



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**NORMATIVIDAD NACIONAL E INTERNACIONAL  
PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :  
ADRIANA BATALLA LÓPEZ**

**ASESOR:**

**Q. F. B. JOSÉ LUIS BALDERAS LÓPEZ**



**MÉXICO, D. F.**

**MARZO 2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# DEDICATORIA

## DEDICATORIA

*QUIERO AGRADECER A:*

**DIOS**, por haberme llenado siempre de bendiciones y por darme el regalo más preciado, la vida.

**MIS PADRES**, por el apoyo, cariño y confianza que me han brindado en todos los momentos de mi vida, y por haberme motivado a seguir adelante y no desistir en ningún momento durante mis estudios y en la conclusión de este proyecto.

**MIS HERMANOS**, quienes me han apoyado en todo momento para lograr mis metas, y con los que sé que puedo contar incondicionalmente.

**MIS AMIGOS**, quienes de alguna u otra forma han contribuido en la culminación de este proyecto.

*GRACIAS*

**ADRIANA**

## ÍNDICE

	Página
Introducción	1
Marco Teórico	3
Planteamiento del problema	5
Objetivos	6
Material	7
Procedimiento	7
Desarrollo de un Fármaco Nuevo	8
1. Etapas de Investigación	8
1.1 Investigación Preclínica	8
1.1.1 Síntesis y Purificación	10
1.1.2 Ensayos en Animales	11
1.2 Estudios Clínicos	14
1.2.1 Estudios Fase I	14
1.2.2 Estudios Fase II	15
1.2.3 Estudios Fase III	16
1.2.4 Estudios Fase IV	16
2. Requerimientos para realizar Investigación Clínica en E.U.A.	17
2.1 Requisitos para realizar Investigación Preclínica	17
2.2 Requisitos para realizar Estudios Clínicos	17
2.2.1 Solicitud de Fármaco Nuevo en Investigación IND	18
2.2.1.1 Principales aspectos a considerar en la solicitud IND	19
2.2.1.2 Información a contener en la Solicitud de Autorización IND para realizar Ensayos Clínicos Fase I, II y III	19
2.2.2 Consejos Institucionales de Revisión	21
2.2.3 Reuniones entre el solicitante y la FDA	23
2.2.3.1 Reuniones (Pre-IND)	23
2.2.3.2 Reuniones al final de la Fase II	23
2.3 Proceso de Evaluación de una IND por la FDA	24
2.4 Consideraciones especiales cuando se trata de enfermedades graves	29
2.4.1 Desarrollo y Evaluación Acelerada	29
2.4.2 IND para Tratamiento	29
2.4.3 Ruta Paralela	29
2.4.4 Párrafo E	30
3. Requerimientos regulatorios para realizar Investigación Clínica en México	31
3.1 Investigación Farmacológica	31
3.2 Consideraciones éticas para realizar la investigación en seres humanos	31
3.3 Requisitos para realizar Investigación Preclínica	33
3.4 Requisitos para realizar Estudios Clínicos	34
3.4.1 Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación de Medicamentos	34
3.4.2 Documentación requerida por la Secretaría de Salud para autorizar la Investigación Clínica	35
3.5 Comisiones internas en las instituciones de salud	36
3.6 Responsabilidades del Investigador principal del estudio	38

3.7 Consideraciones especiales cuando se trata de enfermedades graves	38
Análisis de la Información y Conclusiones	40
Anexo 1	42
Anexo 2	45
Anexo 3	48
Bibliografía	52

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos representan una de las herramientas más valiosas con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud, ya que generalmente un fármaco es desarrollado para tratar una enfermedad o padecimiento específico, por lo tanto, cualquier intento de innovación para crear, mejorar o ampliar su utilidad deberá repercutir sin duda en beneficios para la humanidad.

En la actualidad, miles de personas se ofrecen como voluntarios para participar en pruebas de investigación clínica y es gracias a su voluntad de participar en estos estudios, que la medicina moderna puede cumplir la meta de continuar encontrando tratamientos y curas nuevos y mejores. Principalmente las pruebas de investigación clínica son estudios científicos donde se administran medicamentos a las personas y son diseñados para responder preguntas específicas sobre el fármaco en investigación. Estos estudios, constituyen la base mediante la cual los investigadores médicos y las empresas farmacéuticas desarrollan terapias nuevas y mejores para las enfermedades humanas.

De ahí la importancia que adquiere el desarrollo de fármacos, sin embargo el proceso que recorre un fármaco desde su investigación hasta el momento en que es comercializado es largo e incierto, por la serie de pruebas y requisitos que debe cumplir para asegurar que es seguro y eficaz.

El proceso de evaluación que realizan las autoridades antes y durante la realización de las diferentes etapas del proceso de desarrollo de los fármacos es muy riguroso, debido a que escudriñan todo acerca del fármaco, desde su diseño y desarrollo en las pruebas preclínicas y clínicas, hasta la severidad de los efectos secundarios que pudiera presentar, sin embargo es necesario para evitar en la medida de lo posible se presenten serios problemas después de su comercialización.

Se ha comprobado a través de los años, que la legislación que aprueba el inicio de los estudios de investigación de nuevos fármacos ha ido mejorando, por desgracia a raíz de lamentables errores como el caso del elixir de sulfanilamida o el de la talidomida, que a pesar de que ocurrieron hace muchos años y provocaron la muerte de muchas personas o el acortamiento o ausencia de miembros respectivamente, sentaron un valioso precedente, que fue en lo sucesivo se requiriera probar con un criterio más riguroso la severidad y efectividad de un medicamento antes de ponerlo a la disposición del público.

Considerando lo anterior y debido a lo extenso del tema "Desarrollo de Fármacos" el cuál abarca desde la síntesis y purificación del fármaco, hasta el desarrollo farmacéutico del medicamento; la investigación de la Tesina está dirigida a mostrar las etapas de investigación, específicamente la serie de requerimientos regulatorios que exigen las Autoridades de México y E.U.A. para realizar la investigación clínica y preclínica.

El contenido temático de la tesina es abordado en tres partes, iniciando con una revisión general de las Etapas de Investigación Preclínica y Clínica; en la segunda parte se detallan los requerimientos que la Food and Drug Administration (FDA) como máxima Autoridad en materia de salud de los E.U.A. exige para aprobar la realización de los estudios clínicos y preclínicos, así como los Comités encargados de asegurar los derechos de las personas involucradas en los estudios. Finalmente en la tercera parte se exponen los requerimientos regulatorios que la Secretaría de Salud exige para llevar a cabo Investigación Clínica en México.

Considerando lo anterior, la finalidad de la Tesina es brindar un recurso de uso fácil para obtener información sobre la regulación en materia de Investigación Clínica y Preclínica que existe en México actualmente con respecto a la de un país desarrollado como es Estados Unidos, que interese a los profesionales en el campo de la salud, a la comunidad académica y al público en general.

## MARCO TEÓRICO

Si bien las primeras etapas de estudio y el tiempo general en que se realiza la investigación de un fármaco nuevo varía en gran medida, la mayoría de las actividades que se llevan a cabo son generalmente constantes (1).

### Pruebas de fármacos nuevos

Para asegurar que los fármacos sean seguros para los seres humanos, se someten a las pruebas siguientes:

1. Los fármacos se desarrollan y evalúan inicialmente en el laboratorio para asegurar que cada fármaco posea las características y acciones deseadas. Dicha etapa es conocida como Síntesis y de resultar favorable pasa a la siguiente: Pruebas preclínicas.
2. Si algún fármaco parece tener las propiedades deseadas, se prueba luego en animales para determinar qué efectos secundarios podría causar, en caso de haberlos. Se administra una amplia gama de dosis para probar los efectos secundarios, tanto en el nivel de la dosis estimada para los seres humanos como en grandes sobredosis para determinar posibles efectos tóxicos.
3. El fármaco candidato también se administra a hembras preñadas de distintos animales para determinar si tiene algún efecto adverso en el desarrollo del feto. Esto ayuda a determinar si el fármaco sería seguro para mujeres embarazadas.
4. Si el fármaco candidato parece ser seguro en los animales de prueba, entonces está listo para ser probado en seres humanos (2-3).

### Estudios clínicos en seres humanos

Antes de probar un medicamento experimental en seres humanos, debe presentarse una solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación ante la Autoridad correspondiente (4). Después de evaluar todos los datos de laboratorio y animales, la Autoridad aprobará la solicitud si considera el fármaco suficientemente seguro para probarlo en seres humanos, o negará la solicitud si los riesgos se ven inaceptablemente altos. Si se aprueba la solicitud, comienza la primera fase, llamada Fase I de prueba, del desarrollo avanzado de fármacos.

**Fase I:** Se valora la relación dosis-respuesta generalmente en un número pequeño de voluntarios sanos, unos 20-80 o en ocasiones deben emplearse pacientes que sufren de la enfermedad (5). Se comienza con dosis pequeñas y se van incrementando progresivamente hasta obtener una respuesta terapéutica mayor o un efecto tóxico poco significativo, para determinar la seguridad del fármaco en distintas dosis.

**Fase II:** La Fase I de prueba va seguida de pruebas mayores en la Fase II donde la eficacia y seguridad del fármaco se somete a prueba en una variedad de dosis, comprende la evaluación de un número moderado de pacientes (100-300) pero que padecen la enfermedad hacia la cual está dirigido el fármaco en estudio. Estas pruebas son generalmente en varios centros, controladas por placebo, multidosis y a ciegas. Esto significa que el mismo estudio exactamente se realiza en varios centros médicos en todo el país. Las personas que participan en la prueba pueden recibir una de varias dosis del medicamento real o un placebo (imitación) inactivo. Ni el investigador (doctor encargado de la investigación) ni la persona sabe lo que recibe en realidad. El propósito de estos estudios es determinar científicamente si el fármaco es efectivo en comparación con un placebo y, de ser así, cuál será la dosis óptima. Esta estrategia es generalmente la única manera de saber con seguridad si un fármaco es seguro y eficaz (6).



**Fase III:** Una vez que se determine una dosis óptima, se realizan pruebas en varios centros todavía más grandes en la Fase III, para establecer la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo. El diseño incluye gran cantidad de pacientes (1000-3000 o más), habitualmente multicéntricos (varios centros médicos), siendo utilizado por gran cantidad de médicos en diversas circunstancias. El planteo suele ser doble ciego, es decir que ni los investigadores ni los pacientes saben si están recibiendo el principio activo o el placebo, la clave es conocida por otros investigadores que la revelan cuando el estudio ha terminado. Generaliza los resultados obtenidos anteriormente, enriqueciéndolos con nueva información derivada del gran número de pacientes estudiados y clínicos involucrados.

Después de llevar a cabo satisfactoriamente las pruebas de la Fase III, la empresa farmacéutica presenta a la Autoridad correspondiente una Solicitud de Fármaco Nuevo para comercialización que contiene todos los datos recopilados en las pruebas. Después de una completa evaluación de cada dato, la autoridad aprueba el nuevo fármaco sólo si se demuestra su seguridad, eficacia y estabilidad. El proceso completo, desde la etapa de laboratorio preclínica hasta la aprobación final, tarda aproximadamente 8.5-10 años.

Frecuentemente, después de que la Autoridad aprueba un fármaco y se comercializa, se realizarán investigaciones para determinar la mejor forma de usar el nuevo medicamento. Estas se llaman pruebas de Post-marketing o Fase IV.

**Fase IV:** Representa el período de vigilancia farmacológica que sigue a la comercialización del producto, y durante el cual se espera que efectos indeseables poco frecuentes queden documentados rápidamente y puedan prevenir la utilización incorrecta del fármaco en forma masiva y descontrolada. Los ejemplos típicos de una prueba de la Fase IV incluirían comparaciones entre dos fármacos en el mercado, o comparaciones entre dos planes de tiempo y dosis diferentes para tomar un solo fármaco (7).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La creación de medicamentos ha sido y será una de las herramientas más valiosas con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud; sin embargo el camino requerido para el desarrollo e introducción de un medicamento nuevo en el mercado farmacéutico es largo e incierto, debido a la serie de etapas que tiene que pasar el fármaco durante su investigación y sobre todo a los rigurosos requerimientos regulatorios que exigen las autoridades sanitarias para asegurar que la gente tenga acceso a fármacos seguros y eficaces.

Si bien la legislación para el desarrollo de nuevos fármacos varía substancialmente entre los diferentes territorios, es un hecho que en mayor o menor grado ha habido una importante influencia internacional con respecto a las decisiones que toma la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, cuya evolución ha sido normalmente punto de partida para el resto del mundo.

Por consiguiente la presente Tesina surge del interés de mostrar la Normatividad que se aplica durante el desarrollo de fármacos, específicamente en las etapas de investigación (preclínica y clínica), tanto en México como en EUA.

Aún cuando sabemos que en México existe un porcentaje muy reducido dedicado a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, sería interesante conocer cómo estas actividades están reguladas. Además teniendo un conocimiento de los requisitos exigidos en México y en EUA, se puede realizar una comparación entre ambas regulaciones y tener una visión general de la situación actual de México.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Revisar los requerimientos regulatorios que exigen las autoridades en México y en Estados Unidos para autorizar la realización de Investigación Preclínica y Estudios Clínicos durante el proceso de Desarrollo de Fármacos Nuevos.

### **Objetivos Específicos:**

1. Analizar las etapas de investigación que se realizan en el desarrollo de fármacos nuevos.
2. Describir la composición, organización y operaciones de los Comités de Ética y Comités de Revisión Institucional para asegurar el bienestar de los pacientes durante su participación en estudios clínicos.
3. Comparar la regulación que existe en México con respecto a los E.U.A. para la realización de Investigación Clínica y Preclínica.

## **MATERIAL**

### ◆ Bases de datos.

Se buscó la información en las siguientes bases de datos sobre la Normatividad o Requisitos exigidos para realizar el Desarrollo de Fármacos, específicamente en las etapas de investigación:

1. Food and Drug Administration (FDA)
2. Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
3. Secretaría de Salud (SSA)
4. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
5. Revista del Informacéutico de la Asociación Farmacéutica Mexicana
6. Internet en las bases de datos de los buscadores: Yahoo y Altavista

### ◆ Criterios de inclusión de la información.

1. Información relacionada con la realización de los estudios preclínicos y clínicos para el desarrollo de fármacos en los países de EUA y México, así como los requerimientos necesarios para la solicitud de autorización de este tipo de estudios.
2. Incluir información a partir del año 1980 a la fecha.

## **PROCEDIMIENTO**

Se realizó una Investigación bibliográfica sobre el Desarrollo de Fármacos y su legislación en la FDA en el caso de los E.U.A. y en la Secretaría de Salud para el caso de México. Posteriormente se delimitó y redactó el anteproyecto sobre Normatividad Nacional e Internacional para el Desarrollo de Fármacos.

