

Escuela de Negocios

Tipo de documento: Tesis de maestría



EMBA | Executive MBA

El impacto de las 3R en la Industria Farmacéutica: Reducir, Reemplazar y Refinar

Autoría: Martínez, Tatiana Anabel

Año: 2025

¿Cómo citar este trabajo?

Martínez, T. (2025) "El impacto de las 3R en la Industria Farmacéutica: Reducir, Reemplazar y Refinar". [Tesis de maestría. Universidad Torcuato Di Tella]. Repositorio Digital Universidad Torcuato Di Tella.

<https://repositorio.utdt.edu/handle/20.500.13098/13896>

El presente documento se encuentra alojado en el **Repositorio Digital de la Universidad Torcuato Di Tella** bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional
Dirección: <https://repositorio.utdt.edu>



UNIVERSIDAD
TORCUATO DI TELLA

TRABAJO FINAL

MAESTRIA EN DIRECCIÓN DE EMPRESAS

***“El impacto de las 3R en la
Industria Farmacéutica: Reducir,
Reemplazar y Refinar”***

AÑO 2025

ALUMNO: Martínez, Tatiana Anabel

TUTOR: Pich Otero, Augusto

Dedicatoria – Agradecimientos

- A Julia, mi bebé arcoíris que llego para iluminar mis días y acompañó todo este proceso resignando tiempo de estar con su mamá en pos de mi crecimiento profesional y personal.
- A mi mamá, Anabel, persona incondicional que creyó fervientemente desde el primer momento que yo podía y tenía que empezar esta maestría, y que con su atención y cuidado facilitó mis tareas cotidianas para que pueda dedicarle tiempo a este proyecto.
- A Mariano, mi compañero hace 20 años. Partícipe necesario de este logro personal. Gracias por entender y acompañar.
- A Mari, Adri y Lucas, mis hermanos, quienes se alegraron con mis aciertos y me empujaron en mis caídas.
- A Tomi y Cata, que me hacen ver las cosas de otra manera y me cuestionan cosas que ni yo hago. Me enseñan a ser mejor persona.
- A mis compañeros de maestría que me hicieron más fáciles y divertidas las largas horas de cursada.
- A mi tutor de tesis, Augusto, por haberse puesto a disposición desde el momento que decidí empezar esta maestría, siempre atento, colaborando, escuchando, aconsejando y respondiendo mis consultas.
- Al Laboratorio Bagó, por confiar y acompañarme en este crecimiento profesional.
- A mi papá, Julio, que desde el cielo debe estar esbozando una sonrisa y diciendo *“bien gorda, lo lograste”*. Te extraño y te recuerdo siempre...

Resumen Ejecutivo

Cada año, la industria farmacéutica desarrolla nuevos medicamentos que aportan significativos beneficios a la salud. En este contexto, la inversión en Investigación y Desarrollo (I+D) resulta clave para la innovación y el avance del sector. Según un informe de la Oficina de Presupuesto del Congreso de Estados Unidos, en 2019 la industria destinó 83 mil millones de dólares a gastos de I+D, un monto que equivale a diez veces lo invertido en la década de 1980.

Las inversiones en I+D se fundamentan en la expectativa de futuras ganancias, cuyo retorno depende de tres factores principales: los ingresos globales proyectados durante el ciclo de vida del medicamento (sin considerar costos de fabricación y comercialización), los costos estimados de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, y las políticas que regulan la oferta y la demanda de los medicamentos recetados. Así, cuando la expectativa de rentabilidad es alta, las empresas farmacéuticas incrementan su inversión en I+D y potencian el desarrollo de nuevos tratamientos; en caso contrario, la tendencia se invierte.

Paralelamente, el número de medicamentos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, agencia regulatoria de Estados Unidos) ha mostrado un crecimiento sostenido en la última década. Entre 2010 y 2019, la FDA aprobó un promedio de 38 nuevos medicamentos por año, lo que representa un 60 % más que la media anual de la década anterior.

El proceso de aprobación de un nuevo fármaco requiere demostrar su seguridad y eficacia. Antes de realizar ensayos en humanos, la investigación atraviesa una fase preclínica en la que se experimenta en animales para obtener los primeros datos de seguridad. Sin embargo, en los últimos años ha crecido el debate en torno al uso de animales en investigación, generando iniciativas para regular su utilización y evaluar en qué condiciones se justifica su empleo.

En este contexto, las estrategias de las 3R (Reducir, Reemplazar y Refinar) cobran relevancia. Se trata de prácticas sostenibles que optimizan el uso de recursos y energía en la fabricación de medicamentos, al tiempo que reducen el impacto ambiental. Además de su importancia ética, la implementación de estas prácticas es cada vez más exigida por la sociedad y resulta esencial para impulsar nuevas tecnologías en los procesos de I+D y producción, garantizando la competitividad de la industria y el cumplimiento de los estándares regulatorios.

Palabras clave

3R (Reducir, Reemplazar y Refinar), Investigación y Desarrollo, Estudios Preclínicos, Animales de Investigación, Métodos Alternativos.

Objetivos

Objetivo General

Explorar los beneficios prácticos y éticos de Reducir, Reemplazar y Refinar (3R), analizar cómo la adopción de estas políticas puede influir en la innovación, competitividad y percepción pública, así como también considerar si se pueden mejorar o desafiar los estándares actuales del desarrollo farmacéutico.

Objetivos Específicos

- *Determinar cómo las 3R pueden optimizar los procesos de investigación y desarrollo, reduciendo costos y tiempo sin comprometer la calidad y eficacia de los productos farmacéuticos.*
 - ***¿Cuáles son los métodos específicos que permiten reducir costos en I+D mediante el uso de las 3R?***
 - ***¿Qué desafíos comunes en I+D pueden abordarse mediante las 3R?***
 - ***¿Existen estrategias que ayuden a reducir el tiempo de desarrollo de nuevos medicamentos sin comprometer la seguridad y eficacia?***

- *Analizar el impacto ético del uso de animales en las etapas de investigación y desarrollo y cómo las 3R pueden mejorar las prácticas para alinearse con los estándares éticos y las expectativas de la sociedad además de cumplir con las regulaciones nacionales e internacionales.*
 - ***¿Qué regulaciones nacionales e internacionales existen para proteger el bienestar de los animales utilizados en experimentos?***
 - ***¿Cómo puede la industria farmacéutica alinear sus prácticas con los estándares éticos y las expectativas de la sociedad en relación con el uso de animales?***
 - ***¿Qué avances tecnológicos o qué alternativas podrían utilizarse para reemplazar el uso de los animales en la investigación?***

- *Investigar cómo la implementación de las 3R contribuye a la sostenibilidad ambiental y social de la industria, incluyendo la reducción del desperdicio y la mejora del bienestar animal.*
 - ***¿Cómo afecta a la sustentabilidad ambiental la reducción de residuos?***
 - ***¿Cómo se integra el reciclaje en la cadena de suministro farmacéutica?***
 - ***¿Cuáles son los beneficios de reutilizar en la industria farmacéutica?***
 - ***En el caso de no poder evitar la utilización de animales en la investigación, ¿cómo se pueden utilizar las 3R para mejorar el bienestar animal?***

- *Explorar cómo las 3R impulsan la innovación tecnológica, como el uso de modelos in vitro para reemplazar y reducir el uso de animales en la investigación (ensayos de reactividad biológica in vitro).*
 - **¿Cuáles son los beneficios de la utilización de modelos in vitro?**
 - **¿Cuáles son algunos ejemplos de esos modelos?**
 - **¿Qué desafíos enfrenta la adopción de éstos?**

- *Estudiar cómo las 3R pueden mejorar la competitividad de las empresas farmacéuticas al adoptar prácticas más eficientes y responsables que son bien vistas por consumidores y reguladores lo que influye en la confianza del consumidor y la reputación corporativa.*
 - **¿Cómo influyen las prácticas responsables sobre la percepción de los consumidores y los entes reguladores?**
 - **¿Cuál es el impacto de adoptar prácticas más eficientes en la competitividad?**

Capítulos por desarrollar

- 1- **Industria Farmacéutica:** metodología de trabajo actual, inversiones y costos del desarrollo farmacéutico y hacia dónde se espera que se desarrolle la I+D.
- 2- **Definición de las 3R.**
- 3- **Entes reguladores:** cómo los entes reguladores en todo el mundo están desarrollando las normativas para la implementación de las 3R.
- 4- **Optimización de los procesos de I+D:** detalle de posibles mejoras mediante la utilización e implementación de las 3R.
- 5- **Uso de animales en la Investigación Científica:** implicancias del uso de los mismos, datos históricos y actuales.
- 6- **3R e innovación tecnológica:** utilización de nuevas metodologías que eviten o reduzcan a niveles aceptables el uso de animales de laboratorio. Cómo se aplican y qué limitaciones presentan.
- 7- **Competitividad de la industria:** cómo la reputación corporativa afecta la competitividad y rentabilidad y cuál es el impacto de reducir, reemplazar y refinar para el medio ambiente y la percepción de los consumidores.
- 8- **Conclusiones.**

Índice

Dedicatoria – Agradecimientos	2
Resumen Ejecutivo	3
Palabras clave.....	4
Objetivos	5
Objetivo General	5
Objetivos Específicos.....	5
Capítulos por desarrollar.....	6
Índice	7
Lista de tablas.....	9
Lista de figuras	10
CAPITULO 1: La Industria Farmacéutica.....	11
1.1 Metodología de trabajo actual.....	12
1.2 Inversiones y costos del Desarrollo Farmacéutico	15
1.3 Proyecciones futuras.....	17
CAPITULO 2: Definición de las 3R.....	18
2.1 Descripción del concepto de las 3R.....	19
CAPITULO 3: Entes Reguladores.....	27
3.1 Normativa en Europa	27
3.2 Normativa en Estados Unidos	31
3.3 Normativa en Argentina	34
CAPITULO 4: Optimización de los procesos de I+D	37
CAPITULO 5: Uso de animales en la Investigación Científica	42
5.1 Tipos de pruebas realizadas con animales:.....	47
CAPITULO 6: 3R e innovación tecnológica	50
6.1 Evolución y Aplicación de Métodos Alternativos en Ensayos Farmacológicos.....	53
6.1.1 Irritación ocular	53
6.1.2 Irritación dérmica:	56
6.1.3 Perfil farmacocinético:	58
6.2 Impacto de la Regulación y el Enfoque Estratégico en los Ensayos.....	59
CAPITULO 7: Competitividad de la Industria	62
7.1 Compromiso con el medio ambiente.....	63

7.2 Impacto social	65
7.3 Viabilidad económica	67
CONCLUSIONES	70
Bibliografía	77
ANEXO I	81

Lista de tablas

<i>Número de Tabla</i>	<i>Página</i>
Tabla N° 1: detalle de las 4 fases principales de los estudios clínicos.....	15
Tabla N° 2: detalle de reactivos de origen animal y su posible reemplazo, con sus ventajas y desventajas.....	24
Tabla N° 3: secuencia de pasos para ejercicio de validación prospectivo.....	31
Tabla N° 4: ejemplo de métodos tradicionales y alternativos.....	32
Tabla N° 5: Diferencia fisiológica entre las especies.....	48
Tabla N° 6: Beneficio económico del reemplazo del testeo en animales por pruebas in vitro.....	69

Lista de figuras

Número de figura	Página
Figura N° 1: Aprobaciones por año desde el 2010 al 2019	11
Figura N° 2: Probabilidad estimada de transición de fase y tasas generales de éxito de aprobación clínica para compuestos probados por primera vez en humanos en cualquier momento entre 1995 y 2007	16
Figura N° 3: Portada de la publicación de Russell y Burch (1959).....	19
Figura N° 4: Diagrama secuencial del diseño de los experimentos	20
Figura N° 5: Logos oficiales de productos no testeados en animales.....	25
Figura N° 6: Resultados encuesta del PEW Research Center.....	44
Figura N° 7: Severidad de los procedimientos realizados en los animales desde 2014.....	45
Figura N° 8: Procedimientos experimentales y creación de animales genéticamente alterados desde 1939.....	46
Figura N° 9: Representación esquemática del ensayo vascular de la membrana corioalantoidea.....	54
Figura N° 10: Antes-después del testeo de una sustancia irritante.....	55
Figura N° 11: Células SIRC.....	56
Figura N° 12: Estructura de la piel.....	57
Figura N° 13: Ensayo de Episkin.....	58
Figura N°14: Detalle de la visión integral de la sustentabilidad en la Industria Farmacéutica.....	63
Figura N°15: Imagen tomada del corto de YouTube.....	67

CAPITULO 1: La Industria Farmacéutica

La Industria Farmacéutica, es un importante sector en el ámbito de la salud porque es la responsable de desarrollar, producir y distribuir medicamentos que mejoran la calidad y esperanza de vida de la población mediante el desarrollo de nuevos fármacos. Su actividad se vuelve crítica desde un punto de vista sanitario, pero también económico porque representa una de las industrias con mayores inversiones en innovación tecnológica.

Según la Congressional Budget Office de Estados Unidos (Congressional Budget Office, 2024), en el año 2019 la industria farmacéutica mundial invirtió \$83 mil millones en investigación y desarrollo (I+D), una cifra que, ajustada por inflación, equivale a aproximadamente diez veces lo que se destinaba en la década del '80. Esto ciertamente refleja la creciente complejidad y los costos asociados con la creación de nuevos medicamentos.

Entre el año 2010 y el año 2019, la FDA aprobó un promedio anual de 38 nuevos medicamentos, que equivale a un aumento del 60% respecto a la década anterior. Tal como se muestra en la Figura N°1, en el año 2018, se alcanzó un pico de 59 aprobaciones, el más alto registrado hasta ese momento (ver ANEXO I para detalle de aprobaciones por año).

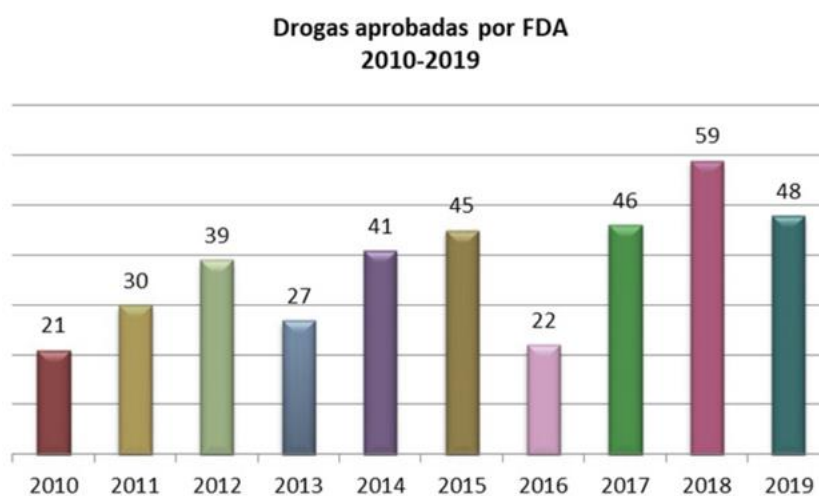


Figura n°1: Aprobaciones por año desde el 2010 al 2019

Fuente: <http://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2020/01/16/drogas-aprobadas-por-fda-durante-2019/>

La naturaleza de los medicamentos también ha evolucionado. Durante las últimas décadas, la industria ha pasado de desarrollar principalmente fármacos basados en pequeñas

moléculas químicas a diseñar medicamentos biológicos, basados en líneas celulares que tratan enfermedades complejas como el cáncer y trastornos del sistema nervioso. Estos medicamentos, conocidos como "especializados" o "de nicho", además de necesitar una manipulación más específica, son más difíciles de replicar y tienen costos significativamente mayores.

1.1 Metodología de trabajo actual

El proceso de investigación y desarrollo (I+D) en la industria farmacéutica es un proceso sistemático y estructurado que busca transformar descubrimientos científicos en medicamentos seguros y efectivos para la población.

El primer paso en el desarrollo de nuevos fármacos consiste en identificar compuestos químicos o biológicos que tengan un potencial efecto terapéutico. Eso se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un modelado computacional (donde se simulan mediante un software específicas interacciones moleculares para predecir la efectividad de nuevos compuestos y optimizar su diseño), estudios genómicos o proteómicos (que identifican genes y proteínas asociadas a enfermedades específicas, lo que permite diseñar medicamentos dirigidos a ese blanco particular), entre otros. Luego, se sintetizan y se refinan dichos compuestos para mejorar las propiedades farmacológicas y reducir los efectos adversos.

A partir de este punto, comienzan los estudios preclínicos, donde se busca garantizar la seguridad y eficacia del compuesto *antes* de probarlo en humanos y puede llevarse a cabo de dos maneras distintas:

- **Estudios in vitro:** donde se evalúa el fármaco para determinar la toxicidad, la estabilidad de la molécula seleccionada y los mecanismos de acción.
- **Estudios en animales:** donde se le administra el compuesto a un animal para analizar cómo afectará su sistema biológico.

Si el nuevo compuesto demuestra potencial, se desarrollan las estrategias para la fabricación a escala del compuesto.

El escalado en la producción del principio activo, constituye una fase crítica. Es un proceso que se desarrolla de manera progresiva, comenzando con la etapa de laboratorio, en la cual se optimizan las rutas de síntesis y se evalúan parámetros críticos como las condiciones de reacción, los rendimientos obtenidos y la pureza del compuesto. Luego, en la escala piloto, se verifica la reproducibilidad de estos procesos a un nivel intermedio, identificando potenciales desafíos. Finalmente, la producción a escala industrial requiere la implementación de procesos validados en equipos de mayor capacidad, considerando

factores como la eficiencia energética, la seguridad operativa y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

En lo que respecta a la fabricación a escala del medicamento, se comienza con la etapa de formulación, donde se desarrollan prototipos a escala de laboratorio, lo que permite seleccionar los excipientes más adecuados y definir los parámetros iniciales de producción. En una fase posterior, las pruebas de lotes a escala piloto evalúan la viabilidad técnica y económica del proceso, poniendo especial atención en variables críticas como el mezclado, la granulación y los tiempos de desintegración. Finalmente, se pasa a una etapa de producción a escala industrial, donde se producen lotes representativos bajo condiciones normales de operación para confirmar la reproducibilidad y estabilidad del producto final.

Dentro de este punto, es importante destacar que los *estudios de estabilidad* desempeñan un rol fundamental al determinar el período de vida útil del producto y su comportamiento bajo diferentes condiciones ambientales. En Argentina, las directrices para llevar a cabo los estudios de estabilidad se detallan en el capítulo 1040 de la Farmacopea Argentina (Farmacopea Argentina, 2024). Dentro de las evaluaciones que se realizan, se incluyen las pruebas de estabilidad aceleradas y a largo plazo:

Estabilidad acelerada:

Se trata de un estudio diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas de un fármaco bajo condiciones extremas de almacenamiento. El control se realiza al tiempo cero (cuando se recibe el prototipo), a los tres y a los seis meses de almacenamiento. Los resultados obtenidos en estos controles nos permiten predecir la vida útil del medicamento bajo condiciones normales de almacenamiento, ya que, si no presenta variaciones significativas bajo condiciones más drásticas, es esperable que se mantenga ese comportamiento en condiciones normales de almacenamiento. Asimismo, estos resultados deben complementarse con los estudios de estabilidad a largo plazo.

Las condiciones para la estabilidad acelerada son:

Temperatura: 40 ± 2 °C

Humedad Relativa (HR): 75 ± 5 %

Argentina pertenece a zona climática II, que corresponde a regiones de clima subtropical con posible humedad elevada.

Estabilidad a largo plazo:

Se realiza bajo condiciones controladas que simulan el almacenamiento habitual del medicamento. Según las directrices de ANMAT, las condiciones estándar para estos estudios son:

- **Temperatura:** 25 ± 2 °C
- **Humedad Relativa (HR):** 60 ± 5 %

La duración mínima recomendada para estos estudios es de 12 meses, utilizando al menos tres lotes piloto del producto. Es necesario llevar a cabo un control cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego anualmente.

Tanto en el estudio de la estabilidad acelerada como el de largo plazo, lo que se busca es analizar la integridad fisicoquímica, microbiológica, biofarmacéutica y organoléptica del medicamento y para ello, se monitorean ciertos parámetros: la potencia (mediante un ensayo de valoración), el perfil de impurezas (mediante un control de Sustancias Relacionadas del producto), la velocidad/perfil de disolución (mediante la realización de ensayos de disolución in vitro) y la apariencia general del producto (se verifican variaciones en el aspecto). Todos estos ensayos deben cumplir ciertas especificaciones que pueden tomarse de los lineamientos proporcionados por las guías International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (ICH, 2024) entre otras.

Otro de los estudios de estabilidad que se lleva a cabo es el de *fotoestabilidad* donde se evalúa que la exposición a la luz no resulta en un cambio irreversible. Normalmente se realizan una única vez y sobre un solo lote. Si hay cambios en la formulación o en el envase, entonces se requiere la repetición de este tipo de estudio (exceptuando que se cuente con una debida justificación para respaldar la fotoestabilidad). Este estudio puede realizarse sobre el activo, sobre el producto terminado fuera de su envase primario o producto terminado en su envase primario y/o secundario. Como control se utiliza un “testigo” que es el mismo producto, pero mantenido en la oscuridad bajo las mismas condiciones ensayadas. En los estudios de fotoestabilidad, se somete al producto/activo a degradación por radiación Visible y Ultravioleta.

La interacción coordinada entre los equipos de investigación, desarrollo farmacéutico, desarrollo analítico, producción y control de calidad es esencial para el éxito de todas estas etapas. A su vez, debe garantizarse el cumplimiento de los estándares regulatorios nacionales, además de las normativas internacionales aplicables.

De esta manera, se logra asegurar que los medicamentos desarrollados no solo cumplan con los requisitos técnicos, sino que también estén en condiciones de responder a las demandas del mercado y a las exigencias regulatorias globales.

La etapa de los estudios clínicos es fundamental para demostrar la seguridad y eficacia del medicamento en humanos y se lleva a cabo en cuatro fases principales (Conquest Research, 2024):

	OBJETIVO	PARTICIPANTES	DURACIÓN
Fase I	Evaluar la seguridad y determinar la dosis adecuada	Entre 20 y 100 voluntarios sanos	Varios meses
Fase II	Analizar la eficacia y monitorear los efectos secundarios en pacientes con la enfermedad objetivo	Entre 100 y 300 pacientes	Hasta dos años
Fase III	Confirmar la eficacia, identificar efectos adversos poco comunes y comparar el medicamento con tratamientos existentes.	Entre 300 y 3000	De 1 a 4 años
Presentación del Dossier a la Autoridad Regulatoria correspondiente- APROBACIÓN			
Fase IV	Plan de Gestión de riesgo. Farmacovigilancia activa. Relevar los efectos adversos poco frecuentes que no se detectaron en las fases clínicas pre-registro.	Pacientes tratados	Años

Tabla n° 1: detalle de las 4 fases principales de los estudios clínicos

Una vez finalizadas los estudios clínicos (fase I, fase II y fase III), los datos se envían a agencias reguladoras como la **FDA** (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos), la **EMA** (Agencia Europea de Medicamentos), la **ANMAT** (Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina), entre otras, quienes evalúan la seguridad y eficacia del medicamento, los procesos de fabricación y el balance riesgo/beneficio para la población objetivo. Solo los medicamentos que cumplen con estos estándares reciben aprobación para su comercialización.

