



*cencec*

CENTRO NACIONAL  
COORDINADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS



**I Simposio de Investigaciones sobre Plantas Medicinales  
Dr. Francisco Morón in Memoriam**

**Algunas consideraciones de ensayos  
clínicos con plantas medicinales**

**Dr. Alberto Hernández Rodríguez**

**Prof. Titular y Consultante de Farmacología. Esp. 2do Grado en Farmacología.**

**MSc. en Ensayo Clínico**

**Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Cuba. Asesor**

**La Habana, Mayo 2021**



## Sumario

- Algunos elementos introductorios básicos
- Esquema simplificado del desarrollo de un medicamento de síntesis y su flexibilización para los fitomedicamentos. Cuando aplicarlo.
- Determinación de la primera dosis en el humano
- Diseños adaptativos para desarrollo de fitomedicamentos



# Sumario

Primer aspecto del sumario.

- Algunos elementos introductorios básicos



# Ensayos clínicos con plantas medicinales. Introducción

Antes de empezar a desarrollar cualquier protocolo de ensayo clínico exploratorio, hay que interactuar con el promotor para conocer:

- ✓ donde va a registrar el producto
- ✓ que regulación esta vigente para autorización y registro del producto natural en el lugar del registro
- ✓ que plan de desarrollo clínico tiene propuesto
- ✓ y precisar cumplimiento de aspectos de Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección, (ver al final de la presentación nuevo libro cubano de BPAR)

# Por qué es necesario precisar cumplimiento de BPAR?

1. La planta es un ser vivo. La concentración del complejo molecular natural (CMN) con actividad farmacológica es **variable**.
2. Si es CMN, no está estandarizado, los resultados farmacológicos y de seguridad, son **variables**.
3. Por lo anterior, no hay **consistencia terapéutica**.
4. Si no hay consistencia terapéutica, no hay **regularidad del resultado de la eficacia y seguridad** del producto natural terminado de uso humano que se obtuvo en el ensayo clínico .
5. Por tanto **no serán válidos** para un registro los resultados que se obtengan en el ensayo clínico.

# Por qué es necesario precisar cumplimiento de BPAR? Continuación

## Conclusión de las ideas anteriores

Si no se puede demostrar cumplimiento de BPAR **no debe comenzarse** un ensayo clínico porque no se podrá demostrar para ese producto **consistencia terapéutica** en su uso de la práctica médica

Su **eficacia y seguridad** en su uso clínico serán **inconstantes**



## Definición

**Ensayo Clínico:** constituye una **herramienta científica metodológica** que permite con su aplicación, **evaluar el efecto/eficacia/efectividad y/o seguridad** (depende de la fase del desarrollo del producto de investigación en que se encuentre) de una **tecnología sanitaria (planta medicinal)** que se pretende aplicar al ser humano. Así como evaluar otros objetivos de investigación, como son **los procesos farmacocinéticos, farmacodinámicos o estudios de dosis.**

Hernández Rodríguez A. Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencia cubana. Libro . 2020





