



Reposicionamiento de fármacos: beneficios e inconvenientes

Irvin Jesús Moctezuma-García^a, Víctor Manuel Martínez-Cisneros^a, Guadalupe Coyote-Dotor^a, Gloria Catalina Bernal-Carrillo^a, Guillermo Roura-Pérez^b Jesús Ricardo Parra Unda^c <https://orcid.org/0000-0001-5291-6879>, José Carlos Páez-Franco^a <https://orcid.org/0000-0001-7717-420X> y Juan Manuel Germán-Acacio^{a*} <https://orcid.org/0000-0002-5915-2944>

^a Red de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México-CIC, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, C. P.14000, Ciudad de México, México.

^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México. C. P. 04510, México

^c Unidad de Investigaciones en Salud Pública "Dra. Kaethe Willms", Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa C.P.80013, Culiacán, Sinaloa, México

*Correspondencia: jmga@cic.unam.mx (Juan Manuel Germán-Acacio)

Recibido 01 de Octubre de 2024, Aceptado 17 de Diciembre de 2024

Resumen

La industria farmacéutica está tomando el reposicionamiento de fármacos como una aproximación novedosa para sacar al mercado medicamentos. En términos simples este proceso está basado en el reperfilamiento de fármacos que por alguna razón fueron abandonados o archivados, ya que durante su descubrimiento y desarrollo presentaron algún inconveniente para que fueran lanzados al público. Sin embargo, estas moléculas son retomadas posteriormente ya que se les ha encontrado una nueva aplicación clínica. Es decir, el reposicionamiento es una estrategia en la que medicamentos que ya están aprobados o, en proceso de investigación clínica y encuentran una nueva aplicación terapéutica diferente a la propuesta originalmente. En esta revisión se hace un recuento de los beneficios y desventajas que se observan a lo largo de un proceso de reposicionamiento. Se describen todos los posibles aspectos que deben abordarse durante el reposicionamiento de un fármaco; desde el punto de vista legal (principalmente patentes), asimismo desde el punto de vista técnico y clínico.

Palabras clave: Reposicionamiento de fármacos, Patentes, Industria Farmacéutica, Producto biológico, Investigación clínica.

Abstract

The pharmaceutical industry is taking drug repurposing as a novel approach to bringing medications to market. In simple terms, this process is based on recycling or reusing drugs that, for some reason, were abandoned or archived since, during their discovery and development, there was some problem with them being released to the public. However, after a new clinical application was found, these molecules were later taken up. That is, repositioning is a strategy in which drugs already approved or in the clinical research process find a new therapeutic application contrary to the one originally proposed. This review provides an account of the benefits and disadvantages that are observed throughout a repositioning process. All possible aspects that must be addressed during the repositioning of a drug are described from the legal point of view (mainly patents) and the technical and clinical point of view.

Keywords: Drug repurposing, Patents, Pharmaceutical Industry, Biological product, Clinical research.

1. Introducción

En la antigüedad, la mayoría de los medicamentos se descubrieron usando de forma empírica remedios tradicionales empleando hierbas o plantas medicinales [1,2]. Pero en la actualidad, las enfermedades se combaten usando medicamentos que han sido desarrollados aplicando la Ciencia y Tecnología. Muchos de los procesos involucrados en el descubrimiento y desarrollo de fármacos pueden ser costosos, lentos y laboriosos [3]. De acuerdo con la FDA (Food and Drug Administration, autoridad regulatoria de medicamentos y alimentos de E.E.U.U.) son cinco pasos que deben ser realizados antes de que un medicamento salga al mercado, Figura 1 [4].

El primer paso es el descubrimiento y desarrollo de una nueva molécula o compuesto (duración 2-6 años). Este proceso está relacionado con el estudio acerca de los métodos de preparación sintética del nuevo fármaco. Existen varios abordajes para la identificación de potenciales candidatos farmacológicos; entre los que se incluyen: (1) detección moléculas basada en objetivos, (2) detección fenotípica, (3) modificación de productos naturales y (4) enfoques para producción de productos biológicos [5]. En este último caso, el término «producto biológico» se emplea para describir una sustancia que es producida por una fuente de origen biológico o que se extrae de ella. Dentro de estos productos biológicos se pueden incluir: virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado sanguíneo, producto alergénico, proteína (excepto

cualquier polipéptido sintetizado químicamente), o producto análogo. Así, un medicamento biológico se prepara habitualmente utilizando un organismo vivo, a diferencia de los medicamentos químicos, que se elaboran a partir de componentes de origen químico [6]. Por otro lado, también se ha mencionado que la industria farmacéutica considera dos grandes aproximaciones para la generación de nuevas moléculas farmacéuticas: cribado basado en objetivos y cribado fenotípico [7].

La segunda etapa está enfocada en la investigación preclínica (duración 3-6 años). De forma general a los medicamentos se les realizan pruebas en modelos animales a nivel laboratorio para responder preguntas básicas sobre seguridad. Antes de probar un medicamento en personas, los investigadores deben determinar si este, potencialmente, puede causar daños graves. Se realizan principalmente estudios *in vitro* e *in vivo*.



Figura 1. Esquematación en los pasos que sigue la industria farmacéutica para ofertar un producto al mercado de acuerdo con la FDA [4].

El tercer paso son las investigaciones clínicas (duración de 6 años). Los estudios clínicos normalmente se dividen en cuatro fases (Fase I, II, III y IV) y se llevan a cabo en instituciones médicas, así como en hospitales. Para mayor información acerca de estas cuatro fases clínicas se recomienda consultar la página electrónica de la FDA [4]. Estas evaluaciones se hacen de conformidad con normas rigurosas después de que se haya obtenido el consentimiento informado de los sujetos que participarán en el estudio (personas sanas o pacientes). En este proceso se llevan a cabo los estudios de seguridad, eficacia y calidad del producto con los cuales se determina el perfil de seguridad y se evalúa la relación

beneficio-riesgo de los fármacos. Cabe destacar que históricamente los estudios clínicos se empezaron a realizar con mayor rigor científico y bioético a partir de los acontecimientos clínicos con el uso de la Talidomida [8]. La Talidomida fue sintetizada en 1953 por los laboratorios alemanes Chemie Grünenthal. Se aprobó su uso en 1957 para el tratamiento sintomático para las náuseas y los vómitos provocados por el embarazo [9]. En Alemania Occidental se lanzó, al igual que en casi 50 países más. Al inicio, el fármaco presentaba efectos sedantes y al parecer era bien tolerada sin presentar efectos secundarios tóxicos, incluso durante el embarazo. Dos años más tarde se descubrió el vínculo entre este

medicamento y las malformaciones graves en los recién nacidos. Principalmente con deformaciones en las extremidades. En todo el mundo nacieron aproximadamente 12,000 niños con graves problemas teratogénicos.

