

DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Natalio Vita

Doctor en Bioquímica, ex docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) y de la Facultad de Medicina (UBA).

Ex agregado científico de la Dirección Científica de Sanofi.

Miembro del Consejo Científico de *Gerontopole* (Universidad de Toulouse) y de la Asociación Francesa de Geriátrica y Gerontología.

Editor Asociado de *The Journal of Nutrition, Health and Aging* y de *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*.

RESUMEN

En octubre de 2022 la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica me invitó a una conferencia donde pude resumir mi trayectoria profesional desde sus inicios en el IQUIFIB (CONICET- Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA) bajo la dirección de mis mentores Drs. E. Poskus y A.C. Paladini hasta mis experiencias en varios puestos en Sanofi en Francia. Es importante subrayar, al igual que hice durante la conferencia, que la formación que recibí en la Universidad de Buenos Aires, tanto de pregrado como de posgrado y doctorado, permitió que mi carrera profesional en Sanofi fuera fructífera y exitosa. Durante casi 30 años he participado en diversas posiciones en el descubrimiento y desarrollo de diversas moléculas para uso médico, siendo la innovación la clave para lograr resultados originales. Este artículo describe sucintamente las diferentes etapas del descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos

SUMMARY

DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF NEW MEDICATIONS

In October 2022 the National Academy of Pharmacy and Biochemistry invited me to a conference where I summarized my professional career since its inception at the IQUIFIB (CONICET- Faculty of Pharmacy and Biochemistry, UBA) under the direction of my mentors Drs. E. Poskus and A.C. Paladini to my experiences in various positions at Sanofi in France. It is important to underline, as I did during the conference, that the training I received at the University of Buenos Aires, both undergraduate and postgraduate and doctorate, allowed my professional career at Sanofi to be fruitful and successful. For almost 30 years I have participated in various positions in the discovery and development of various molecules for medical use, innovation being the key to achieving original results. This article succinctly describes the different stages of new drug discovery and development.

INTRODUCCIÓN

La admisión de nuevos fármacos en el mercado es un proceso complejo y lento que puede costar a las compañías farmacéuticas un promedio de 2,6 mil millones de dólares y diez años de investigación y desarrollo. Hay múltiples etapas definidas para este proceso, cada una con sus propios desafíos, plazos y costos asociados.

Este trabajo discutirá todo el proceso, desde el descubrimiento del objetivo biológico (*target*) hasta los ensayos clínicos y el monitoreo posterior a la aprobación para el desarrollo de un nuevo medicamento.

La gravedad y la naturaleza de las enfermedades evolucionan rápidamente y, por lo tanto, es menester que tengan que generarse nuevas respuestas a igual ritmo.

Para esto, unos de los factores esenciales para que un nuevo medicamento pueda ser descubierto e introducido en el mercado es, sin lugar a duda, la innovación. Esta está determinada en gran medida por la interacción de las ciencias farmacéuticas con otras ciencias como la bioquímica, la biología, la fisiología, la ingeniería electrónica, la inteligencia artificial, siendo esta interdisciplinariedad un terreno fértil para los enfoques innovadores.

Palabras clave: descubrimiento de fármacos, desarrollo, nuevos medicamentos

Key words: drug discovery, development, new medicines

El descubrimiento de fármacos es un proceso largo y complejo que se puede dividir globalmente en cuatro etapas principales: 1. Selección y validación de *targets*; 2. Cribado de compuestos y optimización química; 3. Estudios preclínicos y 4. Ensayos clínicos.

En primer lugar, es necesario identificar el objetivo relacionado con una enfermedad específica. Esto requiere la evaluación de *targets* celulares y genéticos, análisis genómicos, proteómicos y predicciones bioinformáticas. El siguiente paso es la identificación de compuestos que interactúen con el *target* de interés (*hits*), estos compuestos, se identificaran a partir de bibliotecas moleculares mediante el uso de métodos como la química combinatoria, el cribado de alto rendimiento y el cribado virtual.

