



FASES DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

Dr. CARLOS BUSTAMANTE ROJAS
Químico y Médico Farmacoepidemiólogo M.Sc.
Profesor Titular de Farmacología Clínica
Universidad de La Sabana

La “explosión terapéutica” ocurrida luego de la II guerra mundial, sirvió para encontrar remedio a muchas enfermedades hasta entonces sin tratamiento, pero también originó serios problemas sobre todo relacionados con la *eficacia* y la *seguridad* de los medicamentos, pues se permitió la comercialización de algunos fármacos completamente inútiles por su falta de eficacia, o de otros que aún siendo eficaces fueron causantes de verdaderas tragedias con carácter de epidemia, las que sirvieron para despertar la preocupación entre las autoridades por la evaluación de los medicamentos y contribuyeron al desarrollo de métodos adecuados para el estudio de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, farmacológica o no; desde entonces, cada vez que aparece una nueva especie química con posibilidades de ser utilizada como fármaco, el *innovador* (que generalmente es una compañía farmacéutica de Investigación y Desarrollo I+D) debe someterla a una serie de pruebas exigidas por las autoridades sanitarias, para demostrar no solo su *eficacia* sino también su *seguridad*.

Por lo general, los países del hemisferio occidental se guían por las normativas de la *Food and Drug Administration (FDA)* de los Estados Unidos, para hacer la evaluación de nuevos fármacos; en Colombia, la ley dispone que es la Comisión Revisora de medicamentos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) el ente responsable de hacer la evaluación farmacológica de cualquier nuevo producto.

Hoy en día se considera que para que un nuevo fármaco culmine todo el proceso desde su descubrimiento hasta su utilización clínica, se deben investigar entre 5000 y 10000 compuestos diferentes; que el proceso puede durar entre 8 y 12 años y que el interesado debe invertir entre 500 y 1000 millones de dólares. Estos datos son solo un indicativo de la magnitud de cada proyecto y pueden variar según las características de cada nuevo fármaco; por ejemplo en años recientes, la urgencia de encontrar fármacos útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) hizo que la FDA adoptara modificaciones especiales en su reglamentación que permitieron el rápido desarrollo e introducción a la clínica de nuevos antiretrovirales luego de solo unos pocos años de desarrollo e investigación.

HISTORIA NATURAL DEL DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO

Las siguientes son las *fases de desarrollo* que normalmente se exigen en la investigación de un nuevo fármaco:

1. OBTENCION

Los siguientes son los métodos más utilizados para obtener nuevas moléculas con uso potencial como medicamentos:

- Extracción y purificación de un principio activo presente en un producto natural*
- Modificación química de una molécula ya conocida*
- Síntesis química de una nueva molécula*
- Diseño racional de fármacos basados en la relación estructura-actividad*
- Utilización de la Biotecnología*

2. ESTUDIOS DE LA FASE PRECLINICA (fase 0)

2.1. Fase Química: caracterización fisicoquímica y desarrollo farmacéutico

Lo primero que se debe conocer de una nueva molécula es todo el conjunto de propiedades fisicoquímicas que permitan identificarla y caracterizarla de la mejor manera posible: estado físico, estructura química, peso molecular, solubilidad en agua y en lípidos, punto de fusión y de ebullición, densidad, pK_a , espectros infrarrojo y ultravioleta, espectrometría de masas y RMN, termolabilidad, fotosensibilidad y estabilidad en disolución o en presencia de humedad, etc; éste trabajo es desarrollado por químicos, mientras que simultáneamente los farmacéuticos inician el proceso de desarrollo de formas farmacéuticas adecuadas para el posible uso del nuevo compuesto como un medicamento en el hombre.

2.2. Fase Biológica:

Antes de iniciarse las pruebas clínicas en seres humanos, se debe tener al menos una aproximación acerca del perfil farmacocinético y farmacodinámico del producto en dos especies animales diferentes, incluyendo su potencial toxicológico a corto y largo plazo; éstas pruebas se realizan en animales íntegros, en órganos aislados de animales, en cultivos celulares o a escala molecular, dependiendo de cual sea el objetivo farmacológico.

