

Introducción

Cuando estás en la farmacia comprando un medicamento, ¿te has preguntado alguna vez el tiempo que ha sido necesario para que esa medicina llegue hasta allí?, ¿cuánto ha costado su desarrollo y producción?, ¿por qué y cómo se decide el formato en que tenemos que tomarlo?, ¿cómo sabe adónde debe dirigirse en nuestro cuerpo? Por otro lado, ¿de qué modo se determina que es un tratamiento eficaz y no va a resultar tóxico? O ¿por qué para tratar un dolor de cabeza o la fiebre tenemos aspirina, paracetamol o ibuprofeno, por ejemplo, y sin embargo todavía no hay un tratamiento efectivo para otras afecciones como el párkinson?

Son múltiples las cuestiones que pueden surgirnos en relación con algo tan cotidiano como acudir a una farmacia en busca de un remedio para nuestras dolencias. Y las respuestas no siempre son sencillas, ya que el proceso que transcurre desde que comienza el trabajo en el laboratorio hasta que disponemos del medicamento es largo, complicado y costoso, con las implicaciones éticas asociadas a la investigación biosanitaria. Se trata de diferentes perspectivas para abordar un problema común: la investigación farmacéutica para la producción de nuevos medicamentos.

1. Estrategias actuales en la investigación farmacéutica. Porcentaje de éxito/fracaso de las estrategias tradicionales

Las cifras son escalofriantes. Los costes necesarios para poner un nuevo medicamento en el mercado rondan los 2.600 millones de dólares (Dimasi, 2016) y el tiempo de trabajo invertido está entre los 10 y 15 años. Para que un medicamento llegue a la farmacia, se quedan en el camino decenas de miles de compuestos, en una carrera de obstáculos con una tasa de éxito en torno al 12%. Hay situaciones incluso peores cuando se trata de producir nuevos medicamentos para enfermedades complejas y todavía poco comprendidas: entre 2002 y 2012, por ejemplo, la tasa de fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer fue del 99,6%¹.

Además, no hay que olvidar a los animales que se utilizan en los ensayos preclínicos para saber si un fármaco es eficaz y evaluar su toxicidad antes de pasar a estudiarlos en seres humanos, etapa que es imprescindible para lograr que un medicamento llegue a la farmacia. De acuerdo al “Informe sobre usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia”, publicado por el Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente en 2017, solo en España se emplearon con estos fines 802.976 animales. Números importantes, aun priorizándose en estas investigaciones el principio de las 3R: reemplazo (uso de métodos que eviten o ayuden a reemplazar el uso de animales); reducción (métodos que ayuden a reducir el número de animales que se usan en experimentos); refinamiento (métodos que ayuden a minimizar cualquier dolor o angustia y mejoren el bienestar animal).

1. Véase www.pharmaceutical-technology.com/features/featurecounting-the-cost-of-failure-in-drug-development-5813046/

CUADRO 1

Etapas del desarrollo de un medicamento.

Las etapas del modelo clásico de descubrimiento y desarrollo de fármacos (figura 1), que se explicarán en más detalle en el capítulo 2, son:

Primera etapa, investigación básica. Identificación y validación de la diana terapéutica que no funciona bien y por tanto provoca la enfermedad. Identificación y/o diseño de los compuestos bioactivos que tienen como objetivo esa diana. Síntesis y validación *in vitro* e *in vivo*. Producción del compuesto líder (*lead compound*).

Segunda etapa, ensayos preclínicos. Estudio del efecto que el fármaco tiene en el organismo (farmacodinámica) así como los efectos que el organismo provoca en el fármaco (farmacocinética). Ensayos con animales de experimentación. Solicitud de autorización a las agencias reguladoras (EMA, FDA) para pasar a la siguiente fase (IND, Investigational New Drug).