## Sumario

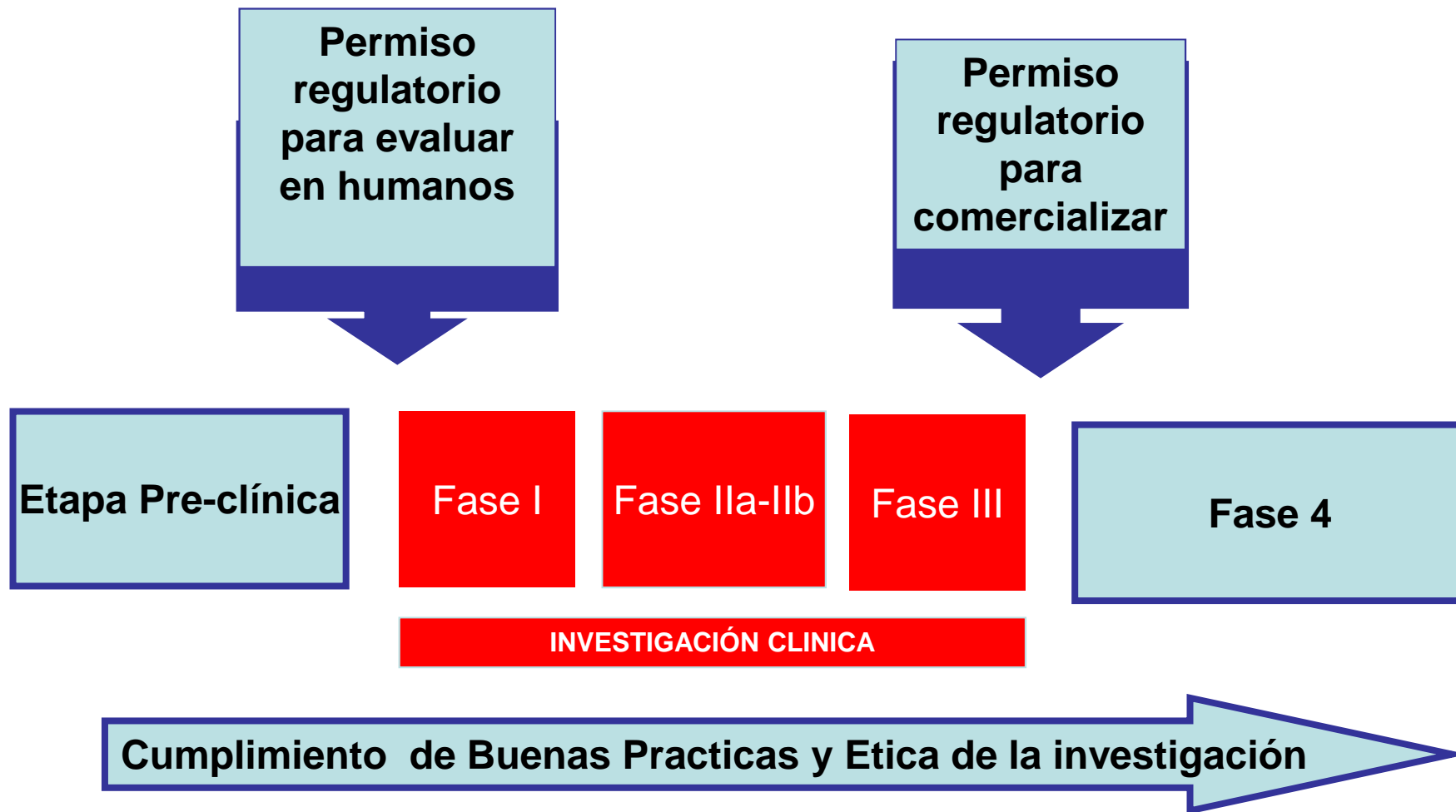
Segundo aspecto del sumario.

- Esquema simplificado del desarrollo de un medicamento de síntesis.

Flexibilización del esquema anterior para los fitomedicamentos. Cuando aplicarlo.

