

Cómo se fabrica un fármaco. Pasos 3 y 4: Elección de una molécula o cabeza de serie

Introducción

Más de 12 años y unos costes de más de 1000 millones de euros de media es lo que supone realizar toda la investigación y el desarrollo necesarios para que pueda ponerse un nuevo medicamento a disposición de los pacientes.

El desarrollo de fármacos es una empresa de alto riesgo. La mayoría las sustancias (alrededor de un 98 %) que se desarrollan no llegan nunca al mercado en forma de nuevos medicamentos. El motivo suele ser que al examinar las ventajas y los riesgos (efectos secundarios negativos) que se han hallado durante el desarrollo, la comparación no resulta ventajosa respecto a fármacos de los que ya disponen los pacientes.

El desarrollo de un nuevo fármaco puede dividirse en 10 fases diferentes. El siguiente artículo abarca las fases 3 y 4: Generación y optimización de cabezas de serie.

Fase 3: Generación de cabezas de serie

Esta fase consiste en hallar una molécula que interactúe con el objetivo. La molécula puede ser de origen natural (por ejemplo, vegetal) o haber sido fabricada por químicos. Se las denomina "moléculas pequeñas". Se someten a prueba cientos de miles de moléculas para encontrar las "cabezas de serie", las moléculas que interactúan con el objetivo. Las pruebas en

busca de cabezas de serie se denominan proceso de cribado. La moderna tecnología robótica permite un cribado de alto rendimiento. Esto significa que se pueden someter a prueba millones de moléculas de forma rápida. Una vez se han generado o hallado las cabezas de serie, puede pasarse al siguiente paso del proceso.

También es posible encontrar grandes moléculas (proteínas) que interactúan con el objetivo. Estas grandes moléculas son mucho más complicadas de fabricar. Se producen mediante procesos de biotecnología y, por lo tanto, se describen como "biológicas". En biotecnología, las grandes moléculas las producen células anfitrionas de un organismo vivo (como las bacterias, levaduras o células animales) en grandes tanques de fermentación. A continuación, las proteínas se separan y purifican. Las proteínas purificadas pueden usarse entonces para explorar las interacciones con el objetivo.

Tradicionalmente, la industria farmacéutica ha producido "moléculas pequeñas" que a continuación se desarrollaban como fármacos nuevos. Actualmente se producen grandes moléculas (proteínas) o también moléculas "biológicas". Tanto las moléculas pequeñas como las biológicas son importantes en el desarrollo de fármacos.

Fase 4: Optimización de cabezas de serie

Durante la optimización de cabezas de serie, se realizan modificaciones en las moléculas para mejorar su efecto. El proceso de cribado identifica "cabezas de serie": moléculas que interactúan con el objetivo. Sin embargo, dichas moléculas suelen tener únicamente un efecto débil y no serían adecuadas para fases más avanzadas del desarrollo. Los químicos, por lo tanto, modifican la molécula "cabeza de serie" seleccionada añadiendo o eliminando elementos. Así se crea un rango de

moléculas ligeramente diferentes. La molécula de un fármaco ya existente podría también modificarse para mejorar o modificar su efecto. La tecnología informática puede ayudar a diseñar estas moléculas.

Las moléculas modificadas se someten entonces a pruebas para determinar cuál es la estructura más eficaz y de mejor tolerancia (seguridad). Estos estudios ayudan a los científicos a comprender mejor la farmacología de la molécula; es decir, cómo trabaja esta en el organismo. Las moléculas con una mejor eficacia y seguridad pueden someterse entonces a nuevas pruebas en calidad de "fármaco candidato". Aproximadamente en esta fase, la información científica y técnica sobre el compuesto candidato, como su estructura molecular y sus efectos, suele registrarse, o patentarse, para protegerlo como propiedad intelectual.

Debe recordarse que en cada fase del proceso de desarrollo se revisan los resultados de una serie de experimentos y debe tomarse una decisión sobre cómo proceder. La decisión de continuar implica realizar más inversiones de cara a la siguiente tanda de experimentos. Si la información recopilada durante los experimentos no respalda continuar con el trabajo, se toma la decisión de suspender el proyecto.

Resumen: Fases 1-4

Un fármaco candidato surge solo una vez se ha seleccionado el objetivo correcto y se ha identificado el mejor componente cabeza de serie. A estas alturas, el proceso de descubrimiento de fármacos habrá:

- durado unos 4,5 años, de media;
- implicado pruebas en un gran número de moléculas (entre 5000 y 10000, incluso más si se trata de moléculas pequeñas) y
- costado 500 millones de euros, de media.

El compuesto candidato puede ser una molécula pequeña o una biológica.

Referencias

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.

Anexos

A2-1.02.3-V1.1