

Farmacología y Farmacoterapia I

Grado en Farmacia - UAH

Tema 11 (curso 2021-2022)

Evaluación preclínica: estudios preclínicos de eficacia y seguridad. Toxicidad aguda y crónica.

Concepto de margen de seguridad.

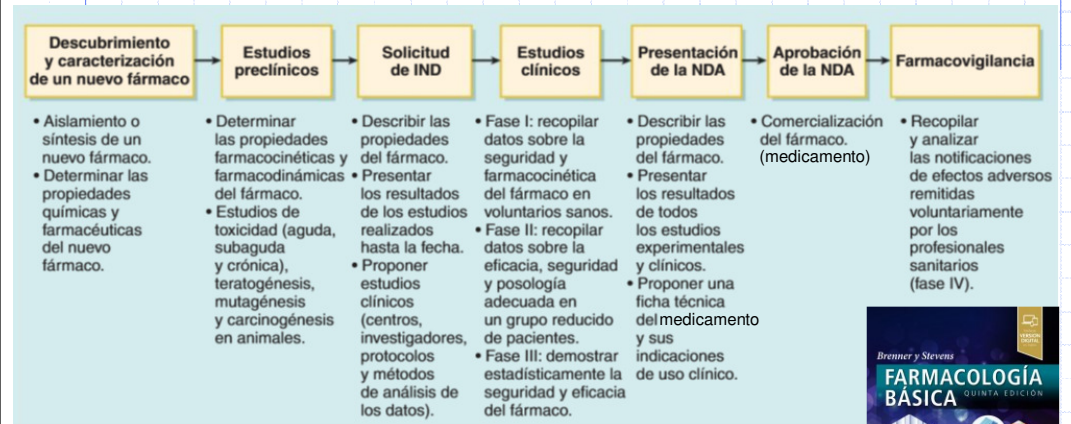
Mutagénesis y carcinogénesis química. Teratogenia.

Seminario 4. Evaluación de los datos de un informe preclínico.

Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)

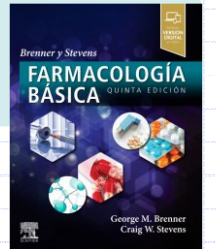


Etapas del desarrollo de un nuevo medicamento en los EE.UU. de Norteamérica



IND = *Investigational New Drug*

NDA = *New Drug Application* (solicitud de aprobación)



Metas de los estudios preclínicos de fármacos

Marco regulatorio

■ IND = *Investigational New Drug*

Nuevo fármaco en investigación: Aprobación por la FDA para llevar a cabo estudios en seres humanos

✓ criterios principales: **SEGURIDAD** y **TOXICIDAD REVERSIBLE PROBABLE**

✓ permite el inicio de los estudios clínicos de Fase I

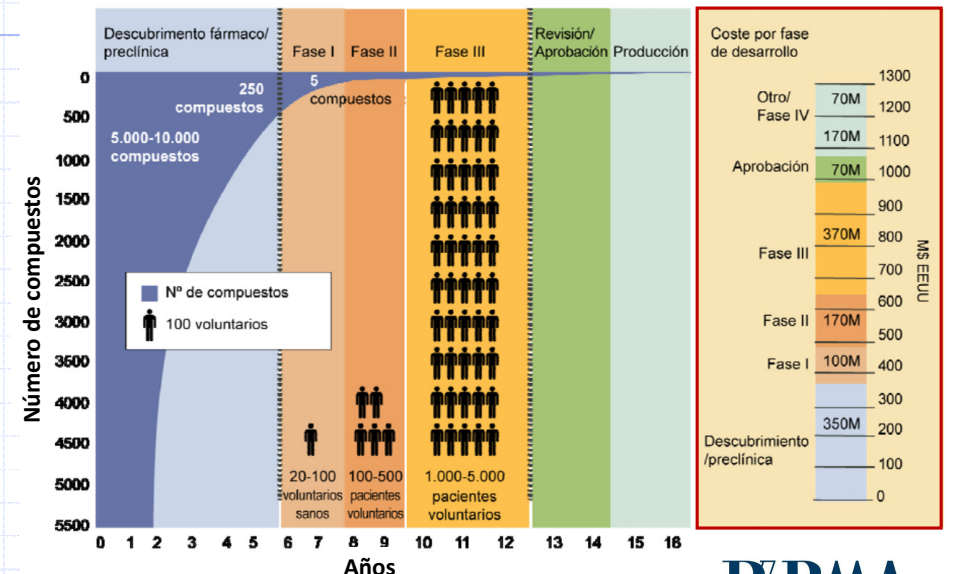
■ NDA = *New Drug Application*

Solicitud de nuevo medicamento: base para la venta al público

✓ criterios principales: **SEGURIDAD** y alguna medida de la **EFICACIA**

✓ resultado de los ensayos clínicos de Fase II/III

Del descubrimiento de un fármaco a ... la comercialización de un medicamento

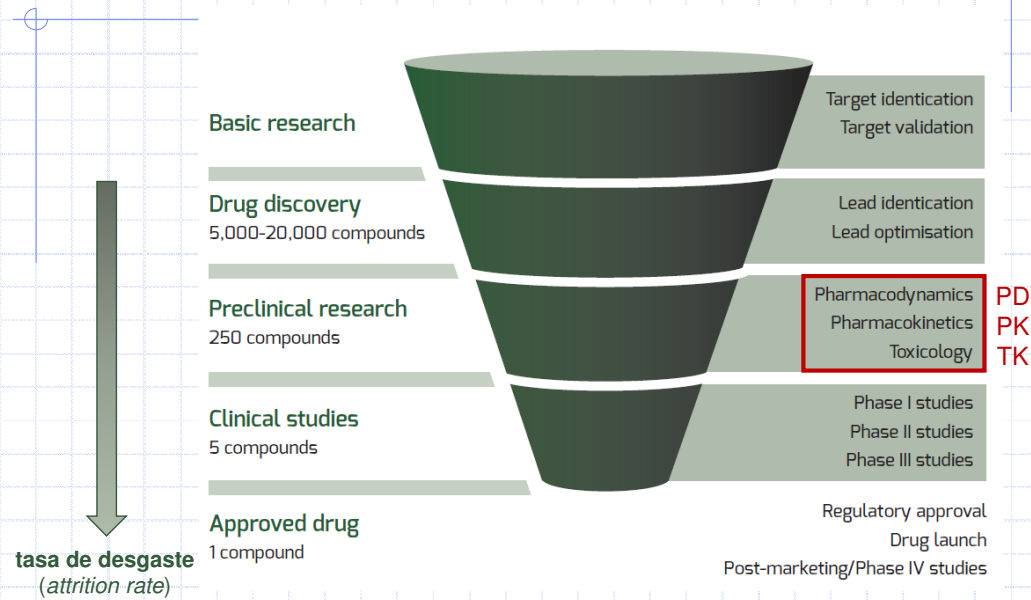


Fuente: *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

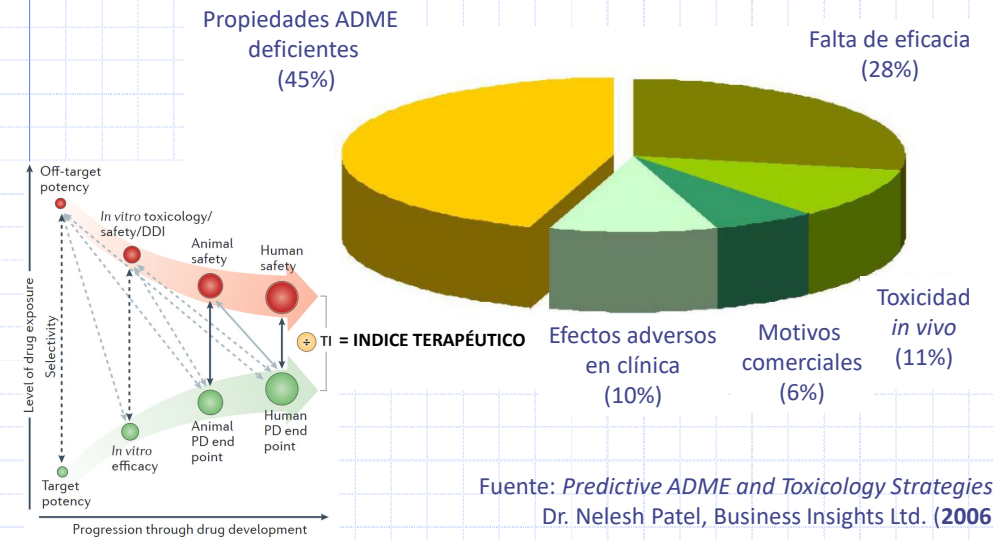


De la poyata a la mesilla de noche – el largo viaje desde el laboratorio hasta la clínica

From bench to bedside – the long journey from the lab into the clinic



Principales factores que determinan la interrupción del desarrollo de un nuevo medicamento



Fases del desarrollo de un nuevo medicamento



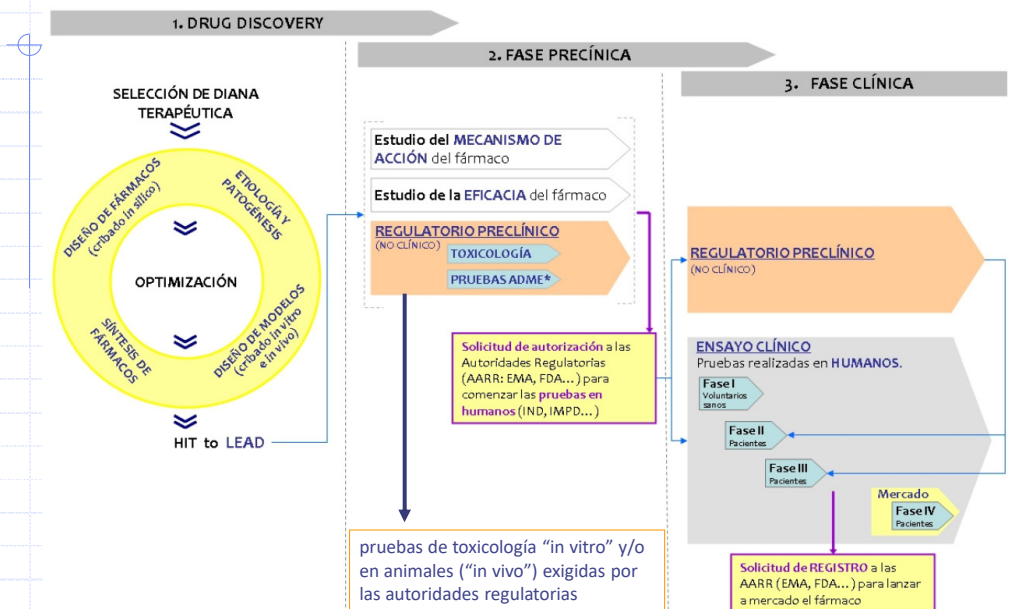
Proceso largo y costoso cuyo objeto es demostrar, en distintas fases, que el nuevo fármaco reúne los requisitos de **eficacia**, **seguridad** y **calidad** exigidos para su comercialización y administración al ser humano.

- Fase de descubrimiento
- Fase preclínica
- Fase clínica (humanos)
- Fase de aprobación y registro
- Fase de desarrollo químico-farmacéutico

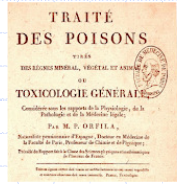


Confluyen en este proceso numerosas actividades y disciplinas, todas ellas dirigidas a demostrar seguridad, eficacia, y una relación coste-eficacia óptima, lo que se traduce en un **considerable esfuerzo intelectual** y en un **enorme coste económico**.

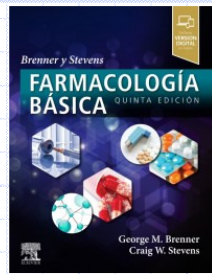
Fases del desarrollo de un nuevo medicamento



Estudios de toxicidad farmacológica en animales



Dr. Mateo Orfila
(1787 – 1853)



TIPO DE ESTUDIO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Toxicidad aguda	Administración de una sola dosis del fármaco a dos especies por dos vías	Cambios de comportamiento, DL ₅₀ * y mortalidad
Toxicidad subaguda	Administración del fármaco durante 90 días en dos especies por una sola vía, la que previsiblemente se utilizará en humanos	Cambios de comportamiento y psicológicos, análisis bioquímico de la sangre y hallazgos patológicos en muestras de tejido
Toxicidad crónica	Administración del fármaco durante 6-24 meses, en función del tipo de fármaco	Cambios de comportamiento y psicológicos, análisis bioquímico de la sangre y hallazgos patológicos en muestras de tejido
Teratogénesis	Administración del fármaco a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis	Defectos anatómicos y cambios de comportamiento en la descendencia
Mutagénesis	Realización de prueba de Ames en bacterias. Estudio de células de mamíferos en cultivo en busca de defectos cromosómicos	Indicios de roturas cromosómicas, mutaciones genéticas, intercambios de cromátidas, trisomías u otros defectos
Carcinogénesis	Administración del fármaco a ratas y ratones durante toda su vida	Incidencia de neoplasias malignas superior a la normal

*La DL₅₀ (dosis letal mediana) es la dosis que provoca la muerte de la mitad de los animales en un periodo de 14 días tras la administración de la dosis.

Evaluación de la toxicidad básica

- Para estudios de fase I de dosis única y de fase I de dosis repetida de hasta 14 días de duración:
 - ADME/toxicocinética (TK) en especies de roedores y animales no roedores
 - Seguridad farmacológica (cardiovascular, SNC, respiratoria - ICH S7A)
 - Evaluación no clínica del potencial de prolongación del periodo QT del ECG (ICH S7B)
 - Dosis única en 2 especies de mamíferos (ICH M3)
 - Dosis repetidas durante 14 días en especies animales roedores y no roedores (ICH M3)

Estudios de genotoxicidad (ICH S2B)

- Una prueba para la mutación de genes en bacterias (e.g. test de Ames).
- Una prueba *in vitro* con evaluación citogenética del daño cromosómico en células de mamífero o un ensayo toxicocinético (TK) *in vitro* sobre células de linfoma de ratón.
- Una prueba *in vivo* para determinar el daño cromosómico utilizando células hematopoyéticas de roedores.

Estudios de toxicidad reproductiva (ICH M3)

- Los órganos reproductores masculinos y femeninos siempre deben ser evaluados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas.
- La evaluación del desarrollo embrionario-fetal debe completarse antes de los ensayos de fase I en mujeres en edad fértil y los estudios de fertilidad femenina antes de los ensayos de fase III.

Mecanismos de toxicidad de los fármacos

- Efectos adversos “on-target”: resultado de la unión del fármaco al receptor esperado pero:
 - a una concentración inadecuada,
 - con una cinética subóptima, o
 - en el tejido incorrecto.
 } *exageración del efecto farmacológico deseado*
- Efectos adversos “off-target”: causados por la unión a otro tipo de receptor o diana que no se anticipaba y no se desea (“no intencionado”)
- Efectos adversos mediados por el sistema inmunológico
(reacciones de hipersensibilidad)
- Respuestas idiosincráticas: mecanismos desconocidos, no predecibles
(farmacogenética/farmacogenómica)
- Combinaciones de los anteriores: múltiples mecanismos

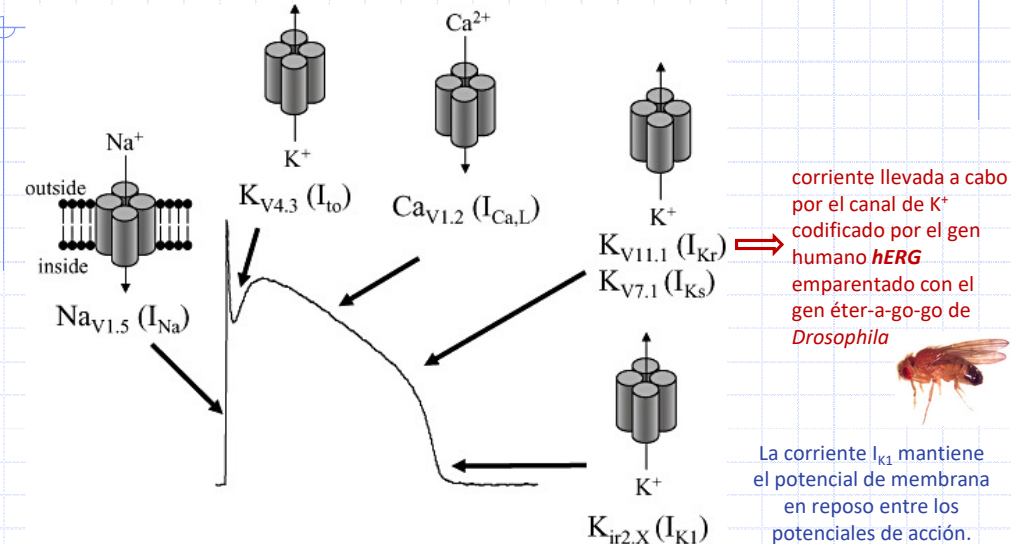
Ejemplos de efectos adversos “on-target”

- Somnolencia por los antihistamínicos de primera generación (e.g. difenhidramina): antagonismo sobre receptores H₁ del sistema nervioso central (SNC), tras atravesar la barrera hematoencefálica.
- Temblores, ataques epilépticos y muerte por anestésicos locales (e.g. lidocaína o bupivacaína), tras sobredosis o administración i.v. (contraindicada) por bloqueo de canales de sodio en el SNC.
- Aumento de la secreción de prolactina por bloqueo de receptores D₂ por antipsicóticos de primera generación (e.g. haloperidol).
- Toxicidad muscular (rabdomiolisis y miositis) por estatinas inhibidoras de la HMG-CoA reductasa, por afectar a la geranil-geranilación de proteínas musculares: retirada de la cerivastatina (Lipobay®).