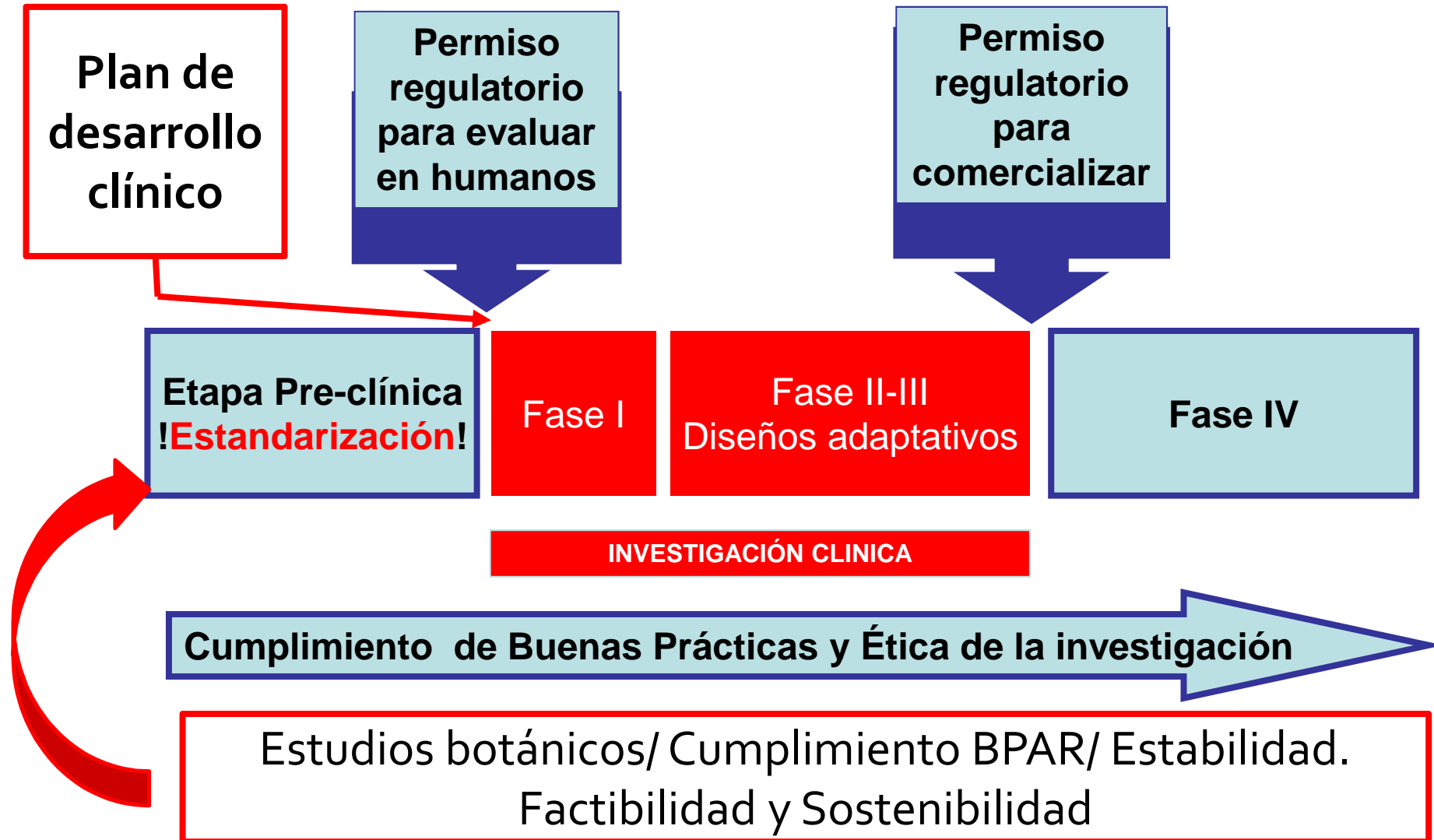


## ESQUEMA SIMPLICADO DEL DESARROLLO DE UN FÁRMACO DE SINTESIS





# ESQUEMA SIMPLIFICADO DEL DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO (Flexibilización)





## Cuando se puede aplicar la flexibilización en la realización de los ensayos clínicos?

Depende del tipo de producto/mecanismo de acción y de la indicación médica

### Tipo de producto/forma farmacéutica/vía de admón.

- ✓ **Planta medicinal/Fitofármaco/ Fitomedicamento.**
- ✓ **Formas Farmacéuticas**
  - Líquidas
  - Semi-sólidas
  - Sólidas
- ✓ **Vías de Admón.**
  - Extrema
  - Interna (enteral/parenteral)

### Indicación médica

- ✓ **Síntoma o enfermedad**
- ✓ **Enfermedad**
  - Aguda o crónica
- ✓ **Enfermedad crónica**
  - Leve
  - Moderada
  - Grave

### Mecanismo de acción

- ✓ **Específicos o inespecíficos**



## Cuando son necesarios los ensayos clínicos?

- Nuevo producto (no historia de uso).
- Nueva vía de administración (tópica, parenteral, etc.)
- Nuevo nivel de dosis.
- Nuevo esquema (e.g., dosis diaria vs semanal)
- Nuevo blancos/poblacionales/indicaciones.



# Sumario

Tercer aspecto del sumario.