La evaluación toxicológica incluye la realización de las siguientes pruebas: toxicidad aguda (efectos de dosis únicas), toxicidad subaguda y crónica (efectos de dosis múltiples durante tiempos prolongados, dato muy importante sobretodo si el fármaco va a ser utilizado de manera crónica en el ser humano), efectos sobre el comportamiento reproductivo (conducta de apareamiento, reproducción, preñez, parto, descendencia, teratogénesis y defectos congénitos), potencial carcinogénico, mutagénico y otras pruebas de toxicología de investigación como son la *dosis sin efecto* (dosis máxima a la cual el efecto tóxico específico no se observa), la *dosis letal mínima* (dosis más pequeña que produce la muerte de cualquier animal) y la *dosis letal media* o DL_{50} (dosis que ocasiona la muerte en el 50% de los animales). Todas las anteriores pruebas preclínicas tienen una serie de limitaciones, entre las cuales se destacan:

- Se necesita un número muy grande de animales para obtener resultados válidos, por eso cada día se utilizan mas las pruebas de cultivo de células y tejidos, pero éstas también tienen un valor muy limitado.
- Los datos de toxicidad obtenidos en animales, no siempre son extrapolables al ser humano y en ocasiones se encuentran resultados bien diferentes de toxicidad entre el humano y distintas especies animales.
- Por razones estadísticas, es poco probable que se detecten efectos adversos poco frecuentes.

Con toda esta información y siempre y cuando el producto investigado haya demostrado una aceptable eficacia y seguridad, el interesado solicita autorización ante la FDA

para iniciar los estudios en seres humanos (fase clínica); si la FDA aprueba la solicitud, el fármaco es declarado como **NFI** (*Nuevo Fármaco en Investigación*, en Inglés: **IND** = *Investigational New Drug*) y se inicia la fase de investigación clínica. Además, se le asigna un *nombre genérico* (o DCI, Denominación Común Internacional con que será reconocido en adelante y empieza a correr el tiempo de la Patente.

3. ESTUDIOS CLINICOS (o ENSAYOS CLINICOS)

El término “Ensayo clínico” (sin el adjetivo “controlado”) es muy amplio y se refiere a los procesos de evaluación de un nuevo medicamento en el ser humano.

En general, el término *ensayo clínico* es aplicable a todas las fases (I a IV) del desarrollo de un nuevo medicamento, ya que contempla la evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración o aplicación al ser humano con alguno de estos fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o farmacocinéticos,
- b) Establecer su *eficacia* para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada,
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su *seguridad*.

En Colombia, el Ministerio de Salud mediante la Resolución No 08430 del 4 de octubre de 1993 reglamenta las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y en sus artículos 53 a 59 (de la investigación farmacológica) hace referencia a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

3.1. Estudios de Fase I

Son las primeras pruebas de investigación en seres humanos; como su principal objetivo es conocer acerca de *características propias del producto investigado* y el de establecer los rangos de dosis aceptables (por ahora no interesa establecer su eficacia), se deben llevar a cabo en *voluntarios sanos* y no en sujetos enfermos que podrían confundir la interpretación de las pruebas; solamente cuando se conoce por la fase preclínica que el fármaco en estudio tiene una toxicidad muy elevada, como por ejemplo en el caso de los agentes antineoplásicos, antiretrovirales o inmunosupresores, se acepta que estas pruebas se realicen con pacientes voluntarios.

En ésta fase se administran diferentes esquemas de dosificación, como por ejemplo esquemas de dosis únicas crecientes, con lo cual se puede establecer los rangos de dosis aceptables, es decir aquellas que pueden ser administradas sin producir efectos adversos (tolerabilidad); también se hacen estudios de dosis múltiples, con el fin de determinar esquemas de administración adecuados para ser utilizados en las fases II y III.

Los estudios para conocer acerca de *características propias del producto investigado*, incluyen pruebas de *biodisponibilidad* y pruebas de *farmacocinética clínica*, en donde se establece como es su *absorción* por diferentes vías de administración, su *distribución* a los distintos fluidos, compartimentos y tejidos del organismo, su *metabolismo o biotransformación* y los mecanismos por los cuales es *excretado* del organismo; ésta fase sirve además para confirmar si el fármaco estudiado tiene o no un comportamiento farmacocinético similar en el humano que en los animales de experimentación.

En éstos estudios participan un reducido número de voluntarios (entre 20 y 50), ya que se utilizan diseños experimentales en donde cada individuo sirve como su

propio control; los más utilizados son los diseños de *estudios cruzados*, bloques completamente aleatorizados y cuadrado latino. Estas pruebas no son enmascaradas, es decir que tanto los investigadores como los sujetos participantes en el estudio conocen cual es el producto y la dosis que se está recibiendo.

3.2. Estudios de Fase II

Su objetivo principal es el de tener una primera aproximación de la *eficacia* terapéutica del fármaco y conocer mas acerca del rango de dosis útiles, tolerabilidad y seguridad del producto; por lo tanto, en ésta fase de la investigación participan *pacientes voluntarios* que padecen la enfermedad sobre la cual se espera que actúe el fármaco estudiado.

