

# *From the bench to the bed:* Sendagai berri baten garapena

Amaia M. Erdozain Fernández

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Odontologia Fakultatea, UPV/EHU, Leioa

**Laburpena:** Luzea eta konplexua da botika baten garapen prozesua, eta batez beste hamabost bat urte irauten ditu. Ikerketa anitz behar dira farmako bat gaixoengan erabilia izateko onartzen den arte. Lehenengo eta behin, sendagaiaren printzipio aktiboa topatu edo sintetizatu behar da. Ondoren, saio preklinikoak egingo dira, zeluletan eta animalietan balizko medikamentuaren toxizitatea, ezaugarri farmakologikoak eta ezaugarri farmakozinetikoak zehazteko helburuarekin. Eta azkenik, emaitza preklinikoetan oinarrituz sendagaiaren ezaugarriak egokiak direla ikusten denean soilik, jarriko da abian saio klinikoak, kide osasuntsu zein gaixoetan farmakoaren eragina aztertzeko. Hiru fase kliniko hauek arrakastaz igaroz gero medikamentua merkaturatu ahal izango da. Gainera, sendagai berrien garapena garrantzi handiko kontua denez, prozesu osoa agintari arau-emaileek ezarritako laborategi, praktika kliniko eta fabrikazio egokirako araei jarraituz egin beharko da. Testu honetan medikamentu baten garapenerako aldi guztien zehaztasunak azalduko ditugu.

**Abstract:** The development of a new pharmaceutical drug is a complex and long process, which takes on average fifteen years. Indeed, before a drug gets accepted to be used in patients, a great amount of research has to be performed. First of all, there is a need to find or synthesize the active principle of the medicine. Next, preclinical trials will be carried out in cells and animals, in order to check the toxicity, pharmacokinetics, and pharmacological properties of the putative drug. Finally, only once it has been confirmed preclinically that the compound is suitable, will it be tested in a series of clinical trials. If it has successfully passed these trials, the drug will be then commercialized. Due to the great importance of the development of a new medicine, the whole process will be conducted according to good laboratory, clinical and manufactory practice principles established by regulatory agencies. In this forthcoming text, the details of the different stages of this medicine development will be reviewed.

Botika baten garapena prozesu luzea eta konplexua da, eta batez beste hamabost bat urte irauten ditu. Izan ere, ikerketa anitz behar izaten dira farmako berri bat aurkitzen denetik gaixoengan erabilia izateko onartzen den arte. Medikuntza arloan geroz eta entzunagoa den «*from the bench to the bed*» esamoldeak, agerian uzten du hain zuzen ere, zeinen luzea den laborategian egiten den oinarritzko ikerkuntzatik erabilpen klinikora, hau da,

gaixo baten ohera heldu arte igaro beharreko prozesua. Lehendabizi, sendagaiaren printzipio aktiboa topatu edo sintetizatu behar da. Ondoren, saio preklinikoak egingo dira, alegia zeluletan egindako *in vitro* saioak eta animalietan egindako *in vivo* saioak, balizko medikamentuaren toxizitatea, ezaugarri farmakologikoak eta ezaugarri farmakozinetikoak zehazteko helburua dutenak. Eta azkenik, emaitza preklinikoetan oinarrituz sendagaiaren ezaugarriak egokiak direla ikusten denean soilik, jarriko da abian saio klinikoak, kide osasuntsu zein gaixoetan farmakoaren eragina aztertzeko. Hiru fase kliniko hauek arrakastaz igaroz gero medikamentu merkaturatu ahal izango da. Hala ere, merkatura eraman ondoren ere, 4. faseko farmakozaintza-ikerketek bere horretan jarraitu beharko dute, saio klinikoetan agertu ez diren albo eraginak antzemateko asmoz. Ikustekoa denez, urte askotako prozesua da medikamentu berri baten garapena, dirutza izugarria balio duena eta oztopoz beterik dagoena. Orokorrean, aldi preklinikoan testatzen diren hasierako 10.000 molekuletatik bat baino ez da helduko saio klinikoetako 3. fasera, eta horietatik %20a bakarrik merkaturatuko da. Gainera, sendagai berrien garapena garrantzi handiko kontua denez, prozesu osoa agintari arau-emaileek ezarritako laborategi, praktika kliniko eta fabrikazio egokirako arauak jarraituz egin beharko da: hurrenez hurren GLP, GCP eta GMP izenez ezagutzen direnak. Hain zuzen ere, testu honetan medikamentu baten garapenerako aldi guztien zehaztasunak azalduko ditugu.