1.2 Inversiones y costos del Desarrollo Farmacéutico

El desarrollo de un nuevo compuesto químico es un proceso intensivo no sólo en tiempo sino también en recursos y capital, caracterizado por trabajar con riesgos elevados y alta incertidumbre (Michael Dickson, 2009). El aumento en el costo promedio de desarrollo de un nuevo fármaco refleja una evolución constante en la complejidad y las exigencias de la investigación y desarrollo, marcada por factores económicos, regulatorios y científicos.

Desde los años 60, el tiempo promedio para aprobar un medicamento aumentó de aproximadamente 8 años a 13 años en los años 90, debido a diversos factores como: el aumento de los requisitos regulatorios, la necesidad de más voluntarios para los ensayos clínicos y un factor no menor que es la naturaleza de las enfermedades que se investigan. Además, el número promedio de procedimientos realizados en pacientes aumentó en un 118% en ensayos clínicos de Fase II y un 51% en ensayos clínicos de Fase III.

Por supuesto que la incertidumbre en los resultados científicos y las aprobaciones regulatorias prolonga el tiempo de desarrollo y por lo tanto aumenta el riesgo económico. Un dato a tener en cuenta es que solo el 21,5% de los medicamentos que fueron testeados en humanos entre los años 1983 y 1994 consiguieron la aprobación. Un estudio posterior, determinó los costos esperados estimando el perfil de riesgo del desarrollo clínico: examinaron 1442 compuestos de las 50 principales empresas farmacéuticas y estimaron las probabilidades de transición de fase que se muestran en la Figura N° 2.

La probabilidad general de éxito clínico (es decir, la probabilidad de que un fármaco que ingresa a la fase de pruebas clínicas sea finalmente aprobado) se estimó en 11,83 %. Esta tasa de éxito es sustancialmente menor que la tasa del 21,50 % estimada para el estudio anterior, pero es consistente con varios estudios recientes de tasas de éxito clínico. Un aumento de este tipo en el riesgo general contribuirá en gran medida a un aumento en los costos por fármaco nuevo aprobado, si todo lo demás permanece igual (Di Masi, 2016).

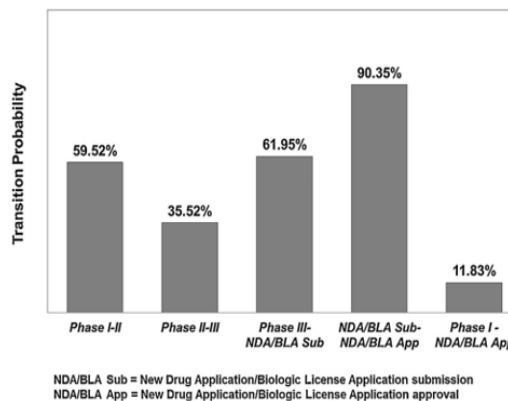


Figura N° 2: probabilidad estimada de transición de fase y tasas generales de éxito de aprobación clínica para compuestos probados por primera vez en humanos en cualquier momento entre 1995 y 2007

Por tal motivo, las empresas farmacéuticas reducen el riesgo tomando la decisión de interrumpir antes el trabajo sobre los medicamentos menos prometedores (ya sea por razones científicas o económicas).

La probabilidad de éxito es bastante pequeña, no está distribuida equitativamente entre las categorías terapéuticas y el desarrollo de medicamentos innovadores es una tarea riesgosa.

Una de las herramientas con las que cuenta la industria farmacéutica para poder sostener los altos costos de I+D son las patentes, que resultan esenciales para proteger la inversión: le confiere un “monopolio” al innovador durante un período de tiempo de 20 años a partir del momento de solicitud de la patente. La protección de la propiedad intelectual mediante patentes es importante, porque el costo de la innovación es alto, mientras que el costo de la imitación es bajo. Los costos de desarrollo de un nuevo medicamento son esencialmente una inversión en conocimiento, mientras que la duplicación del nuevo compuesto es una simple cuestión técnica.

La competencia de los productos genéricos continúa en aumento a nivel global. En el mercado estadounidense, este fenómeno se vio fortalecido con la aprobación de la Ley Hatch-Waxman en 1984 (Congreso de los Estados Unidos, (1983-1984)), formalmente conocida como Ley de Competencia de Precios de Medicamentos y Restauración del Plazo

de Patentes. Esta legislación tenía un doble objetivo: por un lado, compensar parcialmente la erosión de las patentes ocasionada por los tiempos asociados a los ensayos clínicos y las revisiones regulatorias; y, por otro lado, fomentar la competencia en precios dentro del mercado farmacéutico al reducir significativamente las barreras de entrada para los medicamentos genéricos tras el vencimiento de las patentes.

El aumento acelerado de los costos en investigación y desarrollo (I+D) se atribuye principalmente al incremento de los gastos asociados a las pruebas preclínicas y a la realización de estudios clínicos. Según el estudio más reciente y completo sobre el tema, el costo estimado de I+D por medicamento asciende a 802 millones de dólares. Además, se ha proyectado que una reducción del 25% en la duración de la fase clínica podría disminuir los costos capitalizados totales de desarrollo de medicamentos en un 16%, lo que equivale aproximadamente a 129 millones de dólares. Asimismo, aumentar las tasas de éxito actuales del 21,5% al 33,3% generaría un ahorro estimado de 221 millones de dólares en los costos capitalizados del desarrollo farmacéutico (Conquest Research, 2024).

1.3 Proyecciones futuras

A partir de lo analizado, se prevé que la inversión en I+D continúe en aumento, aunque con un enfoque renovado que no solo promueva la creación de tratamientos innovadores, sino que también permita a la industria farmacéutica mantener su competitividad frente a los cambios regulatorios y las crecientes expectativas de los consumidores. Para ello, resulta imprescindible mejorar las estrategias que permitan responder a las demandas éticas, como la reducción del uso de animales en los estudios preclínicos, entre otros factores clave.

En este contexto, toma especial relevancia el título de la presente tesis: **“El impacto de las 3R en la Industria Farmacéutica”**. Estas prácticas, basadas en Reducir, Reemplazar y Refinar los ensayos en animales, desempeñan un papel central en la optimización de los procesos de investigación y desarrollo (I&D), al ofrecer beneficios económicos significativos (como la reducción de costos y tiempos de desarrollo), además de mejorar la percepción pública de la industria. Por lo tanto, las 3R abordan desafíos éticos y ambientales, fortaleciendo la sostenibilidad y consolidando el compromiso de la industria con prácticas responsables y competitivas.

CAPITULO 2: Definición de las 3R

El concepto de las 3R, **Reducir, Reemplazar y Refinar**, constituye un principio ético y establece un marco metodológico fundamental en el desarrollo de productos medicinales, porque busca transformar el uso de animales en investigación científica virando hacia alternativas no sólo más responsables si no también más sostenibles.

Contexto histórico:

En el año 1959, Russel y Burch definieron de manera explícita el concepto de las "tres R" (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) como principios fundamentales para mejorar el bienestar animal en la investigación científica (Hubrecht, 2019). Ambos trabajaban para una organización conocida como la Federación de Universidades para el bienestar animal (UFAW por sus siglas en inglés) que fue fundada en 1926 por Charles Hume y que tenía como objetivo canalizar el conocimiento científico y profesional hacia la promoción del bienestar animal, abordando temas relacionados con su uso en investigaciones científicas, así como los procedimientos experimentales aplicados.

Para lograr su objetivo, la UFAW adoptó un enfoque no confrontativo que favoreció el diálogo y la colaboración algo que permitió que, en el año 1947, se publicara el primer manual de la UFAW, que marcó un hito al buscar un doble objetivo: mejorar el bienestar de los animales y la confiabilidad de los datos obtenidos en las investigaciones. Sin embargo, aún existía la necesidad de abordar los aspectos éticos y metodológicos relacionados con los experimentos en animales (los procedimientos utilizados en ese entonces causaban un gran sufrimiento).

Para el año 1949, Hume y un grupo de científicos publicaron una carta en The Lancet donde detallaban casos de experimentos severos que se llevaban a cabo en Norteamérica y además, enfatizaron la necesidad de centralizar la cría de los animales para garantizar estándares consistentes.

En el año 1954, la UFAW designó al doctor William Russel para liderar un estudio sobre la incorporación de métodos humanitarios en la investigación biológica. Russell destacó la importancia de considerar el dolor, el estrés, el miedo y la angustia de los animales. Ante la magnitud del proyecto, la UFAW incorporó también al microbiólogo Rex Burch, quien realizó entrevistas con investigadores sobre sus prácticas, actitudes y viabilidad de

reemplazar el uso de animales en ciertos experimentos. Su labor fue crucial para recopilar información en un contexto donde las posturas sobre el uso de animales en la investigación estaban polarizadas.

El trabajo de Russell y Burch evolucionó bajo la supervisión de un subcomité científico de la UFAW que estaba liderado por el Premio Nobel Sir Peter Medawar.

Para el año 1955 ya se encontraban definidos los fundamentos de las 3R, pero fue recién en el año 1957 cuando se presentaron formalmente en un simposio sobre *Técnicas humanitarias en laboratorios*.

En 1959, ambos profesionales publicaron *The Principles of Humane Experimental Technique* (Figura N° 3), un texto que no solo abordaba las implicancias éticas del uso de animales, sino también la compatibilidad entre métodos humanitarios y los objetivos de la investigación. Uno de los puntos que argumentaron, es que animales que se encontraban sometidos a estrés, probablemente no arrojarían datos confiables, algo que vinculaba perfectamente el bienestar animal con la confiabilidad de los datos reportados.

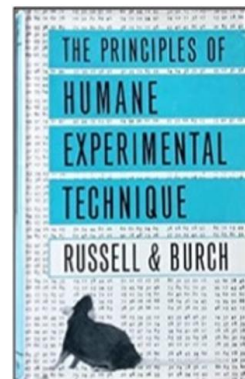


Figura N°3: portada de la publicación de Russell y Burch (1959)

Este libro sentó las bases para la regulación moderna del bienestar animal y demostró que las prácticas éticas y científicas pueden y, sobre todo, deben coexistir.

Mediante el uso de ejemplos prácticos de Reemplazo, Reducción y Refinamiento, marcaron un antes y un después en la búsqueda de un equilibrio entre los objetivos de la investigación científica y la consideración del bienestar de los animales involucrados.

2.1 Descripción del concepto de las 3R

A lo largo de las últimas décadas, la importancia de las 3R ha sido no sólo reconocida si no también formalizada reflejando un cambio significativo en la percepción social y científica del uso de animales en investigación.

Para entender qué implica el concepto de las 3R comenzaremos definiendo cada uno de sus componentes:

REDUCIR

Tiene como objetivo minimizar el número de animales utilizados en cada experimento que se desarrolla, a un punto tal que igual siga teniendo peso estadístico y no se comprometa la calidad de los datos obtenidos. Para eso es necesario realizar estudios estadísticamente optimizados que permitan maximizar la cantidad de información que se obtiene por cada

sujeto experimental. Hay ciertas herramientas clave que permiten alcanzar este objetivo, como imagenología no invasiva, por ejemplo, que permiten realizar monitoreos en tiempo real sin necesidad de repetir experimentos. En lo que respecta a la industria farmacéutica, esto no sólo mejora la imagen de ésta generando mayor aceptación social si no que contribuye también a la reducción de costos operativos, sobre todo en etapas preclínicas. Existen recursos como herramientas de diseño experimental por ejemplo el Asistente de Diseño Experimental (EDA por sus siglas en inglés), que es una herramienta en línea gratuita desarrollada por el NC3Rs (NC3Rs, 2024), cuyo propósito es asistir a los investigadores en el diseño de sus experimentos mediante una serie de pasos descritos en la Figura N° 4. Un diseño experimental adecuado puede contribuir significativamente a minimizar el uso de animales en investigaciones científicas a través de dos mecanismos fundamentales:

1. **Optimización de los datos obtenidos:** Al considerar cuidadosamente la influencia de las variables y abordar las fuentes de sesgo, un diseño experimental bien estructurado permite generar datos sólidos y reproducibles lo que asegura que cada animal utilizado aporte el máximo valor a la investigación, optimizando su utilización.
2. **Uso eficiente de herramientas estadísticas:** La aplicación de técnicas estadísticas avanzadas puede reducir la cantidad de animales requeridos para los experimentos y maximizar la información obtenida de cada ensayo. Los diseños experimentales más complejos permiten inclusive identificar factores que afectan los resultados, proporcionando un entendimiento más profundo del modelo en estudio.



Figura N° 4: diagrama secuencial del diseño de los experimentos

FUENTE: <https://nc3rs.org.uk/our-portfolio/experimental-design-assistant-eda#publications>

De este modo, la EDA no solo favorece el cumplimiento de los principios de reemplazo, reducción y refinamiento (3R), sino que también mejora la calidad y la eficiencia de las investigaciones.

REEMPLAZAR

Este componente de las 3R, busca sustituir el uso de animales en investigación mediante el uso de modelos alternativos que sean igual o más efectivos para predecir respuestas biológicas humanas. Los avances en biotecnología han permitido el desarrollo de modelos *in vitro* y simulaciones computacionales que replican funciones fisiológicas humanas con alta precisión, por ejemplo, la utilización de líneas celulares hepáticas y renales se han utilizado con éxito en estudios de toxicidad farmacológica, mientras que modelos *in vitro* de la barrera hematoencefálica han permitido avanzar en la investigación de tratamientos para enfermedades neurológicas. Estos métodos además de reducir la dependencia de modelos animales mejoran la relevancia de los datos obtenidos porque se encuentran basados en tejidos humanos.

El reemplazo puede dividirse en:

- **reemplazo total:** se refiere a la implementación de métodos alternativos que eliminan completamente el uso de animales en la investigación y experimentación. Esto incluye el empleo de voluntarios humanos, tejidos y células humanas, modelos matemáticos y computacionales, así como líneas celulares establecidas, conocidos colectivamente como métodos sin animales.
- **reemplazo parcial:** contempla el uso de animales que, según el conocimiento científico actual, no son considerados capaces de experimentar sufrimiento. Este grupo incluye invertebrados como *Drosophila*, gusanos nematodos y amebas, además de formas inmaduras de vertebrados. También se considera reemplazo parcial la utilización de células y tejidos primarios obtenidos exclusivamente de animales muertos que no hayan sido sometidos a procedimientos causantes de sufrimiento.

Tal como especifica el National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of animals in Research (NC3R por sus siglas en inglés (NC3Rs, 2024)), una organización científica con sede en el Reino Unido que trabaja a nivel nacional e internacional con la comunidad de investigación para reemplazar, refinar y reducir el uso de animales en la investigación, la calidad, la consistencia en la formulación y la falta de validación de los reactivos utilizados en la investigación científica se han señalado como factores determinantes que afectan negativamente la reproducibilidad de los estudios. Entre estos reactivos destacan productos como los anticuerpos y el suero bovino fetal, obtenidos a partir de animales, lo que genera inquietudes tanto desde una perspectiva científica como ética, particularmente en relación con el bienestar animal. En la actualidad, existen tecnologías capaces de reemplazar muchos de estos reactivos por alternativas libres de

componentes animales. A continuación, se detalla en la Tabla N° 2 el tipo de reactivo obtenido a partir de animales y cuál es el reemplazo que proponen con sus respectivas ventajas y desventajas:

Reactivo de origen animal	Desventaja	Reemplazo propuesto	Beneficios
Anticuerpos	<p>Uso intensivo de animales (ratones, conejos etc.), estimándose que solo en la Unión Europea se utilizan un millón de animales al año para este propósito. Además de ser costoso y demandar múltiples intentos hasta alcanzar el éxito, enfrenta desafíos relacionados con la especificidad, estabilidad y consistencia entre lotes, afectando la reproducibilidad de los estudios científicos. La creciente demanda de anticuerpos, con un mercado proyectado en 5600 millones de dólares para 2027, contrasta con las pérdidas estimadas en 800 millones de dólares anuales debido al uso de anticuerpos mal caracterizados.</p>	<p><i>-anticuerpos desarrollados mediante bibliotecas recombinantes in vitro:</i> eliminan la necesidad de inmunización animal. <i>-reactivos de afinidad:</i> como polipéptidos u oligonucleótidos sintéticos, que ofrecen alta afinidad hacia objetivos específicos.</p>	<p>Especificidad: se puede eliminar la reactividad cruzada. Diseño: puede diseñarse para una gama más amplia de objetivos, Estabilidad: estables en rangos de pH más amplios, temperaturas y en diversos solventes. Suministro ilimitado: conociéndose la secuencia, no hay límite ni variación de los anticuerpos producidos. Producción más rápida: se pueden producir en cuestión de semanas. Afinidad: se pueden lograr mayores afinidades en todos los formatos moleculares conocidos. Costo: son similares a los de los anticuerpos monoclonales y el aumento en la especificidad y reproducibilidad compensa el mayor costo sobre los policlonales. Traducibilidad: no es necesario humanizarlos para su uso terapéutico.</p>
Medios de cultivo (Suero Bovino Fetal)	<p>El suero bovino fetal (FBS) presenta limitaciones: composición variable (afecta la reproducibilidad y confiabilidad de los experimentos <i>in vitro</i>), contaminantes como micoplasma, bacterias y virus (riesgos para la seguridad y la estabilidad del suministro). Tiene potencial inmunogénico. Su</p>	<p><i>-Factores de crecimiento:</i> se agregan de forma aislada, pueden ser de origen humano o sintético. <i>-Derivados de sangre humana:</i> la albúmina sérica, el suero, el plasma y los lisados de plaquetas pueden derivarse de muestras de sangre humana. La albúmina sérica puede</p>	<p>Suministro: cadenas de suministro claras que no influenciadas por factores externos impredecibles. No infeccioso: reducen riesgo de infección, incluido riesgo de contaminación por micoplasma. Adaptación: pueden adaptarse a tipos de células específicos para evitar la diferenciación u otros cambios fenotípicos.</p>

	<p>obtención implica sufrimiento y muerte de millones de fetos bovinos al año.</p>	<p>syntheticized from derived materials from humans. <i>Supplements derived from organisms not animals or humans</i> (proteins, lipids and other components important for cell growth) can be extracted from plants, bacteria and yeasts)</p>	<p>Reproducibilidad: alto nivel de consistencia entre lotes. Relevancia fisiológica: sólo moléculas derivadas de humanos o sintéticas No inmunogénico: los medios definidos no contienen moléculas inmunogénicas.</p>
Enzimas o células	<p><u>Enzimas:</u> derivan de fuentes animales, riesgo de contaminación con virus o priones. La tripsina, usada en cultivos celulares, se obtiene del páncreas porcino. La fracción S9, derivada del hígado de rata utilizada en estudios de metabolismo de fármacos, presenta composición desconocida. Las diferencias metabólicas entre roedores y humanos afectan la confiabilidad de los datos extrapolados. <u>Células:</u> líneas de origen animal tienen menor relevancia experimental y aplicabilidad en estudios preclínicos que las humanas (aunque pueden usarse como referencia)</p>	<p>Enzymes of non-animal origin, such as recombinant enzymes or derived from plants or bacteria. Replacement of cell lines of animal origin by human cells.</p>	<p>Las enzimas no animales suelen tener una variabilidad mínima y un menor riesgo de contaminación Promoción del desarrollo de ensayos <i>in vitro</i> con mayor relevancia experimental y mejor aplicabilidad en estudios preclínicos.</p>
Estructura	<p>Los modelos <i>in vitro</i> complejos (MIIC), como organoides y sistemas de cultivo 3D, replican tejidos y órganos humanos en condiciones fisiológicamente relevantes, superando las limitaciones de los métodos 2D tradicionales. Existen estructuras derivadas de animales, como Matrigel o colágeno de cola de rata, que limitan su relevancia fisiológica y genera variabilidad entre</p>	<p>-<i>Polímeros recombinantes:</i> pueden sintetizarse mediante tecnologías recombinantes (ej: producción de procolágeno mediante bacterias) -<i>Estructuras derivadas de microorganismos:</i> los polímeros presentes en los microorganismos son útiles para la formación de estructuras debido a su amplia abundancia y flexibilidad (ej: la quitina)</p>	<p>Suministro: cadenas de suministro claras no influenciadas por factores externos impredecibles. No infeccioso: reducen el riesgo de infección, incluido el riesgo reducido de contaminación por micoplasma. Adaptación: los medios definidos pueden adaptarse a tipos de células específicos para evitar la diferenciación u otros cambios fenotípicos. Reproducibilidad: alto nivel de consistencia entre lotes.</p>

	<p>lotes. Estas inconsistencias afectan la reproducibilidad de los MIIC, representando un desafío para su aceptación en estudios regulatorios.</p>	<p>fúngica usa para construir estructuras que sostienen a los queratinocitos humanos) <i>-Estructuras derivadas de plantas:</i> polímeros como la celulosa y el alginato sirven para formar estructuras biocompatibles. <i>-Nanomateriales:</i> pueden imitar condiciones naturales de los tejidos y son biocompatibles. <i>-Polímeros sintéticos:</i> se producen para para aplicaciones específicas (ej: hidrogeles) <i>-Estructuras derivadas de humanos:</i> pueden derivarse de tejido humano descclularizado (ej: membrana amniótica)</p>	<p>Relevancia fisiológica: sólo moléculas derivadas de humanos o sintéticas No inmunogénico: los medios definidos no contienen moléculas inmunogénicas</p>
--	--	---	---

Tabla N°2: detalle de reactivos de origen animal y su posible reemplazo, con sus ventajas y desventajas
FUENTE: <https://nc3rs.org.uk/3rs-resources/animal-free-vitro-technologies>

Por tal motivo, se observa un esfuerzo sostenido por implementar ensayos *in vitro* basados en modelos humanos, con el objetivo de reemplazar los modelos animales siempre que sea posible y así, mejorar la predictibilidad de las investigaciones preclínicas. Este cambio no solo favorece una ciencia más robusta y reproducible, sino que también impulsa una reducción significativa en el uso de animales.

REFINAR

Es un concepto que se centra en mejorar el bienestar de los animales que tengan que ser utilizados en la investigación, mediante la adopción de técnicas menos invasivas, el uso de anestesia y analgesia adecuada y la mejora de las condiciones de hábitat de dichos animales. También incluye la capacitación de los investigadores en técnicas de manejo ético que garanticen que se reduzca al mínimo el estrés y el sufrimiento animal por ejemplo Research Animal Training (RAT por sus siglas en inglés), aporta recursos clave para respaldar la enseñanza y el aprendizaje de cualquier persona que trabaje con animales de laboratorio (Research Animal Training, 2024).

