

Descubrimiento y desarrollo de los medicamentos



Wilfredo E. De Jesús-Monge, MD, MSc

Catedrático Auxiliar y Presidente del Comité de Investigación, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Turabo, Gurabo, PR y Scholar e Investigador de Disparidades de Salud del RCMI Translational Research Network, National Institutes of Health.

Los médicos y sus pacientes conocen los medicamentos utilizados para prevenir o tratar las condiciones y problemas de salud. Sin embargo, se sabe menos sobre cómo estos son descubiertos y desarrollados para estar disponibles en el mercado. A continuación, se resumen el proceso de descubrimiento y el desarrollo de los medicamentos o productos biológicos (por ejemplo, vacunas y derivados de sangre o tejidos). El proceso puede tomar de 10 a 15 años y su costo puede ser de \$800 a 1000 millones. Esto incluye el costo de miles de moléculas que fracasan a medida que avanza su desarrollo, ya que 1 de cada 5000-10 000 moléculas recibe la aprobación final por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA)¹.

Descubrimiento

Pre-descubrimiento

Los científicos o investigadores biomédicos de las universidades, los centros de investigación, el gobierno y la industria trabajan para conocer cómo ocurre la enfermedad de interés. Buscan entender cómo los genes son alterados, cómo esto afecta a las proteínas correspondientes, cómo estas interactúan entre ellas en las células, cómo estas células afectadas cambian el tejido que componen y cómo la enfermedad afecta al paciente en general¹.

Identificación de la diana (*target*)

La diana es un gen o una proteína relacionada con la enfermedad de interés. Los investigadores escogen una que puede interactuar y ser afectada por una molécula o compuesto que podría ser un potencial nuevo medicamento¹.

Validación de la diana

Los científicos prueban y demuestran que la diana escogida está relacionada con la enfermedad y que puede interactuar con un medicamento, realizando experimentos en células y modelos animales de enfermedad humana¹. Para la investigación en animales se requiere la aprobación por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC), que supervisa estas investigaciones.

Descubrimiento del medicamento

Los científicos buscan una molécula o compuesto que puede actuar en la diana validada para alterar el progreso de la enfermedad. La molécula se puede identificar en la naturaleza (plantas, animales, hongos, bacterias) o —por descarte masivo de moléculas conocidas— crearse por medio de conocimientos de química o biotecnología e, inclusive, por accidente¹.

Pruebas tempranas de seguridad

Los investigadores prueban, en células, animales o mediante modelos de computadora, las moléculas candidatas para evaluar su seguridad: absorción, distribución, metabolismo, excreción, propiedades toxicológicas y farmacocinética. Las drogas efectivas deben ser: absorbidas en la sangre, distribuidas al lugar de acción apropiado del cuerpo, metabolizadas con eficiencia, excretadas del cuerpo y no tóxicas¹.

Optimización de moléculas candidatas

Los investigadores alteran la estructura de las moléculas que pasaron las pruebas iniciales de seguridad para que sean aún más efectivas y seguras. Luego de múltiples pruebas escogen la droga candidata y planean cómo hacer el medicamento, su formulación y su manufactura a gran escala¹.

Pruebas preclínicas

Los científicos prueban extensamente el fármaco candidato para ver si se puede probar en humanos. Las pruebas son de laboratorio, en células y en modelos animales de la enfermedad humana de interés para entender cómo trabaja, la seguridad y sus efectos adversos¹. También evalúan la dosis necesaria para su uso en ensayos clínicos.

Desarrollo

Solicitud: nueva droga de investigación (IND)

Los investigadores presentan la solicitud de IND a la FDA. Esta incluye resultados de las etapas y estudios previos, la forma como se cree que la IND actuará en

el organismo humano, sus efectos adversos, datos de su manufactura y el plan de ensayos clínicos a hacer.

La FDA revisa la solicitud para asegurarse de que los voluntarios en los ensayos clínicos no estén expuestos a riesgos irracionales. Una Junta de Revisión Institucional (*IRB*) revisará y aprobará los ensayos clínicos que se realizarán en sus instituciones (hospitales u oficinas médicas)¹.