## **NOLA AURKITZEN DIRA SENDAGAIAK?**

Giza gorputzaren, sendatu nahi den gaixotasunaren eta hau sendatzeko erabiliko den molekularen ezaguera sakona izatea da botika berri bat aurkitzeko lehendabiziko urratsa. Horrela, jakin behar da gaixotasun bat sendatzeko gorputzeko zein osagai modulatu behar den. Prozesu luze honetako lehenengo urratsa beraz, farmako berriak ezagutu beharko lukeen egitura zein izango den erabakitzea da, hots, itu farmakologikoa zehaztea. Orokorrean, proteina funtzionalak izaten dira farmako gehienen helburu (adib. entzimak, hormonak eta neurotransmisoreen hartzaileak, proteina garraiatzaileak); farmakoen ekintza farmakologikoa proteina horien funtzioaren aldaketan oinarritzen da [1]. Adibidez, giza gorputzean badago proteina funtzional batzuek osatutako errenina-angiotentsina izeneko hormona-sistema bat, arterien presioa eta gorputzeko likidoen oreka erregulatzeaz arduratzen dena. Odol-bolumena edo presioa baxua denean, errenina askatuko da giltzurrunetik odolera. Erreninak, angiotentsina I proteinaren ekoizpena eragingo du, eta angiotentsina I berriz, angiotentsina II bihurtuko da, angiotentsinaren entzima bihurtzailearen (AEB) eraginari esker. Azken honek, hodian uzkurpena eta arterien presioaren igoera eragiten du. Ondorioz, sistema honen aktibitatea gehiegizkoa denean hipertentsioa agertzen da. Beraz, errenina, angiotentsina II edota angiotentsinaren entzima bihurtzai-

learen aktibitatea modulatu hipertentsioa kontrola genezake. Horiek dira beraz, hipertentsiorako erabiliko ditugun farmakoen itu farmakologikoak.

Behin itu farmakologikoa zehaztuta, proteina hori ezagutuko duten molekula topatzea da hurrengo eginbeharra. Historian zehar, natura izan da agente terapeutikoen iturri nagusia, onddo eta landareen eratorriak bereziki. Horren adibide dugu hain ezaguna den penizilina antibiotikoa, Alexander Flemingek 1928an *Penicillium notatum* izeneko onddotik erauzitakoa. Hala ere, batzuetan, ikertzaileek ustekabeen topatzen dituzte ahalmen terapeutikoa duten molekula! Honen adibide sildenafiloa dugu, Viagra<sup>®</sup>ren osagaia. Izan ere, hipertentsio arterialean eta bihotzeko anginan erabiltzeko ikerketak egiten ari zirela, drogak anginan efektu txiki bat eragiten zuela ikusteaz gain, konfuratu ziren zakila tentetzen zuela ere. Geroztik, gizonen inpotentzia sendatzeko edo saihesteko erabiltzen da. Gaur egun ordea, sintesi kimikoko konposatuak dira gehien erabiltzen direnak. Izan ere, farmazia-industria handietan konbinazio-kimika izeneko prozesua egiten dute; aldi berean, elkarren antzekoak diren konposatu askoren sintesia bermatzen du prozesu horrek. Kimikari, fisikari, matematikari, informatikari, biologo eta farmazialariek hartzen dute parte konposatu hauen sintesian. Ondoren, molekula hauetatik guztietatik proteina funtzionala ezagutuko dutenak aukeratzeko bereizketa-saioak egiten dira, ingelesez «*screening*» izena hartzen dutenak alegia. Horretarako, gehienetan, proteina funtzionala klonatu egiten da, hots, honen DNA isolatu eta kopia asko egiten dira. Ondoren, proteina honen aktibitate funtzionala neurtzeko teknika egokia garatu behar da. Eta azkenik, aktibitate-saioa gauzatzen da, molekula hauek guztiak bertan daudelarik, proteina funtzionalaren aktibitatea aldatzeko ahalmena duten molekula bereiziz.