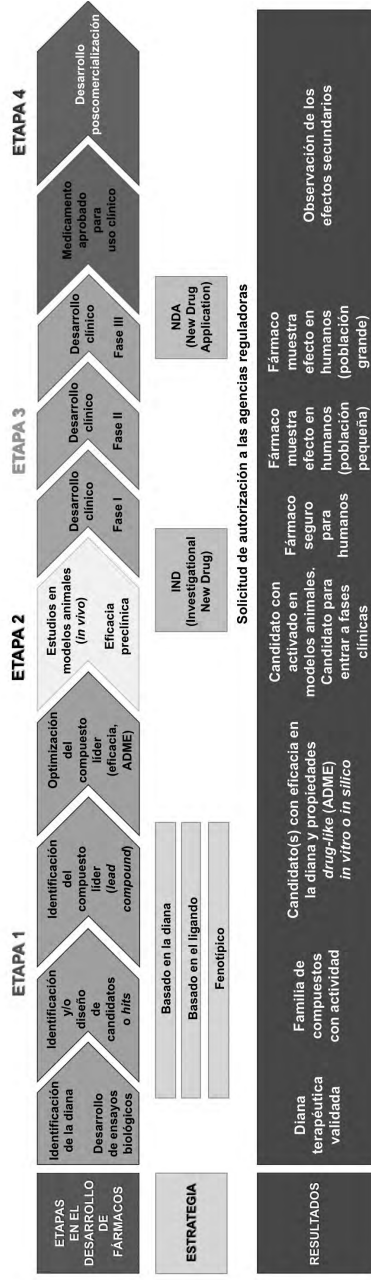
Tercera etapa, ensayos clínicos. Estudios en seres humanos divididos en tres fases, todas ellas diseñadas con grupos de control y placebo. Fase I, evaluación de la seguridad del fármaco en personas sanas. Fase II, evaluación de la seguridad y comienzo de los estudios de dosis y eficacia en una muestra pequeña de pacientes. Fase III, ampliación de la muestra de pacientes. Autorización de comercialización (NDA, New Drug Application).

Cuarta etapa, posvigilancia. Después de la comercialización del fármaco, para estudiar la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria.

En las últimas décadas, la industria farmacéutica se ha centrado mayoritariamente en la estrategia tradicional de la búsqueda de nuevas moléculas con potencial terapéutico dirigidas a una *diana farmacológica*, toda macromolécula (receptor, proteína, enzima) involucrada de alguna manera en la enfermedad que se va a estudiar y susceptible de ser modificada por fármacos. El desarrollo de las respectivas disciplinas, llamadas *ómicas*, y el proyecto de secuenciación del genoma humano han permitido la obtención masiva de información biológica y su análisis, dándonos la oportunidad de identificar y validar un gran número de nuevas dianas. Dentro de esta

FIGURA 1

Modelo clásico y resultados utilizados en la identificación, diseño y desarrollo de fármacos en la empresa farmacéutica.



estrategia, se han seguido aproximaciones clásicas reduccionistas, buscando entidades químicas selectivas para una única diana, al modo de las “balas mágicas” definidas por el inmunólogo y Nobel de Medicina Paul Ehrlich, un producto específico capaz de eliminar por completo un determinado organismo patógeno sin producir efectos secundarios relevantes. Sin embargo, este proceso conlleva, como ya hemos mencionado, un alto porcentaje de fracaso y, en consecuencia, elevadas pérdidas económicas. Adicionalmente, aunque la inversión en los procesos de I+D farmacéuticos se multiplicó por dos en la primera década de este siglo, el número de fármacos aprobados por la agencia reguladora americana Food and Drug Administration (FDA) se mantuvo constante (Cohen, 2005). ¿Falta innovación en este sector? ¿Deberían modificarse las estrategias?

Muchos fármacos ejercen su acción modulando múltiples proteínas, y no actúan sobre una única diana. Los avances en biología de sistemas revelan que los medicamentos extremadamente selectivos pueden tener una eficacia clínica más baja que aquellos que se dirigen a múltiples dianas. Esto tendría importantes implicaciones en la ampliación del marco de dianas farmacológicas susceptibles de ser seleccionadas, haciendo necesario además el desarrollo de nuevos métodos para validar sus combinaciones, así como para optimizar las relaciones estructura-actividad, de modo que se mantengan sus propiedades farmacológicas. Entraríamos en un nuevo paradigma en el descubrimiento de fármacos que podríamos denominar *network pharmacology* (Hopking, 2008). Una propuesta que nos llevaría desde el modelo clásico de “una-diana, un-fármaco” al modelo multidiana: una red de dianas farmacológicas a las que podríamos dirigir una terapia de múltiples componentes.