En base a lo anterior se realizó una investigación más extensa en las bases antes mencionadas con relación a los requerimientos exigidos por la FDA en EUA. y por la SSA en México, para autorizar la realización de los estudios clínicos e investigación preclínica. Una vez recabada toda la información se procedió a analizar y seleccionar la información obtenida, redactando así la tesina de acuerdo a las Normas y/o requerimientos exigidos para llevar a cabo la Investigación Preclínica y Estudios Clínicos durante el proceso de Desarrollo de Fármacos en E.U.A. y México.

Finalmente se concluyó el trabajo sobre Normatividad Nacional e internacional para el Desarrollo de Fármacos.

## **DESARROLLO DE UN FÁRMACO NUEVO**

El recorrido que realiza un fármaco desde un laboratorio hasta el gabinete de medicina es usualmente largo y cada fármaco toma una ruta única. A menudo, un fármaco es desarrollado para tratar una enfermedad específica y en ocasiones el uso importante de un fármaco puede ser descubierto por accidente.

Por ejemplo, el Retrovir (zidovudina, también conocido como AZT) fue primero estudiado como un fármaco anticancer en 1960s con resultados decepcionantes. No fue hasta 1980s que los investigadores descubrieron que el fármaco podría tratar el SIDA, y la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el fármaco, fabricado por Glaxo, para tal propósito en 1987.

Muchos fármacos que sufren pruebas preclínicas (animales) nunca llegan a ser probados en humanos por varios factores, pero la razón principal es que se obtienen datos indicativos que demuestran que los fármacos no son seguros o eficaces para ser utilizados en estudios clínicos iniciales; es por eso que los fármacos deben sufrir un proceso de evaluación riguroso por parte de las autoridades, las cuales inspeccionan todo en relación con el fármaco, desde el diseño de las pruebas preclínicas hasta las condiciones bajo las cuales el fármaco es fabricado (3).

Es importante entender el proceso de desarrollo de los fármacos (Fig.1) y las pruebas que se realizan en cada etapa ó fase (7), ya que en ello se fundamentan los requisitos que más tarde el solicitante o patrocinador del fármaco en investigación tendrá que proporcionar a las autoridades pertinentes para que le permitan continuar con su investigación, finalmente si los resultados son favorables y si todos los requisitos son cumplidos, el patrocinador podrá solicitar la autorización para comercializar el fármaco.

A continuación se muestra un resumen del proceso de Desarrollo de los Fármacos, haciendo hincapié en los estudios clínicos y en la investigación preclínica que realiza el solicitante del fármaco.

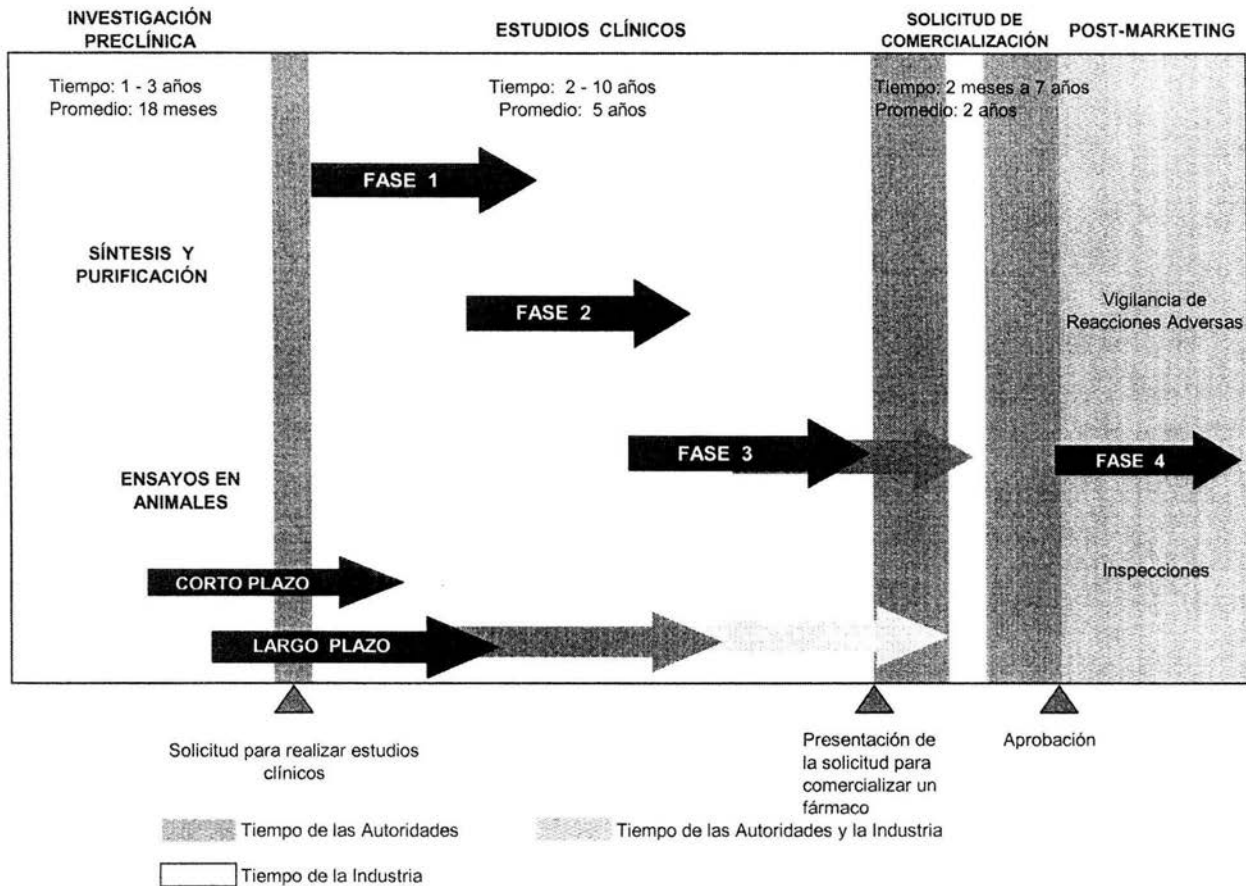
### **1. ETAPAS DE INVESTIGACIÓN**

Con frecuencia, la investigación tiene lugar en dos etapas principales: preclínica y clínica, cada una de las cuales a su vez se encuentra dividida en diferentes etapas (Fig. 1). La etapa preclínica se encuentra integrada por dos subetapas que son: síntesis del fármaco y ensayos en animales. La clínica a su vez se encuentra dividida en Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV. (8).

#### **1.1. Investigación Preclínica**

Dicha fase incluye tanto la síntesis y purificación del fármaco, como los ensayos en animales. Estos estudios ayudan a los investigadores a identificar tratamientos potenciales que sean inseguros o no funcionen, ya que si un fármaco falla en el laboratorio, los investigadores no lo probarán en humanos. El propósito del trabajo preclínico (ensayos fármaco-toxicológicos en animales) es el de obtener suficientes datos que apoyen con cierto nivel de seguridad la decisión para el uso del fármaco en seres humanos.

**Figura 1. Proceso de Desarrollo de un Fármaco Nuevo**



### 1.1.1. Síntesis y Purificación

El proceso de investigación es complicado, lento y costoso, sin garantía de resultado favorable. En realidad, hay que hacer cientos y a veces miles de compuestos químicos hasta encontrar uno que produzca resultados favorables.

No existe una vía establecida para el desarrollo de los fármacos. Unas veces puede tratarse de una compañía farmacéutica que decide desarrollar un fármaco nuevo para el tratamiento de una enfermedad, o de un problema específico de la salud. Otras veces los investigadores deciden seguir una línea de investigación interesante o prometedora. En otros casos, descubrimientos recientes en laboratorios de instituciones universitarias, gubernamentales o de otro tipo pueden orientar la investigación de las compañías farmacéuticas (2,7).

La investigación de un fármaco nuevo se inicia con el conocimiento del funcionamiento normal y anormal del cuerpo humano. Las preguntas que plantea esta investigación apuntan a determinar conceptos sobre las posibilidades de emplear un fármaco para prevenir, curar, o tratar una enfermedad o problema de la salud. Esto constituye el objetivo del investigador. A veces, los científicos encuentran rápidamente una solución adecuada, pero por lo general deben probar cientos o miles de compuestos. En una serie de experimentos en tubos de ensayos, se agregan individualmente a dichos compuestos, enzimas, cultivos celulares o sustancias celulares cultivadas en laboratorio, para determinar cuales de los agregados produce algún efecto. Este proceso puede requerir ensayos con cientos de compuestos, ya que algunos, aunque no funcionen, podrán indicar maneras de cambiar la estructura química del compuesto para mejorar su actividad.

En la actualidad (aun cuando se continúan investigando las fuentes naturales de posibles agentes terapéuticos) se siguen principalmente tres caminos de investigación para encontrar nuevos fármacos: 1) El cernimiento aleatorio de un número elevado de compuestos químicos, producto de fuentes naturales, sintéticas o semisintéticas, en los que se presume cierta acción farmacológica; 2) La modificación estructural selectiva de compuestos conocidos para reducir efectos secundarios o mejorar la eficacia, incluyendo análogos o cambios menores a la molécula original a través de los denominados profármacos; y 3) La investigación básica en áreas tales como la biología celular, utilizada para determinar procesos patológicos y dar la pauta para que el químico diseñe moléculas con posibles efectos terapéuticos. A esta metodología también se le conoce como “modelación molecular”.

Los caminos 1) y 2) podrían definirse como de “búsqueda de la sustancia para la terapéutica” y se les conoce como técnicas de “diseño molecular”. Cabe considerar que la investigación tradicional sintetizaría 10,000 sustancias, que después del primer cernimiento farmacológico se reducirían a no más de 1000, de las cuales típicamente sólo una o dos llegarían a ser comercializadas. Por ello se han levantado voces que piden una estrategia opuesta en la investigación, la descrita en el camino 3), que también puede definirse como la “búsqueda de la sustancia a partir de la terapéutica” (“diseño racional de fármacos”). Esta es, efectivamente una alta y ambiciosa meta, partiendo de la enfermedad, esclarecer su filosofía, comprender la bioquímica y finalmente producir medicamentos “a la medida”, cuya acción se desarrolle según mecanismos anticipados.

Se tienen ya algunos principios para una investigación enfocada en enzimas, receptores, membranas o sistemas de transporte que abren, en parte, el camino hacia el método deseado, la biotecnología que actualmente abarca la tecnología y la ingeniería enzimática o de bioprocesos, el desarrollo de anticuerpos monoclonales homogeneizados y en especial las técnicas de ingeniería

genética, están aportando novedosas posibilidades en el desarrollo de nuevos fármacos y en la investigación médica.

Se puede simular un compuesto químico con una computadora, y luego diseñar estructuras químicas que lo ataquen. En un determinado sitio de una membrana celular se produce una adhesión de enzimas que produce la enfermedad. Con una computadora, el investigador puede averiguar qué aspecto tiene el sitio receptor y cómo se puede adaptar un compuesto que impida la adhesión de enzimas en ese sitio. Pero aunque las computadoras ofrezcan pistas de los compuestos que se pueden hacer, siempre será necesario ensayar la sustancia en seres vivos.

Otro enfoque incluye ensayos de compuestos producidos por microorganismos naturales. Ejemplos de estos microorganismos son hongos, virus y mohos, como los que condujeron al descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos. En los laboratorios se cultivan microorganismos en lo que se conoce como “caldo de fermentación”, con un tipo de organismo por caldo. A veces, se deben ensayar hasta 100,000 o más caldos, para demostrar si uno de ellos produce un efecto favorable (2,7,9).

### 1.1.2. Ensayos en Animales

Este aspecto de la evaluación de fármacos, si bien es absolutamente necesario en todas las circunstancias, es variable dependiendo de la naturaleza del fármaco en cuestión. Así, por ejemplo, no es lo mismo el tiempo y acuciosidad requerida para evaluar un medicamento tópico de uso ocasional que otro destinado a la administración crónica (1,7). También debe señalarse que los tiempos requeridos varían según la urgencia de la situación de fondo: cuando uno o más fármacos están dirigidos al tratamiento de enfermedades graves los tiempos de evaluación se pueden acortar sensiblemente.

En los ensayos con animales, las compañías farmacéuticas se esfuerzan por emplear el menor número posible de animales y asegurar que estos reciban un trato humanitario. Por lo general, en los experimentos se utilizan dos o más especies (un roedor y un no roedor) porque el fármaco puede afectarles de manera diferente.

La administración a animales se realiza para detectar por ejemplo alteraciones en el aparato cardiovascular, como hipertensión, alteración de la frecuencia cardíaca, o del sistema nervioso central; o determinarán la posible actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral de los compuestos, con una metodología tal que permitirá evaluar cantidades tan pequeñas como nanogramos y aun picogramos. Los ensayos con animales tienen por objeto medir la cantidad de fármaco absorbido en la sangre, su descomposición química en el organismo, la toxicidad del fármaco y sus productos de descomposición (metabolitos), y la rapidez de excreción (10).

En general, en esta etapa se requiere como mínimo estudios de toxicidad aguda y subaguda en animales (evidencias de inocuidad relativa) y el perfil farmacológico en animales (evidencias de acción terapéutica) además de información farmacocinética y farmacodinámica. Normalmente no se requiere información acerca de toxicidad crónica, pues se piensa se obtendrá progresivamente en el curso de la evaluación del fármaco a lo largo de años.

En el **perfil farmacológico** se buscará demostrar la hipótesis de que el nuevo compuesto tiene o no utilidad en determinado padecimiento humano (7,9).

Una vez que se han administrado dosis únicas a los animales y que se han observado los efectos, el siguiente paso será incrementar las dosis para obtener curvas de dosis-respuesta y



finalmente obtener información sobre el efecto de dosis múltiples (durante horas y aun días). En caso de que el compuesto no tenga ningún efecto útil o que sea extremadamente tóxico no existirá razón para continuar los estudios; por tanto, con el fin de maximizar la utilización de recursos, esta información deberá obtenerse tan pronto como sea posible.

Los especialistas evaluarán el perfil farmacológico de las sustancias de manera más detallada, realizarán estudios de eficacia para hacer patente la posible acción farmacológica, tanto primaria como las secundarias, en los diferentes aparatos y sistemas del organismo de varias especies animales a las cuales se habrá provocado de manera aproximada el padecimiento que se desea atacar en el hombre.

En lo que se refiere a **farmacodinamia** se realizarán estudios con administración de dosis diferentes, hasta obtener una cierta respuesta, de tal manera que en etapas tempranas del desarrollo se llegue a establecer una medición aritmética general, conocida como **DE<sub>50</sub>** (10,11), que es la dosis que produce un determinado efecto farmacológico en la mitad de los animales a los que se proporciona el fármaco. Para ello se administrarán tanto dosis únicas como múltiples del compuesto, a fin de establecer una visión de sus patrones de dosis-respuesta. El objetivo final será establecer el balance existente entre los efectos del fármaco deseados e indeseables.

Con el conocimiento acumulado sobre la farmacodinamia del nuevo fármaco tanto en animales intactos como con el padecimiento se puede efectuar la evaluación de su **farmacocinética** en forma preliminar. En este punto se determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), durante la administración del compuesto por períodos de corta duración.

