

# Estudios de toxicidad generales

## Introducción

Los estudios de toxicidad permiten analizar el perfil de seguridad de un compuesto de interés médico. Además, proporcionan información importante sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME) del compuesto en el organismo. Un compuesto de interés médico se debe evaluar en diversos tipos de estudios de toxicidad no clínicos para poder administrarlo al primer voluntario sano. Además, posteriormente se requieren estudios adicionales de toxicidad para obtener la autorización de comercialización del medicamento. En el siguiente artículo se describen los distintos tipos de estudios de toxicidad que puede ser necesario incluir en un programa no clínico.

## Tipos de estudios de toxicidad

Los siguientes tipos de estudios de toxicidad se deben realizar durante los análisis no clínicos:

- Estudios de toxicidad sistémica
  - Estudios con dosis única
  - Estudios con dosis repetidas
- Estudios de toxicidad en la función reproductora
  - Estudios de fecundidad masculina
  - Estudios de toxicidad en la función reproductora femenina y el desarrollo
- Estudios de toxicidad local
- Estudios de hipersensibilidad
- Estudios de genotoxicidad
- Estudios de carcinogénesis

Estos estudios se describen en las secciones siguientes.

## **Estudios de toxicidad sistémica**

Los estudios de toxicidad sistémica permiten investigar el perfil de toxicidad de un compuesto de interés médico en todos los tejidos y órganos de los animales. Los estudios de toxicidad sistémica se pueden realizar con una sola dosis o con dosis repetidas.

## **Estudios de toxicidad en la función reproductora**

Los estudios de toxicidad en la función reproductora permiten investigar el efecto del compuesto de interés médico en la función reproductora y el desarrollo normales. Estos estudios se deben realizar del modo apropiado para la población que se va a exponer al compuesto de interés médico y de acuerdo con las siguientes consideraciones:

- Es posible incluir a hombres en los ensayos clínicos de fase I y fase II antes de realizar un estudio de la fecundidad masculina, ya que se realiza una evaluación de los órganos genitales masculinos en los estudios de toxicidad con dosis repetidas, aunque estos estudios deben tener lugar al inicio del proceso en la medida de lo posible. En cualquier caso, se debe completar un estudio de la fecundidad masculina antes del inicio de ensayos clínicos a gran escala o de larga duración (por ejemplo, ensayos de fase III).
- Las mujeres sin posibilidad de quedarse embarazadas (por ejemplo, mujeres esterilizadas permanentemente o posmenopáusicas) se pueden incluir en ensayos clínicos sin estudios de toxicidad en la función reproductora si se han realizado los estudios de toxicidad con dosis repetidas correspondientes (lo que incluye una evaluación de los órganos genitales femeninos).

- Si las mujeres en edad fértil se identifican como una población de posibles usuarias del fármaco, los estudios de toxicidad en la función reproductora se deben realizar lo antes posible.

## **Estudios de tolerancia local**

Los estudios de tolerancia local permiten investigar el efecto del compuesto en la piel o los ojos. Estos estudios de toxicidad local suelen formar parte de los estudios de toxicidad generales. Para permitir la administración limitada a seres humanos mediante vías no terapéuticas (por ejemplo, una sola dosis por vía intravenosa para la determinación de la biodisponibilidad absoluta), suele ser suficiente un estudio de tolerancia local con una sola dosis y una sola especie.

## **Estudios de genotoxicidad**

Los estudios de genotoxicidad permiten investigar el efecto del compuesto de interés médico en los cromosomas y los genes, y suelen ser necesarios para confirmar la seguridad en seres humanos. La evaluación de las mutaciones génicas se considera suficiente para confirmar los ensayos clínicos con una sola dosis. En el caso de los ensayos con dosis múltiples, se requieren una evaluación adicional de las lesiones cromosómicas en el organismo de los mamíferos y una serie de pruebas completa para determinar la genotoxicidad antes del inicio de los ensayos clínicos de fase II. Si se observan resultados positivos en las pruebas de genotoxicidad, es necesario realizar análisis adicionales.

## **Estudios de carcinogénesis**

Los estudios de carcinogénesis permiten evaluar el efecto del compuesto de interés médico en la aparición de cáncer. Los estudios de carcinogénesis se suelen realizar para respaldar la solicitud de autorización de comercialización de un fármaco nuevo. No obstante, si existe un motivo de preocupación

relevante, se deben realizar estudios de carcinogénesis para reforzar la seguridad en los ensayos clínicos. En este caso, se puede realizar un ensayo clínico de mayor duración con una supervisión frecuente. En general, en el caso de los fármacos indicados para enfermedades graves en adultos o niños, los análisis de carcinogénesis se pueden realizar tras la autorización a partir del supuesto de que el acceso temprano de los pacientes a los fármacos compensa los riesgos, aunque la mejor opción es realizar estos análisis lo antes posible.

## **Anexos**

A2-2.02.4-v1.3