

HISTORIA DE UN MEDICAMENTO

El prospecto lleno de pliegues de cualquier fármaco detalla normalmente la composición del producto, la posología más adecuada, las contraindicaciones o los efectos secundarios, pero es imposible que refleje el complejo recorrido científico, administrativo y financiero que lo ha llevado desde de un laboratorio hasta la estantería de una farmacia.

TEXTO *Javier Marrodán [Com 89, PhD 00]*

FOTOGRAFÍA *Manuel Castells [Com 87]*





1

1 **El Alzheimer**

El 35% de las personas mayores de 80 años padece Alzheimer. Aún hay muchas incógnitas en torno a la enfermedad, pero se sabe que está relacionada con el deterioro de la sinapsis, el proceso por el que las neuronas se transmiten información.

ALBERTO YA NI SIQUIERA CONOCE A SU MUJER. Hace años que sus recuerdos le dejaron solo, hace años que su mirada se volvió ausente y su cuerpo aún joven se acostumbró a pasar las horas sentado junto a una mesa de cristal, ajeno al mundo y a su propia biografía. En el hogar pamplonés de la Rochapea, todos atribuyeron los primeros síntomas a pequeños olvidos, a descuidos sin importancia: un día aparecía en casa sin saber dónde había aparcado el coche, otro interrumpía la conversación con un comentario inverosímil, perdía las llaves, preguntaba nombres y fechas elementales... Uno de sus hijos se empezó a preocupar cuando un día observó que se metía a la ducha con el chándal puesto después de haber jugado a frontenis. Lo llevaron al centro de salud y a la médico de cabecera le bastaron unos minutos para hacerse cargo del alcance del caso. “¿Es invierno o verano?”, le preguntó a **Alberto**. Era verano y hacía un calor horroroso, pero él no supo qué contestar. Días después, un neurólogo le hizo el llamado test de Barcelona y les dijo que recibirían por correo postal un informe detallado. Fue el propio **Alberto** quien abrió el sobre una semana más tarde: “¡Mirad, tengo Alzheimer!” les anunció a su mujer y a sus dos hijos. Acababa de cumplir 56 años.

Los olvidos y el deterioro físico fueron creciendo a la vez, y a **Pilar** no le quedó más remedio que convertirse en la sombra de su marido. Al principio le acom-

pañaba al baño o le daba de comer, pero hoy lo hace todo por él: lo levanta, lo ducha, lo viste, le cambia los pañales, le lava los dientes, se los enjuaga, le ayuda a masticar la comida, lo saca a pasear, le habla, le enseña la foto de su nieto, le pone música, le sonrío y, sobre todo, le quiere. **Alberto** apenas pronuncia ya algunas palabras inconexas, pero cuando su mujer se acerca, la besa suavemente en la mejilla. Es el único puente que le une al pasado desde el territorio inconsciente y distraído del presente.

A veces **Pilar** sueña que se descubre un tratamiento eficaz contra el Alzheimer. Y que **Alberto** se cura. Y que ella le cuenta cómo han sido los seis años de la enfermedad. Y que él recupera su biografía, y que vuelve a querer los suyos, y a disfrutar de sus recuerdos, y a ilusionarse con su futuro.

UNA MOLÉCULA ESPERANZADORA. Lo que **Pilar** quizá no sepa es que a sólo tres kilómetros de su casa hay algunas personas que trabajan para que su sueño se haga realidad. En la segunda planta del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, varios especialistas del Área de Neurociencias estudian desde hace dos años una molécula concreta que podría corregir algunos de los desajustes celulares que desembocan en el Alzheimer. La investigación se puso en marcha cuando **Ana García Osta**, a la vuelta de una estancia postdoctoral en



Estados Unidos, intentó establecer algunos parentescos con otras enfermedades: en concreto, se trataba de saber si las moléculas que “no trabajan correctamente” en las personas afectadas por el Alzheimer fallaban también en otras patologías.