Es lógico y necesariamente ético pensar que no basta con demostrar que una sustancia es efectiva en los animales para poder probarla en el ser humano, sino que también es necesario demostrar que no producirá efectos nocivos. Esto se logra mediante **los estudios de seguridad** o de **toxicidad**. Los estudios de toxicidad pretenden detectar algún efecto indeseable en animales y evaluarlo para predecir la probabilidad de su aparición cuando el medicamento se aplique a los humanos, con lo que se previene la manifestación de efectos colaterales o secundarios indeseables, incluso la muerte. Estos estudios también proporcionan conocimiento sobre las acciones farmacológicas, e inclusive orientan sobre los mecanismos de acción, ya que muchos efectos tóxicos son extensión de los efectos farmacológicos de un medicamento.

En esta etapa se evalúa lo que se conoce como **toxicidad aguda** de la sustancia, prueba que representa un requisito para realizar pruebas más extensivas. Estas pruebas son necesarias en relación a cualquier fármaco, y abarcan como mínimo, la administración del compuesto en dosis únicas crecientes hasta llegar a dosis letales en al menos dos especies de animales alejados filogenéticamente (por ejemplo, un roedor y un cánido, un roedor y un primate). Tienen como objetivo principal estimar las dosis que probablemente serán bien toleradas en el hombre y lo que se conoce como **DL<sub>50</sub>** (dosis letal para el 50 por ciento de los animales, generalmente roedores, a los que se les administra la sustancia por diferentes rutas). Este parámetro lo determinan generalmente farmacólogos y da una idea preliminar de la toxicidad del compuesto.

Con la información generada hasta este momento se obtendrá una indicación muy importante sobre la relación entre la DL<sub>50</sub> y la DE<sub>50</sub>, denominada **margen de seguridad** o **índice terapéutico** del fármaco. Un margen de seguridad amplio en animales de experimentación indicará que la sustancia puede ser administrada al hombre con cierta seguridad. Obtenidos la DE<sub>50</sub> y la DL<sub>50</sub>, se realizará una prueba aguda más en roedores, a los que se les administrará el compuesto

durante siete días, seleccionando los niveles de dosis más reducidos sobre dos a cinco veces la esperada para el hombre. En este punto se iniciarán estudios de **toxicidad subaguda** (12).

La **toxicidad subaguda** y **crónica** son particularmente importantes, como se entiende para aquellos fármacos destinados a ser utilizados crónicamente. Se requiere, al menos, la administración del fármaco por lo menos 6-12 semanas para evaluar la toxicidad subaguda, y de 6-24 meses para la evaluación crónica. La toxicidad subaguda se evaluará de manera similar a la aguda, pero en este caso el fármaco se dosificará diariamente a tres diferentes niveles, por un período que variará entre seis semanas y tres meses. El objetivo es determinar el rango de dosis que puede ser utilizado al administrar la sustancia en forma prolongada. Cualquier efecto sobre la velocidad de crecimiento de los animales controlados o en su función renal, hepática o de la médula espinal, se considerará indeseable y podrá determinar la suspensión de estudios posteriores (1,6,9-12).

- **Estudios a Corto Plazo**

La duración de los estudios a corto plazo en animales varía desde 2 semanas hasta 3 meses, según el uso propuesto para el compuesto.

- **Estudios a Largo Plazo**

La duración de los estudios a largo plazo en animales varía desde algunas semanas hasta varios años. A veces las pruebas en animales continúan aun después de iniciadas las pruebas en seres humanos, para saber si el uso prolongado de un fármaco nuevo puede producir cáncer o defectos congénitos. Se iniciarán varias pruebas más específicas como las de **teratogenicidad**, **mutagenicidad** y **carcinogenicidad** (7).

Los estudios de **teratogénesis** se realizarán cuando ya se cuenta con datos de toxicidad aguda, subaguda y con estudios especiales como el de fertilidad; son preliminares y adicionales a los de carcinogenicidad. Se utilizarán animales de dos especies diferentes (ratas y conejos). A las hembras se les administrará la sustancia desde la concepción hasta el parto y el destete, y se estudiarán las siguientes dos generaciones. Estudiando posteriormente los fetos y neonatos se buscan anomalías morfológicas y/o funcionales (son efectos generalmente no hereditarios). Es usual en estos estudios emplear un control positivo consistente en una sustancia de conocida teratogenicidad.

En lo referente a la **mutagénesis**, se deben estudiar en aquellos casos en que se sospeche o conozca su relación con agentes mutagénicos o cancerígenos, y cuando se anticipe que puede afectar al sistema reproductivo. Estos estudios se tratan de la inducción de cambios genéticos en animales de cualquier edad, causantes frecuentes de anomalías hereditarias. Típicamente se recurre a la prueba de Ames -in vitro- que consiste en emplear bacterias que dependen de determinados nutrientes en su medio de cultivo. Si expuestas a una droga (fármaco) pierden una o más de estas dependencias, se interpreta como efecto mutagénico de la droga en cuestión. Por su parte, la así llamada Prueba Letal Dominante, se realiza in vivo y consiste en administrar la droga a un animal macho antes de aparearlos. Cualquier anomalía posterior en los resultados de los apareamientos (pérdida de embriones, anomalías fetales, trastornos neonatales) sugiere la acción mutagénica de la droga. Finalmente, y con relación a carcinogénesis, se utiliza también frecuentemente la prueba de Ames, dado que existe una correlación moderada pero sugerente entre mutagenicidad y carcinogenicidad (1,9-10).

Con todo lo anterior perfectamente documentado y analizado, será posible tener una predicción razonable, aunque no definitiva, de la seguridad relativa de su dosificación en el hombre.

Hasta este momento se habrán eliminado un número significativo de compuestos. Sólo aquellos que en el rango probado hayan demostrado: ser efectivos terapéuticamente, no tener efectos tóxicos y tener poca influencia sobre los procesos corporales normales, serán sujetos al escrutinio del Consejo Consultivo Científico para decidir sobre las sustancias más prometedoras. Este es un paso crítico en la vida de la nueva molécula, pues sólo algunas, de cientos que son sintetizadas, serán investigadas en humanos.

## 1.2. Estudios Clínicos

Los estudios clínicos se usan en todas las especialidades de la medicina para probar nuevas formas de terapia. Se utilizan para evaluar fármacos potenciales que han mostrado actividad contra las enfermedades en el tubo de ensayo y los experimentos con animales. Es importante recordar que los conceptos analizados en los estudios clínicos son potenciales, no son terapias establecidas o fármacos con aceptación general hasta que se ha comprobado su eficacia. Es típico que estos estudios prueben nuevos fármacos, nuevos conceptos en procedimientos quirúrgicos o de radiación, nuevas combinaciones de fármacos ya existentes. El objetivo de los estudios clínicos es determinar si un fármaco funciona y es seguro. Las terapias que resultan efectivas durante los estudios pueden convertirse en el nuevo estándar de tratamiento para una enfermedad. La comparación de grupos similares de personas que toman diferentes tratamientos para el mismo tipo y etapa del padecimiento demuestra que cualquier beneficio se debe al fármaco y no al azar o a otros factores (8,13).

Los estudios clínicos constituyen la prueba clave antes de la comercialización de los fármacos que no han sido aprobados. Durante estos estudios, se administra un compuesto de investigación a seres humanos y se evalúa su seguridad y eficacia para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o estado de salud específico (Tabla 1).

Aunque el objetivo de los estudios clínicos es el de adquirir datos de seguridad y eficacia, la consideración principal en estos estudios es la seguridad de quienes participan en los estudios, por lo que se vigila el plan de los estudios y el manejo de los estudios clínicos para así asegurar que los participantes no sean expuestos a riesgos innecesarios.

Tabla 1. Fases de prueba en humanos (14)

	Numero de Pacientes	Duración	Propósito	% de Fármacos exitosamente probados
Fase I	20-100	Varios meses	Principalmente seguridad	70 %
Fase II	Arriba de varios cientos	Varios meses hasta 2 años	Seguridad a corto plazo pero principalmente eficacia	33 %
Fase III	Varios cientos hasta varios miles	1-4 años	Seguridad, dosis, eficacia	25-30 %

### 1.2.1. Estudios Fase I

La fase I es la introducción inicial de un fármaco nuevo en seres humanos. En esta etapa, los investigadores estudian:

- Cuánto fármaco administrar.

- Cómo reacciona el organismo humano con el fármaco.
- Por cuánto tiempo funciona el fármaco.
- Cuánto se puede administrar en forma segura.
- La mejor manera de administrar el fármaco.
- Cualquier efecto dañino.

Estos estudios se vigilan rigurosamente y pueden realizarse en pacientes, pero por lo general se realizan en voluntarios saludables (8). Su propósito es determinar los efectos metabólicos y farmacológicos del fármaco en seres humanos, los efectos colaterales relacionados con mayores dosis, y si fuera posible, obtener las primeras pruebas de eficacia. Se evalúan también el metabolismo del fármaco, las relaciones de estructura-actividad, y el mecanismo de acción en seres humanos. En estos estudios se determinan además los fármacos que se emplearán como medios de investigación para explorar fenómenos biológicos o procesos patológicos. El número total de voluntarios que se utilizan en dichos estudios depende del fármaco. Por lo general se emplea entre veinte y ochenta individuos (3,7).

Los estudios de la Fase I también son conocidos como de desarrollo del perfil farmacológico (9) ya que deben establecer la dosificación y la seguridad del fármaco candidato; la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares en pruebas de Farmacodinamia, farmacocinética (en especial de absorción en el tracto gastrointestinal, de metabolismo y de excreción), y principalmente de tolerancia al fármaco con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas. Se acepta generalmente que se inicien pruebas Fase I cuando se cuenta, por lo menos, con datos de seguridad provenientes de pruebas de toxicidad subaguda en animales, y siempre y cuando la dosificación a utilizar en el hombre se encuentre dentro de un rango adecuando entre la más baja y la más alta antes probada; o bien, si existe una separación amplia entre la DE 50 y la DL 50. Durante la Fase I, se debe conseguir suficiente información de los efectos farmacocinéticos y farmacológicos del fármaco para permitir el planeamiento de estudios bien controlados y científicamente válidos de la Fase II (9).

### 1.2.2. Estudios Fase II

Esta fase empieza si los estudios de la Fase I no revelan toxicidad inaceptable. Mientras el énfasis en la Fase I radica en la seguridad, el énfasis en la Fase II es la eficacia. Se desarrollan estudios clínicos controlados que intentan conseguir datos preliminares sobre la eficacia del fármaco en indicaciones específicas en pacientes que tienen la enfermedad o condición que el fármaco va a tratar.

Son estudios controlados en los cuales pacientes recibiendo el fármaco son comparados con pacientes similares pero que están recibiendo un tratamiento diferente, usualmente un placebo (medicación que semeja la preparación del principio activo, pero que no lo contiene y por lo tanto carece de acción farmacológica) o un fármaco diferente. Se pueden y normalmente se hacen ensayos ciegos y doble ciegos, añadiendo placebos y controles positivos. Se entiende por estudio ciego aquella prueba clínica en la cuál los investigadores, pero no los pacientes, saben si están recibiendo el principio activo o el placebo. En el estudio doble ciego, ni los investigadores ni los pacientes saben si están recibiendo el principio activo o el placebo; la clave es conocida por otros investigadores que la revelan cuando el estudio ha terminado. El objetivo es establecer si el fármaco presenta efectos terapéuticos con la dosis que son bien toleradas por los pacientes. Esta fase del estudio ayuda también a determinar los efectos colaterales ó secundarios a corto plazo y los riesgos comunes del fármaco. Además los estudios de seguridad continúan para ser evaluada. Estos

estudios siempre están muy controlados y vigilados, se realizan en un número relativamente pequeño de pacientes, por lo general desde unas pocas docenas hasta cerca de 300 (1,5,6,9).

### **1.2.3. Estudios Fase III**

Por lo general, un nuevo fármaco pasa a la investigación de fase III sólo si las fases I y II resultaron prometedoras y si evidencia de eficacia es mostrada en la fase II. Los estudios de la Fase III son estudios más extensos y controlados. El objetivo de estos estudios es reunir más información sobre la seguridad y eficacia, que se necesita para poder evaluar la relación de beneficio y riesgo del fármaco. Es frecuente que los participantes del estudio sean asignados al azar para recibir el fármaco experimental, la terapia estándar ó un placebo, para evitar la parcialidad en los resultados y así demostrar si el grupo de la terapia estándar o la experimental presentan mejores tasas de supervivencia o menos efectos secundarios.

En esta fase se tratará de determinar, a través de estudios comparativos multicéntricos (varios centros médicos) de gran escala, estudiando diferentes poblaciones y diferentes dosis; el beneficio terapéutico real del fármaco en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento. Por lo general, estos estudios incluyen a varios centenares o miles de personas 3000 o más, que presenten determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el fármaco. Suelen ser estudios doble ciegos y frecuentemente son coordinados por especialistas externos familiarizados con el padecimiento, quienes asimismo podrán interrumpir el estudio en el caso de que los efectos adversos observados lo ameriten.

Los estudios de gran tamaño facilitan la estimación de lo que sucedería si el fármaco experimental estuviera a la disposición de todas las personas con el padecimiento, también brinda una base adecuada para extrapolar los resultados a la población general y transmitir esa información en el etiquetado médico (3,7,10-12).

### **1.2.4. Estudios Fase IV ó Post-Lanzamiento (Post-Marketing)**

Esta fase representa el inicio de un indefinido período de vigilancia farmacológica, que se da después de que el fármaco ha sido aprobado para su comercialización. El hecho de obtener la aprobación y de haber iniciado la comercialización del producto no concluye la investigación sobre el mismo. Por el contrario los investigadores pueden explorar tantas áreas como nuevos usos o nuevas poblaciones, así como estudiar los efectos a largo plazo y cómo los pacientes responden a diferentes dosis. Además ellos pueden registrar los efectos secundarios y los resultados que se presentan en la gente que toma un fármaco. Es tan solo una forma de dar seguimiento a la investigación anterior, por lo general los estudios de Fase IV no incluyen un grupo control porque el fármaco ya fue aprobado.

No todos los fármacos aprobados requieren un estudio Fase IV, en algunos casos las autoridades pueden pedir a un fabricante que haga los estudios cuando quieren asegurarse de que no hay otros efectos secundarios o que aquellos que ya se conocen no son demasiado serios. Algunas veces las compañías farmacéuticas lanzan los estudios de Fase IV con la esperanza de reunir información que demuestre que su producto es mejor que el de la competencia (7,9).

## 2. REQUERIMIENTOS PARA REALIZAR INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN E.U.A.

### 2.1. Requisitos para realizar Investigación Preclínica

Durante el estudio preclínico, el solicitante del fármaco debe realizar:

1. Pruebas para determinar los efectos tóxicos y farmacológicos del fármaco a través de pruebas *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio.
2. Ensayos de genotoxicidad
3. Estudios de farmacocinética para determinar los mecanismos y características de absorción, distribución, biotransformación y excreción (ADME) del fármaco.