Con el fin de no modificar de una manera importante el comportamiento farmacocinético que ya ha sido establecido en la fase I, se prefiere seleccionar pacientes que preferiblemente no tengan otros procesos patológicos asociados, que no estén recibiendo ningún otro tipo de medicamento y que no presenten, en lo posible, ningún grado de daño hepático o renal.

Generalmente, el tamaño del grupo estudiado es entre 50 y 500 pacientes voluntarios; con el fin de evitar sesgos en la medición del resultado final, se debe tener un grupo control al cual se le administra placebo (cuando sea éticamente aceptable) o el medicamento más eficaz que se conozca hasta ahora; de otra parte, los tratamientos deben ser asignados aleatoriamente y el estudio debe ser enmascarado simple, es decir que el paciente participante no conozca cual es el grupo de tratamiento al que pertenece.

3.3. Estudios de Fase III. El Ensayo Clínico Controlado ECC (*Randomized Clinical Trial RCT*)

El Ensayo Clínico Controlado (o Aleatorizado, o Randomizado) es considerado hoy en día como el estándar de oro para establecer y comparar la *eficacia* de dos o más intervenciones, en éste caso farmacológicas; según la definición que da el epidemiólogo clínico británico Stuart Pocock, un ensayo clínico “es un experimento cuidadosa y éticamente planeado que incluye pacientes y que es diseñado para dilucidar el tratamiento más apropiado para futuros pacientes con una determinada patología.”

Entonces, luego que el nuevo fármaco haya demostrado ser razonablemente eficaz y seguro en las fases de desarrollo anteriores, se debe comparar contra el tratamiento estándar para la misma condición en un gran ensayo que incluya un elevado número de pacientes; en la actualidad ningún nuevo fármaco es aprobado en el mundo para su uso en humanos, si no ha sido evaluado de forma adecuada mediante ensayos clínicos controlados.

El término “**controlado**” significa que en el estudio se debe incluir un grupo de **control**, conformado por pacientes que recibirán placebo (cuando sea éticamente aceptable) o el tratamiento que haya sido utilizado hasta ahora o que haya demostrado el más alto grado de efectividad en el tratamiento de la patología bajo estudio, además del grupo experimental de **intervención** o de estudio, conformado por los pacientes que recibirán el nuevo fármaco.

El término “**aleatorizado**” (o *Randomizado*) significa que la asignación de los pacientes a cada uno de los grupos de estudio se hace de una forma total y verdaderamente aleatorizada (al azar) definida mediante tablas de números aleatorios o aleatorización mediante programas de computador. Otros tipos de distribución sistemática (por ejemplo asignar los pacientes que sean incluidos los lunes, miércoles y viernes a un grupo de tratamiento y los martes,

jueves y sábado al otro grupo, o los días pares un grupo y los impares el otro grupo, o números de identidad pares e impares etc.) se consideran inconvenientes pues por azar podrían generar sesgos en la asignación de pacientes a cada grupo y finalmente quedar conformados grupos desbalanceados o no comparables.

Para que los resultados de un ensayo clínico sean válidos, se deben cumplir las dos características señaladas, es decir que el ensayo incluya un grupo de control y que la asignación a los distintos tratamientos sea aleatorizada. La otra característica, el **enmascaramiento**, es deseable pero no obligatoria; consiste en un procedimiento por medio del cual se busca que los pacientes participantes en un ensayo clínico, los investigadores, o ambos, desconozcan el tratamiento recibido por cada paciente u otra característica que pudiera sesgar los resultados: cuando el estudio no es enmascarado, se denomina **abierto**; en caso de que sea enmascarado solo para el paciente, se llama **ciego simple**; si también es enmascarado para el investigador se llama **ciego doble**; y si también es enmascarado para el bioestadístico que procesará los datos y analizará los resultados del estudio, se denomina **ciego triple**.

En ésta fase del desarrollo participa un número mucho mayor de pacientes, generalmente entre 500 y 3.000, aunque ocasionalmente se llega a estudiar hasta 40.000 pacientes (ver mas adelante, ensayos clínicos **explicativos** vs. ensayos clínicos **pragmáticos**); éstos estudios son mucho más complejos y costosos que los de las fases I y II, duran más tiempo y además de establecer la **eficacia** del fármaco en estudio, permiten conocer aun más sobre el perfil de efectos adversos (**seguridad**).