Derivado del desastre clínico propiciado por la talidomida, a nivel mundial se propiciaron nuevas reglas, parámetros y limitaciones que derivaron en los ensayos clínicos para aprobar un fármaco en su comercialización y en la farmacovigilancia [10]. En Estados Unidos de América, se estableció la necesidad de estudiar la seguridad y eficacia de los medicamentos antes de ser aprobados para su venta comercial y en el Reino Unido se instauró, a través de la Carta Amarilla, las bases de la farmacovigilancia moderna [10].

El cuarto paso consiste en el sometimiento del expediente maestro completo del medicamento con toda su documentación sobre su fabricación, calidad, seguridad, eficacia e, incluso, bibliografía técnica necesaria, para su revisión por la institución reguladora del país donde se desarrolló o donde se buscará comercializar. En este caso, el desarrollador del fármaco debe presentar las evidencias de sus primeras pruebas e investigaciones preclínicas y clínicas, para demostrar que el medicamento es seguro y eficaz para el uso previsto. El equipo de revisión, dictaminadores de la entidad reguladora en materia de salud del país correspondiente examina minuciosamente todos los datos presentados y toma la decisión de aprobarlo o no para su uso en humanos, independientemente de cualquier trámite o registro de patente por parte de la empresa farmacéutica. El registro sanitario es la autorización para la comercialización del medicamento, mientras que las patentes son las figuras de protección de propiedad intelectual de los medicamentos. Y el último paso, está relacionado con el monitoreo de la seguridad del medicamento cuando ya se encuentra en el mercado. A pesar del desarrollo de nuevos posicionamientos en la fase preclínica, los efectos adversos en la fase comercial no desaparecieron. Por ejemplo, el fármaco practolol, un bloqueador selectivo de los receptores β_1 , fue retirado del mercado en los años 70 ya que se identificaron efectos adversos relacionados con síndrome oculomucocutáneo [11]. Así también, el benzoxaprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo empleado en pacientes artríticos, fue retirado del mercado debido a la prevalencia de falla renal y hepática en los años 80 [12]. Recientemente, el retiro de cerivastatina, fármaco hipoglucemiante que produjo casos de rabdomiólisis y la muerte de 52 personas en la década de los 2000 se suma a la lista de fármacos en los

que se identificaron efectos adversos graves después de su comercialización[13]. Estos hechos solo reflejan lo limitado que pueden ser las variables farmacológicas establecidas en los ensayos preclínicos, reforzando la importancia del monitoreo post-comercialización. En el caso de cerivastatina, antes de ser retirado del mercado había 700,000 pacientes en Estados Unidos de América y se pudo constatar la presencia de efectos adversos graves en 385 pacientes ($<0.055\%$), asociándolos muchos, al uso concomitante de bezafibratos. La eficacia en el seguimiento permitió reducir el número de muertes de manera considerable en los Estados Unidos de América a menos del 0.005%.

Por otro lado, en los 2007 estudios clínicos y observacionales pusieron en mira a la rosiglitazona, un fármaco que inhibe a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR por sus siglas en inglés) y que ayuda a sensibilizar a la insulina a pacientes con diabetes tipo 2. Este fármaco fue retirado del mercado estadounidense y europeo debido a una posible incidencia de eventos cardiovasculares [14]. Sin embargo, las restricciones comerciales en Estados Unidos de América fueron levantadas en el 2011 a través de una estrategia llamada REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, por sus siglas en inglés), la cual busca evaluar y potenciar el beneficio sobre el riesgo de los medicamentos (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>). En este caso, se asesoraba a los médicos para tomar en cuenta posibles eventos cardiovasculares y se restringía su venta a una forma controlada. Sin embargo, producto de nuevos estudios observacionales y de metaanálisis, la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) concluyó que, a pesar del riesgo incrementado en desarrollar enfermedades cardiovasculares, los beneficios del tratamiento los sobrepasan (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-eliminates-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems>). De manera contraria, la EMA (European Medicines Agency por sus siglas en inglés) mantiene restringido el uso de este medicamento desde el 2010, ya que los datos indicarían que los beneficios del medicamento no superan sus riesgos [15]. Esta disparidad entre diferentes agencias denota la importancia del análisis en cuanto a la evaluación del riesgo de los medicamentos, pero ejemplifica que la brecha entre el retiro de un fármaco en el mercado y su uso podría reducirse en ciertos casos.

2. Protección intelectual del nuevo medicamento mediante una patente

Una patente es un instrumento legal que se otorga a su solicitante (puede ser persona física o moral, es decir, un inventor o una empresa) dándole la exclusividad de explotar su producto en el mercado [16]. Al titular de la patente se le proporciona un monopolio de recompensa económica por un plazo de 20 años [17]. Las patentes son derechos territoriales; lo que le permite al inventor obtener protección de explotación exclusiva en un país determinado. Para esto, el inventor debe obtener esta concesión en aquel país que sea de su interés. Desde el punto de vista legal, hay tres grandes ramas de la propiedad intelectual que pueden proteger creaciones e invenciones: (1) derechos de autor, (2) propiedad industrial y (3) variedades vegetales.

Los materiales de derecho de autor son todas aquellas creaciones originales ya sean de índole; literario, artístico o científico, que sean expresados por cualquier medio. Entre estas se incluyen: libros, música, pintura, esculturas, películas, programas informáticos, bases de datos, anuncios publicitarios, marcas, artículos científicos, mapas y dibujos técnicos, etc [18]. Dentro de la protección de propiedad industrial, está el caso de las patentes para proteger invenciones como productos o procesos. Otra figura de protección en el ámbito de la propiedad industrial son los secretos industriales, mismos que pueden estar íntimamente relacionados con el «know how», «know when» y «know who».