2. Otras rutas para la producción de medicamentos: reposicionamiento y reformulación

Son variadas las estrategias que abogan por ir más allá de los métodos tradicionales. Entre ellas, el reposicionamiento de

fármacos, o la reformulación de los mismos, permitirían acelerar los plazos y abaratar los costes de la producción de medicamentos, ampliando el espectro de la investigación farmacológica.

2.1 Reposicionamiento de fármacos

Fue *sir* James W. Black, Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1988, el primero en proponer la búsqueda de nuevas aplicaciones para fármacos ya aprobados y en uso clínico, fueran viejos o nuevos, lo que supuso el nacimiento de una nueva estrategia para la investigación farmacológica.

El reposicionamiento de fármacos busca la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas. El historial de uso clínico de un determinado fármaco en humanos, los conocimientos de sus dosis terapéuticas, sus perfiles de seguridad, etc., pueden ser aprovechados para acelerar los estudios de su potencial farmacológico en otras aplicaciones. Adicionalmente, se puede buscar una nueva indicación para compuestos que no hayan llegado a la fase clínica o hayan fallado en los ensayos clínicos en humanos por falta de eficacia para la indicación a la que iban originalmente dirigidos. Se trataría de una suerte de reciclaje de aquellos compuestos que se quedaron en alguna etapa del difícil camino hacia la obtención de un medicamento.

La estrategia de reposicionamiento ofrece varias ventajas frente al desarrollo de un medicamento nuevo para una indicación determinada. Para empezar, el riesgo de fallo es *a priori* más bajo, ya que el fármaco reposicionado ha demostrado ser lo suficientemente seguro en ensayos preclínicos, superando las primeras etapas de los ensayos clínicos en humanos para una determinada patología. Quedaría por comprobar su eficacia en la nueva patología, aspecto que suele ser crucial para el éxito tanto de fármacos reposicionados como de nueva síntesis. Además, los tiempos de desarrollo también se reducen, puesto que la mayor parte de los ensayos, estudios de seguridad e incluso desarrollo de formulaciones ya están

completados. En tercer lugar, se requiere menos inversión (aunque esto variará enormemente dependiendo de la etapa del desarrollo en que se encuentre el candidato). En conjunto, estas ventajas resultarán en un menor riesgo y en un retorno de la inversión más rápidos. De hecho, se estima que el coste de introducir en el mercado un medicamento reposicionado es de 300 millones de dólares, frente a los 2.000 o 3.000 de uno nuevo (Pushpakom *et al.*, 2019).

El reposicionamiento de fármacos ha ocurrido en muchas ocasiones por serendipia (es el caso de la famosa viagra), pero actualmente se están desarrollando aproximaciones sistemáticas, tanto experimentales como computacionales, para lograrlo. De entre las experimentales destacan el cribado fenotípico y los ensayos de unión para la identificación de interacciones relevantes con las dianas farmacológicas. Las aproximaciones computacionales cubren el *docking* molecular (el estudio teórico de la unión o anclaje entre una diana y un ligando, con el objetivo de evaluar la eficacia de dicho ligando), la asociación genética, los análisis clínicos retrospectivos, los análisis en red usando datos genéticos, proteómicos o de enfermedad, los cribados a gran escala (de datos genómicos) y la comparación de características entre fármacos o fenotipo de la enfermedad.