Durante la etapa preclínica la FDA pide por lo general, como mínimo, que los solicitantes cumplan con lo siguiente:

- Presentación de un perfil farmacológico del fármaco.
- Determinación de la toxicidad aguda del fármaco al menos en dos especies distintas de animales.
- Realización de estudios de toxicidad a corto plazo (2-3 semanas) dependiendo de la duración anticipada de los estudios clínicos propuestos.

Al finalizar la investigación preclínica (7,15) la FDA exige que el solicitante presente datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para uso en estudios clínicos iniciales a pequeña escala (Fase I). Si el compuesto ya ha sido estudiado o comercializado, el solicitante tiene varias opciones para cumplir este requisito:

1. Recopilar los datos existentes que no son de carácter clínico y que provienen de estudios *in vitro* o en animales.
2. Recopilar datos de pruebas clínicas previas o de la comercialización del fármaco en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) u otros países cuya población sea similar a la de este país.
3. Realizar nuevos estudios preclínicos con el compuesto, para buscar las evidencias necesarias que respalden la seguridad de la administración del compuesto a seres humanos.

### 2.2. Requisitos para realizar Estudios Clínicos

Los estudios de fármacos en humanos (Estudios Clínicos) pueden empezar sólo después de que una solicitud de un Fármaco Nuevo en Etapa de Investigación (Investigational New Drug, IND) es revisada y aprobada por la FDA y si un Consejo Institucional de Revisión (Institutional Review Board, IRB) aprueba el protocolo del estudio del patrocinador del fármaco.

- **Estudios en la Fase I** investigan el producto en busca de posibles efectos adversos en un pequeño número de voluntarios saludables.
- **Estudios en la Fase II** investigan la eficacia del fármaco (30) en pacientes que tienen la enfermedad o condición que el producto se supone va a tratar.



- **Estudios en la Fase III** buscan determinar la seguridad del fármaco, su eficacia y dosificación. En estos ensayos cientos o miles de pacientes son asignados al azar para ser tratados con el fármaco en investigación, con una sustancia controlada o con más frecuencia, un placebo (26).
- Los resultados de los ensayos de la Fase III, son presentados a la FDA para una nueva inspección por un grupo de químicos, médicos, epidemiólogos y otros especialistas. La crítica tarea de este grupo, frecuentemente compartida con un grupo de expertos sirve para juzgar si los ensayos han demostrado que los beneficios del producto para la salud sobrepasan a sus riesgos. Únicamente los productos que pasan estos exámenes y pruebas pueden ser aprobados por el mercado (4,7,12,15,16).

### 2.2.1. Solicitud de Fármaco Nuevo en Investigación IND (Investigational New Drug Application)

En muchos aspectos, la solicitud de un fármaco nuevo en investigación (IND) es la consecuencia de un programa de ensayos preclínicos que ha arrojado resultados favorables. Asimismo, la solicitud IND constituye el medio para avanzar a la próxima etapa del estudio de ese fármaco, conocida como la de estudios clínicos (investigaciones en seres humanos).

Durante el desarrollo preclínico inicial de un fármaco nuevo, el objetivo principal del solicitante será determinar si el producto es suficientemente seguro para su empleo en seres humanos, y si la actividad farmacológica del compuesto justifica su elaboración comercial. Cuando se identifica un producto de interés para la investigación, el solicitante debe reunir los datos y la información necesarios para indicar que su empleo no expone a riesgos inmoderados a las personas que participen del estudio.

Por lo general, la información y los datos de una IND (27) abarcan tres áreas amplias:

- **Farmacología Animal y Estudios de Toxicología** – Informes preclínicos que permitan evaluar si el producto es relativamente seguro para iniciar los estudios en seres humanos.
- **Datos de Fabricación** – Datos sobre la composición, fabricación, estabilidad y controles que se emplean en la elaboración del medicamento y del fármaco. Esta información se evalúa para asegurarse que la empresa tiene la capacidad de producir y suministrar adecuadamente cantidades uniformes del fármaco.
- **Protocolos Clínicos e Información sobre los Investigadores** – Protocolos detallados de los estudios clínicos propuestos para determinar si existe la posibilidad de someter a riesgos innecesarios a los seres humanos que participen en las pruebas de la fase inicial. Además, información sobre la idoneidad de los investigadores clínicos –profesionales (por lo general, médicos) que supervisan la administración del compuesto experimental—para asegurar que su capacitación esté de acuerdo con las obligaciones asumidas para el estudio clínico.

La IND no es una solicitud de autorización de venta. Es más bien una solicitud de dispensa de la ley nacional que prohíbe enviar un fármaco no aprobado de un estado a otro. Para transporte y distribución comercial interestatal, la ley nacional vigente exige que todo fármaco que se transporta o distribuye a través de las fronteras interestatales cuente con autorización oficial para su comercialización. Esto se debe a que, durante el proceso de la investigación es frecuente que el solicitante quiera enviar su fármaco a distintos investigadores clínicos en muchos estados, por lo cual es necesario buscar una exención desde este marco legal, y la IND es el medio técnico del

solicitante para obtenerla de la FDA. Sin embargo, su objetivo principal es detallar los datos que sustentan la documentación para demostrar que es razonable aplicar el fármaco en ciertos estudios con seres humanos (7,17).

### **2.2.1.1. Principales aspectos a considerar en la solicitud IND**

- Una solicitud de un fármaco nuevo en investigación (IND) es una petición de la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) para autorizar la administración de un fármaco en investigación a seres humanos (25). Tal autorización debe ser conseguida antes de hacer cualquier envío interestatal o administración a seres humanos.
- Los principios generales por los que se rigen estos ensayos clínicos obedecen al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción, de Laboratorios y de Ensayos Clínicos, aplicadas a la investigación – desarrollo de un medicamento.
- La información a presentar para los solicitantes de trámites de autorización de ensayos clínicos (INDs) deberá contener los resultados de la Investigación Químico-Farmacéutica-Biológica, Preclínica y Clínica, la Información Administrativa del solicitante así como el formato de la solicitud de dicha autorización Forma FDA 1571 (Anexo 1).
- El tiempo que establece la FDA para la evaluación de estos trámites es de 30 días.
- La propuesta inicial de una IND y cada subsecuente propuesta de IND deberá ser acompañada por la Forma FDA 1571 (18) y debe ser presentada por triplicado (1 original y 2 copias son aceptables).

### **2.2.1.2. Información a contener en la Solicitud de Autorización IND para realizar Ensayos Clínicos Fase I, II y III (28,29).**

#### **a) Información Administrativa**

1. Nombre, dirección y localización del solicitante.
2. Nombre del Fármaco (incluye todos los nombres disponibles: Comercial, genérico, Químico, Código)
3. Forma farmacéutica y vía(s) de administración.
4. Indicación (es) para dicha solicitud.
5. Número de la Fase clínica en investigación que se realizará.
6. Justificación del ensayo propuesto que contenga la fundamentación de los objetivos que persigue, los antecedentes y criterios sobre la seguridad de los pacientes que se incluirán en el estudio. Descripción del nivel de producción del principio activo y la formulación objeto de estudio.
7. Protocolo del ensayo clínico con objetivos concretos y el diseño adecuado a la fase I, II o III que le corresponda a la etapa de desarrollo del producto. Debe precisar entre otros:
  - Título
  - Objetivos y propósito del estudio
  - Introducción (antecedentes, información sobre el problema en cuestión y su contexto, razón por la que se realiza el estudio, experiencias anteriores).
  - Diseño del estudio y una descripción detallada de las pruebas que se realizarán durante el estudio.
  - Consideraciones éticas
  - Criterios de selección de los participantes (criterio de inclusión y exclusión)
  - La estimación del número de sujetos a incluir en el estudio
  - Descripción de las reacciones adversas.
  - Evaluación del efecto farmacológico.



- Descripción del tratamiento (dosis y su justificación, duración, vías de administración, tratamiento concomitante, dispensación).
- Seguridad de los sujetos incluidos (monitoreo de signos vitales, bioquímica sanguínea y reglas de ajuste de dosis y límites de toxicidad para detener el estudio).
- Recolección de datos y manejo de la información.
- Estadística utilizada para el análisis de la información.
- Consideraciones prácticas.

Otros aspectos a incluir en el protocolo están descritos en la Forma FDA 1572 (19,44) (Anexo 2) y son:

- Nombre y dirección del investigador.
  - Educación, especialidad y experiencia que califican al investigador como un experto en investigación clínica.
  - Nombre y dirección de la Institución(es), Hospital(es), Laboratorio(s) y otras Fuentes de Investigación donde se llevará a cabo el estudio.
  - Nombre y dirección del Institutional Review Board (IRB) que es responsable de supervisar y aprobar el estudio(s).
  - Nombres de los investigadores que colaborarán como asistentes del investigador principal en la conducción de la investigación.
  - Para las investigaciones de la Fase I, un esquema general del plan de investigación deberá incluir el tiempo estimado de duración del estudio y el número máximo de sujetos que serán incluidos.
  - Para las investigaciones de las Fases II y III, el esquema general del protocolo del estudio incluirá una aproximación del número de sujetos que serán tratados con el fármaco y el número de sujetos que serán empleados como control; los usos clínicos del fármaco a ser investigados; características de los sujetos por edad, sexo y condición; la clase de observaciones clínicas y pruebas de laboratorio a ser conducidas, un estimado de la duración del estudio.
8. Nombre de la persona responsable de monitorear y conducir la investigación clínica, revisar y evaluar la información de seguridad.

#### **b) Información Químico-Farmacéutica-Biológica**

1. Con relación al Fármaco en investigación:
  - a. Una descripción del fármaco, incluyendo sus características físicas, químicas y biológicas.
  - b. El nombre y dirección del fabricante.
  - c. Descripción del método general de fabricación del fármaco.
  - d. Descripción detallada de los métodos analíticos utilizados para asegurar la identidad, concentración, calidad y pureza del fármaco, así como los límites aceptables.
  - e. Información que sustente la estabilidad del fármaco durante la realización de los estudios toxicológicos y los estudios clínicos propuestos.
2. Con relación al producto (medicamento).
  - a. Incluir una lista de todos los componentes, compuestos inactivos utilizados para fabricar el medicamento con el fármaco en investigación, incluyendo tanto los componentes que

acompañan al fármaco en la formulación cómo aquellos que no aparecen, pero los cuales son usados en el proceso de fabricación.

- b. El nombre y dirección del fabricante del producto.
  - c. Una breve descripción general del método de fabricación y procedimiento de empaqueo del producto.
  - d. Una descripción de los métodos analíticos utilizados para asegurar la identidad, concentración, calidad y pureza del producto, así como los límites aceptables.
  - e. Información que sustente la estabilidad del producto durante los estudios toxicológicos y los estudios clínicos propuestos.
3. Una breve descripción de la composición, fabricación y control del placebo y/o producto control, propuesto para el ensayo, cuando proceda (Fases II y III).
  4. Una copia del proyecto de marbete para el rotulado del producto en investigación, la cual será proporcionada a cada investigador del estudio.

### **c) Información Farmacológica y Toxicológica**

1. Descripción de los efectos farmacológicos, mecanismo de acción y farmacocinética cuando proceda. Se presentará un resumen donde se ofrezca una breve descripción de los métodos empleados y un análisis de los resultados, donde se destaquen aquellos que contribuyen a fundamentar el objetivo del ensayo clínico. Se acompañará de una tabla resumida con los resultados experimentales, cuando proceda.
2. Informe y tablas resúmenes donde se analicen los resultados obtenidos a partir de la evaluación toxicológica y se fundamente el criterio del fabricante que la formulación es segura para su administración en seres humanos.
3. Se requiere un resumen integrado de los efectos toxicológicos del fármaco en animales y estudios in vitro. Los estudios particulares que se necesitan dependerán de la naturaleza del fármaco y de la fase de investigación en seres humanos (20).

### **d) Información sobre la experiencia previa del fármaco en seres humanos**

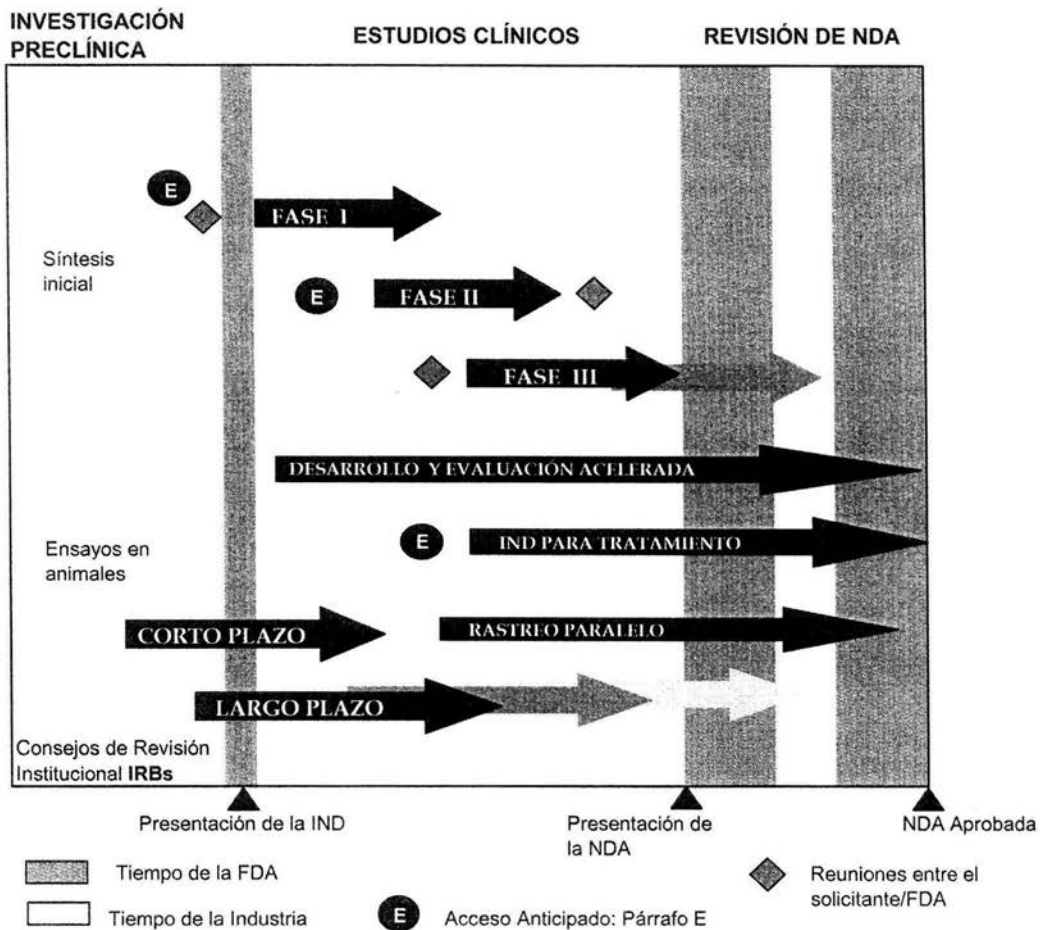
Esta información es requerida sólo si el fármaco ha sido utilizado en humanos previamente. Si el fármaco en investigación ya ha sido investigado o comercializado previamente en los Estados Unidos o en otros países, la información detallada de tal experiencia es relevante para la seguridad de la investigación propuesta. Si el fármaco ha sido sujeto de pruebas controladas, la información detallada de tales pruebas es relevante para la evaluación de la eficacia del fármaco para el uso propuesto de la investigación, así que debería ser proporcionada (18-20).