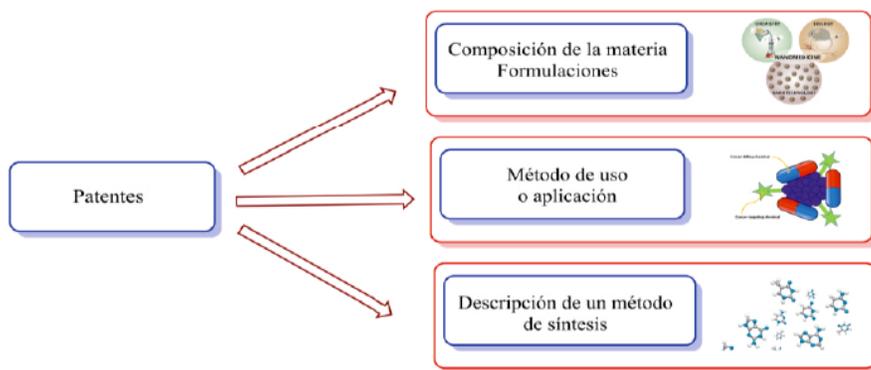


Figura 2. Ramas de la propiedad intelectual que pueden proteger invenciones

Hay que destacar que en el ámbito farmacéutico y/o biotecnológico, las figuras de protección más recurrentes para la industria farmacéutica corresponden a patentes de invención (también conocidas como patentes farmacéuticas), secretos industriales y signos distintivos (marcas para medicamentos), siendo las patentes farmacéuticas la figura que más ocupan las industrias farmacéuticas o biotecnológicas para proteger sus desarrollos. En este último caso, las patentes concedidas pueden comprender materia de formulaciones, composiciones, ingredientes activos, dispositivos de diagnóstico, métodos y mejoras de procedimientos sintéticos, entre muchos otros. Figura 2 [19].

Por ejemplo, una primera forma de protección en la industria farmacéutica es patentar un producto que

comprenda una composición de materia que puede ser una entidad molecular, una forma sólida o una formulación. Las formas sólidas se pueden clasificar de acuerdo con su periodicidad en su ordenamiento molecular y su diversidad en su composición, Figura 3, [20]. De acuerdo con esta clasificación, se observa que la diversidad en el ordenamiento molecular puede ser visto desde especies cristalinas hasta amorfas. Y en el caso de la composición de un fármaco se puede hablar de formas sólidas monocomponente o multicomponente. De las fases sólidas monocomponentes se puede destacar que es importante patentar estas ya que, con esto se pueden evitar litigios indeseables como problemas de polimorfismo [21].

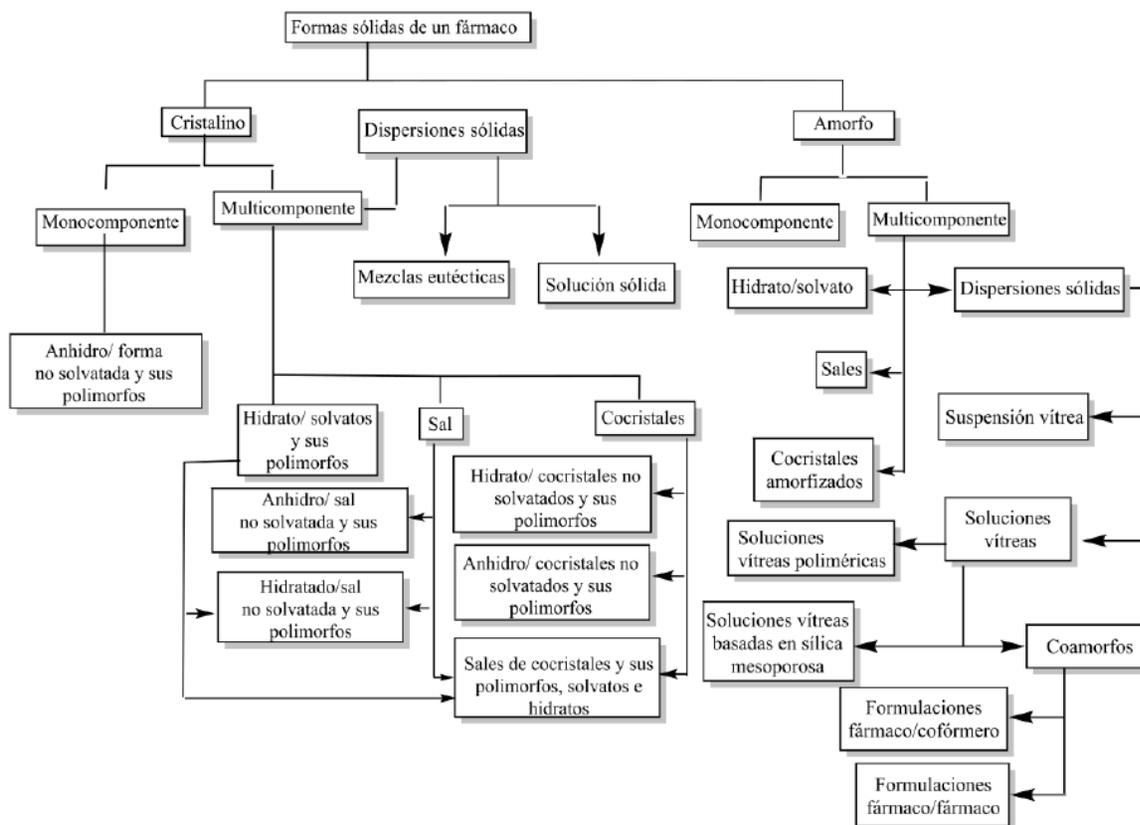


Figura 3. Visión amplia de cómo se deben clasificar las diferentes formas sólidas observadas en un fármaco, propuestos con base en su periodicidad de su ordenamiento molecular y su diversidad en su composición. Adaptado de la referencia [20].

Así también, controversias legales como la que protagonizaron Pfizer y las empresas Ranbaxy y Arrow por la explotación comercial de la Atorvastatina. En el litigio, las dos empresas argüían que podían vender uno de los enantiómeros por separado de Lipitor® (nombre comercial del fármaco registrado por Pfizer), es decir, esta empresa cuando patentó su invención, en ella, protegía la mezcla racémica, más no se protegía por separado cada uno de los enantiómeros [22]. De esta forma Ranbaxy y Arrow ganaron el litigio basado en la evidencia de la novedad, la utilidad y la eficacia clínica del enantiómero ópticamente puro que es mayor que el de la mezcla racémica de Lipitor®. En este punto, es importante destacar que no todas las invenciones son patentables. Para que lo sean, deben cumplir tres requisitos básicos [18]:

1. «Utilidad: La invención debe tener una utilidad práctica o ser susceptible de aplicación industrial».
2. «Novedad: En la invención debe observarse una nueva característica que aún no haya sido conocida dentro del estado de la técnica».
3. «Actividad Inventiva: La invención debe tener altura inventiva. Esto significa que la

invención debe poseer ventajas técnicas que no pueden (o no deben) ser deducida de manera obvia por una persona con conocimientos generales en el campo técnico de que se trate».