Los estudios de estructura-actividad e *in silico* en combinación con las pruebas funcionales celulares se utilizan en un ciclo iterativo para mejorar las propiedades funcionales de los nuevos candidatos. Posteriormente, los estudios *in vivo*, como la investigación farmacocinética, farmacodinamia y las pruebas de toxicidad se realizan en modelos animales.

Finalmente, el candidato a fármaco, que ha superado con éxito todas las pruebas preclínicas, se administrará a pacientes en ensayos clínicos. Este paso está marcado a su vez, por tres fases que el candidato a medicamento necesita pasar secuencial y obligatoriamente, a saber: Fase I, pruebas de seguridad y tolerancia, con un pequeño número de sujetos humanos; Fase II, pruebas de eficacia y validación del concepto de utilidad del fármaco con un pequeño número de pacientes afectados por la enfermedad en estudio y Fase III, estudios de eficacia con un mayor número de pacientes.

Una vez determinada la seguridad y la eficacia del candidato a fármaco en las diferentes fases clínicas, el compuesto es revisado por agencias como la FDA (*Food and Drug Administration*) o la EMA (*European Medicines Agency*) para su aprobación y comercialización.

Estas moléculas químicas relativamente pequeñas, han proporcionado avances importantes para el tratamiento de enfermedades durante más de un siglo. En gran parte, su éxito como drogas se ha debido a sus propiedades, incluida su capacidad para atravesar barreras biológicas y de modular una serie de diferentes *targets* biológicos. La biodisponibilidad oral y su facilidad de acceso a través de la síntesis química son características claves de la mayoría de estos fármacos. Esto permite una rápida variación de la estructura química y una mejora sistemática de sus propiedades. Finalmente, las moléculas pequeñas generalmente muestran una alta estabilidad, son compatibles con la mayoría de las formulaciones de medicamentos y las vías de administración.

En los últimos años, el desarrollo de macromoléculas (proteínas, anticuerpos monoclonales, mRNAs) como medicamentos dio un nuevo ímpetu a la investigación de nuevas drogas. Prueba de ello, es el desarrollo en tiempo récord de las diferentes vacunas y medicamentos para la prevención y el tratamiento del COVID 19, donde una vez más la innovación fue el elemento clave para llegar a esos resultados en tan poco tiempo. La ventaja de estas moléculas es su alta especificidad y, por ende, pocos efectos secundarios.

Esta industria biofarmacéutica ha experimentado cambios notables en las últimas décadas, por ejemplo, en 2020, fueron aceptadas por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, 55 NME (*New Medical Entities*). Un tercio de estos medicamentos (18/55) fueron productos biológicos (derivados utilizando tecnologías de DNA recombinante). A modo de comparación en el año 2000, este tipo de medicamentos solo representaban el 10 % de los productos aprobados por la FDA.

ETAPAS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

1.- Identificación y validación de los objetivos biológicos o *targets*

Como se mencionara anteriormente, hay varias fases que se llevan a cabo durante el descubrimiento de nuevos fármacos (Figura 1).

Comienza con la identificación del posible objetivo biológico y la elucidación de su papel en la enfermedad.

Durante esta primera fase, conocida como "*target discovery*", se realiza investigación *in vitro* para identificar macromoléculas implicadas en enfermedades específicas.

Un *target* es una entidad bioquímica (una proteína, RNA o gen) a la que un fármaco puede unirse y provocar un cambio fisiológico. Debe poseer un sitio activo o un sitio de unión al que se pueda unir un agente terapéutico (molécula pequeña o biofarmacéutica) y que esta interacción module su actividad (antagonismo, agonismo, expresión o represión).

En otras palabras, para diseñar un «buen» medicamento hay que tener una comprensión clara del espectro clínico de una enfermedad y el papel exacto que desempeña el *target* en esa enfermedad son factores clave.

Estos *targets*, se pueden descubrir de varias maneras: revisando la literatura científica publicada, buscando en las bases de datos disponibles, por estudios de genómica o proteómica.

