

JOAQUÍN MARÍA CAMPOS ROSA
M. ENCARNACIÓN CAMACHO QUESADA

QUÍMICA FARMACÉUTICA I

GRANADA
2013

© JOAQUÍN MARÍA CAMPOS ROSA.
M. ENCARNACIÓN CAMACHO QUESADA.
© UNIVERSIDAD DE GRANADA.
QUÍMICA FARMACÉUTICA I.
ISBN: 978-84-338-5490-2. (obra completa)
ISBN:978-84-338-5491-9. (vol. I)
Depósito legal: GR./145-2013.
Edita: Editorial Universidad de Granada.
Campus Universitario de Cartuja. Granada.
Fotocomposición: TADIGRA, S. L. Granada.
Diseño de Cubierta: Josemaría Medina Alvea.
Imprime: Gráficas La Madraza. Albolote. Granada.

Printed in Spain

Impreso en España

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos —www.cedro.org), si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Puedes enseñar una lección a un alumno durante una clase, pero si logras suscitar su curiosidad intelectual, mientras viva continuará con el proceso de aprendizaje.

Clay P. Bedford (1903-1991)

PRÓLOGO

OBJETIVOS GLOBALES DE LAS ASIGNATURAS QUÍMICA FARMACÉUTICA I Y QUÍMICA FARMACÉUTICA II

1. Comprender la interrelación entre la estructura, las propiedades fisico-químicas, la actividad farmacológica y la utilidad terapéutica.
2. Conocer los métodos y estrategias empleados en la generación de fármacos.
3. Conocer las interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas.
4. Conocer y plantear las modificaciones estructurales que afectan a las propiedades de los fármacos.
5. Conocer los métodos generales y las estrategias sintéticas para la preparación de fármacos.
6. Conocer los métodos analíticos y espectroscópicos básicos aplicables a la identificación y elucidación estructural de fármacos y compuestos relacionados.
7. Ser capaz de nombrar y formular un fármaco de acuerdo con las reglas de nomenclatura sistemática.
8. Conocer y llegar a ser capaz de predecir las transformaciones de los fármacos en el organismo.
9. Conocer y ser capaz de estimar los riesgos asociados a la utilización de reactivos y disolventes y al desarrollo de procesos en el laboratorio químico.
10. Saber adquirir y utilizar información referida a los fármacos.

La asignatura Química Farmacéutica I (QFI) se imparte en el segundo semestre del curso 3º y consta de 6 créditos en el nuevo Plan de Estudios para Grado en Farmacia de la Universidad de Granada. La QF tiene como objetivo el estudio químico de los fármacos, principios activos de los medicamentos, con la finalidad de determinar la relación existente entre la estructura química, las propiedades fisico-químicas, la reactividad y la respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos. Dado que la

mayor parte de los fármacos son de naturaleza orgánica, la QF se fundamenta principalmente en el conocimiento de la Química Orgánica, si bien requiere un fuerte entronque biológico concretado en una sólida base de Bioquímica. Por otra parte se nutre también de otras materias, como son la Farmacognosia, que estudia los productos naturales como fuente de nuevos principios activos, la Farmacología, que permite establecer modelos experimentales para la evaluación de nuevos principios activos, y la Farmacología Molecular, que trata de explicar los efectos biológicos a nivel molecular, interpretando los fenómenos relacionados con la asociación entre un fármaco y las biomoléculas que desencadenan su acción, todo ello desde el punto de vista de las propiedades estructurales y físico-químicas.

Aunque en sus orígenes el diseño de fármacos, objetivo último de la Química Farmacéutica, se centró fundamentalmente en las modificaciones químicas simples de las moléculas de origen natural, las tendencias actuales de diseño se basan en el estudio de las interacciones del fármaco con sus estructuras diana a nivel molecular. El desarrollo experimentado en la última década por la Biología Molecular y por la Ingeniería Genética ha permitido el estudio detallado de muchas moléculas diana en la acción de los fármacos, tales como enzimas, receptores de membrana y ácidos nucleicos. Por ello, una parte del diseño de nuevos fármacos en la actualidad se basa en la interacción fármaco-receptor.