Aún hay muchas incógnitas en torno a la enfermedad que el neurólogo alemán **Alois Alzheimer** diagnosticó por primera vez en 1906 en un hospital de Francfort, pero se sabe que está relacionada con un deterioro de la sinapsis, que es el proceso por el que las neuronas se transmiten la información. Ese desarreglo responde principalmente a dos causas: la “agregación aberrante” de proteínas (“tienden a pegarse unas a otras y pierden solubilidad”, explica el doctor **Alberto Pérez Mediavilla**) y la “poca expresión” de los genes que hacen posible el funcionamiento de las neuronas. Después de consultar y estudiar durante meses la bibliografía disponible, **Ana García Osta** descubrió que existía una molécula que se había empleado para tratar a niños con alteraciones en el ciclo de la urea y a enfermos de esclerosis múltiple, y que tenía efectos beneficiosos en algunos procesos celulares muy similares a los atacados por el Alzheimer. La molécula en cuestión es el Fenilbutirato (PBA). **Ana García Osta** forma parte del Laboratorio de Neurofarmacología y Conducta, donde trabajan quince personas entre farmacéuticos, biólogos, químicos, técnicos y doctorandos. El equipo llegó a la

conclusión de que podía merecer la pena investigar las posibilidades del PBA, también porque se trataba de una molécula que ya se había empleado en otras terapias, y que había sorteado por tanto los exigentes controles impuestos por la Administración.

Lo primero fue probar su efecto con ratones, un paso habitual en las investigaciones científicas de este tipo. Ocurre sin embargo que el Alzheimer es una enfermedad específica del hombre, por lo que no hay animales que la padezcan y con los que se pueda ensayar. Los especialistas del CIMA acudieron entonces a un centro norteamericano donde crían ratones a los que se ha inoculado la enfermedad mediante un procedimiento que se llama microinyección pronuclear, y que consiste en introducir en el ADN de los animales el ADN de una proteína humana con las alteraciones características de algunos afectados de Alzheimer. El resultado son ratones con un fenotipo similar al de las personas enfermas: sufren pérdida de memoria, presentan placas seniles y padecen hiperfosforilización del TAU, un síntoma muy concreto y muy revelador entre las víctimas humanas del Alzheimer.

Ya con los ratones enfermos en su poder, **Ana García Osta** les administró el PBA durante seis semanas, a razón de una inyección diaria. Se dispuso a continuación a comprobar si la molécula había corregido de algún modo su Alzheimer. Como es preceptivo en este tipo de ensayos, el comportamiento de los

② **Las expectativas del PBA**

Alberto Pérez Mediavilla y **Ana García Osta** trabajan en el Laboratorio de Neurofarmacología y Conducta del CIMA. Desde hace más de dos años, han centrado sus investigaciones en una molécula concreta, el fenilbutirato (PBA), que podría reparar algunos de los procesos celulares afectados por el Alzheimer.



3 Ensayos

El PBA se ha ensayado con ratones 'enfermos' de alzheimer y se ha comprobado que revierte su pérdida de memoria. En los cerebros de los animales aparecen corregidos algunos desajustes causados por la enfermedad.

4 Patentes

Cuando una molécula presenta ciertas expectativas terapéuticas, se patenta. Solo una de cada mil moléculas investigadas se convierte en un medicamento.

ratones tratados con el PBA debía compararse con el de otros animales igualmente enfermos, pero que no habían recibido el tratamiento

¿Cómo se mide si un ratón pierde memoria o si la recupera? Hay un test, el Laberinto Acuático de Morris, que permite averiguarlo. El animal es introducido en días sucesivos en una pequeña piscina donde lo único que asoma por encima de la superficie es una minúscula plataforma. Puesto que el ratón detesta el agua, recorre el recipiente hasta dar con la plataforma, y se sube a ella. Cuando ya está entrenado, se sumerge la plataforma, de modo que el animal no la vea. Además, en el exterior del recipiente se colocan algunos indicadores visuales (un cuadrado, un triángulo, un círculo...) que le puedan ayudar a situarse. El ratón tarda más tiempo en encontrar la plataforma sumergida, pero según pasan los días —hasta nueve—, va aprendiéndose el camino..., a menos que esté enfermo de alzheimer y no tenga memoria. Ana García Osta fue midiendo pacientemente el tiempo que invertía cada uno de sus ratones en alcanzar la plataforma, y descubrió que los animales que habían sido tratados con PBA recordaban mejor dónde estaba el refugio y lo localizaban antes que los animales enfermos a los que no se les había administrado la molécula.