De existir dicha información, debe ser presentada en un reporte.

### **2.2.2. Consejos Institucionales de Revisión**

Los Consejos Institucionales de Revisión (Institutional Review Boards, IRBs) (Fig. 2) se encargan de asegurar los derechos y el bienestar de las personas que participan en estudios clínicos, ya sea antes o durante su participación en ellos. Los IRBs de hospitales e instituciones de investigación de todo el país son responsables de que los participantes estén plenamente informados y de que hayan dado su consentimiento por escrito antes de empezar los estudios. Los IRBs evalúan el protocolo de investigación, el formulario de consentimiento informado (el documento que explica el estudio, incluidos los riesgos y beneficios, a los potenciales participantes), la información conocida sobre el fármaco (incluidos los informes de acontecimientos adversos inesperados), y toda publicidad potencial planificada para obtener participantes. La labor de los IRBs es asegurar que el protocolo y las técnicas de obtención de participantes sean éticos, que los participantes potenciales

Figura 2. Desarrollo de un Fármaco Nuevo en E.U.A.



(Investigational New Drug **IND**) Solicitud para realizar estudios en humanos  
 (New Drug Application **NDA**) Solicitud para comercializar un fármaco

estén plenamente informados sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y tratamientos alternativos disponibles antes de que se comprometan a participar en el estudio, y que los participantes no sean colocados en un peligro inaceptable.

Los IRBs también tienen el poder de poner fin a un estudio si determina que los procedimientos o medicamentos del estudio presentan un peligro muy considerable a los participantes. La empresa farmacéutica puede terminar un estudio si descubre que el fármaco en investigación no es adecuado para mayor desarrollo. Esto ocurre normalmente debido a que el fármaco es demasiado tóxico o ineficaz.

Un IRB debe estar compuesto de no menos de cinco expertos y legos que posean distintos conocimientos para asegurar una evaluación completa y adecuada de las actividades que comúnmente realizan las instituciones de investigación. Además de poseer la capacidad profesional necesaria para revisar las actividades específicas, un IRB debe estar facultado para evaluar la viabilidad de solicitudes y propuestas, en función de compromisos y reglamentos institucionales, leyes aplicables, normas reglamentarias sobre ejercicio y conducta profesionales y actividades de la comunidad. Por lo tanto, los IRBs deben estar formados por personas que tengan intereses en los campos pertinentes de la investigación. La FDA vigila los IRBs para que protejan y garanticen la seguridad de los participantes en investigación médica (7,15,21).

### **2.2.3. Reuniones entre el solicitante y la FDA**

#### **2.2.3.1. Reuniones (Pre-IND)**

Antes de los estudios clínicos, el solicitante necesita pruebas de que el compuesto es biológicamente activo, y tanto el solicitante como la FDA necesitan datos que demuestren que el fármaco es razonablemente seguro para su administración inicial a seres humanos. Según requisitos de la FDA, por lo general el solicitante debe presentar al comienzo datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para usar en estudios clínicos iniciales a pequeña escala (Estudios de la Fase I).

Se deben realizar reuniones antes de la evaluación clínica en el departamento de evaluación que corresponde a la solicitud de comercialización del fármaco, y por lo general es el solicitante quien las pide. Las reuniones durante la etapa inicial del proceso son oportunidades útiles para discutir abiertamente las fases de estudio, los requisitos de información, y cualquier tema científico que deba resolverse antes de la presentación de la IND. En estas reuniones, el solicitante y la FDA tratan y acuerdan el planeamiento de los estudios necesarios en animales, para iniciar luego los estudios en seres humanos.

#### **2.2.3.2. Reuniones al final de la Fase II**

El motivo principal de las reuniones del "final de la Fase II" es determinar si existen las condiciones de seguridad para iniciar los estudios de la Fase III. También es el momento de planificar los protocolos de los estudios de la Fase III en seres humanos y discutir e identificar toda información adicional que se necesite para apoyar la presentación de una solicitud de fármaco nuevo (NDA). Sirve también para establecer un convenio entre la FDA y el solicitante para el plan general de la Fase III y los objetivos y el plan de estudios específicos. Con la celebración de estas reuniones se ahorra tiempo y gastos innecesarios porque los requisitos necesarios han sido aclarados.

Un mes antes de la reunión del “final de la Fase II”, el solicitante debe presentar los antecedentes y protocolos para los estudios de la Fase III. Esta información debe incluir datos que apoyen las reclamaciones del fármaco nuevo, datos químicos, datos de animales e información adicional sobre animales que se propongan, los resultados de los estudios de las Fases I y II, los métodos estadísticos empleados, los protocolos específicos de los estudios de la Fase III, y también una copia del etiquetado propuesta para el fármaco, si estuviera disponible. Este resumen proporciona al equipo de evaluación toda la información necesaria para que la reunión sea productiva (22).

### **2.3. Proceso de Evaluación de una IND por la FDA**

En la Figura 3 se esquematiza el proceso mediante el cual se realiza la evaluación de una solicitud IND (7,15,31) y qué aspectos son los que analiza el equipo del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) asignado por la FDA para realizar tal evaluación.

#### **➤ Solicitante (Solicitante de un Fármaco)**

El solicitante es la persona o entidad que asume la responsabilidad de la investigación de un fármaco nuevo, incluyendo todo lo que se requiere para el cumplimiento de las previsiones aplicables de la ley federal “Food, Drug, and Cosmetic Act” (Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos) y su correspondiente reglamentación. El solicitante es generalmente una persona, institución, sociedad, empresa, entidad oficial o científica, o un fabricante.

La solicitud completa (23,24), debe enviarse a la siguiente dirección:

Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
Document and Records Section  
12229 Wilkins Avenue  
Rockville, Maryland 20852

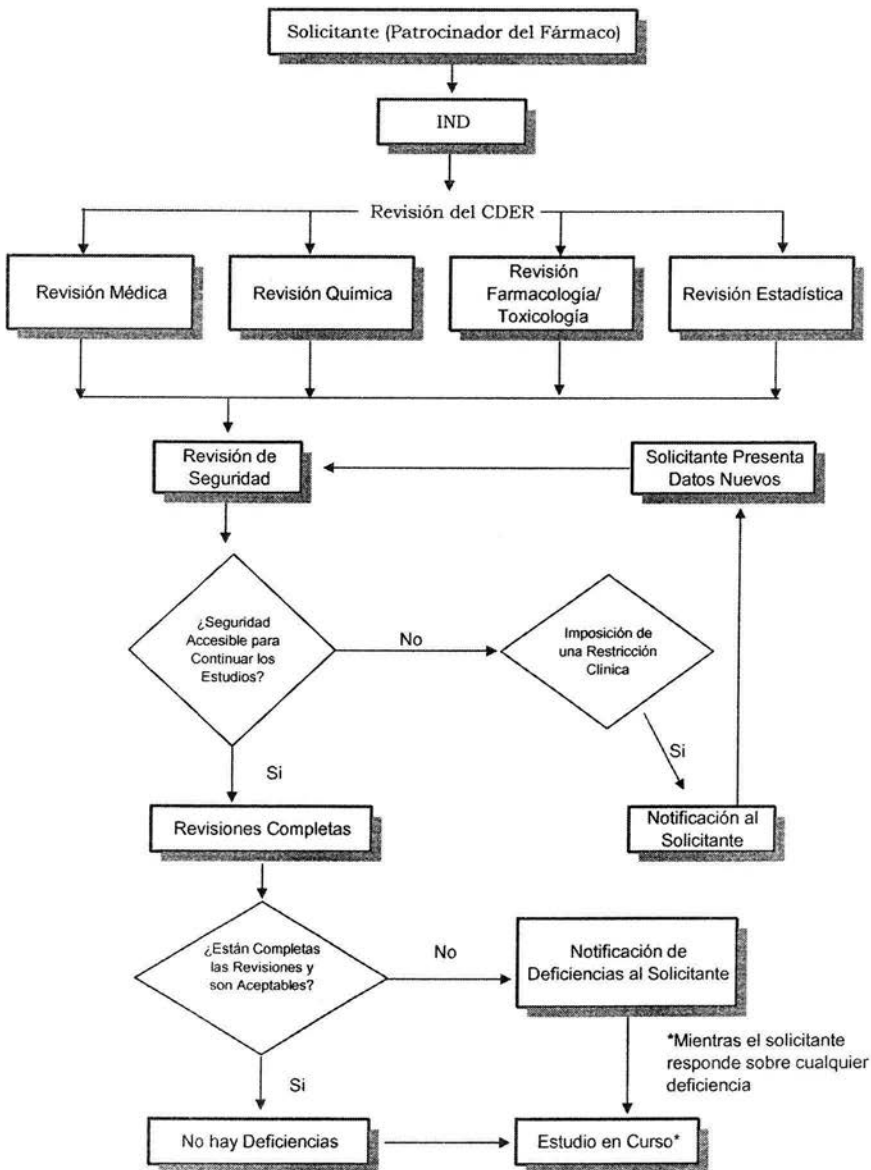
### **REVISIÓN (CDER)**

#### **➤ Evaluación Médica**

Las revisiones médicas y clínicas son realizadas, casi exclusivamente por médicos. En raras ocasiones se emplean profesionales de otras disciplinas para evaluar los datos del fármaco. Los médicos se encargan de evaluar las partes clínicas de las solicitudes, por ejemplo, lo referente a la seguridad de los protocolos clínicos de una IND. En la mayoría de los departamentos, los evaluadores clínicos asumen la posición principal en la evaluación de la IND y se encargan de sintetizar los resultados de las evaluaciones de toxicología animal, de farmacología humana y clínicas, que fundamentan las recomendaciones de intervención de la FDA en la solicitud.

En esta etapa, el revisor médico evalúa el protocolo del estudio clínico para determinar: (1) si los participantes estarán a salvo de riesgos innecesarios; y (2) si el plan de estudio va a proporcionar datos pertinentes a la seguridad y al valor terapéutico del fármaco. En el marco de las reglamentaciones nacionales, los estudios propuestos en la Fase I se evalúan casi exclusivamente sobre la base de su seguridad. Desde fines de los años 80, los evaluadores de la FDA tienen la consigna de dar mayor libertad a los solicitantes de fármacos durante la Fase I, siempre que no se

Figura 3. Proceso de Evaluación de una IND



sometan a los participantes del estudio a riesgos indebidos. Sin embargo, cuando se evalúan las investigaciones de las Fases II y III, los evaluadores de la FDA deben asegurar también que los estudios tengan la calidad científica necesaria para que los datos obtenidos justifiquen la aprobación de comercialización del fármaco (7,15).

### ➤ **Evaluación Química**

Cada departamento de evaluación está constituido por un equipo de químicos cuya responsabilidad consiste en investigar las partes que corresponden a la química y al control de fabricación en las solicitudes. En términos generales los evaluadores químicos apuntan a los temas referentes a la identidad del fármaco, control de fabricación y análisis. El químico revisor evalúa los procedimientos de fabricación y procesamiento de fármaco para asegurar que el compuesto sea adecuadamente reproducible y estable. Si el fármaco es inestable o no es reproducible, la validez de cualquier estudio clínico se debilita, porque no se sabría lo que realmente se ha empleado en los pacientes, y lo que es más importante, puede plantear riesgos significativos a los participantes.

Al comienzo de la parte correspondiente a Química y Fabricación, el solicitante debe declarar si a su criterio la química del fármaco o del medicamento, o la fabricación del fármaco o del medicamento, presentan o no algún indicio de riesgo para los seres humanos. En ese caso, se deben discutir estos indicios, y proponer medidas para verificar los riesgos.

Los solicitantes deben describir además todas las diferencias químicas y de manufactura entre el fármaco propuesto para uso clínico y el compuesto empleado en las pruebas de toxicología animal que sirvan de base a su conclusión de que el fármaco es seguro para seguir adelante con el estudio clínico propuesto. Habrá que analizar el modo en que estas diferencias puedan afectar el perfil de seguridad del fármaco. Si no hay diferencia entre ambos productos se dejará constancia de ello (7).

### ➤ **Evaluación de Farmacología y Toxicología**

El equipo de evaluación de farmacología y toxicología está a cargo de farmacólogos y toxicólogos cuya misión es la de evaluar los resultados de los ensayos realizados en animales, y tratar de relacionarlos con los posibles efectos que puede producir el fármaco en seres humanos.

#### Farmacología y Distribución de Fármacos

Esta parte de la solicitud debe contener los siguientes datos, si se les conoce: 1) descripción de los efectos farmacológicos y de los mecanismos de acción del fármaco en animales y 2) información sobre la absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco (32). Las reglamentaciones no señalan en mayor detalle la presentación de estos datos, a diferencia de las descripciones más detalladas para la presentación de los datos toxicológicos. Por lo general basta un resumen, sin informes individuales de animales ni de resultados de estudios.

En la medida en que se relacionen con temas de seguridad, o que sean útiles para evaluar datos de toxicología, estos estudios pueden ser necesarios. Sin embargo, la falta de posible eficacia no constituye, en general, motivo para que se imponga una restricción clínica a la Fase I de una IND.

## Datos de Toxicología

Las reglamentaciones vigentes exigen un resumen integral de los efectos toxicológicos del fármaco *in vitro* y en animales. Los estudios que se necesitan dependen de la naturaleza del fármaco y de la fase de la investigación en seres humanos. Cuando por especificidad de la especie, inmunogenicidad u otras consideraciones, varios o todos los modelos toxicológicos parecen desatinados, se aconseja que los solicitantes se comuniquen con el Centro para discutir este tipo de estudios.

### ➤ **Evaluación de Seguridad**

Después de examinar la solicitud inicial IND, el CDER tiene 30 días corridos para decidir si corresponde imponer una restricción clínica (es decir, si constituye un riesgo inaceptable, o si el CDER no posee los datos necesarios para hacer una decisión). En general, los departamentos de evaluación de fármacos sólo se ponen en contacto con los solicitantes cuando surge alguna preocupación respecto a la seguridad y los ensayos clínicos propuestos. Si el solicitante no ha recibido ninguna noticia del CDER entonces en el día 31 puede proseguir el estudio como fuera propuesto.

### ➤ **Imposición de una Restricción Clínica**

La restricción clínica es el mecanismo que emplea el CDER cuando no cree o no puede confirmar que el estudio se llevará a cabo sin riesgos para los voluntarios o pacientes. Cuando esto ocurre, el Centro se pone en contacto con el solicitante, dentro del plazo de 30 días de evaluación inicial para detener el estudio clínico. El CDER puede demorar el comienzo de un estudio de la fase inicial basándose en la información presentada en la IND, o detener un estudio en curso basándose en una evaluación reciente de protocolos clínicos, o informes de seguridad, enmiendas de protocolos u otra información. Cuando se aplica una restricción clínica el solicitante debe resolver el tema que la fundamenta, para que esa medida quede sin efecto.