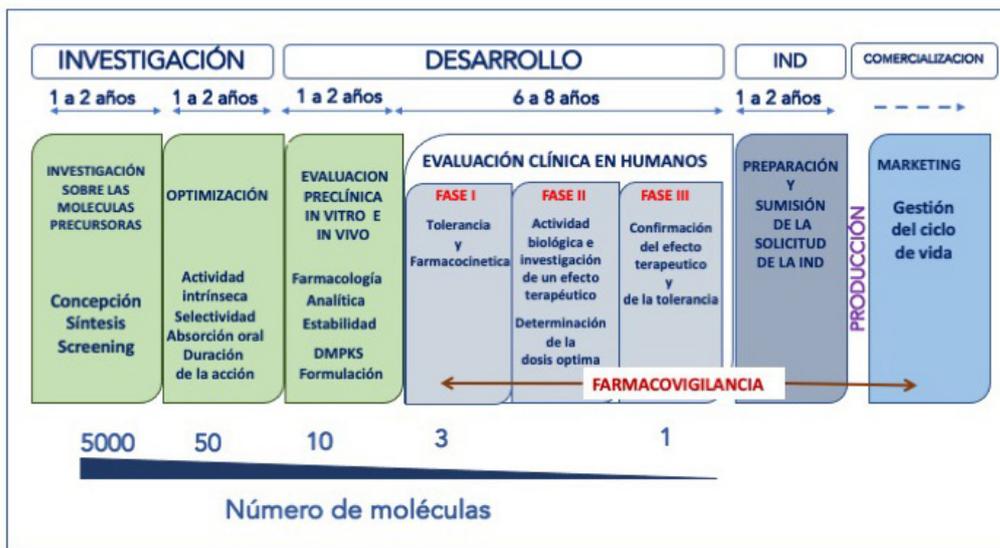


Figura 1: Etapas principales en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos

Después de seleccionar un *target* potencial, los investigadores deben demostrar que está involucrado en la progresión de una enfermedad determinada y que su actividad puede ser regulada.

Una vez que se identifica este objetivo, se verifica su idoneidad, es decir, conocer la localización celular o tisular y la presencia de isoformas, que puedan provocar eventuales efectos secundarios. La realización de experimentos de validación de *targets* precisos es esencial para el éxito del desarrollo de fármacos en las siguientes etapas.

2.- Identificación y validación de hits

En paralelo a la validación del *target*, se prepararán y optimizarán ensayos *in vitro* simples y automatizables, utilizando, por ejemplo, membranas o células recombinantes conteniendo el *target* en grandes cantidades, esto permitirá comenzar una campaña de cribado diseñada para identificar *hits*.

Un *hit* se puede definir como un compuesto que interactúa con el *target* de interés. Hay varias estrategias que se pueden utilizar para su identificación, incluyendo el *screening* o cribado de alto rendimiento, la detección fenotípica, la detección virtual, la detección basada en fragmentos y el diseño basado en estructuras (Figura 2).



Figura 2: Cribado de bibliotecas químicas

3.- Hit-to-Lead y optimización de leads

El objetivo principal en esta etapa es modificar la estructura química de varios de los *hits* más prometedores para crear candidatos más potentes y selectivos con propiedades farmacocinéticas «optimizadas».

Por lo general, los «*hits* originales» tienen muy poca afinidad con el *target* (a lo sumo del orden micromolar). Los químicos medicinales deben trabajar para aumentar la afinidad en varios órdenes de magnitud (del orden nanomolar), modificando la estructura química (Figura 3). Con los avances en inteligencia artificial (IA), un número cada vez mayor de compañías farmacéuticas se están dando cuenta del valor de adoptar enfoques de IA (Rossi J.P. *et al.*, 2021) alentando a sus químicos medicinales a trabajar mano a mano con los sistemas de IA para acumular rápidamente grandes cantidades de valiosos datos biológicos, estructurales y químicos.

Las interacciones otras que con el *target* específico son otra consideración clave en esta etapa, ya que estas pueden provocar efectos adversos, por lo que se debe investigar y abordar la mejora de la selectividad de la molécula manteniendo su afinidad y otras propiedades.