La síntesis de los compuestos diseñados es otro de los aspectos a considerar en el estudio de la QF. Los contenidos teóricos de esta asignatura se han organizado en dos partes, la primera parte trata del origen, desarrollo y diseño de fármacos así como de los factores a considerar en la acción de los mismos. La segunda parte se centra en el estudio de algunas familias de inhibidores enzimáticos quimioterápicos.

El contenido de esta obra se adapta al programa de la asignatura en el grado de Farmacia de la Universidad de Granada; sin embargo, los autores piensan que el texto puede ser de utilidad para estudiantes de la asignatura de otras facultades de Farmacia, a pesar de que el programa de la QFI de estas otras facultades de Farmacia puede ser distinto.

Por último, es deseo explícito de los autores recibir toda clase de sugerencias, adiciones y correcciones que, a buen seguro, permitirán un enriquecimiento del contenido de la obra.

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

1. Graham L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Editorial Oxford University Press. Fourth Edition. Oxford, 2009.
2. Avendaño. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. (2ª Edición). Madrid, 2001.
3. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Editores Thomas L. Lemke, David A. Williams, Victoria F. Roche, S. William Zito. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. (Seventh Edition). Philadelphia, 2013.

4. Enrique Raviña Rubira. Medicamentos: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, 2008.
5. Antonio Delgado, Cristina Minguillón Llombart y Jesús Joglar Tamargo. Introducción a la Química Terapéutica. Editorial Díaz de Santos. (2ª Edición). Barcelona, 2003.
6. T. Nogrady. Medicinal Chemistry. A Biochemical Approach. Editorial Oxford University Press. (Second Edition). Oxford, 1988.
7. Camille Georges Wermuth. The Practice of Medicinal Chemistry. Elsevier Ltd. (Third Edition). Amsterdam, 2008.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

1. D. Lednicer. Organic Chemistry of Drug Synthesis. Vols. 1-6. Editorial Wiley. New York, 1977-1999.
2. D. Mauleón y A. Delgado. Nomenclatura química sistemática de los fármacos. Ed. PPU. Barcelona, 1987.
3. Carmen Avendaño. Ejercicios de Química Farmacéutica. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1997.
4. M. Encarnación Camacho Quesada y Joaquín M. Campos Rosa. Química Fina Farmacéutica. Editorial Universidad de Granada. Granada, 2007.

TEMA 1

CONCEPTOS BÁSICOS EN QUÍMICA FARMACÉUTICA

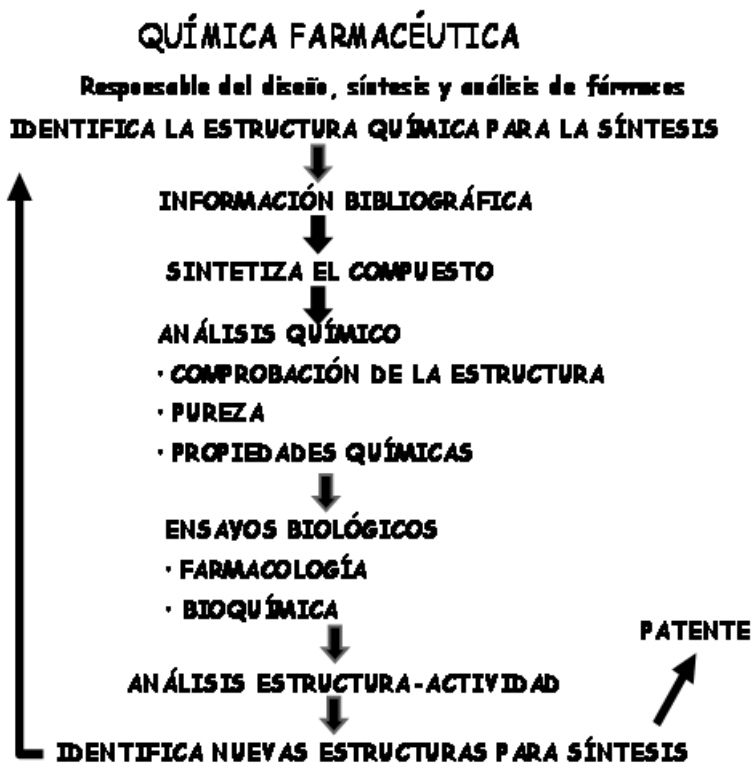
OBJETIVOS

- Conocer los cometidos de la Química Farmacéutica
- Conocer y comprender los conceptos de droga, fármaco y medicamento.
- Comprender el carácter multidisciplinar de esta disciplina.
- Introducir el concepto de patente e industria farmacéutica.
- Conocer el proceso global mediante el que se descubren nuevos fármacos y las metodologías empleadas a lo largo del tiempo.
- Conocer las principales etapas del desarrollo de un nuevo fármaco y su coste.

