

**APLICACIÓ DE LA FARMACOLOGIA EN  
LA PREDICCIÓ DE EFECTES ADVERSOS:  
ORIGEN I DESENVOLUPAMENT DE LA  
FARMACOLOGIA DE SEGURETAT**

DISCURS

Llegit en l'acte de recepció de l'Acadèmic corresponent

**Il·ltre. Dr. Jesús Llenas i Calvo**

Celebrat el dia 30 de setembre de 2009

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic numerari

**Molt Il·ltre. Prof. Dr. Jordi Camarasa i Garcia**

Barcelona

2009

*L'Acadèmia no es fa solidària de les opinions que s'exposen en les publicacions de les que és responsable l'autor.*

**PRESENTACIÓ DE L'ACADÈMIC ELECTE IL·LTRE.  
DR. JESÚS LLENAS I CALVO  
PEL MOLT IL·LUSTRE PROF. DR. JORDI CAMARASA I  
GARCIA ACADÈMIC NUMERARI**

*Excel·lentíssim Sr. President,  
Molt Il·lustres Senyores y Senyors Acadèmics,  
Senyores i Senyors,*

La Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya m'ha encarregat la presentació del nou Acadèmic Corresponent Dr. Jesús Llenas i ho faig en raó de ser el primer signant de la proposta per una banda i per l'altre en tractar-se d'un farmacòleg que ha desenvolupat la seva tasca professional en el món de la indústria farmacèutica.

Com a President de la Secció sisena d'aquesta Reial Acadèmia, la de Ciències Farmacològiques, he vingut defensant que l'entrada de nous membres es fes sempre en base a uns perfils professionals ben determinats. Això no sempre és possible, però en el cas de la nostra Secció, el terme Ciències Farmacològiques permet un ventall força ampli i variat de professionals que van des de l'expert en fitoteràpia fins al farmacòleg clínic per citar-ne tan sols dos d'ells. És en aquest marc de la definició prèvia de perfils professionals que, la Secció es veia necessitada d'incorporar professionals farmacòlegs que desenvolupessin la seva tasca en la indústria.

Establerta la necessitat d'aquest perfil, la resta ja va ser molt fàcil pels acadèmics Drs. Iglesias i Jané que des de el primer moment van recolzar-me i van afavorir la idea d'incorporar al Dr. Llenas en el si d'aquesta Reial Acadèmia.

En efecte i tal com escoltarem en el seu Discurs, el Dr. Llenas respon al perfil de farmacòleg clarament vocacional i amb una focalitza-

ció en l'àmbit inicialment cardiovascular per a més tard ampliar-lo a l'àmbit respiratori. El Dr. Llenas obté el Grau de Llicenciat en Ciències Biològiques per la Universitat Autònoma de Barcelona amb un treball dedicat al desenvolupament de un nou mètode per valorar fàrmacs antitrombòtics. El grau de Doctor, l'obté per la mateixa Universitat l'any 1990, quan ja en portava 15 d'activitat professional i amb una Tesi Doctoral centrada en l'estudi de les possibilitats farmacològiques de la modulació del calci en la contracció de la musculatura llisa vascular.

Després d'una etapa inicial a l'empresa ITA (Investigación y Técnica Aplicada) on per cert, ja va arribar a dirigir el laboratori de Farmacologia Cardiovascular, l'any 1979 es va incorporar al Departament de Farmacologia dels laboratoris Almirall, fent-se càrrec també de l'àrea cardiovascular, amb responsabilitats que es van estendre en el temps a l'àrea respiratòria i d'altres. Actualment és el Cap del Departament de Farmacologia dels laboratoris Almirall.

Podria estar una bona estona parlant de les seves publicacions, comunicacions a reunions internacionals, cursos de post grau, etc. No ho faré. No perquè no siguin mèrits a destacar, que en té, si no perquè prefereixo dedicar el poc temps del que dispo en ressaltar un aspecte del Dr. Llenas com és el de ser un farmacòleg "integral" i amb una experiència del tot destacable en els assaigs "in vivo".

El segle XX ha estat el segle de la Farmacologia, i el XXI? De moment els finals del segle passat i el present han estat marcats per la biologia molecular i les òmiques. El domini de les corresponents tècniques ha anat en detriment de les més tradicionals. En escriure aquestes línies durant el mes de juliol d'enguany, es celebrà el cinquantè aniversari de la Unió Internacional de Farmacologia, la IUPHAR. Amb aquest motiu, un conjunt de prominents figures de la Farmacologia, entre d'elles els guanyadors dels premis Nobel, opinaren sobre el present i futur de la Farmacologia. Tots ells, sense excepció ressaltaren la necessitat de tenir en compte, de fet dominar, les tècniques ara anomenades de "low-tech" (és a dir els assajos "in vivo") com a eina imprescindible en el procés del descobriment i desenvolupament de nous fàrmacs i en posaren com a exemple de diana farmacològica descoberta amb les eines "high-tech" el canal de potassi hERG. El poder mesurar mitjançant tècniques de biologia molecular el grau d'afinitat de noves molècules per aquest canal no es suficient per poder predir el seu potencial d'induir arítmies tan fatals com la "torsade de pointes". Tenim models electrofisiològics molt sofisticats que utilitzen cèl·lules transfectades amb aquest canal, però

en el cardiomiòcit hi ha molt més canals que afecten la seva funcionalitat. Aquest és tan sols un exemple de la vigent necessitat de dur a terme assaigs "funcionals" que complementin els coneixements aportats per les més modernes tècniques.

El ressaltar l'exemple del funcionalisme del canal de potassi hERG i la possibilitat de donar lloc a "torsade de pointes" gràcies a l'allargament del període Q-T de l'electrocardiograma, no ha estat casual i tal com sentirem, forma part important del contingut del discurs del Dr. Llenas. Els antihistamínics de segona generació, el grup farmacològic en que es descobreix aquest efecte advers, inauguraren un nou capítol de la Farmacologia, el de la Farmacologia de la Seguretat. Quan van sortir al mercat, la no sedació deguda a la manca d'accessibilitat al sistema nerviós central van convertir aquest grup en una important diana de referència. Malauradament, la parca "Άτροπος" va aparèixer aquesta vegada en forma d'arítmia ventricular moltes vegades letal. La Farmacologia de la Seguretat és doncs un concepte novedós però plenament vigent en les indústries i al que el Dr. Llenas hi dedica el seu discurs.

Tal com insistirà el Dr. Llenas, la caracterització precoç dels efectes adversos de les noves molècules, és avui en dia, una tasca de primera línia en qualsevol indústria i la Farmacologia de la Seguretat capta l'atenció de totes les agències reguladores. La formació de personal capacitada en l'àmbit de la seguretat farmacològica ha de ser prioritària en qualsevol societat avançada.