Figura 3: De “moléculas activas” a “leads”

4.- Selección de candidatos

En esta etapa, se deberá determinar, a partir de varias pistas prometedoras cuál se desea llevar adelante como candidato clínico. Para que un candidato a fármaco se considere adecuado para ensayos preclínicos y clínicos, debe: unirse selectivamente y con alta afinidad al *target*; provocar la respuesta funcional deseada al interactuar con esta macromolécula; tener una biodisponibilidad y bio-distribución adecuadas. También debe tener un buen perfil de toxicidad y selectividad. Además de las propiedades anteriores, también debe considerar los siguientes factores: idoneidad y ampliación de fabricación futura, viabilidad comercial y rentabilidad, ya que estos tendrán un gran impacto en el éxito a largo plazo del medicamento (Figura 4).

5.- Investigación preclínica

Las pruebas preclínicas están diseñadas para proporcionar información importante sobre la eficacia y seguridad de un candidato a fármaco antes de que se pruebe en sujetos humanos.

Tanto los modelos *in vitro* como *in vivo* se utilizan típicamente para proporcionar evidencia del efecto biológico de un candidato. Los estudios preclínicos son requeridos por las autoridades reguladoras como la FDA y la EMA antes de presentar una solicitud de nuevo fármaco en investigación (*IND*) que se requiere para progresar hacia el desarrollo clínico.

La etapa preclínica del desarrollo del fármaco implica pruebas exhaustivas en modelos animales para determinar si el fármaco es seguro para ensayos en humanos y si funciona como debería. Específicamente, los efectos secundarios

del medicamento deben ser monitoreados y abordados.

Para avanzar de esta etapa a los ensayos clínicos, la FDA requiere pruebas y datos extensos. En este punto, las compañías han gastado un promedio de 500 millones de dólares en investigación y desarrollo para este candidato a medicamento. Dado que las próximas etapas de desarrollo costarán más del doble de esa cantidad, es esencial que las pruebas preclínicas puedan ser lo más precisas posible para determinar el éxito potencial del futuro medicamento.

Los modelos animales que imitan las condiciones humanas, como los ratones *knockout* o modificados genéticamente, se utilizan durante esta etapa. Si bien las posibilidades de que un medicamento llegue a los ensayos clínicos de fase III son solo del 12 %, también se espera que la compañía produzca estimaciones para la ampliación del empleo de este medicamento (otras aplicaciones terapéuticas, vías de administración, población de pacientes) si tiene éxito.

Es extremadamente importante que se utilice el modelo animal más apropiado en esta etapa, así como considerar el género de los animales que se utilizará para prevenir el sesgo específico del sexo. Un medicamento podría provocar una respuesta diferente en un animal macho en comparación con una hembra. También deberá considerar la fisiología específica de la especie y las similitudes en términos de vías metabólicas y genética.

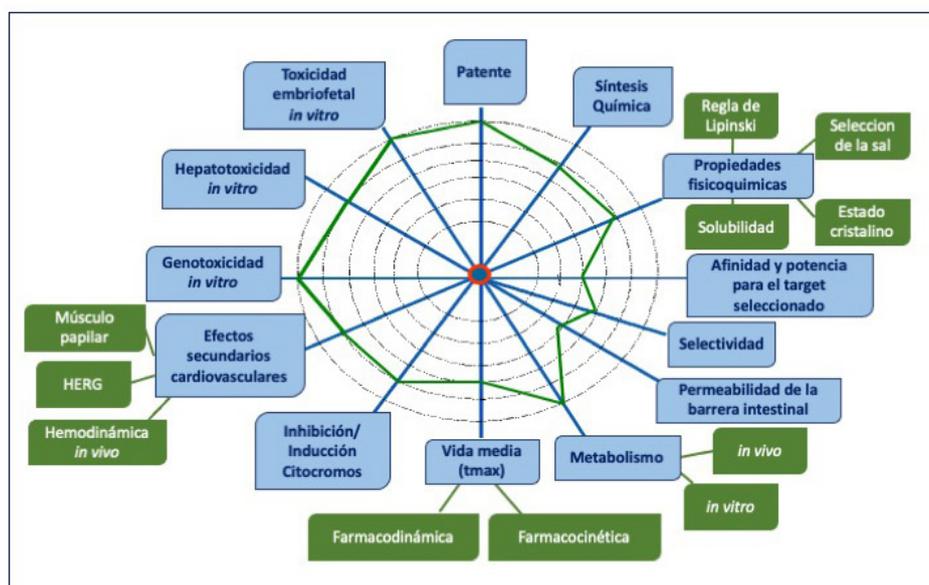


Figura 4: Optimización multiparamétrica del "lead"