CONCEPTOS BÁSICOS Y FINES DE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA

De acuerdo con la comisión especializada de la IUPAC “la QF está relacionada con el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del mecanismo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Se hará hincapié en los fármacos, pero el interés del químico farmacéutico no se restringirá únicamente a los fármacos sino que incluirá a compuestos biológicamente activos en general. La QF también tratará del estudio, identificación y síntesis de los productos metabólicos de los fármacos y compuestos relacionados”.

En pocas palabras, la QF es responsable del diseño, síntesis y análisis de fármacos. El **Esquema 1.1** muestra la forma de trabajo general de la QF.



Esquema 1.1. Forma de trabajo de la Química Farmacéutica.

Tras la aplicación del **Esquema 1.1**, el nuevo fármaco ideal tiene que cumplir las siguientes condiciones:

1. Nueva entidad química patentable y capaz de ser registrada.
2. Su procedimiento sintético no debería superar cuatro etapas y además, no debería incluir ningún catalizador metálico pesado ni desechos problemáticos desde el punto de vista ambiental; pureza >99%.
3. Estable hasta 70 °C, incluso en ambiente húmedo, y estable frente a la luz.
4. Poseer propiedades de estado sólido (cristalino, no existencia de formas polimórficas y no higroscópico).
5. Solubilidad en agua.
6. Biodisponibilidad oral >90%.
7. Actividad elevada con un perfil farmacocinético que le permita ser administrado una vez al día con una dosis de 5-10 mg.

La Química Farmacéutica tiene tres objetivos fundamentales:

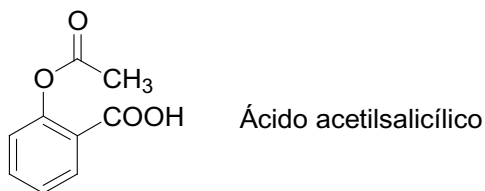
1. Modificación de estructuras que posean una acción fisiológica bien conocida, es decir, obtención de nuevos fármacos a partir de otros conocidos: Manipulación molecular.
2. Proporciona los conocimientos necesarios para el desarrollo de nuevos fármacos: Diseño de fármacos.
3. Además, Análisis de fármacos: El uso de técnicas analíticas muy sensibles es imprescindible para el control de calidad que determina la eficacia y seguridad de los medicamentos. Por otra parte, el análisis de los metabolitos es un aspecto fundamental en los estudios farmacocinéticos que determinan la biodisponibilidad y la duración de la respuesta terapéutica. Los ensayos de pureza fijan el límite de impurezas aceptables. Si los ensayos tienen que determinar específicamente la cantidad de principio activo en un medicamento, éste ha de separarse previamente de otras sustancias acompañantes aplicando técnicas de separación.

Hay una serie de definiciones que conviene conocer:

Droga: Es toda materia prima de origen animal o vegetal que contiene uno o varios principios activos que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas.

Fármaco: Sustancia biológicamente activa (capaz de interactuar con el medio biológico), químicamente pura y con acción terapéutica, es decir, capaz de curar, mitigar o prevenir una enfermedad en el hombre o en animales (ácido acetilsalicílico).

Medicamento: es el fármaco en la forma galénica adecuada, usado en medicina (Aspirina®). Se hace sinónimo de fármaco. De ahí que se utilicen indistintamente los términos Química Médica o Química Terapéutica.



La mera disposición de fármacos activos no es suficiente para la aplicación clínica de los mismos; se requieren formas medicamentosas que puedan introducirse en el organismo por la vía adecuada a cada enfermo. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, fármaco de extensa aplicación como analgésico, antipirético, fluidificante de la sangre y antirreumático, no podría utilizarse sin una previa transformación

fisicoquímica que permitiese su absorción y en su caso, que neutralizase sus propiedades ulcerógenas, contraindicadas para determinados pacientes.