El siguiente paso consistió en sacrificar los ratones y examinar sus cerebros. Fue un proceso que se prolongó a lo largo de seis meses y que permitió descubrir

que la hiperfosforilización del TAU había disminuido de forma llamativa. Es decir, se había corregido una de las anomalías más características del alzheimer. Se comprobó además que en los animales que recibieron el PBA se había detenido la agregación aberrante de proteínas y había mejorado la plasticidad sináptica.

El estudio se repitió con animales jóvenes y se llegó a la conclusión de que el tratamiento no sólo era capaz de revertir la pérdida de memoria, sino que también podía prevenirla. ¿Significa eso que el PBA tendría el mismo efecto en el ser humano? "En absoluto". El doctor Pérez Mediavilla es muy taxativo en este punto. "Lo que funciona en un ratón no tiene por qué funcionar en una persona", afirma. De todos modos, el equipo del Laboratorio de Neurofarmacología y Conducta tiene la esperanza de que el PBA pueda ser útil. Por eso pretenden seguir investigando sus efectos, ahora ya con enfermos de verdad.

UNA DE CADA MIL. El recorrido entre el descubrimiento de una molécula como el PBA y el sueño imposible de Pilar —la mujer que cuidaba de Alberto en los primeros párrafos— es un proceso que normalmente se prolonga durante varios años y que exige cientos de millones de euros. Algunas estadísticas comúnmente aceptadas revelan que sólo una de cada mil moléculas investigadas en un laboratorio se convierte en un fármaco de éxito. Por eso, el mercado ya no es sólo



4

el sueño de los enfermos, sino también el de miles de científicos de todo el mundo que saben que sus hallazgos y sus investigaciones deberán afrontar un complejo itinerario burocrático, clínico, empresarial y financiero antes de llegar a la estantería de una farmacia. **Elías Rodríguez Toral**, gestor de investigación en el CIMA, señala que en Estados Unidos hay un axioma elocuente que preside el trabajo de los investigadores: “*From the bench to the bedside and to the population*”. Es decir, desde el laboratorio hasta la cama del enfermo, y luego a la población en general. En Norteamérica –añade– se ajustan con más precisión las dianas terapéuticas y hay una relación más estrecha entre la investigación básica y el mercado. En Europa –se queja– sigue habiendo muchos científicos que aspiran principalmente a presentar una comunicación brillante en un congreso o a publicar un artículo en una revista con un alto índice de impacto, antes que explorar una posible patente de esa investigación que quizá conduzca a un futuro tratamiento o a un nuevo fármaco. Si no hay patente –concluye–, no hay interés de la industria farmacéutica y no hay por tanto desarrollos posteriores.

Esto último es importante. Un profano en la materia podría pensar que el éxito del PBA en los ratones enfermos de alzheimer abre inmediatamente las puertas a su aplicación en humanos. Sin embargo, la molécula en la que trabajan **Ana García Osta** y

EL MERCADO

Un sector de cifras superlativas

ALTA TECNOLOGÍA. Además de desempeñar un papel de indudable importancia en la sociedad, la industria farmacéutica es también uno de los grandes sectores en cuanto a inversión y gasto. En España forma parte del sector de alta tecnología, que agrupa a otros cinco mercados muy concretos: equipos de informática, componentes electrónicos, productos de radio, TV y comunicación, instrumentos médicos y de precisión, industria espacial y aeronáutica. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la industria farmacéutica encabeza el sector y genera el 50% del valor añadido producido por todo el conjunto. Igualmente, el 20% del I+D industrial corresponde en España al ámbito farmacéutico, con una diferencia del 49,1% respecto a su inmediato seguidor.

INVESTIGACIONES Y RENTABILIDAD. Además, las exportaciones de medicamentos suponen el 5,1% de las exportaciones totales. Las inversiones guardan una relación directa con el potencial del sector. Sobre esto hay un dato elocuente: entre 2006 y 2008 se solicitaron en España 1.903 patentes farmacéuticas. De todos modos, las investigaciones que se intuyen detrás de ese dato no siempre son rentables: de acuerdo con la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), en Europa apenas una o dos de cada 10.000 sustancias sintetizadas en laboratorios llegan al mercado. Y sólo tres de cada diez nuevos medicamentos generan ingresos equivalentes o superiores al I+D antes de perder la patente y enfrentarse a una dura competencia. Los dilatados procedimientos y las exigentes regulaciones complican mucho el desarrollo de un medicamento; pueden pasar entre doce y trece años desde que se selecciona una molécula hasta que el producto resultante se comercializa.