Existen diferentes tipos de diseño de ensayos clínicos, pero el mas utilizado es el diseño con **grupos paralelos** en el cual uno o más grupos de pacientes son asignados a recibir el nuevo tratamiento en investigación mientras que al mismo tiempo otro grupo recibe el tratamiento control (figura 1); el primer paso consiste en seleccionar una muestra representativa (M) de la población de pacientes con la enfermedad de interés ①; a continuación se debe realizar la asignación aleatoria de los participantes a cada una de las modalidades de tratamiento ②. En tercer lugar, se aplican las intervenciones previstas a los grupos de tratamiento ③, se hace el seguimiento de los grupos durante un tiempo adecuado y previamente definido ④ y por último se evalúan y comparan los resultados de los distintos tratamientos ⑤.

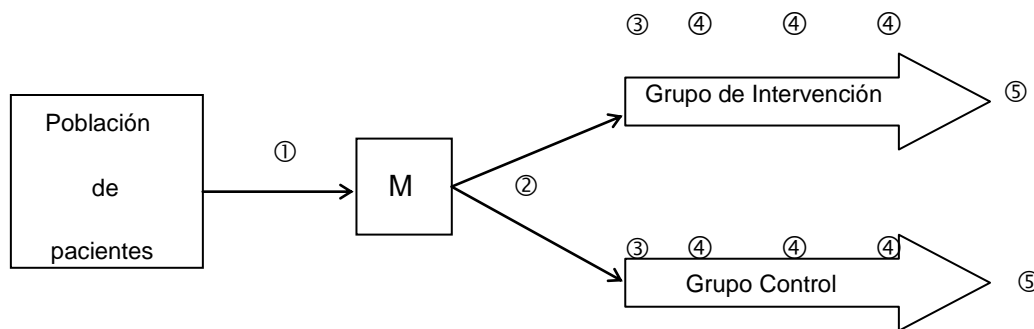


Figura 1. Fases de un ensayo clínico con **grupos paralelos**

En cada uno de estos pasos hay posibilidades de introducir **sesgos** que distorsionen la impresión que el investigador puede hacerse de cada uno de los tratamientos probados; de ahí que las consideraciones acerca de todos y cada uno de los pasos de un ensayo clínico deban ser cuidadosamente valoradas antes de su inicio y quedar claramente detalladas en el **protocolo de investigación**.

Otros diseños de ensayos clínicos son:

El diseño **Cruzado**: ambos tratamientos en estudio, el experimental y el control, se administran a cada paciente en períodos sucesivos determinados aleatoriamente, separados por un período de "lavado" para eliminar la influencia del tratamiento previamente administrado, lo que permite a cada sujeto ser su propio control, con lo cual disminuye el tamaño de la muestra; éste diseño solo es aplicable en caso de patologías o cuadros crónicos.

El diseño **Factorial**: en el mismo ensayo se estudian dos o más comparaciones terapéuticas experimentales distintas con el fin de analizar los efectos de los distintos fármacos y sus distintas combinaciones.

Todos los anteriores diseños tienen en común que son **prospectivos** es decir, que los pacientes son seguidos hacia el futuro.

Según el número de centros de investigación participantes en un ensayo clínico, éste puede ser **unicéntrico** o

multicéntrico, según que participen un solo centro o varios centros con un mismo protocolo y con un centro coordinador encargado del proceso de los datos y el análisis de los resultados; los ensayos clínicos también pueden ser **Nacionales** o **Internacionales**.

Los ensayos clínicos que se realizan en condiciones demasiado estrictas (**Ensayo clínico Explicativo**) y cuya metodología fue descrita hace mas de 50 años por el Inglés Sir Austin Bradford Hill, tienen el problema que en la mayoría de los casos sus resultados no son extrapolables a las condiciones reales de la práctica clínica habitual, por lo que en la década de los 80's algunos investigadores iniciaron una nueva modalidad de ensayo clínico en condiciones lo mas parecidas posibles a la realidad de la práctica clínica (**Ensayo clínico Pragmático**).

El ensayo clínico Explicativo es realizado en una muestra muy homogénea de pacientes con características estrictamente definidas, en condiciones experimentales restringidas o ideales; ellos valoran la **Eficacia** de la intervención y la generalización de sus resultados a la práctica clínica diaria (**validez externa**) es muy baja.

El ensayo clínico Pragmático es el realizado en un gran número de pacientes de características heterogéneas y muy variables, con criterios de inclusión/exclusión relativamente amplios, con el fin de valorar cual de los tratamientos es

preferible en un sentido más amplio y que permita tomar una decisión terapéutica de forma similar a como se utilizará en la práctica clínica; sus resultados son muy generalizables (alta validez externa) y valoran la **Efectividad** de una intervención; el pionero en éste tipo de estudios fue el *GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico)* llevado a cabo en 176 unidades de cuidado coronario de toda Italia e incluyendo mas de 11.000 pacientes, con el fin de evaluar la efectividad de la *estreptokinasa* en el infarto agudo de miocardio.