2.2 Reformulación de fármacos

La formulación farmacéutica es el proceso mediante el cual se combinan diferentes sustancias químicas —el principio activo (el fármaco) y los excipientes— para producir un medicamento final. Los estudios de formulación implican el desarrollo de una preparación del fármaco que sea estable y aceptable para el paciente. Dependiendo de la forma de administración, cambiará su formulación. Así, para administrarlo por vía tópica utilizaremos una crema y si lo vamos a hacer por vía oral, podemos tener, por ejemplo, un jarabe, una cápsula o una tableta. En todos estos casos, además del principio activo, el medicamento contiene una variedad de

otras sustancias potencialmente inertes y se deben realizar estudios para asegurar que el medicamento encapsulado sea compatible con estas otras sustancias y no cause daño, ya sea directo o indirecto. La preformulación implica la caracterización de las propiedades físicas, químicas e incluso mecánicas de un fármaco para elegir qué otros ingredientes (excipientes) deben usarse en la preparación. Deben considerarse factores tales como el tamaño de las partículas, su polimorfismo, el pH y la solubilidad, ya que todos pueden influir en la biodisponibilidad del fármaco y, por tanto, en su actividad. Además, la combinación entre fármaco y excipientes debe garantizar que se mantenga la dosis terapéutica indicada.

Aunque los estudios de formulación comienzan en la etapa de ensayos preclínicos, no suelen estar completos para el comienzo de los ensayos clínicos, que se inician con preparaciones simples desarrolladas para la fase I, que consisten en cápsulas rellenas a mano con una pequeña cantidad del medicamento y un diluyente, y que no requieren de estabilidad a largo plazo, dado que se utilizarán en cuestión de días. Para la fase III de los ensayos clínicos ya debe estar definida la formulación del medicamento en una preparación cercana a la que se utilizará en el mercado. Aquí ya sí, las condiciones deben haber sido desarrolladas para garantizar que el medicamento sea estable tanto en la preparación como en la administración.

La reformulación de fármacos es la búsqueda de nuevas presentaciones —formulaciones— para un mismo medicamento. Las reformulaciones pueden ser de diferentes tipos:

1. Formulaciones de liberación modificada, en las que se usan tecnologías de formulación sofisticadas o cambios en los excipientes para modificar la tasa de liberación de la sustancia activa.
2. Cambios en la forma farmacéutica o en la vía de administración.
3. Cambios en los excipientes sin alterar los parámetros farmacocinéticos, la vía de administración o la forma farmacéutica.

4. Cambios en la estructura del principio activo, desde un cambio quiral “simple” hasta un cambio químico más significativo a través de profármacos o estrategias de metabolitos activos.

3. Ejemplos de reposicionamiento y reformulación: enfermedades raras, enfermedades emergentes, resistencia a los antibióticos

Reposicionamiento y reformulación son dos de las principales estrategias utilizadas en el desarrollo de fármacos como alternativa al diseño *de novo* de un medicamento. Aunque su utilidad se extiende en diferentes ámbitos, nos centraremos en tres ejemplos que se enmarcan dentro de los retos futuros de la investigación biosanitaria.

3.1 Reposicionamiento en enfermedades raras

Las estrategias de reposicionamiento son la gran esperanza actual para muchas enfermedades raras, con una prevalencia inferior a 5/10.000 habitantes y que están causadas en su mayoría por defectos genéticos, constituyéndose en patologías crónicas, que afectan seriamente a la salud de los pacientes. Hay actualmente cerca de 7.000 patologías diferentes que, aunque individualmente afectan a un reducido número de pacientes, en su conjunto agrupan a un 7% aproximadamente de la población mundial. En España se calcula que existen 3 millones de personas con enfermedades raras, unos 30-40 millones en Europa, llegando a un total de 600 millones en el mundo. Otra característica que las distingue es su carácter multisistémico, puesto que abarcan un amplio espectro de patologías que se manifiestan desde el nacimiento y se mantienen durante toda la vida de los pacientes. Por todo lo anterior, la búsqueda de tratamiento terapéutico para estas enfermedades se enfrenta a varios problemas que se resumen en un gran desconocimiento acerca de la biología de estas

disfunciones, la necesidad de una gran inversión económica y enormes dificultades en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos, con un número reducido de pacientes y caracterizados por una gran heterogeneidad. El reposicionamiento de fármacos constituye una de las principales líneas de investigación —puestas en marcha en numerosas ocasiones gracias a la financiación de las propias asociaciones de pacientes— en el área de las enfermedades raras, habiendo ya casos de éxito que se describirán en más detalle en el libro.