De ben segur, la incorporació del Dr. Llenas a aquesta Reial Acadèmia suposarà la presència en la mateixa d'un expert en seguretat farmacològica, en farmacologia cardiovascular, en gestió de la recerca d'I + D i en no sé quants àmbits més. En nom de la Secció sisena de Ciències Farmacològiques, Jesús, siguis benvingut a aquesta casa, en la que trobaràs a uns companys desitjosos de compartir els teus coneixements, alhora d'oferir-te un fòrum de discussió que crec pot ser molt enriquidor per a tothom.

*Moltes gràcies*

← confirmar griego ????

*A la meva família*

## PARAULES DE SALUTACIÓ

*Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i Senyors,*

En primer lloc vull agrair a tots els membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, i molt especialment al Dr. Jordi Camarasa, al Dr. Josep Iglesias i al Dr. Francesc Jané, la seva confiança en haver-me concedit l'honor d'entrar a formar part d'aquesta prestigiosa institució com a acadèmic corresponent. Pertànyer a aquesta família d'acadèmics m'omple de satisfacció perquè, encara que sóc biòleg de formació, la meua activitat professional sempre ha estat lligada al món de la farmàcia, i més concretament al de la farmacologia experimental.

Els meus inicis com a farmacòleg es remunten als anys setanta, quan em vaig incorporar al grup de Investigación Técnica y Aplicada (ITA), un centre de recerca pioner en aquell moment. El finançaven sis laboratoris espanyols, quatre dels quals catalans, convençuts que si compartien la inversió en recerca es podrien disminuir els riscos d'un possible fracàs. Fruit d'aquells anys d'esforços i d'incertesa es va identificar el plafibríde o ITA 104, un compost amb propietats antiagregants plaquetàries que fins i tot va arribar al mercat, encara que amb poc èxit comercial.

Durant aquell temps vaig tenir l'ocasió de començar a especialitzar-me com a farmacòleg cardiovascular, ja que vaig estar al càrrec d'un projecte dirigit a la cerca de fàrmacs antianginosos i antihipertensius. Tinc bons records dels companys d'aquella època, especialment de Núria Basi, Enriqueta Beascoa, Jorge Zapatero, Anna Bagaria, Miquel Ribalta i Alberto Giráldez, amb els quals vaig compartir moltes hores de bona tertúlia i discussions animades.

Els cinc anys d'experiència a ITA em van ser molt útils per poder entrar a formar part de l'equip investigador de Laboratoris Almirall,

un dels millors centres privats del país, com a tècnic expert en farmacologia cardiovascular. Encara recordo el Dr. Roberts, llavors cap del Departament de Farmacologia, quan em va explicar que havia d'ajudar-lo a resoldre un problema que havia sorgit amb un compost que, en un estudi a voluntaris sans, els havia produït una caiguda sobtada de la pressió arterial, cosa que comportava deixar d'utilitzar-lo com a gastrocinètic. La confiança que el Dr. Roberts va dipositar en mi i en els experiments que vaig dur a terme en rates, gossos i fins i tot en una mona va ser determinant per aconseguir que l'assaig clínic es repetís i es pogués demostrar que els resultats d'aquell primer estudi havien estat erronis. Aquell producte era la cinitaprida, que aviat farà vint anys d'història en el camp dels reguladors de la motilitat intestinal.

Poc temps després es va incorporar a l'equip investigador d'Almirall el Dr. Roy Massingham, prestigiós farmacòleg que provenia del grup liderat per Salomón Z. Langer a Synthelabo (París), avui part de Sanofi-Aventis. Amb l'observació contínua de les seves habilitats i de la seva destresa en la pràctica de sofisticats experiments funcionals, vaig poder aprofundir els meus coneixements en el camp de la farmacologia cardiovascular i autonòmica, de manera que encara avui estic rendibilitzant els coneixements adquirits durant aquells anys, sens dubte els millors de la meua vida professional. Vaig escriure la meua tesi doctoral sobre els efectes dels blocadors del corrent de calci a la musculatura lliça vascular sota la direcció del Dr. Massingham.

També vull recordar al Dr. Robert Gristwood, un dels farmacòlegs experts en la farmacologia cardíaca, amb qui vaig posar a punt la preparació del cor aïllat funcionant de conill, i amb qui vaig aprendre a observar les propietats inotròpiques positives de les fosfodiesterases cardíques. «No podràs valorar mai les propietats inotròpiques d'un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 si abans no has inhibit també la 3», em deia segurament pensant en el temps que es va passar al seu laboratori d'Smith Kline fins que ho va descobrir. A ell dec en gran mesura el meu nomenament com a membre del comitè editorial de la prestigiosa revista *British Journal of Pharmacology* durant el període 1996-2000.

Aprofito aquest moment per donar també les gràcies al Dr. Jordi Gallardo, president i conseller delegat d'Almirall i membre d'aquesta Acadèmia, pel fet d'haver-me facilitat que m'especialitzi en el camp de la farmacologia cardiovascular, que, d'altra manera, hauria hagut de buscar lluny de les nostres fronteres. Eren temps en què la farmacologia tradicional, ara anomenada *integradora* estava a l'apogeu per la capa-

citada que tenia de predir el que es trobaria en humans. Malauradament, aquells temps van donar pas a d'altres en els quals la investigació es du a terme mitjançant l'aplicació de tècniques reduccionistes, en les quals pràcticament no tenen cabuda ni la serendipitat ni les habilitats observadores, essencials, des del meu punt de vista, perquè es produeixin els veritables descobriments.

Recordo amb entusiasme els programes de recerca en què vaig col·laborar en aquell període, entre els quals figura un d'antagonistes del calci, del qual, precisament per serendipitat, es va identificar l'ebastina, en la meua opinió l'antihistamínic H<sub>1</sub> millor i més segur del món. Com és ben sabut, l'ebastina es metabolitza ràpidament en carebastina, que és, en realitat, la causant de la potent activitat. Amb l'estratègia reduccionista, l'ebastina no s'hauria identificat mai.

Pel que fa al programa dels inhibidors selectius de la fosfodiesterasa 4, sens dubte el programa més llarg de tots els que hi ha hagut mai a Almirall, vull esmentar, per anecdòtic, el moment en què vaig proposar identificar un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 entre els compostos que s'estaven descartant, precisament per aquesta raó, per tal de desenvolupar-lo en el tractament de la disfunció erèctil masculina. En aquell moment, al final dels anys noranta, les propietats del sildenafil, més conegut com a Viagra®, només s'havien extret de manera preliminar com a curiositat. Malauradament, la idea no es va considerar perquè semblava agosarada. «Almirall es una compañía seria, Llenas», em va dir l'aleshores director d'R+D.