En los estudios de la Fase I el CDER puede imponer una restricción clínica (es decir, prohibir el inicio del estudio o detener una investigación en proceso) por razones de seguridad, o porque el solicitante no haya revelado con exactitud el riesgo en el estudio a los investigadores que lo conducen. Aunque en tales casos el CDER brinda su asesoramiento, los investigadores pueden optar por ignorar cualquier sugerencia en cuanto al protocolo de los estudios de la Fase I, en áreas que no afecten la seguridad de los pacientes.

Durante las Fases II y III, el CDER puede imponer una restricción clínica cuando se trata de un estudio inseguro (como en la Fase I), o cuando el protocolo es claramente deficiente en cuanto al plan de investigación porque no cumple sus objetivos declarados. Esta determinación requiere sumo cuidado para asegurar que no resulte de un criterio aislado, sino que refleje el conocimiento científico actualizado, la experiencia de la FDA en el planeamiento del estudio clínico, y el conocimiento del tipo de fármaco que se investiga.

La autoridad del CDER en cuanto a las restricciones clínicas está reseñada en los artículos de las reglamentaciones federales. En ellos se detallan los criterios con que el CDER aplica esta medida en las distintas fases del estudio clínico. Además, todas las restricciones clínicas son revisadas por las autoridades máximas del organismo, para asegurar que las decisiones se adopten con uniformidad de criterio y calidad científica (7,15).



### ➤ **Notificación al Solicitante**

Una vez adoptada la decisión de imponer una restricción clínica a una IND comercial, el director del departamento notifica de inmediato al solicitante por teléfono la medida tomada. El departamento debe enviar además una carta dentro de los cinco días posteriores a la llamada telefónica, ya se trate de una IND personal o comercial. En ella se describirán los motivos de la restricción clínica, y la notificación deberá estar firmada por el director del departamento (o por su representante).

Posteriormente, el solicitante puede responder al departamento del CDER por medio de una carta de “RESPUESTA A LA RESTRICCIÓN CLÍNICA DE LA IND”. Para acelerar el procedimiento, se debe identificar claramente que se trata de una “RESPUESTA A LA RESTRICCIÓN CLÍNICA DE LA IND”.

El departamento revisa luego la respuesta del solicitante y decide, dentro de los 30 días siguientes, si debe o no eliminar la restricción. Si dentro de ese plazo el departamento no contesta la respuesta del solicitante, el director del departamento deberá llamar por teléfono al solicitante para considerar las gestiones que ayuden a finalizar la evaluación.

Si se decide no eliminar la restricción, se remite automáticamente el dictamen al director de la oficina para su evaluación. Este funcionario tiene un plazo de 14 días corridos para apoyar o rechazar la decisión del departamento. Si decide eliminar la restricción clínica, el departamento comunica telefónicamente la noticia al solicitante y le envía una carta confirmando la decisión. Se envía la carta dentro de los 5 días corridos a partir de la fecha de la llamada telefónica. Sin embargo, los estudios pueden empezar una vez que la decisión ha sido transmitida telefónicamente al solicitante.

### ➤ **Notificación de Deficiencias al Solicitante**

Si se encuentran otras deficiencias en una IND que a criterio del departamento no son de gravedad suficiente como para ajustar el retraso de los estudios clínicos, el departamento notifica por teléfono o por carta al solicitante. En cualquier caso, el departamento informa al solicitante que puede continuar con los estudios clínicos planificados, pero que se necesita información adicional para completar o corregir la presentación de la solicitud, o que existen temas que deben discutirse antes de presentar la solicitud de comercialización (NDA).

### ➤ **Estudio en Proceso**

Cuando expira el plazo inicial de 30 días para la evaluación del CDER pueden iniciarse los estudios clínicos, a menos que se haya interpuesto una restricción clínica. Después del plazo de evaluación de 30 días para una IND, se pueden iniciar inmediatamente los estudios clínicos con la presentación del protocolo clínico referente a la IND (es decir, no existe un período de espera de 30 días para los estudios clínicos posteriores después de la presentación del primer protocolo de estudios clínicos). Si se notificara al solicitante la existencia de deficiencias que no justifican una restricción clínica, el solicitante se encargará de resolver esas deficiencias mientras continúa el estudio(7).

## **2.4. Consideraciones especiales cuando se trata de enfermedades graves.**

### **2.4.1. Desarrollo y Evaluación Acelerada**

El desarrollo y la evaluación acelerada (33) es un mecanismo altamente especializado para apresurar el desarrollo de fármacos que prometen un beneficio importante con respecto a la terapia existente para enfermedades graves o potencialmente mortales, para las cuales no existe ninguna otra terapia. A este proceso acelerado se le han añadido elementos novedosos destinados a salvaguardar la protección de los pacientes y la integridad del procedimiento reglamentario.

El desarrollo y la evaluación pueden emplearse en dos circunstancias especiales: cuando la aprobación se basa en pruebas del efecto del producto sobre una “meta substitutiva” y cuando la FDA dictamina que el uso seguro de un producto depende de la restricción de su distribución o uso. Una “meta substitutiva” es un resultado de laboratorio o una señal física que puede no ser una medición directa de cómo se siente el paciente, cómo funciona, o sobrevive, pero que aún permite anticipar beneficio terapéutico para el enfermo.

El elemento fundamental de este proceso es que los fabricantes continúen investigando después de aprobada la droga, para demostrar efectivamente su valor terapéutico. En caso contrario, la FDA puede retirar el producto del mercado con la mayor facilidad.

### **2.4.2. IND para Tratamiento**

Los Fármacos Nuevos para Tratamiento (34) se emplean para hacer asequibles a pacientes en estado crítico fármacos lo más temprano posible en el proceso de su desarrollo. La FDA permitirá el empleo de un fármaco en investigación para tratamiento si existen pruebas preliminares de su eficacia, y cuando se le usa para tratar una enfermedad grave o con riesgo de muerte, o cuando no existe ningún otro fármaco o terapia alternativa comparable disponible para esa etapa de la enfermedad de los pacientes a que se destina. Por otra parte, estos pacientes no pueden participar en los ensayos clínicos definitivos, que deberán estar bien avanzados, o casi terminados.

Una enfermedad con riesgo inmediato de muerte significa una etapa de una dolencia en la que existe probabilidad razonable de que la muerte se producirá en un plazo de meses, o de una probable muerte prematura por falta de tratamiento inicial. Por ejemplo, casos avanzados de SIDA, encefalitis de herpes simple y hemorragia subaracnoidea, deben considerarse como enfermedades inmediata y potencialmente mortales. Las INDs para tratamiento se administran a pacientes antes de su introducción al comercio público, que comienza generalmente durante los estudios de la Fase 3. Las INDs para tratamiento también permiten que la FDA obtenga datos adicionales sobre la seguridad y eficacia del fármaco.

### **2.4.3. Ruta Paralela**

Otro mecanismo para permitir la mayor disponibilidad de agentes experimentales es la política de “ruta paralela” (35) formulada por el Servicio de Salud Pública de E.U.A. en respuesta al SIDA. Según esta política, los enfermos de SIDA que por su estado no pueden participar en ensayos clínicos controlados pueden recibir fármacos en investigación cuyos estudios preliminares hayan demostrado resultados prometedores.

#### **2.4.4. Párrafo E**

El Párrafo E de la *Sección 312 del Código de las Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations)* establece procedimientos para acelerar el desarrollo, evaluación y comercialización de terapias nuevas concebidas para el tratamiento de personas que padecen enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, en especial cuando no existe ninguna alternativa satisfactoria (36).

### **3. Requerimientos regulatorios para realizar Investigación Clínica en México**

En el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (37) se han establecido los lineamientos y principios generales a los cuales deberá someterse la investigación científica destinada a la salud, correspondiendo a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo (38).

La investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. En el desarrollo de la investigación para la salud se requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella. Sin restringir la libertad de los investigadores, en el caso particular de la investigación que se realice en seres humanos y de la que utilice materiales o procedimientos que conlleven un riesgo, es preciso sujetarse a los principios científicos, éticos (que garantizan la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación) y a las normas de seguridad generalmente aceptadas.

Para los fines de este reglamento, cuando se haga mención a la “Ley” a la “Secretaría” a la “Investigación”, se entenderá referida a la Ley General de Salud, a la Secretaría de Salud y a la Investigación para la salud, respectivamente.

#### **3.1. Investigación farmacológica**

Se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

#### **3.2. Consideraciones éticas para realizar la investigación en seres humanos (37,39)**

1. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
2. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:
  - a) Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
  - b) Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales de laboratorio o en otros hechos científicos.
  - c) Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
  - d) Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
  - e) Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.
  - f) Deberá ser realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

- g) Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y la de bioseguridad, en el caso que proceda.
  - h) Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud.
3. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

I. Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- a) La justificación y los objetivos de la investigación.
- b) Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.
- c) Las molestias o los riesgos esperados.
- d) Los beneficios que puedan obtenerse.
- e) Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- f) La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.
- g) La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- h) La seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- i) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.
- j) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación.
- k) Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

II. El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

- a) Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada anteriormente.
- b) Será revisado y, en su caso, aprobado por la comisión de ética de la institución de atención a la salud.
- c) Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación.
- d) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe.
- e) Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

III. Cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación, la comisión de ética de la institución a la que pertenece el investigador principal, podrá autorizar o no que el escrito de consentimiento informado de los sujetos sea obtenido a través de una persona confiable con autoridad moral sobre la comunidad.

IV. Para la realización de investigaciones en menores o incapaces, deberá, en todo caso, obtenerse el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

V. Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer.

VI. Para realizar investigaciones en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y recién nacidos; de la utilización de embriones, óbitos, fetos y de la fertilización asistida, se requiere obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario.

4. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:
  - a) Sin riesgo: Son estudios descriptivos. Aplicación de cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos.
  - b) Con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios.
  - c) Con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en las que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: **ensayos con los medicamentos**, procedimientos quirúrgicos, amniocentesis, los que emplean métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y **los que tengan control con placebos**, entre otros.
5. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.
6. Las investigaciones experimentales en comunidades sólo podrán ser realizadas por establecimientos que cuenten con la autorización previa de la Secretaría para llevarlas a cabo (40), sin perjuicio de las atribuciones que correspondan a otras dependencias, y hubieren cumplido, en su caso, con los estudios de toxicidad de acuerdo a las características de los productos y el riesgo que impliquen para la salud humana.
7. En todas las investigaciones en comunidades, el diseño experimental deberá ofrecer las medidas prácticas de protección para los individuos y asegurar que se obtendrán resultados válidos, haciendo participar el mínimo de sujetos para que sea representativo.
8. En cualquier investigación comunitaria, las consideraciones éticas aplicables a la investigación sobre individuos deberán ser extrapoladas al contexto comunal en los aspectos pertinentes.

### 3.3. Requisitos para realizar Investigación Preclínica

Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan:

- ♦ Características físico-químicas

- ◆ Actividad farmacológica
- ◆ Toxicidad
- ◆ Farmacocinética : absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales
- ◆ Frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano
- ◆ Estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis

Los estudios de toxicología preclínica requeridos para cada fármaco estarán en función de éste en particular, de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.

### 3.4. Requisitos para realizar Estudios Clínicos

La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:

FASE I. Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre.

FASE II. Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo.

FASE III. Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

FASE IV. Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto general nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado.

Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos (Fases I, II, III y IV), se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes de cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

La Secretaría de Salud autorizará con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales no se tenga experiencia en el país o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación de Medicamentos, además de cierta documentación que deberá anexarse a la solicitud.

#### 3.4.1 Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación de Medicamentos

La información que se pide en la solicitud (41) es la siguiente:

1. Datos del propietario o razón social:
  - Nombre o razón social del solicitante



- Dirección y localización del solicitante
  - Número de licencia sanitaria con que opera el solicitante
  - Número del responsable sanitario del establecimiento registrado ante la SSA.
  - Nombre del Representante Legal.
2. Datos del Producto
- Fase clínica a investigar
  - Nombre genérico
  - Marca comercial
  - Forma Farmacéutica
  - Concentración y vía de administración
  - Título del protocolo a investigar
  - Nombre del investigador principal
  - Nombre de la Institución(es) donde se realizará la investigación
  - Firma del propietario o de su representante legal
  - Nombre y firma del responsable sanitario del establecimiento
  - Documentación anexa

Únicamente se proporcionarán los datos señalados en la solicitud (Anexo 3), junto con los documentos anexos que sean necesarios. La resolución del trámite debe emitirse dentro del siguiente plazo, contado a partir de la recepción de la solicitud, 20 días hábiles, salvo en el supuesto de que el interesado presente una certificación por Tercero autorizado que avale la seguridad y validez científica del protocolo de investigación, en cuyo caso el trámite se entenderá aprobado con la simple presentación de la solicitud.

Si al término del plazo de respuesta no se ha puesto la resolución a disposición del solicitante, se entenderá que se aprobó la solicitud.

#### **3.4.2. Documentación requerida por la Secretaría de Salud para autorizar la investigación clínica**

El empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la Secretaría de Salud. Al efecto, los interesados deberán presentar la siguiente documentación:

1. Solicitud por escrito.
2. Información farmacológica básica y preclínica del medicamento.
3. Información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en caso de las fases II, III, IV y pruebas de biodisponibilidad cuando se requieran.
4. Para la investigación de otros nuevos recursos:
  - 4.1 Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio.
  - 4.2 Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.
5. Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.
6. Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuará la investigación.
7. Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y, en su caso, de bioseguridad.
8. Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes.
9. Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.



10. Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta.
11. Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación.
12. Carta de consentimiento informado del paciente.
13. Carta de confidencialidad de los investigadores.
14. Cronograma del estudio.

En el desarrollo de las investigaciones deberán cumplirse las obligaciones siguientes:

1. El investigador principal informará a la comisión de ética de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.
2. El titular de la institución, a su vez, notificará a la Secretaría la presencia de cualquier efecto adverso, dentro de un plazo máximo de 15 días hábiles siguientes a su presentación.
3. El investigador principal, la comisión de ética, los funcionarios facultados de la institución de atención a la salud de que se trate o la Secretaría, deberán suspender o cancelar la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico para continuar con el estudio.
4. La institución de atención a la salud rendirá a la Secretaría un informe dentro de los 15 días hábiles siguientes a aquél en que se haya acordado la suspensión o cancelación del estudio, que especifique el efecto advertido, las medidas adoptadas y secuelas producidas.

Los Estudios de farmacología clínica Fase I, de medicamentos nuevos antineoplásicos y de otros con índice terapéutico muy reducido, serán permitidos cuando:

1. Estén fundamentados en estudios preclínicos que demuestren la actividad farmacológica del medicamento e indiquen con claridad las características de su toxicidad.
2. Se realicen solamente en sujetos voluntarios con la enfermedad específica avanzada, confirmada por medios de diagnóstico adicionales, que no hayan presentado respuesta terapéutica a ningún otro tratamiento disponible y en quienes el medicamento nuevo pudiera ofrecer un beneficio terapéutico.
3. No ocasionen gastos al paciente.