- Determinación de la primera dosis en el humano

# Esquema general de Algoritmo en el desarrollo de un Fitomedicamento

## Etapa 6

Ensayos clínicos **exploratorios** (fase I, II)  
Ensayos clínicos **confirmatorios** (fase III),  
según características del FMI

CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRACTICAS Y ETICA DE LA INVESTIGACION

Ensayos clínicos exploratorios

- ✓ **Determinación de la 1er dosis en el humano.**
- ✓ Fase I. Escalado de dosis
- ✓ Fase II. Exploración de efecto. PK. Estudio de dosis

Ensayos confirmatorios

- ✓ Diseños de estudios de comparación de lotes

Diseños adaptativos



## Fase I. No olvidar

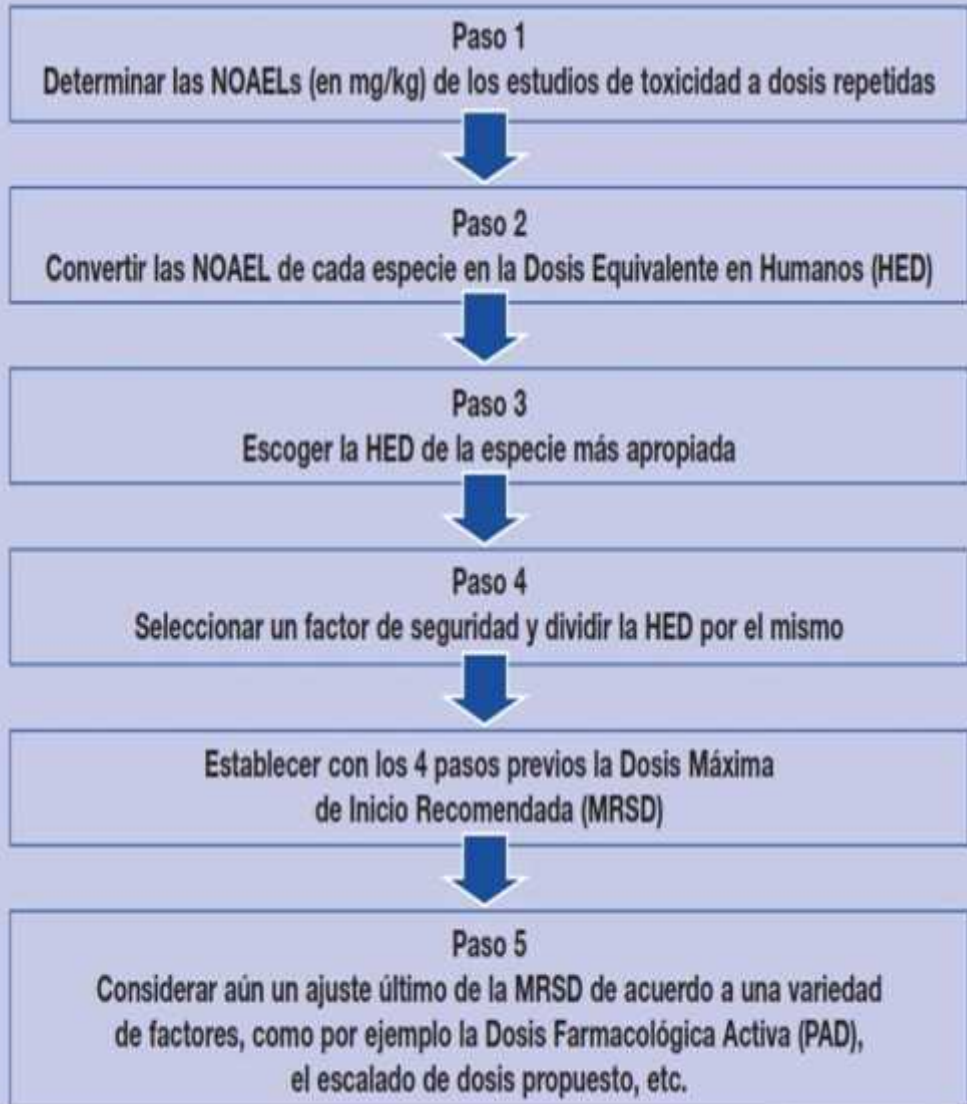
- ✓ Antes de iniciar cualquier investigación en humano, se tienen que determinar la primera dosis a administrar en humano a no ser que el producto natural haya sido declarado, por una agencia regulatoria como GRAS (Generally Recognized As Safe)
- ✓ No se puede extrapolar directamente la dosis del animal al humano.
- ✓ Justificar utilizando técnicas de determinación validadas. Ej.
  - FDA. Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER, July 2005
  - EMA. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. London, 19 July 2007 EMEA/CHMP/SWP/294648/2007.