En el año 2017, la NC3R publicó “Mejorar la calidad de la ciencia a través de un mayor bienestar animal: la estrategia NC3Rs” (Prescott, 2017). En el artículo señala que el bienestar animal y la calidad de la ciencia están intrínsecamente relacionados. Un estado adecuado de bienestar implica que los animales estén saludables, cómodos, bien alimentados, seguros, puedan expresar comportamientos innatos y no experimenten dolor, miedo o angustia, algo que no solo responde a consideraciones éticas, sino que también mejora la confiabilidad y repetibilidad de los experimentos, ya que el sufrimiento afecta negativamente el comportamiento, la fisiología y la inmunología de los animales, generando datos menos fiables y mayor variabilidad en los resultados.

Es importante destacar que la evolución histórica de las 3R refleja un cambio significativo en la percepción social y científica. Hasta la década del ´60 los experimentos en animales eran prácticamente indispensables en todas las fases del desarrollo farmacéutico. Para los años ´80 el avance de la tecnología y la presión social por el bienestar animal llevaron a un cambio de paradigma. En el contexto actual, las 3R también son una estrategia para fortalecer la competitividad en el mercado, porque las empresas que adoptan estas prácticas cumplen no solo con las normativas internacionales si no con las expectativas de los consumidores fortaleciendo su reputación y abriéndole el paso a la posibilidad de competir en mercados internacionales. Cada vez más compañías, sobre todo las del rubro de la cosmética, se han sumado al no testeo en animales de sus productos, y lo hacen saber mediante la impresión en su envase de alguno de los logos que se detallan en la Figura N°5.



Figura N° 5: logos oficiales de productos no testeados en animales

Fuente: https://notestadoenanimales.com/logo-no-testado-en-animales/#elementor-toc__heading-anchor-0

Existen distintas organizaciones que bregan por los derechos de los animales. Una de las más reconocidas es PETA (People for the Ethical Treatment of Animals): una organización internacional sin fines de lucro que fue fundada en el año 1980 y que se dedica a promover y proteger los derechos de los animales (PETA, 2024). Bajo el lema “*animals are not ours*” (los animales no son nuestros) y 9 millones de miembros a nivel global, lucha por finalizar

con el uso de animales en experimentos, la explotación de estos para el entretenimiento, la moda y combate el maltrato y la explotación en cualquier forma.

La organización utiliza campañas educativas, investigaciones encubiertas, litigios y activismo para generar conciencia sobre el sufrimiento animal y lucha por fomentar alternativas éticas y sostenibles. Su objetivo central es demostrar que los animales tienen el derecho de vivir libres de crueldad y de explotación.

Desde una perspectiva económica, la disminución en la utilización de animales, o su sustitución por metodologías alternativas, no solo permite reducir los costos relacionados con su adquisición, cuidado, manejo y mantenimiento, sino que también tiene el potencial de optimizar los procesos de investigación. Este enfoque puede acelerar las etapas de desarrollo científico, facilitando que las empresas introduzcan productos al mercado en plazos más breves, lo que representa una ventaja competitiva significativa en términos de eficiencia operativa y retorno de inversión.

No es menor destacar que el éxito de las 3R en la industria farmacéutica no solo depende de su implementación, sino también de su validación y aceptación en el ámbito regulatorio. Los métodos alternativos deben cumplir criterios rigurosos de relevancia científica, fiabilidad y reproducibilidad para ser reconocidos oficialmente por las entidades regulatorias, tema que se desarrollará ampliamente en el Capítulo III.

En conclusión, las 3R representan un enfoque transformador en el desarrollo farmacéutico integrando consideraciones éticas, económicas y regulatorias. Bajo el contexto global actual, donde la ética y la sustentabilidad son prioridades cada vez más resonantes, la implementación de las 3R no solo es necesario si no esencial para garantizar el futuro de la investigación farmacéutica y su alineación con las expectativas de la población.

CAPITULO 3: Entes Reguladores

La regulación del uso de animales en la investigación científica y el desarrollo farmacéutico constituye un eje central en la industria contemporánea. Los organismos reguladores desempeñan un papel fundamental al asegurar que las prácticas empleadas en dichos procesos se ajusten a estándares éticos, científicos y legales, promoviendo un equilibrio entre el avance tecnológico y la responsabilidad social.

La adopción de los principios de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) presenta diversos desafíos a nivel global. Existe una marcada variabilidad en la aceptación y aplicación regulatoria de estos métodos. Mientras que Europa lidera la integración de las 3R en las normativas de investigación farmacéutica, mercados como Estados Unidos y Asia evidencian una implementación más ralentizada. En América Latina, la adopción enfrenta obstáculos significativos vinculados a la escasez de financiamiento, y en ciertos casos, la infraestructura limitada algo que dificulta su consolidación en la región.

3.1 Normativa en Europa

Europa es líder en adopción de políticas regulatorias que promueven el uso ético y responsable de animales en investigación. A continuación, se detallan las más relevantes:

- **Directiva 2010/63/EU**

Es el marco normativo más avanzado en lo que refiere a regulación ética del uso de animales en investigación.

Tal como subraya en su sexta consideración (European Union, 2024): *“Hay nuevos conocimientos científicos sobre los factores que influyen en el bienestar de los animales y su capacidad de sentir y expresar dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero. Resulta, pues, necesario, aumentar el bienestar de los animales utilizados en procedimientos científicos elevando los niveles mínimos de protección de esos animales de acuerdo con los avances científicos más recientes”* (2010/63/EU), esta directiva pone de manifiesto y reconoce

explícitamente la necesidad de la internalización y aplicación de la 3R, algo que detalla explícitamente en el Artículo 4 de la misma normativa donde establece que los Estados miembros deben priorizar métodos o estrategias científicamente validadas que no impliquen el uso de animales vivos, y en el caso de no poder reemplazarlos, es necesario que utilicen el menor número de animales, afecten a especies con menor capacidad de experimentar sufrimiento y minimicen el dolor, siempre garantizando resultados satisfactorios. Además, promueve el refinamiento en la cría, el alojamiento y los procedimientos, minimizando cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero a los animales.

En el artículo 5 de la misma directiva, se limita el uso de procedimientos con animales a objetivos específicos entre los cuales destaca:

- Investigación fundamental y traslacional que se oriente a la prevención, diagnóstico, tratamiento o mejora de las condiciones fisiológicas en humanos, animales o plantas.
- Desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos o alimenticios
- Protección del medio ambiente en pos de la salud humana y animal
- Conservación de especies, enseñanza superior, formación profesional e investigación médico-legal.

En dicha normativa, también explicita los métodos de sacrificio de aquellos animales que hayan sido necesario utilizar con fines investigativos y establece que el sacrificio de los animales debe realizarse con un mínimo de dolor, sufrimiento o angustia, en establecimientos autorizados y por personal competente.

En capítulos posteriores, la directiva 2010/63 detalla que los estados miembros tienen que priorizar aquellos métodos que no impliquen la utilización de animales vivos siempre y cuando existan alternativas reconocidas por la legislación. En el caso de no poder reemplazarlos y ser necesaria su utilización, la muerte como punto final debe evitarse y en caso de ser inevitable, tiene que ser diseñada de tal manera que se reduzca el sufrimiento y se logre garantizar una muerte sin dolor.

Respecto al tratamiento de los animales, enfatiza en el uso obligatorio de anestesia o analgésicos (excepto que sean inadecuados o bien por motivos científicos o por ser un procedimiento traumático para el animal). Si existe una cirugía es necesario mitigar el dolor o de lo contrario debe estar debidamente justificado.

Además, todos los procedimientos deben clasificarse en cuatro categorías:

- *sin recuperación*: se trata de procedimientos realizados bajo anestesia general donde el animal no recobra la conciencia.

- *leves*: son procedimientos que probablemente ocasionen dolor, sufrimiento o angustia leves y de corta duración, o que no generen alteraciones significativas en el bienestar o el estado general del animal.

- *moderados*: procedimientos que probablemente causen dolor, sufrimiento o angustia moderados y de corta duración, o leves pero persistentes y también se incluyen en esta clasificación a aquellos procedimientos que puedan ocasionar una alteración moderada del bienestar o del estado general del animal.

- *severos*: son aquellos que probablemente generen dolor, sufrimiento o angustia intensos, o moderados pero prolongados y que puedan provocar una alteración grave del bienestar o del estado general del animal. Estos últimos, no pueden realizarse salvo excepciones debidamente justificadas.

Esta categorización facilita una valoración precisa del efecto que los procedimientos tienen sobre los animales, favoreciendo la adopción de un enfoque ético en la planificación y gestión de los proyectos en los que se utilizan.

En el caso de los procedimientos leves o moderados en los que el animal recupera completamente su salud, éstos pueden reutilizarse y el nuevo procedimiento a realizar tiene que ser considerado también leve o moderado.

Un procedimiento se considera concluido cuando no se realizan más observaciones o cuando, en animales modificados genéticamente, se certifique que la progenie no experimentará daño equivalente al causado por una inyección. Aquellos animales que continúen con vida recibirán cuidados adecuados. Si un animal enfrenta sufrimiento prolongado al final del procedimiento, debe ser sacrificado y en tal caso, se fomenta la implementación de programas que permitan compartir órganos y tejidos para promover un uso ético y eficiente.

Los animales utilizados en procedimientos con fines investigativos pueden ser liberados o realojados bajo condiciones específicas: es importante que lo permita su estado de salud y por supuesto, no debe existir peligro para la salud pública, animal o ambiental, además de que deben adoptarse medidas para proteger su bienestar.

- ***Guía sobre los principios de aceptación regulatoria de los métodos de prueba de 3R (EMA)***

La Agencia Española de Medicamentos (EMA) colabora activamente en la implementación de la Directiva 2010/63/EU, llevando adelante un trabajo continuo orientado a promover la aplicación de las 3R en las pruebas regulatorias (EMA, 2024). Entre sus principales acciones se destacan la elaboración de directrices científicas, la revisión técnica de las pruebas de liberación de lotes de vacunas y productos biológicos (tanto humanos como veterinarios)

para garantizar su alineación con las mejores prácticas relacionadas con las 3R, así como la cooperación con organismos europeos e internacionales. Además, desarrolla diversas iniciativas destinadas a fomentar la adopción de enfoques innovadores y éticos en este ámbito.

En ese contexto es que desarrolla el Grupo de Trabajo de las 3R (3RsWP- 3R Working Party), conformado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP) quienes tienen como objetivo, asesorar sobre todas las cuestiones relativas al uso de animales centrándose en la aplicación de las 3R's. Ese asesoramiento incluye, entre otras actividades, la redacción de los informes bienales, que tienen como objetivo informar a las empresas farmacéuticas y al público sobre las actividades de la EMA en relación con las "3R".

Una de las directrices que promulgó la EMA es la "Directriz sobre los principios de aceptación regulatoria de los métodos de prueba de 3R (reemplazo, reducción, refinamiento)" (EMA/CHMP/CVMP/JEG3Rs/450091/2012), en la cual establece que su objetivo principal, es promover la incorporación de métodos alternativos que minimicen o eliminen el uso de animales en pruebas regulatorias, tanto para medicamentos de uso humano como veterinario (European Medical Agency, 2024). En este punto destaca que las pruebas deben considerar métodos que reemplacen el uso de animales, reduzcan la cantidad necesaria o refinan los procedimientos para minimizar el sufrimiento animal. Se enfatiza el compromiso ético y legal de los Estados miembros de la Unión Europea para adoptar métodos que cumplan con estos principios.

La aceptación regulatoria de nuevos enfoques basados en las 3R requiere demostrar su validez científica, ya sea mediante validaciones formales o a través de rutas alternativas. Existen ciertos criterios para la aceptación regulatoria que tienen que ver con:

- Disponibilidad de una metodología de prueba bien definida, con protocolos claros y científicamente definidos.
- Relevancia: tiene que haber una relación del método de prueba con el efecto de interés y debe establecerse si es útil y significativo para un propósito particular. Es la medida en la que la prueba mide o predice correctamente el efecto biológico de interés.
- Contexto de uso: se trata de una descripción de las circunstancias bajo las cuales son aplicables las 3R.
- Fiabilidad/ Robustez: es la medida del grado en que un método de prueba puede llevarse a cabo de forma reproducible en el tiempo siempre que se utilice el mismo protocolo.

El documento también hace referencia a la validación formal para los métodos de testeo conformes a las 3R. Los criterios de validación de EURL ECVAM (EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing) son comparables a los definidos por el ICCVAM

(Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) de EE.UU. y estos establecen que la evolución de una evaluación regulatoria se subdivide en cinco etapas que reflejan la secuencia de pasos que deben realizarse para un ejercicio de validación prospectivo (Ver Tabla N°3):

1° paso:	Es necesario evaluar el método candidato para ver si es el adecuado para la validación
2° paso:	Pre- Validación: realizar un refinamiento del protocolo, transferencia y performance
3° paso:	Validación
4° paso:	Revisión por parte de pares independientes
5° paso:	Recomendación para su consideración en un contexto regulatorio

Tabla N°3: secuencia de pasos para ejercicio de validación prospectivo

En un estudio de validación prospectivo, se lleva a cabo un ensayo ciego entre laboratorios (al menos tres) para lograr demostrar que las pruebas son relevantes y confiables para uno o más de los laboratorios específicos. Éstos luego son complementados por análisis de los datos y una evaluación de los resultados obtenidos en el estudio comparándolos con ciertos criterios de desempeño que ya fueron previamente definidos.

La EMA trabaja con distintos organismos como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y laboratorios de referencia, promoviendo la armonización de requisitos regulatorios y evitando la duplicación de pruebas en diferentes jurisdicciones.

Estas directrices demuestran el compromiso con un abordaje ético y riguroso en el uso de animales en pruebas regulatorias. Mediante la promoción de la innovación y la cooperación, se procura armonizar la protección animal con los requerimientos de seguridad y eficacia en el desarrollo de medicamentos. Este enfoque no solo asegura el cumplimiento de los marcos legales vigentes, sino que también refuerza la confianza de la sociedad y facilita la adopción de métodos más sostenibles y respetuosos en la investigación farmacéutica.

3.2 Normativa en Estados Unidos

En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) ha comenzado a integrar las 3R en sus guías regulatorias, adoptando un enfoque más flexible y aceptando métodos alternativos validados por organismos internacionales (Food and Drug Administration, 2024).

Define a los métodos alternativos como una estrategia que reduce o reemplaza la utilización de animales para respaldar la evaluación de los beneficios y riesgos de los productos regulados por la FDA. Los estudios en animales constituyen una herramienta fundamental

para la evaluación del potencial de toxicidad, seguridad y, en ciertos casos, eficacia. No obstante, las evaluaciones precomercialización que involucran animales demandan una considerable inversión de tiempo y recursos, y no siempre permiten predecir o identificar de manera integral los posibles riesgos asociados con los productos regulados por la FDA en los usos previstos para seres humanos y animales. Asimismo, los métodos alternativos validados poseen el potencial de ofrecer información más precisa y oportuna facilitando el desarrollo acelerado de productos, impedir la comercialización de aquellos productos que cuenten con mayor riesgo toxicológico, evaluar la eficacia y aportar datos relevantes sobre los procesos patológicos, en beneficio de los pacientes, consumidores y animales. En la Tabla N°4, se ejemplifican ambos tipos de metodologías.

Métodos Tradicionales:
<ul style="list-style-type: none"> - Estudio de toxicología en animales para estimar la dosis inicial máxima que se recomienda para iniciar los primeros ensayos clínicos en humanos - Estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales para respaldar los ensayos clínicos en humanos y posterior comercialización de productos farmacéuticos. - Pruebas in-vivo para evaluar cómo un dispositivo médico puede interactuar con los sistemas biológicos. Esto incluye también los efectos fisiológicos, patológicos y toxicológicos para evaluar la seguridad y/o eficacia.
Métodos alternativos:
<ul style="list-style-type: none"> - Biología de sistemas: se evalúan múltiples aspectos de las respuestas que ofrecen ciertas células y tejidos para extrapolar la información y lograr estudiar el organismo completo. - Tejidos diseñados: mediante la utilización de estructuras y células se pueden formar tejidos que tengan una función biológica activa - Inteligencia artificial: mediante la utilización de métodos informáticos - Utilización de sistemas micro fisiológicos: que consisten en órganos en chips (“organs-on-chips”) y construcciones de órganos diseñados por ingeniería tisular (“tissue-engineered”) con células humanas. Se trata de entornos fisiológicos miniaturizados que producen y/o analizan unidades de tejido funcionales capaces de modelar respuestas específicas a nivel de órgano.

Tabla N°4: ejemplos de métodos tradicionales y alternativos

Actualmente la FDA fomenta el uso de métodos alternativos que están validados y que son capaces de producir datos científicamente válidos.

El NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences, 2024) está comprometido en el desarrollo de métodos para reducir el uso de animales y trabaja conjuntamente con la comunidad científica. La Ley de revitalización de NIH (National Institutes of Health) de 1993 (NIH revitalization act of 1993 public law 103-43-june 10, 1993 “Plan for use of animals in research” (NIH, 2024) ordenó, por un lado, apoyar la investigación para aplicar las 3R en la

investigación biomédica y por otro, que se desarrollaran y validaran alternativas al uso de animales.

Este fue el puntapié para que se genere la Ley del ICCVAM del año 2000 que establece los lineamientos que permitan promover la aceptación regulatoria de métodos toxicológicos nuevos o revisados, que sean científicamente válidos y que prioricen el principio de las 3R protegiendo la salud humana, animal y ambiental y que garanticen la seguridad y eficacia de los productos (ICCVAM, 2024).

El ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods), es un comité permanente que se encuentra bajo el Programa Nacional de Tecnología y que tiene como objetivo aumentar la eficiencia en la revisión de métodos por parte de agencias federales, evitar esfuerzos duplicados, fomentar la utilización de conocimiento científico externo y garantizar que los métodos validados cumplan con los requerimientos regulatorios además de promover la armonización de protocolos toxicológicos en el ámbito interagencial e internacional y de coordinar la evaluación y validación de nuevos métodos.

El ICCVAM incluye representantes de varias agencias federales, como la FDA, El Instituto Nacional del Cáncer, la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades, el Departamento de Agricultura y otros organismos clave. Dicha ley establece un Comité Asesor Científico (SAC) que incluye expertos de la industria, instituciones académicas y organizaciones de protección animal, entre otros.

Una de las exigencias de la ley, es que las agencias federales promuevan métodos alternativos a las pruebas con animales, siempre que estos sean efectivos para la identificación de riesgos, evaluación de dosis-respuesta y análisis de riesgos. También establece procedimientos para validar nuevos métodos, asegurando su relevancia biológica y valor científico antes de su implementación. Además, establece que hay que poner a disposición del público las recomendaciones finales de las pruebas ICCVAM a las agencias federales correspondientes y las respuestas de éstas respecto a dichas recomendaciones.

Cada agencia federal que lleve a cabo un programa o que recomiende pruebas toxicológicas (agudas o crónicas) debe revisar las recomendaciones del ICCVAM en un plazo de 180 días, y luego debe notificar a este último sobre sus hallazgos. Luego puede adoptarlas o no, por ejemplo, cuando generan datos insuficientes. Sin embargo, las agencias conservan la autoridad final para decidir cómo incorporar dichos métodos y evitar redundancias en las pruebas.

Finalmente, la ley aclara que no obliga a realizar pruebas con animales donde no sean requeridas actualmente y no aplica a investigaciones relacionadas con enfermedades humanas o animales. Este marco fomenta la transición hacia métodos de evaluación más éticos y sostenibles dentro del ámbito regulatorio federal.

Según la ley y las políticas de Estados Unidos, los científicos deben considerar métodos alternativos antes de utilizar animales para investigaciones y pruebas toxicológicas.

3.3 Normativa en Argentina

Los avances en la implementación de las 3R son más recientes.

En Argentina, hay una ley vigente que es la Ley 14. de Protección Animal 346. Se trata de una ley antigua, sancionada el 27 de septiembre de 1954 y promulgada el 27 de octubre del mismo año. En la misma se definen específicamente las conductas consideradas como maltrato, (como ejemplo cita, entre otras, la administración de drogas con fines no terapéuticos) e identifica como actos de crueldad prácticas como la vivisección sin justificación científica ni autorización legal, la mutilación de partes del cuerpo de un animal, la realización de intervenciones quirúrgicas sin anestesia y sin contar con formación profesional, y la experimentación con animales de especies zoológicamente superiores cuando no sea estrictamente necesaria según el objetivo de la investigación. También considera como acto de crueldad el abandono de animales utilizados en experimentaciones sin garantizar su bienestar (Gobierno de la República Argentina, 2024).

Esta ley es una primera aproximación a un compromiso ético con la protección y el bienestar animal, estableciendo un marco punitivo para prevenir el maltrato y la crueldad, y promoviendo el respeto hacia los animales como parte del desarrollo social y moral.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo que controla y garantiza que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos cuenten con eficacia, seguridad y calidad en la República Argentina. En su disposición N.º 9236/2023 publicada el 1 de noviembre de 2023, establece un nuevo Régimen de Buenas Prácticas en Bioterios aplicable a laboratorios y establecimientos relacionados con la industria farmacéutica en Argentina. Este régimen tiene como objetivo actualizar y profundizar las normas vinculadas al diseño de instalaciones y al uso ético de animales de experimentación. La disposición enfatiza la importancia de garantizar el bienestar de los animales utilizados en ensayos biológicos, reconociendo su rol fundamental como *reactivos biológicos* dentro del desarrollo y la evaluación de medicamentos y principios activos de origen biológico (ANMAT, 2024).

También establece que los resultados de ensayos biológicos realizados por laboratorios de análisis para terceros no serán reconocidos como válidos por la ANMAT si no cumplen con las exigencias del Régimen de Buenas Prácticas en Bioterios aprobado. Esto refuerza la necesidad de operar bajo estándares éticos y de calidad que estén alineados con normativas internacionales y con los principios de responsabilidad en el uso de animales de experimentación. En el ANEXO I “Requisitos para el funcionamiento y buenas prácticas de

bioterios” es cuando hace específica referencia a las 3R cuando argumenta que *“no podrán utilizarse animales para ninguno de los fines mencionados cuando hubiera un método alternativo satisfactorio desde el punto de vista técnico y científico que no requiera del uso de los mismos”*.

Esta regulación refleja el compromiso de la ANMAT por promover la ética, el bienestar animal y la calidad en los procesos vinculados a la industria farmacéutica.

Además, en el Anexo I perteneciente al documento de biosimilaridad denominado “Requerimientos, Lineamientos Y Criterios Para El Ejercicio De Comparabilidad De Especialidades Medicinales De Origen Biológico”, queda expresado que *“en el caso excepcional en el que se considere necesaria una evaluación in vivo, el enfoque del estudio o estudios (PK y/o PD y/o seguridad) dependerá del tipo de información adicional necesaria. En este contexto, los estudios con animales deberán diseñarse para maximizar la información obtenida y siempre se deben seguir los principios de las 3R (Reemplazar, Reducir, Refinar) para minimizar el uso de animales en las pruebas”*. Y más adelante en el mismo anexo refuerza que *“los principios de las 3R deben considerarse al diseñar cualquier estudio in vivo. Dependiendo de los criterios de valoración utilizados, puede que no sea necesario sacrificar a los animales al final del estudio”*. Sin dudas este documento establece y refuerza la promoción de las 3R en la regulación local, en concordancia con lo que se viene trabajando en otras regulaciones del mundo.

El Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), bajo la supervisión de la ANMAT, actúa como un ente técnico que evalúa la viabilidad y ética de los proyectos de investigación. A pesar de las limitaciones en infraestructura y financiamiento, instituciones locales como el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) han promovido prácticas alineadas con las 3R. El CICUAL fue creado en octubre de 2019 con el objetivo de garantizar el uso seguro, ético y responsable de animales en actividades de investigación y extensión (Conicet, 2024). Este comité está conformado por veterinarios, científicos con experiencia en experimentación animal y miembros no especializados en la materia, promoviendo una perspectiva integral en la evaluación de proyectos. Entre sus actividades, evalúa los protocolos que incluyen el uso de vertebrados y asesora tanto a investigadores como a las autoridades institucionales sobre los principios de las 3R. También expide certificados necesarios para presentaciones ante organismos de financiamiento, publicaciones científicas y otras instituciones, y propone capacitaciones sobre el cuidado y manejo de animales.

En el contexto actual, caracterizado por un creciente enfoque en las demandas éticas y la presión por implementar prácticas sostenibles, los principios de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) se han convertido en un pilar fundamental para equilibrar la innovación científica con la responsabilidad social en la industria farmacéutica. En este

escenario, los entes reguladores desempeñan un papel crucial al establecer marcos normativos que no solo determinen la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, sino que también promuevan el bienestar animal, alineando las prácticas científicas con los estándares éticos contemporáneos.

La armonización global de estándares y la colaboración internacional son esenciales para promover un cambio hacia prácticas más éticas y sostenibles en el desarrollo farmacéutico.

CAPITULO 4: Optimización de los procesos de I+D

La Investigación y el Desarrollo farmacéutico es un proceso no sólo costoso si no también complejo, que comienza con el descubrimiento de nuevas moléculas hasta la comercialización de medicamentos. El principal desafío consiste en conseguir el equilibrio adecuado entre la innovación, la ética y la rentabilidad financiera. Y es en esta instancia donde la implementación de las 3R- Reducir, Reemplazar y Refinar- se transforma en una estrategia transformadora para optimizar cada etapa del proceso no sólo mejorando la eficiencia operativa, si no también respondiendo a las crecientes demandas regulatorias y sociales.

Para entender cómo pueden optimizarse los procesos de Investigación y Desarrollo (I+D), resulta fundamental hacer una reseña sobre cuáles son las etapas involucradas en el proceso para luego señalar cuáles son las etapas que podrían verse beneficiadas por la implementación de las 3R (Farmaindustria, 2025).

ETAPA 1: Fase de descubrimiento

Para iniciar esta etapa, el primer paso consiste en identificar cuál es la diana terapéutica, es decir, cual es el lugar del organismo donde el fármaco va a ejercer su acción. Además, es necesario entender cómo funciona esa diana para poder identificar como influyen en una enfermedad específica. Esas dianas terapéuticas pueden ser proteínas, ácidos nucleicos, lípidos (entre otros). Una vez que se determina cuál es la relación entre la diana o blanco de acción y la enfermedad a la cual se le está buscando una solución, se realizan pruebas para confirmar qué interacciones con la diana están asociadas al comportamiento deseado de la célula enferma, es decir: si la activa, si la desactiva, si amplifica su respuesta, entre otras. Luego, ya pasamos a la fase que nos permite identificar cuál es el compuesto líder, es decir, aquel que se cree que tiene el potencial para dar la solución a la enfermedad. Este compuesto puede ser una estructura química, una sustancia natural, un péptido, un anticuerpo, etcétera. Este es el punto de partida para desarrollar moléculas relacionadas

hasta obtener un grupo de candidatos sobre los cuáles se va a trabajar en las etapas preclínicas. Aquí ya estamos en la última instancia de esa fase, donde se comparan varios compuestos líderes y luego del análisis se determina cuál o cuáles son aquellos que tienen mayor potencial para convertirse en un medicamento seguro y efectivo. Estos estudios de validación consisten en realizar ensayos in vitro o in vivo sobre animales

- *¿Cómo influyen en esta etapa las 3R?*

El avance tecnológico y la búsqueda de la implementación a nivel mundial de las 3R ha conseguido mejoras significativas en las distintas etapas del proceso de I+D.

Actualmente es posible utilizar la inteligencia artificial y machine learning. La inteligencia artificial permite automatizar tareas y reducir significativamente los tiempos de investigación (Globant, 2025). Facilita la modelización de estructuras moleculares y la predicción de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, optimizando la identificación de moléculas que tengan alto potencial terapéutico, mayor eficacia y menor riesgo de efectos adversos, algo que impacta beneficiosamente en los costos y tiempos del proceso.

Las técnicas de machine learning mejoran la identificación y diferenciación de estructuras celulares, un proceso crítico en la evaluación de fármacos.

El principio de Reemplazo se observa claramente en esta etapa. Tal como se especificó en capítulos previos, el reemplazo del uso de animales para los ensayos de laboratorio es factible mediante la utilización de modelos alternativos in vitro, basados por ejemplo en líneas celulares humanas. Si bien, como veremos en capítulos posteriores, no existe un solo ensayo que reemplace completamente el uso de animales de laboratorio, sí es cierto que la combinación de ellos puede generar resultados consistentes y similares a los test in vivo.

El cultivo celular es una técnica in vitro que permite el mantenimiento y propagación de células, tejidos u órganos en un entorno artificial controlado. Bajo condiciones específicas, es posible desarrollar las células fuera de su tejido de origen. Estos cultivos requieren un ambiente estéril y condiciones precisas de temperatura, pH, gases y nutrientes para su óptimo crecimiento (Verma A, 2020).

Se emplea en diversas aplicaciones, desde el estudio del ciclo celular hasta la producción de tejidos artificiales. Las células pueden cultivarse en medios naturales o artificiales según el objetivo de la investigación, con opciones que incluyen medios con o sin suero, dependiendo de los requerimientos específicos del experimento. Entre sus utilidades se destaca la evaluación de efectos farmacológicos sobre órganos específicos.

También es posible la utilización de órganos en chip que son dispositivos microfluídicos a microescala que replican la arquitectura celular, el microambiente, la funcionalidad y la fisiología de órganos humanos como hígado, corazón, pulmón, riñón, cerebro. La principal funcionalidad radica en que permiten reproducir interacciones inter-órganos ofreciendo una evaluación más realista de los perfiles farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico de los fármacos, mejorando la eficiencia del desarrollo farmacéutico y optimizando la predicción de la respuesta de los medicamentos (DPyT, 2025).

El detalle de los ensayos que pueden reemplazar las prácticas in-vivo se analizará en el Capítulo N° 7 de la presente tesis.

ETAPA 2: Fase de desarrollo- Preclínica

En esta etapa, el compuesto que haya quedado seleccionado de la etapa anterior se ensaya exhaustivamente para confirmar que sea seguro administrarlo en humanos. Se analizan las características de la etapa galénica: la composición química, cuál es su pureza, si es un polimorfo, etc. Se realiza la formulación del medicamento para utilizarlo en pruebas clínicas y luego se realizan estudios farmacológicos y toxicológicos que tienen que enviarse a las agentes regulatorias para obtener el permiso para comenzar la etapa clínica. Esa información debe contener los resultados preclínicos, la estructura química, mecanismo de acción, toxicidad, posibles efectos adversos y debe también describir cómo se llevarán a cabo los estudios clínicos en humanos.

- ¿Cómo influyen en esta etapa las 3R?

En esta etapa, además de ser útiles los cultivos celulares y las pruebas in vitro de organoides y los órganos en chip explicados previamente, se suman los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PBPK) computacionales.

La Farmacocinética estudia el paso de los medicamentos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis y abarca los procesos de absorción, distribución, metabolización o biotransformación y excreción de los fármacos.

La farmacodinamia comprende el estudio de los efectos bioquímicos, fisiológicos y moleculares en el organismo e incluye la unión a receptores, los efectos post-receptor y las interacciones químicas. En conjunto, la farmacocinética y la farmacodinámica ayudan a explicar la relación entre la dosis/respuesta, es decir, los efectos que producirá el fármaco. La respuesta farmacológica depende de la unión del fármaco a la diana y la concentración del fármaco que llegue al sitio receptor influirá en los efectos obtenidos.

Los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK- Physiologically Based Pharmacokinetic Models) interrelacionan distintos tipos de variables (SAFyBi, 2025):

- las que corresponden al organismo: la estructura y la función de los órganos, distribución de los fluidos corporales, gasto cardíaco entre otros
- Las características del activo que se está analizando: solubilidad, grado de unión a proteínas plasmáticas, lipofilia.
- las características del medicamento (perfil de disolución, tamaño de partícula del activo, excipientes utilizados).
- Condiciones experimentales: por ejemplo, determinar el mejor horario para la administración teniendo en cuenta el comportamiento en condiciones de ayuno o postprandiales.

La integración de todas esas variables permite generar poblaciones virtuales (in silico) que predicen el impacto que se podría obtener de los factores intrínsecos y extrínsecos en la respuesta farmacodinámica y farmacocinética. Todo esto colabora a reducir la dependencia de estudios experimentales in vivo optimizando el diseño y desarrollo de nuevos fármacos.

ETAPA 3: Fase de desarrollo- Clínica

La fase clínica (tal como se describió en el Capítulo N°1) consiste en distintas fases:

- Fase I: abarca los primeros estudios realizados en seres humanos, donde se busca demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia la posología más adecuada.
 - Fase II: tiene como objetivo brindar información sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis/respuesta. Va a determinar el rango de administración adecuado.
 - Fase III: evalúan la eficacia y seguridad en las condiciones de uso habituales y respecto a otras alternativas terapéuticas disponibles.
 - Fase IV: se trata de la aprobación regulatoria donde se solicita la comercialización de un nuevo medicamento.
 - Post autorización: se realizan ensayos clínicos fase IV donde se busca estudiar nuevas indicaciones. Además, se continúa estudiando la efectividad y seguridad en la utilización diaria (farmacovigilancia).
- *¿Cómo influyen en esta etapa las 3R?*

En esta etapa se destaca la Microdosificación, que permite obtener información farmacocinética en humanos antes de ejecutar la Fase I de seguridad. De esta manera se

busca reducir o reemplazar las pruebas extensivas en animales optimizando el proceso (Rani PU, 2008 Nov).

El ensayo consiste en administrar una cantidad extremadamente baja del compuesto en análisis en voluntarios humanos utilizando para su cuantificación métodos analíticos de alta sensibilidad y especificidad que sean capaces de detectar pequeñas concentraciones de fármacos y metabolitos en sangre.

Si bien la microdosificación aún presenta ciertas limitaciones, se perfila como una herramienta prometedora en la optimización del desarrollo de nuevos fármacos ya que su implementación podría transformar el inicio de los ensayos clínicos estableciendo el primer paso en la evaluación de seguridad y farmacocinética de nuevos activos. La microdosificación tiene la capacidad de predecir en qué condiciones los datos obtenidos serán representativos y comparables con los resultados de las dosis terapéuticas, lo que reduciría significativamente los tiempos y los costos asociados.

La implementación de las prácticas de Reemplazo, Reducción y Refinamiento representan una optimización clara y visible en los procesos de Investigación y Desarrollo farmacéutico.

Será crucial la existencia de una mayor colaboración de los entes reguladores y empresas para conseguir un mayor alcance de estas metodologías de trabajo para que sus beneficios sean más evidentes. Así será posible que estas nuevas metodologías se consoliden para garantizar una investigación farmacéutica ética pero también competitiva.

CAPITULO 5: Uso de animales en la Investigación Científica

El uso de animales en la investigación científica ha sido históricamente un componente esencial en el desarrollo de medicamentos y terapias. Durante décadas, los modelos animales han sido considerados indispensables para estudiar enfermedades, evaluar la seguridad de los activos y garantizar la eficacia de los productos farmacéuticos antes de su introducción en el mercado. Sin embargo, este enfoque ha generado un extenso debate ético, regulatorio y científico que ha transformado las prácticas de investigación a nivel global.

La utilización de animales como modelos sustitutos en la investigación científica data de mucho tiempo atrás. En el siglo IV (A.C) Aristóteles se limitó a la disección de especímenes fallecidos, mientras que los médicos alejandrinos y Galeno realizaron experimentos tanto con animales vivos como muertos. En la era moderna, la experimentación con animales se consolidó en el siglo XVI con Andreas Vesalius y sus colegas italianos, quienes emplearon perros y cerdos vivos para demostrar diversas funciones fisiológicas, tanto en los propios animales como por analogía con el cuerpo humano (Cuaderno de Cultura Científica, 2025).

Pero fue William Harvey quien llevó a cabo un programa sistemático de experimentación con animales vivos. Su obra más importante *Exercitatio Anatómica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (1628) (Britannica, 2025), representó un hito en la comprensión de la fisiología humana al demostrar que la sangre circula de manera continua a través de un sistema unificado de arterias y venas, impulsada por la acción del corazón. Hasta ese momento, predominaba la teoría de la existencia de dos sistemas sanguíneos independientes: uno encargado del transporte de sangre nutritiva desde el hígado y otro responsable de distribuir un principio vital proveniente de los pulmones. Harvey refutó esta concepción al evidenciar que el volumen de sangre bombeado por el corazón superaba ampliamente la capacidad del cuerpo para producirla o consumirla, lo que implicaba la necesidad de un circuito circulatorio cerrado. Asimismo, sus estudios sobre las válvulas venosas fueron determinantes, ya que demostró que estas estructuras regulaban el flujo sanguíneo en una única dirección, hacia el corazón.

Adicionalmente, Harvey investigó el mecanismo del latido cardíaco y refutó la creencia de que el corazón se expandía activamente para absorber la sangre. A partir de estudios en animales con frecuencia cardíaca reducida (como los peces, que al tener frecuencia cardíaca reducida le permitían realizar el conteo de los latidos), concluyó que la fase activa del ciclo

cardíaco correspondía a la contracción del corazón, momento en el cual la sangre es expulsada con fuerza hacia las arterias.

Harvey usó cientos de animales de diferentes especies para demostrar la circulación de la sangre.

La dependencia de los modelos animales ha estado acompañada de críticas por parte de organizaciones de derechos de los animales y sectores de la sociedad que cuestionan la ética de estas prácticas.

Hacia el año 2021, PETA (People for the Ethical Treatment of Animals, 2025), aseguró en su sitio web que la experimentación con animales en laboratorios de los Estados Unidos involucra anualmente a más de 100 millones de ejemplares sometidos a procedimientos invasivos (exposición a sustancias tóxicas, perforaciones craneales, quemaduras y mutilaciones). Estos ensayos, utilizados en disciplinas como la biología, la medicina y la industria cosmética, suelen desarrollarse en condiciones de confinamiento que generan afectaciones psicológicas en los animales.

Además, la validez científica de estos estudios es objeto de cuestionamiento. Según el Instituto Nacional de la Salud (NIH), el 95% de los fármacos que demuestran seguridad y eficacia en modelos animales fracasan en ensayos clínicos con humanos debido a falta de efectividad o efectos adversos. En la investigación oncológica, el 93% de los medicamentos experimentales no supera la primera fase de pruebas en humanos, a pesar de haber mostrado resultados positivos en animales. Asimismo, patologías neurológicas como la esquizofrenia o el Alzheimer no poseen equivalentes naturales en otras especies, lo que limita la extrapolación de los hallazgos obtenidos en estos modelos.

Entre 2010 y 2014, aproximadamente medio millón de animales fueron sometidos a procedimientos sin recibir tratamiento para el dolor.

En este contexto, la opinión pública ha evolucionado en torno al uso de animales en la investigación científica. El Pew Research Center (PRC, 2025) realizó una encuesta consultando a la población sobre estas prácticas y concluyó que la sociedad estadounidense se encuentra dividida respecto al uso de animales en la investigación científica. Del análisis de los resultados, se evidenció que el 47% de la población apoya esta práctica, mientras que el 52% se opone (Figura N°6). Estos resultados son consistentes con una encuesta realizada en 2014, en la que el 47% de los estadounidenses manifestó su aprobación y el 50% expresó su rechazo, aunque hubo diferencias en la formulación de las preguntas y la metodología empleada. El debate sobre la experimentación animal sigue siendo un tema controvertido, enfrentando a la comunidad científica con activistas y algunos sectores políticos que consideran esta práctica inhumana e innecesaria.

No obstante, los investigadores argumentan que el uso de animales es fundamental para el desarrollo de tratamientos contra enfermedades como el cáncer, la artritis y el VIH, y aseguran que los experimentos se llevan a cabo bajo estrictas normas éticas.

La encuesta realizada también arrojó otros datos: existen diferencias significativas en la percepción de esta práctica según el género. Mientras que el 58% de los hombres está a favor del uso de animales en la investigación científica, solo el 36% de las mujeres comparte esta postura.

Asimismo, el nivel de conocimiento científico influye en la opinión sobre el tema: el 63% de quienes poseen un alto grado de conocimiento en ciencia apoyan esta práctica, en comparación con el 44% de aquellos con conocimientos intermedios y el 37% de quienes tienen menor formación en la materia.

De manera similar, el nivel educativo también está relacionado con la aceptación del uso de animales en la investigación. El 59% de las personas con estudios de posgrado aprueba esta práctica, frente al 40% de quienes poseen únicamente un título de secundaria o un nivel educativo inferior.

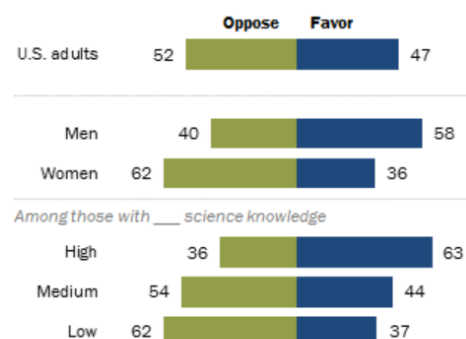
También se observó que la afiliación política no parece ser un factor determinante en la postura sobre la experimentación animal. Un 50% de los republicanos y de los independientes afines a este partido la apoyan, mientras que el 48% se opone. En el caso de los demócratas y los independientes con tendencia demócrata, el 45% respalda el uso de animales en la investigación, mientras que el 54% lo rechaza.

En marzo de 2023, el expresidente Donald Trump promulgó una ley bipartidista que limita el uso de perros en investigaciones científicas realizadas por el Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. La medida fue criticada por 40 organizaciones científicas y médicas, quienes argumentaron que la experimentación con estos animales había sido clave para el desarrollo de terapias aplicadas en humanos.

En lo que respecta a América latina, en Colombia existe RAYA (Red de Ayuda a los Animales, 2025) que también vela por el bienestar de los animales. En su sitio web detalla que *“Los beneficios que todos estos estudios aparentemente traen a la humanidad, parecen opacar el hecho del dolor y sufrimiento que se les causa a los animales”*. En los laboratorios de investigación, los animales más comúnmente utilizados son ratones y ratas, debido a su facilidad de manejo, bajo costo de alojamiento y alta tasa de reproducción. Sin embargo,

Americans divided over whether animals should be used in scientific research

% of U.S. adults who say they ___ the use of animals in scientific research



Note: Respondents who did not give an answer are not shown.
Source: Survey conducted April 23-May 6, 2018.
“Most Americans Accept Genetic Engineering of Animals That Benefits Human Health, but Many Oppose Other Uses”

PEW RESEARCH CENTER

FIGURA N°6: resultados de la encuesta del PEW Research Center.
Fuente: <https://www.pewresearch.org/short-reads/2018/08/16/americans-are-divided-over-the-use-of-animals-in-scientific-research/>

también se emplean otras especies, como chimpancés, monos, perros, gatos, cobayos, conejos, reptiles y anfibios.

Las estimaciones sobre la cantidad de animales utilizados anualmente en experimentación varían ampliamente, situándose entre 41 y 100 millones de ejemplares. No obstante, estas cifras presentan un alto grado de inexactitud, dado que en muchos casos no se contabilizan los animales sacrificados debido a excedentes en la producción. Asimismo, en algunos países, ciertos grupos de animales, como ratas y ratones, no son incluidos en los registros oficiales, lo que dificulta la obtención de datos precisos sobre el alcance de su uso en la investigación científica.

Understanding Animal Research (UAR, 2025) es una organización sin fines de lucro de Reino Unido que explica por qué y cómo se utilizan los animales en la investigación médica y científica. En 2023, el gobierno del Reino Unido informó que se realizaron aproximadamente 2,68 millones de procedimientos con animales en Gran Bretaña, lo que representó una disminución del 3% en comparación con 2022.

El 95% de las pruebas involucraron a ratones, peces, ratas y aves, mientras que el uso de gatos, perros y primates fue marginal, representando solo el 0,2% del total. Asimismo, el 79% de los procedimientos generó un nivel de dolor similar o inferior al de una inyección (Figura N°7).

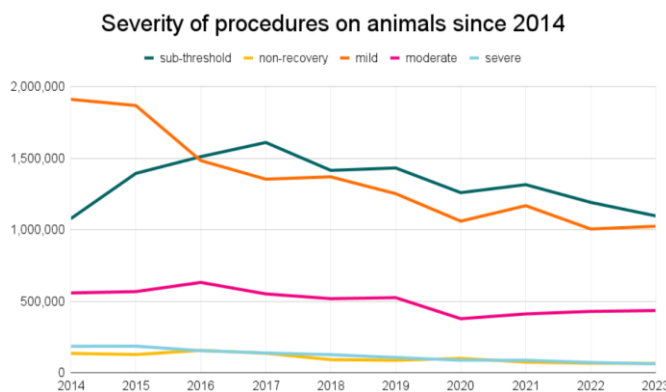


Figura N°7: severidad de los procedimientos realizados en los animales desde 2014

El empleo de animales en la investigación experimentó un crecimiento constante desde 1939 hasta mediados de la década de 1970, momento en el que alcanzó su punto máximo con aproximadamente 5,5 millones de procedimientos. A partir de entonces, la cantidad de experimentos comenzó a descender de manera progresiva, reduciéndose a 2,6 millones para el año 2000. Sin embargo, en los años posteriores se registró un incremento en el uso de animales, llegando a aproximadamente 4 millones de procedimientos, seguido de una fase de estabilización cuya continuidad a futuro aún es incierta. Los aumentos más recientes en los procedimientos con animales se deben al aumento de la producción y el uso de

animales con modificaciones genéticas o defectos (muchos entran en la categoría de "cría"). (Ver Figura N°8)

En 2020, la cantidad total de procedimientos registrados fue la más baja desde 2004, debido a las restricciones impuestas por los confinamientos nacionales durante la pandemia de COVID-19, lo que llevó a muchas instituciones a postergar o suspender estudios con animales.