Se ha demostrado que la disolución gastrointestinal del ácido acetilsalicílico es el paso más lento y por tanto, determinante de su velocidad de absorción; por consiguiente, para las formas de administración oral se requiere:

- 1) La micronización de su forma cristalina hasta un polvo ultrafino de elevada velocidad de disolución, tal como ocurre en los comprimidos conocidos con el nombre registrado de Aspirina.
- 2) Su combinación galénica con antiácidos o sustancias tampón, a fin de formar localmente acetilsalicilatos solubles (Aspirina efervescente).
- 3) El uso de comprimidos de cubierta entérica que eviten el contacto directo entre el fármaco y la mucosa gástrica, aun cuando vaya en detrimento de la absorción.
- 4) En esta disciplina estudiaremos los fármacos (sustancias puras) y no los medicamentos.

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA QF

Podemos distinguir tres grandes períodos:

- 1) Período precientífico (~ 3000 años a.C. hasta el siglo XIX):
Antiguamente los científicos eran los filósofos y eruditos, de tal modo que las diferentes ciencias eran puramente empíricas. Algunos de los productos naturales, como tales o en forma de derivados, a menudo se utilizaban con distintos fines, tales como venenos para flechas, complementos para rituales religiosos, o incluso cosméticos.

Belladona: hoy → antimuscarínico
antes → cosmético o veneno

Curare: hoy → relajante muscular
antes → veneno

- 2) Período científico (siglo XIX hasta 1960):
A partir del siglo XIX y tras la revolución francesa (a finales del siglo XVIII) las ciencias pasan de ser empíricas a ser ciencias basadas en la experimentación. Se desarrolla la Química Orgánica y como consecuencia, se empiezan a utilizar productos de síntesis. La primera ocasión en que un producto orgánico sintético se utilizó para interferir procesos vitales fue, probablemente, durante la primera mitad del s. XIX cuando se introdujeron el éter y el cloroformo como anestésicos. Debido a ello, los esfuerzos iniciales encaminados a la

búsqueda de nuevos fármacos sintéticos se concentraron principalmente en los anestésicos e hipnóticos y, posteriormente, en los analgésicos. También se desarrolla la Fisiología y empiezan a conocerse y clasificarse la mayoría de las enfermedades. Una figura fundamental de este período es el inmunólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915), quién pensó que las moléculas de los fármacos eran capaces de distinguir las células humanas de las de los parásitos. Esta suposición venía reforzada por sus experiencias previas sobre la tinción selectiva de diferentes tejidos de mamíferos con colorantes, así como por sus estudios acerca de la selectividad de los anticuerpos respecto a los correspondientes antígenos (sustancia que introducida en el organismo provoca la formación de anticuerpos). Es el padre de la Quimioterapia, que definió como el empleo de fármacos que dañan al organismo invasor sin causar daño al huésped. Probablemente su mayor contribución al avance de la QF sea sus ideas originales que propuso acerca del modo de acción de los fármacos. Así, postuló la existencia de receptores en las células de los mamíferos (un receptor es una macromolécula a la que unen, de forma selectiva, diversos ligandos o compuestos que provocan un efecto biológico específico). En los antígenos y agentes quimioterápicos distingue dos partes:

- 1) Grupos haptóforos: responsables de la unión
- 2) Grupos toxóforos: responsables de la toxicidad.

3) Período actual (desde los años 1960 hasta nuestros días):

Con el desarrollo de la Bioquímica y la Farmacología Molecular se empiezan a conocer los receptores y el mecanismo de acción de los fármacos, con lo que es lógico pensar en una relación estructura-actividad [en inglés, SAR (structure-activity relationship)]. Si se acepta que la actividad de un fármaco se debe a la interacción química de éste con un hipotético receptor celular, es lógico considerar que sus propiedades físico-químicas y por consiguiente su estructura, deban estar en relación directa con su actividad. En el año 1964 aparecen los dos procedimientos más sólidos y generales del estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad [en inglés, QSAR (quantitative structure-activity relationship)]:

- Método de Hansch-Fujita
- Método de Free-Wilson

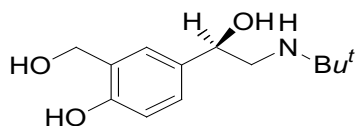
En la actualidad, mediante éstos y otros estudios teóricos se pueden diseñar racionalmente fármacos.