Ejemplos de efectos adversos "off-target"

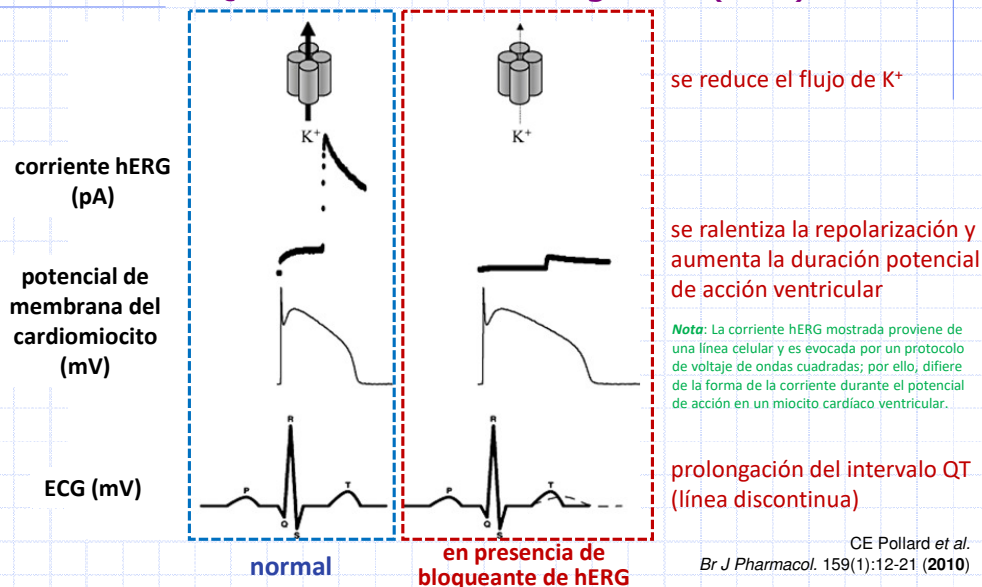
- Inhibición de corrientes de K^+ en canales I_{Kr} , una de cuyas subunidades está codificada en el gen *hERG*: **terfenadina**, **cisaprida**, **astemizol**, **grepafloxacin**: retraso en la repolarización de los cardiomiocitos → alargamiento del periodo QTc del ECG, *torsade de pointes* y muerte súbita.
- Potencial teratogénico del enantiómero [S] de la **talidomida** mientras el efecto sedante es debido al enantiómero [R].
- Antagonismo frente al receptor β_2 por β_1 -bloqueantes: posible broncoconstricción en pacientes asmáticos.
- Agonismo sobre receptores β_1 por agonistas β_2 inhalados en dosis altas: taquicardia.
- Valvulopatía por el anorexígeno **fenfluramina** por activación de receptores $5HT_{2B}$: proliferación de miofibroblastos en las válvulas AV.

Tipos de canales iónicos clave subyacentes al potencial de acción cardíaco ventricular

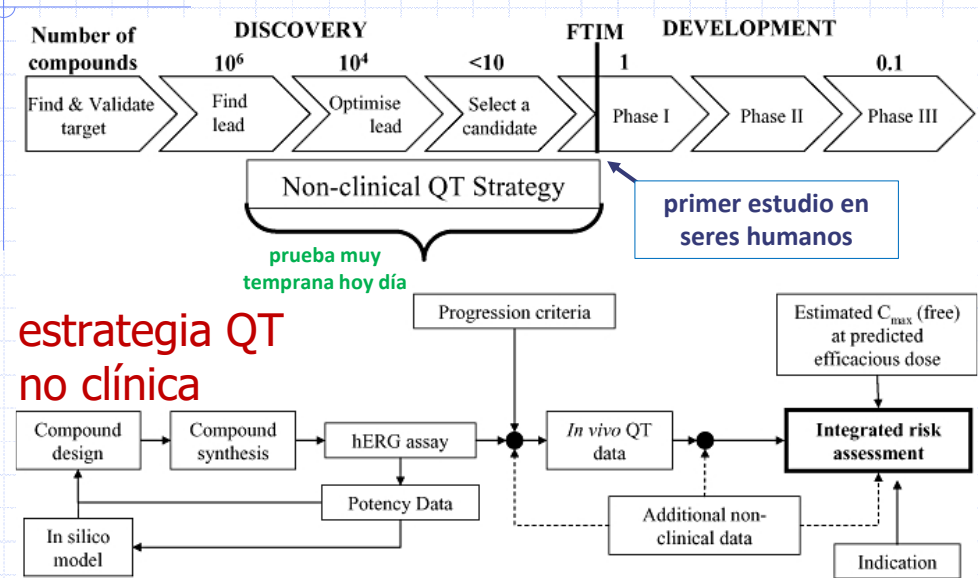


CE Pollard et al.
An introduction to QT interval prolongation and non-clinical approaches to assessing and reducing risk.
Br J Pharmacol. 159(1):12-21 (2010)

Vista simplificada del canal de K^+ codificado por el gen *hERG* y la electrofisiología de la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG)



Relación entre un proceso genérico de descubrimiento y desarrollo de fármacos y una estrategia QT no clínica



Estrategias para mejorar el IT disminuyendo la incidencia de efectos adversos "on-target"

- elegir fármacos candidatos que actúen como antagonistas parciales o agonistas parciales sobre la diana objetivo,
- seleccionar fármacos candidatos que tengan una distribución más selectiva en el tejido sobre el que se quiere ejercer la acción farmacológica prevista (e.g. que no atraviesen la BHE),
- optimizar el régimen de dosificación.

Estrategias para optimizar la farmacología "off-target" o el perfil toxicológico de un compuesto

- caracterización *in vitro* de la **fijación** a otros receptores diferentes de la diana objetivo tanto de la molécula candidata como de sus metabolitos principales desde la fase de optimización,
 - confirmar los resultados de los ensayos de unión de radioligandos en **ensayos funcionales** para distinguir el agonismo del antagonismo.
- estos datos farmacológicos cuantitativos *in vitro* (e.g. CI_{50}) deberían estar disponibles antes de los primeros estudios en seres humanos.

Estrategias para mejorar los márgenes de seguridad "off-target"

Tanto para la **molécula candidata** como para sus **metabolitos**:

- ❖ Basadas en parámetros relacionados con la diana
 - aumentar la distribución del fármaco en el tejido donde se encuentra la diana,
 - reducir la exposición terapéutica o la concentración plasmática máxima del fármaco *in vivo* ($C_{m\acute{a}x}$), e.g. aumentando la potencia del fármaco sobre la diana farmacológica primaria, cambiando el régimen de dosificación, modificando la formulación, etc.
- ❖ Basadas en parámetros relacionados con las otras dianas no deseadas
 - reducir la afinidad del fármaco por estas dianas no deseadas,
 - disminuir la distribución del fármaco, e.g. ↓ permeabilidad

Objetivos de la evaluación preclínica de la seguridad:

- 1) identificar una **dosis inicial segura** y los subsiguientes esquemas de **escalado de dosis** en humanos
- 2) identificar posibles **órganos diana** para:
 - la toxicidad, y
 - para el estudio de si dicha toxicidad es reversible
- 3) identificar los **parámetros de seguridad** para el seguimiento clínico



ESTUDIOS TRADICIONALES DE TOXICIDAD EN ANIMALES:

Métodos observacionales

Farmacología de Seguridad (ICH S7A): Batería estándar

- SNC (roedores y no roedores)
- Respiración (roedores y no roedores)
- Telemetría cardiovascular
- Evaluaciones no invasivas de la tensión arterial (*DSI, JET*)
- Ensayo hERG manual

Ensayos de cribado de seguridad cardiovascular sin BPL (*GLP*)

- Telemetría de ratas (*SHR, normotensas*)
- Ensayo QT con cobaya anestesiada
- ECG y presión sanguínea indirecta en animales grandes
- Ensayo hERG automatizado

MÉTODO DE SCREENING EN RATONES (Campbell & Richter)

Experimentado por:		Período de observación		min. post administración	
Toxicidad aguda por vía					
Jual/Juier SINOMA OBSERVADO QUE NO SE DESVIA DE LOS CONTROLES = -					
Causa de la muerte		Temperatura sublingual		40	
Producción por:		Presentado como polvo		tableta	
				solución	
Nivel de dosis		Fluido inyectado, líquido claro = x		Dosis 7	
		Fluido inyectado, suspensión = x		resumen	
		Fluido inyectado, conc. mg/ml		de signos	
		Volumen inyectado, % del eq. peso corporal		expresados	
		Dosis en mg/kg		en orden	
		Secuencia de dosis continua () mg/kg		de niveles	
		Nivel de dosis		de dosis	
		1 Muertes en 30 min. = 1		1a	
		2 Suma de muertes en horas = 1		2	
		3 Suma de muertes en 24 horas = 1		7	
		4 Ptois = 1, 2		14	
		5 Salivación = 1		15	
		6 Laciencia = 1		16	
		7 Adriasis = 1, 2		17	
		8 Piloerección = 1, 2		31	
		9 Asiento de resp. pata, 2 42 = 1		32	
		10 Disminución de resp. pata, 2 40 = 1		33	
		11 Asiento de resp. pata, 2 40 = 1		6	
		12 Apoplejia del reflejo de enervamiento		10	
		13 Caída de la cabeza = 1		12	
		14 No suelte la línea del tubo = 1		13	
		15 Gato constantemente erecto = 1		4	
		16 Disminución de actv. locomotora = 1, 2		20	
		17 Asiento de actv. locomotora = 1, 2		22	
		18 Apoplejia base de sustentación = 1		23	
		19 Marcha inestable = 1		24	
		20 Marcha erecta = 1		26	
		21 Marcha = 1		29	
		22 Convulsiones = 1			
		23 Contorciones = 1			
		24 Salto resistido = 1			
		25 Pálpico = 1			
		26 Marcha erecta = 1			
		27 Marcha = 1			

Toxicidad en animales: signos observables

OBSERVATION PERIOD (DAYS)	Day of treatment										Days following treatment		
	minutes		minutes		hours		hours		days		days		
Post-administration TIME	0-5	6-15	16-30	31-60	61-90	91-120	2-3	3-4	4-5	1	2	3	
N° of surviving animals	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N° Alterations Detected													
Irritability													
Lethargy													
Unconsciousness													
Increased Motor													
Decreased Motor													
Decreased Muscle													
Prostration													
Hunched back													
Opisthotonos													
Ataxia													
Tremors													
Clonic convulsion													
Tonic convulsion													
Apnoea													
Brachypnoea													
Tachypnoea													
Dyspnoea													
Cyanosis													
Pallor													
Rubescence													
Loss of weight													
Piloerection													
Alopecia													
Salivation													
Pigmented Orbit													
Pigmented Snout													
Haematuria													
Diarrhoea													
Palpebral Ptosis													
Hypothermia													
Lacrimation													
Spasms													

Actividad

- ✓ Actividad motora
- ✓ Postración
- ✓ Convulsión

Comportamiento

- ✓ Irritabilidad
- ✓ Letargia
- ✓ Anorexia

Apariencia/Estado

- ✓ Pérdida de peso
- ✓ Hipotermia
- ✓ Espalda arqueada
- ✓ Piloerección
- ✓ Alopecia
- ✓ Color (pálido, cianótico..)
- ✓ Heridas

Fluidos

- ✓ Secreciones (orbitales, nasales)
- ✓ Hematuria
- ✓ Diarrea

Toxicidad *in vivo*

DOSIS MÁXIMA TOLERADA

(*Maximum Tolerated Dose, MTD*)

- o vía de administración *i.v., i.p., p.o., s.c.*
- o administración única
- o al menos en dos especies: rata y ratón
- o efectos adversos manifestados hasta 14 días después de la administración.

DOSIS MÚLTIPLE MÁXIMA TOLERADA

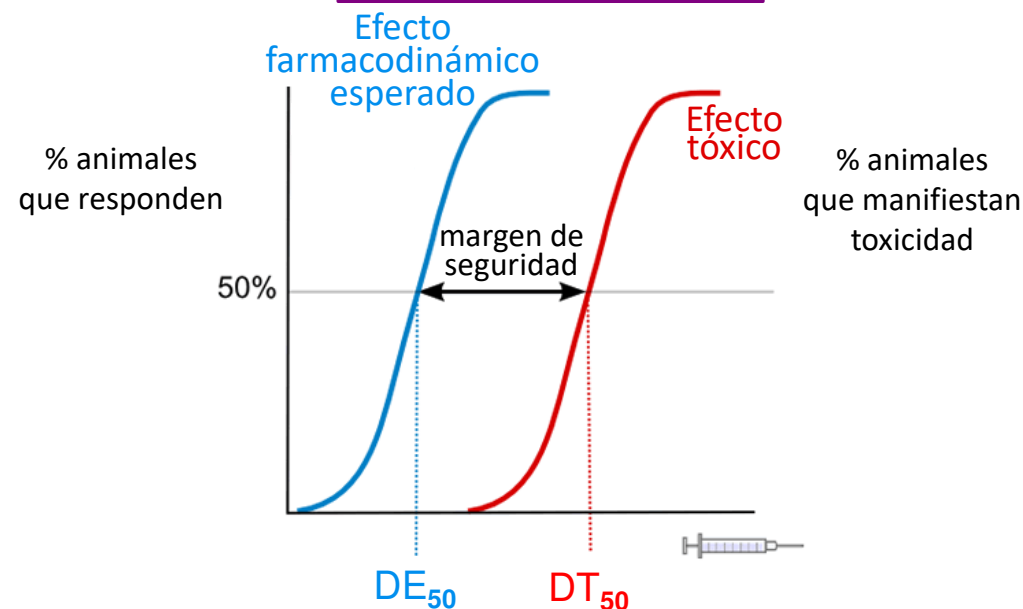
(*Maximum Tolerated Multiple Dose, MTMD*)

- o vía de administración considerada en humanos
- o dos especies animales, una no roedor
- o esquemas de dosificación: QDx5, Q4Dx3, etc.
 - toxicidad subaguda: 2-4 semanas
 - toxicidad subcrónica: 3 meses
 - toxicidad crónica: 6-12 meses

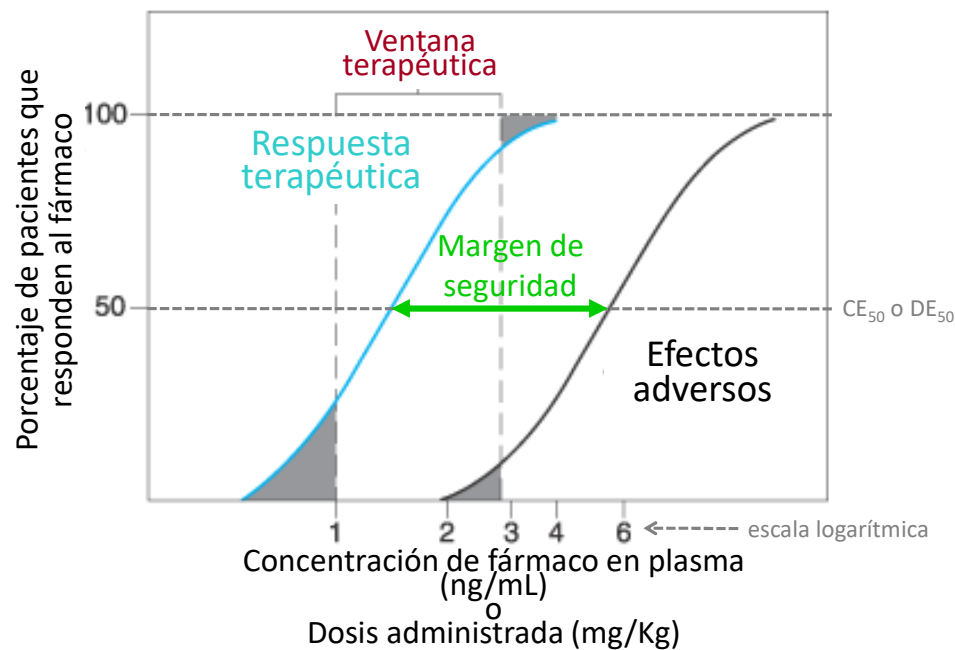


Dosis expresadas en
mg/Kg de peso o
mg/m² de superficie
corporal

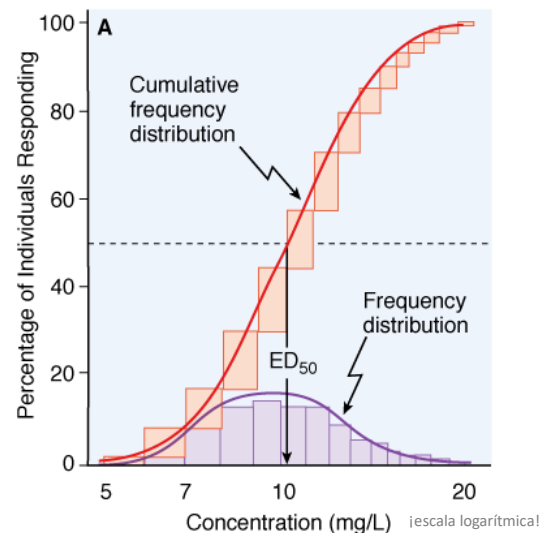
RESPUESTAS DE TODO O NADA en animales de experimentación



RESPUESTAS DE "TODO O NADA" EN SERES HUMANOS



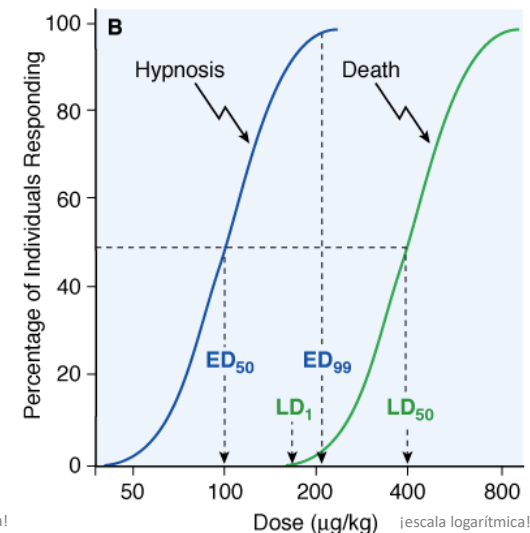
Distribución de frecuencias vs. Distribución acumulativa de frecuencias