Experimental procedures and creation and breeding of genetically altered animals since 1939

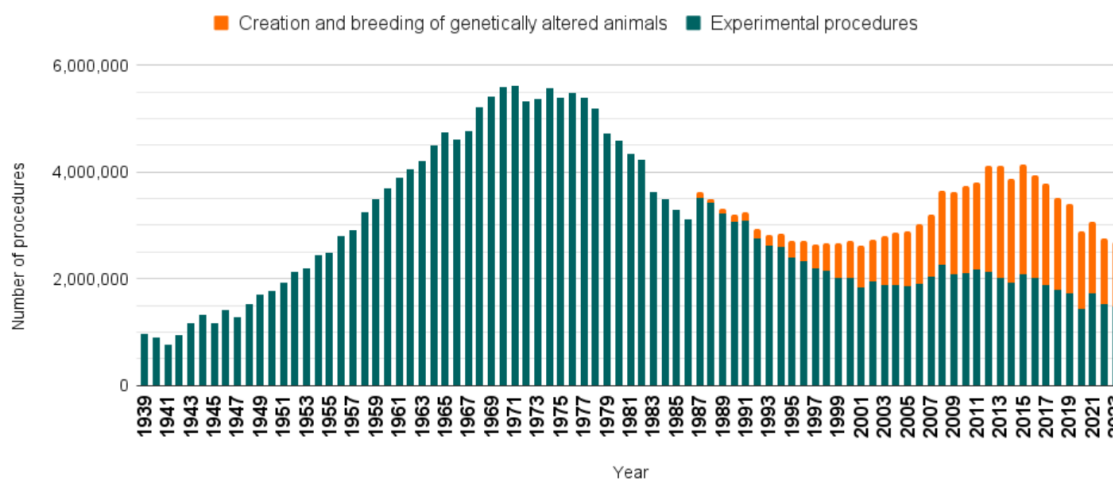


FIGURA N°8: procedimientos experimentales y creación de animales genéticamente alterados desde 1939

FUENTE: https://www.understandinganimalresearch.org.uk/application/files/4917/3642/4340/Experimental_procedures_and_creation_and_breeding_of_genetically_altered_animals_since_1939.png

La estimación del número total de animales utilizados en la investigación científica a nivel mundial resulta compleja, porque muchos países no proporcionan estadísticas completas al respecto. Algunos datos con los que se cuenta se detallan a continuación:

- Unión Europea (incluida Noruega): informó en el año 2022 el uso de 9.237.542 animales en investigaciones y el 92% de estos correspondió a ratones, peces, ratas y aves, mientras que la participación de gatos, perros y primates fue marginal, representando solo el 0,2% del total.
- Estados Unidos: el registro oficial únicamente contabiliza mamíferos, excluyendo ratones y ratas. En 2019, el Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA) reportó la utilización de 797.546 animales en investigaciones, aunque estimaciones extraoficiales que incluyen roedores y vertebrados no mamíferos sugieren un rango de entre 12 y 24 millones de ejemplares.

- Canadá: el Consejo Canadiense para el Cuidado de los Animales (CCAC) informó que en 2020 se utilizaron 5.067.778 animales, aunque la cifra podría ser superior, porque no todas las instituciones de investigación del país están afiliadas a dicho organismo.
- Australia: se estima que en 2018 se emplearon 10,7 millones de animales en experimentación, aunque las cifras oficiales solo están disponibles para cuatro de los ocho estados y territorios, mientras que los valores de los restantes se calculan a partir de promedios históricos.
- Nueva Zelanda: 309.872 ejemplares en 2021.
- Suiza: utilizó 556.107 durante el año 2020.
- Israel: declaró haber utilizado 402.412 ejemplares en el año 2019.
- Corea del Sur: utilizó 4.141.433 en el año 2020.

5.1 Tipos de pruebas realizadas con animales:

Las pruebas en las cuales se utilizan los animales son muy variadas. Algunas de ellas se detallan a continuación:

Test Draize

Fue desarrollado hace más de 45 años por el toxicólogo John H. Draize en la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, y se utiliza para evaluar la irritación ocular y cutánea causada por distintas sustancias. Se utilizan conejos albinos debido a, entre otras cosas, las características anatómicas favorables para la observación de los efectos (Anima Naturalis, 2025).

En la prueba de irritación ocular, se aplican directamente en los ojos de los animales los productos a testear, sin administración de analgésicos. La prueba se lleva a cabo durante siete días y los animales testeados pueden sufrir dolor intenso, úlceras y hemorragias entonces y se los inmoviliza para evitar que se froten los ojos retirando la sustancia de prueba. Una vez finalizado el procedimiento, se los sacrifica para evaluar los efectos internos de las sustancias testeadas.

El test de irritación cutánea consiste en la aplicación de la sustancia a testear sobre la piel previamente rasurada y dañada mediante la remoción de capas de piel con cinta adhesiva. Lo que se busca es determinar la capacidad de penetración y el potencial alergénico de las sustancias. En numerosas ocasiones se usan dosis altas que sobredimensionan los efectos en comparación con la piel humana, cuya capacidad de absorción puede diferir hasta cinco veces de la de otros animales.

Mas allá de los cuestionamientos éticos que se puedan realizar a estas pruebas, también se cuestiona la relevancia de éstas en cuanto a las diferencias anatómicas y fisiológicas de las especies (Ver diferencias en Tabla N° 5).

	HUMANO	CONEJO
Córnea	Menos fina	Más fina
Secreción lacrimal	Mayor y más frecuente	Menor y menos frecuente
Frecuencia de parpadeo	Mayor	Menor
Humor acuoso	Más ácido	Más alcalino

Tabla N° 5: diferencia fisiológica entre las especies

Fuente: [https://www.animanaturalis.org/p/1362/el_test_draize#:~:text=FDA\)%20de%20EEUU.,El%20test%20Draize%20fue%20creado%20hace%20m%C3%A1s%20de%2045%20a%C3%B1os,la%20piel%20de%20los%20animales.](https://www.animanaturalis.org/p/1362/el_test_draize#:~:text=FDA)%20de%20EEUU.,El%20test%20Draize%20fue%20creado%20hace%20m%C3%A1s%20de%2045%20a%C3%B1os,la%20piel%20de%20los%20animales.)

En el siguiente capítulo, se detallarán alternativas que reemplazan estos tests y que no requieren el uso de animales, tales como cultivos celulares o Episkin entre otros.

Dosis Letal 50 (DL50)

Esta prueba se desarrolló en el año 1927 y se utiliza para evaluar la toxicidad aguda que generan ciertos compuestos en organismos vivos. Para llevar a cabo esta prueba, se administra de manera forzada distintas concentraciones de una sustancia ya sea a través de la ingesta, inhalación o por vía parenteral con el objetivo de determinar cuál es la dosis letal media, es decir aquella dosis a la cual fallece el 50% de la población que está formando parte del experimento. Los animales que sobreviven, luego se sacrifican para analizar los efectos de la sustancia en los órganos (Anima Naturalis, 2025).

El cuestionamiento en esta prueba se basa en que hay mucha variabilidad en los resultados, que pueden verse afectados por distintos factores: edad, peso, sexo, estado de salud, dieta, método de administración y condiciones ambientales. Además, la prueba busca la dosis letal pero no tiene en cuenta otros efectos secundarios que pese a no ser fatales son graves

El debate ético sobre el uso de animales se centra en la noción de bienestar animal y en la capacidad de encontrar alternativas para reemplazar las prácticas tradicionales, lo que representa uno de los objetivos más ambiciosos de las 3R, y es por eso que han surgido iniciativas que promueven el desarrollo de modelos alternativos, como simulaciones computacionales y cultivos de células humanas, para lograr reducir la dependencia de las pruebas en animales. Desafortunadamente, los modelos alternativos aún no pueden replicar completamente la interacción entre órganos y sistemas, limitando su aplicabilidad en estudios sistémicos complejos.

En conclusión, el uso de animales en investigación científica se encuentra en una etapa de transición, impulsada por un lado por los avances tecnológicos, pero también por las demandas éticas y las regulaciones cada vez más estrictas. Aunque los modelos animales continúan desempeñando un papel crucial en el desarrollo de nuevos tratamientos, la implementación de las 3R ofrece un camino para equilibrar la necesidad de innovación con los principios de sostenibilidad y responsabilidad social, razón por la cual es necesario fomentar la inversión en tecnologías que permitan avanzar hacia un futuro sin experimentación en animales.

CAPITULO 6: 3R e innovación tecnológica

En el marco de las 3R (Reducir, Reemplazar y Refinar), el avance de las nuevas tecnologías ha permitido replantear las estrategias con las que se venía trabajando en la Industria Farmacéutica para darle lugar a la adopción de métodos más éticos y sostenibles. Se trata de un largo camino por recorrer, en el cual la innovación tecnológica ha demostrado ser un aliado en la investigación científica pero aún resulta necesario superar ciertas barreras para conseguir una adopción global.

Tal como analizaremos en el capítulo siguiente, la competitividad en la industria farmacéutica está profundamente influenciada por la capacidad que tengan las empresas de cumplir con las normativas establecidas por los entes regulatorios siempre que no afecten la eficiencia de los procesos. Es en este punto, donde el avance tecnológico ha sido un factor determinante en la evolución de la investigación científica, proporcionando herramientas que optimizan los procesos y también permiten abordar dilemas éticos vinculados al uso de animales en experimentación. En este contexto, el principio de las 3R, que como ya hemos visto no es una novedad, sino que data de mucho tiempo atrás específicamente del año 1959, ha cobrado relevancia en la industria farmacéutica, impulsando la adopción de metodologías innovadoras que garanticen mayor precisión y sostenibilidad.

En este capítulo se analizará la trayectoria del Laboratorio Bagó en su transición hacia la eliminación de las metodologías tradicionales de control fisicoquímico en animales. Se examinará cómo la empresa ha evolucionado y adaptado sus prácticas a las exigencias actuales, priorizando enfoques más sostenibles y éticos, en consonancia con su lema: *“Ética al servicio de la salud”*.

Para conocer en profundidad cuáles son los cambios y los desafíos que tuvo que atravesar el laboratorio, se entrevistó a Pablo Quiroga, Líder del Departamento de Investigaciones Farmacológicas de Laboratorios Bagó, Académico Titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, profesor Titular de la Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos y Profesor Titular a cargo de la Cátedra de Toxicología Farmacéutica en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) además de ser miembro de la Comisión permanente de Farmacopea Argentina.

- Un poco de historia:

Históricamente, las pruebas de control fisicoquímico se realizaban en animales de laboratorio, ya que eran el estándar aceptado por las regulaciones vigentes. En el laboratorio, se llevaban a cabo ensayos in vivo para evaluar irritación dérmica y ocular, así como también se realizaba la determinación de concentraciones plasmáticas. Para estos estudios se empleaban ratas, ratones, cobayos y conejos, mientras que los perros de raza Beagle eran utilizados exclusivamente para estudios de biodisponibilidad, sin ser considerados para evaluaciones de toxicidad.

Los ensayos tenían como principal objetivo garantizar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. Sin embargo, con el avance de las regulaciones y el creciente enfoque en la bioética, comenzó a tomar mayor relevancia el principio de las 3R (Reducir, Reemplazar y Refinar). Si bien este marco conceptual ha estado presente por décadas, su aplicación se ha fortalecido en los últimos años.

La transición hacia métodos alternativos a la experimentación en animales ha sido un proceso complejo, dado que cualquier estrategia de reemplazo debía ser previamente validada y aceptada por las autoridades regulatorias. En este contexto, la implementación de las 3R se estructuró en tres niveles:

- **Reemplazo:** que busca sustituir completamente el uso de animales por metodologías alternativas, como modelos computacionales (métodos in silico) o sistemas micro fisiológicos. No obstante, en la mayoría de los casos, un único ensayo in vitro no resulta suficiente para reemplazar un estudio in vivo, por lo que se emplean estrategias integradas que combinan múltiples pruebas.
- **Reducción:** donde se busca minimizar la cantidad de animales utilizados, sin comprometer la confiabilidad de los resultados. Esto se logra optimizando el diseño experimental y el análisis estadístico, además de fomentar la cooperación entre laboratorios para compartir información, evitando la duplicación innecesaria de ensayos.
- **Refinamiento:** que implica mejorar los procedimientos para garantizar el bienestar de los animales, minimizando el dolor y el estrés. Para ello, se incorporan anestésicos, analgésicos y técnicas de enriquecimiento ambiental que optimizan sus condiciones de vida.

El marco regulatorio ha evolucionado significativamente en los últimos años. Tradicionalmente, no se permitía la realización de estudios de fase I en humanos sin la previa aprobación de ensayos in vivo en animales. No obstante, a partir del año 2022/2023, la FDA flexibilizó este requisito, permitiendo en ciertos casos la omisión de estudios en animales antes de la administración inicial en humanos. Esto se dio como resultado de un proceso en el que diversos actores del sector industrial, comisiones especializadas y

organismos regulatorios trabajaron en la validación de ensayos alternativos. A partir de esta validación, los comités de ética en el uso de animales han establecido que, si existe un método alternativo validado, *no se justifica la utilización de pruebas in vivo*.

Además, se ha observado una tendencia creciente a evitar el uso de animales en prácticas académicas y experimentales. A medida que se validan nuevos métodos alternativos, su implementación se vuelve más frecuente. En el caso del Laboratorio Bagó, la transición comenzó en el año 2017-2018, cuando empezó a notarse un cambio en la percepción de los consumidores, quienes empezaron a cuestionar si los productos habían sido testeados en animales, lo que generaba rechazo en ciertos segmentos del mercado.

Para dar respuesta a esta nueva realidad, se inició un proceso de capacitación interna en colaboración con el EBAL (Laboratorio de Métodos Alternativos, 2025), con el objetivo de concientizar sobre la necesidad de abandonar la experimentación en animales y adoptar cultivos celulares y otras metodologías alternativas.

El EBAL fue creado en 2012 para brindar servicios en investigación preclínica. Desde 2013, ofrece asesoramiento y ejecución de ensayos preclínicos, desarrollo de modelos animales genéticamente modificados, provisión y certificación de animales de laboratorio, y mejoras en bioterios a nivel nacional (Laboratorio de Métodos Alternativos, 2025). Las líneas de investigación del Laboratorio de Métodos Alternativos se enfocan en el desarrollo y aplicación de metodologías innovadoras para la evaluación de la seguridad de productos. Entre sus principales áreas de estudio se destacan:

- Desarrollo de estrategias integrales para la evaluación de la irritación y corrosión ocular en productos cosméticos, agroquímicos y de higiene domiciliaria.
- Identificación de biomarcadores moleculares tempranos en modelos de cultivo de córnea, con el objetivo de detectar la reversibilidad del daño ocular.
- Implementación de metodologías in vitro para la predicción de sensibilización dérmica, irritación dérmica y fototoxicidad.

Estas investigaciones buscan optimizar los procesos de evaluación toxicológica, promoviendo alternativas más eficientes y éticamente responsables en la industria.

Pero eso no era suficiente: si bien el equipo ya contaba con formación en estas técnicas, se requería de una infraestructura adecuada para su implementación. Por tal motivo, fue necesario comenzar con el diseño y equipamiento de un laboratorio especializado en métodos alternativos. Gracias a la capacitación previa de cuatro años, la transición fue más ágil y efectiva.

Desde una perspectiva económica, la implementación de estos métodos ha permitido reducir costos, aunque no necesariamente ha implicado una disminución en la carga de trabajo. Por ejemplo, el ensayo de irritación dérmica, que anteriormente se realizaba con

tres o cuatro conejos, ha sido reemplazado por un proceso basado en cultivos celulares. Aunque este nuevo enfoque requiere mayor esfuerzo, (porque implica la realización de ensayos por triplicado para garantizar resultados reproducibles), representa un avance significativo en términos de ética y precisión.

Uno de los cambios más relevantes ha sido la sustitución del test de Draize por un estudio de citotoxicidad basado en una línea celular de córnea de conejo. Este ensayo de corto tiempo permite evaluar la toxicidad celular sin necesidad de recurrir a modelos animales, alineándose con los estándares internacionales de investigación responsable.

Esta transformación ha representado un desafío tanto técnico como cultural, pero ha permitido consolidar un enfoque más sostenible, ético y alineado con las tendencias regulatorias globales, reforzando el compromiso del Laboratorio con la innovación y la responsabilidad científica.

6.1 Evolución y Aplicación de Métodos Alternativos en Ensayos Farmacológicos

El desarrollo de métodos alternativos para la evaluación de seguridad y eficacia en la industria farmacéutica ha estado sujeto a desafíos regulatorios y científicos. Si bien estos métodos han sido validados por institutos en Europa y Estados Unidos, su aceptación depende en gran medida de la existencia de guías regulatorias internacionales, como las de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD).

6.1.1 Irritación ocular

Un caso representativo es el método **HET-CAM** (Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane), basado en embriones de pollo, el cual, si bien cuenta con validación científica, no dispone de una guía OECD específica. En términos regulatorios, la ausencia de una directriz formal debilita su aceptación, ya que las agencias regulatorias tienden a requerir métodos que cuenten con lineamientos explícitos en estas guías. No obstante, se sigue utilizando como una estrategia de **screening**, dado que es altamente sensible y permite detectar posibles efectos adversos no solo a nivel ocular, sino también en otras mucosas. En este sentido, un resultado positivo en HET-CAM permite anticipar posibles reacciones en pruebas de irritación dérmica u ocular.

- ¿En qué consiste el HET-CAM?

El ensayo de la membrana corioalantoidea (MCA) del huevo de gallina, conocido como HET-CAM (NIH, 2025) es una prueba que permite estimar in vitro el potencial de irritación ocular

de ciertas sustancias. Es un método reproducible y sencillo, que no requiere de equipamiento especial lo que lo convierte en un procedimiento utilizado por muchos laboratorios, particularmente los de la industria cosmética, para la evaluación toxicológica preliminar de sus productos.

Para llevarlo a cabo, deben utilizarse huevos frescos (no mayores de siete días), fértiles y limpios que pesen entre 50 y 60 gramos. Los huevos deben examinarse a trasluz antes de su uso y los no viables o defectuosos deben desecharse. No deben utilizarse huevos excesivamente deformes o con cáscaras agrietadas o delgadas.

Los huevos seleccionados se colocan en una incubadora a $38,3 \pm 0,2$ °C y 58 ± 2 % de humedad relativa. Los huevos de la incubadora se utilizan el día 9 en el ensayo. Luego se procede a cortar una sección de la cáscara (celda de aire) con cuidado de no dañar la membrana interna. El protocolo estándar consiste en la exposición de la membrana a la sustancia de prueba, seguida de un enjuague y la observación de los cambios morfológicos en la membrana, los cuales son evaluados y puntuados (ver detalle en Figura N°9). Sin embargo, existen variaciones en los protocolos con respecto a tiempos de incubación, humedad relativa, número de réplicas, raza de gallina utilizada (siendo la White Leghorn la más común), criterios de selección de huevos (edad y peso), método de apertura de la cáscara, concentración y volumen de la sustancia de prueba, así como el uso de controles positivos y negativos. Estas diferencias pueden afectar la reproducibilidad del ensayo dentro de un mismo laboratorio.

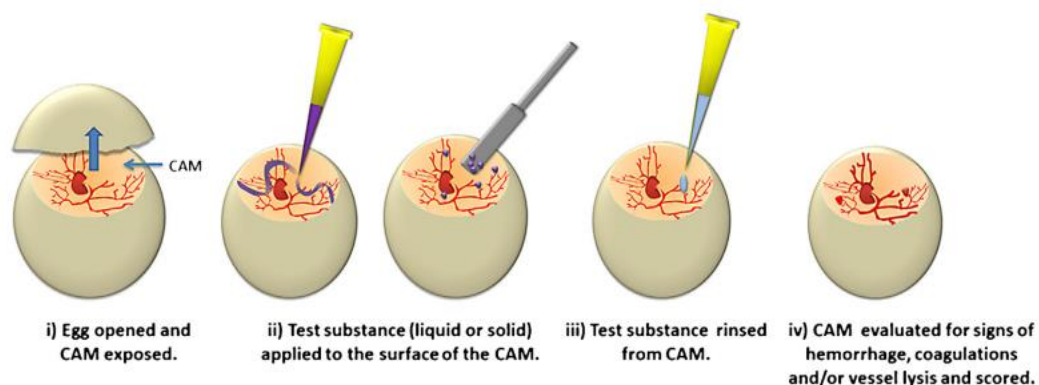


Figura N°9: Representación esquemática del ensayo vascular de la membrana corioalantoidea.

Fuente:https://www.researchgate.net/publication/268446464_An_overview_of_current_techniques_for_ocular_toxicity_testing

La evaluación de irritación en el ensayo CAM (Wilson, 2014) se basa en la medición del tiempo en segundos en que una sustancia provoca hemorragia (sangrado de los vasos), vasoconstricción y/o coagulación, cuyos efectos son puntuados y clasificados. Otros indicadores incluyen hemorragias leves, vasodilatación y lisis de vasos sanguíneos. No

obstante, la presencia de sustancias coloreadas, turbias o que se adhieren a la membrana puede comprometer la visualización y afectar los resultados.

El tiempo para la aparición de cada uno de los puntos finales observados debe ser monitoreado y registrado, en segundos.

Las imágenes a continuación muestran la membrana al tiempo cero, antes de instilar la sustancia a testear y pasados los 120 segundos. En la segunda imagen se observa claramente hiperemia, hemorragia y coágulos, permitiendo clasificar a la sustancia en irritante.

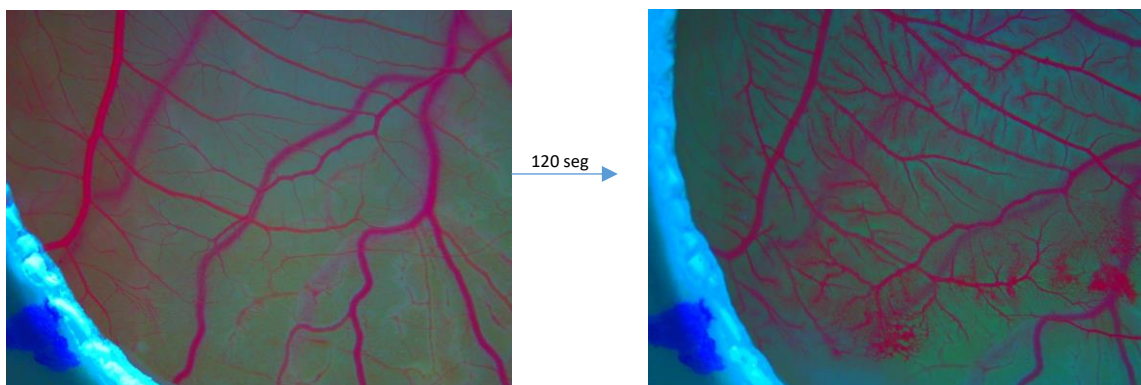


Figura N°10: antes y después del testeado de una sustancia irritante

Fuente: ensayo in-house Laboratorio Bagó.

Por otro lado, existen métodos alternativos con respaldo OECD que han reemplazado ensayos tradicionales, como la prueba de irritabilidad ocular mediante líneas celulares de córnea de conejo.