Bereizketa-saioetatik eratorritako molekulei printzipio aktibo izena ematen zaie. Ondoren printzipio aktiboek hobekuntza-aldi bat jasan behar dute. Izan ere, ikerketa saio hauek printzipio aktiboaren ezaugarriak hobetzeko egiten dira: alde batetik, proteina funtzionalarekiko duen hautakortasuna handitu, eta bestetik, degrada ditzaketen gorputzeko entzimen aurrean egonkorrago bihurtu. Hobekuntza hau lortzeko, lehendabizi, printzipio aktiboek aldaketa txikiak eragiten zaizkie molekula mailan; gero, aldaketa hauen eragina testatzen da saio biologikotan (entzimatikoak, egonkortasunekoak, etab). Saio hauek egin ondoren ezaugarri egokiak lortu dituzten printzipio aktiboak prest egongo dira garapen preklinikora igarotzeko (1. irudia).

## **LABORATEGIAN ETA ANIMALIETAN, LEHENENGO HASTAPENAK**

Aldi preklinikoan gauzatzen dira sendagai baten lehenengo berriarazko ikerketak, zelula-kulturretan eta saiodietan (*in vitro*), zein animalietan egingo diren esperimenduetan (*in vivo*) (2. irudia). Esan beharra dago, hala ere, az-

keneko urteetan animalietan egindako saioak murriztu egin direla industria farmazeutikoetan, arrazoi etiko zein ekonomikoengatik. Dena den, *in vivo* saioak ezinbestekoak dira, beraien bitartez ondoren aipatzen diren farmakoaren zenbait ezaugarri garrantzitsu jorratzen direlako. Alde batetik, bereiztutako molekulak eragin akutu larriren bat eragiten ote duen aztertzen da eta toxikoa ez den dosi handiena zehazten da. Horrez gain, oso garrantzitsua da aldi honetan, gizakietan erabili-aurretik, farmakoak minbizia edo malformazioak eragin ditzakeen aztertzea. Farmakologia klinikoaren historian gertatutako zorigaitz handienetako baten ondoren hartu zen sendagaia animalietan testatzeko beharraren erabakia. Talidomidaren zorigaitzaz ari gara. Haurdun zeuden emakumeen ondoreza eta goragaleak arintzeko erabiltzen zen sendagai honek, umeki askorengan fokomelia izeneko malformazioa eragin zuen, gorputz-adar laburrak alegia [2]. Geroztik, halabeharrezkoa da gizakietan erabili aurretik medikamentua animalietan aztertzea. Hala ere, espezie arteko ezberdintasunak direla-eta, gerta daiteke animalietan eragin larririk sortu ez duen sendagai batek gizakietan oso kalte larriak eragitea.

Bestetik, saio farmakozinetikoak ere egiten zaizkie farmakoen molekulei aldi honetan. Horrela, dosi-tarte zabala probatuta eta denboran zehar odolean eta gernuan agertzen den farmakoaren kontzentrazioa zehaztuta, informazioa lortuko dugu printzipio aktiboaren xurgapena, banaketa, metabolismoa eta irazketari buruz. Azkenik, garapen farmazeutikoa edo galenikoa dator, printzipio aktiboari egonkortasuna bermatuko dion eta bioerabilgarritasun onena emango dion forma farmazeutikoa (konprimitu, xarabe, hauts,...) garatzea alegia.

Garrantzitsua da farmako batek jasaten duen garapen preklinikoan egiten den ikerketa lana Good Laboratory Practices (GLP) izeneko arauari jarraituz egiten dela azpimarratzea. GLPek laneko alor ezberdinetan bete beharreko araudia ezartzen dute, besteak beste, datuen analisisa nola egin, tresneria nola mantendu eta langileen prestakuntza zein izan behar den. Honelako bidez, burututako lanen kalitatea bermatzen da, agintari legegileei bidaliko zaizkien datuen fidagarritasuna ziurtatuz.

Aldi preklinikoko saioak bukatuta, GLP arauak eskatuta, emaitza guztiak bildu eta osasun-agintari arau-emaileei (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, AEMPS, *European Medicines Evaluation Agency*, EMEA, *Food and Drug Administration*, FDA) txosten bat bidaltzen zaie, bertan kontu guztia azter dezaten. Agintari arau-emaileen onarpena behar-beharrezkoa da gizakietan ikerketak egiten hasteko. Erraz uler daitekeen bezala, konposatu guztiek ez dute oniritzia jasoko; gutxi gorabehera lotuta, garapen garapen preklinikoko prozesuan sartzen diren molekulen erdiak baino gehiagok porrot egiten dute eta hiru urte horietan egitako inbertsioa eta lana bertan behera gelditzen da.