EL MERCADO MUNDIAL. El peso del sector no sólo es llamativo en España. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que los gastos mundiales de la industria farmacéutica ascienden anualmente a 750.000 millones de dólares, alrededor de unos 610.000 millones de euros. Y eso no es todo: en 2007, el mercado farmacéutico internacional se tasó en 284.130 millones de euros. La aportación española a esa cifra fue de 13.209 millones de euros, aproximadamente un 4,6%. Sin embargo, España y Europa tienen una presencia menguante en el panorama internacional. Hoy por hoy, las potencias del Viejo Continente se enfrentan al vigor de las economías emergentes, como China e India. De cualquier forma, la batuta la lleva Estados Unidos, que domina las ventas mundiales con un 45,9%, frente al 31,1% de Europa. En 2008, la inversión farmacéutica en I+D había crecido en Europa 3,5 veces respecto a 1990; en Estados Unidos, 5,6 veces.

Andrea Bonilla [Com 11]



5

5 Galénica
Cuando una molécula ya ha sido ensayada con ratones, se lleva a cabo el estudio galénico: se analizan sus propiedades y sus características físico-químicas, y se investiga cuál es el mejor modo de mezclarla, de presentarla y de administrarla.

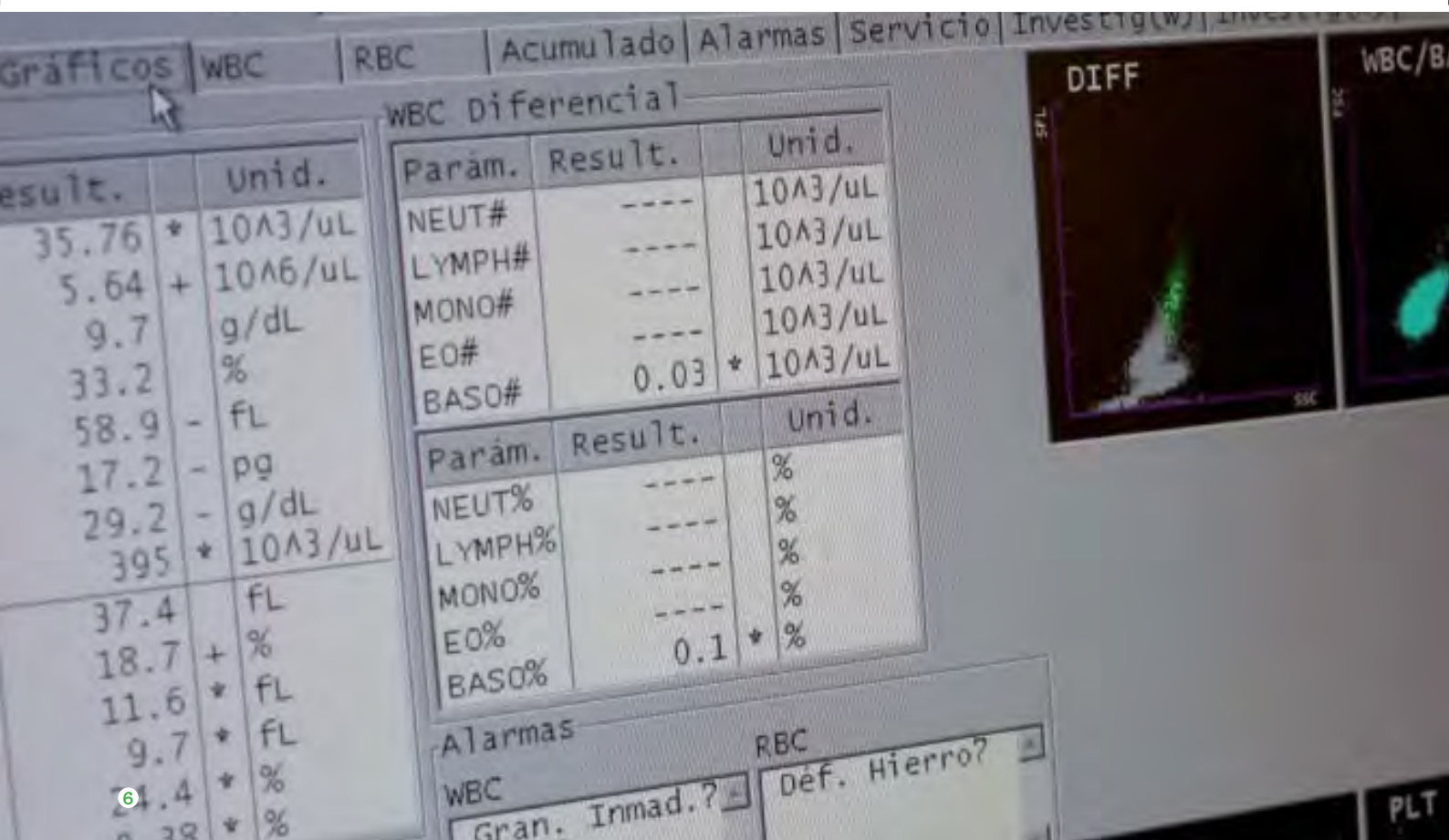
sus compañeros del área de Neurociencias apenas ha iniciado el camino. Después de los experimentos descritos, el siguiente paso que dieron fue el de la patente: pusieron en manos de un equipo de técnicos y abogados el estudio de su propiedad intelectual –el empleo del PBA en otras enfermedades ya estaba registrado– y, después de hacer las consultas pertinentes y de demostrar la autoría de los ensayos, se solicitó la patente para utilizarlo con enfermos de alzheimer. Si se concediera, durante los próximos veinte años tendrían la exclusividad de la molécula (aplicada a enfermos de alzheimer), por lo que cualquier empresa farmacéutica que se animara a producirla y a llevarla al mercado debería llegar previamente a un acuerdo económico con ellos.