*Este índice en seres humanos se calcula utilizando la DT₅₀ en lugar de la DL₅₀

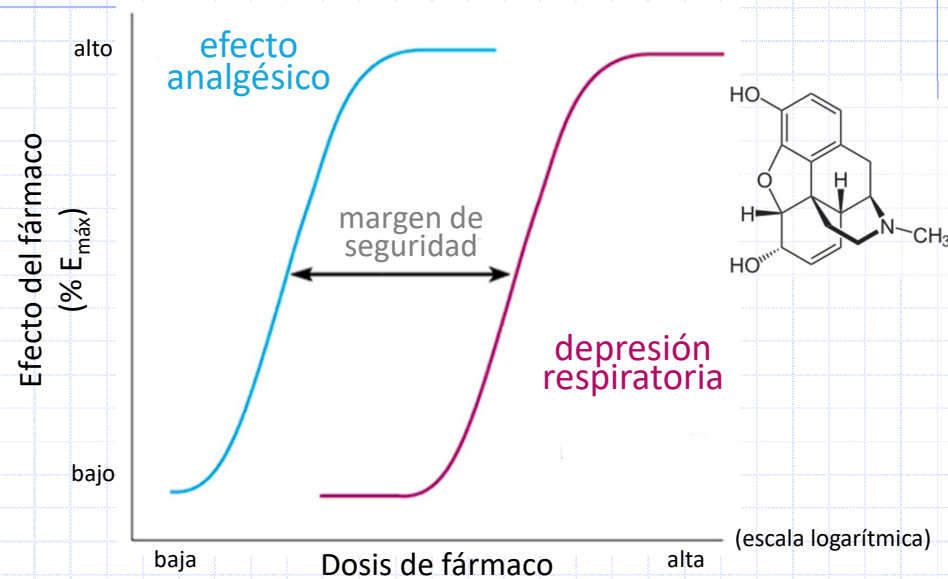
Indice terapéutico (en animales)*

$$\text{Therapeutic Index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$$

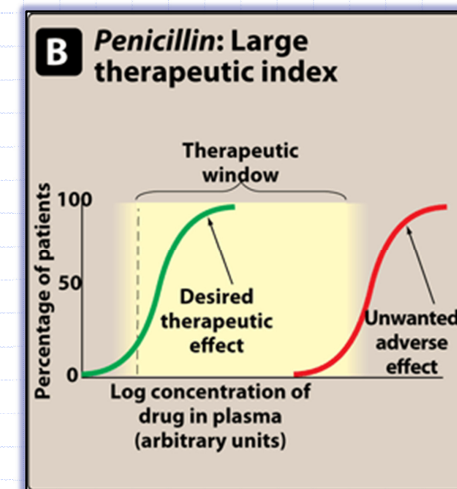
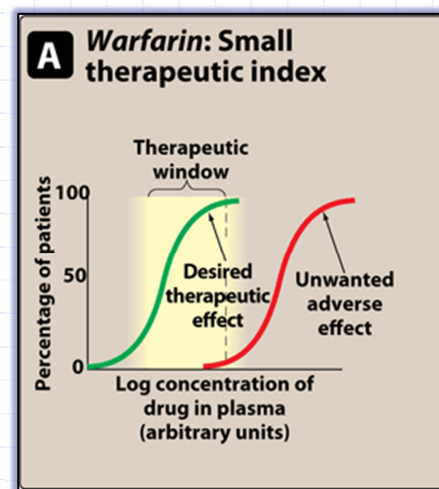


DE₅₀ vs. DE₉₉

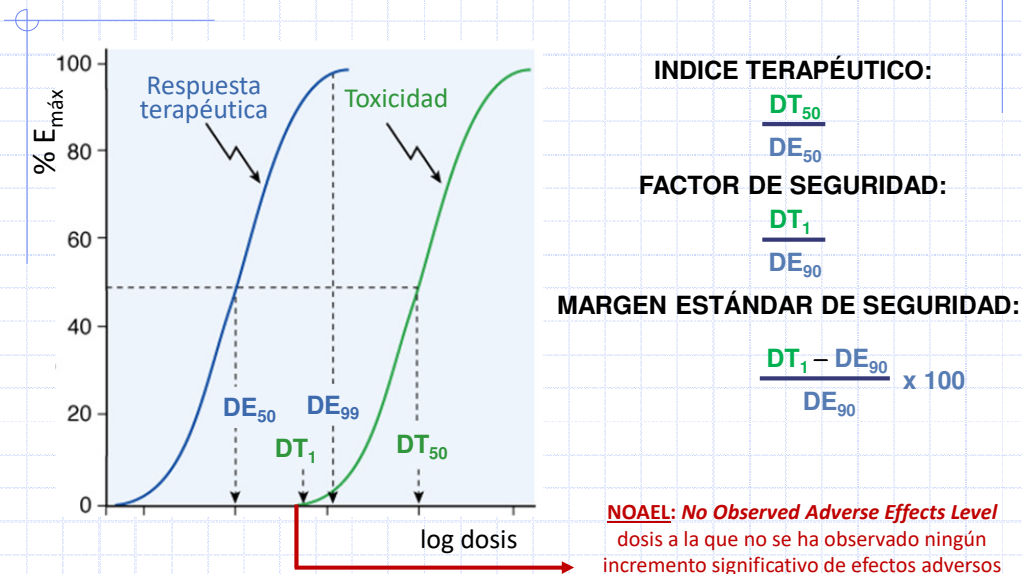
Curvas dosis-respuesta para los efectos analgésicos y depresores de la morfina



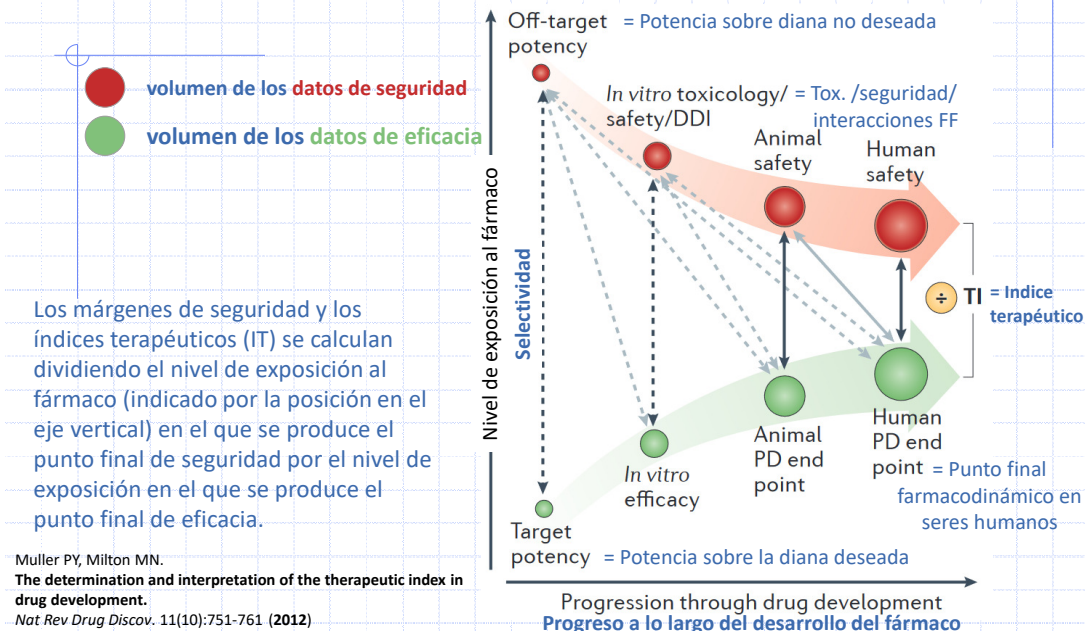
Indices terapéuticos estrechos y amplios: warfarina vs. penicilina



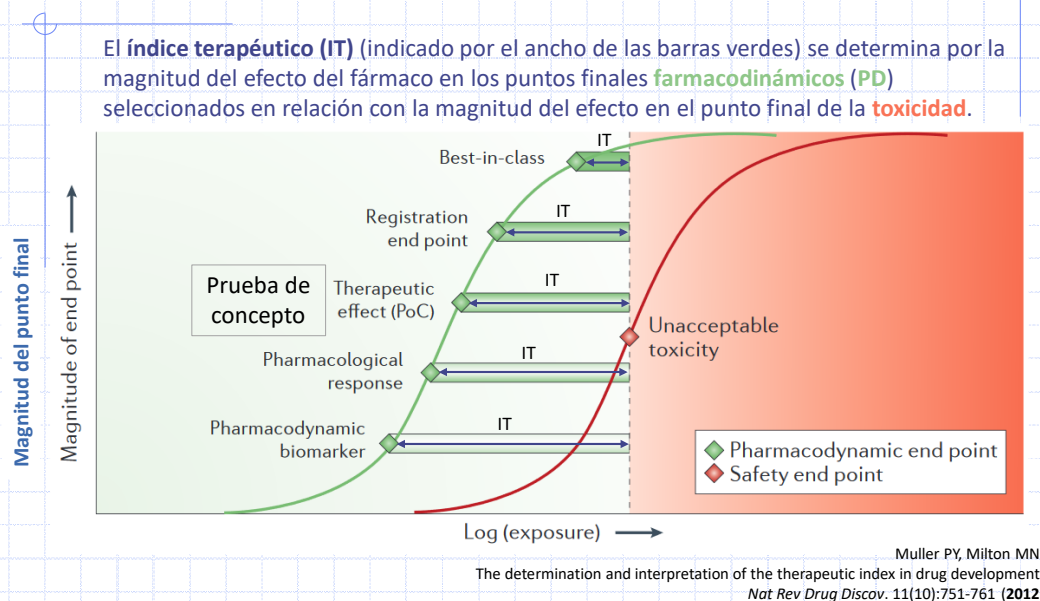
Relación dosis-efecto: SEGURIDAD



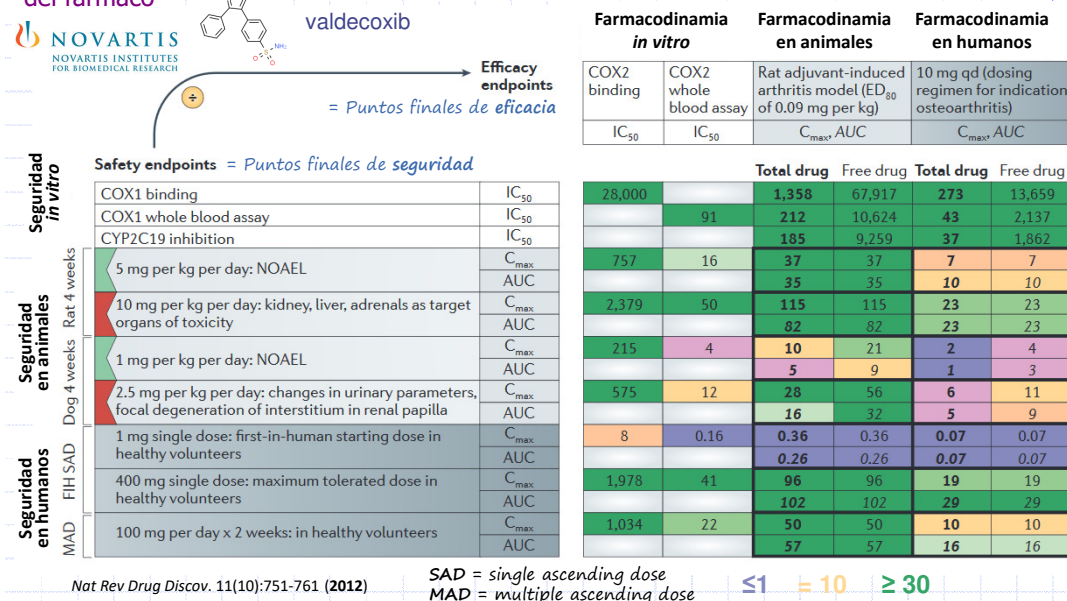
Determinación e interpretación del índice terapéutico durante el desarrollo de un fármaco



El índice terapéutico varía en función de los puntos finales farmacodinámicos y toxicológicos elegidos



El índice terapéutico traslacional: comparación de los datos de exposición clave para la seguridad con los datos clave de eficacia disponibles en una etapa particular del descubrimiento y desarrollo del fármaco



Manejo de animales de laboratorio:

consideraciones éticas y normativa europea

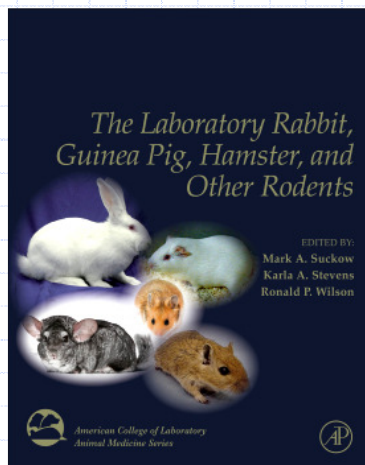
- Sociedad Española de Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL): <http://www.secal.es>
- International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS): <http://www.lasa.co.uk/>

Russell, W.M.S. and Burch, R.L.
The Principles of Humane Experimental Technique.
 Methuen, London (1959)

1. <http://www.understandinganimalresearch.org.uk/>
2. <http://www.buscaalternativas.com/>

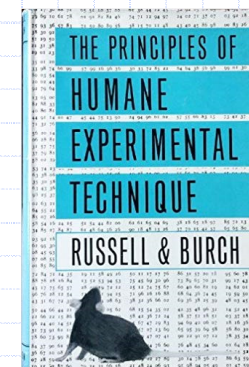
Informe sobre las estadísticas relativas a los animales para experimentación animal u otros fines científicos en los Estados miembros de la Unión Europea:

<http://www.derechoanimal.info/bbdd/Documentos/1308.pdf>



Recuerda las tres R's referentes al uso de animales en experimentación biomédica:

- **Reemplazar:** buscar alternativas, entre las que se incluyen los ensayos bioquímicos *in vitro*, los cultivos celulares, los órganos perfundidos, las rebanadas de tejido y las simulaciones por ordenador.
- **Reducir:** emplear cualquier estrategia que resulte en la utilización del menor número posible de animales para obtener la misma cantidad de información o para maximizar la información que se obtiene por animal.
- **Refinar:** evaluar el impacto de cualquier procedimiento o condición sobre el bienestar del animal y desarrollar estrategias para minimizar ese impacto.



[1959]

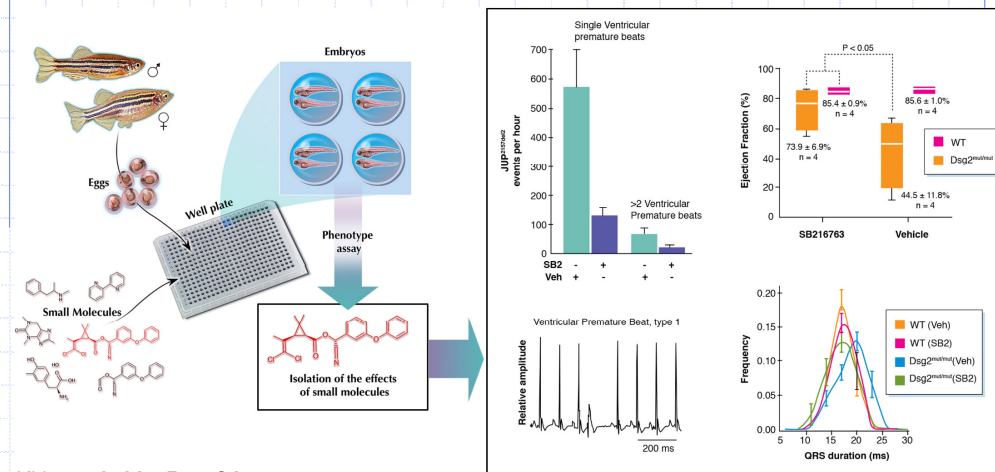
Desde 1986, los modelos alternativos están apoyados por leyes en la Unión Europea

Métodos alternativos para los estudios ADME-Tox



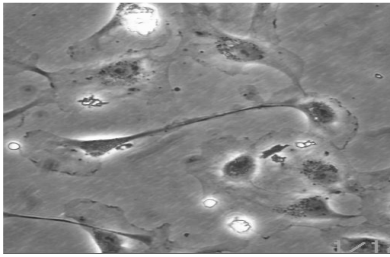
- Un solo ensayo no puede sustituir la complejidad del sistema experimental "in vivo"
 - se sigue la estrategia de intentar validar métodos que puedan sustituir algunos aspectos o etapas de los estudios principales en el animal.
 - toda la aproximación "in vitro" a la predicción de la toxicidad debe de considerar una **batería de ensayos** diferentes tendentes a cubrir el mayor número de respuestas posibles y permitir la confirmación de los resultados.
- La incorporación de otros **modelos animales alternativos** a los mencionados, tales como **invertebrados** o pequeños vertebrados (**pez zebra**) a la investigación preclínica temprana, refuerza la tendencia a posponer los ensayos "in vivo" de validez regulatoria con mamíferos a la fase clínica.
 - si bien estos últimos ensayos, hoy por hoy, no tienen validez regulatoria, se consideran una **herramienta de cribado (screening)** muy útil para discriminar productos con distintos niveles de seguridad, permitiendo descartar aquellos no seguros.