Un altre esdeveniment va ser el descobriment de l'almotriptan. El grup de farmacologia funcional hi va tenir un paper especial, atès que va desenvolupar un model en el qual podia avaluar l'activitat vasoconstrictora dels diferents candidats utilitzant la via intraduodenal. Cal recordar que el problema del sumatriptan, el primer triptan que va arribar al mercat dels antimigranyosos, és l'absorció oral limitada. Aquest mateix grup va contribuir de manera decisiva en l'avaluació de les propietats broncodilatadores en models funcionals del bromur d'aclidini.

Durant la meua època a Almirall, tota una vida, la llista de persones a les quals hauria d'agrair la col·laboració i l'amistat seria massa llarga. No obstant això, vull destacar els amics Pere Berga, també membre d'aquesta Acadèmia, i Antoni Martínez-Tobed, amb qui vaig tenir la sort de treballar uns quants anys, pels seus savis consells i per l'ajut incondicional. També vull esmentar els que han estat els meus companys i col·laboradors més estrets durant aquests anys: Manel Aznar, Josep

Llupià, Josep Lluís Montero, Ignasi Cardelús, Josep Bou, Núria Godesart i Amadeu Gavalrà, amb els quals he compartit moltes estones de discussions, tant de ciència com de no tant ciència.

Vull agrair també el paper fonamental que van tenir els meus pares, els quals, amb els seus consells freqüents i sacrificis, em van proporcionar l'estímul imprescindible perquè em pogués desenvolupar com a persona i com a científic. I el suport i la paciència dels meus fills, l'Anna, la Marina i el Jesús, del meu germà Xavier i de la resta de família, de vegades poc reconeguts.

Per acabar, vull correspondre l'Anna, farmacòloga com jo, a la qual vaig conèixer durant el Congrés de la Societat Espanyola de Farmacologia que va tenir lloc a Coïmbra l'any 1983, i amb qui vaig tenir la fortuna de casar-me poc temps després. Sense el seu entusiasme, la seva comprensió i el seu estímul constants al llarg de tots aquest anys, res del que he aconseguit, tant en l'àmbit personal com professional, no hauria estat possible.

I sense més preàmbuls, donaré pas a la lectura del resum del meu discurs, que porta per títol "Aplicació de la farmacologia en la predicció d'efectes adversos: origen i desenvolupament de la farmacologia de seguretat".

## ÍNDEX

Pròleg .....	15
Introducció.....	17
La Farmacologia de Seguretat i la seva necessitat en l'entorn actual .....	18
Dosis i marges de seguretat: La importància de l'acumulació en teixits.....	18
Extrapolació de resultats a humans: El cas TeGenero i les seves repercussions .....	21
Personal al càrrec dels estudis de seguretat farmacològica ..	22
Aplicació de les bones pràctiques de laboratori (BPL) als estudis de seguretat .....	24
Estudis obligats i estudis recomanats: Les normes i directrius reguladores.....	25
Conclusió.....	30
Referències.....	31

## **PRÒLEG**

Ja fa molt de temps que el concepte universal de farmacologia com a ciència que estudia l'activitat dels fàrmacs en l'ésser viu va donar pas a d'altres de més concrets, com el de la farmacocinètica, ciència encarregada d'estudiar l'absorció, la distribució i l'excreció d'un fàrmac, o el de la farmacodinàmica, ciència que estudia els seus efectes en els diferents sistemes de l'organisme.

Els darrers anys aquest concepte s'ha vist ampliat amb d'altres, entre els quals hi ha el de la farmacologia de seguretat, encarregada d'identificar els efectes adversos que pot produir un determinat fàrmac, i que en els estudis regulats de toxicologia poden haver passat desapercebuts.

Atès que en el terreny de la predicció d'efectes adversos la farmacologia de seguretat ha tingut una gran rellevància darrerament arran del descobriment del canal hERG, el canal de potassi aparentment responsable d'un bon nombre de morts per aturada cardíaca relacionades amb el seu bloqueig, he pensat aprofitar l'ocasió que m'ha brindat la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per basar el meu discurs d'ingrés com a acadèmic corresponent en l'aprofundiment d'aquesta qüestió, ja que els darrers anys he dedicat la meva activitat professional a aquest àmbit.



## INTRODUCCIÓ

El nombre de fracassos produïts per problemes de seguretat durant la comercialització d'un nou fàrmac ha disminuït substancialment els últims anys gràcies als avenços que hi ha hagut en la predicció d'efectes adversos durant l'etapa d'investigació preclínica, si bé encara hi ha algun exemple recent que ens indica que mai no s'ha de baixar la guàrdia quant a la seguretat, ja que els nous abordatges terapèutics porten implícits riscos potencials, moltes vegades difícils de preveure. No obstant això, ateses les importants exigències reguladores actuals, i deixant de banda els productes d'origen biològic, cada cop és menys probable que es produeixin efectes adversos greus inesperats quan s'administra per primera vegada un compost a voluntaris sans. Tanmateix, no és tan estrany que aquests efectes apareguin quan aquests compostos es comencen a emprar de manera massiva, ja sigui pel fet que augmenta la probabilitat que arribin a individus que tenen algun tipus de risc genètic afegit, o simplement pel fet que interaccionen amb altres teràpies concomitants.

En són bons exemples el gastrocinètic cisaprida (1), els antihistamítics astemizol (2, 3) i terfenadina, l'antipsicòtic sertindol (4), i algunes fluoroquinolones com la grepafloxacina i l'esparfloxacina (5), actualment retirats del mercat o amb importants restriccions d'ús per les autoritats reguladores de nombrosos països, ja que s'ha associat a problemes de seguretat cardíaca.

Actualment les autoritats reguladores, preocupades per aquests fets, estan avaluant nous requeriments que ajuden que els fàrmacs siguin cada dia més segurs. L'aparició recent dels departaments de seguretat farmacològica a la majoria de centres d'investigació de la Indústria Farmacèutica (6, 7) ha contribuït en gran manera que les tasques de seguretat es duguin a terme de forma ordenada. Al final de l'any 2000, representants d'aquests departaments van fundar la Safety Pharmacology Society ([www.safetypharmacology.org](http://www.safetypharmacology.org)). Els membres d'aquesta societat es reuneixen anualment per discutir aspectes reguladors per tal

d'identificar i de caracteritzar nous models preclínic que permetin millorar la predicció d'efectes adversos.

Així doncs, a part dels estudis toxicològics estàndard, avui hi ha una gran varietat d'assaigs farmacològics anomenats *de seguretat* que permeten detectar els possibles efectes adversos d'un nou compost sobre els sistemes vitals, com el sistema nerviós central, el cardiovascular i el respiratori, amb un grau de predicció altíssim (8, 9, 10, 11).