LAS ETAPAS PENDIENTES. Para intuir cómo será el recorrido que aún tiene por delante el PBA, basta con reconstruir el que han compartido todas aquellas moléculas que ya han logrado dar el salto del laboratorio a la farmacia. Los pasos son casi siempre los mismos. Cuando una molécula ha sido ensayada con ratones y se ha demostrado que puede inducir beneficios terapéuticos, lo siguiente es el estudio galénico: se analizan sus propiedades y sus características físico-químicas, y se investiga cuál es el mejor modo de mezclarla, de presentarla y de administrarla para que su eficacia sea máxima.

Se inicia luego el estudio de toxicidad, que incluye pruebas *in vitro* (en una probeta) y pruebas *in vivo* (con animales). En el segundo caso, se busca una especie que pueda reaccionar de forma similar a como lo haría un ser humano. Por ejemplo, cuando es posible, las moléculas procedentes del área de neurociencias se administran a monos, ya que su cerebro es muy semejante al de las personas. Se comprueba qué dosis es necesaria, se determina cuándo empieza a hacer efecto el producto, se estudia el comportamiento de los animales para descubrir posibles efectos secundarios...

Toda esta fase está minuciosamente regulada por la Agencia Española del Medicamento. Siempre que se va a iniciar una investigación es necesario presentar un dossier en el que se detallan los pasos que ya se han dado y los que se van a dar. La agencia lo estudia y comunica si se puede empezar o no el ensayo con los animales. A veces indica que en vez de hacerlo con conejos hay que hacerlo con cerdos, o que es preciso emplear un tipo de conejos y no otro. El objetivo de todas las sugerencias es el de garantizar la eficacia y la seguridad del futuro fármaco.

El proceso resumido hasta ahora constituye lo que se llama fase preclínica, que exige una logística y unos medios técnicos muy sofisticados. Es normal que las empresas farmacéuticas subcontraten los estudios de galénica o de toxicidad a laboratorios más peque-



ños. La Universidad de Navarra es en cambio uno de los pocos centros donde se pueden acometer con garantías todas las etapas del recorrido: los investigadores del CIMA llevan sus moléculas a la Facultad de Ciencias y allí, a través del CIFA y el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, se completan los estudios y las pruebas que hagan falta.