El documento 491 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD, 2025) es una normativa que permite identificar agentes químicos capaces de inducir daño ocular severo, así como también aquellos que no presentan efectos irritantes significativos. Para su implementación, se emplea como sustrato una línea celular derivada de la córnea de conejo (SIRC), compuesta por fibroblastos. El ensayo se caracteriza por una exposición breve, en la cual las células son cultivadas y expuestas a la sustancia en evaluación durante un período máximo de cinco minutos, empleando dos concentraciones: 5% y 0,05%.

Finalizado el tiempo de exposición, se procede a la evaluación de la citotoxicidad celular, la cual se determina a partir de la medición de la viabilidad celular. Para ello, se emplea el ensayo con el colorante vital MTT, el cual es convertido en formazán azul por aquellas células metabólicamente activas (Figura N°11). La cuantificación del formazán azul se realiza mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 570 nm. Una disminución en la viabilidad celular se refleja en una reducción de la formación de formazán azul, lo que indica la presencia de citotoxicidad y, por ende, de potencial irritante.



Figura N°11: Imagen de Células SIRC
Fuente: ensayo in-house Laboratorios Bagó

La clasificación del agente evaluado se establece en función de los resultados obtenidos en ambas concentraciones:

- si la viabilidad celular es superior al 70% en ambas condiciones, el compuesto es clasificado como **no irritante**.
- Si la viabilidad celular es inferior al 70% en ambas concentraciones, se considera un **irritante severo**.
- En los casos en los que los resultados se encuentran en una zona intermedia, se requiere la aplicación de ensayos complementarios, conforme al enfoque estratégico integrado de métodos alternativos, a fin de obtener una clasificación más precisa.

Este ensayo se clasifica como un método de exposición de corto tiempo, dado que busca replicar el tiempo de permanencia de sustancias en la superficie ocular. En el ojo de conejo, aproximadamente el 80% de una solución instilada es excretada en un período de 3 a 4 minutos, mientras que, en el ojo humano, este proceso ocurre entre 1 y 2 minutos.

La metodología aplicada busca reproducir dichas condiciones, evaluando la citotoxicidad como mecanismo clave en el daño de las células epiteliales de la córnea, lo que a su vez es el evento primario que conduce a la irritación ocular.

6.1.2 Irritación dérmica:

La irritación dérmica es una respuesta inflamatoria de la piel provocada por la exposición a agentes químicos, que se manifiesta en forma de eritema o edema. Este fenómeno es consecuencia de una serie de eventos biológicos que se inician con la penetración del

agente químico a través del estrato córneo. Como resultado, se genera un daño en las capas subyacentes de la epidermis, afectando principalmente a los queratinocitos y otras células cutáneas.

El daño celular desencadena la liberación de mediadores inflamatorios, lo que puede generar una cascada de inflamación que compromete estructuras más profundas, como la dermis. En particular, las células del endotelio vascular pueden ser afectadas, provocando vasodilatación y un aumento de la permeabilidad de las células endoteliales. Esta respuesta inflamatoria está directamente asociada con la aparición del eritema o edema típico de la irritación dérmica.

Tradicionalmente, la determinación de la irritación dérmica primaria se realizaba mediante ensayos in vivo utilizando conejos como modelo experimental (Test de Draize). Sin embargo, en la actualidad, estos modelos han sido reemplazados por sistemas in vitro basados en epidermis humana reconstruida. Este modelo se compone de queratinocitos humanos normales cultivados sobre una matriz de colágeno, logrando replicar la histología, fisiología y citoarquitectura de la epidermis humana in vivo.

Como estamos en ausencia de vascularización, los métodos basados en epidermis humana reconstruida permiten evaluar los eventos clave involucrados en la irritación dérmica mediante la determinación de la viabilidad celular. La estructura de este modelo incluye las capas características de la epidermis: estrato basal, espinoso, granuloso y un estrato córneo multicapa (Ver Figura N°12).

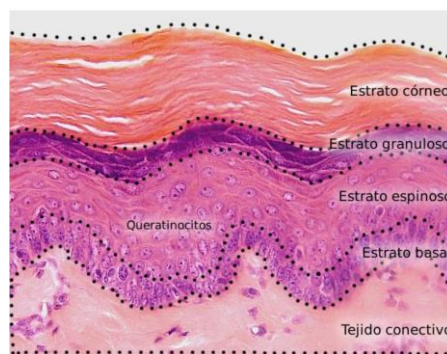


Figura N°12: estructura de la piel

Fuente: https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/imagenes-grandes/tegumento_epidermis.php#n

Para la evaluación, la epidermis reconstruida se expone a la sustancia que interesa testear durante un tiempo determinado, seguida de un proceso de lavado para eliminar residuos. Posteriormente, se permite un período de recuperación de 42 horas antes de la aplicación del ensayo de viabilidad celular con el colorante vital MTT (Ver Figura N°13).

La viabilidad celular se mide a partir de la conversión enzimática (reducción) del MTT (sal soluble de color amarillo) a formazán azul (producto insoluble de color azul), cuya cuantificación se realiza mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 570 nm.

La cantidad de formazán producida, está directamente relacionada con el número de células viables: el MTT metabolizado a formazán forma cristales insolubles en agua que quedan atrapados en el interior de las células y que deben de ser solubilizados con disolventes orgánicos antes de realizar la colorimetría.

Los resultados permiten clasificar las sustancias según su potencial irritante: una viabilidad tisular media menor o igual al 50 % indica que la sustancia es irritante, mientras que valores superiores al 50 % se consideran no irritantes. Dado que el ensayo debe garantizar la reproducibilidad de los resultados, cada experimento se realiza por triplicado.

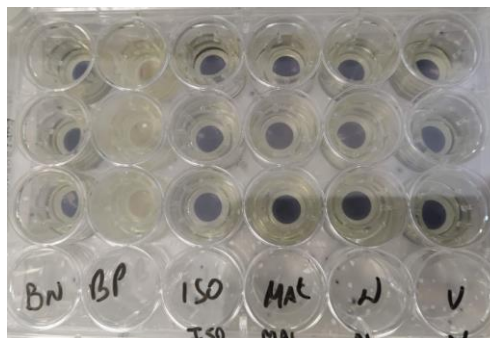


Figura N°13: Ensayo de Episkin
Fuente: ensayo in House realizado en Laboratorio Bagó

En caso de que los valores obtenidos no sean concordantes, se lleva a cabo un ensayo adicional para validar los resultados. Además, es fundamental considerar posibles interferencias en la prueba, dado que ciertas sustancias pueden inducir la conversión del MTT a formazán azul de manera independiente, generando falsos positivos. En estos casos, es necesario aplicar controles adicionales para garantizar la fiabilidad del ensayo.

Para implementar estos métodos, los laboratorios deben demostrar su proficiencia, lo que implica realizar ensayos con moléculas de referencia y obtener resultados dentro de un intervalo aceptado. Solo a partir de esta validación se permite la aplicación de dichos métodos en estudios oficiales.

6.1.3 Perfil farmacocinético:

El modelado farmacocinético basado en la fisiología (PBPK, por sus siglas en inglés) es una herramienta computacional de gran relevancia en la investigación farmacéutica y toxicológica, porque permite predecir el perfil farmacocinético de un fármaco en órganos y tejidos específicos tras su administración. Este enfoque considera los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción del fármaco, proporcionando un modelo matemático estructurado en compartimentos que representan tejidos y órganos interconectados a través de la circulación arterial y venosa.

El modelo PBPK se compone de dos tipos de variables que posibilitan la integración del sistema biológico con el fármaco:

1. Variables dependientes del sistema: Son aquellas características intrínsecas del organismo que no dependen del fármaco, tales como el tamaño de los órganos, la expresión de receptores, la composición de los tejidos y el área superficial. Estos parámetros se obtienen a partir del conocimiento anatómico y fisiológico.

2. Variables dependientes del fármaco: incluyen los parámetros específicos del compuesto en estudio, como su coeficiente de permeabilidad, afinidad por proteínas plasmáticas y metabolismo.

El desarrollo de un modelo PBPK comienza con la recopilación e integración de las variables dependientes del sistema, a las cuales posteriormente se incorporan las variables del fármaco en cuestión. Sin embargo, este proceso no concluye en esta etapa, ya que el modelo requiere una validación mediante la comparación de sus predicciones con datos in vivo obtenidos de estudios experimentales. Si las predicciones no se ajustan adecuadamente a los datos experimentales, es necesario refinar el modelo, ajustando sus variables hasta lograr una correspondencia óptima con los valores observados. Este procedimiento iterativo permite mejorar la precisión del modelo y aumentar su capacidad predictiva.

Uno de los principales beneficios del modelado PBPK es su utilidad para evaluar cómo diferentes factores intrínsecos y extrínsecos afectan la farmacocinética de un fármaco. Al analizar la concentración plasmática en función del tiempo, es posible predecir su impacto en la respuesta farmacológica. Esto permite extrapolar los resultados a distintos escenarios que no fueron evaluados experimentalmente, optimizando el diseño de estudios preclínicos y clínicos.

El empleo de modelos PBPK contribuye significativamente a la reducción del uso de animales de laboratorio, ya que posibilita la extrapolación de datos experimentales a diferentes individuos, especies, poblaciones y condiciones de dosificación. En etapas iniciales de estudios de toxicidad, estos modelos permiten optimizar el diseño experimental al prever los niveles de dosis adecuados para estudios posteriores, evitando ensayos innecesarios y mejorando la eficiencia del proceso.

Además de su aplicación en toxicología, el modelado PBPK es una herramienta clave en el desarrollo de medicamentos genéricos, facilitando la predicción del comportamiento farmacocinético de nuevas formulaciones y garantizando su equivalencia con el producto de referencia

6.2 Impacto de la Regulación y el Enfoque Estratégico en los Ensayos

La evolución de las regulaciones ha sido un factor clave en la adopción de métodos alternativos. Además de la validación de nuevas técnicas, se ha incorporado el concepto de **timing regulatorio**, es decir, la selección estratégica del momento en que se realizan ciertos estudios.

La evolución de las guías ICH ha impulsado la eliminación de ensayos obsoletos que, si bien fueron ampliamente utilizados en el pasado, carecían de fundamentos científicos sólidos.

Un caso paradigmático es el ensayo DL50 (Dosis Letal 50), diseñado para determinar la dosis letal en el 50% de los animales de prueba. Este método, ampliamente empleado hasta la década de 1990, resultaba fundamental para definir los parámetros de seguridad de los productos. Sin embargo, su validez era cuestionable, ya que se basaba en observaciones subjetivas, como la presencia de piloerección o comportamientos anómalos en los animales. En 2020, este ensayo fue finalmente eliminado, tras un extenso proceso de justificación ante agencias regulatorias internacionales.

En este proceso de eliminación de ensayos in vivo, un hito relevante fue la decisión de la Farmacopea Europea de eliminar el ensayo de toxicidad normal de todas sus monografías, impidiendo su uso futuro.

En el caso del Laboratorio Bagó, uno de los procesos más complejos en la transición hacia métodos alternativos fue la eliminación del ensayo de pirógenos, ampliamente utilizado para evaluar la presencia de sustancias que inducen fiebre en los seres humanos. Este método, que requería la inserción de una sonda rectal en conejos confinados en condiciones de estrés, presentaba múltiples inconvenientes. La incomodidad del animal y el propio procedimiento de prueba podían generar incrementos en la temperatura corporal al someter al animal a condiciones de estrés, lo que dificultaba la interpretación de los resultados.

Según la normativa vigente, un aumento de temperatura superior a 0,5 °C era considerado indicativo de una reacción pirogénica, aunque en muchos casos estos cambios térmicos eran consecuencia del estrés y no de la presencia de pirógenos. En cambio, cuando un compuesto era realmente pirogénico, el incremento de temperatura podía superar 1,1 °C o 1,2 °C, lo que evidenciaba la falta de sensibilidad del ensayo para detectar diferencias sutiles.

La eliminación de esta prueba requirió una justificación exhaustiva ante los organismos regulatorios, algunos de los cuales exigieron un análisis detallado de los resultados obtenidos en los últimos cinco años, con un resumen lote por lote. Finalmente, tras una evaluación de los datos recopilados y la demostración de la falta de confiabilidad del método, se logró su reemplazo por técnicas más precisas y éticamente responsables.

La validación y aceptación de métodos alternativos han permitido reducir significativamente el uso de animales en ensayos de seguridad y eficacia, aunque su implementación ha requerido un proceso riguroso de justificación científica y adaptación regulatoria.

Si bien algunos métodos han logrado reemplazar completamente las pruebas in vivo, otros requieren un enfoque integrado que combine distintas estrategias para obtener resultados precisos. La actualización de las normativas internacionales, como las guías OECD e ICH, ha sido un factor clave en este proceso, permitiendo la eliminación progresiva de ensayos que, aunque eran históricos, no ofrecían garantías de validez y reproducibilidad.

Es en este punto donde se concluye que la industria continúa avanzando hacia modelos más eficientes y éticos entendiendo que esta innovación no solo es posible si no también necesaria para el desarrollo responsable de nuevos fármacos.

Hoy por hoy resulta fundamental generar la transición hacia metodologías más sostenibles y alineadas a la bioética y sustentabilidad.

CAPITULO 7: Competitividad de la Industria

La industria farmacéutica opera en un entorno altamente competitivo, donde factores como la innovación, la sostenibilidad y la percepción pública juegan un papel determinante en el éxito empresarial. En este contexto, la implementación de las 3R no solo representa una respuesta ética a las demandas regulatorias y sociales, sino también una estrategia clave para mejorar la competitividad. Al adoptar prácticas responsables basadas en las 3R, las empresas pueden optimizar sus operaciones, fortalecer su reputación y mejorar su posicionamiento en mercados globales, logrando un impacto directo en la rentabilidad.

La competitividad en la industria farmacéutica está profundamente influenciada por la capacidad de las empresas de cumplir con normativas estrictas sin comprometer la eficiencia. Estas normativas consiguen incentivar la adopción de nuevas tecnologías que permitan reducir costos operativos y mejorar la calidad de los procesos. Un ejemplo muy claro es el uso de modelos in vitro o simulaciones mediante sistemas computacionales que no sólo modifica la dependencia de los modelos animales si no que acelera las etapas preclínicas permitiendo un desarrollo más ágil y eficiente de nuevos medicamentos.

Desde un punto de vista económico, la industria farmacéutica enfrenta la necesidad de mantener la rentabilidad y sostenibilidad financiera sin comprometer el acceso equitativo a los medicamentos esenciales, con lo cual es necesario que optimicen procesos y recursos.

La sustentabilidad en la industria farmacéutica abarca una visión integral que considera (tal como se detalla en la Figura N°14) tres factores: la viabilidad económica, el impacto social y el compromiso con el medio ambiente. Este sector enfrenta el desafío de balancear estos tres pilares fundamentales mientras garantiza la accesibilidad y disponibilidad de medicamentos para la población global (Amarin Tech, 2025).



Figura N°14: detalle de la visión integral de la sustentabilidad en la Industria Farmacéutica

A continuación, analizaremos estos tres factores.

7.1 Compromiso con el medio ambiente

El impacto de la industria farmacéutica es importante, debido a la generación de residuos peligrosos tanto por el descarte del uso de solventes y de las aguas de lavado, los restos de los procesos productivos, los desechos originados a partir de los medios de cultivo en los análisis microbiológicos, los vapores que pudieran generarse de ciertas reacciones químicas, entre otros. No es menor el uso de los recursos naturales, agua, energía, así como también la emisión de gases de efecto invernadero. Por tal motivo, es necesario (y aporta cierta ventaja competitiva), que los laboratorios implementen políticas y procesos de acuerdo con normas medioambientales, por ejemplo, la norma ISO 14001, que establece un marco para que las organizaciones puedan identificar controlar y reducir el impacto que generan en el medio ambiente. Esto no sólo garantiza el cumplimiento de las regulaciones vigentes si no que contribuye a una gestión más responsable y eficiente de los recursos (Biotech, 2025).

Es primordial que las empresas farmacéuticas desarrollen una política ambiental que esté en concordancia con los objetivos estratégicos. Es necesario impulsar la definición de metas concretas, elaboración de planes de acción específicos y el seguimiento continuo de estos planes de acción mediante auditorías y revisiones periódicas. De esta manera la industria farmacéutica optimiza su desempeño ambiental y puede posicionarse como líder responsable, lo que le otorga una ventaja competitiva en un mercado que cada vez es más exigente en lo que a sostenibilidad se refiere.

Como con estas normas las organizaciones mejoran la eficiencia en el uso de recursos y gestión de residuos, logran reducir gastos innecesarios y mejorar consecuentemente la rentabilidad. No es menor destacar que la implementación de esta normativa permite identificar y mitigar riesgos asociados a incidentes ambientales protegiendo la reputación y estabilidad financiera.

Finalmente, las empresas que logran la certificación de la ISO 14001, también tienen a favor una ventaja intangible que tiene que ver con que se refuerza la confianza con los inversores, clientes y socios estratégicos demostrando un compromiso ambiental que la posiciona como socialmente responsable y le permite alcanzar nuevas oportunidades de negocio y colaboraciones estratégicas porque se alinea con las demandas globales cumpliendo con el deber ético y legal y contribuyendo activamente al desarrollo de un futuro más sostenible integrando la gestión ambiental como parte de su estrategia empresarial.

En un artículo publicado por el grupo Blumos, se hace referencia a una encuesta realizada a principios del año 2020 por una revista internacional llamada Pharmaceutical Technology que arrojó como resultado que el área de sustentabilidad que debería ser tratada de forma inmediata es la **Sustentabilidad del medio ambiente** lo que indica que se pone foco sobre los residuos que la industria farmacéutica genera (Grupo Blumos, 2025).

En marzo del año 2019, la Unión Europea publicó un comunicado enfocado en la industria farmacéutica y su impacto ambiental. El objetivo de este comunicado consistía en identificar cuáles son las acciones prioritarias para poder mitigar los posibles riesgos potenciales de los residuos farmacéuticos en el ambiente, promover desarrollos tecnológicos que mitiguen esos riesgos y alentar una economía circular mediante el reciclaje de recursos, preservar el acceso a tratamientos seguros asegurando que las medidas de mitigación no comprometan el acceso a medicamentos eficaces y seguros para humanos y animales. También buscaba fomentar la creación de productos farmacéuticos menos dañinos para el ecosistema y métodos de fabricación ambientalmente sostenibles.

Dentro de la industria farmacéutica, ya hay laboratorios que responden a esta propuesta. Entre ellos podemos destacar:

- **GlaxoSmithKline (GSK):** en el año 2018, estableció compromisos para abordar la salud global priorizando innovación, desempeño y confianza. Se comprometen a fabricar productos asequibles y accesibles, reducir las emisiones de gases de efecto invernadero y disminuir el consumo de agua en un 30% para el año 2030.
- **AstraZeneca:** basa su estrategia de sustentabilidad en tres pilares: acceso a la atención médica, protección ambiental y ética y transparencia con un enfoque de reducción de emisiones, mitigación de riesgos climáticos, desarrollo de una economía de bajo carbono y gestión de los recursos hídricos.

- **Takeda:** reconoce el impacto del cambio climático en la salud y redujo en más de un tercio sus emisiones de dióxido de carbono desde 2005 y propone alcanzar la neutralidad de carbono para 2040 eliminando todas las emisiones de gases de efecto invernadero.
- **Novo Nordisk:** implementa estrategia de “cero desechos” basada en la prevención, reutilización, reciclaje y rediseño de productos para minimizar el impacto ambiental.
- **Merck & Co.:** mejora la eficiencia en las operaciones, diseña productos con menor impacto ambiental y mejora su cadena de valor, y aspira a obtener el 100% de su energía eléctrica de fuentes renovables para 2040.
- **Sanofi:** se enfoca en el acceso a la salud de comunidades vulnerables y en la integración de consideraciones ambientales en la toma de decisiones. Busca alcanzar la neutralidad de carbono para 2050 y estableció metas como reciclar, reusar o recuperar al menos el 90% de sus desechos para 2025.
- **Laboratorios Bagó:** se enfoca en la optimización y preservación de los recursos a lo largo de toda su cadena de valor donde integra innovación y compromiso social.
- **Gador:** impulsa prácticas sostenibles mediante normativas internas para la preservación ambiental involucrando a sus colaboradores en la creación de un impacto positivo en el planeta.

Este enfoque estratégico representa una apuesta por equilibrar la innovación y el progreso en la industria farmacéutica con la preservación del medio ambiente, al mismo tiempo que se prioriza la salud pública y animal.

7.2 Impacto social

El impacto social de la industria farmacéutica podríamos englobarlo en dos grandes factores.

En primer lugar, poder garantizar a el acceso a los medicamentos a toda la población y, por otro lado, la mirada sobre la crueldad animal para llevar a cabo el desarrollo de nuevos fármacos o bien para la utilización de los mismos en experimentos para pruebas en productos cosméticos. Avanzaremos en el desarrollo de ambos.

Desde un punto de vista moral, hay autores que ya hacen referencia a un precio justo de los medicamentos para que las personas puedan acceder sin importar su posición socioeconómica o geográfica. Uno de los principales expositores de este asunto es Robert C. Hughes en su artículo denominado *Pricing Medicine Fairly* (Hughes, 2020). En el mismo, Hughes argumenta que los medicamentos son bienes esenciales para la vida, y no deben ser considerados como un bien de consumo ordinario. Las personas no deberían tener que elegir entre la enfermedad o la ruina financiera (basado en la fórmula de la Humanidad de Kant). Lo más interesante es que su argumento, de todas maneras, distingue entre

recuperar los costos de investigación y maximizar los beneficios. Las empresas tienen derecho a recuperar los gastos invertidos en I+D, pero no están justificadas a aumentar los precios más allá de lo necesario para cubrir los costos en los que se incurrió y brindar un retorno razonable para los inversores.

Hay otros autores, como Zwolinski que en su artículo *The Ethics Of Price Gouging* (Zwolinski, (2008)) argumenta que es erróneo pensar que la especulación con los precios es inmoral y refuta tres creencias que son ampliamente aceptadas sobre la ética de especulación de los precios:

- 1) que las leyes que prohíben la especulación de los precios están moralmente justificadas: si no aumentan los precios no se dimensiona la escasez real de los bienes y eso genera una distorsión.
- 2) Que la especulación con los precios es una conducta moralmente inadmisibles, incluso si no debería ser ilegal: en situaciones de emergencia podría hasta incluso ser beneficiosa atrayendo más proveedores que traigan los bienes necesarios.
- 3) Que la especulación con los precios refleja mal el carácter moral de quienes la practican, incluso si el acto en sí no es moralmente inadmisibles: la práctica de la fijación de precios no refleja la moralidad de quien la practica.

Zwolinski argumenta que lo que molesta de la especulación de los precios es que se produce en un contexto social en el que las instituciones políticas y económicas subyacentes no son del todo justas. Muchas personas se oponen a la desigualdad de la distribución de la riqueza y les preocupa que la especulación de precios agrave aún más esa desigualdad. También argumenta que los casos que no implican engaño, desinformación u otros factores extraños son claramente beneficiosos para ambas partes que participan en el intercambio. Incluso si el precio que se les cobra es excepcionalmente alto y más de lo que los consumidores idealmente quisieran pagar, el hecho de que estén dispuestos a pagarlo demuestra que valoran el bien que están comprando más que el dinero que están pagando.