De esta forma, más allá de las típicas patentes de productos en las que se pueden proteger nuevas sustancias o compuestos, polimorfos e incluso composiciones comunes, existe la posibilidad de proteger nuevas formas sólidas multicomponentes que contienen fármacos que ya han sido patentados previamente [19]. Dentro de estas últimas se pueden mencionar a los cocristales, coamorfos o mezclas eutécticas [23,24]. Este enfoque sintético contempla la formación de fases sólidas que contienen dos o más componentes (incluido principalmente el fármaco de interés), los cuales se encuentran principalmente unidos por medio de interacciones intermoleculares, entre las que se destacan: enlaces de hidrógeno, interacciones π , fuerzas de van der Waals, etc.

La segunda forma de proteger una sustancia es referirnos a su potencial utilidad farmacéutica y/o médica. A este tipo de protección se les denomina habitualmente patentes de primer y segundo uso médico y toman la

forma de una «sustancia X para usarse en medicina» o «sustancia X para usarse en el tratamiento de Y» respectivamente. Una forma adicional de este tipo de protección de uso médico es la reivindicación estilo Suizo que se refiere a «El uso de una sustancia X para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de Y». Sin embargo, las reivindicaciones de uso médico plantean desafíos técnicos y legales diversos sobre todo cuando se refieren a fármacos para el tratamiento de enfermedades que originan problemas de salud pública [25]. Algunos países no conceden patentes sobre este tipo de materia. Por el contrario, sí es de gran valor para los propietarios de patentes (industria farmacéutica) que desean presentar patentes nuevas e inventivas relacionadas con nuevos usos de compuestos o medicamentos conocidos más allá de la primera patente que reivindica dicho compuesto/fármaco y su primer uso. Esto es estratégicamente importante ya que potencialmente podría tener una aplicación terapéutica diferente a la protegida originalmente [26]. A esto en la industria farmacéutica se le conoce como la reutilización de «medicamentos antiguos» (drug repurposing) [27]. La reutilización de medicamentos también se conoce como reposicionamiento, reperfilamiento o reasignación de medicamentos. La reutilización se considera una estrategia en la que medicamentos que ya están aprobados o, en proceso de investigación clínica, encuentren una nueva aplicación terapéutica o actividad biológica distinta a la propuesta originalmente. Se pueden mencionar varios beneficios al volver a perfilar un medicamento. Por una parte, se puede evitar la inversión de grandes cantidades de dinero ya que la seguridad clínica del agente farmacológico ha sido evaluada previamente en modelos preclínicos y ensayos en humanos en el caso de fármacos ya aprobados. O al menos estos ensayos se están llevando a cabo en el caso de medicamentos que están en camino de llegar al mercado. En segundo lugar, se pueden acortar los periodos de desarrollo e investigación del fármaco para su posterior introducción en el mercado. Finalmente, desde el punto de vista regulatorio, ha habido mucho debate en los últimos años sobre la posibilidad de volver a patentar un medicamento previamente protegido [28]. Sin embargo, las nuevas patentes de medicamentos reposicionados también han sido beneficiosas desde un punto de vista oportunista, fortuita y empresarial en el que surgen nuevos mercados exclusivos. Se pueden citar medicamentos comercializados y retirados por efectos clínicos no deseados pero reintroducidos y que representaron jugosos beneficios cuando se les encontró una nueva aplicación. Entre estos, se pueden mencionar el citrato de Sildenafil® (Viagra) y la Talidomida [29].

Se destaca que en el caso del reposicionamiento de la Talidomida causó cierta objeción entre la comunidad científica su empleo en el tratamiento de la lepra [30]. En casos recientes, con el problema global del COVID-19, se utilizaron agentes farmacéuticos que originalmente tenían aplicaciones como medicamentos antipalúdicos, como la Cloroquina y la Hidroxicloroquina, que sin embargo se reperfilaron para emplearlos en el tratamiento de esta pandemia [31]. Desde el comienzo del brote, se llevaron a cabo extensos estudios clínicos utilizando Cloroquina e Hidroxicloroquina para encontrar un tratamiento prometedor en los casos de SARS-CoV-2. Sin embargo, los resultados no fueron alentadores ya que en dosis altas podrían causar problemas cardiovasculares [32]. Aun así, esto representó un caso internacional de esfuerzos por encontrar más de una utilidad a medicamentos que ya se encontraban en el mercado tratándolo de reposicionar en el tratamiento de esta pandemia.

Por último, la patentabilidad de un método de síntesis de un fármaco encaja dentro del campo de protección de procesos, por ejemplo, de manufactura. De acuerdo con Minesoft, describen este tipo de propiedad intelectual de la siguiente forma: «una patente de un proceso de manufactura abarca una serie de pasos o métodos que conducen a un resultado específico. Este resultado puede ser la producción de un producto, la ejecución de una tarea particular o el logro de un resultado deseado. Las patentes de procesos son fundamentales en industrias como la manufacturera, la tecnológica y la farmacéutica, donde los métodos desempeñan un papel fundamental en la creación de soluciones innovadoras» [33].

Aquí se puede mencionar el innovador proceso de manufactura de la Simvastatina® que le valió el Premio Presidencial al Desafío de Química Verde de la Agencia de Protección Ambiental de E.E. U.U. al Profesor Yi Tang [34]. El Profesor Tang, desarrolló un proceso más barato y fácil de llevar a cabo, sintéticamente hablando, comparado con el tradicional [35]. Este trabajo fue patentado por los inventores son Yi Tang y Xinkai Xie, y se encuentra bajo el número de patente US 8,211,664 B2 titulado «Methods and materials for making simvastatin and related compounds». Ambos, lograron encontrar un proceso donde combinaron y optimizaron métodos de síntesis convencional con biocatálisis empleando células enteras.

3. Reposicionamiento de fármacos

El desarrollo y lanzamiento de un medicamento al mercado es un proceso extremadamente caro.

Inicialmente en 2003 se estimaba que el costo para desarrollar un fármaco era aproximadamente de \$802 millones de dólares [36]. Sin embargo, unos años después se cuestionó este monto, y se mencionó que las inversiones de desarrollo eran de 500 millones a más de 2.000 millones de dólares [3]. Esto ha causado muchos problemas en la industria farmacéutica limitando la aparición de nuevos medicamentos, ya que se invierte mucho y pocos fármacos son aprobados para su salida [37]. Esta situación ha llevado a la búsqueda de nuevos modelos para acelerar la entrega de nuevos tratamientos. También en 2003 la industria farmacéutica busco nuevos objetivos para la búsqueda de medicamentos *de novo* y se basaron en tres cuestionamientos [38]:

1. ¿Qué debe tener mayor prioridad? ¿La identificación de un blanco específico de una enfermedad o la búsqueda de una molécula que pueda representar una solución terapéutica?
2. ¿Qué tan rápido puede ser implementada esta solución?
3. ¿Qué tan robusta puede ser la tecnología actual para que esto sea aplicado?

