

Desarrollo no clínico: principios básicos

Introducción

La fase de desarrollo no clínica (o preclínica) pretende, básicamente, identificar la terapia, de entre las candidatas, que presente la mayor probabilidad de éxito, valorar su seguridad y sentar unas bases científicas sólidas antes de la transición a la fase de desarrollo clínico.

Además, durante la fase de desarrollo no clínico, el compuesto candidato debería cumplir objetivos no médicos como la definición de los derechos de propiedad intelectual y hacer que esté disponible suficiente producto medicinal para los ensayos clínicos. El desarrollo no clínico de un fármaco es complejo y depende en gran medida de la normativa.

Aspectos básicos, definiciones clave y conceptos

¿"No clínico" o "preclínico" ?

Los términos "no clínico" y "preclínico" suelen usarse de forma intercambiable.

Aunque resultan de relevancia crítica en los pasos preclínicos del desarrollo, pueden llevarse a cabo estudios no clínicos en cualquier momento durante el ciclo de vida del producto. Resulta más conveniente realizarlos lo antes posible para evitar sorpresas posteriores durante el desarrollo.

Más allá de la identificación de la farmacodinámica (efecto del fármaco en el organismo), la farmacocinética (efecto del organismo en el fármaco) y la toxicología del compuesto

candidato antes de su administración en humanos, los datos de los estudios no clínicos se usan para refinar, consolidar y añadir información que actualice el perfil de seguridad del producto durante la fase preclínica, en el momento de la inscripción y durante el ciclo de vida del producto medicinal.

Estudios *in silico*, *in vitro* e *in vivo*

Los estudios en el desarrollo no clínico se desarrollan:

- *In silico*: “realizado en ordenador o mediante simulación informática”, p. ej. prediciendo el perfil de toxicología de un producto usando su estructura química a partir de aproximaciones basadas en datos.
- *In vitro* (“dentro del vidrio” en latín): llevando a cabo un procedimiento en un entorno controlado fuera de un organismo vivo, p. ej. uso de cultivos de hepatocitos (células del hígado) para estudios de metabolismo.
- *In vivo* (“dentro de lo vivo” en latín): experimentación usando un organismo vivo completo en lugar de tejidos o células; es decir, animales, humanos o plantas.

¿Cuáles son los aspectos clave de Química, Fabricación, Control (CMC, por sus siglas en inglés) durante el desarrollo no clínico?

Todos los estudios de desarrollo no clínico necesitan la fabricación de una sustancia activa adecuada:

- Suelen necesitarse cantidades pequeñas (miligramos a gramos) para los estudios no clínicos; a continuación debe desarrollarse un proceso de aumento para producir cantidades mayores para los ensayos clínicos y, posteriormente, tras la aprobación, para la comercialización.
- Se requieren lotes de la sustancia activa cualificados o

de Buenas prácticas de fabricación (BPF) para los estudios de Buenas prácticas de laboratorio (BPL).

Entre los pasos de CMC clave durante la fase de desarrollo no clínico se incluyen:

- Determinación de la dosis y la administración
- Caracterización fisicoquímica en detalle
- Pruebas de estabilidad y análisis de impurezas
- Desarrollo y validación de métodos para cuantificar la sustancia activa en fluidos corporales como la sangre, el plasma, la orina en estudios de actividad y de efectos secundarios
- Desarrollo de un prototipo para lo que usará en el clínico.

El proceso de desarrollo no clínico

Desarrollo de actividades no clínicas en paralelo a las actividades de investigación. Deberían ser de apoyo para el programa de desarrollo clínico planificado abordando los objetivos y preguntas planteados a continuación.

Objetivos

Una vez se identifica un compuesto candidato, el desarrollo no clínico debería iniciarse respondiendo a las siguientes preguntas (las respuestas se obtendrán de valoraciones / estudios específicos):

- ¿Funciona? → valoración de la eficacia
- ¿Cómo se suministrará y cómo reaccionará el organismo? → identificación de perfiles
- ¿Es seguro? → toxicología / seguridad
- ¿Es viable y controlable su fabricación?