PATENTES

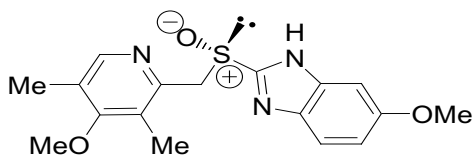
Una patente es un título que otorga el derecho de fabricar y comercializar el objeto de la patente durante el periodo de vigencia (que normalmente son 20 años). Lo que se patenta ha de ser novedoso, lo que implica que no se haya divulgado

y debe tener actividad inventiva, es decir, no debe ser evidente para un técnico en la materia.

Uno de los temas candentes dentro del campo de las patentes es el “cambio quiral” (“chiral switch” en inglés). Durante el período 1983-87, el 30% de los fármacos aprobados eran enantiómeros puros, el 29% eran racémicos y el 41% eran aquirales. Hoy en día, la mayoría de los fármacos que alcanzan el mercado son aquirales o enantiómeros puros. El problema de los racémicos es que, normalmente, cada uno de los enantiómeros presenta un nivel diferente de actividad. Además, los enantiómeros pueden diferir en la forma en que son metabolizados y en sus efectos secundarios. Por lo tanto, es mejor comercializar un enantiómero puro en lugar del racémico. El asunto del cambio quiral se relaciona en su mayoría a fármacos racémicos que han estado en el mercado durante varios años y a los que se les vence los veinte años de patente. Mediante el cambio quiral hacia un enantiómero puro las compañías farmacéuticas pueden argumentar que se trata de una nueva invención y por lo tanto, formalizan una nueva patente. Sin embargo, tienen que probar que el enantiómero puro representa una mejora con respecto al racémico original y que tal hecho no era previsible cuando el racémico se patentó originalmente. Ejemplos de fármacos sobre los que se han llevado a cabo el cambio quiral son el salbutamol y el omeprazol.



(*R*)-Salbutamol



Esomeprazol
[enantiómero (*S*) del omeprazol]

CARÁCTER MULTIDISCIPLINAR DE ESTA DISCIPLINA

Para el desarrollo de la QF, no basta un sólido conocimiento químico, en especial Químico Orgánico, sino que se requiere una fuerte base biológica, concretado en un fundamento racional de la Bioquímica.

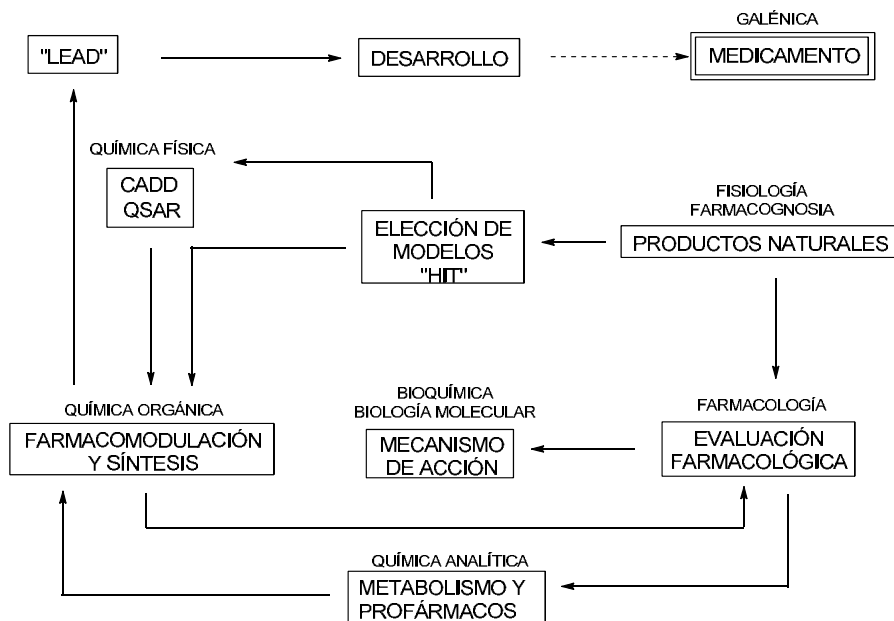


Fig. 1.1. Interrelación de las diversas disciplinas que inciden sobre la QF.