6.- Solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND)

Antes de comenzar los ensayos clínicos, se debe presentar una solicitud de nuevo medicamento en investigación a las autoridades de salud correspondientes. Este documento debe incluir:

- Datos de estudios en animales y toxicidad
- Información de fabricación
- Protocolos clínicos para los ensayos propuestos en humanos
- Datos de cualquier investigación previa en humanos
- Información sobre el(los) investigador(es) principal(es)

Luego, de realizar una revisión exhaustiva del nuevo medicamento en investigación las autoridades pueden:

- Responder afirmativamente y los ensayos clínicos pueden iniciarse inmediatamente
- Proponer una suspensión temporal solicitando información adicional
- Decidir la suspensión permanente de la investigación clínica

Debido a la naturaleza del proceso de desarrollo de medicamentos y el costo de la investigación hasta este punto, es raro que la FDA cancele un ensayo. La mayoría de las veces, la FDA sugiere mejoras en el protocolo clínico.

7.- Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos están diseñados para responder a preguntas específicas relacionadas con el fármaco en investigación. Estos ensayos deben seguir un protocolo de estudio, un documento que describe exactamente cómo se llevará a cabo el ensayo clínico. Debe detallar los objetivos y el diseño clave del estudio y sus consideraciones estadísticas, para garantizar la seguridad de los participantes y la integridad de los datos recopilados durante el estudio. Todos estos aspectos deben estar oportunamente aprobados por comités de ética *ad hoc* antes de ser puestos en ejecución.

Esta etapa clínica del desarrollo de medicamentos está organizada en una serie de «Fases».

Ensayos de fase I

Los ensayos clínicos de fase I son los primeros estudios clínicos realizados en humanos sanos y generalmente duran de seis a nueve meses.

El objetivo principal del estudio es examinar la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la seguridad (eventos adversos y efectos secundarios) de los fármacos en investigación en un pequeño número de sujetos sanos (generalmente 20-80 sujetos).

Ensayos de fase II

Los ensayos clínicos de fase II continúan monitoreando en pacientes la seguridad del medicamento que se está estudiando, evaluando la dosis adecuada para lograr su propósito previsto.

En la Fase II, los pacientes tienen la afección para la cual se está probando el nuevo medicamento. El estudio, que puede extenderse desde varios meses a dos años, examina la eficacia, la seguridad y la farmacocinética además de confirmar la dosis sobre un número limitado de pacientes (generalmente 100-300 sujetos). En esta fase también se realizan estudios de posibles interacciones medicamentosas. La información obtenida en estos ensayos se utiliza para optimizar el diseño del estudio de fase III más amplio.

Ensayos de fase III

Los ensayos de fase III determinan la seguridad y la eficacia en un número suficientemente grande de pacientes que presentan la afección / enfermedad sobre el cual el candidato está destinado. En esta fase están involucrados varios cientos o miles de participantes. Dependiendo de la condición a tratar y el tipo de medicamento, esta puede durar de uno a cuatro años. En ella se verifica objetivamente la eficacia y la seguridad en comparación con los medicamentos aprobados existentes (o placebos) en un gran número de pacientes. Si la seguridad y eficacia de este nuevo fármaco se prueban adecuadamente, los ensayos clínicos pueden detenerse en este paso y se puede avanzar a la etapa de solicitud de nuevo medicamento (NDA).

Muchas veces, debido al aumento del número de participantes durante la Fase III, generalmente se detectan efectos secundarios a largo plazo o más raros que pueden no haberse detectado en la Fase I y la Fase II. La mayor proporción de información de seguridad se recopila durante la Fase III.