## LA FARMACOLOGIA DE SEURETAT I LA SEVA NECESSITAT EN L'ENTORN ACTUAL

El maig de 1996, el Comitè d'Especialitats Farmacèutiques (CPMP) va acceptar la proposta d'organitzar una reunió per parlar i discutir de les implicacions clíniques i reguladores de les propietats d'alguns productes per a indicacions no cardiovasculars sobre l'interval QT de l'electrocardiograma.

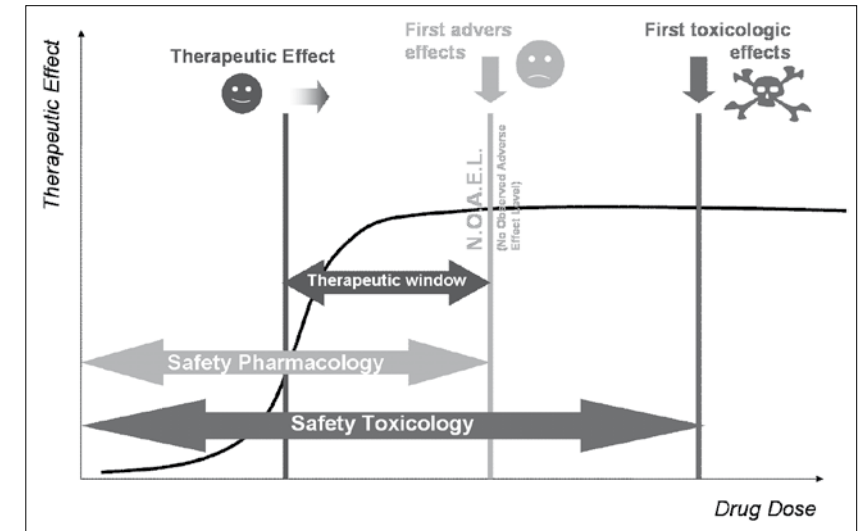
L'augment de casos en els quals fàrmacs per a ús no cardiovascular produïen efectes greus sobre la repolarització ventricular, sovint amb resultat de mort, va ser el rerefons d'aquesta iniciativa.

Així va néixer el document anomenat *Points to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products*, en el qual s'inclouen un seguit de recomanacions amb l'objectiu de conèixer el risc que un determinat producte pugui ser inductor d'arítmies letals. Aquest document va sortir a la llum el 17 de desembre de 1997 i va ser de compliment obligat fins a l'octubre de 2005, any en el qual es va substituir per la directriu S7B. Aquesta directriu, que porta per títol *Non-clinical evaluation of potential for delayed ventricular repolarisation (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals*, descriu amb detall quina és l'estratègia que cal seguir amb qualsevol producte que es vulgui estudiar en clínica humana per avaluar-ne el potencial aritmogènic.

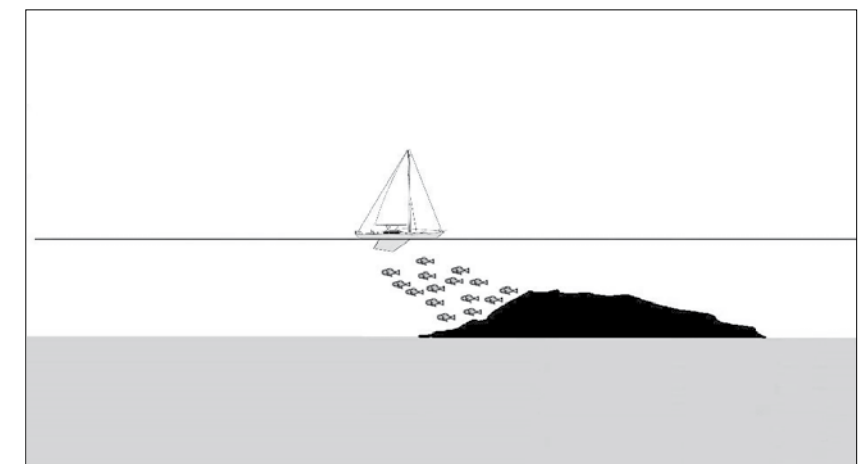
## DOSIS I MARGES DE SEURETAT: LA IMPORTÀNCIA DE L'ACUMULACIÓ EN TEIXITS

El càlcul de marges de seguretat és un dels aspectes cabdals en el decurs d'un assaig de seguretat farmacològica. Encara que els estudis

toxicològics ja informen de les dosis a les quals no s'ha observat cap efecte advers (NOAEL), els estudis de seguretat farmacològica ajuden a determinar les dosis a les quals s'espera trobar activitat en humans i les que poden produir un efecte advers determinat (Figs. 1 i 2).



**Figura 1.** Conceptes de seguretat farmacològica i seguretat toxicològica en relació als marges entre l'efecte terapèutic, els efectes adversos i els efectes tòxics.



**Figura 2.** Analogia a on es pot observar que el marge entre el que es vol obtenir (els peixos) i el que es vol evitar (l'escull), sovint és molt estret.

En general, un marge de seguretat de 30 vegades sobre les concentracions terapèutiques es pot considerar suficient. Tanmateix, depenent del tipus d'activitat del compost, les exigències poden ser més elevades.

Un dels aspectes de la seguretat farmacològica que s'ha tractat poc els últims temps, tot i que és rellevant, és el de la possible acumulació d'un compost en un determinat òrgan vital com pot ser el cor. La causa s'ha de trobar en la dificultat per obtenir dades fiables de la concentració tissular d'un determinat compost després d'haver assolit la fase estacionària. Els estudis d'acumulació tissular utilitzats normalment en els departaments de toxicologia són cars i molestos, perquè els compostos s'han de marcar radioactivament, estudiar sota controls molt estrictes en instal·lacions costoses i, sovint, els valors d'acumulació que es troben reflecteixen tant els del compost com els d'alguns dels seus metabòlits, de manera que s'han de realitzar assaigs addicionals de separació per poder-los discriminar entre si. Actualment, la presència de la cromatografia líquida acoblada a espectròmetres de masses permet, en la majoria de casos, una bona aproximació, a baix cost i sense tant d'esforç, del grau d'acumulació assolit.

En un departament de seguretat farmacològica, aquesta valoració es pot fer *in vitro* (Fig. 3), si el compost és hidrosoluble i estable en solució aquosa, o *in vivo* (Fig. 4), si no té alguna d'aquestes propietats.

