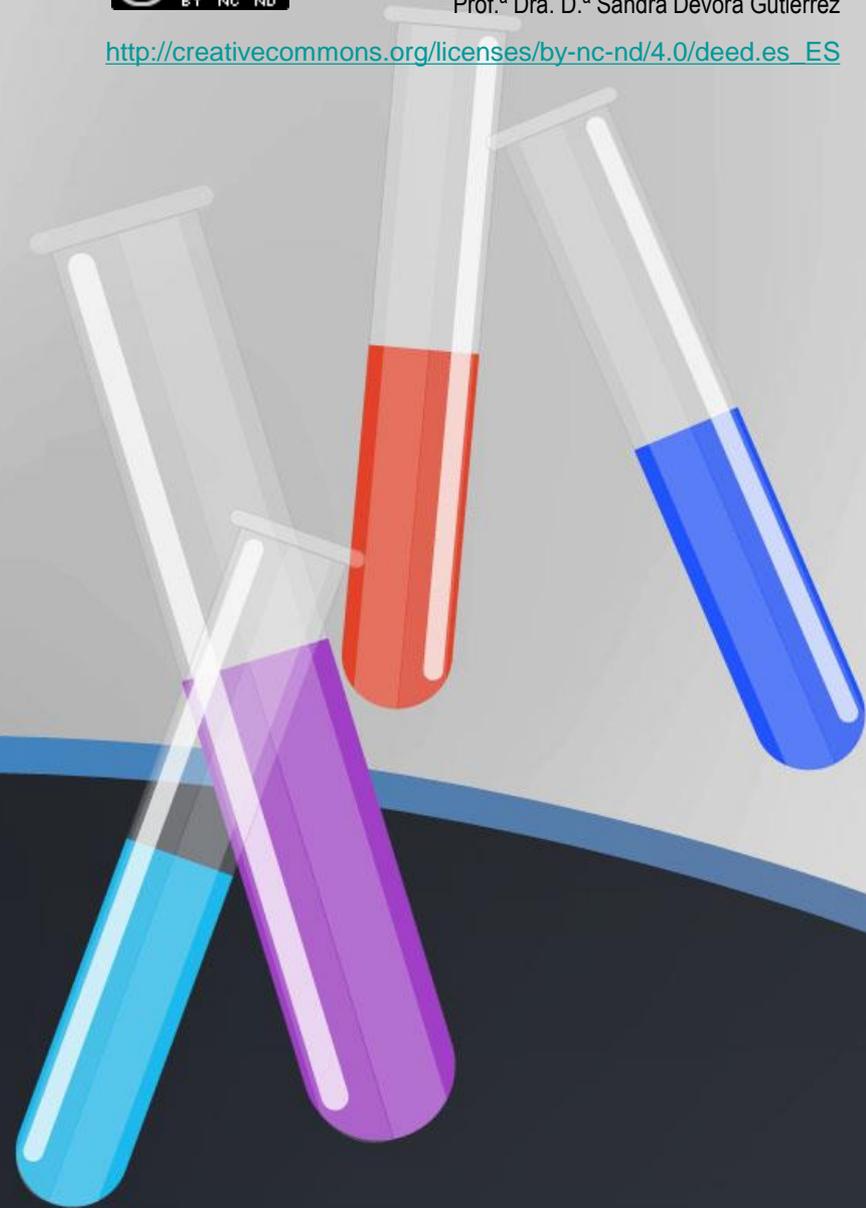


# Investigación en farmacología

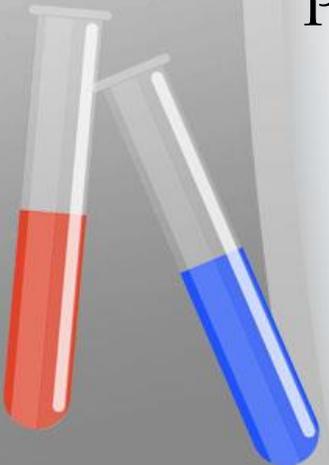


## ANTECEDENTES

---

*“La enfermedad es el efecto de una alteración del equilibrio natural. Así, si la hoja está enferma, no cures la hoja, sino la raíz”*

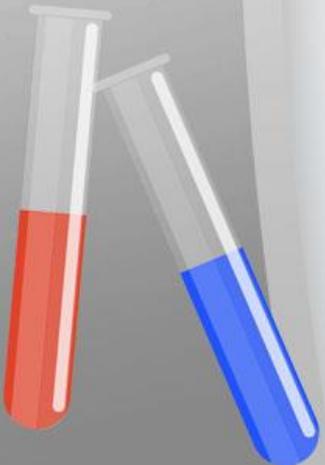
Principio de un tratado de medicina chino