# Determinación de la 1era dosis en el humano

Figura 1: La Guía de la FDA para la selección de la dosis inicial en humanos, en 5 pasos.



Non-Observed Adverse Effect Level. **NOAEL**

Human Equivalent Dose. **HED**



## Determinación de la 1era dosis en el humano

Tabla 1: Conversión de las dosis en animales (en mg/kg) a las dosis equivalentes en humanos o DEH (en mg/kg), asumiendo un peso promedio de 60 kg en humanos. Se muestran sólo como ejemplo los animales más empleados en investigación. Para una tabla completa puede referirse a la propia guía.

Especie animal	DEH = Multiplicar la dosis en animal por...
Conejo	0,32
Mono (macacos)	0,32
Perro	0,54
Rata	0,16
Ratón	0,08



# Sumario

Cuarto aspecto del sumario.

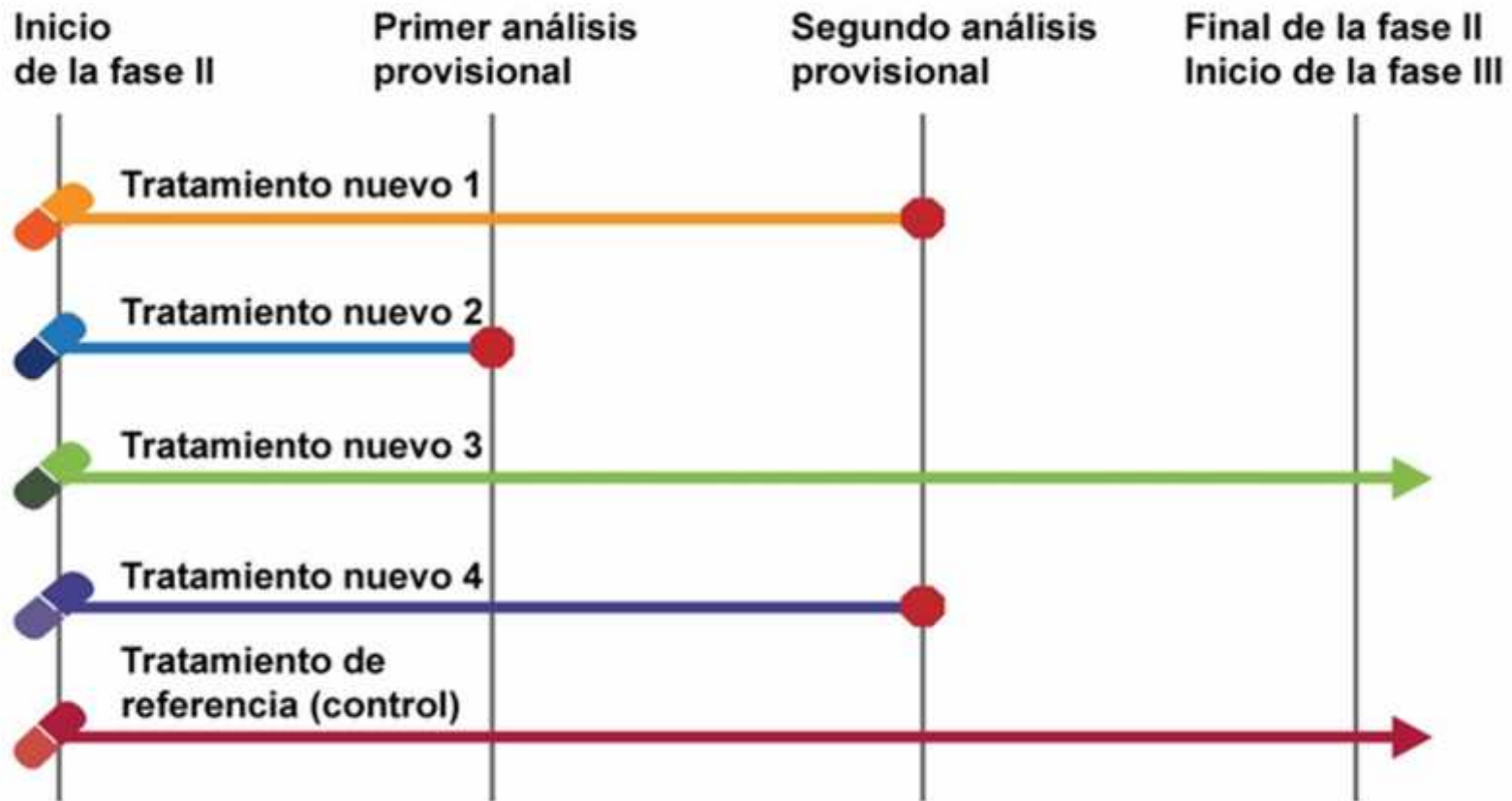
- Diseños adaptativos para desarrollo de fitomedicamentos