## ONDOREN, GIZAKIETAN TESTATU BEHARRA...

Sendagaiak garapen preklinikoan erakutsitako segurtasuna, ezaugarri farmakologikoak eta farmakozinetikoak egokiak izanez gero, saio klinikoe-tan erabiliak izateko onartuko dira. Klinika aldian, animaliak eta zelulak atzean utzita, gizakietan testatzen da ustezko medikamentua.

Ondoz ondoko lau fasek osatzen dute aldi klinikoa (2. irudia). Osasun-agintaritzek etengabe ikuskatzen dute saioen emaitzen bilakaera eta behin fase bat bukatuta, hurrengora joateko ala ez joateko erabakia hartuko dute.

- **1. faseko** saioak orokorrean gizaki osasuntsu gutxi batzuk osatutako talde batean gauzatzen dira (20-100 kide). Saio hauetan informazioa lortzen da farmakoaren segurtasuna, tolerantzia eta farmakozinetikari buruz. *Sendagai honek albo eragin larririk eragiten ote du? Goragale, logura ala buruko mina gisako sintoma deserosorik sortzen al du? Farmakoa ondo xurgatzen da? Zein da odolean lortzen den kontzentrazioaren bilakaera?*

Horrelako galderei erantzun nahian saioan parte hartzen duten bolondresei odol-eta gernu-laginak hartuko zaizkie denboran zehar, farmakoaren paramentro farmakozinetikoak ezagutzeko. Gainera, botika eman eta gero ager daitezkeen albo eragin kaltegarriak arreta handiz aztertuko dira, eragin horiek dosiarekin harremanik duten ala kontua farmakoaren kantitate txiki batek eragin ditzakeen aztertuz. Aho-bidetik ematen diren botiken kasuan elikagaiek farmakoan izan dezaketen eragina ere aztertuko da. 1. fase honek urte bat inguru irauten du.

- **2. fasean**, sendagaiak sendatu beharko lukeen gaixotasuna pairatzen duten gaixoetan testatzen da. Oraingo honetan, egoera kliniko jakin horretan farmakoak duen eraginkortasuna aztertu eta aldi berean, administratzeko egokiena den dosia eta frekuentzia zehaztuko da. 100-500 kidek hartzen dute parte fase honetan eta 1-3 urte inguru irauten du.

- **3. fasea** osatzen duten saioak gaixo populazio handi batean egiten dira (1.000-20.000 kide), egoera kliniko jakin batean farmakoaren eraginkortasuna eta segurtasuna ziurtatzeko. Normalean, ikasgai dagoen medikamentu berria gaixotasun beraren aurka egiteko merkaturan dagoen beste botika batekin alderatzen da, hots, botika batekin eta bestearekin saio berberak egiten dira aldi berean. Beste batzuetan, aldiz, plazeboarekin soilik erkatzen da, eragin farmakologikorik ez duen prestakin batekin alegia.

Gaur egungo saio klinikoak, gehienak prospektiboak, errandomizatuak etaitsu bikoitzak dira. Entsegu prospektiboetan saioa farmakoaren administrazioarekin hasten da eta hortik aurrera honek duen eragina aztertzen da denboran zehar. Bestetik, taldeak homogeenok izan daitezten, errandomizatuak, zoriz banatzen dira parte hartzaileak talde batean edo bestean (botika berriarenean, aurretik merka-

tuan dagoen beste botikarenean edo plazeboarenean). Azkenik, itsu bikoitzak direla esaten da, batetik tratamenduarekiko itxaropenak gaixotasunaren bilakaerak eraginik izan ez dezan gaixoari ez zaio-lako esaten zein farmako hartzen ari diren. Bestetik, gaixoak gainbegirutzen dituen sendagile-ikertzaileek ere ez dute ezagutzen zein den gaixo bakoitzaren tratamendua, osasun-txostena idazteko orduan itxaropen- ala zalantza-eraginik ez izateko.

Guztien artean, 3. faseko saioak izaten dira garestienak eta kudeatzeko zailenak, askotan ospitale ezberdinetan egiten direlako aldi berean. Gainera, urteak iraun ditzakete (1-5 urte), batez ere gaixotasun kronikoetarako garatutako medikamentuen kasuan. Agintari legegileek garapen aldi honetako emaitzetan oinarritzen dira, batik bat, sendagaiaren merkaturatzea onartzeko.