## ANTECEDENTES

---

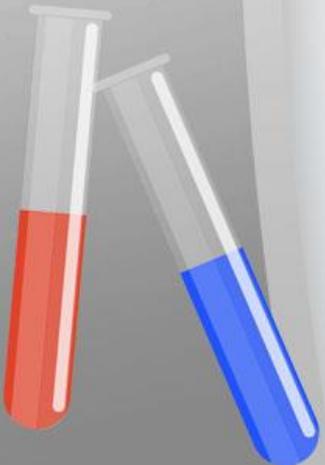
- I. Consentimiento voluntario
- II. Beneficio de la sociedad
- III. Resultados previos que justifiquen la razón del experimento
- IV. Evitar daños innecesarios
- V. No realizar experimentos si hay una razón *a priori* que predice daños
- VI. Riesgo por debajo de beneficio
- VII. Proteger al individuo
- VIII. Realizado por personas científicamente calificadas
- IX. Sujeto debe estar en libertad
- X. El investigador debe estar preparado para acabar la investigación en cualquier fase



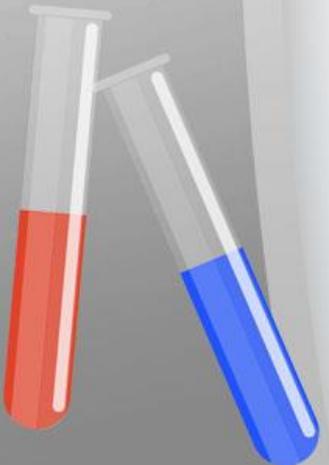
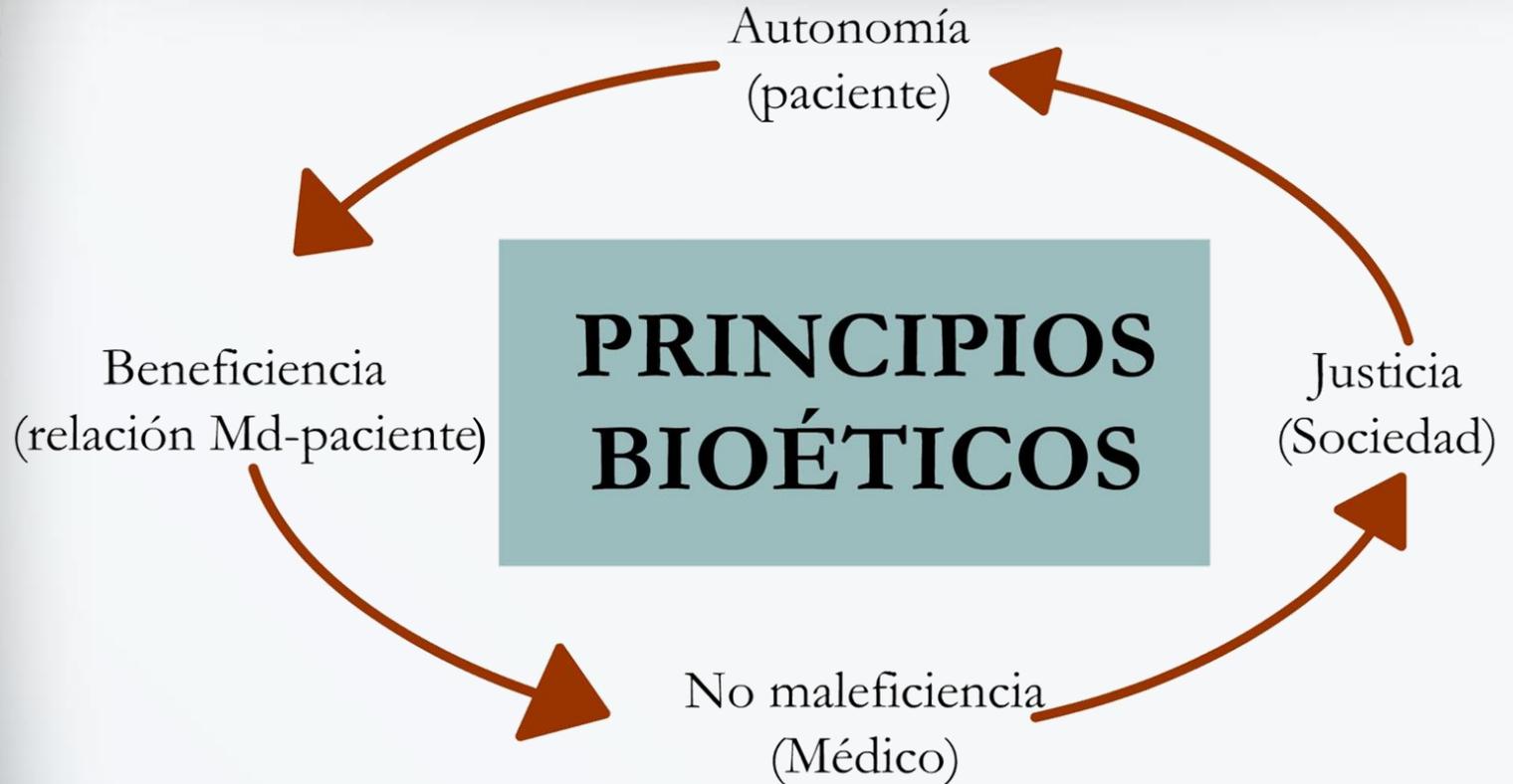
## ANTECEDENTES

