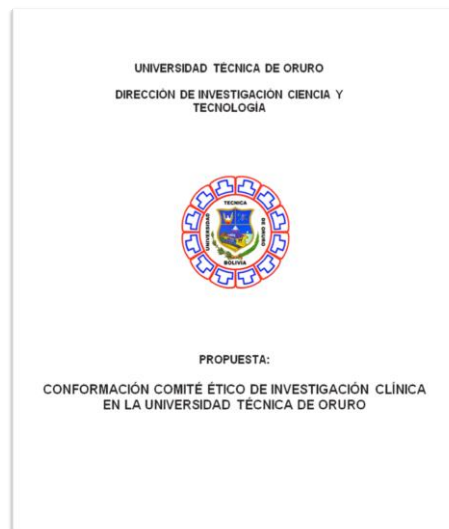


Gestión de aprobación del protocolo por un Comité Ético de Investigación Clínica



38

- Abril 2020, no hay Comité Ético en Oruro.
- Mayo de 2020, envió de propuesta de conformación del Comité al GADOR
- Agosto de 2020, propuesta de crear comité en la UTO



Gestión de aprobación del CDS como PEI (Producto en Etapa de Investigación) ante AGEMED



39



Reunión con AGEMED
La Paz, agosto 2020



Conformación del equipo de investigación



40

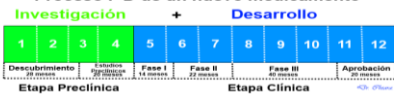


Gobierno Autónomo
Municipal de Oruro





Proceso I+D de un nuevo medicamento



41

Gracias por su
atención