Asimismo, otro modelo para acelerar la búsqueda de nuevas soluciones terapéuticas fue el reposicionamiento de fármacos. De forma general, el reposicionamiento se puede ver cómo un acto de tomar un medicamento destinado a tratar una población de pacientes, y demostrar su eficacia en el tratamiento de un grupo completamente diferente de pacientes. Es decir, es una aproximación para identificar nuevos usos para medicamentos aprobados o en investigación que están fuera del alcance de la indicación médica original [26]. Es bien sabido que muchos fármacos que se encuentran en el mercado, la mayoría de ellos, presentan más de un blanco terapéutico [39]. De esta forma, la premisa: «una enfermedad, un blanco terapéutico» no es del todo cierta. Aunado a esto, muchos de los fármacos que han sido aprobados por la FDA fueron puestos en el mercado sin saber el mecanismo preciso de acción [40]. De este artículo, su estudio se centró en evaluar

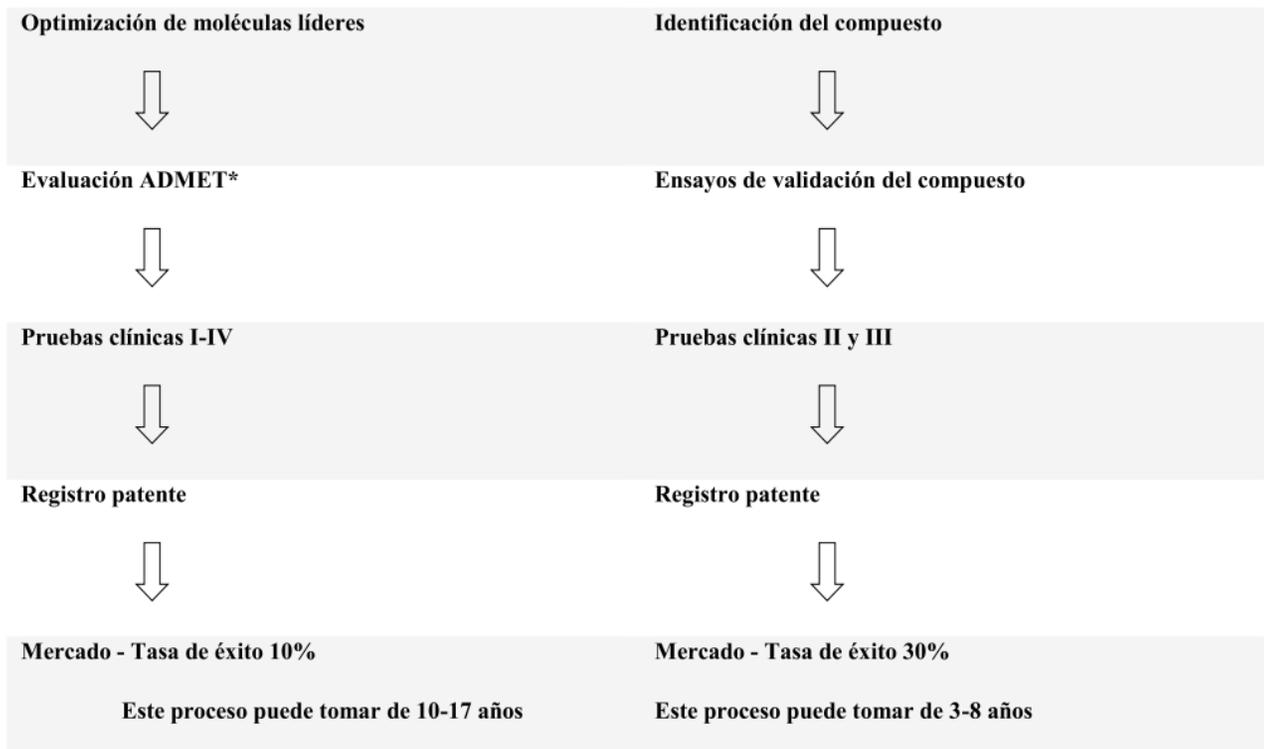
aproximadamente 4252 fármacos y sus correspondientes dianas terapéuticas y fueron tomados de la «Drug Bank Database». A partir de esto se construyó una red de interacciones fármaco-blanco terapéutico. De los resultados obtenidos, se observaron cosas interesantes. Se determinó que, del total de fármacos, al menos 890 fármacos evaluados con dianas proteicas humanas conocidas, 788 presentaron al menos un vínculo con otros fármacos, es decir, comparten blancos terapéuticos con otros fármacos [40]. Esto se traduce en que estos últimos se les consideran moléculas promiscuas. Con este estudio se desmitificó el paradigma antes mencionado; de que un solo fármaco interaccionará exclusivamente con una proteína diana.

Esto da lugar a que la reposición de fármacos pueda ser explotada en la industria farmacéutica, ya que estas moléculas promiscuas pueden tener interacción con diferentes dianas terapéuticas. De esta forma, los fármacos promiscuos son una gran fuente de moléculas que puede ser explorada para buscar nuevos candidatos para ser reposicionados [41].

4. Beneficios

Muchos expertos han indicado que el reposicionamiento de medicamentos puede ser más rápido, más barato, menos riesgoso y tener mayores tasas de éxito comparado con las aproximaciones tradicionales de descubrimiento y desarrollo de fármacos, y esto es debido principalmente porque los investigadores pueden evitar muchas de las etapas de desarrollo que establecen la seguridad del medicamento, ya que estas ya se han completado [42]. Adicionalmente, los fármacos reposicionados son aprobados más rápido (3-12 años) y con un menor costo de inversión (50-60%), Tabla 1, [43].

Identificación del objetivo	-
↓	
Detección y descubrimiento de moléculas	-
↓	



* ADMET: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad.

Tabla 1. Cronología comparativa de las dos aproximaciones tomadas por la industria farmacéutica: proceso tradicional vs. reposicionamiento.