Cribados fenotípicos en el pez zebra: recapitulación de la biología humana fundamental

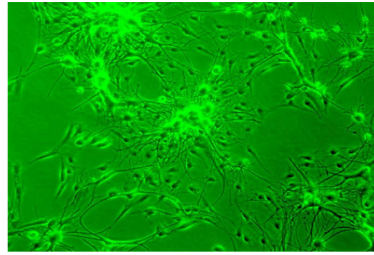


Kithcart A, MacRae CA.
 Using Zebrafish for High-Throughput Screening of Novel Cardiovascular Drugs.
JACC Basic Transl Sci. 2(1):1-12 (2017)

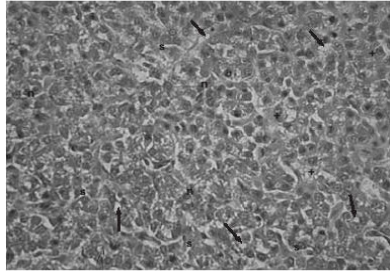
Cultivos celulares primarios



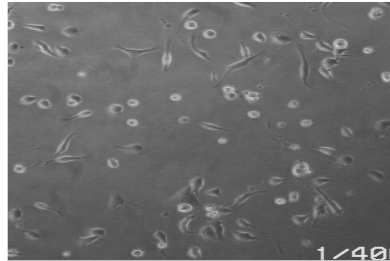
a) Cordón umbilical



b) Células nerviosas

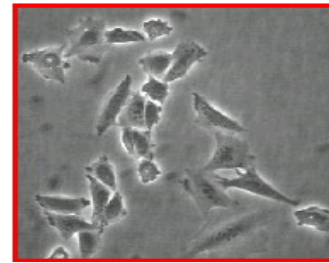


c) Hepatocitos

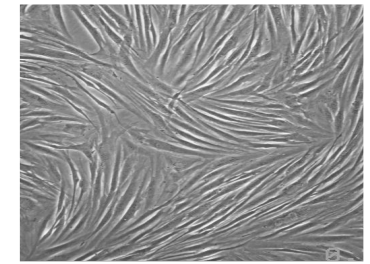


d) Queratinocitos

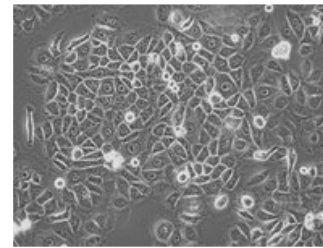
Cultivos celulares de líneas establecidas



CHO-K1 (ovario de hámster chino)



RTG-2 (trucha arco iris)

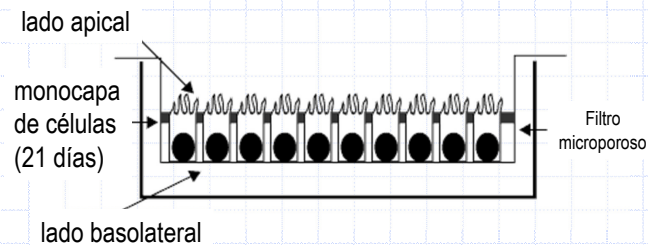


HeLa (cancerosas humanas)

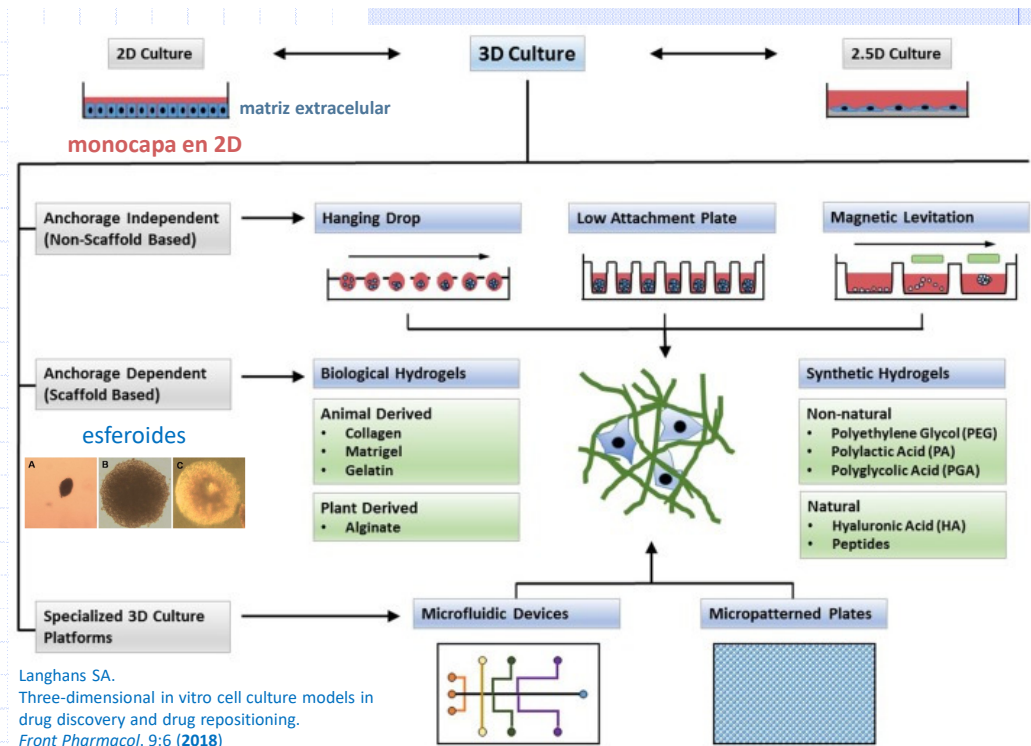


Vero (riñón de mono)

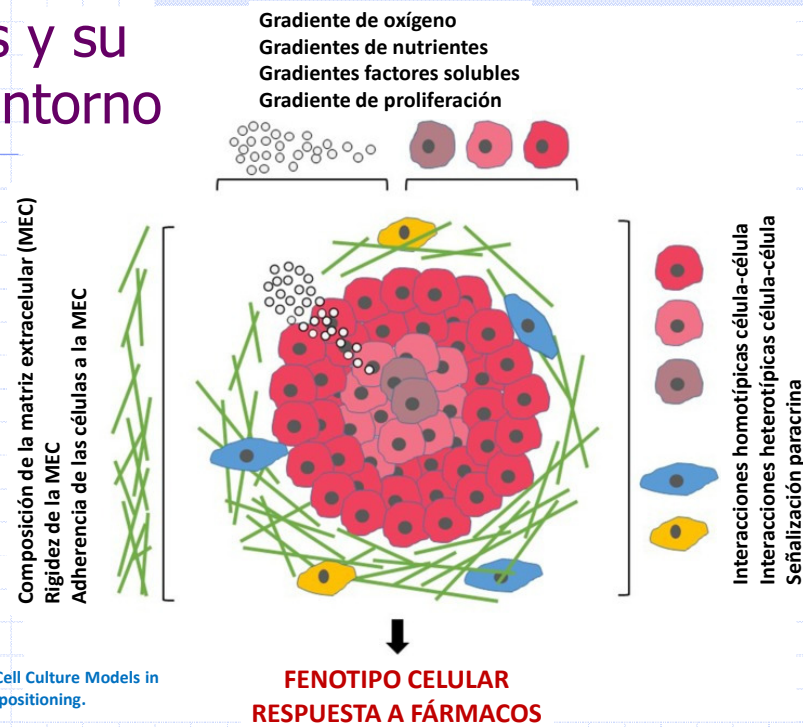
Ensayos de absorción: células Caco-2



- Células humanas procedentes de **cáncer de colon** que, a diferencia de las células normales del epitelio gastrointestinal humano, dan lugar a **monocapas** celulares y presentan características morfológicas y bioquímicas similares a las de los enterocitos diferenciados, y algunas diferencias puntuales.
- Constituyen un buen modelo, especialmente para fármacos y sustancias xenobióticas susceptibles de absorberse únicamente por **difusión pasiva**.
- Existe una excelente **correlación** entre los coeficientes de permeabilidad en células Caco-2 y la biodisponibilidad oral en humanos de este tipo de fármacos.
- Los resultados obtenidos con Caco-2 se utilizan para la **clasificación biofarmacéutica de principios activos**.

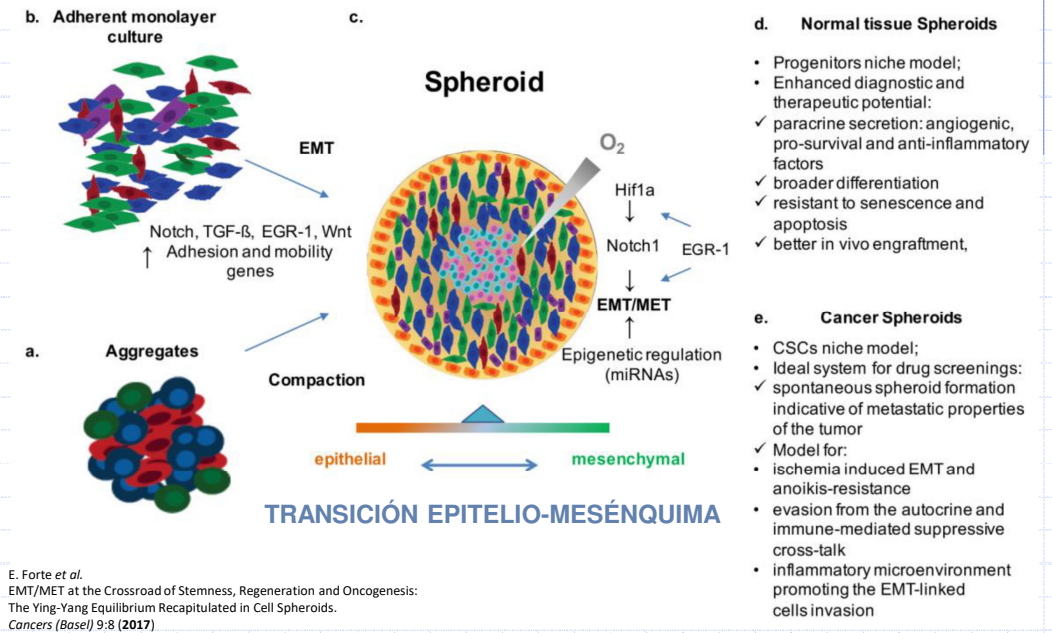


Células y su microentorno



Langhans SA.
Three-Dimensional *in vitro* Cell Culture Models in
Drug Discovery and Drug Repositioning.
Front Pharmacol. 9:6 (2018)

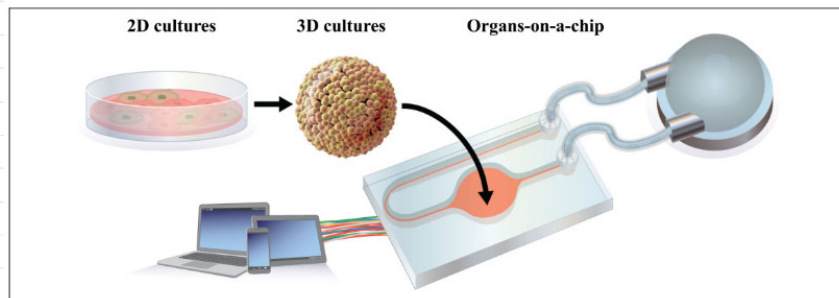
Esferoides como modelos *in vitro* de tumores



Órganos en un chip: Un nuevo paradigma para la evaluación toxicológica y el desarrollo de fármacos preclínicos

Lo siguiente: *Human-on-a-chip*

Evolución de los modelos *in vitro* desde los cultivos monocapa simples a los OoCs.



- El desarrollo de nuevos materiales y matrices ha permitido el crecimiento de **modelos organotípicos tridimensionales** con mejores características fisiológicas que los cultivos en monocapa.
- Los dispositivos de microingeniería, que incorporan tecnologías de **fluidos y sensores**, han permitido después la transferencia de estos tejidos tridimensionales a un entorno dinámico, creando órganos en un chip que se asemejan más a los órganos humanos *in vivo*.

Lo siguiente: *Human-on-a-chip*

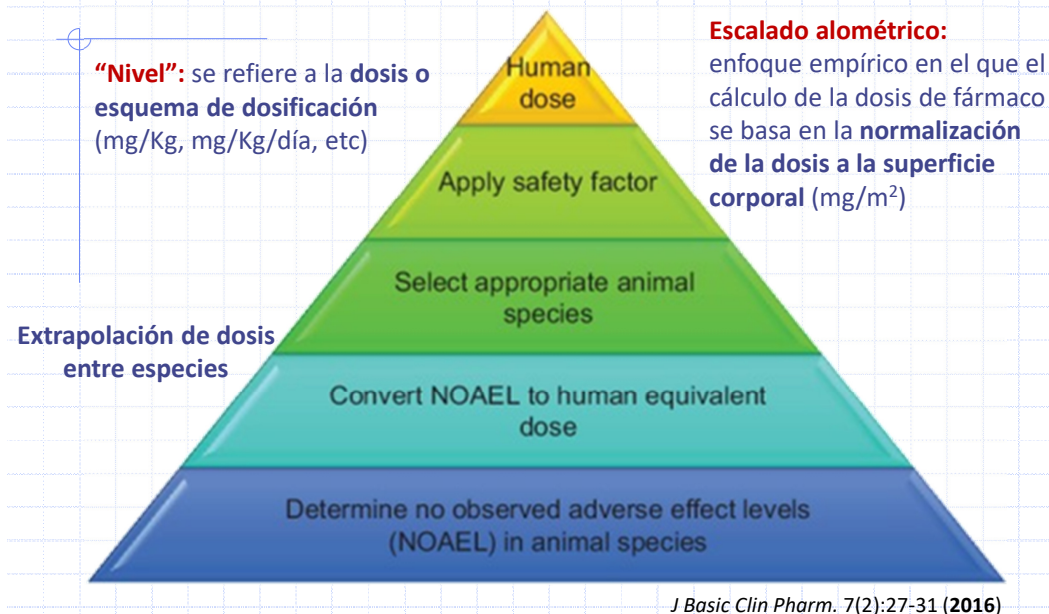


Guía para la estimación de la dosis inicial máxima de seguridad en los ensayos clínicos iniciales para sustancias terapéuticas en voluntarios adultos sanos

- ❖ Determinar el “Nivel de Efectos Adversos No Observables” **No Observable Adverse Effect Level (NOAEL)**
- ❖ Convertir el **NOAEL** en una “Dosis Equivalente en Humanos” (**DEH**), generalmente normalizada a la superficie corporal (“alometría”)
- ❖ Seleccionar una **DEH** de entre las especies más apropiadas
 - factores adicionales: metabolismo, receptores, epítomos de unión
 - por defecto: especies más sensibles (DEH más baja)
- ❖ Dividir la **DEH** por un factor de seguridad (≥ 10) para obtener una “Dosis Inicial Máxima Recomendada” (**MRSD**)
- ❖ Ajustar la **MRSD** en función de la dosis farmacológicamente activa



Resumen de los pasos para estimar la dosis inicial en los primeros estudios en seres humanos



Pasos para estimar la dosis inicial en los estudios en seres humanos

Species	peso corporal de referencia		superficie corporal	factores de conversión para DEH		
	Reference body weight (kg)	Working weight range (kg)		To convert dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by K _m	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either	
			Body surface area (m ²)		Divide animal dose by	Multiply animal dose by
Human	60	-	1.62	37	-	-
Mouse	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Monkeys (rhesus)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.60	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
Micro pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

*Data obtained from FDA draft guidelines.^[7] FDA: Food and Drug Administration, HED: Human equivalent dose

Nair AB, Jacob S.

A simple practice guide for dose conversion between animals and human.

J Basic Clin Pharm. 7(2):27-31 (2016)

Puntos clave en el escalado de la dosis

- Los animales más grandes tienen menores tasas metabólicas
- El proceso fisiológico de los animales grandes es más lento
- Los animales más grandes requieren dosis menores de fármaco en función del peso.
- La alometría tiene en cuenta la diferencia de tiempo fisiológico entre especies
- No se debe aplicar la escala alométrica para convertir las dosis para adultos en dosis para niños.

Nair AB, Jacob S.

A simple practice guide for dose conversion between animals and human.

J Basic Clin Pharm. 7(2):27-31 (2016)

Primera Dosis en el Ser Humano (*First-in-Human*): aproximación MABEL

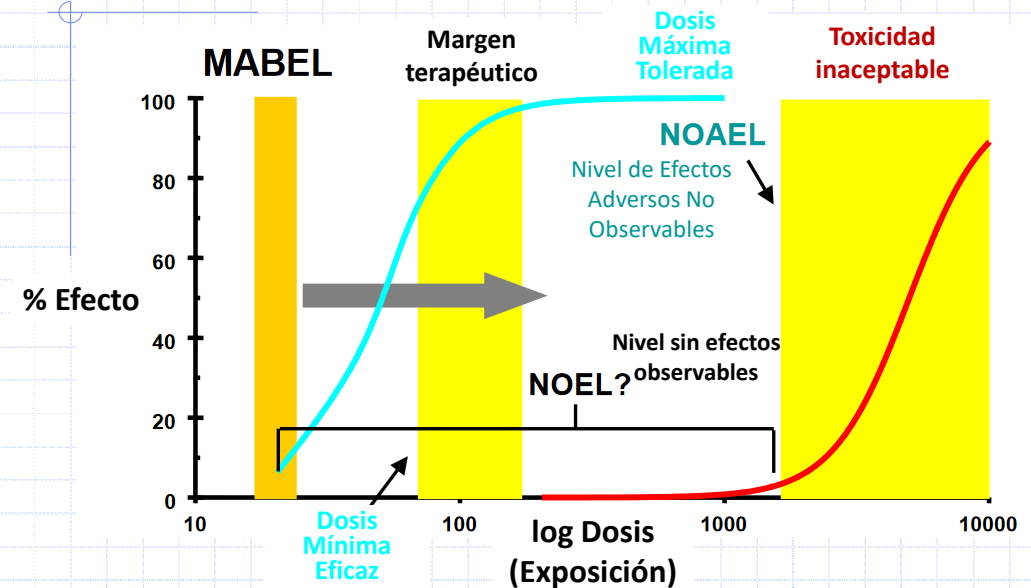
MABEL approach

EMA guidance (2007)

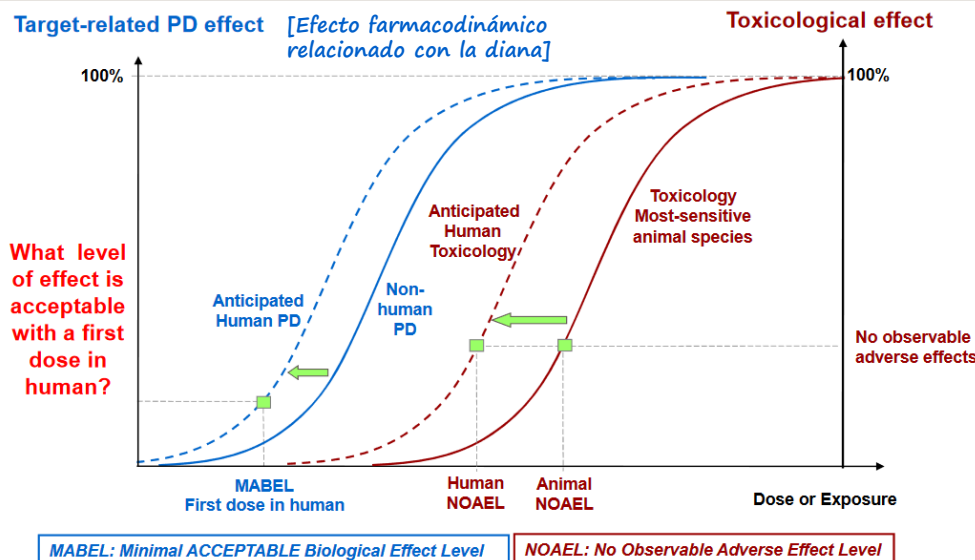
Nivel mínimo de efecto biológico esperable para productos biológicos y pequeñas moléculas de alto riesgo

- The 'Minimal Anticipated Biological Effect Level' (MABEL) approach is recommended. The MABEL is the anticipated dose level leading to a minimal biological effect level in humans. *nivel de dosis previsto que conduce a un nivel de efecto biológico mínimo en humanos*
- The calculation of MABEL should utilise all in vitro and in vivo information available from pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) data such as:
 - i) target binding and receptor occupancy studies in vitro in target cells from human and the relevant animal species;
 - ii) concentration-response curves in vitro in target cells from human and the relevant animal species and dose/exposure-response in vivo in the relevant animal species.
 - iii) exposures at pharmacological doses in the relevant animal species.
- Wherever possible, the above data should be integrated in a PK/PD modelling approach for the determination of the MABEL.
 - modelado farmacocinético/farmacodinámico

Aproximación MABEL [Nivel mínimo de efecto biológico *esperable*] (*Minimal Anticipated Biological Effect Level*)



Beyond the "safety factor approach" From NOAEL to MABEL, minimal ACCEPTABLE biological effect level for a first dose in a human



Primera Dosis en Seres Humanos (*First-in-Human*)

Resumen:

- Comprender el mecanismo y farmacología de la diana
- Comprender las limitaciones de los datos preclínicos para predecir la seguridad en seres humanos
- Trasladar la ciencia básica a los seres humanos y explicar las diferencias observadas en potencias relativas
- Estimar la dosis clínica para los primeros estudios en seres humanos (*first time in humans, FTIH*) utilizando tanto la toxicología como la farmacología
- Hacer uso de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de las cohortes iniciales y sucesivas para ayudar a escalar la dosis en el estudio FTIH.
- Considerar los límites de dosis sobre la base de los datos far/tox.
- Diseñar el estudio clínico correcto para **mitigar el riesgo**.