# Diseños adaptativos con análisis intermedios



## Diseño con varios grupos y varias fases (MAMS)





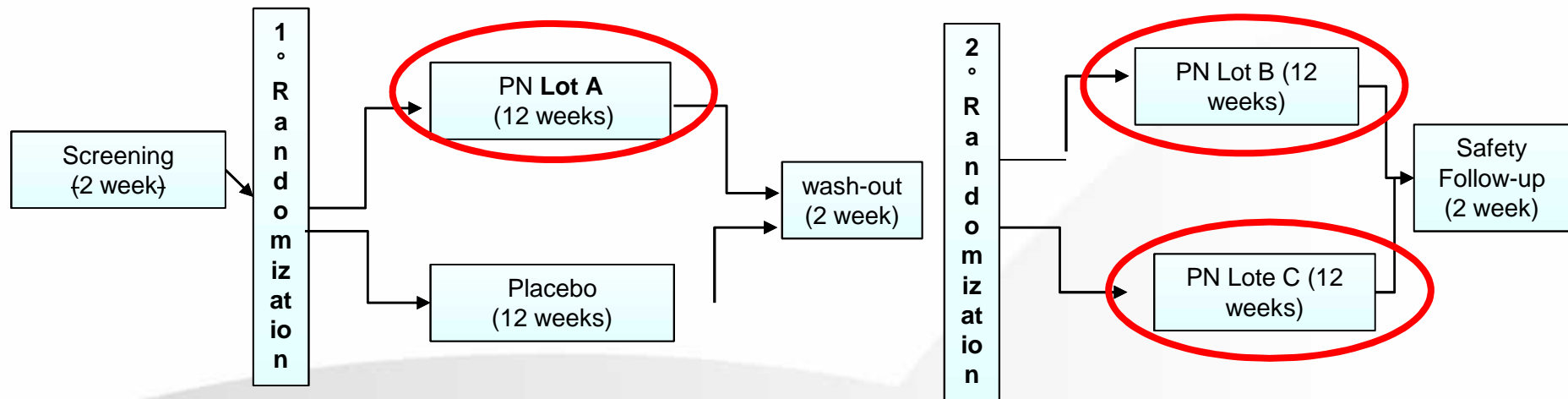
# Aplicación del concepto de Consistencia Terapéutica en el EC Fase III



Diseño del estudio Producto natural (PN) vs Placebo  
EC fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, monocéntrico

**Etapa 1 ECCA**  
PN lote A vs Placebo

**Etapa 2 ECCA extensión del tto.**  
Lote B vs C



**Diseño de superioridad**

**Diseño de no inferioridad**  
Lote B vs C y vs A



# Conclusiones

- ✓ Antes de empezar un ensayo clínico, se deben precisar todas las evidencias preclínica o clínica (en dependencia del propósito que se tenga), sostenibilidad del producto natural y cumplimiento de BPAR. Debe existir plena seguridad de la planta a estudiar, definido de manera científica su nombre binomial (F-G-E) y que tenga un registro en un herbario de referencia.
- ✓ Que para iniciar un escudo de dosis para tolerancia, se debe haber determinado la dosis de inicio en el humano.
- ✓ Que es recomendable utilizar los diseños adaptativos.
- ✓ Siempre para un estudio confirmatorio hay que realizar diseños de comparación de lotes que demuestre consistencia terapéutica