### **3.5. Comisiones internas en las instituciones de salud**

Se considera como institución de salud donde se realice investigación para la salud, a toda unidad orgánicamente estructurada perteneciente a una dependencia o entidad de la administración pública, o una institución social o privada.

En toda institución de salud en donde se realice investigación para la salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán:

- Una comisión de ética en el caso de que realicen investigación en seres humanos.
- Una comisión de bioseguridad si se desarrolla investigación que involucre la utilización de dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos, ácidos nucleicos recombinantes u otros procedimientos análogos que puedan representar riesgo para la salud.

- Una comisión de investigación, cuya integración será obligatoria para las instituciones de atención a la salud y las demás instituciones la conformarán de acuerdo con sus reglamentos internos.

Las finalidades principales de las comisiones que se constituyan en las instituciones de salud serán las siguientes:

1. Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigaciones.
2. Auxiliar a los investigadores para la realización óptima de sus estudios.

Los titulares de las instituciones de salud registrarán las comisiones ante la Secretaría, la cual determinará las características y la periodicidad de los informes que habrán de proporcionar. El titular de la institución de salud, con base en los dictámenes de la comisión de investigación, decidirá si autoriza la realización de las investigaciones que sean propuestas, excepto cuando se trate de investigaciones que requieran la autorización específica de la Secretaría.

Las comisiones se integrarán con un mínimo de tres científicos cada una, con experiencia en materia de investigación.

Para constituir la comisión de ética se deberá incluir miembros de ambos sexos. Será recomendable que cuando menos uno de ellos no pertenezca a la institución de salud y se incluya a profesionales de la medicina con capacidad de representar los valores morales, culturales y sociales de los grupos de investigación. Es atribución de la comisión de ética emitir la opinión técnica sobre los aspectos éticos de las investigaciones propuestas, mediante la revisión de los riesgos, los beneficios y la carta de consentimiento informado, entre otros, contenidos en los protocolos y sus componentes, para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación.

Para constituir la comisión de bioseguridad se incluirán científicos con amplia experiencia o conocimiento en este campo, sean o no miembros del personal de la institución de salud, para asegurar que las actividades de investigación se realicen bajo adecuadas medidas de bioseguridad. Es atribución de la comisión de bioseguridad emitir la opinión técnica de los aspectos de bioseguridad de las investigaciones propuestas, mediante la revisión de las instalaciones, los materiales y los métodos involucrados, a fin de garantizar el resguardo de la integridad física-biológica del personal ocupacionalmente expuesto, así como de los sujetos de investigación, la comunidad y el medio ambiente.

Para constituir la comisión de investigación se dará preferencia a los miembros de la institución de salud con conocimientos y experiencia en la metodología científica. Es atribución de la comisión de investigación evaluar la calidad técnica y el mérito científico de la investigación propuesta, formulando la opinión correspondiente y emitir el dictamen que, en su caso, debe contener la opinión de las comisiones de ética y bioseguridad.

Cuando dentro de la institución no se logre reunir a las personas adecuadas para constituir las comisiones, el titular respectivo podrá solicitar el apoyo y asesoría de las comisiones constituidas en el nivel inmediato superior de su propia dependencia o ajenas a la misma, a condición de que se reúnan los requisitos mencionados.

Los miembros de las comisiones permanecerán en funciones por un período de 3 años, pudiendo ser ratificados para un período igual y serán relevados de sus funciones durante la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones. El funcionamiento de cada comisión se sujetará a las normas técnicas que al efecto dicte la Secretaría, así como al reglamento interior que formule la propia comisión y apruebe la autoridad correspondiente en la institución.

### **3.6. Responsabilidades del Investigador principal del estudio**

La conducción de la investigación (42) estará a cargo de un investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud y tener la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, además de ser miembro de la institución de atención a la salud y contar con la autorización del jefe responsable de su área de adscripción.

Las investigaciones se desarrollarán de conformidad con un protocolo, e incluirá los elementos que permitan valorar el estudio que se propone realizar.

El investigador principal se encargará de la dirección técnica del estudio y tendrá las siguientes atribuciones:

- a) Preparar el protocolo de la investigación.
- b) Cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética y bioseguridad.
- c) Documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio.
- d) Formar un archivo sobre el estudio que contendrá el protocolo, las modificaciones al mismo, las autorizaciones, los datos generados, el informe final y todo el material documental y biológico susceptible de guardarse, relacionado con la investigación.
- e) Seleccionar al personal, participante en el estudio y proporcionarle la información y adiestramiento necesarios para llevar a cabo su función, así como mantenerlos al tanto de los datos generados y los resultados.
- f) Elaborar y presentar los informes parciales y finales de la investigación y las otras afines que sean necesarias para cumplir con la dirección técnica de la investigación.
- g) Seleccionará a los investigadores asociados con la formación académica y experiencia idóneas en las disciplinas científicas que se requieran para participar en el estudio.
- h) Seleccionará al personal técnico y de apoyo con la experiencia necesaria para asegurar su competencia en la realización de las actividades que se les asignen y, en su caso, cuidará que reciban adiestramiento y capacitación para realizar correctamente sus tareas de acuerdo al nivel de supervisión que estará disponible durante la conducción del estudio.

Al término de la ejecución de la investigación, el investigador principal tiene la responsabilidad de presentar a la comisión de investigación de la institución de atención a la salud, un informe técnico.

El investigador principal podrá publicar informes parciales y finales de los estudios y difundir sus hallazgos por otros medios, cuidando que se respete la confidencialidad a que tienen derecho los sujetos de investigación, así como la que se haya acordado con los patrocinadores del estudio. Además de dar el debido crédito a los investigadores asociados y al personal técnico que hubiera participado en la investigación, deberá entregar una copia de estas publicaciones a la dirección de la institución (43).

### **3.7. Consideraciones especiales cuando se trata de enfermedades graves**

En el tratamiento de urgencia en condiciones que amenazan la vida de una persona, cuando se considere necesario usar un medicamento de investigación o un medicamento conocido empleando indicaciones, dosis y vías de administración diferentes de las establecidas, el médico deberá obtener el dictamen favorable de la comisión de investigación de la institución de atención a la salud y la carta de consentimiento informado del sujeto de investigación o, en su caso, de su representante legal, según lo permitan las circunstancias, de acuerdo a las siguientes bases:

- I. Las comisiones de investigación y de ética serán informadas de empleo del medicamento de investigación de manera anticipada si el investigador puede prever la necesidad de su uso en situaciones de urgencia. En forma retrospectiva, si el uso del medicamento, la indicación, dosis o vías de administración nuevas surgieran como necesidades no previstas. En ambos casos las comisiones emitirán el dictamen a favor o en contra de aprobar el uso planteado o la repetición del uso no previsto del medicamento y el titular de la institución de atención médica será responsable de requerir que la Secretaría autorice tales usos.
- II. La carta de consentimiento informado será obtenida de los sujetos de investigación, en su caso, de su representante legal o del familiar más cercano en vínculo, excepto cuando la condición del sujeto le incapacite o impida otorgarle, el representante legal o el familiar no estén disponibles y el dejar de usar el medicamento de investigación represente un riesgo casi absoluto de muerte.

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN Y CONCLUSIONES

El proceso de desarrollo de fármacos implica una serie de actividades y pruebas que requieren de un cuidadoso seguimiento por parte de las Autoridades encargadas de proteger la salud pública, con la finalidad de garantizar en la medida de lo posible la Inocuidad y eficacia de los fármacos utilizados por los profesionales de la salud en el tratamiento de las enfermedades de la población.

Por medio del presente trabajo fue posible exponer los requisitos que exige la FDA en E.U.A. y la SSA en México, para llevar a cabo las etapas de investigación: preclínica y clínica.

En materia de Investigación Preclínica, prácticamente lo que pide tanto la FDA como la SSA al solicitante para que demuestre que el fármaco es seguro para su empleo en estudios clínicos es:

- ◆ Realizar pruebas para determinar los efectos tóxicos y farmacológicos del fármaco a través de pruebas *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio.
- ◆ Realizar estudios para conocer la farmacocinética: absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco en diferentes especies de animales.
- ◆ Realizar estudios para evaluar la mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad del fármaco.

En cuanto a los estudios clínicos, ambas Autoridades Regulatorias tienen como requisito principal la presentación de una solicitud de autorización para realizar investigación clínica, dicha solicitud debe ser acompañada por una serie de documentos que de forma muy general son los siguientes:

- ◆ Información farmacológica básica y preclínica del fármaco.
- ◆ Información previamente obtenida sobre farmacología clínica, cuando la hubiere (Fases II, III).
- ◆ Presentación del protocolo de investigación.
- ◆ Dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética, ó IRBs para el caso de E.U.A.

Cabe señalar que tanto en México como E.U.A. un factor determinante para autorizar la realización de los estudios clínicos, es el Dictamen que emiten los Comités de Ética en México y el Consejo Institucional de Evaluación IRBs en E.U.A., para asegurar el bienestar y derechos de las personas que participan en los estudios, estableciendo así la importancia que representa la formación y funciones de dichos Comités para los estudios clínicos.

También se mostró la utilidad de las reuniones que se llevan a cabo entre el solicitante y la FDA, dichas reuniones aunque no representan un requisito, son de gran importancia y utilidad para aclarar cualquier duda antes de presentar la solicitud de autorización en E.U.A., quizás en este punto existiría alguna diferencia con respecto a lo que se realiza en México, ya que aquí no se cuenta con dichas reuniones, sin embargo de requerir algún tipo de asesoría, ésta sería otorgada por la Secretaría de Salud.

Otro factor que es igualmente importante como requerimiento regulatorio, es la elaboración de protocolos, estos son de vital importancia en el desarrollo de un nuevo fármaco, ya que éstos sirven para reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, y constituye un instrumento de ayuda esencial en la investigación ya que el buen planteo del mismo permite responder muchas preguntas clave sobre el fármaco en investigación, además claro de ser el instrumento mediante el cual se establecen las bases para asegurar los derechos de los pacientes.

Finalmente se puede concluir que el desarrollo de un fármaco nuevo en cuestión a la regulación para autorizar la realización de Investigación preclínica y clínica representa una amplia labor dentro de la Industria Farmacéutica, ya que ésta implica numerosas actividades que deben estar coordinadas para obtener los mejores resultados posibles, por ello es conveniente mantener ordenados todos los documentos existentes durante el proceso de desarrollo de fármacos.

Además el tener una idea clara de la regulación en materia de desarrollo de fármacos representa una gran ayuda y sobre todo puede facilitar la ejecución de las actividades implicadas, lo que se traduce en un ahorro de tiempo, esfuerzo y garantiza la obtención de resultados satisfactorios.

**ANEXO 1**

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
**INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)**  
(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)

Form Approved: OMB No. 0910-0014.  
Expiration Date: January 31, 2006  
See OMB Statement on Reverse.

NOTE: No drug may be shipped or clinical investigation begun until an IND for that investigation is in effect (21 CFR 312.40).

1. NAME OF SPONSOR <input type="text"/>	2. DATE OF SUBMISSION <input type="text"/>
3. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code) <input type="text"/>	4. TELEPHONE NUMBER (Include Area Code) <input type="text"/>
5. NAME(S) OF DRUG (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, Code) <input type="text"/>	6. IND NUMBER (If previously assigned) <input type="text"/>

7. INDICATION(S) (Covered by this submission)

8. PHASE(S) OF CLINICAL INVESTIGATION TO BE CONDUCTED:  
 PHASE 1     PHASE 2     PHASE 3     OTHER  (Specify)

9. LIST NUMBERS OF ALL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATIONS (21 CFR Part 312), NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATIONS (21 CFR Part 314), DRUG MASTER FILES (21 CFR Part 314.420), AND PRODUCT LICENSE APPLICATIONS (21 CFR Part 601) REFERRED TO IN THIS APPLICATION.

10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted.

SERIAL NUMBER

11. THIS SUBMISSION CONTAINS THE FOLLOWING: (Check all that apply)

INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)       RESPONSE TO CLINICAL HOLD

PROTOCOL AMENDMENT(S):      INFORMATION AMENDMENT(S):      IND SAFETY REPORT(S):

NEW PROTOCOL       CHEMISTRY/MICROBIOLOGY       INITIAL WRITTEN REPORT

CHANGE IN PROTOCOL       PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY       FOLLOW-UP TO A WRITTEN REPORT

NEW INVESTIGATOR       CLINICAL

RESPONSE TO FDA REQUEST FOR INFORMATION       ANNUAL REPORT       GENERAL CORRESPONDENCE

REQUEST FOR REINSTATEMENT OF IND THAT IS WITHDRAWN, INACTIVATED, TERMINATED OR DISCONTINUED       OTHER  (Specify)

**CHECK ONLY IF APPLICABLE**

JUSTIFICATION STATEMENT MUST BE SUBMITTED WITH APPLICATION FOR ANY CHECKED BELOW. REFER TO THE CITED CFR SECTION FOR FURTHER INFORMATION.

TREATMENT IND 21 CFR 312.35(b)     TREATMENT PROTOCOL 21 CFR 312.35(a)     CHARGE REQUEST/NOTIFICATION 21 CFR 312.7(d)

**FOR FDA USE ONLY**

CDR/DBIND/DGD RECEIPT STAMP <input type="text"/>	DDR RECEIPT STAMP <input type="text"/>	DIVISION ASSIGNMENT: <input type="text"/>
		IND NUMBER ASSIGNED: <input type="text"/>



12.

**CONTENTS OF APPLICATION**This application contains the following items: *(Check all that apply)*

1. Form FDA 1571 [21 CFR 312.23(a)(1)]
2. Table of Contents [21 CFR 312.23(a)(2)]
3. Introductory statement [21 CFR 312.23(a)(3)]
4. General Investigational plan [21 CFR 312.23(a)(3)]
5. Investigator's brochure [21 CFR 312.23(a)(5)]
6. Protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]
- a. Study protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]
- b. Investigator data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
- c. Facilities data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
- d. Institutional Review Board data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
7. Chemistry, manufacturing, and control data [21 CFR 312.23(a)(7)]
- Environmental assessment or claim for exclusion [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)]
8. Pharmacology and toxicology data [21 CFR 312.23(a)(8)]
9. Previous human experience [21 CFR 312.23(a)(9)]
0. Additional information [21 CFR 312.23(a)(10)]

13. IS ANY PART OF THE CLINICAL STUDY TO BE CONDUCTED BY A CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION?  YES  NOIF YES, WILL ANY SPONSOR OBLIGATIONS BE TRANSFERRED TO THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION?  YES  NO

IF YES, ATTACH A STATEMENT CONTAINING THE NAME AND ADDRESS OF THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, IDENTIFICATION OF THE CLINICAL STUDY, AND A LISTING OF THE OBLIGATIONS TRANSFERRED.