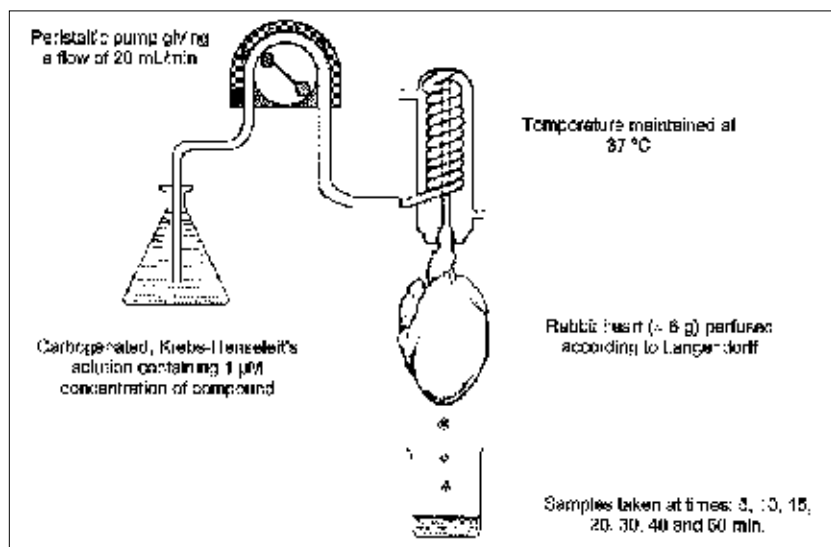


Figura 3. Preparació de Langendorff per la mesura de l'acumulació cardíaca d'un compost.

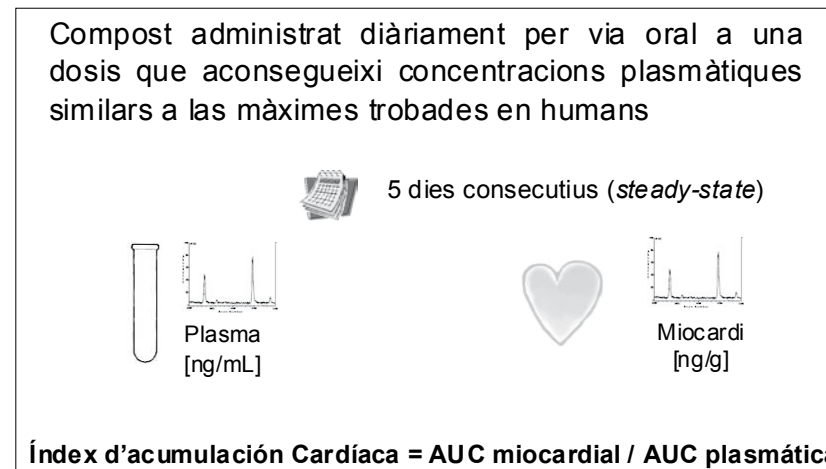


Figura 4. Protocol d'acumulació cardíaca a la rata.

Si es té en compte que hi ha compostos com l'astemizol que poden arribar a acumular-se unes cent vegades, l'acumulació cardíaca passa a ser un paràmetre decisiu a l'hora de poder extrapolar a humans les dades trobades en els assaigs de predicció de cardiotoxicitat, com el canal hERG o les fibres de Purkinje. Per tant, és recomanable fer assaigs per valorar la possible acumulació cardíaca d'un compost quan aquest ha mostrat activitat en algun dels assaigs predictius de cardiotoxicitat.

## EXTRAPOLACIÓ DE RESULTATS A HUMANS: EL CAS TEGENERO I LES SEVES REPERCUSSIONS

Si bé la capacitat predictiva dels models animals de vegades s'ha posat en dubte –recordem el cas de les malformacions provocades per la talidomida–, ha estat en aquesta última dècada, en què el material humà s'ha clonat, expressat i posat a disposició de l'investigador, quan més s'han qüestionat (12). Els avantatges de la utilització d'aquest material pel que fa a rapidesa en l'obtenció de resultats, unit a la política de les 3 R (reduir, refinar i reemplaçar els estudis amb animals), ha conduït a la coexistència de dues cultures en els departaments d'investigació de la indústria farmacèutica: la cultura reduccionista i la integradora. Els representants de la primera defensen l'ús de material humà per predir efectes farmacològics, i els de la segona proclamen els avantatges

d'utilitzar l'animal sencer. El temps ens ha anat ensenyant que, tant la informació aconseguida amb l'ús de material humà, com els resultats obtinguts en models animals, poden ser d'utilitat a l'hora de predir què és el que succeirà a la clínica. Malauradament, encara hi ha vegades que l'ús de les dues aproximacions no és suficient.

Un exemple n'és el que va succeir ara fa només tres anys amb el producte TGN1412 de la companyia TeGenero, un anticòs monoclonal dissenyat per activar les cèl·lules T a través del receptor de CD28 pensat per al tractament de tumors i malalties autoimmunes que, malgrat haver-se administrat en una dosi 500 vegades més baixa que la NOAEL, o *Non Observed Adverse Effect Level*, en primats no humans, va provocar la denominada *tempesta de citocines* (principalment TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6) a sis dels voluntaris de l'estudi de fase I i va produir un quadre agut de febre, dolor, vòmits i hipotensió, amb danys greus produïts a les 16 hores d'administrar-se, com insuficiència renal, coagulació intravascular disseminada i depleció de limfòcits. Tot i que cap d'ells no va morir, un va patir gangrena a les extremitats.

Investigacions posteriors van determinar que la discrepància entre els resultats clínics i els preclínic havia estat causada per les diferències entre la població de cèl·lules T dels animals i a les dels humans. Així doncs, es va observar que estimulants el receptor de CD28 de les cèl·lules T es podria provocar efectes adversos si aquestes cèl·lules s'havien activat prèviament per una infecció –en un 50% dels humans adults les cèl·lules T han estat activades d'aquesta manera–, mentre que les dels animals d'experimentació difícilment s'activen perquè han estat protegits d'infeccions durant l'establiment.

Com a conseqüència, i per evitar casos com aquest en el futur, s'ha descrit la dosi MABEL, acrònim en anglès de *Minimum Anticipated Biological Effect Level*, o, el que és el mateix, la dosi mínima que produeix un efecte biològic. S'ha d'aconseguir i aplicar en lloc de la NOAEL en tots els productes amb mecanisme d'acció inèdit abans de ser administrats a humans per primera vegada.

## **PERSONAL AL CÀRREC DELS ESTUDIS DE SEGURETAT FARMACOLÒGICA**

Un dels aspectes clau per obtenir bons resultats en la predicció del que pugui succeir quan s'administra un nou compost a humans per pri-

mera vegada, és l'experiència del personal que du a terme els assaigs de seguretat. Els científics dels departaments de seguretat farmacològica han de tenir una experiència àmplia en la utilització de models animals, ja que són clau per poder establir conclusions fiables. Per fer palès aquest fet, el meu amic Will Redfern explica sempre una anècdota sobre els resultats que va trobar un investigador inexpert que havia observat que la temperatura corporal d'un grup de ratolins havia augmentat, suposadament, per l'efecte d'un determinat tractament que se'ls havia administrat unes hores abans. Posteriorment, es va poder constatar que la pujada de temperatura s'havia produït per l'increment de l'activitat física desmesurada fruit de les baralles constants provocades per la presència d'un ratolí agressiu en el grup tractat.