---

- ✓ 18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la
- ✓ 29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
- ✓ 35<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
- ✓ 41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
- ✓ 48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
- ✓ 52<sup>a</sup> Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000
- ✓ Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002
- ✓ Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004
- ✓ 59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008
- ✓ 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013



# *Informe Belmont*



# ANTECEDENTES

---

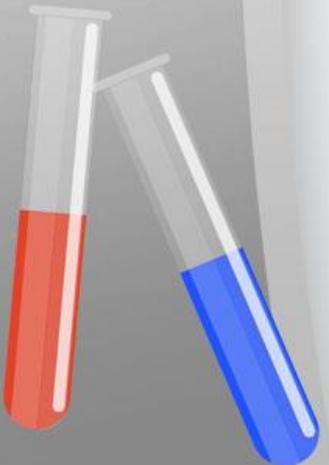
**Nüremberg**



**Helsinki**



**CIOMS**



**Laboratorio**

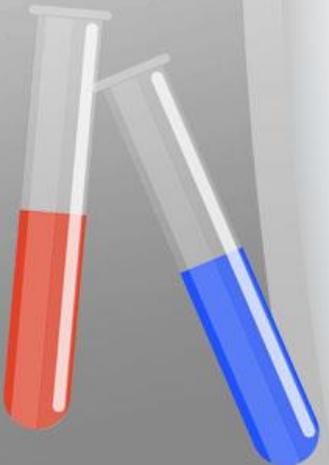
**Investigación**

Síntesis,  
análisis,  
estabilidad

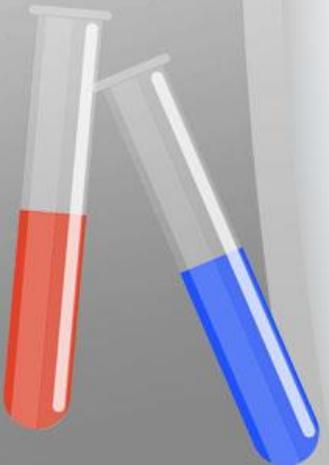
Ensayos  
preclínicos

*“La medicina es un arte que consiste en administrar venenos desconocidos a organismos más desconocidos aún”.*

Voltaire (s. XVIII)



- ✓ Aislar o imitar
- ✓ Modificar ligeramente un medicamento
- ✓ Azar
- ✓ Funcionamiento cuerpo humano



# INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**Laboratorio**

**Investigación**

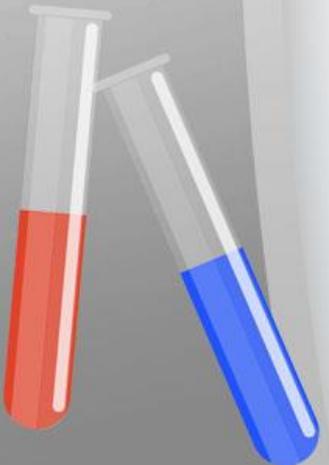
Síntesis,  
análisis,  
estabilidad

Ensayos  
preclínicos

Farmacocinética

Farmacodinamia

Toxicidad

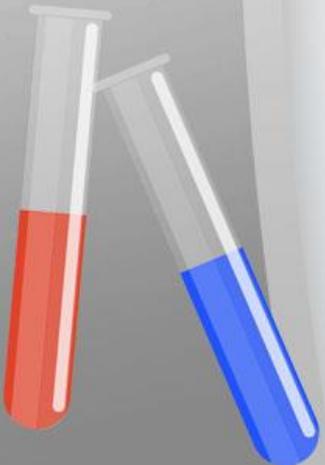


## ¿Qué quiero investigar?

I. ¿Principio activo químico o natural?

II. Criterios

- ✓ **Por sus usos tradicionales** (diabetes, artritis, etc.)
- ✓ **Composición química** (glicósidos cardiotónicos, flavonoides, etc.)
- ✓ **Familia botánica** (Solanaceae, Compositae, etc.)
- ✓ **Actividad biológica concreta** (analgésica, anti-inflamatoria, diurética, etc.)
- ✓ **Basada en combinación de criterios** (por su composición química y actividad biológica)