En el campus trabaja además una empresa que se llama Digna Biotech, que hace de intermediaria entre el CIMA y el mercado. Su papel —explica **Pablo Ortiz**, el director— es el de buscar la transferencia tecnológica entre los investigadores y las empresas. Es decir, las 31 personas que Digna tiene repartidas entre Madrid y Pamplona comparten el objetivo de que la proporción citada más arriba —“sólo una de cada mil moléculas investigadas llega con éxito al mercado”— se convierta en un porcentaje más rentable. Se trata de una meta asequible, porque en las últimas décadas han nacido estructuras académicas y empresariales que facilitan la mencionada transferencia de tecnología. **Pablo Ortiz** lo ilustra con un ejemplo. Hasta ahora —dice— se acepta que el camino de un medicamento desde que arranca la investigación hasta que se aprueba su uso viene a costar entre diez y catorce años, y unos 400 millones de euros. Sin embargo, hay casos que se quedan muy lejos de esos números. Y cita el Istodax, un producto de Gloucester Pharmaceuticals que se emplea en el tratamiento del

linfoma cutáneo de células T: la investigación básica la llevó a cabo un equipo de quince personas de la Universidad de Cambridge (Massachusetts) y el recorrido entre el laboratorio y las farmacias duró sólo seis años y exigió *únicamente* 101 millones de dólares.

LA FASE CLÍNICA. Sea cual sea el coste total del proceso, no hay ninguna duda de que la parte que consume el mayor porcentaje —en torno a un 60%— es el llamado desarrollo clínico. O sea, las pruebas y ensayos que se practican con personas, una vez que ya se ha decidido cómo administrar el producto y se ha comprobado que no es tóxico en animales.

La parte clínica incluye a la vez tres fases. La primera (farmacología humana) es la que se lleva a cabo con voluntarios sanos. El número de personas que participan en un ensayo puede oscilar entre 10 y 100. Reciben dosis simples y múltiples del producto que se está experimentando, y se estudia de modo minucioso el efecto que este tiene en su organismo. El examen de los candidatos incluye con frecuencia pruebas costosas, como el PET o el TAC. Para cada ensayo de esta primera fase se elabora un protocolo donde figuran todos los pasos que pretenden dar. Ese documento debe ser aprobado por el comité de ética del centro donde se va a realizar el ensayo, por el comité de ética de la comunidad autónoma en la que está ubicado el centro y por la Agencia Española del Medicamento,

6 Toxicología

El futuro fármaco se administra a algunas especies animales: se comprueba qué dosis es necesaria, cuándo empieza a hacer efecto, se investigan posibles efectos secundarios... Todos los pasos y todos los resultados se registran de forma minuciosa.



7

SOMBRAS

La amenaza de la corrupción

Los números tan abultados del sector farmacéutico tienen en ocasiones la contrapartida de la corrupción, que se presenta de múltiples maneras: soborno, pruebas falsificadas, mala gestión en los conflictos de intereses... Algunas prácticas corruptas han llegado incluso a institucionalizarse y las denuncias acaban silenciadas por el miedo o la falta de incentivos para hacerlo. Según la OMS, “entre el 10% y el 25% del gasto público en concepto de compras (incluidos los productos farmacéuticos) se pierde a causa de la corrupción”. La institución también sostiene que, en los países desarrollados, la corrupción en la asistencia sanitaria supone para cada gobierno un gasto aproximado de 19.000 millones de euros. Un problema que se ha extendido estructural y geográficamente en los últimos años es la falsificación de fármacos. Una información de *El Mundo* señalaba que en 2009 se registraron 1.693 casos de perjuicios ocasionados por medicamentos falsos, lo cual supone un incremento del 7% sobre los casos del año anterior. De acuerdo con la OMS, la única forma de amiorar la corrupción en la industria es el fomento de la transparencia, la integridad institucional y el liderazgo moral.

Andrea Bonilla [Com 11]

que a veces proponen nuevas exigencias: aumentar el número de voluntarios, incluir algunos niños, añadir alguna prueba más a las ya previstas, etcétera. Sólo cuando las tres instancias lo han aprobado, se pueden iniciar los ensayos. Es preciso además firmar un contrato con el centro en el que se va a llevar a cabo y contratar una póliza de seguros para cada una de las personas que van a participar. En el caso de la Clínica Universidad de Navarra, es frecuente que se acuda a estudiantes voluntarios para esta parte del proceso. Todos perciben una contraprestación económica moderada por su colaboración (nunca puede ser tan grande que “obligue” a aceptar la propuesta).