Dosis inicial en seres humanos (1/2)

- Guía de la **FDA** para la industria: Estimación de la dosis inicial máxima segura en los ensayos clínicos iniciales con el nuevo medicamento en voluntarios sanos adultos (principalmente para terapias sistémicas).
- Factores de escala utilizados para convertir el **NOAEL** en cada especie sometida a prueba a una dosis equivalente en humanos
- Debe considerarse un **margen de seguridad** de al menos 10 (DEH/10).
- La dosis inicial en la **FIH** que utiliza pacientes depende de muchos factores: población de pacientes, enfermedad, datos de PK o PK/PD en animales, datos de dosis-toxicidad animal u otros datos no clínicos.

Dosis inicial en seres humanos (2/2)

- Otros métodos comunes para determinar la dosis inicial:
 - La **aproximación del fármaco parecido**: puede utilizarse cuando se dispone de datos clínicos para otro compuesto de la misma clase química que el medicamento en investigación.
 - La **aproximación guiada por la farmacocinética**: utiliza la exposición sistémica en lugar de la dosis para la extrapolación de los animales al ser humano.
 - La **aproximación comparativa**: consiste en utilizar dos o más métodos para estimar una dosis inicial y luego comparar críticamente los resultados para llegar a la dosis inicial óptima.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 57:835-845 (2002)

nature

Consider drug efficacy before first-in-human trials

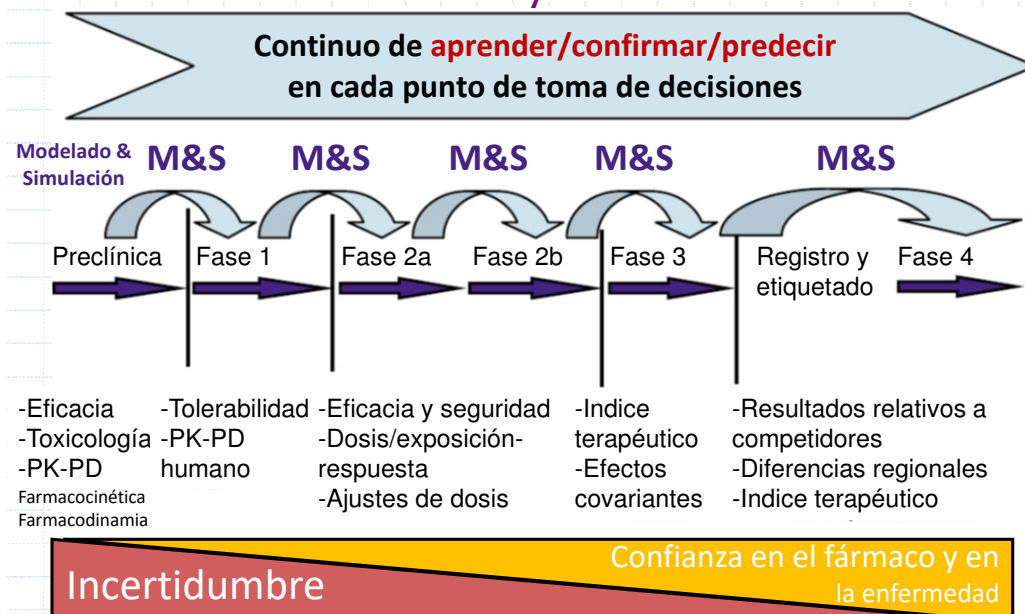
Jonathan Kimmelman & Carole Federico



Illustration by Richard Wilkinson

<https://www.nature.com/news/consider-drug-efficacy-before-first-in-human-trials-1.21384>

Desarrollo de fármacos y construcción de modelos

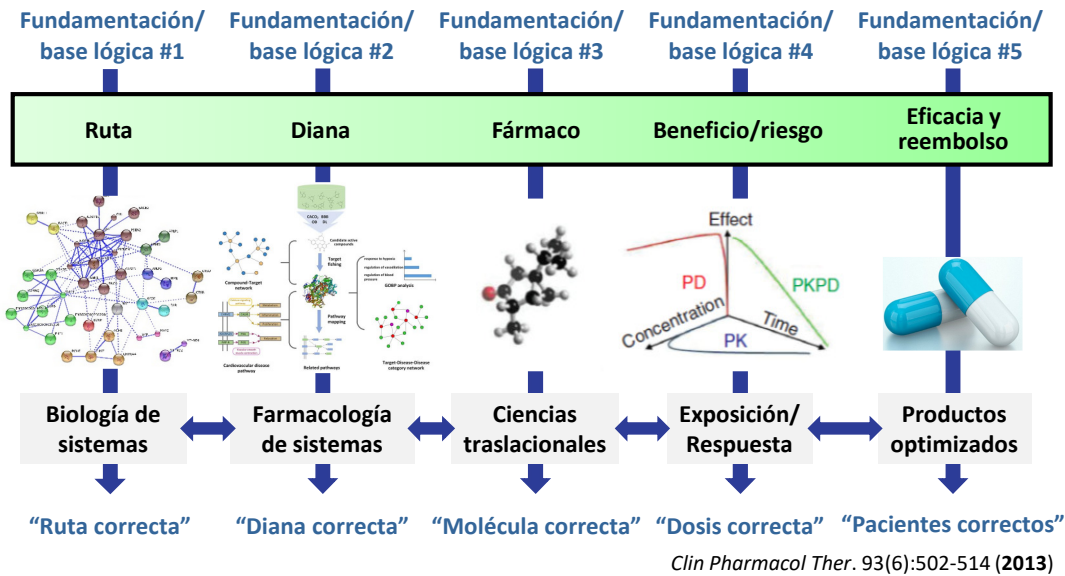


El modelado y la simulación (M&S) se realizan antes de cada punto de decisión para evaluar cuantitativamente el riesgo de seguir adelante. El fármaco y la enfermedad se actualizan continuamente para incluir la nueva información adquirida durante el desarrollo del medicamento.

RL Lalonde *et al.*
Model-based drug development.
Clin Pharmacol Ther. 82(1):21-32 (2007)

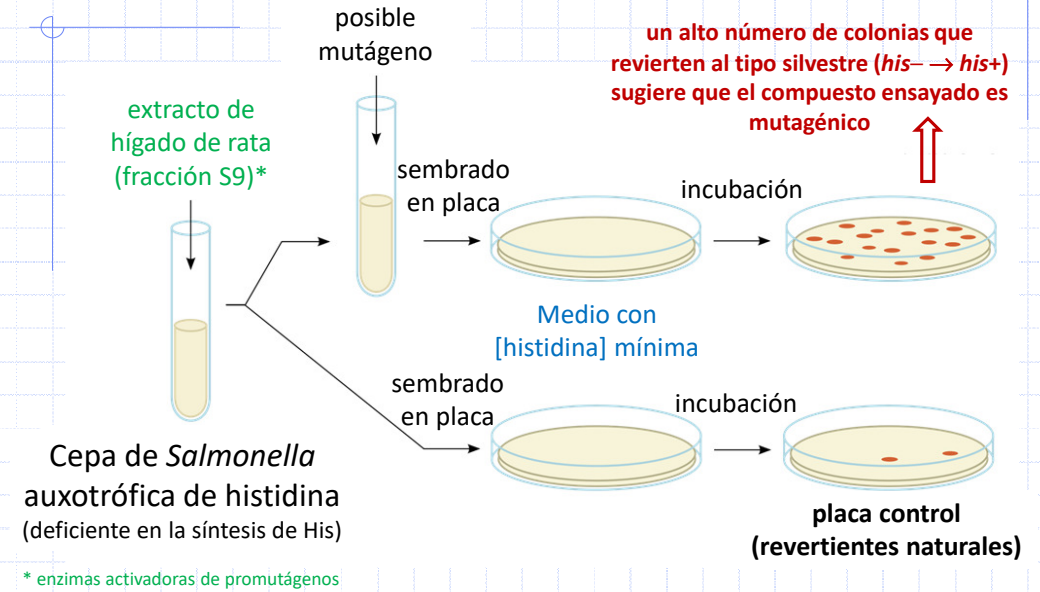
Farmacometría y Farmacología de Sistemas:

Integración del descubrimiento y desarrollo de fármacos basados en modelos



Estudios de mutagenicidad en bacterias:

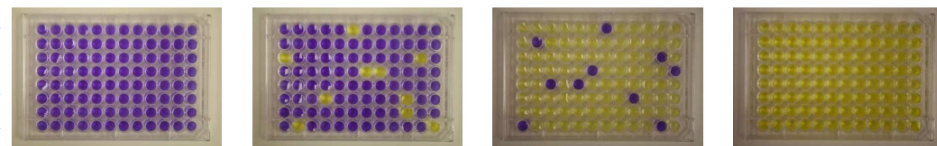
Test de Ames (placas de agar)



Estudios de mutagenicidad en bacterias:

Método de la fluctuación (cultivo líquido e indicador de pH)

microplacas de 96 pocillos:



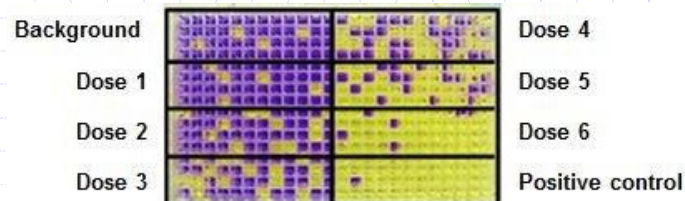
Sterility Check

Background

Strong Mutagen

Positive Control

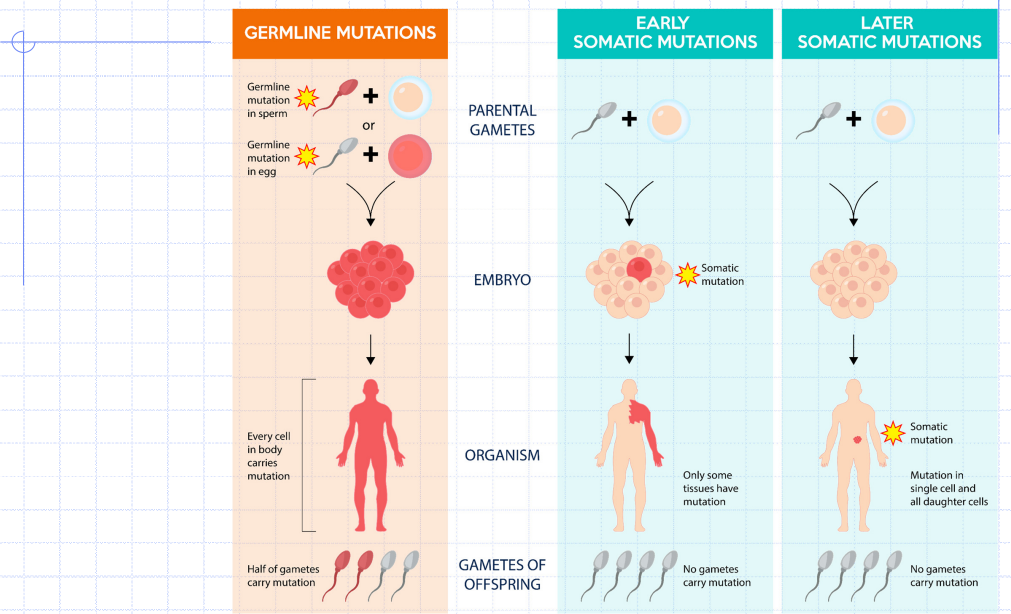
microplaca de 384 pocillos:



Otros estudios:

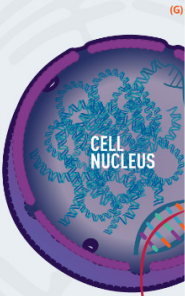
- ensayo de mutación genética en células de mamífero (p. ej. linfoma de ratón)
- ensayo COMET en células primarias de la piel
- test de micronúcleos en células primarias de la piel

Las mutaciones en los genes son germinales o somáticas



TYPES OF GENETIC MUTATIONS IN CANCER

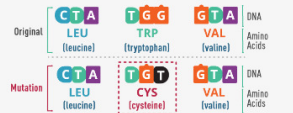
DNA alterations can affect the structure, function, and amount of the corresponding proteins. All of these effects can change a cell's behavior from normal to cancerous. For example, a genetic alteration can intensify or eliminate the protein's function, which could make cells divide uncontrollably. Many different kinds of genetic mutations are found in cancer cells, including missense, nonsense, and frameshift mutations and chromosome rearrangements.



RNA

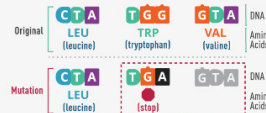
mRNA is also made of four bases: adenine (A), uracil (U), guanine (G), and cytosine (C). mRNA moves from the nucleus to the cytoplasm where it interacts with ribosomes, the protein factories of the cell. There, through a process called translation, mRNA is translated into amino acids. A sequence of three mRNA bases is called a codon, and each codon is translated into a specific amino acid. There are 20 different kinds of amino acids in humans.

MISSSENSE MUTATION



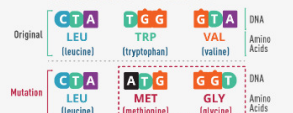
A missense mutation is a change of a single DNA base that results in a change in the amino acid sequence. Sometimes a single amino acid change can greatly alter the protein's function.

NONSENSE MUTATION



A nonsense mutation is a change of a single DNA base that creates a "stop" codon, which terminates translation. The result is a shortened protein that may not function or that may have an abnormal function.

FRAMESHIFT MUTATION



A frameshift mutation results from the addition or removal of DNA bases that shifts the DNA sequence and the corresponding amino acid sequence. The result is a protein whose sequence, structure, and function are very different from those of the original protein.

CHROMOSOME REARRANGEMENTS

DNA is wound tightly into structures called chromosomes. Chromosome rearrangements can occur when a piece of a chromosome breaks and is lost entirely (deletion), moves to a different chromosomal location (translocation), flips directions (inversion), or is repeated (duplication). These rearrangements can alter several genes at once. For example, they can generate fusion genes, in which parts of two separate genes are joined together. Proteins made from fusion genes sometimes cause cancer.



cancer.gov/genetics

<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetics-cancer>

Carcinogénesis química: antecedentes históricos

Dr. John Hill (Londres, 1761)
"Cautions against the Immoderate Use of Snuff"

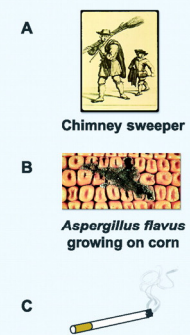
Sir Percivall Pott (Londres, 1775)
"Chirurgical Observations Relative to the Cataract, the Polypus of the Nose, and the Cancer of the Scrotum, the Different Kinds of Ruptures, and the Mortification of the Toes and Feet"

Barnes JM, Butler WH.
"Carcinogenic activity of aflatoxin to rats."
Nature 202, 1016 (1964)

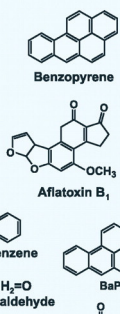
Doll R, Hill AB.
"Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report."
Br Med J 2: 739-748 (1950)

Wynder EL, Graham EA.
"Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma."
JAMA 143: 329-336 (1950)

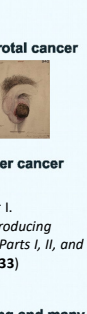
Human exposure



Structure of carcinogen



Disease



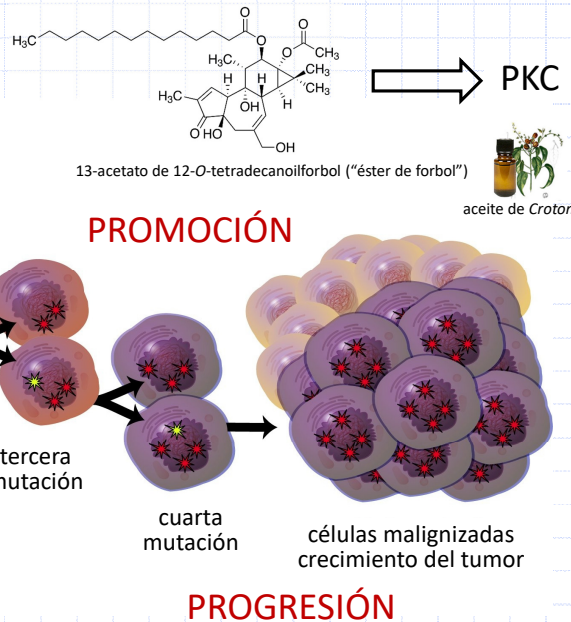
Cook JW, Hewett CL, Hieger I.
"The isolation of a cancer-producing hydrocarbon from coal tar. Parts I, II, and III."
J Chem Soc 24:395-405 (1933)

Lung and many other cancers

AACR Centennial Series

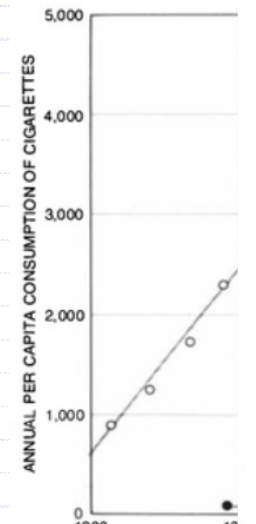
Cancer Research

Carcinogénesis: etapas



Drs. Yamagiwa & Ichikawa: "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors"

Relación (no neces fumar (en hombre: pulmón (1900-198



THE CANCER PROBLEM

Almost all cancers appear to be caused by exposure to factors in the environment. The most promising approach to the control of the disease is to identify those factors and eliminate them

by John Cairns

During the past 150 years the Western world has virtually eliminated infectious diseases as a significant cause of death. A child born in the U.S. today can look forward to a life untroubled by fear of diseases such as scarlet fever, diphtheria, tuberculosis, typhoid fever and dysentery, which were major causes of death three or four generations ago. Life expectancy has been increasing steadily since the middle of the 19th century. The longer average life span is a result mainly of improvements in public health; the more spectacular fruits of scientific research, such as the introduction of vaccines and antibiotics, merely completed the process.