## ¿Qué quiero investigar?

III. Revisión bibliográfica

IV. Selección de la especie y órgano a estudiar

V. Métodos

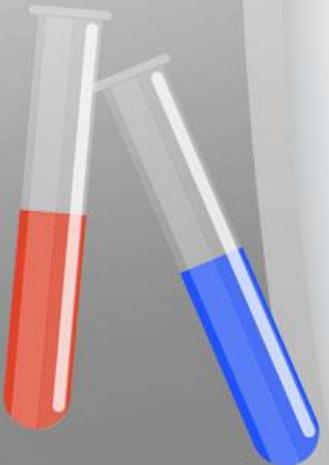
*In vitro*

- ✓ Ratón
- ✓ Rata
- ✓ Cobaya
- ✓ Hámster dorado
- ✓ Conejo

*In vivo*

- ✓ Primate no humano
- ✓ Cerdo
- ✓ Perro
- ✓ Gato
- ✓ Codorniz

Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos



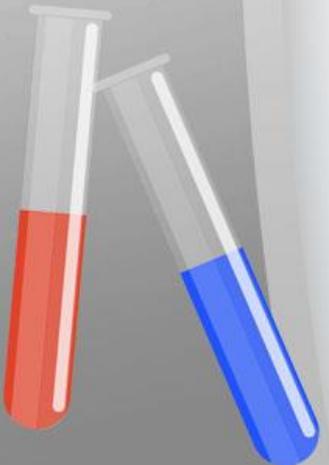
# Animales de experimentación

## *Estabularios y animalarios*

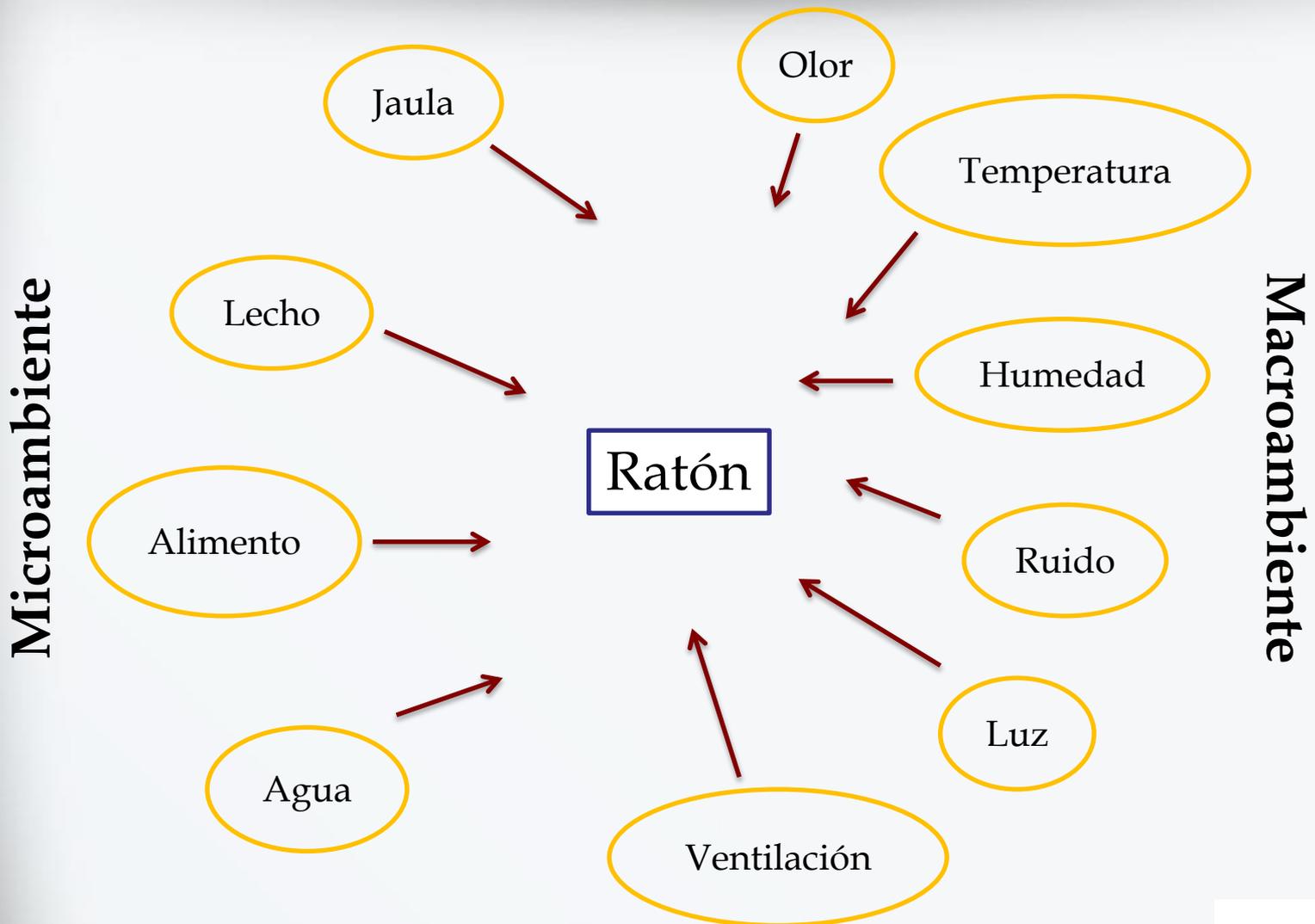
*Swiss Albino*

♂ y ♀

20-30 g

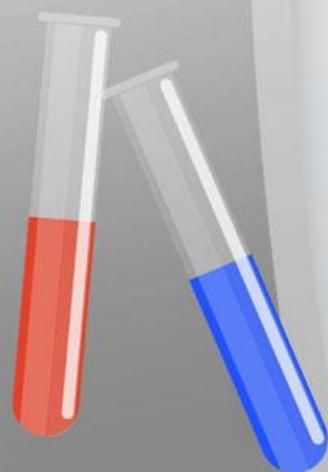
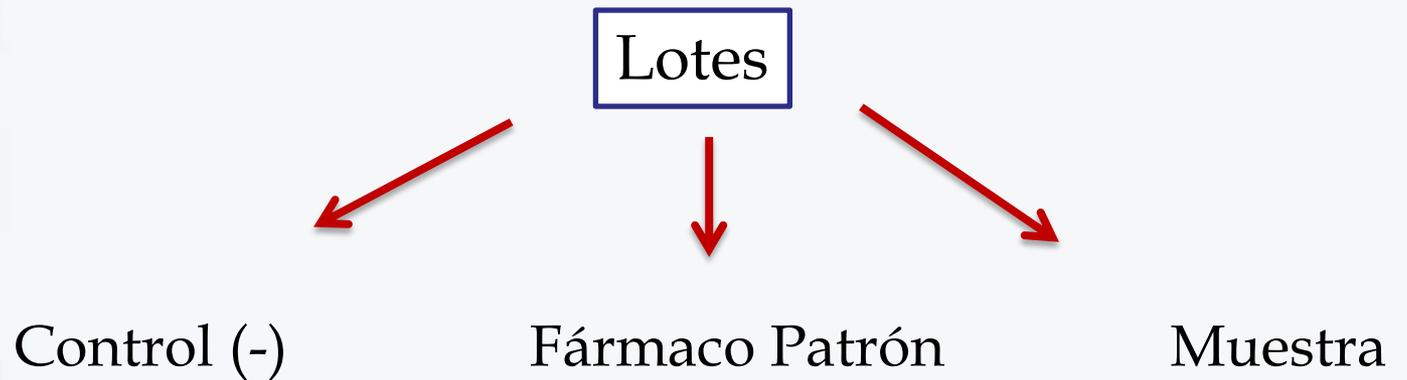


