

# Desarrollo no clínico: tipos de estudios no clínicos

## 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. Este artículo trata de los diversos tipos de estudio no clínico, incluyendo sus objetivos y otros aspectos específicos.

## Tipos de estudio no clínico

### Farmacodinámica (FD)

#### Primario:

El objetivo es determinar cómo causa la intervención una reacción corporal (eficacia). Estos estudios pueden hacerse *in vivo* y/o *in vitro*.

#### Secundario:

El objetivo es determinar cómo actúa la intervención en otros aspectos corporales (es decir, no en el objetivo). Puede no ser necesario realizar estudios de FD secundarios; puede que

la literatura publicada proporcione suficiente información.

## **Seguridad:**

El objetivo es identificar efectos indeseados en funciones fisiológicas clave dentro del rango de dosis terapéutica y en dosis superiores. Los estudios más habituales evalúan el sistema respiratorio, el sistema nervioso central (SNC) y las funciones cardiovasculares.

Pueden necesitarse estudios de seguimientos si surge alguna inquietud. De ser posible, debería realizarse la evaluación *in vitro* para reducir el uso de animales.

## **Farmacocinética (FC)**

Los estudios farmacocinéticos tienen como objetivo abordar:

- ADME: A (absorción), D (distribución), M (metabolismo), E (excreción)
- Toxicocinética (qué parte de la intervención está en el organismo y dónde / cuándo tienen lugar efectos indeseados)

## **Toxicología**

Los estudios de toxicología tienen como objetivo abordar la toxicidad del compuesto:

- Dosis única
- Dosis repetida
- Genotoxicidad (daños dentro de una célula que causan mutaciones genéticas)
- Carcinogenicidad (¿puede causar cáncer?)
- Toxicidad para el desarrollo y la reproducción

## **Estudios que determinan dosis únicas y rango de dosis**

Estos estudios se realizan inicialmente en roedores (ratones o

ratas) y, posteriormente, en animales de mayor tamaño (como los perros).

El objetivo es establecer el perfil de toxicidad:

- la dosis máxima tolerada y el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL);
- identificar el/los órgano(s) que resultan objetivos para la toxicidad;
- establecer dosis para futuros estudios de toxicología o dosificación en humanos por vez primera.

El objetivo es:

- establecer el perfil de toxicidad cuando se administra repetidamente durante un determinado periodo de tiempo;
- identificar el/los órgano(s) que resultan objetivos para la toxicidad;
- reversibilidad de los efectos adversos y
- establecer dosis para futuros estudios de toxicología o ensayos clínicos.

La duración estándar es:

- subcrónica: 7, 14 y 28 días y 3 meses.
- crónica: 6, 9 y 12 meses.

## **Estudios de genotoxicidad**

El objetivo es detectar interacciones potenciales con el ADN o los cromosomas que conllevan la inducción de mutaciones genéticas y/o daños cromosómicos.

## **Carcinogenicidad**

Entre los estudios de carcinogenicidad se incluyen:

- bioensayos con ratones de dos años o ratones transgénicos de 26 semanas y
- con ratas de 2 años.

## **Estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción**

Entre los estudios de toxicología para el desarrollo y la reproducción se incluyen:

- Fertilidad (normalmente en ratas)
- Teratología (la relación entre dos preparados de los mismos fármacos en la misma forma de dosificación que presentan un biodisponibilidad similar, normalmente en ratas y conejos)
- Perinatal y postnatal (normalmente en ratas)

## **Cálculo de dosis en humanos por vez primera**

El cálculo de la primera dosis en humanos es un elemento importante para proteger a los participantes en estudios que se realizan por vez primera en humanos (Fase I).

Deberían tenerse en cuenta todos los datos no clínicos relevantes, pero el NOAEL aporta la información más importante.

Para estudios clínicos exploratorios en humanos, el cálculo de la dosis puede realizarse en menos/diferentes datos no clínicos. Los criterios para determinar la dosis inicial forman parte de las directrices normativas.<sup>2</sup>

## **Resultados no clínicos que pueden detener el desarrollo del compuesto**

Un propósito primario de los estudios no clínicos es descubrir la toxicidad en órganos objetivo y, a partir de esa información, detener el desarrollo del compuesto o usar dicha información para la vigilancia de posibles toxicidades en humanos.

Los resultados no clínicos que pueden detener el desarrollo de

un nuevo fármaco son:

- El descubrimiento de la toxicidad en órganos objetivo; p. ej. si un compuesto es hepatotóxico (tóxico para el hígado) en animales, podría ser necesario reconsiderar la continuación con el desarrollo, aunque puede cuestionarse el valor predictivo de los estudios en animales.
- La identificación de propiedades de FC deficientes; p. ej. si un producto no llega a su objetivo o si se acumula, o si genera toxicidad. Esto también explica por qué se realizan estudios tempranos de ADME, para optimizar la selección de productos candidatos que sean un éxito.

## **Aspectos específicos del desarrollo no clínico para compuestos biológicos**

Los compuestos biológicos son complejos en comparación con las moléculas de tamaño reducido (p. ej. moléculas grandes, tejidos, células, proteínas). Aunque los principios son los mismos, el plan de desarrollo no clínico para los compuestos biológicos deberá adaptarse caso por caso.

Sin embargo, también están apareciendo planes de desarrollo estándar para los compuestos biológicos, distintos de los que venían usándose para moléculas de tamaño reducido, gracias a las lecciones aprendidas de la experiencia y a nuevas orientaciones normativas.

A2-2.01.2-V1.2