Death has now been confined mostly to old age and can therefore be attributed to diseases that are either peculiar to old age or lethal only in old people. Although innumerable changes in the body that accompany advancing age could be classified as diseases, two particular conditions commonly arising in old age are often a direct cause of death: arterial disease (atherosclerosis and arteriosclerosis) and cancer. Arterial disease is lethal when it affects the arteries supplying the heart or the brain; it now accounts for about 50 percent of all deaths in the U.S. Cancers are lethal when they spread from their site of origin; they now account for almost 20 percent of all U.S. deaths.

People have very different attitudes toward these two diseases. It is not just that death from arterial disease is often rapid, whereas death from cancer can be painfully drawn out. For some men heart attacks and strokes tend to be thought of as natural hazards of age, and either a normal end to a satisfactorily long life or, when they occur in middle-aged men, the wages of overeating and lack of exercise. In contrast, cancer is

thought of as an unpredictable disease that strikes indiscriminately at rich and poor, fat and thin, old and middle-aged, as if it usually owed nothing to external causes. If that were true, our only hope of overcoming cancer would be to improve the treatment of the disease. One object of this article is to show that most of the common kinds of cancer seem to be caused in large part by environmental factors; because we can act to alter the environment, these cancers are potentially avoidable.

The cancers are divided into three broad groups. The carcinomas arise in the epithelia, the sheets of cells covering the surface of the body and lining the various glands. The much rarer sarcomas arise in supporting structures such as fibrous tissue and blood vessels. The leukemias and lymphomas arise in the blood-forming cells of the bone marrow and lymph nodes. These three word-carcinoma, sarcoma and leukemia—are so entrenched in everyday usage that they must be mentioned, but I do not mean to imply by their use that there are three basically different forms of carcinogenesis or that the three kinds of cancer have different prospects for prevention and cure. That kind of information can be obtained only through a finer system of classification.

Cancers are classified mainly by the

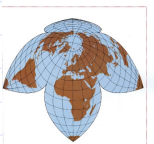
organ in which they originate and by the kind of cell involved. When they are considered in this way, there are 100 or so distinct varieties of the disease. Such an elaborate classification would be of no general interest were it not that the different varieties plainly have different causes, since the incidence of each one changes independently when the environment is altered. Most of the 100 varieties are rare, and so we can account for most cancer mortality by considering a fairly short list of diseases.

Roughly half of all cancer deaths are caused by cancers of three organs: the lung, the large intestine and the breast [see illustration on page 66]. There can therefore be no major success in overall cancer mortality until some means are found for curing or preventing these three kinds of cancer. Each of them can be considered a discrete entity because the frequency of each varies independently when factors in the environment are changed.

It could reasonably be argued that we are not interested in total numbers of deaths as much as in loss of life span. The death of a 30-year-old man from cancer of the prostate is less a tragedy than the death of a young man from leukemia. In determining our priorities we should therefore take into consideration the age distribution of the victims of each cause of death. There are various ways of doing this. For example, it is possible to calculate how much each man per cause of death or each kind of cancer diminishes the average life expectancy or, in particular, how much each reduces our working life up to the age of 65. The main effect of such a weighting procedure is to increase the relative importance of accidents among the general causes of death, and of the leukemias and lymphomas among the cancers. Can-

hábito de noma de

SCIENTIFIC AMERICAN



1885

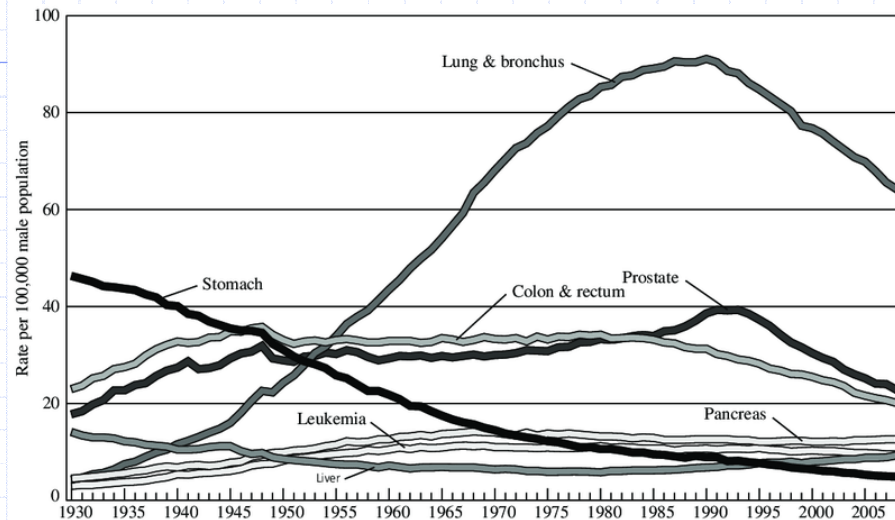
SCIENTIFIC AMERICAN



1900

20 años después...

Proporción de muertes por distintos cánceres (ajustada por edades) en varones estadounidenses (1930-2008)



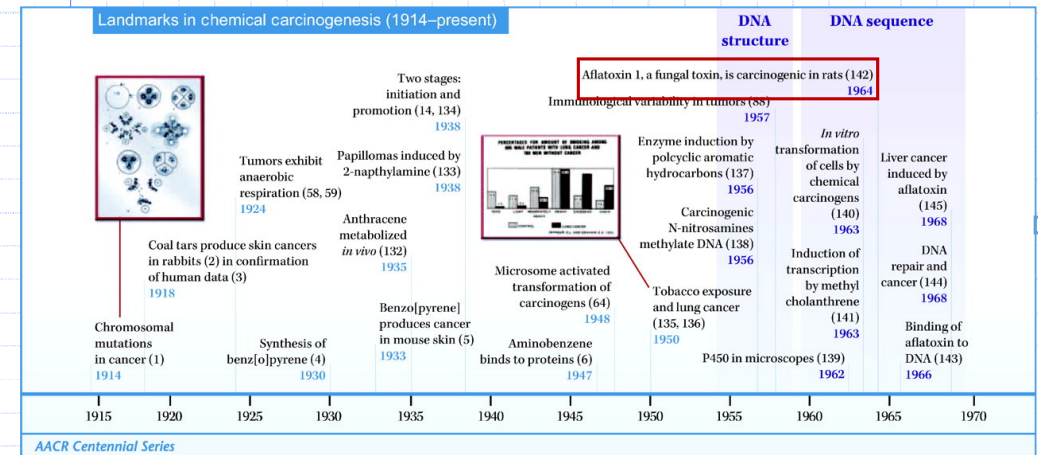
*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.

Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung and bronchus, and colon and rectum are affected by these coding changes.

Source: US Mortality Volumes 1930 to 1959, US Mortality Data 1960 to 2008, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.

©2012, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Visión general de los principales eventos que han generado importantes conocimientos sobre la carcinogénesis (1/2)

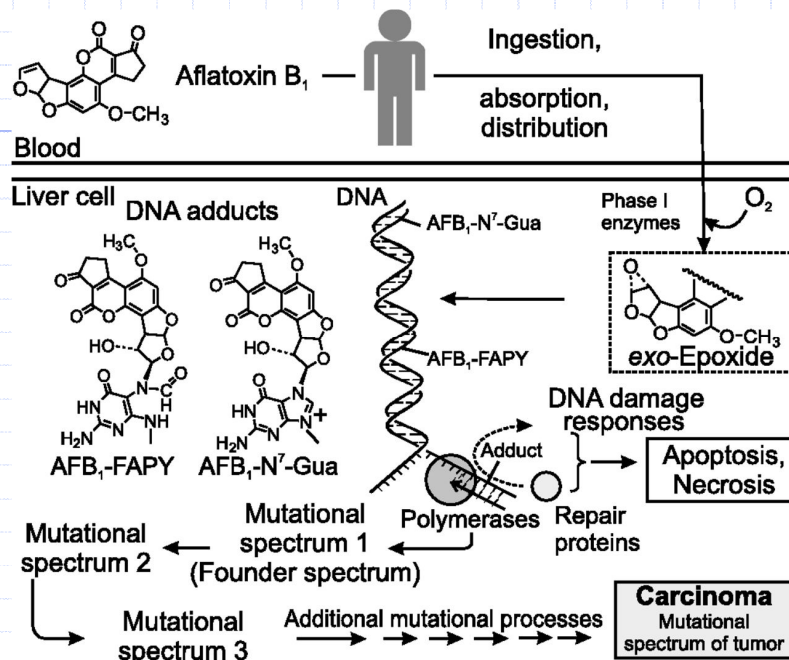


Lawrence A. Loeb and Curtis C. Harris

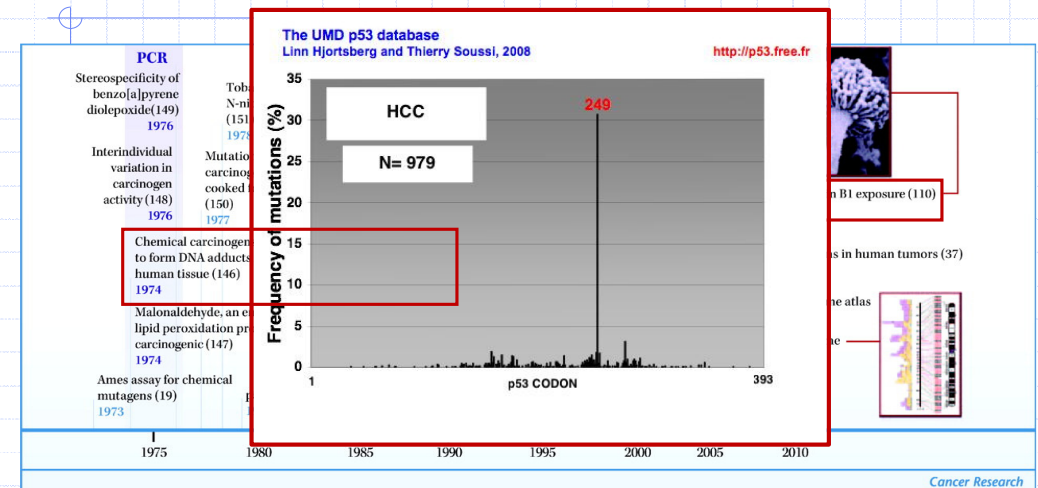
Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective

Cancer Res. 68(17):6863-72 (2008)

Aflatoxina B₁ y cáncer de hígado



Visión general de los principales eventos que han generado importantes conocimientos sobre la carcinogénesis (2/2)



Lawrence A. Loeb and Curtis C. Harris

Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective

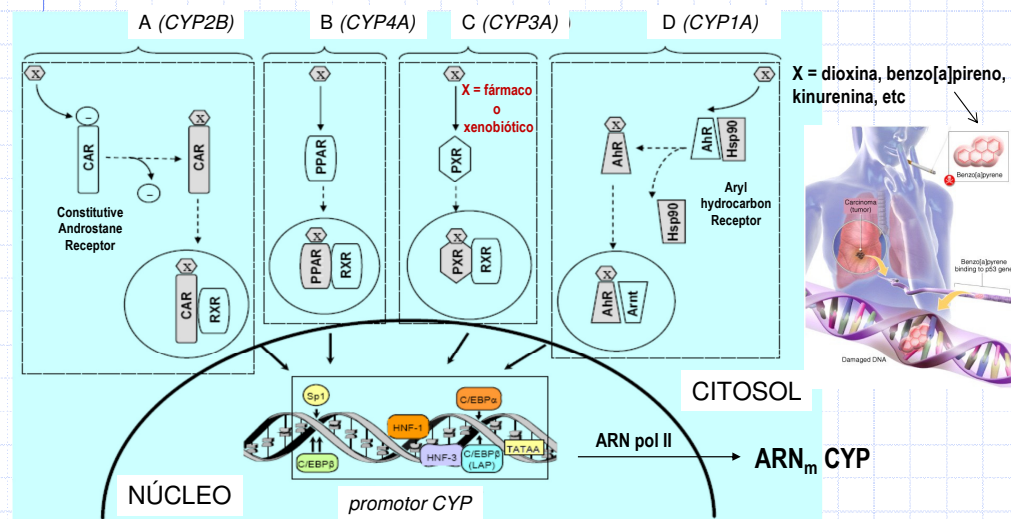
Cancer Res. 68(17):6863-72 (2008)

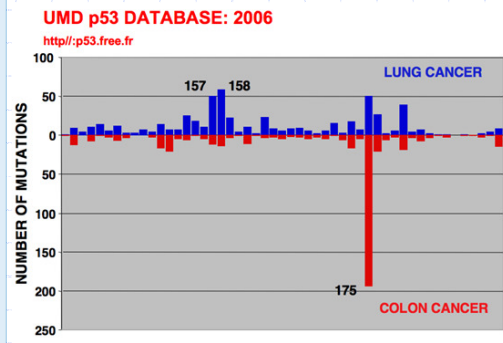
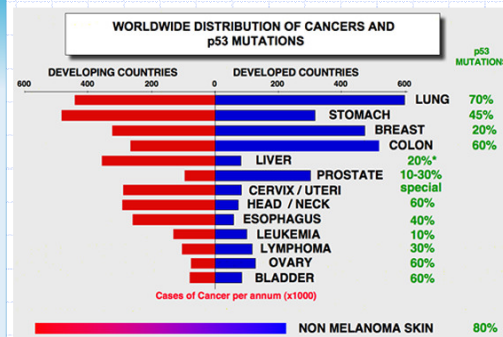
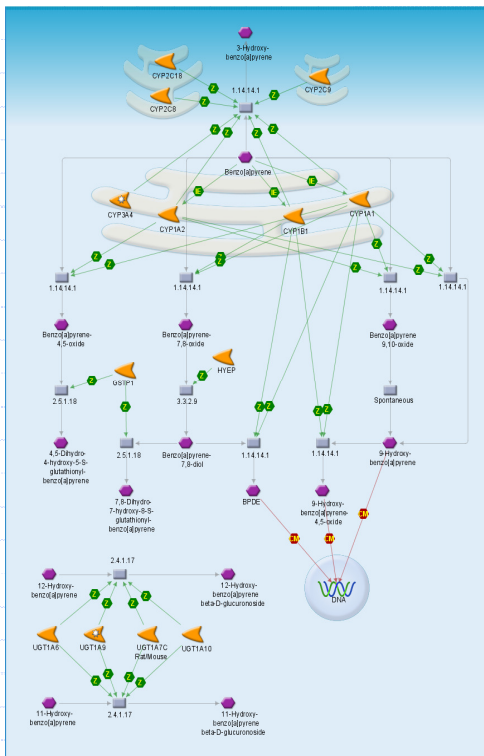
The diagram illustrates the metabolic pathways of Nicotine. Nicotine is shown in a box on the left. Three main pathways are shown:

- Nitrosation:** Nicotine is converted to NNK (N-nitro-N-nor-1-methyl-2-pyridylmethanamine) via Nitrosation (HONO, NO⁺).
- Reduction:** NNK is converted to NNAL (N-nitro-N-nor-1-methyl-2-pyridylmethanamine) via Reduction.
- Demethylation:** Nicotine is converted to NNN (N-nitro-N-nor-1-methyl-2-pyridylmethanamine), NAB (N-nitro-N-nor-1-methyl-2-pyridylmethanamine), and NAT (N-nitro-N-nor-1-methyl-2-pyridylmethanamine) via Demethylation.