8.- Revisión regulatoria y aprobación

Solicitud de nuevo fármaco

El proceso de solicitud de autorización de comercialización en los Estados Unidos se conoce como solicitud de nuevo medicamento (NDA). En la Unión Europea y otros países del mundo, este mismo proceso se conoce como Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA).

La autoridad reguladora es responsable de la evaluación científica de la NDA o MAA. El objetivo de la aplicación es proporcionar al regulador suficiente información, recopilada durante los estudios preclínicos y clínicos, para que puedan determinar si:

- a. El medicamento es seguro y efectivo como tratamiento para la afección para la que se ha desarrollado
- b. Los beneficios terapéuticos del medicamento superan los riesgos
- c. El etiquetado del medicamento es adecuado para su propósito y si se incluyen todos los detalles requeridos
- d. Los métodos utilizados para fabricar el medicamento y las medidas para garantizar la calidad del medicamento son satisfactorios.

Solicitud de licencia de productos biológicos

Para la aprobación de productos biológicos se requiere que el laboratorio fabricante de este producto biológico tenga una licencia especial para su producción. Estos productos a uso terapéutico, incluyen (pero no se limitan) a anticuerpos monoclonales (para uso *in vivo*), citoquinas, factores de crecimiento, enzimas, inmuno-moduladores, proteínas e inmunoterapias terapéuticas.

Los requerimientos reglamentarios para los productos biológicos también son diferentes respecto a los solicitados para pequeñas moléculas ya que son productos derivados del cultivo celular *in vitro* (citoquinas, hormonas, anticuerpos monoclonales, productos derivados del DNA recombinante, vacunas de subunidades recombinantes). Por ejemplo, para los anticuerpos monoclonales (*MAB*) los ensayos clínicos deben adaptarse y en general, los estudios en voluntarios sanos no se realizan. También, se debe evaluar si sus especificidades tienen consecuencias sobre su desarrollo clínico y, en consecuencia, su evaluación por parte de las autoridades sanitarias y su seguimiento a largo plazo. Con respecto a la relación estructura-actividad, es más relevante clasificarlos según su mecanismo de acción (neutralizante o agonista, citolítico) que según su grado de humanización. Por otra parte, la farmacocinética es muy diferente de la de otros fármacos. El estudio de la relación concentración-efecto es difícil porque los biomarcadores a menudo no están relacionados al efecto terapéutico.

El riesgo de contaminación viral es una característica común a todos los productos biotecnológicos derivados de líneas celulares. Dicha contaminación podría tener graves consecuencias clínicas y puede derivarse de la contaminación de las propias líneas celulares de origen (sustratos celulares) o de la introducción accidental del virus durante la producción. La seguridad de estos productos con respecto a la contaminación viral está garantizada mediante la aplicación de programas que incluye pruebas de detección viral, su evaluación, eliminación e inactivación durante el proceso de fabricación (*EMA guideline*).

9.- Vigilancia de seguridad posterior a la comercialización

La vigilancia de seguridad posterior a la comercialización es el término utilizado para el monitoreo de un medicamento después de que haya recibido la aprobación y haya llegado al mercado.

Está diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de un medicamento, los posibles problemas del «mundo real» con la formulación y el uso para condiciones no aprobadas o «fuera de etiqueta» (por ejemplo, uso en un grupo de edad o en una dosis fuera de la recomendada en la etiqueta del producto).

Estudios de Fase IV

Los estudios de fase IV se llevan a cabo sobre varios miles de pacientes, después de que se haya otorgado la aprobación del medicamento.

El propósito de un estudio de fase IV es obtener información adicional sobre los riesgos y beneficios a largo plazo de tomar un medicamento ahora que se está utilizando más ampliamente. Los datos del «mundo real» también pueden ayudar a determinar si hay margen para desarrollar aún más el medicamento, por ejemplo: explorar el uso del fármaco para indicaciones adicionales / grupos de edad adicionales o desarrollar una vía alternativa de administración.

DISCUSION

El descubrimiento y desarrollo de fármacos se encuentra entre las actividades científicas traslacionales más importantes que contribuyen a la salud y el bienestar humanos. Sin embargo, a pesar del progreso fenomenal en las ciencias de la vida, incluidos los logros de la genómica y la biología de sistemas, no ha habido un cambio importante en el descubrimiento de fármacos y el proceso del desarrollo de nuevos medicamentos sigue siendo lento y costoso.