- **4. fasea** merkaturatze ondoko zainketari deritzo, farmakozaintza alegia. Izan ere, 3. fasean ez dira antzematen oso urriak diren albo eraginak edo epe luzean agertzen direnak, eta horregatik, behin merkaturatua egonda ere, sendagaiaren zainketak bere horretan jarraitu behar du. Helburu horrekin sortu zen Farmakozaintzako Espainiar Sistema, sarean dauden 17 gunek osatuta. Bertan, osasun arloko profesionalek eta farmazia-industriek «txartel horia» deritzon txosten baten bitartez bidaltzen dituzten albo eraginaren susmoen jakinarazpenak jaso eta ebaluatzen dira. Ondoren, Farmakozaintzako guneek buletina idazten dute, mediku, farmazialari eta erizaintzako profesionalei medikamentuaren albo eraginaren susmoa ahalik eta azkarren jakinarazteko. Horrela, sarritan gertatu da botika bat merkaturatik kendu behar izatea eragin larrien ondorioz... Orain hilabete batzuk, esate baterako, gizentasunari aurre egiteko erabiltzen zen Acomplia<sup>®</sup> sendagaia merkaturatik kendu zuten, depresioa eta norik bere buruaz beste egiteko gogo sortzen zuelakoan [3].

Lau fase hauetan, saio kliniko guztian zehar alegia, *Good Clinical Practices* (GCP) edo praktika kliniko egokiko arauak bete behar dira. Horiek nazioarteko kalitate estandarrak dira, eta saio klinikoaren hainbat alderdi jorratzen dituzte: saioaren diseinua, gaixoen kontrola, datuen bilketa eta analisia, kontu-ikuskaritza, etab. Orohar, gizakietan egindako saio klinikoaren datuen analisiaren kalitatea bermatzeko eta gaixoen eskubideak babesteko ezarri ziren.

## OINARRI ETIKOAK

Gizakietan eta animalietan egiten den edozein probak behar-beharrezkoa du batzorde etiko baten onarpena; beraz, saio prekliniko zein klinikoek onarpen hau lortu behar dute abian jarri aurretik. Animalien babesari bu-

ruzko irizpide etikoak sustatzeko asmoz, animalien ongizaterako etika-batzordeak eratu dira, eta hurrengo zehaztapenak ezarri dituzte:

- Ahal bezain animalia gutxien erabiltzea
- Posible denean animalien beharrik ez duten metodo alternatiboak erabiltzea
- Animalien sufrimendua murrizteko metodoak erabiltzea (adib. analgesikoak)
- Ikerketari eta animali espezieari egokitutako hilketa-metodoak erabiltzea
- Egitasmoko parte-hartzaileek animaliekin lan egiteko prestakuntza izatea

Bestalde, gizakiekin zerikusia duten ikerketetarako etika-batzordeek datu-bilketa eta konfidentziasunari buruzko oinarriak zehazten dituzte eta parte hartzen duten bolondres guztiek baimen berezia eman behar dute. Partaideak baimenean saio klinikoari buruzko informazioa jaso eta ulertu duela adierazten du bere sinaduraren bidez; horrez gain baimenak saio klinikoa edozein unetan bertan behera uzteko eskubidea ematen dio. Oinarri etiko hauek 1945-1949 urteen artean nazien kontra egindako Nurembergeko epaiketan ezarri zen kodean daude oinarrituta. Mengele doktoreak nazien kontzentrazio-esparruan egindako giza esperimentuak gogor kondenatu ziren eta esan zen aurrerantzean antzerako jarduera bortizik ez zela egingo. Nurembergeko -eko Kodean hurrengo zehaztapenak jasotzen dira gizakietan egingo diren saioetarako:

- Parte hartzaileen baimena behar da
- Kalte fisikoa zein psikologikoa ekidin behar da
- Heriotza edo ezintasun arriskua dagoenean esperimentera ez da hasi behar

## **DIRUTZA ITZELA!**

Argi dago enpresa-arrisku altuko negozioa dela farmakoen garapena, hau da, gastua handia izanik arrakastarik ez izateko aukera handiak dituen prozesua dela. Izan ere, aldi preklinikoan testatzen diren hasierako 10.000 molekuletatik bat baino ez da helduko saio klinikoetako 3. fasera, eta horietatik %20a bakarrik merkaturatuko da [4]. Diru-kostuari dagokionez, 2003 urtean ekonomista talde batek aditzera eman zuen korporazio bati botika bat merkaturatzeak 802 miloi dolar kostatzen zitzaiola [5]. Dena den, badi-rudi puztuta daudela industria farmazeutikoek ematen dituzten gastuei buruzko zenbatekoak [6]. Lehendabizi, kontutan izan behar da merkaturatzen diren botika guztietatik gehiengoa aldeztatik aurretik merkaturatutako beste bo-