# Animales de experimentación



# Animales de experimentación

*Condiciones de los ensayos*



## Animales de experimentación

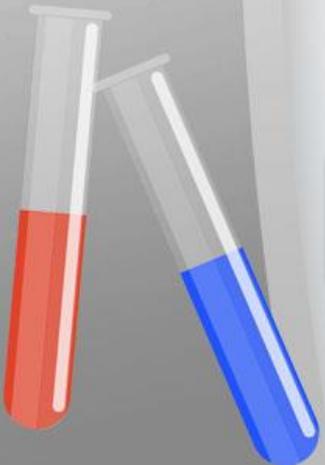
### *Marcado*

#### Temporales

- Marcadores indelebles
- Afeitado, rasurado, depilado
- Ácido pícrico

#### Permanentes

- Marcado de orejas
- Caravanas plásticas o metálicas
- Tatuado
- Microchips



# Animales de experimentación

## *Vías de administración*

*Vía oral*

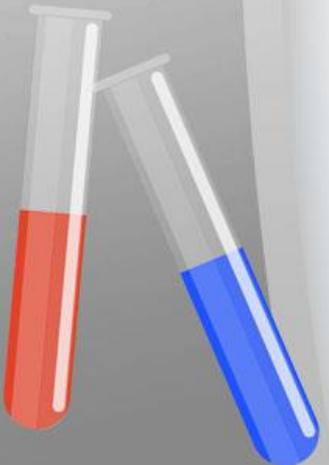
*Vía intraperitoneal*

*Vía IM*

*Vía Subcutánea*

*Vía endovenosa*

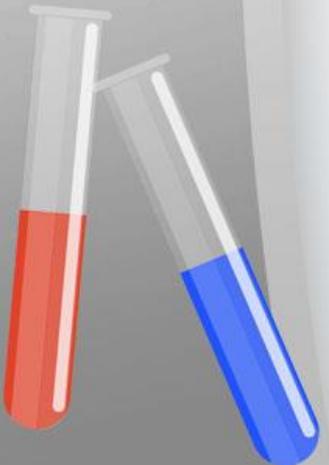
*Vía intradérmica*



## Animales de experimentación

### *Administración crónica*

- ✓ En la Dieta
- ✓ Vía Oral No Forzada
- ✓ Cápsulas – Bombas Osmóticas



## Ensayos farmacológicos

### *Toxicidad*

#### Aguda

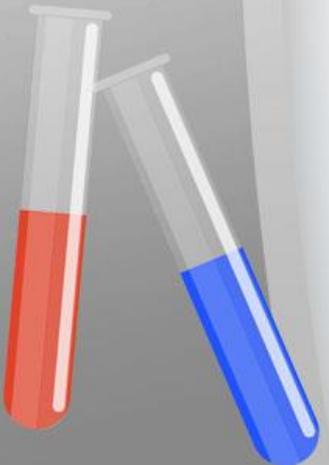
- 3-7 días

#### Subaguda

- 2-4 semanas

#### Subcrónica y crónica

- 3 meses
- 6-12 meses



## Ensayos farmacológicos

### *Actividad analgésica*

#### I. Periférica

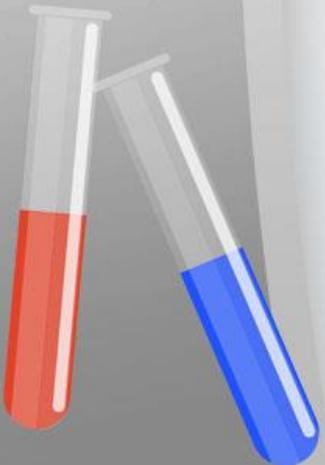
##### 1. Test de Siegmund

- AINEs
- Fenilquinona/ácido acético
- Número de estiramientos

#### II. Periférica/central

##### 1. Test de la formalina

- AINEs/opiáceo
- Formalina
- 2 fases:
  - Central: número de sacudidas