Las actividades de desarrollo no clínico pueden continuar a lo largo del ciclo de vida del producto. Sin embargo, cuanto

antes se responda a estas preguntas, más sencillo será identificar el perfil del paciente que obtendrá mayores beneficios.

Gestión del proyecto

El programa de desarrollo no clínico es complejo y requiere unas destrezas sólidas de gestión de proyecto y comunicación para impulsar equipos multidisciplinares. El equipo del proyecto necesita comprender el plan clínico previsto para definir el plan no clínico y las actividades asociadas.

El perfil proporciona un marco para la estrategia de desarrollo no clínico, con la definición de objetivos, riesgos, responsabilidades, métodos de medición y toma de decisiones (seguir o no seguir). La implementación de perfiles nos ayuda a mantener el proyecto centrado en criterios de producto clave, a tomar las decisiones de continuar o no sin demora y a reducir el riesgo global del proyecto (es decir, el desarrollo continuado de un producto no útil).

Directrices normativas no clínicas

En el desarrollo de fármacos están implicados múltiples actores, y cada organización o institución sigue sus propias normas. Por ejemplo, las empresas tienen sus Procedimientos Operativos Estándar (POE). Además de las disposiciones de Buenas prácticas clínicas, pueden consultarse las directrices en la página web de la Agencia Europea de Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés).

- Algunas son generales y otras, más específicas, abordan aspectos científicos y técnicos (p. ej. aquellos específicos de los estudios de toxicología requeridos).
- Deben seguirse al pie de la letra en cualquier solicitud de autorización de comercialización nueva. En caso de desviación, esta deberá justificarse.

Se presentan los datos conforme al formato Documento técnico común (CTD, por sus siglas en inglés), tal y como lo establece la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés). El acuerdo para reunir toda la información de calidad, seguridad y eficacia en este formato común (el CTD) ha revolucionado el proceso de revisión normativa y ha conllevado la presentación electrónica armonizada que, por su parte, ha permitido la implementación de buenas prácticas de revisión. Para la industria, ha eliminado la necesidad de reformatear la información para la presentación a las diferentes autoridades normativas (la ICH reúne a las autoridades normativas y la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE. UU. para debatir los aspectos científicos y técnicos del registro de fármacos).

El CTD se organiza en cinco módulos (véase la ilustración anterior). En julio de 2003, el CTD se convirtió en el formato obligatorio para las nuevas solicitudes de autorización de comercialización en la UE y Japón, y en el formato que se recomienda encarecidamente elegir para las solicitudes de nuevos fármacos (NDA, por sus siglas en inglés) presentadas a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA).

Resumen

La fase de desarrollo no clínico es crítico y debe anticiparse a problemas potenciales antes de que un compuesto pase a la fase de desarrollo clínico.

Para que un compuesto candidato pueda pasar al estudio clínico es necesario:

- Una evaluación de seguridad no clínica obtenida en cumplimiento de las Buenas prácticas de laboratorio (BPL).

- Que la fabricación se haya realizado con los debidos controles de calidad.
- Datos y procesos documentados conforme al formato CTD que sirvan de base para la fase de desarrollo clínico.

Existe una tendencia en aumento a diseñar propiedades de tipo medicinal *in silico*, así como a usar métodos bioinformáticos para detectar modelos y para la predicción.

Las directrices de desarrollo no clínico están sometidas a una armonización continua entre las principales autoridades normativas (Europa, EE. UU. y Japón) sobre todo por lo que respecta a la seguridad y la calidad. La ICH publica periódicamente orientación en detalle para la industria farmacéutica, similar a la que publican las agencias europeas (EMA) y estadounidense (FDA).

Otros recursos

- European Medicines Agency (2007a). *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
- European Medicines Agency (2007b). *Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal* Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002989.pdf
- European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf

- European Medicines Agency (2011). *Committee for medicinal products for human use (CHMP) ICH guidelines S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf

[glossary_exclude]Referencias

1. Image reproduced from ICH (2015). *M4: The Common Technical Document*. Retrieved 11 July, 2021, from <https://www.ich.org/page/ctd>
2. European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf[/glossary_exclude]