The chemical structures for NNK, NNAL, NNN, NAB, and NAT are shown on the right, with their respective nitro groups highlighted in green circles.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.9b00017>





Teratogénesis: malformaciones anatómicas en el feto

terato	τέρας	asombroso, monstruoso	teratología , teratógeno , teratofobia
--------	-------	--------------------------	--

- Anormalidades en el desarrollo fetal por afectación de las células somáticas del embrión (no son hereditarias)
- La inducción experimental de malformaciones en los animales de laboratorio comenzó hace >100 años, cuando se pensaba que la placenta significaba una verdadera barrera al paso del fármaco y se consideraba que lo que era tolerado por el adulto lo debía ser también por el feto.
- Aparecieron casos producidos por:
 - **rayos X** (>5 rads): deformaciones
 - **virus de la rubeola**: Sir Norman Gregg (1941: *Congenital Cataract following German Measles in the Mother*)
 - **sustancias químicas**: metilmercurio (1956: bahía de Minamata, Japón) → microcefalia, parálisis cerebral, ceguera
 - **alcoholismo** de la gestante: síndrome de alcohol fetal
 - **talidomida**: dismelia, focomelia (tras 5 años en el mercado europeo) → ~10.000 bebés
- Resulta crítico el periodo de desarrollo fetal, la dosis de fármaco y el tiempo de exposición

“Barrera” placentaria

- ◆ Transporte de la madre al feto y del feto a la madre a través de la placenta:
 - funciones nutritivas y excretoras
 - barrera al paso de gérmenes, diversas sustancias tóxicas y componentes antigénicos
 - considerar al feto como receptor potencial de fármacos administrados a la madre: nihilismo terap.?
- ◆ Constituida (4–14 m²) por:
 - el endotelio de los capilares fetales en las vellosidades coriónicas
 - las capas de células trofoblásticas en la superficie de las vellosidades

“Barrera” placentaria

- ◆ Mito: paso relativamente fácil por difusión lipídica, transporte activo o pinocitosis:
 - anestésicos gaseosos, alcohol, opioides, esteroides
 - agentes teratogénicos: Cs¹³⁷, Ca⁴⁵, Sr⁹⁰, I¹³¹, virus de la rubeola...
 - talidomida, reserpina, fenotiazinas, diazepam, nicotina, antibióticos (oto- y nefrotoxicidad fetal por aminoglicósidos)
- ◆ No cruzan fármacos:
 - ionizados
 - de peso molecular > 600 – 1000 da.
 - metabolizados o fijados en la placenta: gran equipo enzimático, semejante al del hígado

"Barrera" placentaria

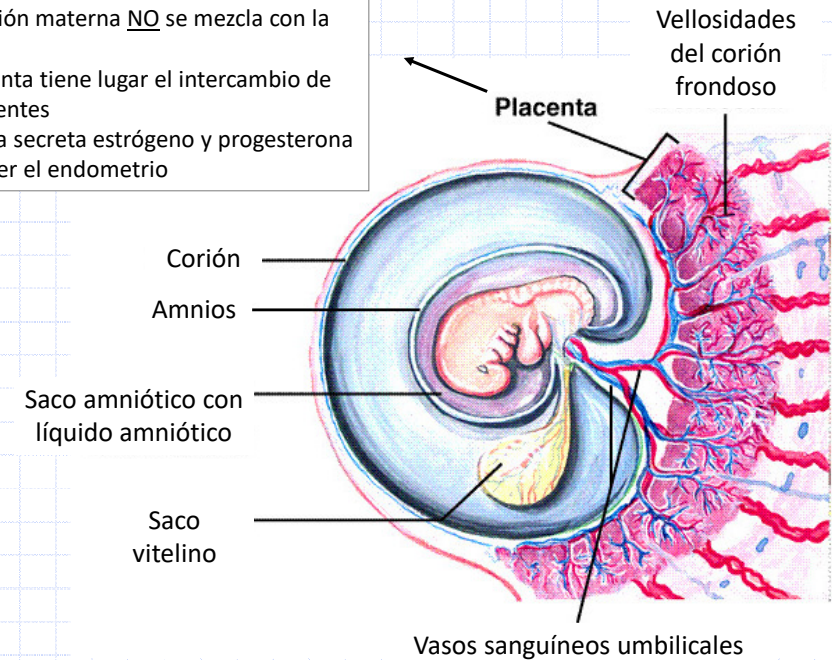
◆ La permeabilidad crece:

- progresivamente con el aumento de las superficies de intercambio
- sobre todo después del 3^{er} mes, con la disminución de espesor: 0,02 mm al comienzo del embarazo → 0,002 mm en las últimas etapas de la gestación

◆ Equilibrio lento entre sangre materna y fetal:

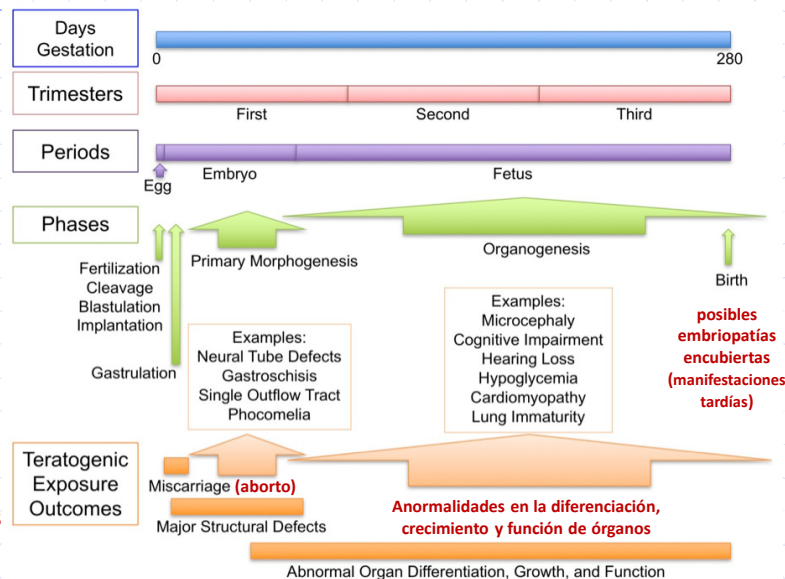
- nacen niños despiertos de madres anestesiadas
- nacen bebés con síndrome de abstinencia de madres drogadictas

- ✓ Las arterias y venas umbilicales proporcionan la circulación fetal
- ✓ La circulación materna NO se mezcla con la sangre fetal
- ✓ En la placenta tiene lugar el intercambio de gases y nutrientes
- ✓ La placenta secreta estrógeno y progesterona para mantener el endometrio



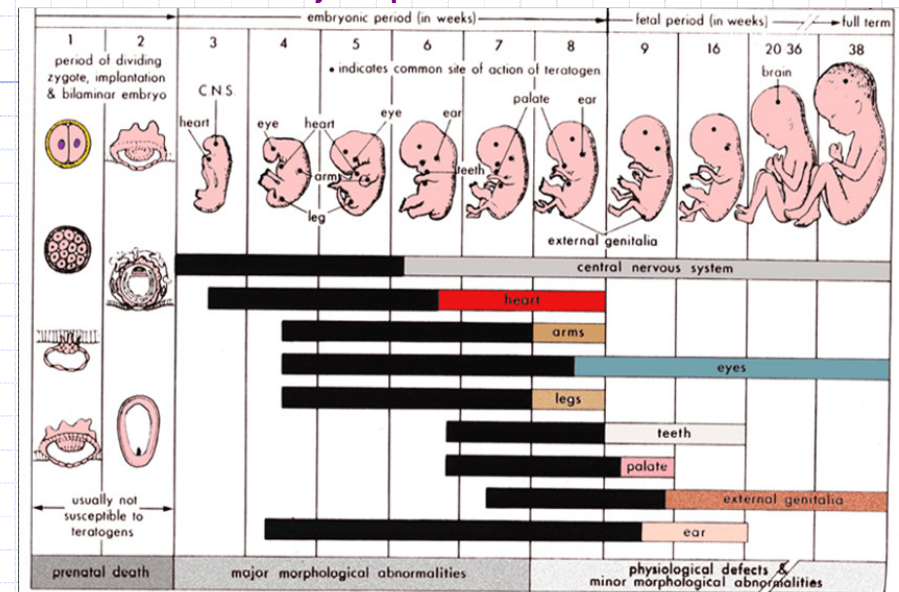
Cronología de eventos importantes durante el embarazo que pueden ser interrumpidos por exposición a sustancias teratogénicas

THE
TERATOLOGY
SOCIETY



Periodo crítico:
desde la tercera
semana al tercer mes

Progresión del desarrollo y susceptibilidad a los teratogénos y a la pérdida del feto

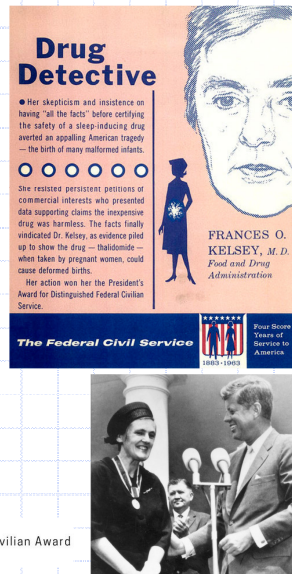
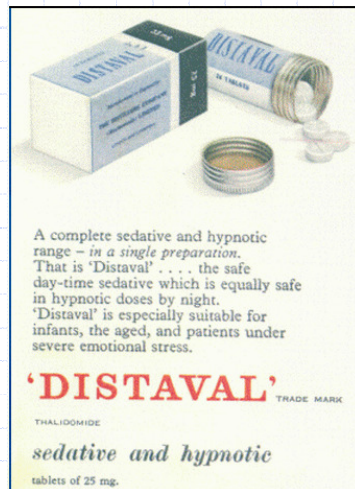
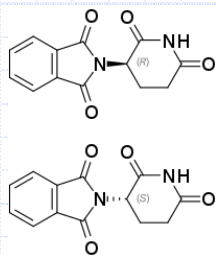


Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

(Modified from Keith Moore, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Co.: Philadelphia, PA, 1983.)

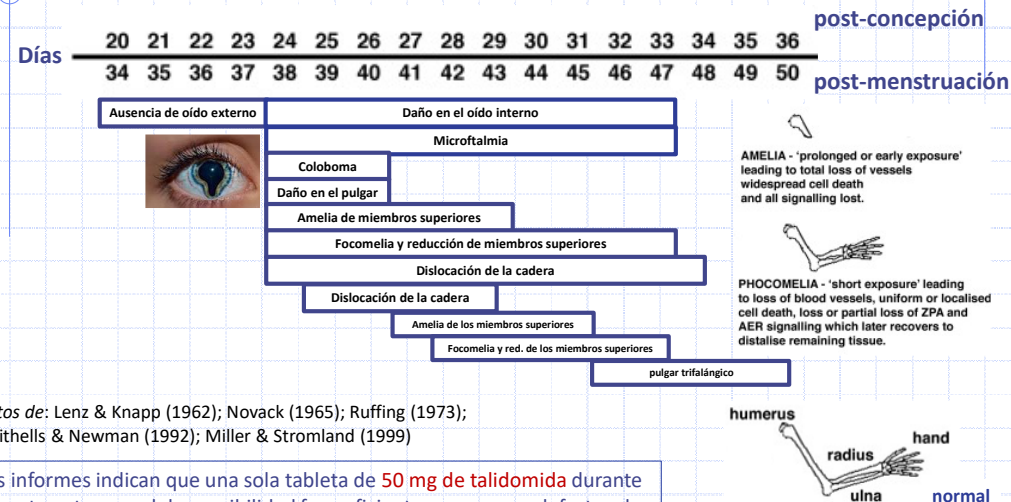
La tragedia (¿evitable?) de la talidomida (administrada entre la 3ª y 6ª semana de gestación)

En la rata: solo si se administra el día 12º de gestación



FDA Medical Officer
Recipient of Distinguished Federal Civilian Award
from President John F Kennedy

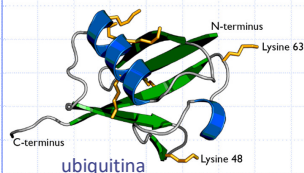
Aparición de daños externos causados por la talidomida: dependencia del tiempo de exposición



Datos de: Lenz & Knapp (1962); Novack (1965); Ruffing (1973); Smithells & Newman (1992); Miller & Stromland (1999)

Los informes indican que una sola tableta de 50 mg de talidomida durante la ventana temporal de sensibilidad fue suficiente para causar defectos de nacimiento en hasta el 50% de los embarazos.

Talidomida: identificación de su diana



Mecanismo de acción novedoso:
inhibe la actividad de una ligasa de ubiquitina E3

↓

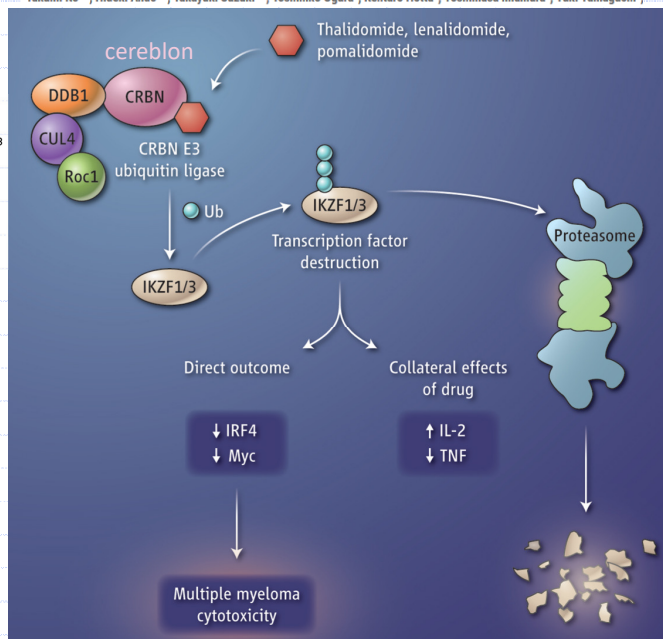
degradación selectiva de determinadas proteínas

Utilidad como fármaco inmunomodulador (IMiD):
eritema nodoso (lepra),
mieloma múltiple, mielodisplasia

Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity

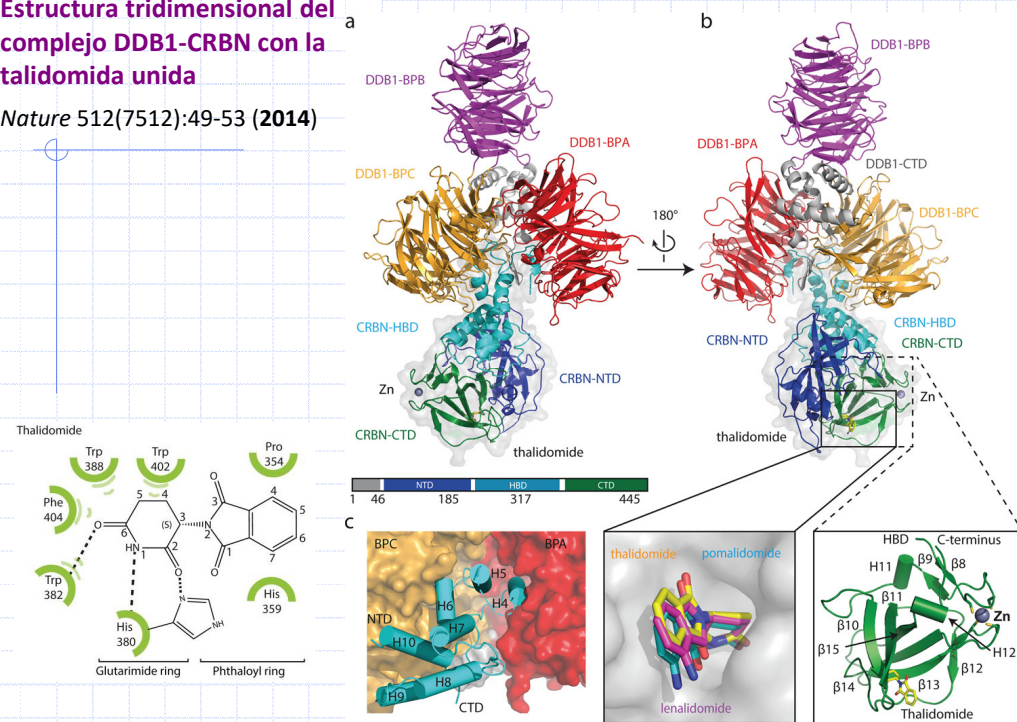
Science 327, 1345-1350 (2010)

Takumi Ito^{1,*}, Hideki Ando^{2,*}, Takayuki Suzuki^{3,4}, Toshihiko Ogura³, Kentaro Hotta², Yoshimasa Imamura⁵, Yuki Yamaguchi²



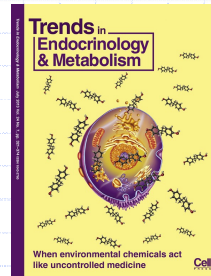
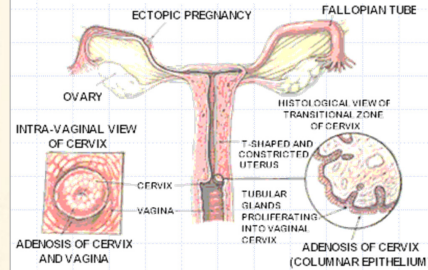
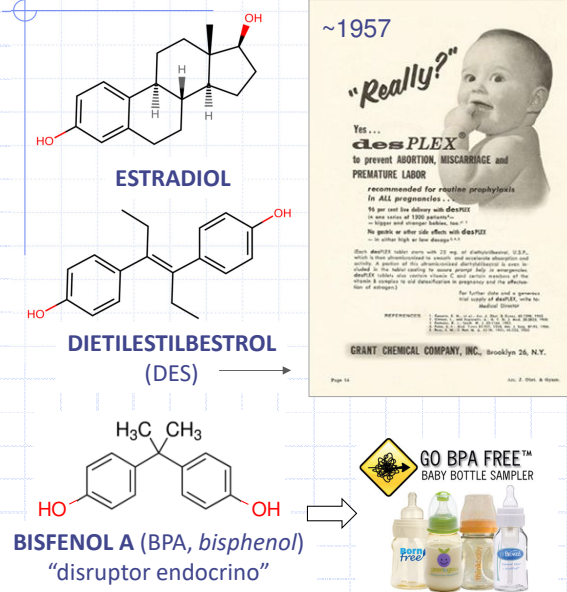
Estructura tridimensional del complejo DDB1-CRBN con la talidomida unida

Nature 512(7512):49-53 (2014)

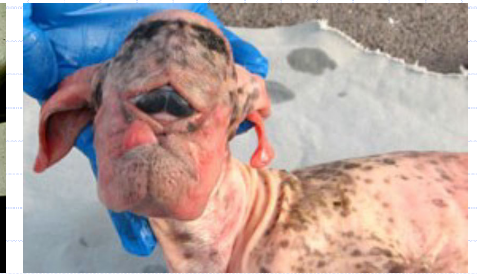
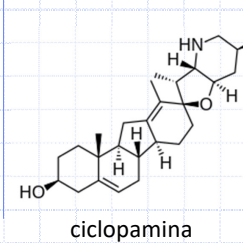


Lecciones tras la comercialización del dietilestilbestrol (estrógeno sintético)

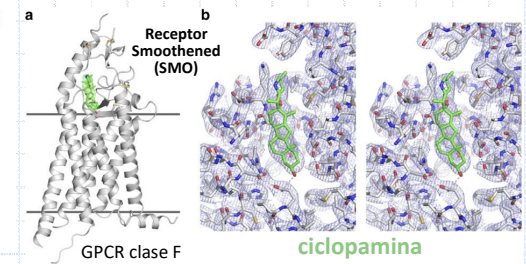
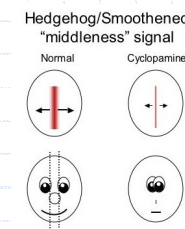
Adenocarcinoma vaginal y otras anomalías debidas a la exposición al DES



Ciclopía y otros defectos cefálicos en corderos cuyas madres se alimentaron con *Veratrum californicum* durante la gestación (1957, Idaho, EE.UU.)