  - Central + periférica: tiempo lamiendo



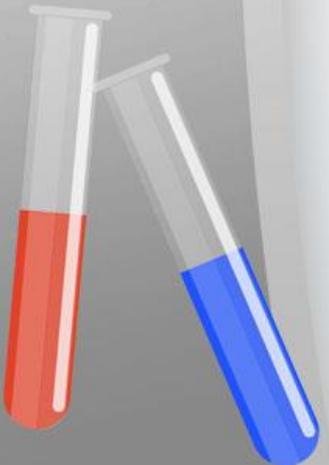
## Ensayos farmacológicos

*Actividad analgésica*

### III. Central

#### 1. Tail-Flick / Hot plate

- Opiáceo
- Estímulo térmico
- Tiempo en retirar la cola/saltar



# Ensayos farmacológicos *Actividad antiinflamatoria*

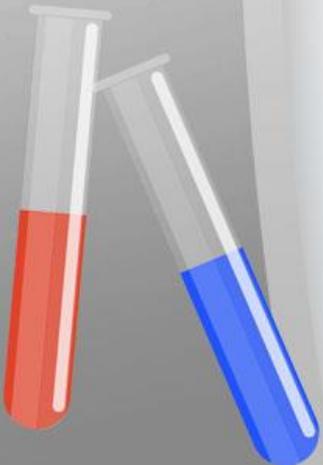
## I. Aguda

### 1. Test de Levy / Test de Winter (ratas)

- AINEs
- Carragenina
- Diferencia de peso entre las patitas traseras/pletismógrafo

### 2. Edema por TPA (13-acetato de 12 tetradecanoiforbol)

- AINEs
- TPA
- Diferencia de peso entre los lóbulos de las orejas



# Ensayos farmacológicos *Actividad antiinflamatoria*

## II. Crónica

### 1. Actividad antiartrítica

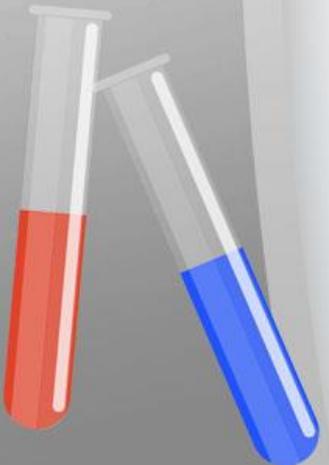
- AINEs
- *Mycobacterium butyricum*
- Medir diferencia de inflamación con pletismógrafo

### 2. Granuloma de algodón

- AINEs
- Torunda de algodón
- Peso del granuloma

### 3. Ulcerogénesis

- Efectos secundarios



## Ensayos farmacológicos

*Otras actividades*

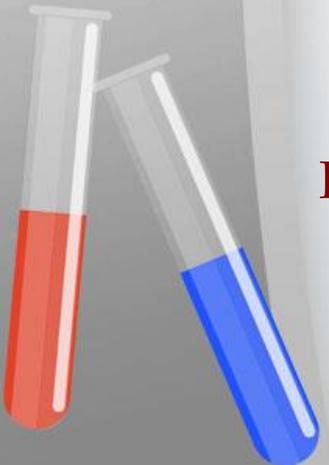
### I. Antipirética

- AINEs
- Levadura de cerveza
- Medir la temperatura

### II. Antiagregante plaquetaria

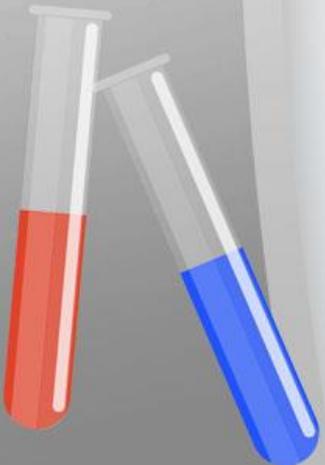
- AINEs
- Cortar puntita de la cola
- Tiempo en dejar de sangrar