Darrerament, aquest coneixement adquirit a base d'anys de paciència i d'observació s'ha anat perdent irremeiablement, tant perquè pocs departaments universitaris utilitzen ja animals de laboratori en les pràctiques de farmacologia, com pel creixent interès dels estudiants per les denominades *ciències -òmiques*, aparentment molt més rendibles i amb potencial de futur. algunes societats de farmacologia com la britànica BPS i l'americana ASPET estan duent a terme tasques de divulgació i cursos de formació experimental amb animals, dirigits tant a estudiants de postgrau com a farmacòlegs més novells, per tal que aquesta ciència no acabi sent patrimoni exclusiu d'economies emergents com la Xina i l'Índia, on s'utilitza cada vegada més en la recerca de nous fàrmacs pel potencial predictiu.

Un dels aspectes que es ressalten en aquests cursos és la importància que tenen les habilitats observadores de l'experimentador en el moment en què es du a terme l'experiment, molt sovint clau perquè es produeixin els veritables descobriments.

En aquest punt vull mencionar a Sir James Black, Premi Nobel de Fisiologia i Medicina i descobridor del propranolol i la cimetidina, pel fet de fer ressò del que va proclamar durant el congrés anual de la Safety Pharmacological Society que va tenir lloc a Edimburg al final del 2007, i que he volgut traduir i incorporar en aquest discurs per convidar-los a la reflexió:

“El procés inventiu requereix passió, creativitat i experiència. Malauradament, la majoria d'invenccions actuals en la cerca de nous fàrmacs està impulsada per l'obsessió en la tecnologia, de manera que és la tecnologia la que ha pres el lloc a les noves idees. Quan la tecnologia lidera el procés investigador, la passió és el primer que desapareix. A més, el

culte de les organitzacions actuals pel creixement, els inacabables comitès i els nombrosos processos administratius, acaba amb l'entusiasme per descobrir nous fàrmacs. On no hi ha passió que ajudi a superar les desavinences creades pels inevitables processos burocràtics, els nous projectes de recerca de fàrmacs cauen en el pou de la indecisió. No hi ha un futur brillant per a la Indústria Farmacèutica si no es proveeix de personal amb capacitat d'apassionar-se i no se'ls dona l'oportunitat i el temps que els permeti convertir-se en inventors de nous fàrmacs”.

## **APLICACIÓ DE LES BONES PRÀCTIQUES DE LABORATORI (BPL) ALS ESTUDIS DE SEGURETAT**

La majoria d'estudis de seguretat farmacològica es desenvolupen seguint les normes de les bones pràctiques de laboratori (BPL). Sense entrar en gaires detalls, i com a introducció, es pot dir que aquestes normes es van generar als Estats Units com a reacció a la conducta fraudulenta que havia mostrat un laboratori que va ocultar determinats resultats toxicològics a les Autoritats Sanitàries. Davant d'aquesta actitud, la FDA va elaborar un seguit de normes per intentar evitar casos com aquest, i assegurava alhora una qualitat del treball científic i facilitava la inspecció posterior dels estudis realitzats per registrar un fàrmac. Aquesta normativa, que en un primer moment va ser present només als Estats Units, actualment l'han adaptat les Autoritats Europees, tot i que amb petites modificacions (13).

Les normes BPL es van aplicar en un primer moment a estudis de toxicologia, que per la seva naturalesa estan altament estandarditzats i que, per tant, es poden adaptar a un protocol bastant estricte que compregui el disseny i les operacions bàsiques que s'hi han de dur a terme. Actualment, les normes BPL s'apliquen també als estudis de seguretat farmacològica (14).

Un dels pilars en l'aplicació de les BPL són els procediments normalitzats de treball (PNT), textos breus que expliquen amb detall cada una de les operacions que es realitzen al laboratori. Un altre dels pilars són els protocols en els quals es detallen els objectius, el material i els recursos tant humans (entre els quals el director de l'estudi) com d'un altre tipus que es veuran involucrats en un estudi. El tercer pilar és el Departament de Garantia de Qualitat, que és l'encarregat de vetllar perquè tant els PNT com els protocols se segueixin escriu-

polosament, mitjançant inspeccions periòdiques durant la realització de cada estudi.

Per la naturalesa dels estudis de seguretat, és cabdal que aquests es duguin a terme d'acord amb un protocol que defineixi clarament els objectius de l'estudi, que justifiqui els nivells de dosificació, l'espècie animal i el model experimental emprats, i que determini sense ambigüitats quins són els científics involucrats en l'estudi i les responsabilitats de cada un d'ells. També és rellevant l'arxiu de tota la documentació generada durant l'estudi, sense oblidar, lògicament, tots els registres generats durant el procés experimental pròpiament dit. De fet, davant una inspecció per valorar el compliment de les normes BPL, s'ha de poder acreditar documentalment tot l'experiment, des del protocol fins a l'informe final. El Departament de Garantia de Qualitat també n'audita el contingut per assegurar que recull tota la informació generada en el curs de l'experiment.

Per un científic que no hagi treballat mai sota aquesta normativa, pot semblar un obstacle innecessari i fins i tot pot resultar molest el fet d'haver de justificar documentalment cada un dels passos que ha donat en relació amb el seu estudi. No obstant això, la Indústria Farmacèutica està obligada a produir medicaments cada vegada més segurs i les normes BPL constitueixen el mecanisme de què s'ha dotat la societat per garantir que tots els estudis encaminats a establir aquest perfil de seguretat s'han elaborat amb el màxim rigor i amb la màxima transparència.

## **ESTUDIS OBLIGATS I ESTUDIS RECOMANATS: LES NORMES I DIRECTRIUS REGULADORES**

### **Estudis de farmacologia de seguretat**

Els estudis de seguretat estan encaminats a avaluar la capacitat d'un compost per produir efectes adversos sobre un determinat òrgan o sistema, quan s'administra de forma aguda a un animal en dosis superiors a aquelles en les quals exerceix la seva activitat farmacològica principal. Els estudis de seguretat farmacològica s'han de dur a terme tant amb el compost com amb els possibles metabòlits, principalment els generats després d'incubar el compost amb microsomes o hepatòcits humans. Aquests estudis comprenen els sistemes següents:

Sistema nerviós central  
 Sistema cardiovascular  
 Sistema respiratori  
 Sistema renal/urinari  
 Sistema gastrointestinal  
 Sistema nerviós autònom  
 Sistemes immune, endocrí i hematològic

Encara que és aconsellable començar a fer els estudis de seguretat en l'etapa de recerca inicial (*lead finding*), el més habitual és dur-los a terme durant la fase d'optimització (*lead optimisation*) (Fig. 5), atès que si els assaigs es realitzen a l'inici, encareixen i alenteixen el procés de selecció, que s'ha de repetir més endavant seguint les normes de les BPL per complir les exigències reguladores. Per això avui ja s'està parlant del concepte de la *farmacologia de seguretat exploratòria*, per diferenciar-la de l'estrictament regulada.