Veratrum californicum



Precauciones en embarazadas

- Considerar la **posibilidad de embarazo** cuando se prescribe a mujeres en edad fértil.
 - el diagnóstico de embarazo se establece normalmente varios días o semanas después de que el óvulo fecundado haya iniciado su crecimiento
 - el periodo más susceptible comienza en la tercera semana
- Informar acerca de los **riesgos de la automedicación**
 - consejo farmacéutico
- Evitar en lo posible el uso de medicamentos durante el **primer trimestre**
 - fármacos de administración segura en el adulto, bien tolerados y atóxicos, pueden ser teratogénicos.
 - en las últimas semanas de vida fetal: retardo del crecimiento, alteraciones del comportamiento, etc.

Potencial de un fármaco para causar defectos de nacimiento si se usa durante el embarazo:

5 categorías de riesgo (FDA, **antes de 2015**)

Categoría A

Los estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores).

Ejemplos: levotiroxina, ácido fólico, litronina.

Categoría B

Los estudios de reproducción animal no han logrado demostrar un riesgo para el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Ejemplos: metformina, hidroclorotiazida, ciclobenzaprina, amoxicilina, pantoprazol.

Categoría C

Los estudios de reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

Ejemplos: tramadol, gabapentina, amlodipino, trazodona

Categoría D

Existe evidencia positiva de riesgo fetal humano basada en datos de reacciones adversas provenientes de investigaciones o estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

Ejemplos: lisinopril, alprazolam, losartán, clonazepam, lorazepam

Categoría X

Los estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o hay **evidencia positiva de riesgo fetal humano** basado en datos de reacciones adversas de la experiencia de investigación o comercialización, y los riesgos involucrados en el uso del fármaco en mujeres embarazadas claramente superan los beneficios potenciales.

Ejemplos: atorvastatina, simvastatina, warfarina, metotrexato, finasterida, isotretinoína, etretinato, micofenolato, lenalidomida.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)



Contact Log in

Q S E M



ICH Guidelines / Work Products /

The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories.



Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability, the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

Key Fact

"In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) processed its 160,000th eCTD submission."

Find the ICH Guidelines on the:

EMA website
PMDA website
FDA website
Health Canada website

<https://www.ich.org/>



Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).



The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

<https://www.ich.org/>

Safety Guidelines / ICH Guidelines / Work Products /

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability, the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

Stakeholders are invited to report Safety Guideline issues at safety@ich.org.

S1A - S1C Carcinogenicity Studies	
S2 Genotoxicity Studies	
S3A - S3B Toxicokinetics and Pharmacokinetics	
S4 Toxicity Testing	
S5 Reproductive Toxicology	
S6 Biotechnological Products	
S7A - S7B Pharmacology Studies	
S8 Immunotoxicology Studies	
S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	
S10 Photosafety Evaluation	
S11 Nonclinical Paediatric Safety	
Cross-cutting Topics	



The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

<https://www.ich.org/>

S7A - S7B Pharmacology Studies

Code

Document Title

Previously coded

S7A

Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals

S7B

The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals

Description

The Guideline reached Step 4 of the ICH process on 12 May 2005. This Guideline describes a non-clinical testing strategy for assessing the potential of a test substance to delay ventricular repolarization. This Guideline includes information concerning non-clinical assays and integrated risk assessments.

Finalised Guideline: May 2005

ICH S7B

Implementation

Step 5

EC, Europe

- Adopted by CHMP May 2005, issued as CHMP/ICH/423/02. Coming into operation in November 2005

MHLW/PMDA, Japan

- Adopted 23 October 2009, PFSB/ELD Notification n° 1023-4

FDA, US

- Published in the Federal Register, Vol. 70, N° 202, p. 61133-61134, 20 October 2005

Health Canada, Canada

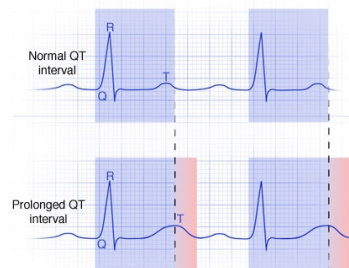
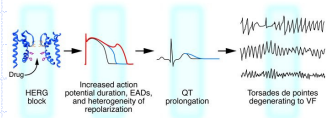
- Implemented 13 April 2006, File # 06-106829-31

Swissmedic, Switzerland

- Refer to the press release on Swissmedic, Switzerland's website

E14/S7B Q&As

Questions & Answers: Clinical and non-Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Pr



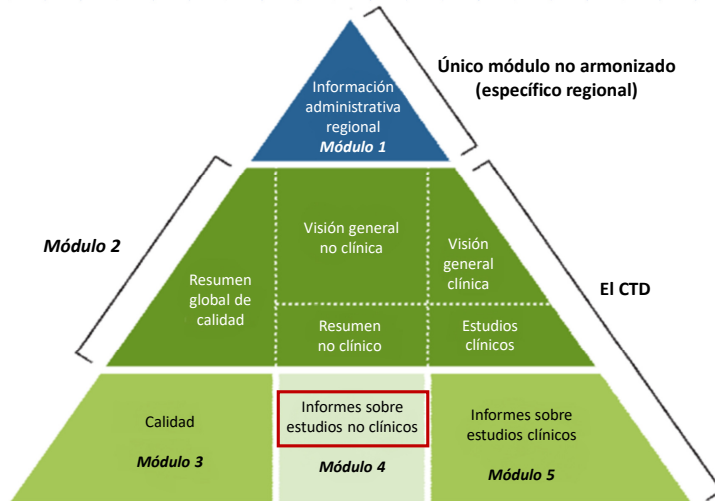
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

El Documento Técnico Común (DTC) (CTD, Common Technical Document)

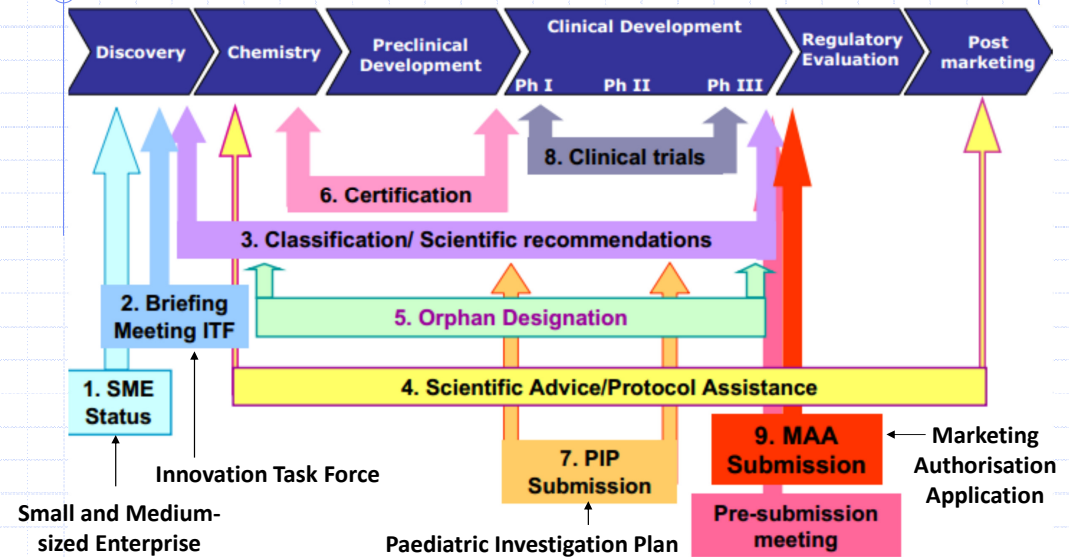
- Conjunto de especificaciones para el expediente de solicitud de registro de medicamentos que está diseñado para ser utilizado en toda Europa, Japón y los Estados Unidos.
- Su formato está consensuado internacionalmente para la preparación de solicitudes relativas a nuevos medicamentos que se presentarán a las autoridades regionales de reglamentación de los países participantes.
- Fue desarrollado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, Europa), la *Food and Drug Administration* (FDA, EE.UU.) y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social (Japón).
- El CTD es mantenido por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano ([ICH](http://www.ich.org/)).
- Se divide en **cinco módulos**:
 - Información administrativa y de prescripción.
 - Resumen de los módulos 3 a 5.
 - Calidad (documentación farmacéutica).
 - Preclínica (Farmacología/Toxicología).
 - Clínica - eficacia y seguridad (Estudios clínicos).

El triángulo CTD (*Common Technical Document*)

El **Documento Técnico Común** (DTC) se compone de 5 módulos, de los cuales el módulo 1 es específico de cada país y el resto comunes para todos los países.



Procesos regulatorios a través de la EMA



Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction	4. Toxicology (CTD MODULES 2.6.6 AND 4.3.3) ..
1.1. Type of application and aspects on development	4.1. Single dose toxicity
1.2. GLP aspects	4.2. Repeat-dose toxicity
2. Pharmacology (CTD MODULES 2.6.2 AND 4.2.1)	4.3. Genotoxicity
2.1. Primary pharmacodynamics	4.4. Carcinogenicity
2.2. Secondary pharmacodynamics	4.5. Reproductive and developmental toxicity.....
2.3. Safety pharmacology	4.6. Local tolerance.....
2.4. Pharmacodynamic drug interactions	4.7. Other toxicity studies.....
2.5. Assessor's overall conclusions on pharmacology	4.8. Ecotoxicity/environmental risk assessment
3. Pharmacokinetics (CTD MODULES 2.6.4 AND 4.2.2) ..	4.9. Assessor's overall conclusions on toxicology
3.1. Methods of analysis	5. List of references
3.2. Absorption.....	
3.3. Distribution	
3.4. Metabolism	
3.5. Excretion	
3.6. Pharmacokinetic drug interactions	6. List of questions proposed by the <co>-rapporteur
3.7. Other pharmacokinetic studies	7. Recommended conditions for marketing authorisation and product information
3.8. Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics	

Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

2. Farmacología (MÓDULOS CTD 2.6.2 Y 4.2.1)

• Breve resumen

Deben describirse la sustancia activa, el modo de acción y una breve justificación del desarrollo del producto en la indicación propuesta.

2.1. Farmacodinamia primaria

Esta sección debe tratar los estudios de farmacodinamia en relación con la enfermedad que se va a tratar y las indicaciones propuestas.

2.2. Farmacodinamia secundaria

Esta sección debe describir los efectos farmacológicos distintos de la actividad terapéutica primaria (anteriormente farmacología general).

2.3. Farmacología de seguridad

Deberían abordarse los siguientes puntos:

Batería central (BPL= Buenas Prácticas de Laboratorio - GLP):

- Aparato cardiovascular (incluida la prolongación del periodo QT in vitro / in vivo)
- Sistema nervioso central
- Aparato respiratorio

Otros, por ejemplo, renal y gastrointestinal

Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

4.3. Genotoxicidad

Proporcionar una visión general de las pruebas realizadas.
Ordenar las pruebas realizadas según el "nivel" de genotoxicidad, es decir, mutagenicidad (mutaciones genéticas), aberraciones cromosómicas (clastogenicidad) in vitro, aberraciones cromosómicas (clastogenicidad) in vivo, daño primario del ADN y otros efectos genotóxicos.

4.4. Carcinogenicidad

4.4.1. Estudios a largo plazo

Presentar brevemente los estudios que se han realizado, preferiblemente en forma de tabla bajo el subtítulo respectivo, por ejemplo, estudios a largo plazo, a corto plazo, otros, etc.

4.4.2. Estudios a corto o medio plazo

4.4.3. Otros estudios

Si están presentes, por ejemplo, estudios mecanísticos para explicar un efecto tumorigénico del producto o su(s) metabolito(s).

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/day-80-assessment-report-non-clinical-guidance_en.pdf

Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

4.5. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo: ratas

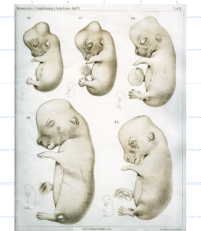
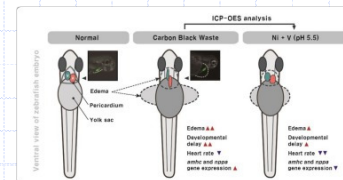


4.5.1. Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

4.5.2. Desarrollo embrionario-fetal: ratas, conejas

4.5.3. Desarrollo prenatal y postnatal, incluida la función materna

4.5.4. Estudios en los que se administran dosis a la descendencia (animales jóvenes) y/o se evalúa esta descendencia con mayor detenimiento



https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/day-80-assessment-report-non-clinical-guidance_en.pdf

Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

4.6. Tolerancia local

Un breve comentario sobre si el compuesto mostró alguna evidencia de dar lugar a irritación local en el lugar de la administración. Se deben incluir, en su caso, estudios de sensibilización (véase el punto 4.7.1) por vía cutánea.

4.7. Otros estudios de toxicidad

Cualquier estudio de este tipo debe ser anotado y las conclusiones comentadas.

4.7.1. Antigenicidad

Formación de anticuerpos, sensibilización (ensayo con cobayas) cuando proceda. En el caso particular de **medicamentos biológicos similares**, se hará hincapié en la evaluación de las diferencias de inmunogenicidad entre el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar. Cualquier consecuencia potencial para la eficacia y seguridad clínica debe ser discutida aquí y más adelante con colegas asesores clínicos y de calidad.

4.7.2. Inmunotoxicidad

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/day-80-assessment-report-non-clinical-guidance_en.pdf

Desarrollo no clínico: documento guía de la EMA

3. Farmacocinética (MÓDULOS CTD 2.6.4 Y 4.2.2)

4. Toxicología (MÓDULOS CTD 2.6.6 Y 4.3.3)

4.1. Toxicidad por dosis única

Debe incluirse la duración de la observación (14 días en un estudio estándar de BPL) y una breve declaración sobre si los estudios revelaron una toxicidad aguda baja o alta. Se considera útil incluir la dosis letal aproximada o la dosis máxima no letal observada. Los signos clínicos de toxicidad aguda (brevemente) y el modo y la hora de la muerte (temprano/el mismo día o con retraso). Órganos diana, (histo)patología si está disponible.

4.2. Toxicidad por administración repetida

Los estudios fundamentales deben organizarse por especie y vía de administración. Comentar las BPL para todo el programa y especificar cualquier desviación (por ejemplo, contaminación de los controles). Una breve descripción del diseño (cepa, vía de administración, grupos de dosis, número de animales/género/grupo, grupos de recuperación si los hubiera, toxicocinética si se realiza).

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/day-80-assessment-report-non-clinical-guidance_en.pdf

Consideraciones para la primera dosis en seres humanos [FIH] (1/4)

- Guía de la **EMA**: Directriz sobre estrategias para identificar y mitigar los riesgos de los ensayos clínicos con medicamentos en investigación realizados por primera vez en seres humanos
- Los **factores de riesgo** pueden incluir el modo de acción del fármaco, la naturaleza de la diana y/o la relevancia de los modelos animales:
 - Modo de acción en múltiples vías de señalización o dianas que se expresan en muchos tejidos
 - Amplificación de un efecto que podría no estar suficientemente controlado por un mecanismo fisiológico de retroalimentación (por ejemplo, sistema inmunológico; sistema de coagulación sanguínea).

Consideraciones para la primera dosis en seres humanos [FIH] (2/4)

➤ Factores de riesgo (continuación)

- Conocimiento insuficiente de la estructura, la distribución por los tejidos (incluida la expresión en las células inmunitarias), la especificidad celular, la especificidad de la enfermedad, la regulación, el nivel de expresión y la función biológica de la diana humana, incluidos los efectos "descendentes", y la forma en que puede variar entre individuos de diferentes poblaciones de sujetos y pacientes sanos.
- Insuficiente información sobre los polimorfismos de la diana en las especies animales y humanas pertinentes, y el impacto de los polimorfismos en los efectos farmacológicos del medicamento.

Consideraciones para la primera dosis en seres humanos [FIH] (3/4)

➤ Factores de riesgo (continuación)

- Relevancia cuestionable de las especies/modelos animales o sustitutos para la investigación a fondo de los efectos farmacológicos y toxicológicos del medicamento.
- Aspectos de calidad:
 - determinación de la resistencia y potencia
 - calificación del material utilizado
 - fiabilidad de las dosis muy pequeñas
 - Si se identifican factores de riesgo, se debe estimar la dosis inicial en humanos utilizando el Nivel Mínimo de Efecto Biológico Anticipado (**MABEL**) además del **NOAEL**.

Consideraciones para la primera dosis en seres humanos [FIH] (4/4)

➤ El protocolo del estudio debe ser diseñado para **mitigar los factores de riesgo**, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Población de estudio
- Sitio del ensayo
- Primera dosis
- Vía y ritmo de administración
- Número de sujetos por incremento de dosis (cohorte)
- Secuencia e intervalo entre dosis de sujetos dentro de la misma cohorte
- Incrementos en el escalado de dosis
- Transición a la cohorte de la dosis siguiente
- Reglas de suspensión (parada)
- Asignación de responsabilidades para la toma de decisiones con respecto a la dosificación y el escalado de dosis en el sujeto