14. NAME AND TITLE OF THE PERSON RESPONSIBLE FOR MONITORING THE CONDUCT AND PROGRESS OF THE CLINICAL INVESTIGATIONS

--

15. NAME(S) AND TITLE(S) OF THE PERSON(S) RESPONSIBLE FOR REVIEW AND EVALUATION OF INFORMATION RELEVANT TO THE SAFETY OF THE DRUG

--

I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.

16. NAME OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE

--

17. SIGNATURE OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE

--

18. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code)

--

19. TELEPHONE NUMBER  
(Include Area Code)

--

20. DATE

--

**(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)**

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Food and Drug Administration  
 CBER (HFD-99)  
 1401 Rockville Pike  
 Rockville, MD 20852-1448

Food and Drug Administration  
 CDER (HFD-94)  
 12229 Wilkins Avenue  
 Rockville, MD 20852

\*An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.\*

Please **DO NOT RETURN** this application to this address.

**ANEXO 2**

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
**STATEMENT OF INVESTIGATOR**  
**(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)**  
(See instructions on reverse side.)

Form Approved: OMB No. 0910-0014.  
Expiration Date: January 31, 2006.  
See OMB Statement on Reverse.

NOTE: No investigator may participate in an investigation until he/she provides the sponsor with a completed, signed Statement of Investigator, Form FDA 1572 (21 CFR 312.53(c)).

1. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR

2. EDUCATION, TRAINING, AND EXPERIENCE THAT QUALIFIES THE INVESTIGATOR AS AN EXPERT IN THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE DRUG FOR THE USE UNDER INVESTIGATION. ONE OF THE FOLLOWING IS ATTACHED.

CURRICULUM VITAE

OTHER STATEMENT OF QUALIFICATIONS

3. NAME AND ADDRESS OF ANY MEDICAL SCHOOL, HOSPITAL OR OTHER RESEARCH FACILITY WHERE THE CLINICAL INVESTIGATION(S) WILL BE CONDUCTED.

4. NAME AND ADDRESS OF ANY CLINICAL LABORATORY FACILITIES TO BE USED IN THE STUDY.

5. NAME AND ADDRESS OF THE INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) THAT IS RESPONSIBLE FOR REVIEW AND APPROVAL OF THE STUDY(IES).

6. NAMES OF THE SUBINVESTIGATORS (e.g., research fellows, residents, associates) WHO WILL BE ASSISTING THE INVESTIGATOR IN THE CONDUCT OF THE INVESTIGATION(S).

7. NAME AND CODE NUMBER, IF ANY, OF THE PROTOCOL(S) IN THE IND FOR THE STUDY(IES) TO BE CONDUCTED BY THE INVESTIGATOR.

8. ATTACH THE FOLLOWING CLINICAL PROTOCOL INFORMATION:

- FOR PHASE 1 INVESTIGATIONS, A GENERAL OUTLINE OF THE PLANNED INVESTIGATION INCLUDING THE ESTIMATED DURATION OF THE STUDY AND THE MAXIMUM NUMBER OF SUBJECTS THAT WILL BE INVOLVED.
- FOR PHASE 2 OR 3 INVESTIGATIONS, AN OUTLINE OF THE STUDY PROTOCOL INCLUDING AN APPROXIMATION OF THE NUMBER OF SUBJECTS TO BE TREATED WITH THE DRUG AND THE NUMBER TO BE EMPLOYED AS CONTROLS, IF ANY; THE CLINICAL USES TO BE INVESTIGATED, CHARACTERISTICS OF SUBJECTS BY AGE, SEX, AND CONDITION, THE KIND OF CLINICAL OBSERVATIONS AND LABORATORY TESTS TO BE CONDUCTED; THE ESTIMATED DURATION OF THE STUDY; AND COPIES OR A DESCRIPTION OF CASE REPORT FORMS TO BE USED.

9. COMMITMENTS:

I agree to conduct the study(ies) in accordance with the relevant, current protocol(s) and will only make changes in a protocol after notifying the sponsor, except when necessary to protect the safety, rights, or welfare of subjects.

I agree to personally conduct or supervise the described investigation(s).

I agree to inform any patients, or any persons used as controls, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent in 21 CFR Part 50 and institutional review board (IRB) review and approval in 21 CFR Part 56 are met.

I agree to report to the sponsor adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with 21 CFR 312.64.

I have read and understand the information in the investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.

I agree to ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study(ies) are informed about their obligations in meeting the above commitments.

I agree to maintain adequate and accurate records in accordance with 21 CFR 312.62 and to make those records available for inspection in accordance with 21 CFR 312.68.

I will ensure that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation. I also agree to promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risks to human subjects or others. Additionally, I will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.

I agree to comply with all other requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements in 21 CFR Part 312.

**INSTRUCTIONS FOR COMPLETING FORM FDA 1572  
STATEMENT OF INVESTIGATOR:**

1. Complete all sections. Attach a separate page if additional space is needed.
2. Attach curriculum vitae or other statement of qualifications as described in Section 2.
3. Attach protocol outline as described in Section 8.
4. Sign and date below.
5. FORWARD THE COMPLETED FORM AND ATTACHMENTS TO THE SPONSOR. The sponsor will incorporate this information along with other technical data into an Investigational New Drug Application (IND).

10. SIGNATURE OF INVESTIGATOR

11. DATE

**(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)**

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Food and Drug Administration  
CBER (HFM-99)  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

Food and Drug Administration  
CDER (HFD-94)  
12229 Wilkins Avenue  
Rockville, MD 20852

\*An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.\*

Please **DO NOT RETURN** this application to this address.

ANEXO 3



**SECRETARIA DE SALUD**  
**SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO**  
**DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.**

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO

<b>SSA-03-005</b>	<b>SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE MEDICAMENTOS</b>
-------------------	--

USO EXCLUSIVO SSA	03
No. DE ENTRADA	
FECHA	
DIA	MES
AÑO	
No. DE EXPEIDIENTE	

LLENARSE CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

**1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL**

NOMBRE O RAZON SOCIAL			
	R.F.C.		
DOMICILIO, CALLE N° Y LETRA			LICENCIA SANITARIA
COLONIA			N°
DELEGACION POLITICA O MUNICIPIO			RESPONSABLE SANITARIO
CODIGO POSTAL			N°
TELEFONO(S) FAX	LOCALIDAD	ENTIDAD FEDERATIVA	

**1.1.- NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL**

--

**2.- DATOS DEL PRODUCTO:**

FASE \_\_\_\_\_

GENERICO	MARCA COMERCIAL
FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
VIA DE ADMINISTRACION	
TITULO DEL PROTOCOLO A INVESTIGAR	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	
NOMBRE DE LA INSTITUCION(ES) DONDE SE REALIZARA LA INVESTIGACION	

FIRMA DEL PROPIETARIO O DE SU REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

### 3.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

- 1 Presentar solicitud en original y copia en el formato oficial debidamente requisitado, anexando los siguientes documentos según sea el caso:
- 2 Para todos los casos:
  - Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.
  - Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuará la investigación.
  - Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y, en su caso, de bioseguridad.
  - Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes.
  - Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.
  - Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta.
  - Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación.
  - Carta de consentimiento informado del paciente.
  - Carta de confidencialidad de los investigadores.
  - Cronograma del estudio.
- 3 Además de los documentos anteriores deberán incluirse los siguientes:
  - Para el empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica:
    - La información farmacológica básica y preclínica del medicamento.
    - La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en caso de las fases II, III y IV y pruebas de biodisponibilidad cuando se requieran.
  - Para la investigación de otros nuevos recursos:
    - Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio.
    - Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.
- 4 Los demás que señalen las Normas Oficiales Mexicanas que al efecto emita la SSA.

#### INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-005 SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE MEDICAMENTOS

Concepto

Deberá anotar:

#### 1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL

- |       |                                  |   |
|-------|----------------------------------|---|
| -     | Nombre o Razón Social:           | Nombre completo sin abreviaturas bajo el que se encuentra registrado el solicitante ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.   |
| -     | R.F.C.:                          | El registro federal de contribuyentes bajo el cual está registrado el establecimiento ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público. |
| -     | Domicilio, Calle N° y Letra      | Nombre completo sin abreviaturas del domicilio del propietario o razón social del establecimiento.                                      |
| -     | Colonia:                         | Nombre completo sin abreviaturas de la colonia en donde se ubica el propietario o razón social.   |
| -     | Código Postal:                   | Número completo del Código Postal que corresponda.  |
| -     | Teléfono(s) y fax:               | Número(s) telefónico(s) y fax en donde se localice al propietario (opcional).   |
| -     | Delegación Política o Municipio: | Nombre completo sin abreviaturas de la Delegación Política o Municipio en donde se ubica el propietario o razón social.                 |
| -     | Localidad:                       | Localidad en donde radica el propietario o razón social.  |
| -     | Entidad Federativa:              | Entidad Federativa en donde radica el propietario o razón social.   |
| -     | Licencia Sanitaria N°:           | El número de autorización señalado a la licencia sanitaria con que opera el solicitante.  |
| -     | Responsable Sanitario N°:        | Número completo del Responsable Sanitario del establecimiento registrado ante la SSA.   |
| 1.1.- | Nombre del Representante Legal:  | El nombre completo sin abreviaturas del representante legal.  |

## Concepto

## Deberá anotar:

## 2.- DATOS DEL PRODUCTO

-	Fase:	Con números romanos el número de la fase clínica a investigar.
-	Nombre Genérico:	La denominación comercial internacional del insumo que solicita protocolizar para su investigación.
-	Marca Comercial:	El nombre con el que se comercializa el insumo.
-	Forma Farmacéutica:	La presentación del producto; ya sea, ampollitas, tabletas, etc.
-	Concentración:	El grado de porcentaje de concentración del principio activo.
-	Via de administración:	Oral, intravenosa, intramuscular, etc. de acuerdo a su presentación.
-	Título del protocolo a investigar:	Nombre completo sin claves, ni abreviaturas del protocolo a investigar.
-	Nombre del investigador principal:	Nombre completo con cargo sin abreviaturas del investigador encargado.
-	Nombre de la Institución(es) donde se realizará la investigación	Nombre completo sin abreviaturas de la institución que llevará a cabo la investigación.
-	Firma del propietario o de su representante legal:	Firma autógrafa del propietario o de su representante legal mismo que deberá presentar el poder notarial que lo acredite como tal y mostrar identificación oficial con fotografía.
-	Nombre y firma del responsable sanitario del establecimiento:	Nombre completo sin abreviaturas y firma autógrafa del responsable sanitario del establecimiento.

## CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999



## BIBLIOGRAFÍA

1. Katzung GB. Farmacología básica y clínica. 7ª ed. México: El Manual Moderno; 1999. 10-7.
2. Gennaro RA. Remington Farmacia Tomo 1. 19ª ed. Argentina: Médica Panamericana; 1998. 95-103.
3. Meadows M. The FDA's Drug review process: Ensuring drugs are safe and effective. *FDA Consumer*. 2002; Jul-Aug 3242.
4. Peck EG. Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 72. Modern Pharmaceutics. 3ª ed. New York: Marcel Dekker; 1996. 757-63.
5. Hardman GJ, Limbird EL, Molinoff BP, Ruddon WR. Gilman GA, editores. Goodman & Gilman's A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Vol.1 México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. 47-67.
6. Bevan AJ. Fundamentos de Farmacología. 2ª ed. México: Harla; 1982. 56-61.
7. Emelio J, Luckabaugh D. Manual del Centro para la evaluación e investigación de (CDER). Dept. of Health and Human Services (US), CDER. FDA. USA. 1999. 1-32.
8. Estudios clínicos: una oportunidad para probar las terapias en evolución. [Página Web] (14/06/03) "Disponible en: <http://www.msd.com.mx/pacientes/asma>".
9. Roman FD. Innovación y desarrollo farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana; 1990. 17-27, 35-63.
10. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1988. 3-13.
11. Clark GW, Brater C, Johnson RA. Farmacología Médica. 13ª ed. España: Mosby; 1993. 79-82.
12. Levine RR. Farmacología: Acciones y Reacciones Medicamentosas. Barcelona: Salvat Editores; 1982. 396-410.
13. Young FE. From the Test Tube to Patient: New Drug Development in the U.S. Part ½ The reality Behind the Headlines. *FDA Consumer* 21(9) Nov 1987.
14. Flieger K. Testing drug in people. *FDA Consumer* Special Report. Jan 1995.
15. Investigational New Drug (IND) Application Process. [Información] (28/05/03) "Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/default.htm>".
16. Ansel CH. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 3ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981. 10-7.
17. Kessler DA. The regulation of investigational drugs. *N Engl J Med* 1989; 320:281.
18. Investigational New Drug Application (IND) FDA-1571. [Formas] (28/05/03) "Disponible en: <http://forms.psc.gov/forms/FDA/fda.html>".
19. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.53 (1998).
20. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.23 (1998).
21. Informed Consent, 45 C.F.R. Sect. 46 (1998).
22. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.47 (1998).
23. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 314.50 (1998).
24. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 314.54 (1998).
25. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.20 (1998).
26. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.21 (1998).
27. Informed Consent, 21 C.F.R. Sect. 312.22 (1998).
28. Guidance for Industry. Content and format of investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products. FDA. CDER.CBER. USA. Nov 1995.
29. Guidance for Industry. CMC Content and format of INDs for Phase 2 and 3 Studies. Guidance FDA. CDER. CBER. Feb 1999.
30. Guidance for Industry. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. FDA. CDER. CBER. May 1998.
31. Fast Track Drug Development Programs – Designation, Development and Applications Review, Nov 1998.

32. Guidance for Industry Drug Metabolism / Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*. FDA. CDER. CBER. April 1997.
33. Federal Register 1992 April 15
34. Federal Register 1987 May 22
35. Federal Register 1990 May 21
36. Federal Register 1988 Oct 21
37. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. D.O.F. Art. 2, 3, 5, 13-15, 17-18, 20-22, 30-33, 36-37, 43, 62, 64-71, 98-101, 103-106, 108-113, 115-118. México (6 de Enero de 1987).
38. Sánchez BJ. Ensayos clínicos en México, práctica de elevada calidad. *Informacéutico*. 2002. 9(4): 50-1.
39. Novoa HG. Ética y reglamentación de la investigación clínica de medicamentos en México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1999; 30(2): 30-4.
40. Guerrero S. Instituto Mexicano de Investigación Clínica. *Informacéutico*. 2001; 7(6): 38-9.
41. Autorización de protocolos de investigación de medicamentos SSA-03-005. [Formato] (19/08/03) “Disponible en: [http://www.salud.gob.mx/b\\_tramites/conDGIS.html](http://www.salud.gob.mx/b_tramites/conDGIS.html)”.
42. Margules K. Investigación Clínica y Monitoreo en México. *Informacéutico*. 2001; 8(5): 32-4.
43. Fortuño V. La Investigación Clínica en México. *Informacéutico*. 2002; 8(6): 37-9.
44. Statement of Investigator FDA-1572 [Formas] (06/05/03) “Disponible en: <http://forms.psc.gov/forms/FDA/fda.html>”.