La duración de la fase de descubrimiento de un medicamento a reposicionar es más corta a medida que ya se han evaluado los estudios de seguridad y toxicología en la indicación original. Además, estadísticamente los fármacos reposicionados se aprueban en aproximadamente un 30% en todos los casos, al contrario con un 10% de los nuevos fármacos desarrollados *de novo* [42]. Esto es un gran incentivo para las empresas farmacéuticas para desempolvar sus fármacos archivados y que por alguna razón no salieron al mercado. Krishnamurthy y colaboradores recientemente han proveído razones por que las compañías archivan sus medicamentos [44]. Entre estas se pueden mencionar:

1. Baja eficacia clínica del medicamento
2. Estrategias de negocio
 - a. Deficientes perspectivas de su venta en el mercado
 - b. Prioridades de desarrollo de medicamentos para ciertas enfermedades de la empresa
 - c. No haber considerado de forma precisa el precio del medicamento en el mercado
3. Problemas de seguridad clínica del medicamento

4. Decisiones incorrectas en el diseño de la investigación
5. Desafíos regulatorios (problemas con las patentes)

5. Inconvenientes del reposicionamiento de fármacos

Se ha mencionado que existen al menos cuatro opciones para el reposicionamiento de fármacos [45]. Opción 1: cuando hay poca información disponible sobre la enfermedad, la mejor opción sería la detección fenotípica o el uso de fármacos no autorizados por la entidad reguladora del país. Al no existir información clínica acerca de estos fármacos, se desconoce casi por completo el mecanismo de acción. Y los hallazgos regularmente se dan por serendipia. Opción 2: si se tiene conocimiento de un biomarcador proteico para alguna enfermedad en específico, los estudios deben centrarse en métodos basados en objetivos o en conocimientos. Opción 3: en el caso de que se tenga información disponible sobre la enfermedad, es recomendable emplear métodos basados en conocimientos o basados en señalizaciones metabólicas para integrar las vías de la enfermedad o también empleando principalmente datos «ómicos» generados a partir de las enfermedades. Opción 4: si se dispone de datos «ómicos» de tratamiento (es decir, datos generados a partir del tratamiento farmacológico), es posible utilizar métodos basados en señalizaciones o en



mecanismos dirigidos para dilucidar mecanismos dirigidos desconocidos, como vías de señalización dirigidas y fuera de objetivos [45].

Por otro lado, también el uso de aproximaciones *in silico* ha sido ampliamente usada para el reposicionamiento de fármacos: modelado, minería de datos y el aprendizaje automático «machine learning» [46]. Una vez que se ha(n) encontrado el o los método(s) para reposicionar un fármaco, existen ciertas barreras que pueden limitar su salida al mercado [44,47]. Se pueden mencionar las siguientes:

1. Barreras financieras y de recursos humanos involucrados
 - a. Falta de experiencia en los estudios a realizar
 - b. Inversión inicial inadecuada
 - c. Falta de personal para ayudar a obtener licencias de fármacos archivados
2. Barreras de propiedad intelectual
 - a. Queda tiempo limitado para la explotación de la patente
 - b. Falta de protecciones tradicionales de propiedad intelectual
 - c. Obstáculos por propiedad intelectual. Esto se refiere a cuando una empresa patenta una serie de fármacos que posteriormente abandona y, si la molécula/compuesto de interés pertenece a este grupo de compuestos protegidos y no explotados, no podrá ser reposicionado por otra empresa sin una licencia de acceso a las patentes pertinentes que protegen dichos compuestos.
 - d. Negociaciones de acuerdos de Transferencia de Material de Propiedad Intelectual. Esto se

ve habitualmente entre la academia y la industria. Ya que las empresas a menudo quieren proteger su libertad de operar utilizando sus propios compuestos, mientras que las universidades quieren mantener la propiedad de las invenciones, y poner los compuestos a disposición del público.

3. Barrera de acceso a datos
 - a. Falta de acceso a datos o resultados de ensayos anteriores
 - b. Escaso acceso a bases de datos completas de los fármacos de interés
4. Sesgos
 - a. Mala decisión sobre la asignación de su valor de venta como producto final
5. Otras barreras
 - a. Riesgos de responsabilidad para el patrocinador del medicamento. Esto se puede deber si durante los experimentos de reposicionamiento aparecen eventos adversos clínicos no previstos.

De acuerdo con los autores de la revisión, los inconvenientes mencionados anteriormente se enumeran en orden de prioridad [44].

6. Casos exitosos de reposicionamiento

A continuación, se muestran casos exitosos de reposicionamiento de fármacos, señalando la fecha de lanzamiento, el nuevo uso terapéutico y el método empleado para llevar a cabo el reutilizamiento [26], Tabla 2.

Indicación Original	Fármaco	Nueva indicación	Fecha de aprobación	Enfoque de reutilización usado	Comentarios sobre el resultado de la reutilización
Cáncer	Zidovudina	VIH/SIDA	1987	Cribado in vitro de bibliotecas compuestas	Zidovudina fue el primer medicamento contra el VIH que fue aprobado por la FDA
Hipertensión	Minoxidilo	Caída del cabello	1988	Análisis de clínica retrospectiva (identificación de el crecimiento del cabello como efecto adverso)	Las ventas mundiales de minoxidil fueron 860 millones de dólares en 2016
Angina	Citrato de sildenafilo	Disfunción eréctil	1998	Análisis de clínica retrospectiva	Comercializado como Viagra, el sildenafilo se convirtió en el producto líder en la disfunción eréctil,

Náuseas matutinas	Talidomida	Eritema nudoso leproso y mieloma múltiple	1998 y 2006	Uso no autorizado y análisis farmacológico	Los derivados de la talidomida han conseguido éxito clínico y comercial sustancial en mieloma múltiple
Dolor e inflamación	Celecoxib	Pólipos adenomatosos	2000	Análisis farmacológico	Los ingresos totales de Celebrex (Pfizer) a finales de 2014 fue de 2.690 millones de dólares
Enfermedad de Parkinson	Atomoxetina	Desorden hiperactivo y déficit de atención	2002	Análisis farmacológico	Strattera (Eli Lilly) registró ventas globales de 855 millones de dólares en 2016
Infecciones fúngicas	Ketokonazole	Síndrome de Cushing	2014	Análisis farmacológico	Aprobado por la EMA para el síndrome de Cushing en adultos y adolescentes mayores de 12 años
Analgésico	Aspirina	Cáncer colorrectal	2015	Clínica retrospectiva y análisis farmacológico	Lanzamiento del grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Borrador de recomendaciones en septiembre de 2015 sobre el uso de aspirina para ayudar a prevenir enfermedades cardiovasculares y colorrectales cáncer

Tabla 2. Casos exitosos seleccionados de reutilización de medicamentos. Adaptado de la referencia [26].

7. Conclusiones

El reposicionamiento de fármacos actualmente es visto por las empresas farmacéuticas como un modelo atractivo, ya que es un proceso de investigación clínica que puede acortar tiempos para introducir al mercado un medicamento con una nueva aplicación terapéutica, esto comparado con el método tradicional de descubrimiento de fármacos. Y de forma adicional, esto puede favorecer la reducción de los gastos financieros requeridos, para llevar a cabo los estudios necesarios. En varios aspectos, esto resulta muy beneficioso para las empresas, ya que genera un aumento en las ganancias y permite obtenerlas de manera más rápida y eficiente.