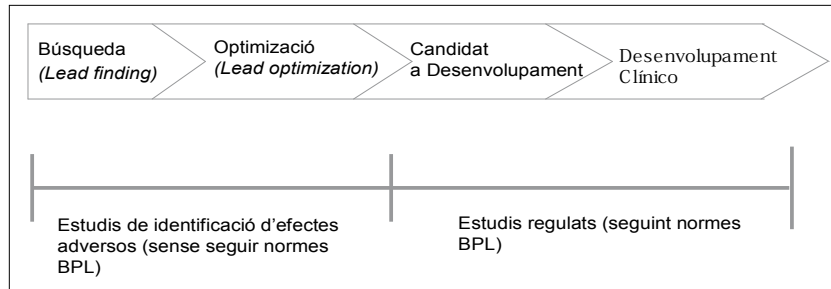


Figura 5. Fases del procés de identificació d'un nou candidat i tipus d'estudis realitzats.

### Estudis complementaris

L'observació d'efectes adversos en algun dels estudis anteriors sovint necessita fer estudis suplementaris que permetin identificar i caracteritzar els mecanismes responsables.

Una de les missions dels departaments de farmacologia de seguretat és caracteritzar un efecte advers observat una vegada que un compost es troba comercialitzat. En aquest cas és especialment important esbrinar si l'efecte esmentat pot estar directament relacionat amb el mecanisme d'acció principal o amb l'estructura química del compost, ja que, si

és així, els estudis suplementaris s'haurien de dur a terme també amb qualsevol altre producte de la família, tant si està comercialitzat com si es troba encara en fase d'investigació. Recordem com a exemple els agonistes 5-HT<sub>4</sub>, els antagonistes D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2</sub> i els antihistamínics H<sub>1</sub>, relacionats amb l'aparició sobtada d'arítmies ventriculars potencialment letals.

Taula 1. Principals estudis de seguretat farmacològica.

<b>Sistema Nerviós Central</b>	Activitat sedant i estimulant central
	Activitat sobre el comportament general (Test de Irwin)
	Activitat convulsant
	Activitat sobre la memòria recent
<b>Sistema Respiratori</b>	Activitat broncospàstica
	Activitat irritant bronquial
	Activitat depressora respiratòria
<b>Sistema Renal / Urinari</b>	Activitat diürètica
	Efectes sobre la filtració glomerular
<b>Sistema Cardiovascular</b>	Activitat arritmogènica
	Efectes hemodinàmics
	Activitat trombogènica
<b>Sistema Gastrointestinal</b>	Activitat ulcerogènica
	Efectes sobre la mobilitat intestinal
	Efectes sobre la secreció àcida

### Estudis amb els metabòlits

Encara s'han de definir amb precisió quins estudis s'han de dur a terme amb els metabòlits d'un nou fàrmac i, encara més important, amb quins. En principi, el sentit comú ens diu que qualsevol metabòlit que es pugui trobar en concentracions plasmàtiques o tissulars semblants a les

del producte principal s'hauria d'estudiar, tant des del punt de vista d'eficàcia com de seguretat. No obstant això, cada espècie animal té la seva pròpia capacitat metabolitzadora. Òbviament, els metabòlits no tenen per què ser els mateixos en totes les espècies, ni tenen per què ser generats en la mateixa proporció. Cal destacar que el poder de predicció dels estudis de metabolisme *in vitro* encara no està prou desenvolupat i que, malgrat la informació que puguem obtenir després de covar el compost amb microsomes i hepatòcits humans, no es tindrà la certesa completa de com es comporta metabòlicament en l'espècie humana fins que no es duiguin a terme els estudis clínics de fase I. Per això, encara que s'hagin realitzat els estudis de seguretat compresos en la bateria d'assaigs principal amb els metabòlits detectats en espècies com la rata o el gos, aquests estudis s'hauran de repetir amb altres metabòlits nous si, una vegada completada la fase I, se n'observés la presència en concentracions rellevants.

### **Normativa ICH M3 (M)**

#### **Objectiu**

Aquesta normativa es va adoptar el novembre de 2000 per harmonitzar els estudis preclínics exigits per les agències reguladores d'Europa, dels Estats Units i del Japó abans que un nou compost fos administrat per primera vegada a humans. S'hi troben inclosos els estudis de toxicitat amb una sola dosi i amb dosi múltiple, així com els d'embriotoxicitat, de genotoxicitat, de carcinogènesi, de seguretat farmacològica, tolerància local i defarmacocinètica.

### **Normativa ICH S7A**

#### **Objectiu**

Aquesta normativa es va adoptar el juny de 2001 per estandarditzar els estudis farmacològics de compliment obligat abans que un nou compost fos administrat per primera vegada a humans. Els objectius principals són els següents:

1. Identificar els efectes adversos d'un compost que poden ser rellevants per a la seguretat un cop administrat a humans.
2. Avaluar els efectes adversos farmacodinàmics i fisiopatològics observats en els estudis toxicològics o clínics amb un compost determinat.

3. Investigar el mecanisme pel qual es produeixen els efectes adversos farmacodinàmics observats o sospitats.

L'aplicació d'aquesta normativa ha permès obtenir una informació molt valuosa amb els compostos abans d'administrar-los a humans per primera vegada. Es pot utilitzar per:

1. Valorar el risc, tant referent al producte estudiat com a altres productes que pertanyen al mateix projecte d'investigació.
2. Establir la finestra terapèutica per a la primera administració a humans.
3. Anticipar possibles efectes secundaris per donar-los a conèixer als farmacòlegs clínics implicats en els estudis de fase I.

### **Normativa ICH S7B**

Aquesta normativa es va aprovar l'any 2005. Preveu aspectes de seguretat cardiovascular, concretament la predicció d'arítmies causades per un endarreriment en la repolarització ventricular. Així doncs, s'ha dissenyat tant per protegir els voluntaris sans en els quals es duen a terme els assaigs de fase I com per identificar el potencial d'un compost per induir arítmies cardíques greus en pacients de risc. L'aplicació està pensada per a compostos nous, encara que també es pot aplicar en compostos ja comercialitzats si hi ha sospita del potencial aritmogènic.