Ensayos clínicos

Los ensayos se dividen en fases consecutivas:

- 0: Una pequeña dosis de drogas candidatas se prueban en muy pocos voluntarios humanos para descartar las que no son efectivas;
- 1: La droga candidata se prueba en 20-100 humanos saludables por primera vez para evaluar seguridad, farmacodinámica, farmacocinética y dosis segura;
- 2: La droga candidata se prueba en 100-500 pacientes con la enfermedad de interés para evaluar su efectividad, efectos adversos, la dosis óptima y régimen de administración; y
- 3: La droga candidata se prueba en 1000-5000 pacientes para evaluar su seguridad, efectividad, eficacia y relación riesgo-versus-beneficio¹.

Solicitud de nueva droga (NDA) y aprobación

Si el medicamento probado en los ensayos clínicos es seguro, efectivo y los beneficios de salud por su uso son mayores que sus riesgos conocidos, la compañía solicita un NDA a FDA. Luego de la revisión, FDA puede: aprobar la medicina, solicitar a la compañía más información o estudios adicionales antes de aprobarla, o negar la aprobación¹.

Manufactura

En esta etapa, el medicamento es producido y está a disposición para ser recetado y utilizado.

Estudios adicionales y ensayo clínico fase 4

La investigación del nuevo medicamento continúa, pues al ser utilizado por un mayor número de pacientes, la compañía tiene que monitorearlo y enviar reportes periódicos a FDA, incluyendo los efectos adversos. FDA puede solicitar a la compañía que realice estudios adicionales para evaluar su seguridad a largo plazo o cómo este afecta a ciertos subgrupos de pacientes¹. También se pueden realizar nuevos estudios para probar nuevas

formas de utilizar el medicamento, como una variante de la enfermedad indicada originalmente, o ciertos grupos de pacientes. De ser exitosos, pueden recibir nueva aprobación de FDA para estos fines.

Patente

Los nuevos medicamentos están frecuentemente bajo protección de exclusividad (patente) para proteger la inversión económica en su descubrimiento y desarrollo. Cuando esta expira, otros manufactureros pueden solicitar a la FDA la oportunidad de producir y vender versiones genéricas del medicamento².

Retiro del medicamento del mercado

Si los estudios adicionales o el ensayo clínico fase 4 demuestran que el uso indicado del medicamento no es tan seguro ni efectivo como se consideró, FDA puede ordenar su retiro del mercado.

Desarrollo y aprobación acelerados

El desarrollo y aprobación de un medicamento puede tomar años en completarse. Así, FDA ha creado programas para que algunos nuevos y prometedores medicamentos para enfermedades raras o cáncer, y en las que no hay terapia disponible o no es adecuada, estén disponibles más rápidamente³.

Conclusión

El descubrimiento y el desarrollo de un medicamento es un proceso largo y costoso. Al mismo tiempo, es algo dinámico, pues se basa en aspectos científicos certeros y actualizados de la biología y en el mecanismo de la enfermedad. Así, un medicamento puede estar disponible hoy y luego no, o puede ser exclusivo ahora y luego haber genéricos. Por esto, es importante que los médicos y los pacientes tengan conocimiento y comprensión de su descubrimiento y desarrollo, para considerarlos al momento de utilizarlos de manera efectiva y segura. 

Referencias

1. Innovation.org (Investigación y Manufactureros Farmacéuticos de América, "PhRMA"). Drug discovery and development: Understanding the R&D process. Disponible en (visitado 16 mayo 2014): http://www.innovation.org/drug_discovery/objects/pdf/RD_Brochure.pdf.
2. Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos. How drugs are developed and approved. Disponible en (visitado 16 mayo 2014): <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/>.
3. Cancer.Net (ASCO). Drug approval and labeling. En (16 mayo 2014) <http://www.cancer.net/all-about-cancer/cancernet-feature-articles/cancer-basics/drug-approval-labeling>.