En general, para la introducción de un nuevo fármaco en estudios clínicos, se necesitan datos pre-clínicos sólidos obtenidos en condiciones de *Buenas prácticas de laboratorio*, acompañados de un proceso de fabricación (que comprenda tanto el ingrediente farmacéutico activo como el producto farmacéutico final) ejecutado bajo el control de calidad adecuado y documentado de acuerdo con el formato del documento técnico común siguiendo las normativas nacionales e internacionales (FDA, EMA).

Actualmente el “arsenal terapéutico” a nuestra disposición, se basa en menos de 500 *targets* macromoleculares (aproximadamente 48 % de receptores acoplados a proteínas G, 30 % de enzimas, 12 % de hormonas, 7 % de canales iónicos, 3 % de receptores nucleares), mientras que la genómica funcional indicaba que potencialmente existiría un

número al menos un orden de magnitud mayor (Ward, 2001). Por lo tanto, muchos objetivos terapéuticos más viables están esperando aún ser descubiertos y encontrar sus posibles ligandos es un tema de formidable complejidad, pero a la vez apasionante.

El espacio químico, que incluye todas las estructuras posibles es extremadamente grande, incluso la fracción que contiene solo pequeñas moléculas de hasta 500 Dalton de peso molecular suma al menos 10^{60} compuestos (Vogt & Bajorath, 2008) es inmanejable como biblioteca de diversidad estructural por cualquier laboratorio, excepto para búsquedas virtuales.

En los últimos años, se describió una mayor tendencia a diseñar propiedades similares a los medicamentos *in silico*, y también a utilizar métodos bioinformáticos de forma intensiva para el modelado y las predicciones, en todos los segmentos de las pruebas de actividad biológica. La predicción computacional de las propiedades atómicas y moleculares es la base de la mayoría de las estrategias de diseño *de novo*.

Más recientemente, el desarrollo de IA combinada con nuevas tecnologías experimentales se espera que haga que la búsqueda de nuevos productos farmacéuticos sea más rápida, de menor costo y más efectiva (Rossi J.P. *et al*, 2021).

El aprendizaje automático, una de las ramas de la IA, ahora puede predecir las propiedades físicas y químicas de moléculas pequeñas con gran precisión con un costo de tiempo mucho menor. La IA también es capaz de buscar correlaciones entre las representaciones moleculares y las actividades biológicas y toxicológicas. También se están desarrollando algoritmos basados en IA para sondear eficientemente las vías de síntesis de nuevos candidatos a fármacos.

Como se mencionó antes, una pista interesante de innovación son los productos biofarmacéuticos que representan uno de los mayores logros de la ciencia moderna. Estos medicamentos se utilizan cada vez más en prácticamente todas las ramas de la medicina y se han convertido en una de las modalidades de tratamiento clínico más eficaces para una amplia gama de enfermedades, incluidos los cánceres y los trastornos metabólicos.

En los últimos años, el mercado biofarmacéutico se ha desarrollado mucho más rápido que el mercado de todos los medicamentos y se cree que tiene un gran potencial para un mayor crecimiento dinámico debido a la tremenda demanda de estos medicamentos.

Estos productos tienen muchas ventajas, por ejemplo, interactúan sobre macromoléculas específicas y, por ende, rara vez causan los efectos secundarios como ocurre con los medicamentos convencionales. Además, en comparación con estos medicamentos, los productos biofarmacéuticos exhiben una alta especificidad y actividad. La aplicación de estos biofármacos ha facilitado el tratamiento de pacientes que responden mal a las drogas sintéticas tradicionales.

Sin embargo, una característica de los productos biofarmacéuticos que los distinguen de las drogas sintéticas es su sensibilidad a la degradación en el sistema digestivo y la penetrabilidad limitada a través del epitelio intestinal. Como resultado, generalmente se administran por vía parenteral a través de inyección directa, en lugar de por vía oral. Los productos biofarmacéuticos también requieren sistemas de estabilización complejos debido a su sensibilidad a la temperatura.