Independientemente de los autores, es real que hay una mirada inquisitoria sobre los precios que establece la industria farmacéutica. Argentina no está exenta de dicha mirada. Tal como recita un artículo de Página 12 del día 14 de noviembre de 2021 *“mediante el Decreto 9670/64 se dispuso que las empresas farmacéuticas debían presentar ante la autoridad sanitaria la estructura de costos, gastos, elaboraciones, ventas y movimientos internos, mediante declaraciones juradas correspondientes al último ejercicio comercial. A partir de estos informes se estableció un control sobre los laboratorios a través de un esquema de precios regulados, abandonando así el congelamiento inicial”*. Esta normativa, que tuvo miradas a favor y en contra, refleja el impacto social que tienen los precios de la industria farmacéutica (Página 12, 2021).

El otro factor importante que tiene un impacto social es lo que se ha desarrollado a lo largo de esta tesis: el uso de animales para experimentos.

Una de las campañas más resonantes e impactantes que se llevó a cabo en contra del uso de animales de laboratorio fue la desarrollada por Humane Society International (HSI) en el año 2021, bajo el lema *#SaveRalph*.

El objetivo principal de la campaña era crear conciencia sobre el uso de animales para testeos de cosméticos y conseguir el repudio social que genere la prohibición de estas prácticas en el mundo además de presionar a los gobiernos para que implementen y refuercen leyes de protección. La campaña se basó en la difusión de un corto animado, donde el protagonista era Ralph, un conejo que trabajaba como “tester” en la industria cosmética (Figura N°15) (HSI, 2025).



Figura N°15: Imagen tomada del corto de Youtube
Fuente: https://youtu.be/xdqB7X_ExWA?si=RfkMhG8fjz7o3tpp

Mediante un relato en primera persona, el conejo describía las secuelas físicas y psicológicas de las pruebas a las que era sometido y mostraba las cicatrices, el sufrimiento e incluso la ceguera que le produjeron esos testeos.

A través de un enfoque irónico, Ralph justificaba su trabajo subrayando que se trataba de una “obligación familiar”.

Esta es una de las muchas campañas que existieron y existen para concientizar a la población sobre el maltrato animal, algo que también dirige la mirada hacia las prácticas que se llevan a cabo en la industria farmacéutica, razón por la cual, una vez más la implementación de las 3R es una herramienta que disminuye el impacto social que generan estas prácticas y mejora la reputación de la industria: *es un elemento diferenciador*.

7.3 Viabilidad económica

Tal como se mencionó en el Capítulo I de esta tesis, la industria farmacéutica invierte anualmente una importante suma de dinero en investigación y desarrollo y no siempre esa inversión se ve reflejada en la generación de nuevos medicamentos que aporten ganancias, por lo tanto, hablamos de una inversión riesgosa y de muy alto costo.

Desde una perspectiva económica, las 3R mejoran la competitividad colaborando con la viabilidad económica. La reducción del uso de animales y la implementación de tecnologías alternativas permiten reducir los costos asociados al cuidado, manejo y mantenimiento de los animales, así como también los gastos relacionados a la realización de estudios

extensivos. En la web de Human Society International (HSI, 2025) se expone un análisis de costo comparativo entre las pruebas in-vitro y en animales mediante una tabla que se expone a continuación (Tabla N°6):

Tipo de Toxicidad		Costo del estudio (U\$S)
Toxicidad genética		
Aberración cromosómica	animal test	\$30,000
	<i>in vitro</i> test	\$20,000
Intercambio de cromátidas hermanas	animal test	\$22,000
	<i>in vitro</i> test	\$8,000
Síntesis de ADN no programada	animal test	\$32,000
	<i>in vitro</i> test	\$11,000
Irritación/corrosión ocular		
Prueba del ojo de conejo Draize	animal test	\$1,800
Prueba de opacidad y Permeabilidad corneal bovina (BCOP)	<i>in vitro</i> test	\$1,400
Corrosión cutánea		
Prueba de piel de conejo Draize	animal test	\$1,800
Modelo de piel humana EpiDerm™	<i>in vitro</i> test	\$850
Barrera de membrana CORROSITEX®	<i>in vitro</i> test	\$500
Sensibilización cutánea		
Test de maximización de conejo de indias	animal test	\$6,000
Ensayo de ganglio linfático local (LLNA)	reduction alt.	\$3,000
Fototoxicidad		
Prueba de fototoxicidad en ratas	animal test	\$11,500
Prueba de captación de rojo neutro 3T3	<i>in vitro</i> test	\$1,300
Embriotoxicidad		
Test de toxicidad del desarrollo en ratas	animal test	\$50,000
Prueba de yema de extremidad de rata	<i>in vitro</i> test	\$15,000
Riesgo de cáncer no genotóxico		
Bioensayo de cáncer en ratas de 24 meses	animal test	\$700,000
Prueba de transformación de células de embriones de hámster sirio (SHE)	<i>in vitro</i> test	\$22,000
Pirogenicidad		
Test pirógeno de conejo	animal test	\$475-\$990
Lisado de amebocitos de Limulus (LAL)	1st gen <i>in vitro</i>	\$85-\$160
Método de sangre humana (Endosafe-IPT)	2nd gen <i>in vitro</i>	\$83-\$100
Interacciones de la hormona estrógeno		
Ensayo uterotónico en ratas (OVX)	animal test	\$29,600
Ensayo de unión al receptor subcelular	<i>in vitro</i> test	\$7,200

Interacciones de las hormonas andrógenas		
Ensayo de Hershberger en ratas	animal test	\$37,000
Ensayo de unión al receptor subcelular	<i>in vitro</i> test	\$7,300

Tabla N°6: beneficio económico del reemplazo del testeo en animales por pruebas in vitro.

Fuente: https://www.hsi.org/news-resources/time_and_cost/

En todos los casos se evidencia un beneficio económico en el reemplazo del uso de animales por pruebas in-vitro. Además, no es menor destacar que también hay un importante ahorro de tiempo en lo que respecta a la obtención de resultados de las pruebas.

Este enfoque de implementación de las 3R no sólo mejora la sostenibilidad financiera de las empresas, sino que también permite redirigir recursos hacia áreas estratégicas como innovación y por qué no, también la comercialización.

Frente a la necesidad de integrar prácticas sostenibles en todos los niveles de operación, las 3R aseguran la viabilidad económica en un entorno cada vez más consciente de la necesidad de prácticas responsables y sostenibles.

Mediante su implementación, las empresas no sólo optimizan los procesos, sino que también fortalecen su relación con los consumidores, las entidades regulatorias y la sociedad en general, algo que sin dudas mejora su posicionamiento en el mercado y contribuye a garantizar la sostenibilidad a largo plazo.

CONCLUSIONES

Al comienzo de esta tesis se plantearon ciertos cuestionamientos que necesitaban una respuesta para entender fehacientemente cuál es definitivamente el impacto de las 3R en la Industria Farmacéutica. A lo largo de un recorrido bibliográfico y de una entrevista a un especialista en el tema, ha sido posible encontrar respuestas adecuadas a las preguntas planteadas.

- **¿Cuáles son los métodos específicos que permiten reducir costos en I+D mediante el uso de las 3R?**

La implementación de las 3R en el proceso de I+D farmacéutico permite reducir costos mediante la utilización de modelos alternativos a la experimentación con animales, optimizando el diseño y desarrollo de nuevos fármacos. En la fase de descubrimiento, el uso de inteligencia artificial y machine learning permite modelar estructuras moleculares, predecir propiedades fisicoquímicas y optimizar la identificación de compuestos con alto potencial terapéutico. Esto reduce la necesidad de pruebas in vivo tempranas, disminuyendo tanto el tiempo como los costos asociados a la investigación.

Durante la fase preclínica, los modelos in vitro permiten estudiar la interacción de los fármacos en un ambiente más controlado y predecible, evitando ensayos repetitivos en animales y mejorando la precisión de los resultados. Asimismo, la incorporación de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos computacionales (PBPK) permiten realizar simulaciones de la absorción, distribución y metabolismo de los compuestos en el organismo, reduciendo la cantidad de estudios experimentales in vivo.

Por último, en la fase clínica, la microdosificación en humanos facilita la obtención de datos farmacocinéticos antes de la fase I, permitiendo optimizar la planificación de los ensayos clínicos y evitando pruebas extensivas innecesarias en animales.

- **¿Qué desafíos comunes en I+D pueden abordarse mediante las 3R? ¿Existen estrategias que ayuden a reducir el tiempo de desarrollo de nuevos medicamentos sin comprometer la seguridad y eficacia?**

Uno de los principales desafíos en el proceso de I+D, es la necesidad de obtener resultados confiables y reproducibles en etapas tempranas del desarrollo, minimizando la dependencia de modelos animales. La implementación de métodos alternativos puede mejorar la predictibilidad de los ensayos preclínicos y reducir la incertidumbre en la transición a estudios clínicos.

Otro desafío importante es la optimización de los ensayos de seguridad y toxicidad. Tradicionalmente, estos estudios implicaban el uso extensivo de modelos animales, pero la adopción de modelos computacionales PBPK y pruebas in vitro ha permitido predecir con

mayor precisión la toxicidad y farmacocinética de los compuestos. En la fase preclínica, la incorporación de estos modelos permite predecir el comportamiento del fármaco en el organismo sin la necesidad de realizar estudios prolongados en animales y esto facilita la optimización del diseño experimental y mejora la toma de decisiones en etapas tempranas.

Finalmente, el tiempo de desarrollo de un nuevo medicamento representa un reto significativo en la industria. El uso de inteligencia artificial y machine learning optimizan la identificación de candidatos prometedores, permitiendo un desarrollo más ágil sin comprometer la seguridad ni la eficacia de los productos farmacéuticos.

- **¿Qué regulaciones nacionales e internacionales existen para proteger el bienestar de los animales utilizados en experimentos?**

A nivel internacional, la regulación más avanzada en materia de bienestar animal en experimentación es la Directiva 2010/63/EU de la Unión Europea que establece principios claros basados en la aplicación de las 3R (Reducir, Reemplazar y Refinar), priorizando métodos científicos validados que minimicen o eliminen el uso de animales vivos. Además, restringe el uso de procedimientos con animales a casos específicos, siempre bajo estrictas condiciones que reduzcan el sufrimiento. También categoriza los procedimientos en función del dolor y la angustia generados en los animales, estableciendo medidas obligatorias para el uso de anestesia y analgesia, y promoviendo el refinamiento en su alojamiento y cuidado.

En Estados Unidos, la FDA ha comenzado a integrar enfoques alternativos en sus guías regulatorias, permitiendo la validación de métodos que reduzcan la utilización de animales. La legislación estadounidense cuenta con la ICCVAM Authorization Act del año 2000, que establece lineamientos para la aceptación de métodos alternativos en la evaluación toxicológica y farmacéutica. Asimismo, el National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) trabaja en conjunto con la comunidad científica para desarrollar y validar alternativas a la experimentación animal.

En Argentina, la regulación más antigua es la Ley 14.346 de Protección Animal, sancionada en 1954, que establece sanciones para casos de maltrato y crueldad, incluyendo la experimentación injustificada en animales. Más recientemente, la Disposición N.º 9236/2023 de la ANMAT introduce un nuevo Régimen de Buenas Prácticas en Bioterios, alineado con estándares internacionales, estableciendo que no podrán usarse animales en ensayos cuando existan métodos alternativos validados. Además, el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y el CICUAL promueven prácticas éticas y la adopción de las 3R en el diseño de experimentos con animales.

- **¿Cómo puede la industria farmacéutica alinear sus prácticas con los estándares éticos y las expectativas de la sociedad en relación con el uso de animales?**

Para alinearse con los estándares éticos y las crecientes expectativas sociales, la Industria Farmacéutica debe fortalecer la implementación de los principios de las 3R y esto implica priorizar el uso de métodos alternativos validados, reducir la cantidad de animales en experimentación y optimizar los procedimientos para minimizar el sufrimiento. En Europa, la Directriz EMA/CHMP/CVMP/JEG3Rs/450091/2012 establece criterios para la aceptación regulatoria de estos métodos, promoviendo su incorporación en la industria.

Además, es fundamental que las empresas adopten políticas de transparencia en sus procesos de investigación y comuniquen de manera efectiva su compromiso con la ética y la sostenibilidad. La certificación de estándares regulatorios y la colaboración con organismos como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el ICCVAM en Estados Unidos pueden fortalecer la credibilidad de las compañías ante reguladores, consumidores e inversores. En Argentina, la adhesión a los principios establecidos por la ANMAT y el CICUAL permite a las empresas locales demostrar su responsabilidad en el uso de animales y avanzar hacia modelos más sostenibles.

Por último, la industria debe invertir en infraestructura y capacitación para la adopción de modelos alternativos, asegurando que los avances tecnológicos puedan ser implementados de manera efectiva en los laboratorios. A través de estas iniciativas, las empresas no solo cumplen con las regulaciones, sino que también mejoran su posicionamiento en el mercado y refuerzan la confianza de la sociedad en su compromiso con la ética y el bienestar animal.

- **¿Qué avances tecnológicos o qué alternativas podrían utilizarse para reemplazar el uso de los animales en la investigación?**

El avance tecnológico ha permitido el desarrollo de múltiples alternativas a la experimentación con animales, muchas de las cuales han sido validadas por organismos internacionales y están en proceso de integración en la Industria Farmacéutica. Uno de los enfoques más prometedores es el uso de sistemas microfisiológicos, como los "órganos en chips", los cuales replican la funcionalidad de tejidos y órganos humanos en dispositivos miniaturizados los que permiten evaluar la respuesta de fármacos con alta precisión y representan una alternativa viable a las pruebas in vivo.

Otro método innovador es el uso de tejidos diseñados por ingeniería tisular, los cuales permiten desarrollar estructuras celulares funcionales para pruebas de toxicidad y eficacia. La biología computacional también ha tomado un rol clave con la aplicación de modelos in silico, que emplean inteligencia artificial para predecir efectos biológicos sin necesidad de realizar ensayos en seres vivos.

A nivel experimental, algunos modelos han logrado reemplazar métodos tradicionales. Un caso relevante es la sustitución del test de Draize por estudios de citotoxicidad basados en

líneas celulares de córnea de conejo, como se especifica en el documento 491 de la OECD. También, en la evaluación de irritación dérmica, los modelos de epidermis humana reconstruida han permitido eliminar el uso de conejos, replicando con mayor precisión la estructura de la piel humana.

Estos avances representan un cambio en la Investigación Farmacéutica, porque reducen la dependencia de la experimentación animal.

- ***¿Cómo afecta a la sustentabilidad ambiental la reducción de residuos? ¿Cómo se integra el reciclaje en la cadena de suministro farmacéutica?***

La reducción de residuos en la industria farmacéutica tiene un impacto directo en la sustentabilidad ambiental, ya que permite minimizar la contaminación y optimizar el uso de los recursos naturales. La generación de desechos en los procesos de investigación y producción representa un desafío significativo, especialmente cuando involucra residuos biológicos o químicos que requieren un tratamiento especializado. Al disminuir la cantidad de residuos generados, se reducen las emisiones de contaminantes al medio ambiente, contribuyendo a una menor carga sobre los ecosistemas y promoviendo prácticas más responsables. El reciclaje en la cadena de suministro farmacéutica se integra a través de la reutilización de materiales y la implementación de tecnologías que permiten reducir la dependencia de recursos no renovables.

Además, la implementación de estrategias para la reducción de residuos, como el reemplazo de reactivos de origen animal por alternativas sintéticas o biotecnológicas, no solo mejora la eficiencia de los procesos, sino que también refuerza el compromiso de la industria con la sustentabilidad. En este sentido, la adopción de las 3R (Reducir, Reemplazar y Refinar) juega un rol clave al incentivar metodologías innovadoras que disminuyen el impacto ambiental sin comprometer la calidad de la investigación.

El reciclaje también se aplica en la optimización de procesos productivos, donde los laboratorios implementan estrategias para reducir el desperdicio de insumos y mejorar la eficiencia en el uso de materiales.

- ***¿Cuáles son los beneficios de reutilizar en la industria farmacéutica?***

La reutilización en la industria farmacéutica ofrece múltiples beneficios, tanto en términos ambientales como económicos. Desde el punto de vista ambiental, permite reducir la cantidad de desechos generados en los procesos de producción e investigación, minimizando el impacto ecológico y desde una perspectiva económica, la reutilización también representa una ventaja competitiva al disminuir los costos operativos asociados a la compra y disposición de materiales.

- **En el caso de no poder evitar la utilización de animales en la investigación, ¿cómo se pueden utilizar las 3R para mejorar el bienestar animal?**

Cuando la utilización de animales en la investigación es inevitable, la aplicación de las 3R permite mejorar el bienestar de los animales mediante estrategias de reducción, refinamiento y optimización de los ensayos experimentales. En primer lugar, el principio de Reducción busca disminuir la cantidad de animales utilizados sin comprometer la calidad de los resultados. Para ello, se implementan herramientas como el Asistente de Diseño Experimental (EDA), que optimiza la planificación de los estudios para maximizar la información obtenida con el menor número de sujetos experimentales.

Por otro lado, el principio de Refinamiento se centra en mejorar las condiciones de vida de los animales mediante la adopción de técnicas menos invasivas, el uso de anestesia y analgesia adecuadas y la capacitación de los investigadores en prácticas de manejo ético. Esto permite reducir el estrés y el sufrimiento de los animales, lo que no solo responde a consideraciones éticas, sino que también mejora la confiabilidad de los datos obtenidos, ya que el dolor y la angustia pueden afectar negativamente los resultados de los estudios.

Finalmente, el principio de Reemplazo, aunque no siempre pueda aplicarse de manera total, promueve la sustitución parcial de modelos animales por alternativas como líneas celulares o tejidos in vitro en la mayor cantidad de ensayos posible. Esto reduce significativamente la dependencia de pruebas in vivo y representa un avance hacia una investigación farmacéutica más ética y sustentable.

- **¿Cuáles son los beneficios de la utilización de modelos in vitro?**

La utilización de modelos in vitro en la Industria Farmacéutica ofrece múltiples beneficios, desde una perspectiva ética pero también desde un punto de vista operativo y regulatorio. En primer lugar, estos modelos permiten reducir el uso de animales en experimentación, lo que no solo responde a las exigencias regulatorias y bioéticas, sino que también mejora la percepción de las empresas ante los consumidores y refuerza su compromiso con prácticas responsables.

Desde un punto de vista técnico, los modelos in vitro permiten evaluar de manera más específica y controlada la toxicidad y eficacia de los compuestos, minimizando las variables biológicas que pueden interferir en los estudios in vivo. Además, algunos de estos métodos ofrecen mayor precisión y reproducibilidad, como ocurre con la prueba de citotoxicidad basada en líneas celulares de córnea de conejo, que permite evaluar el daño ocular con un enfoque más sensible y fiable. Además, la implementación de estos modelos también puede generar beneficios económicos, ya que optimizan el diseño de estudios preclínicos y permiten reducir costos asociados a la experimentación animal, sin comprometer la calidad ni la seguridad de los resultados.

- **¿Cuáles son algunos ejemplos de esos modelos?**

Tal como se especificó previamente, entre los modelos in vitro más relevantes utilizados en la Industria Farmacéutica se encuentran las líneas celulares específicas que permiten evaluar diversos parámetros de toxicidad y seguridad. Un ejemplo es la prueba de citotoxicidad basada en células SIRC (derivadas de la córnea de conejo), que permite identificar agentes químicos con potencial de inducir daño ocular severo. Este método, respaldado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD), se basa en la medición de viabilidad celular a través de la conversión del colorante vital MTT en formazán azul, permitiendo una clasificación precisa del potencial irritante de los compuestos.

Otro modelo in vitro ampliamente utilizado es el basado en epidermis humana reconstruida, que reemplaza a la prueba de Draize para evaluar irritación dérmica. Este sistema utiliza queratinocitos humanos cultivados sobre una matriz de colágeno para replicar la estructura y función de la epidermis humana, proporcionando un método más preciso y representativo de la respuesta cutánea en seres humanos. Adicionalmente, el método HET-CAM (Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane) utiliza embriones de pollo para evaluar irritación ocular, aunque su aceptación regulatoria es limitada debido a la falta de una guía OECD específica.

- **¿Qué desafíos enfrenta la adopción de éstos?**

A pesar de sus beneficios, la adopción de modelos in vitro enfrenta importantes desafíos, tanto a nivel técnico como regulatorio. Uno de los principales obstáculos radica en la necesidad de validación y aceptación por parte de las autoridades regulatorias. A diferencia de los modelos animales, que han sido utilizados históricamente y cuentan con un marco normativo consolidado, muchos ensayos in vitro requieren aprobación específica antes de ser considerados equivalentes a los estudios in vivo. La ausencia de lineamientos formales, como en el caso del método HET-CAM, puede limitar su uso en evaluaciones oficiales.

Otro desafío es la infraestructura y capacitación necesarias para la implementación de estos modelos. La transición hacia metodologías alternativas implica inversiones en equipamiento especializado y formación del personal para garantizar la correcta ejecución y análisis de los ensayos. Además, en algunos casos, como en el ensayo de irritación dérmica con epidermis humana reconstruida, la necesidad de realizar pruebas por triplicado para asegurar reproducibilidad aumenta la carga de trabajo. Finalmente, aunque estos métodos optimizan el diseño de estudios preclínicos, en muchos casos aún requieren ser complementados con otras estrategias para proporcionar datos robustos y comparables a los obtenidos en estudios tradicionales.

- **¿Cómo influyen las prácticas responsables sobre la percepción de los consumidores y los entes reguladores? Y ¿cuál es el impacto de adoptar prácticas más eficientes en la competitividad?**

La adopción de prácticas responsables en la Industria Farmacéutica tiene un impacto significativo en la percepción tanto de los consumidores como de los entes reguladores. Por el lado de los consumidores, existe una creciente conciencia sobre la sostenibilidad y la ética en la producción de medicamentos, algo que genera una demanda de productos desarrollados con estándares ambientales y sociales elevados. La implementación de certificaciones como la norma ISO 14001 permite a las empresas demostrar su compromiso con la gestión ambiental, fortaleciendo la confianza del público y posicionándose como líderes en responsabilidad social. Además, iniciativas como la reducción del uso de animales en investigación, mediante el empleo de modelos in vitro y simulaciones computacionales, responden a las expectativas éticas de los consumidores y reducen el impacto social negativo de la industria.

Asimismo, los entes reguladores valoran cada vez más la integración de estrategias sostenibles en los procesos productivos y de investigación: la optimización de recursos, la reducción de residuos peligrosos y la mitigación de riesgos ambientales no solo garantizan el cumplimiento de normativas, sino que también contribuyen a la estabilidad financiera de las compañías. La Unión Europea, por ejemplo, ha incentivado el desarrollo de prácticas ambientalmente responsables, promoviendo el reciclaje de recursos y la producción de fármacos con menor impacto ecológico. En este contexto, las empresas que alinean sus estrategias con estos lineamientos no solo evitan sanciones regulatorias, sino que también acceden a nuevas oportunidades de negocio, consolidando su reputación y mejorando su competitividad en un mercado cada vez más exigente.