Esta guía constituye el criterio de un grupo de expertos cubanos para el desarrollo de un fitomedicamento. Representan a los principales centros de investigación/producción y de investigación (universidades) del país en materia de investigación y producción de medicamentos originados de plantas medicinales, terrestres o acuáticas. El proyecto fue gerenciado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y auspiciado por la Representación de la Organización Panamericana de la Salud en Cuba.

La *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento* llena el vacío científico-metodológico de investigación, no solo de Cuba. Su aplicación permitirá desarrollar científicamente y éticamente nuevos fitomedicamentos que podrán ser registrados por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Esto fortalecerá las alternativas terapéuticas de la medicina natural y tradicional en el país, al contar con fitomedicamentos eficaces y seguros.

Contempla de manera integradora, el proceso para el desarrollo de este tipo de producto, desde su etapa inicial, la selección de las plantas dirigida a la solución de un problema de salud, y los muy importantes aspectos botánicos y agronómicos, hasta desarrollar los diferentes tipos de investigaciones no clínicas y ensayos clínicos, que permitan su registro. Incluye además, el proceso de actividades posregistro, según las buenas prácticas de farmacovigilancia. Todo fue concebido en el cumplimiento de buenas prácticas clínicas y la ética de la investigación.



www.ecimed.sld.cu



GUÍA METODOLÓGICA DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO

## GUÍA METODOLÓGICA DE INVESTIGACIÓN

### PARA EL DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO



Grupo de trabajo para el desarrollo  
de un fitomedicamento

Alberto Inocente Hernández Rodríguez  
(Coordinador)



*Buenas prácticas agrícolas y de recolección de plantas medicinales en Cuba* es un documento de excepcional importancia para lograr una calidad superior de la materia prima vegetal, base del desarrollo de productos herbarios de uso humano hasta llegar a los fitomedicamentos, medicamento natural, donde su principio activo es un complejo molecular natural.

Es el resultado del esfuerzo de un grupo multidisciplinario y multiinstitucional de profesionales, todos con vasto conocimiento en este campo. En ellos se conjuga la sapiencia y la experiencia de ingenieros agrónomos, médicos, químicos, biólogos y farmacéuticos, que no solo ven el objeto de estudio, las plantas medicinales, desde el punto de vista agronómico, sino mucho más allá, como la base de un producto médico, que formará parte del arsenal terapéutico de los profesionales de la asistencia médica. Por ello, la calidad, véase en términos de eficacia y seguridad, debe alcanzar estándares superiores.

Sin desconocer lo anteriormente planteado fueron incorporados los muy importantes criterios de especialistas de seis diferentes provincias del país, los que aportaron sus experiencias muy vinculadas al surco, lo que acerca más estas guías a la realidad del campo.

Este libro no es un documento donde se aborda la utilidad médica de las plantas medicinales. Va mucho más allá. En él se aborda el manejo o tratamiento que se le debe aplicar a una planta definida como medicinal, y que su fin es elaborar un producto médico medicinal. Dicho en otras palabras, se define cómo debe cultivarse, cosecharse, su manejo postcosecha, cómo es el beneficio a que se somete, su secado y almacenaje como materia prima vegetal. Todo esto con el cumplimiento de un sistema de calidad, propio de la actividad.

La primera edición de estas guías llena un vacío existente en el proceso de llevar un producto natural de uso médico desde el surco a la farmacia y de ella a la asistencia médica, teniendo a los pacientes de nuestro país como sus principales receptores. Con esta guía se incrementa un escalón cualitativo en el desarrollo de la llamada Medicina Verde en Cuba.



# BUENAS PRÁCTICAS AGRÍCOLAS Y DE RECOLECCIÓN PARA PLANTAS MEDICINALES EN CUBA

COORDINADORES

Lisbet Avello Romero

Rodolfo Arencibia Figueroa

Alberto Inocente Hernández Rodríguez







MUCHAS  
GRACIAS