La segunda fase (uso terapéutico) es la que se realiza con personas enfermas. Es ya un estudio con pacientes reales de la enfermedad que se está investigando. Cuando se trata de una patología muy extendida —el Alzheimer, por ejemplo—, es relativamente sencillo reunir a los candidatos necesarios, pero a veces es preciso recurrir a hospitales de varios países para llegar al número deseable de afectados por una enfermedad rara o infrecuente. Si los requisitos de la primera fase eran muchos y muy precisos, en ésta las exigencias se multiplican. Su duración puede prolongarse dos años.

La tercera fase (terapéutica exploratoria) también se lleva a cabo con enfermos, pero el tamaño de la muestra puede crecer hasta las 5.000 personas. El ob-



8

jetivo es el de confirmar la eficacia y la seguridad de la dosis que se cree más adecuada. Para ello se intentan reproducir las condiciones de uso que tendrá el medicamento y se busca una población heterogénea, similar al mercado que se intuye para la nueva molécula.

Cuando las tres fases se han completado con éxito, el fármaco se registra y se presenta a las autoridades sanitarias, que aprueban su consumo, si todo está en orden. El recorrido ya ha terminado, aunque hay aún una cuarta fase que consiste en controlar los efectos del medicamento a muy largo plazo y en una población muy amplia. Esta cuarta fase se lleva a cabo cuando el medicamento ya se ha comercializado.

“UNA CARRERA DE OBSTÁCULOS”. **Elvira Sanz Urgoiti**, presidenta y directora general de Pfizer en España, no oculta que el proceso que hace posible un medicamento es una auténtica “carrera de obstáculos”. La suya es una afirmación muy pegada al terreno porque ahora mismo su empresa tiene en marcha en España 92 ensayos clínicos que incluyen a 3.600 pacientes. A su juicio, los obstáculos se deben a algunas “causas históricas”, entre las que cita la seguridad, la complejidad a la hora de dosificar, la interacción de una nueva molécula con otros fármacos, los problemas de eficacia o los efectos secundarios, pero hay además –añade– algunas razones más “novedosas”, entre las que destaca la “falta de armonización” entre

las agencias reguladoras de Europa y Estados Unidos, y la “sobrerregulación” que existen en algunas áreas. En ocasiones, concluye, la pretensión de minimizar los efectos secundarios hace que se pierda eficacia terapéutica.

A pesar de esas adversidades, lo cierto es que la investigación farmacéutica supone el 22% de toda la inversión en I+D que se hace en España. Se trata de un mercado con cifras de vértigo que cada vez va reduciendo más las distancias que separan a los científicos de los enfermos, aunque sólo sea por una cuestión de estricta rentabilidad. Los expertos aseguran que Europa aún debe aprender mucho en ese aspecto de Estados Unidos. Allí el sistema funciona como una maquinaria más engrasada y eficaz. “En Europa hay pocas posibilidades de desarrollar patentes: una gran empresa farmacéutica puede mirar en Norteamérica 150 universidades con centros de investigación de alto nivel antes de asomarse aquí”, se lamenta **Pablo Ortiz**. Y **Elvira Sanz** precisa que ha habido años en los que en España se han aprobado sólo once nuevas moléculas.

Quizá el sueño de **Pilar** se acabe cumpliendo, y con el tiempo se venda una pastilla que permita recuperar la memoria. El prospecto detallará su composición y la posología y los efectos secundarios, pero será imposible que reconstruya el recorrido tan complejo que la ha hecho posible. ^{NI}

7 La fase clínica

Cuando la Agencia del Medicamento lo aprueba, se inician los ensayos con seres humanos, que incluyen hasta cuatro fases. En la primera se administra el fármaco a voluntarios sanos; en las siguientes, a personas enfermas.

8 Salida al mercado

Lo habitual es que pasen más de diez años desde que se empieza a investigar una molécula hasta que el fármaco consiguientemente llega al mercado.