A los compuestos que superan un cierto valor umbral al unirse al objetivo biológico o que modulan alguna señal funcional tras él, se les llama “hits” (objetivos). Por otra parte, un “lead” (líder) es un compuesto o una serie de compuestos con una probada actividad y selectividad y que cumple los criterios de desarrollo de fármacos tales como originalidad, patentabilidad y accesibilidad (mediante extracción o síntesis). La QF se apoya en (a) la Farmacognosia, que estudia las drogas como fuente de los principios activos; tales principios activos constituyen en si mismos auténticos fármacos y sirven de modelos para la obtención de otros fármacos nuevos por manipulación molecular; (b) la Farmacología y la Farmacodinamia, que estudian la acción de los fármacos y el mecanismo de los mismos. Comprobada la acción farmacológica de un fármaco, debe dársele la forma farmacéutica que permita su administración al enfermo. La adecuada formulación de los medicamentos exige estudios biofarmacéuticos (entendiendo por tales los de los factores que influyen en la biodisponibilidad de los fármacos) y farmacocinéticos, que nos refieran a la cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y su respuesta terapéutica o tóxica en los animales y en el hombre. Son, pues, la biofarmacia y la farmacocinética, las que al introducirnos en la formulación galénica, completarán el ciclo del medicamento.

ORIGEN DE LOS FÁRMACOS

— Fármacos de origen natural:

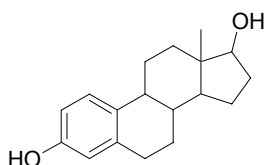
1) Vegetal (25%): son numerosos los fármacos extraíbles de las fanerógamas y entre ellos destacaremos los alcaloides como la quinina, reserpina y morfina.

2) Animal (18%): por ejemplo, la insulina, sustancia hipoglucemiante obtenida del páncreas fresco de buey, hormonas sexuales y corticosteroides.

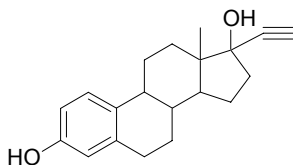
3) Mineral (7%): es el caso de las sales de aluminio para paliar la acidez del estómago, o el talco (silicatos) para aliviar el prurito y como base de pomadas.

— Fármacos de origen semisintético: se obtienen por síntesis parcial a partir de una estructura de origen natural, por ejemplo, penicilinas semisintéticas, etc.

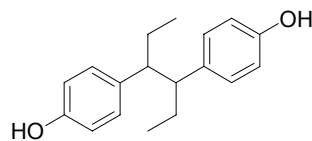
— Fármacos de origen sintético: el estradiol es un estrógeno natural, el etinilestradiol es un derivado semisintético, mientras que el dietilestilbestrol es un producto sintético.



Estradiol (nat.)



Etinilestradiol (semis.)



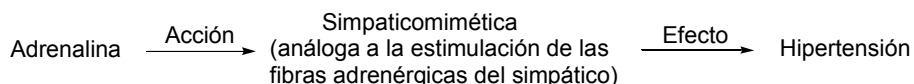
Dietilestilbestrol (sint.)

Estos dos últimos grupos constituyen $\approx 50\%$ y son los que habitualmente se estudian en QF.

OTRAS DEFINICIONES

Se denomina acción de un fármaco a la modificación que produce en las funciones del organismo, en el sentido de aumentarlas o disminuirlas. Los fármacos nunca crean funciones nuevas ni alteran las características del sistema sobre el que actúan: solamente las modifican.

El efecto o respuesta de un fármaco es la manifestación de la acción farmacológica, que puede apreciarse mediante los sentidos del observador o mediante aparatos sencillos.



CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. Por efecto farmacológico: Se agrupan dependiendo del efecto biológico que producen, p.e., analgésicos. Sin embargo, hay muchos objetivos biológicos y mecanismos por los cuales los analgésicos pueden tener un efecto analgésico. Por lo tanto, no es posible identificar una característica común que se comparte por todos los analgésicos. Por ejemplo, la aspirina y la morfina actúan sobre diferentes objetivos y no tienen ninguna relación estructural.
2. Por estructura química: Muchos fármacos tienen un esqueleto común y se agrupan en función de este criterio, p.e., penicilinas, barbituratos, opiáceos, catecolaminas; por ejemplo, las penicilinas contienen el anillo de β -lactama y matan a las bacterias mediante el mismo mecanismo. Sin embargo, no es infalible. Las sulfonamidas tienen una estructura común y son fundamentalmente agentes antibacterianos. Sin embargo, algunas sulfonamidas se utilizan para el tratamiento de la diabetes.
3. Por el proceso bioquímico: Generalmente un mensajero químico o neurotransmisor, p.e., antihistamínicos, colinérgicos. Es más específica que la primera, ya que identifica al sistema sobre el que los fármacos actúan.
4. Por el objetivo molecular: Hay compuestos que se agrupan de acuerdo con el enzima o receptor con los que interaccionan; p.e., las anticolinesterasas son un grupo de fármacos que actúan por inhibición del enzima acetilcolinesterasa. Esta es la clasificación más útil con respecto a la QF, ya que permite una comparación racional de las estructuras relacionadas.

PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE UN FÁRMACO

La investigación y el desarrollo exitoso de un fármaco llevan consigo unos costos gigantescos que pueden oscilar alrededor de los 500 millones de dólares (**Fig. 1.2**). Estos costos astronómicos se deben a que entre cincuenta mil y cinco millones de moléculas candidatas sólo unos miles se convierten en compuestos objetivos y una docena en líderes, es decir, que son prometedoras; y de esos miles solo una, llegará sin problemas hasta la última fase del desarrollo. Sin embargo, si uno solo de estos medicamentos cumple a satisfacción con todas las evaluaciones básicas y clínicas, y es patentado, la inversión multimillonaria inicial estará prácticamente saldada.

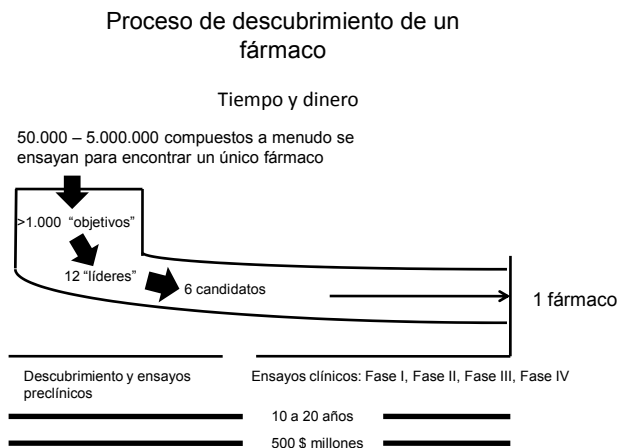


Fig. 1.2. Proceso de “cuello de botella” que esquematiza la dificultad del proceso de descubrimiento de un fármaco.

Con el creciente avance de las técnicas de proteómica, genómica y la farmacología molecular se espera incrementar en 10 veces el número de blancos biológicos para el tratamiento de enfermedades. Inclusive se trabaja arduamente en el desarrollo de otro tipo de nuevos fármacos que incluyen la terapia génica y la nanotecnología. El objetivo de la QF es hacer más rentable el proceso de desarrollo de un fármaco, acortando el tiempo que transcurre entre su descubrimiento, sus ensayos preclínicos y su registro. Es por ello que el diseño racional de fármacos adquiere su máxima dimensión en los momentos actuales.

FASES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Fase I: No sirve para probar la eficacia del fármaco. Los estudios de fase I intentan determinar el potencial efecto tóxico del fármaco en humanos, administrando pequeñas dosis a un número reducido de voluntarios sanos. Además se miden parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Fase II: En los estudios de fase II, el fármaco se administra a un pequeño número (mayor que en la fase I) de personas que padecen una enfermedad concreta y para así demostrar claramente el potencial beneficio terapéutico del fármaco. Se trata de una primera medida de la eficacia, pero sobre todo para determinar las mejores dosis y modos de distribución (oral, intravenosa, intramuscular...) y para confirmar los resultados de las pruebas de la fase I.

Fase III: En los estudios de fase III participan un número mayor de pacientes con un rango de dosis establecida y en su forma de administración final con el fin de redefinir los conocimientos obtenidos en los estudios de fase II. Tiene como

objetivo confirmar a gran escala la eficacia y seguridad del fármaco. Una vez finalizados los estudios de fase III, la compañía farmacéutica puede solicitar la aprobación del fármaco para su comercialización. Este proceso de investigación puede durar de 7 a 15 años y es el más caro de todo el proceso investigador.

Fase IV: Población aún mayor o un subgrupo específico, evaluación de los efectos a largo plazo del medicamento, o incluso su prueba en otras indicaciones.