### III. Sistema Nervioso Central



## Estudio bioguiado

- ✓ Análisis de la varianza: ANOVA *t-Student*
- ✓ Rango de Dunnet: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$   
estadísticamente significativos
- ✓ Software Microsoft Office Excel; SigmaPlot



# COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

**Industria  
farmacéutica/  
Laboratorio**

**Investigación**

Síntesis,  
análisis,  
estabilidad

Ensayos  
preclínicos

Farmacocinética

Farmacodinamia

Toxicidad

Ensayos  
clínicos

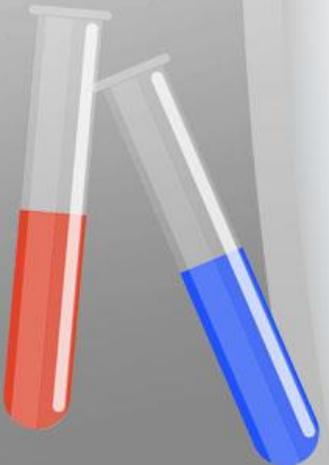
Fase I

Fase II

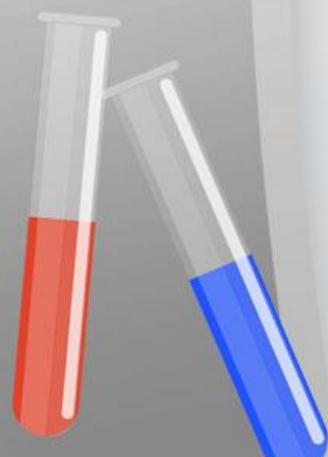
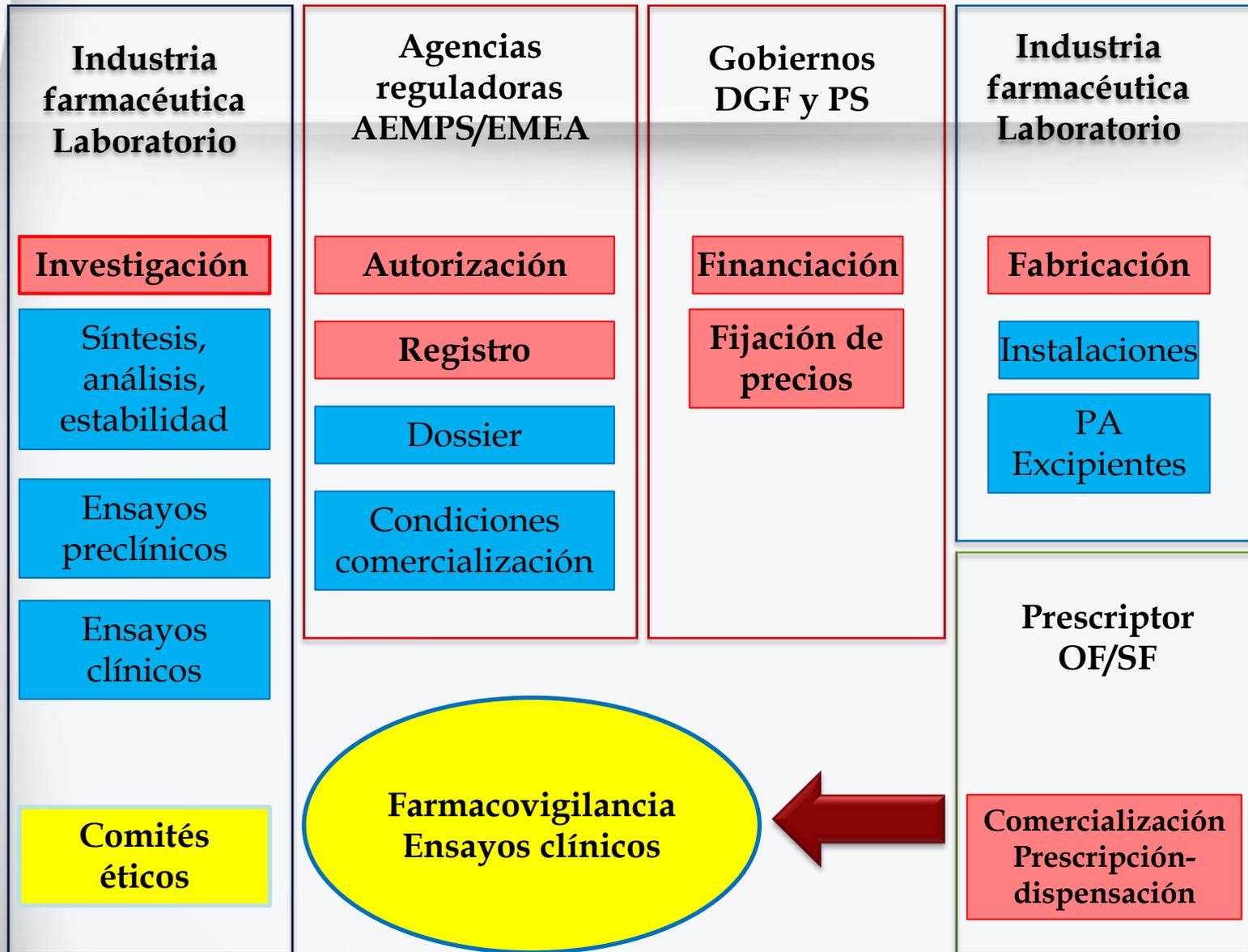
Fase III