Además, a diferencia de las drogas sintéticas, los productos biofarmacéuticos son potencialmente inmunogénicos. Incluso las diferencias relativamente pequeñas en la estructura del ingrediente activo pueden afectar considerablemente la inmunogenicidad de un medicamento.

Para el desarrollo de nuevos medicamentos es muy importante el uso de nuevos modelos patológicos, o aquellos que involucren animales transgénicos, como así también son cruciales la utilización de biomarcadores adecuados para evaluar el efecto biológico de estos fármacos y la toxicidad sobre ciertos órganos, particularmente el daño tisular miocárdico, la toxicidad hepática y la nefrotoxicidad

En conclusión, la investigación y desarrollo de nuevos fármacos requiere, más que nunca, una coordinación efectiva y oportuna de las ciencias farmacéuticas con otras ciencias como la química medicinal, la bioquímica, la biología, la fisiología, la clínica, la biotecnología, la bioinformática, la ingeniería electrónica y más recientemente, la inteligencia artificial, siendo estas interacciones el sustrato ideal para nuevos enfoques innovadores.

Sin embargo, la innovación no debe programarse de acuerdo con objetivos a corto plazo y rentables, al contrario, se debe organizar de acuerdo con procesos lentos y durante períodos de tiempo más largos. Tomemos el caso de las vacunas de Pfizer-BioNTech o de Moderna, que se desarrollaron en doce meses, lo que de hecho no tiene precedentes. Según algunos análisis, esto sería un «gran avance», porque, hasta entonces, el desarrollo de una vacuna llevaba unos diez años. Sin embargo, estos análisis rara vez mencionan el aspecto acumulativo de la investigación realizada durante cinco décadas, gracias al trabajo de François Jacob, André Lwoff y Jacques Monod, entre otros. Los laboratorios farmacéuticos en este caso se beneficiaron del esfuerzo inicial de investigación pública básica. Debajo de la superficie de la hazaña innovadora, el análisis de innovación permite descubrir capas más profundas, durante períodos de tiempo más largos.

Por supuesto, el progreso científico y técnico ha permitido aumentar el bienestar y la esperanza de vida de una buena parte de la humanidad... Pero, ¿a qué costo?

“La ciencia pura”, decía Houssay, “es sin duda la fuente que alimenta incesantemente las técnicas aplicadas;

si aquella se detiene, estas languidecen o desmejoran pronto...los grandes adelantos prácticos provienen de la investigación científica fundamental desinteresada” (Barrios Medina & Paladini, 1989)

La transformación que se avecina es inmensa, es urgente innovar de manera diferente. No basta con introducir «agilidad» en los métodos o el mandato a la innovación en los discursos, sino que es necesario movilizar los procesos adecuados con plena conciencia de los valores que llevamos cuando innovamos.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a los miembros de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica por la invitación a participar al ciclo de conferencias, «Destacados Bioquímicos y Farmacéuticos Argentinos Radicados en el Exterior”. Al Dr. Juan Pablo Rossi y a la Dra. Patricia Sozzani por el inmenso apoyo, consejos y oportunas sugerencias en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrios Medina A., Paladini A.C. (1989). *Escritos y Discursos del Dr. Bernardo Houssay*. Eudeba, Buenos Aires.
- EMA. Note for guidance specifications: *test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances*. (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical>) Consultado en junio de 2023
- EMA. Note for guidance specifications: *Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products*. (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5>) Consultado en junio de 2023
- Kesik-Brodacka M. (2028). Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem*. **65**(3):306-322.
- Rossi J.P., Mondelo N., Cascone O. (2021). “Desarrollo de nuevos fármacos mediante inteligencia artificial”. Buenos Aires Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas, CABA, 237-256 ISBN 978-987-99575-8-5.
- Vogt I., Bajorath J. (2008). Design and exploration of target-selective chemical space representations, *J. Chem. Inf. Model*. **48**: 1389-1395
- Ward S.J. (2001). Impact of Genomics in Drug Discovery. *BioTechniques*. **31**(3): 626-630.