Además, si enfrentan vencimiento cercano de patentes, altos costos de producción del medicamento y baja productividad puede ser muy benéfico. Aparentemente, aunque parece ser una aproximación interesante, ya que existen más casos exitosos de lanzamiento al mercado comparado con el método tradicional (30% de todos los casos, al contrario, con un 10% de los fármacos desarrollados *de novo*), aún existen barreras que impiden aumentar estos números.

Existen diversas desventajas y obstáculos que limitan el reposicionamiento de fármacos, y al parecer las más importantes son las del tipo financiero (inversión inicial inadecuada), falta de experiencia en los estudios preclínicos y clínicos a realizar, pero, también impedimentos referentes con la propiedad intelectual

influyen en gran medida. En especial en el caso de propiedad intelectual la transferencia del material

protegido puede causar problemas; principalmente cuando en los estudios están involucrados la academia y la industria farmacéutica.

Sin embargo, a pesar de esto, el reposicionamiento de fármacos debe ser visto como una aproximación interesante y sumamente atractiva de modelo de negocios para las empresas, especialmente ya que existen una gran cantidad de fármacos/compuestos archivados que se pueden desempolvar para tratar de encontrarles una nueva aplicación terapéutica. Como se muestra en la Tabla 2, existen un gran número de casos exitosos de fármacos reposicionados, lo que refleja que es una aproximación que permite encontrar soluciones o nuevos tratamientos a varias enfermedades.

8. Contribuciones de los autores

"Conceptualización, Juan Manuel Germán-Acacio y José Carlos Páez-Franco; metodología, Irvin Jesús Moctezuma-García, Víctor Manuel Martínez-Cisneros, Guadalupe Coyote-Dotor, Gloria Catalina Bernal-Carrillo; análisis formal, Ricardo Parra; redacción-redacción del borrador original, Juan Manuel Germán-Acacio y Ricardo Parra; redacción-revisión y edición, José Carlos Páez-Franco Guillermo Roura-Pérez; supervisión, Guillermo Roura-Pérez; obtención de financiación, Juan Manuel Germán-Acacio. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito". Consulte la [taxonomía CRediT](#) para la explicación de los términos. La autoría debe limitarse a quienes hayan contribuido sustancialmente al trabajo comunicado.

11. Referencias

- [1] A. Wadud, P. V. Prasad, M.M. Rao, A. Narayana, Evolution of drug: a historical perspective., *Bull. Indian Inst. Hist. Med. Hyderabad.* 37 (2007) 69–80.
- [2] D. Taylor, The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development, in: R.E. Hester, R.M. Harrison (Eds.), *Pharm. Environ.*, Royal Society of Chemistry, 2016: pp. 1–33. <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00001>.
- [3] C.P. Adams, V. Van Brantner, Market watch : Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 million?, *Health Aff.* 25 (2006) 420–428. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.2.420>.
- [4] FDA. (2018). <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, (n.d.).

9. Agradecimientos

I. J. M.-G., V. M. M.-C. y G. C. B.-C. agradecen al programa PAPIIT-DGAPA-UNAM por las becas otorgadas (IT200523). J.M.G.-A. agradece al PAPIIT-DGAPA-UNAM por el apoyo financiero otorgado a través del proyecto IT200523. J.M.G.-A también agradece al CONAHCYT por financiar el proyecto CBF2023-2024-1325 a través de la convocatoria Ciencias Básicas y de Frontera 2023-2024. También se extiende el agradecimiento a los técnicos académicos: Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, M.Sc. Adriana Tejada Cruz, I.Q. Eriseth Reyes Morales, M. en C. Alejandra Núñez Pineda, Dr. Uvaldo Hernández B. Se agradece al CCIQS-UNAM-UAEMex por el apoyo otorgado en la realización de los análisis térmicos y de difracción de rayos X de polvos a cargo de la M. en C. Alejandra Núñez Pineda y la M. en C. Melina Tapia Tapia mediante el proyecto DDM-2016 "Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco-fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y factores de riesgo asociados".

10. Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

- [5] D.C. Swinney, J. Anthony, How were new medicines discovered?, *Nat. Rev. Drug Discov.* 10 (2011) 507–519. <https://doi.org/10.1038/nrd3480>.
- [6] González Andrade, Fabricio (Ed.). (2017). *Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica*. Quito: Litocolor., n.d.
- [7] J. Eder, R. Sedrani, C. Wiesmann, The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution, *Nat. Rev. Drug Discov.* 13 (2014) 577–587. <https://doi.org/10.1038/nrd4336>.
- [8] Juan Roldán, Farmacovigilancia: Datos Sobre El Estado Actual De Esta Disciplina En Chile, *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 27 (2016) 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.09.003>.
- [9] A. Tuffs, Thalidomide: the true story?, *BMJ.* 334 (2007) 933. <https://doi.org/10.1136/bmj.39199.637986.59>.