Fase IV

Comercialización

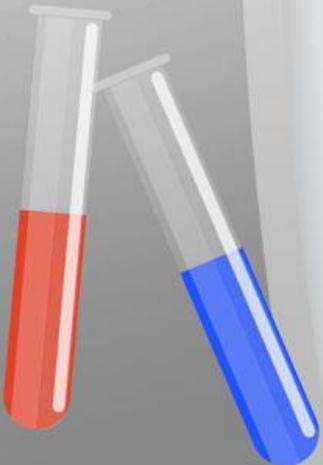


# COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS



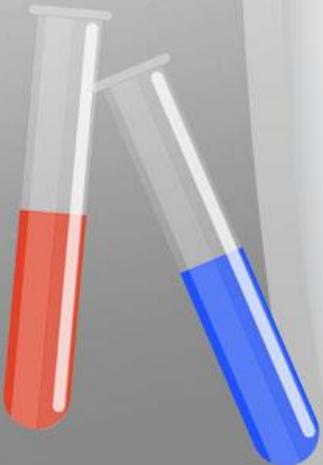
# Normativa española

- ✓ **LEY 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE 178, de 27 de julio).
- ✓ **Real Decreto 223/2004**, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- ✓ **Real Decreto 824/2010**, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. (BOE núm. 165, de 8 de julio de 2010). (Modificado por la Disposición final primera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano).
- ✓ **Orden SCO/362/2008**, de 4 de febrero. Modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (BOE 41, de 16 de febrero).



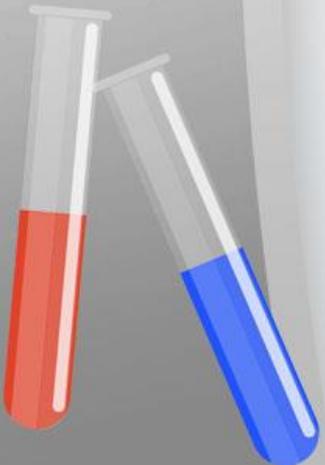
# Normativa española

- ✓ **Orden SCO/256/2007**, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (BOE 38, de 13 de febrero).
- ✓ **Resolución de 16 de octubre de 2009**, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web del Boletín Oficial del Estado: 26 de octubre de 2009, Núm. 258.
- ✓ **Real Decreto 1345/2007**, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE núm. 267, de 7 de noviembre).
- ✓ **Real Decreto 577/2013**, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013).



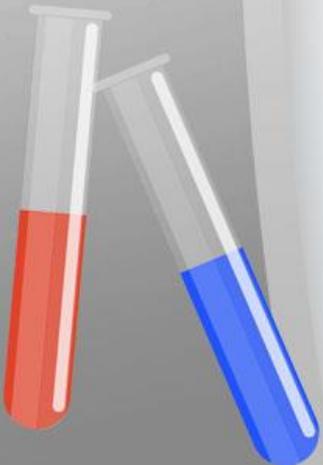
# Normativa europea

- ✓ **Reglamento (CE) n° 726/2004**, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (y modificaciones posteriores).
- ✓ **Directiva 2001/83/CE** por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (y modificaciones posteriores).
- ✓ **Directiva 2001/20/CE** sobre aproximación de disposiciones de los Estados miembros sobre la aplicación de BPC en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- ✓ **Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95)**.



# Normativa europea

- ✓ **Directiva 2005/28/CE** que establece los principios y directrices detalladas de la BPC respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos medicamentos.
- ✓ **Declaración de Helsinki-Fortaleza**, Brasil, octubre 2013.
- ✓ **Convenio de Oviedo**, del 4-abril-1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de 20 -octubre-1999.
- ✓ **Informe Belmont**, de 18-abril-1979 sobre principios éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación.
- ✓ **Código de Nüremberg** (1946).



*“Se puede alcanzar el conocimiento por dos caminos: cuando sabemos algo porque lo hemos aprendido o cuando sabemos dónde encontrar la información adecuada”.*

Samuel Jonhson (s. XVIII)