Aquesta normativa preveu l'obligatorietat de presentar informació sobre la capacitat d'un determinat compost per, d'una banda, prolongar l'interval QT de l'electrocardiograma i, de l'altra, bloquejar els canals iònics responsables de la repolarització ventricular, principalment, el corrent de potassi rectificador tardà ràpid (IKr), valorat mitjançant estudis en el canal hERG (15), canal clonat humà que expressa aquest corrent en diversos tipus cel·lulars. Els estudis sobre el canal hERG són pràcticament l'única possibilitat d'obtenir aquest tipus d'informació, ja que aquest corrent no s'expressa en el teixit auricular. Per tant, s'hauria de recórrer a la utilització de miòcits ventriculars d'obtenció molt més difícil. S'estan fent avenços en l'ús de cèl·lules mare embrionàries per a aquest objectiu.

Fruit de les discussions entre els representants de la indústria farmacèutica i de les diferents agències reguladores, aquesta normativa ha tingut canvis rellevants, com el fet que qualsevol compost, encara que

pertanyi a una classe terapèutica considerada de risc, no s'haurà d'estudiar obligatòriament en preparacions cardíaques aïllades (fibres de Purkinje o múscul papil·lar) si no és que s'han trobat resultats positius en l'assaig del canal hERG o en la mesura de l'interval QT (Fig.6). Aquest és un canvi substancial sobre allò que estava estipulat en el document *Points to consider* (16), vigent des del 1997, que ha ajudat a simplificar els estudis que s'han de dur a terme amb qualsevol producte abans d'avaluar-lo en humans

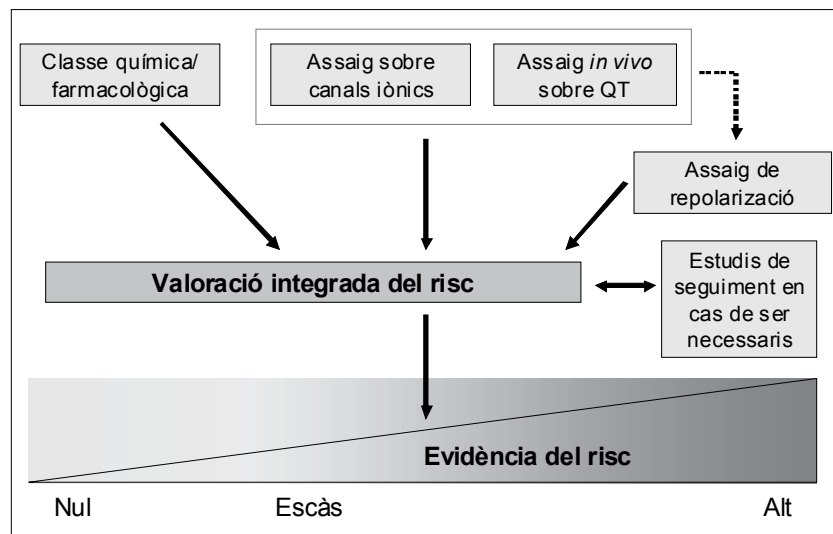


Figura 6. Estratègia general per determinar el potencial aritmogènic d'un compost.

## CONCLUSIÓ

Els fracassos que hi ha hagut durant els darrers anys quant a la predicció d'efectes adversos, principalment pel que fa a la cardiotoxicitat, han provocat la reacció de les autoritats reguladores dels països més desenvolupats, que han posat en marxa una sèrie de normatives per evitar-ne casos nous. Aquestes normatives preveuen aspectes difícils d'avaluar en els estudis toxicològics ordinaris, cosa que ha comportat l'aparició d'un nou àmbit de recerca en els departaments d'investigació de la Indústria Farmacèutica anomenat *seguretat farmacològica*, amb la missió de predir efectes adversos de difícil observació en els estudis

ordinaris de toxicologia. Per això ha calgut formar o reclutar personal amb amplis coneixements de farmacologia experimental capaç de dur a terme assaigs de seguretat amb controls de qualitat rigorosos.

Encara que la predicció exhaustiva dels efectes secundaris d'un fàrmac serà sempre una tasca plena de dificultats, no hi ha dubte que el compliment estricte de les normatives reguladores dissenyades amb aquesta finalitat contribuirà en gran manera a disminuir el marge d'error, i possibilitarà així que l'administració de nous fàrmacs a humans es dugui a terme amb les màximes garanties de seguretat.

Tot esperant que s'aconsegueixi, finalitzo la lectura d'aquest discurs i agraeixo novament al president i als acadèmics la seva confiança, i a tots vostès, senyores i senyors, l'assistència a aquest acte.

*Moltes gràcies*

## REFERÈNCIES

1. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol.*, 2001, 96, 1698-703.
2. Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin Exp Allergy.*, 1999, 29 Suppl 1, 15-24.
3. June RA, Nasr I. Torsades de pointes with terfenadine ingestion. *Am J Emerg Med.*, 1997, 15, 542-3.
4. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.*, 2002, 62, 1649-71.
5. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett.*, 2002, 127, 269-77.
6. Sullivan A, Kinter L. Status of safety pharmacology in the pharmaceutical industry, 1995, 35, 166-172.
7. Redfern W, Wakefield I, Prior H, Pollard Ch, Hammond T and Valentin JP. Safety pharmacology – a progressive approach. *Fundamen. Clin. Pharmacol.*, 2002, 16, 161-173.
8. Wakefield I, Pollard C, Redfern W, Hammond T and Valentin JP. The application of invitro methods to safety pharmacology. *Fundamen. Clin. Pharmacol.*, 2002, 16, 209-218.
9. Kinter L, Dixon L. Safety pharmacology program for pharmaceuticals. *Drug De. Res.*, 1995, 35, 179-182.



10. Porsolt D, Lemaire M, Dürmüller N, Roux S. New perspectives in CNS safety pharmacology. 2002, *Fundamen. Clin. Pharmacol.*, 2002, *16*, 197-207.
11. Lacroix P, Provost D., Basic safety pharmacology: the cardiovascular system. *Therapie*, 2000, *55*, 63-69.
12. Igarashi T, Nakane S, Kitagawa T. Predictability of clinical adverse reactions of drugs by general pharmacology studies. *J. Toxicol. Sci.*, 1995, *20*, 77-92.
13. Sullivan AT. Good laboratory practice and other regulatory issues: A European view. *Drug Dev. Res.*, 1995, *35*, 145-149.
14. Anonymous. Guidance for Industry: S7A Safety Pharmacology studies for human pharmaceuticals, US FDA, ICH, USA, July 2001.
15. Netzer R, Ebneith A, Bischoff U, Pongs O. Screening lead compounds for QT interval prolongation. *Drug Discovery Today*, 2001, *6*, 78-84.
16. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider. The assessment of QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products., 1997, CPMP/986/96.