3.2 Reposicionamiento en enfermedades emergentes

Otra área en la que estas estrategias de reposicionamiento juegan un papel fundamental a la hora del desarrollo de fármacos es la de las enfermedades infecciosas emergentes. El ejemplo más cercano lo tenemos en la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, identificado en diciembre de 2019 y causante de la COVID-19. No es el primer virus de origen animal, ni será el último, que traspasa la barrera interespecies y provoca enfermedades en humanos, pero es el que actualmente moviliza la mayoría de los recursos humanos y materiales para lograr un tratamiento eficaz. Gran número de medicamentos ya existentes a disposición de los facultativos han servido para el inicio de decenas de ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos frente a la infección por SARS-CoV-2. Un ejemplo significativo que ilustra la extraordinaria dedicación de los agentes implicados en la investigación de esta patología es que solo en España, y de acuerdo al Registro Español de Estudios Clínicos a fecha de abril de 2021, se han iniciado más de 160 ensayos clínicos con este objetivo, de los que unos 120 son de reposicionamiento. En el resto del mundo, más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity², coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que constituye el mayor esfuerzo de

2. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

reposicionamiento de la historia de la medicina. Este ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados utilizando fármacos previamente aprobados contra otras enfermedades infecciosas, como el remdesivir contra el ébola. El tiempo apremia y para atajar esta pandemia del siglo XXI necesitamos no solo una vacuna que prevenga de las infecciones, sino medicamentos para tratar la enfermedad producida por el virus, objetivo para el que el reposicionamiento promete ser una de las vías que permita alcanzarlo antes.

3.3 Reformulación de antibióticos

La OMS calcula que en los próximos 30 años 300 millones de personas morirán prematuramente debido a la resistencia a antibióticos. Un grave problema que constituye una de las mayores amenazas para la salud mundial. La utilización masiva y, a menudo, descontrolada de estos agentes terapéuticos, ha tenido graves consecuencias que ponen en peligro su actividad y utilidad farmacológica, menos de un siglo después de que se descubriera su potencial y empezaran a producirse y desarrollarse a gran escala en la década de los cuarenta del siglo XX, contribuyendo a incrementar la esperanza de vida de la población. Hace relativamente poco se ha descubierto su papel como “señalizadores”, moléculas utilizadas por los microorganismos como vía de comunicación. Desde muy temprano, la evolución de las primeras moléculas con propiedades antibióticas hacia formulaciones más aptas para su producción a gran escala, y su optimización farmacocinética y farmacodinámica, ha ampliado considerablemente el espectro de actuación de las familias de antibióticos que hoy se utilizan. Sin embargo, los propios microorganismos son capaces de generar mecanismos de resistencia degradando o impidiendo el paso a los antibióticos y son capaces de resistir su actividad microbicida y, dadas las características de estos organismos, esa resistencia resulta ser muy fácil de transmitir. La reformulación de los antibióticos

mediante modificaciones químicas permite solventar en cierta medida el problema de la resistencia, al igual que la reutilización de antibióticos en desuso. Los agentes infecciosos se reproducen muy rápidamente y parecen olvidar los entornos menos favorables por lo que pierden la resistencia si desaparece el contacto con un antibiótico en particular y, por ello, los antibióticos primitivos vuelven a tener efecto, al menos durante un tiempo. Un ejemplo más de nuevos usos para viejos medicamentos que resulta de interés en este libro.

Estos ejemplos son solo tres de los retos futuros de la investigación farmacológica. Las estrategias de reposicionamiento y reformulación son, de entre las herramientas que tenemos para superarlos, las que tienen más impacto y utilidad en estas circunstancias. En este libro, revisaremos en detalle estas dos estrategias, el contexto en el que surgen, sus objetivos y las etapas y aproximaciones a seguir para conseguirlos. Además, analizaremos alguno de sus casos de éxito, así como los inconvenientes a superar. Un recorrido que nos permitirá comprender el camino vital de un medicamento y las aproximaciones que podemos seguir para exprimir al máximo todas sus posibilidades.