- [10] G. Fornasier, S. Francescon, R. Leone, P. Baldo, An historical overview over Pharmacovigilance, *Int. J. Clin. Pharm.* 40 (2018) 744–747. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>.
- [11] P. Wright, Untoward Effects Associated with Praxolol Administration: Oculomucocutaneous Syndrome, *Br. Med. J.* 1 (1975) 595–598. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5958.595>.
- [12] N.S. Zubiran, P. Halsey, N. Cardoe, Benoxaprofen: side-effect profile, 284 (1982).
- [13] Furberg C, Pitt B, Withdrawal of cerivastatin from the world market, *Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med.* 2 (2001) 205–207. <http://cvm.controlled-trials.com/content/2/5/205>.
- [14] K.B. Pouwels, K. Van Grootheest, The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn?, *Int. J. Risk Saf. Med.* 24 (2012) 73–80. <https://doi.org/10.3233/JRS-2012-0559>.
- [15] D.J. Graham, R. Ouellet-Hellstrom, T.E. Macurdy, F. Ali, C. Sholley, C. Worrall, J.A. Kelman, Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone, *Jama.* 304 (2010) 411–418. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.920>.
- [16] M.W. Sajewycz, Patent protection strategies, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2 (2010) 2–7. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.62694>.
- [17] P.M. Webber, Protecting your inventions: The patent system, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2 (2003) 823–830. <https://doi.org/10.1038/nrd1200>.
- [18] C. Orrego Gómez, P. Jaramillo Velázquez, Posibilidad de patentar métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos y sus segundos usos en Colombia después de la entrada en vigencia del tratado de libre comercio entre Colombia y Estados Unidos. (Tesis, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá), 2013.
- [19] A. V. Trask, An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property, *Mol. Pharm.* 4 (2007) 301–309. <https://doi.org/10.1021/mp070001z>.
- [20] M. Solares-Briones, G. Coyote-Dotor, J.C. Páez-Franco, M.R. Zermeño-Ortega, Ca.M. de la O Contreras, D. Canseco-González, A. Avila-Sorrosa, D. Morales-Morales, J.M. Germán-Acacio, Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals, *Pharmaceutics.* 13 (2021) 790. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>.
- [21] B. Dejan-Krešimir, R.W. Lancaster, J. Bernstein, Disappearing Polymorphs Revisited, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 54 (2015) 6972–6993. <https://doi.org/10.1002/anie.201410356>.
- [22] B.T. Law, Journal, *Annual Review of Law and Technology, Berkeley Technol. Law J.* 24 (2009) 1–719.
- [23] S. Narala, D. Nyavanandi, P. Srinivasan, P. Mandati, S. Bandari, M.A. Repka, Pharmaceutical Co-crystals, Salts, and Co-amorphous Systems: A novel opportunity of hot-melt extrusion, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 61 (2021) 102209. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102209>.
- [24] J. Haneef, S. Ali, R. Chadha, Emerging Multi-Drug Eutectics: Opportunities and Challenges, *AAPS PharmSciTech.* 22 (2021) 66. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01939-6>.
- [25] D. Cataldo, Batalla De Los Paises En Desarrollo, (2003) 123–137.
- [26] S. Pushpakom, F. Iorio, P.A. Eyers, K.J. Escott, S. Hopper, A. Wells, A. Doig, T. Williams, J. Latimer, C. McNamee, A. Norris, P. Sanseau, D. Cavalla, M. Pirmohamed, Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations, *Nat. Rev. Drug Discov.* 18 (2018) 41–58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.
- [27] V.S. Kulkarni, V. Alagarsamy, V.R. Solomon, P.A. Jose, S. Murugesan, Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery, *Russ. J. Bioorganic Chem.* 49 (2023) 157–166. <https://doi.org/10.1134/S1068162023020139>.
- [28] M. Aboy, K. Liddell, M. Jordan, C. Crespo, J. Liddicoat, European patent protection for medical uses of known products and drug repurposing, *Nat. Biotechnol.* 40 (2022) 465–471. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01269-3>.
- [29] T.T. Ashburn, K.B. Thor, Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004) 673–683. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>.
- [30] V. Pannikar, The return of thalidomide: new uses and renewed concerns, *Lepr. Rev.* 74 (2003) 286–293. <https://doi.org/10.47276/lr.74.3.286>.
- [31] B.M. Sahoo, B.V.V. Ravi Kumar, J. Sruti, M.K. Mahapatra, B.K. Banik, P. Borah, Drug Repurposing Strategy (DRS): Emerging Approach to Identify Potential Therapeutics for Treatment of Novel Coronavirus Infection, *Front. Mol. Biosci.* 8 (2021) 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.628144>.
- [32] Y. Acharya, A. Sayed, Chloroquine and hydroxychloroquine as a repurposed agent against

- COVID-19: a narrative review, *Ther. Adv. Vaccines*. 7 (2020) 1–14. <https://doi.org/10.1177/2049936120947517>.
- [33] Minesoft (2024). <https://minesoft.com/can-you-patent-a-process-everything-you-need-to-know/>, (n.d.).
- [34] American Association For the Advancement of Science (2024). <https://www.eurekalert.org/news-releases/565901>, (n.d.).
- [35] X. Xie, Y. Tang, Efficient synthesis of simvastatin by use of whole-cell biocatalysis, *Appl. Environ. Microbiol.* 73 (2007) 2054–2060. <https://doi.org/10.1128/AEM.02820-06>.
- [36] J.A. DiMasi, R.W. Hansen, H.G. Grabowski, The price of innovation: New estimates of drug development costs, *J. Health Econ.* 22 (2003) 151–185. [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(02\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1).
- [37] A. Schuhmacher, M. Hinder, A. von Stegmann und Stein, D. Hartl, O. Gassmann, Analysis of pharma R&D productivity – a new perspective needed, *Drug Discov. Today*. 28 (2023) 103726. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103726>.
- [38] J. Drews, Stategic trends in the drug industry, *Drug Discov. Today*. 8 (2003) 411–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706659>.
- [39] P. Imming, C. Sinning, A. Meyer, Drugs, their targets and the nature and number of drug targets, *Nat. Rev. Drug Discov.* 5 (2006) 821–834. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrd2132>.
- [40] M.A. Yıldırım, K.-I. Goh, M.E. Cusick, A.-L. Barabási, M. Vidal, Drug–target network, *Nat. Biotechnol.* 25 (2007) 1119–1126. <https://doi.org/10.1038/nbt1338>.
- [41] K. Gallo, A. Goede, A. Eckert, B. Moahamed, R. Preissner, B.O. Gohlke, PROMISCUOUS 2.0: A resource for drug-repositioning, *Nucleic Acids Res.* 49 (2021) D1373–D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1061>.
- [42] J.J. Hernandez, M. Pryszyk, L. Smith, C. Yanchus, N. Kurji, V.M. Shahani, S. V. Molinski, Giving drugs a second chance: Overcoming regulatory and financial hurdles in repurposing approved drugs as cancer therapeutics, *Front. Oncol.* 7 (2017) 1–8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00273>.
- [43] N. Rao, T. Poojari, C. Poojary, R. Sande, S. Sawant, DRUG REPURPOSING : A SHORTCUT TO NEW BIOLOGICAL ENTITIES, *Pharm. Chem. J.* 56 (2022) 1203–1214. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02778-w>.
- [44] N. Krishnamurthy, A.A. Grimshaw, S.A. Axson, S.H. Choe, J.E. Miller, Drug repurposing : a systematic review on root causes , barriers and facilitators, *BMC Health Serv. Res.* 22 (2022) 970. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08272-z>.
- [45] G. Jin, S.T.C. Wong, Toward better drug repositioning: Prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines, *Drug Discov. Today*. 19 (2014) 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.005>.
- [46] J. Langedijk, A.K. Mantel-Teeuwisse, D.S. Slijkerman, M.H.D.B. Schutjens, Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature, *Drug Discov. Today*. 20 (2015) 1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.001>.
- [47] L. Pinzi, N. Bisi, G. Rastelli, How drug repurposing can advance drug discovery: challenges and opportunities, *Front. Drug Discov.* 4 (2024) 1–9. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1460100>.