Para garantizar que un ensayo clínico se ha efectuado siguiendo un protocolo científica y éticamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos, se deben seguir las **Normas de Buena Práctica Clínica** (Good Clinical Practice GCP), actualmente delineadas a escala internacional por la *ICH (International Conference on Harmonization)* conformada por las autoridades reguladoras de la Unión Europea (CPMP), de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) y del Japón (MHW), más las asociaciones de la industria farmacéutica de estos mismos países; la guía ha sido desarrollada además por las autoridades de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la OMS; deberá seguirse siempre que se lleven a cabo ensayos clínicos destinados a respaldar la solicitud de licencia de nuevos productos farmacéuticos ante las autoridades reguladoras de los distintos países, y sus principios pueden ser también aplicados a otras investigaciones clínicas no farmacológicas que puedan tener algún impacto en la seguridad y bienestar de los seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza públicamente que el ensayo se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y garantizando la validez y credibilidad de los datos y resultados obtenidos.

Una vez que el fabricante tiene todos los resultados de las fases I, II y III los presenta ante la FDA y hace una *solicitud de aprobación para el nuevo fármaco (SNF, en Inglés NDA = New Drug Application)*; la FDA estudia y analiza toda la documentación presentada y si lo considera pertinente, autoriza la comercialización del nuevo fármaco.

3.4. Estudios de fase IV

Cuando un nuevo fármaco es aprobado para su uso terapéutico, no significa que su relación beneficio/riesgo esté totalmente establecida; significa que a través de los ensayos clínicos, el fármaco en cuestión ha demostrado una eficacia buena y un perfil de reacciones adversas aceptable; pero todavía es mucho lo que falta por conocer sobretodo en relación con **reacciones adversas**, ya que en el contexto de los ensayos clínicos, no se habrán podido conocer aquellas que tengan una muy baja incidencia (recuérdese que el ensayo clínico más grande no incluye mas de 40.000 pacientes) o que se presenten después de varios años de haber tenido la exposición al fármaco; de esto se puede deducir que el asegurar la eficacia y seguridad de un fármaco, es una tarea que debe perdurar desde los primeros ensayos realizados con el medicamento en su período de investigación y durante todo el tiempo en que el medicamento esté en uso clínico.

Además de la *farmacovigilancia* que es su principal actividad, los estudios de fase IV también se encargan de estudiar otros aspectos importantes en la vida de un nuevo medicamento, como son la posibilidad de establecer nuevas indicaciones o usos para el medicamento, posibilidad de desarrollar nuevas formulaciones o vías de administración, evaluar aspectos económicos, establecer la efectividad y seguridad en grupos especiales de población (niños, embarazadas, ancianos, insuficientes renales o hepáticos, etc.) y en general, tipificar el comportamiento del nuevo medicamento en las condiciones reales de la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFIA

1. Bustamante C. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry R. Estrategias de investigación en medicina clínica. El Manual Moderno. Bogotá, 2001. Capítulo 12, págs. 123-134.
2. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No 008430 de 1993.
3. Berkowitz BA, Katzung BG. Evaluación básica y clínica de nuevos fármacos. En: Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 6ª ed. Ed. Manual moderno. Capítulo 5, págs. 75-87. México D.F., 1996.
4. Laurence DR, et al. Discovery and development of drugs. In: Laurence DR, et al. Clinical Pharmacology. 8th ed. Ed. Churchill Livingstone. Chapter 3, págs. 40-46. New York, 1997.
5. Laurence DR, et al. Evaluation of drugs in man. In: Laurence DR, et al. Clinical Pharmacology. 8th ed. Ed. Churchill Livingstone. Chapter 4, págs. 47-63. New York, 1997.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871 – 874.
7. De Abajo FJ, Galende I, Serrano MA, Diogene E, Colomé E, Artigas R. Ensayos clínicos. En: Matos Luis. Farmacoepidemiología. Xunta de Galicia. Servicio Galego de Saúde. Sección I, páginas 39 – 110. Santiago de Compostela, 1995.
8. Laporte JR. El Ensayo Clínico Controlado. En: Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Ed. Zeneca farma. Capítulo 2, págs. 17-37. Madrid, 1994.
9. Bakké OM, Carné X, Garcia F. Ensayos clínicos con medicamentos: fundamentos básicos, metodología y práctica. 1ª ed. Ed. Doyma. Barcelona, 1994.
10. ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice. Step 5, Consolidated guideline 1.5.96. Disponible en direcciones: <http://www.eudra.org/emea.html> y <http://www.fda.gov/cder>