tika baten aldaketa bat baino ez direla; esate baterako, lehen konprimitu normal bezala onartuta zegoena orain askapen luzeko konprimitu gisa merkaturatzea. Ulertzekoa denez, hasiera hutsetik garatzen diren farmako berrien kostua, aurreko farmako baten moldaketaren ondorioz sortutakoena baino askoz handiagoa da. Eta gainera, 802 miloi dolarren datu hori 2002 urtean hasiera hutsetik garatu ziren botika berriekin baino ez zuten kalkulatu, hain zuzen ere, urte horretan merkaturatu ziren 78 botiketatik 17 izan zituzten oinarri. Bestalde, 802 miloiko zifra hori ez zen benetako gastuarena: botikaren garapenerako erabili zen diru kantitate erreala zen, 403 miloi dolar, finantza-burtsa batean sartuz gero lortuko litzatekeen balioarena alegia. Izan ere, oso arazo larria da industria farmazeutikoen gastuetan gardentasun falta, gastu horien guztien nondik-norakoa guztiz konfidentziala eta argitara ezinezkoa delako.

## **ONDORIOAK**

Orohar, sendagai berri baten garapenak, barne hartzen ditu laborategian egiten den oinarrizko ikerkuntza basikotik erabilpen klinikora, hau da gaixo batengana, heldu arte igaro beharreko prozesu guztiak. Zeluletan, animalietan eta azkenik gizakietan egiten diren saioek hamabost bar urte irauten dute eta oso garestiak dira. Sendagai berrien garapena garrantzi handiko kontua denez, agintari arau-emaeleek prozesu osoa ikuskatu behar dute Fabrikazio Egokirako Arauei (GMPak edo Good Manufacturing Practices-ak) jarraituz, etikaren aldetik, segurtasunaren aldetik eta prozesuaren egokitasunaren aldetik. Medikamentuaren kalitatea, eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzea izango da azken helburu nagusia.



## IRUDIAK



1. irudia. Garapen farmazeutikoarenaldi ezberdinen irudiak

SENDAGAIAREN AURKIKUNTZA	GARAPEN PREKLINIKOA	SAIO KLINIKOA			
		1. FASEA	2. FASEA	3. FASEA	4. FASEA
2-5 urte	1-3 urte	Urte 1	1-3 urte	1-5 urte	1-2 urte
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktu naturalak</li> <li>Sintesi kimikoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zelula-kulturak (<i>in vitro</i>)</li> <li>Animaliak (<i>in vivo</i>)</li> </ul>	20-100 boluntario osasuntsu	100-500 gaixo	1000-20.000 gaixo	Populazio handia Merkaturatu ondoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>Itu farmakologikoaren zehaztapena</li> <li>Printzipio aktiboa aukeratu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxikologia</li> <li>Xurgapena, metabolismoa</li> <li>Formulazioa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segurtasuna</li> <li>Tolerantzia</li> <li>Xurgapena, metabolismoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Egoera klinikoan</li> <li>Dosia zehaztu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eraginkortasuna beste farmako baten aurrean</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albo eragin urriak</li> <li>Epe luzeko albo eragin</li> </ul>

2. irudia. Sendagai berri baten garapen prozesuaren eskema

## BIBLIOGRAFIA

- [1] H. P. RANG, M. M. DALE, J. M. RITTER eta R. J. FLOWER. «Descubrimiento y desarrollo de fármacos». *FARMACOLOGÍA*, 6. edizioa, 2008, Elsevier.
- [2] N. VARGESSON. «Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle». *Bioessays* 31 (12):1327-36, 2009.
- [3] European Medicines Agency. EMEA/39560/2009. *Public statement on zimulti (rimonabant) withdrawal of the marketing authorisation in the european union*. 2009. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zimulti/3956009en.pdf>
- [4] J. A. ARMIJO. *Ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos y estudios farmacoeconómicos*. *FARMACOLOGÍA HUMANA* (J. FLÓREZ), 5. edizioa, 2008, Elsevier.
- [5] J. A. DI MASI, R. W. HANSEN, H. G. GRABOWSKI. «The price of innovation: new estimates of drug development costs». *Journal of Health Economics*. 2003 Mar; 22(2):151-85.
- [6] M. D. MARCIA ANGELL. *La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto*. 2006, Norma.