El hecho de implementar modelos alternativos a la experimentación en animales, permite reducir costos operativos y acelerar las etapas preclínicas del desarrollo de nuevos medicamentos y en este punto es fundamental resaltar que esto no solo optimiza los procesos de I+D, sino que también acorta los tiempos de llegada de los productos al mercado, generando una ventaja competitiva para las empresas que logran innovar sin comprometer la calidad y seguridad de los tratamientos.

Además, la integración de políticas ambientales responsables, como las ya nombradas ISO 14001, aportan beneficios tanto operativos como estratégicos. La reducción de desperdicios y la eficiencia en el uso de recursos disminuyen gastos innecesarios, fortaleciendo la sostenibilidad financiera de la empresa.

En un mercado cada vez más enfocado en la responsabilidad ambiental y social, las compañías que adoptan estas prácticas no solo aseguran su cumplimiento normativo, sino que también logran posicionarse como referentes en la industria, mejorando su competitividad y garantizando su crecimiento a largo plazo.

Bibliografía

- Amarin Tech. (22 de Febrero de 2025). *Amarin Tech*. Obtenido de <https://amarintech.com/es/sustainability-in-the-pharmaceutical-industry/>
- Anima Naturalis. (18 de Enero de 2025). *Anima Naturalis*. Obtenido de [https://www.animanaturalis.org/p/1362/el_test_draize#:~:text=FDA\)%20de%20EEUU.-,El%20test%20Draize%20fue%20creado%20hace%20m%C3%A1s%20de%2045%20a%C3%B1os,la%20piel%20de%20los%20animales.](https://www.animanaturalis.org/p/1362/el_test_draize#:~:text=FDA)%20de%20EEUU.-,El%20test%20Draize%20fue%20creado%20hace%20m%C3%A1s%20de%2045%20a%C3%B1os,la%20piel%20de%20los%20animales.)
- Anima Naturalis. (18 de Enero de 2025). *Anima Naturalis*. Obtenido de https://www.animanaturalis.org/p/1361/dosis_letal_50_dl50
- ANMAT. (15 de Diciembre de 2024). *Gobierno de la República Argentina*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-9236-2023-392646/texto>
- Biotech. (25 de Febrero de 2025). *Biotech*. Obtenido de <https://biotech-spain.com/es/articulos/impulsar-la-sostenibilidad-en-la-industria-farmac-utica-iso-14001-y-gesti-n-de-la-huella-de-carbono/>
- Britannica. (19 de Enero de 2025). *Britannica*. Obtenido de <https://www.britannica.com/biography/William-Harvey/Key-discoveries-and-influences>
- Congreso de los Estados Unidos. (1983-1984). Restoration Act 98th Congress . *Drug Price Competition and Patent Term* .
- Congressional Budget Office. (16 de Noviembre de 2024). *Congressional Budget Office*. Obtenido de Congressional Budget Office: <https://www.cbo.gov/publication/57126>
- Conicet. (15 de Diciembre de 2024). *Conicet Inibioma*. Obtenido de Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio: <https://inibioma.conicet.gov.ar/comite-institucional-para-el-cuidado-y-uso-de-animales-de-laboratorio-cicual/>
- Conquest Research. (16 de Noviembre de 2024). *Conquest Research*. Obtenido de Conquest Research: <https://conquestresearch.com/blog/practical-approach-to-fda-requirements/>
- Cuaderno de Cultura Científica. (18 de Enero de 2025). *Cuaderno de Cultura Científica*. Obtenido de <https://culturacientifica.com/2015/07/14/experimentacion-animal-i/#:~:text=La%20experimentaci%C3%B3n%20moderna%20con%20animales,por%20semejanza%2C%20del%20cuerpo%20humano.>
- Di Masi, J. A. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47, 20–33.
- DPyT, F. (4 de Enero de 2025). *Fundación Desarrollo Productivo y Tecnológico*. Obtenido de <https://fundaciondpt.com.ar/actualidad-y-publicaciones/newsletter-2-2/newsletter-n-42-octubre/n-42-organos-humanos-sintetizados-en-chips/>

- EMA. (14 de Diciembre de 2024). *European Medicines Agency*. Obtenido de European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing>
- European Medical Agency. (14 de Diciembre de 2024). *EMA*. Obtenido de Regulatory Acceptance 3R Replacement, Reduction, Refinement Testing Approaches: <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-acceptance-3r-replacement-reduction-refinement-testing-approaches-scientific-guideline>
- European Union. (14 de Diciembre de 2024). *European Union*. Obtenido de Eur-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=celex:32010L0063>
- Farmacopea Argentina. (17 de Noviembre de 2024). *Portal oficial del Estado Argentino*. Obtenido de ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_1040_estudios_de_estabilidad_042022_foro.pdf
- Farmaindustria. (4 de Enero de 2025). *Farmaindustria*. Obtenido de Proceso de I+D de un medicamento: https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2014/01/proceso_de_ID_de_un_medimento2.pdf
- Food and Drug Administration. (15 de Diciembre de 2024). *FDA*. Obtenido de FDA: <https://www.fda.gov/science-research/advancing-alternative-methods-fda/about-alternative-methods>
- Globant. (4 de Enero de 2025). *Globant*. Obtenido de <https://stayrelevant.globant.com/es/technology/data-ai/ia-pharma-papel-inteligencia-artificial-medicamentos-futuro/>
- Gobierno de la República Argentina. (15 de Diciembre de 2024). *Gobierno de la República Argentina*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-14346-153011/texto>
- Grupo Blumos. (22 de Febrero de 2025). *Blumos*. Obtenido de <https://blumosgroup.com/novedades/f/sustentabilidad-c-oportunidad-para-la-industria-farmac%C3%A9utica>
- HSI. (28 de Febrero de 2025). *HSI*. Obtenido de <https://www.hsi.org/saveralphmovie/>
- HSI. (28 de Febrero de 2025). *HSI*. Obtenido de https://www.hsi.org/news-resources/time_and_cost/
- Hubrecht, R. C. (2019). (2019). The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change. . *Animals*, 9(10), 754.
- Hughes, R. (2020). Pricing Medicine Fairly. . *Philosophy of Management*, 19, 369–385 .
- ICCVAM. (15 de Diciembre de 2024). *ICCVAM*. Obtenido de Authorization Act (42 U.S.C. 2851-3): https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/iccvam/docs/about_docs/pl106545.pdf

- ICH. (16 de Noviembre de 2024). *ICH Database*. Obtenido de <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- Laboratorio de Métodos Alternativos. (1 de Febrero de 2025). *Conicet*. Obtenido de <https://metodos-alternativos.com.ar/15c42-web-agency-gb-about-us/>
- Laboratorio de Métodos Alternativos. (1 de Febrero de 2025). *EBAL*. Obtenido de <https://metodos-alternativos.com.ar/sobre-ebal/>
- Michael Dickson, J. P. (2009). The Cost of New Drug Discovery and Development. *Discovery Medicine*.
- National Institute of Environmental Health Sciences. (15 de Diciembre de 2024). *NIEHS*. Obtenido de NIEHS: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/sya-iccvam>
- NC3Rs. (7 de Diciembre de 2024). *National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research*. Obtenido de National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research: <https://nc3rs.org.uk/our-portfolio/experimental-design-assistant-eda#overview>
- NC3Rs. (8 de Diciembre de 2024). *Who we are*. Obtenido de Who we are: <https://nc3rs.org.uk/who-we-are>
- NIH. (15 de Diciembre de 2024). *National Institutes of Health*. Obtenido de Revitalization act of 1993 public law 103-43 June 10, 1993: <https://grants.nih.gov/grants/OLAW/pl103-43.pdf>
- NIH. (2 de Febrero de 2025). *NIH*. Obtenido de <https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/iccvam/docs/protocols/ivocular-hetcam.pdf>
- OECD. (21 de Febrero de 2025). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Obtenido de https://www.oecd.org/en/publications/test-no-491-short-time-exposure-in-vitro-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264242432-en.html
- Página 12. (14 de Noviembre de 2021). Estado vs. Laboratorios: una historia de golpes, guerras de precios, campañas mediáticas y hasta tortugas. Argentina.
- People for the Ethical Treatment of Animals. (15 de Enero de 2025). *Peta Latino*. Obtenido de <https://www.petalatino.com/blog/experimentos-animales-estadisticas/>
- PETA. (14 de Diciembre de 2024). *People for the Ethical Treatment of Animals*. Obtenido de PETA: <https://www.peta.org/>
- PRC. (17 de Enero de 2025). *Pew Research Center*. Obtenido de <https://www.pewresearch.org/short-reads/2018/08/16/americans-are-divided-over-the-use-of-animals-in-scientific-research/>
- Prescott, M. L. (2017). Mejorar la calidad de la ciencia a través de un mayor bienestar animal: la estrategia NC3Rs. *Lab Anim* 46, 152–156.

- Rani PU, N. M. (2008 Nov). Phase 0 - Microdosing strategy in clinical trials. . *Indian J Pharmacol.* , 40(6):240-242.
- Red de Ayuda a los Animales. (17 de Enero de 2025). *Red de Ayuda a los Animales*. Obtenido de <https://www.corporacionraya.org/animales-en-experimentacion/>
- Research Animal Training. (8 de Diciembre de 2024). *Research Animal Training*. Obtenido de Procedures with care: <https://researchanimaltraining.com/article-categories/procedures-with-care/>
- SAFyBi. (5 de Enero de 2025). *Modelado Biofarmacéutico basado en Fisiología*. Obtenido de <https://www.congresosafybi.org/modelado-biofarmaceutico-basado-en-fisiologia/>
- UAR. (18 de Enero de 2025). *Understanding Animal Research*. Obtenido de <https://www.understandinganimalresearch.org.uk/using-animals-in-scientific-research/numbers-animals#:~:text=In%202019%20the%20USDA%20reported,animals%20were%20used%20in%202020.>
- Verma A, V. M. (2020). Animal tissue culture principles and applications. *Animal Biotechnology*, 269–293.
- Wilson, S. &. (2014). An overview of current techniques for ocular toxicity testing. *Toxicology*, 327C. 32-46 .
- Zwolinski, M. ((2008)). The Ethics of Price Gouging. *Business Ethics Quarterly*, 18(3), 347–378.

ANEXO I

Detalle de medicamentos aprobados entre 2010 y 2019

Año 2010:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Actemra	Tocilizumab	8/01	Rheumatoid arthritis Humanized mAb specific for the interleukin-6 receptor
Ampyra	Dalfampridina	22/01	Mejorar la capacidad para caminar en pacientes con esclerosis múltiple.
Victoza	Liraglutida	25/01	Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos.
Xiaflex	Collagenase clostridium histolyticum	2/02	Auxilium Dupuytren Colagenasa purificada de clostridium histolyticum
Vpriv	Velaglucerasa alfa	26/02	B glucocerebrosidasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher
Carbaglu	Ácido carglúmico	18/03	Tratamiento de la hiperamonemia en pacientes con deficiencia de N-acetilglutamato sintasa.
Asclera	Polidocanol	30/03	Arañas vasculares no complicadas y venas reticulares no complicadas Agente esclerosante
Natazia	Oestradiol valerate and dienogest	06/05	Combinación oral contraceptiva
Lumizyme	Alglucosidase alfa	24/05	Enfermedad de Pompe α -glucosidasa ácida humana recombinante
Prolia	Denosumab	01/06	Osteoporosis posmenopáusica mAb totalmente humano específico para RANKL
Jevtana	Cabazitaxel	17/06	Inhibidor de microtúbulos del cáncer de próstata
Lastacaft	Alcaftadine	28/07	Antagonista del receptor de histamina H1 en la conjuntivitis alérgica
Xeomin	IncobotulinumtoxinA	30/07	Para el tratamiento de la distonía cervical y blefaroespasmos. Inhibidor de la liberación de acetilcolina y agente bloqueador neuromuscular
Ella	Ulipristal	13/08	Anticoncepción Modulador del receptor de progesterona
Krystexxa	Pegloticase	14/09	Enzima específica del ácido úrico pegilado para el tratamiento de la gota
Gilenya	Fingolimod	21/09	Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato de la esclerosis múltiple
Pradaxa	Dabigatran	10/10	Prevención del ictus en la fibrilación auricular Inhibidor directo de la trombina
Latuda	Lurasidone	28/10	Agente antipsicótico atípico para el tratamiento de la esquizofrenia.
Teflaro	Ceftaroline fosamil	29/10	Infecciones de la piel y de la estructura cutánea; neumonía adquirida en la comunidad Antibiótico cefalosporínico de amplio espectro
Egrifta	Tesamorelin	10/11	Lipodistrofia por VIH Análogo del factor liberador de la hormona del crecimiento
Halaven	Eribulin	15/11	Inhibidor de microtúbulos para el tratamiento del cáncer de mama

Fuente: Mullard, A. (2011). 2010 FDA drug approvals. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(2), 82–85. doi:10.1038/nrd3370

Año 2011:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Eylea	Ablifercept	18/11	Para tratar la degeneración macular húmeda (neovascular) relacionada con la edad (DMRE), una de las principales causas de pérdida de visión y ceguera en estadounidenses de 60 años o más.
Erwinaze	Asparaginase Erwinia chrysanthemi	18/11	Para pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que han desarrollado una alergia (hipersensibilidad) a los medicamentos de quimioterapia asparaginasa y pegapargasa derivados de E. coli que se usan para tratar la LLA.
Jakafi	Ruxolitinib	16/11	Para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis, enfermedad de la médula ósea.
Onfi	Clobazam	24/10	Para uso como tratamiento complementario (adyuvante) para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños de 2 años de edad y mayores.
Ferriprox	Deferiprone	14/10	Sobrecarga de hierro proveniente de transfusiones de sangre en pacientes con talasemia (trastorno genético que causa anemia), que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia de quelación.
Xalkori	Crizotinib	26/08	Ciertos pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa avanzada (localmente avanzado o metastásico) que expresan el gen de la quinasa del linfoma anaplásico anormal.
Firazyr	Icatibant	25/08	Para el tratamiento de ataques agudos de una enfermedad poco común llamada angioedema hereditario (AEH) en personas de 18 años de edad o más.
Adcetris	Brentuximab vedotin	19/08	Linfoma de Hodgkin y ALCL (linfoma anaplásico de células grandes sistémico).
Zelboraf	Vemurafenib	17/08	Para tratar a pacientes con melanoma en etapa avanzada (metastásico) o irresecable (no se puede extirpar mediante cirugía), el tipo de cáncer de piel más peligroso.
Brilinta	Ticagrelor	20/07	Reducir la muerte cardiovascular y el infarto de miocardio en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA).
Xarelto	Rivaroxaban	01/07	Para reducir el riesgo de coágulos sanguíneos, trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) después de una cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.
Arcapta	Neohaler indacaterol inhalation powder	01/07	Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con broncodilatadores, una vez al día, de la obstrucción del flujo aéreo en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluida bronquitis crónica y/o enfisema.
Nulojix	Belatacept	15/06	Para prevenir el rechazo agudo en pacientes adultos que han recibido un trasplante de riñón.
Potiga	Ezogabine	10/06	Un medicamento complementario para tratar las convulsiones asociadas con la epilepsia en adultos.
Dificid	Fidaxomicin	27/05	Para el tratamiento de la diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD).
Incivek	Telaprevir	23/05	Para el tratamiento de ciertos adultos con infección crónica de hepatitis C.
Edurant	Rilpivirine	20/05	Tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos que nunca han recibido terapia contra el VIH.
Victrelis	Boceprevir	13/05	Para tratar a ciertos adultos con hepatitis C crónica

Tradjenta	Linagliptin	02/05	Complemento alimenticio y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
Zytiga	Abiraterone Acetate	28/04	En combinación con prednisona para tratar a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en etapa avanzada (metastásico) que han recibido docetaxel (quimioterapia).
Caprelsa	Vandetanib	06/04	Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides medular en etapa avanzada (metastásico), no elegibles para cirugía, que tienen una enfermedad que está creciendo o causando síntomas.
Horizant	Gabapentin Enacarbil	06/04	Un tratamiento que se toma una vez al día para el síndrome de piernas inquietas (SPI) de moderado a severo.
Yervoy	Ipilimumab	25/03	Melanoma en etapa avanzada (metastásico), el tipo más peligroso de cáncer de piel.
Gadavist	Gadobutrol	14/03	Resonancia magnética (RM) del sistema nervioso central.
Benlysta	Belimumab	10/03	Para tratar a pacientes con lupus activo con autoanticuerpos positivos (lupus eritematoso sistémico) que reciben terapia estándar, que incluye corticosteroides, antipalúdicos, inmunosupresores y medicamentos antiinflamatorios no esteroides.
Daliresp	Roflumilast	28/02	Para disminuir la frecuencia de brotes (exacerbaciones) o empeoramiento de los síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.
Edarbi	Azilsartan medoxomil	25/02	Para tratar la presión arterial alta (hipertensión) en adultos.
Viibryd	Vilazodone hcl	21/01	Para tratar el trastorno depresivo mayor en adultos.
Natroba	Spinosad	18/01	Para el tratamiento de la infestación por piojos en pacientes de 4 años de edad y mayores.
Datscan	Ioflupane i-123	14/01	Un fármaco de diagnóstico por imágenes que se utiliza para ayudar en la evaluación de pacientes adultos con presuntos síndromes parkinsonianos (SP).

Fuente: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022200216/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM293663.pdf>

Año 2012:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Voraxaze	Glucarpidase	17/1	Para tratar pacientes con niveles tóxicos de metotrexato en la sangre debido a insuficiencia renal.
Picato	Ingenol mebutate	23/1	Para el tratamiento tópico de la queratosis actínica.
Inlyta	Axitinib	27/1	Para tratar a pacientes con cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales) que no han respondido a otro medicamento para este tipo de cáncer.
Erivedge	Vismodegib	30/1	Para tratar a pacientes adultos con carcinoma de células basales, el tipo más común de cáncer de piel.
Kalydeco	Ivacaftor	31/1	Para el tratamiento de una forma rara de fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad o más que tienen la mutación específica G551D en el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).
Zioptan	Tafluprost	10/2	Para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.
Surfaxin	Lucinactant	6/3	Para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), un trastorno respiratorio que afecta a los bebés prematuros.

Omontys	Peginesatide	27/3	Para tratar la anemia, una afección en la que el cuerpo no tiene suficientes glóbulos rojos sanos, en pacientes adultos en diálisis que tienen enfermedad renal crónica (ERC).
Amyvid	Florbetapir F 18	6/4	Se utiliza como agente de diagnóstico radiactivo para la obtención de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro para estimar la densidad de la placa neurítica β -amiloide en pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados para la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras causas de deterioro cognitivo.
Stendra	Avanafil	27/4	Para tratar la disfunción eréctil.
Elelyso	Taliglucerasa alfa	1/5	Para una terapia de reemplazo enzimático a largo plazo para tratar una forma de enfermedad de Gaucher, un trastorno genético poco común
Perjeta	Pertuzumab	8/6	Para tratar a pacientes con cáncer de mama en etapa avanzada (metastásico) HER2 positivo.
Belviq	Lorcaserin hydrochloride	27/6	Para el control del peso crónico
Myrbetriq	Mirabegron	28/6	Para el tratamiento de adultos con vejiga hiperactiva
Prepopik	Sodium picosulfate, magnesium oxide and citric acid	16/7	Para ayudar a limpiar el colon en adultos que se preparan para una colonoscopia
Kyprolis	Carfilzomib	20/7	Para tratar a pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluido el tratamiento con Velcade (bortezomib) y un inmunomodulador.
Tudorza Pressair	Aclidinium bromide	23/7	Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluida la bronquitis crónica y el enfisema.
Zaltrap	Ziv-aflibercept	3/8	Para usar en combinación con un régimen de quimioterapia FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) para tratar a adultos con cáncer colorrectal.
Stribild	Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate	27/8	Una píldora combinada que se toma una vez al día para tratar la infección por VIH-1 en adultos que nunca han recibido tratamiento para la infección por VIH.
Neutroval	Tbo-filgrastim	29/8	Para reducir el tiempo en que ciertos pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer experimentan neutropenia grave, una disminución en los glóbulos blancos que combaten las infecciones, llamados neutrófilos.
Linzess	Linaclotide	30/8	Para tratar el estreñimiento idiopático crónico y para tratar el síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) en adultos.
Xtandi	Enzalutamide	31/8	Para tratar a hombres con cáncer de próstata resistente a la castración en etapa avanzada (metastásico) que se ha diseminado o ha reaparecido, incluso con terapia médica o quirúrgica para minimizar la testosterona.

Bosulif	Bosutinib	4/9	Para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC), una enfermedad de la sangre y la médula ósea que generalmente afecta a los adultos mayores.
Aubagio	Teriflunomide	12/9	Para el tratamiento de adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple.
Choline C 11 Injection	Choline c 11 injection	12/9	Un agente de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) que se utiliza para ayudar a detectar el cáncer de próstata recurrente.
Stivarga	Regorafenib	27/9	Para tratar a pacientes con cáncer colorrectal que ha progresado después del tratamiento y se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastásico).
Jetrea	Ocriplasmin	17/10	Para tratar una afección ocular llamada adhesión vítreomacular sintomática (AVM).
Fycompa	Perampanel	22/10	Para tratar las convulsiones de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 12 años de edad o más.
Synribo	Omacetaxine mepesuccinate	26/10	Para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), una enfermedad de la sangre y la médula ósea.
Xeljanz	Tofacitinib	6/11	Para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a gravemente activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato o que son intolerantes al mismo.
Cometriq	Cabozantinib	29/11	Para tratar el cáncer de tiroides medular que se ha propagado a otras partes del cuerpo (ha hecho metástasis).
Iclusig	Ponatinib	14/12	Para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), dos enfermedades raras de la sangre y la médula ósea.
raxibacumab	Raxibacumab	14/12	Para tratar el ántrax por inhalación, una forma de enfermedad infecciosa causada por la inhalación de esporas de la bacteria Bacillus anthracis.
Signifor	Pasireotide	14/12	Para tratar a pacientes con enfermedad de Cushing que no pueden ser tratados mediante cirugía
Gattex	Teduglutide	21/12	Para el tratamiento de adultos con síndrome del intestino corto (SIC) que necesitan nutrición adicional mediante alimentación intravenosa (nutrición parenteral).
Juxtapid	Lomitapide	21/12	Para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol total, la apolipoproteína B y el colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (no HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).
Sirturo	Bedaquiline	28/12	Como parte de una terapia combinada para tratar a adultos con tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos cuando no hay otras alternativas disponibles.
Eliquis	Apixaban	28/12	Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y coágulos sanguíneos peligrosos (embolia sistémica) en pacientes con fibrilación auricular que no es causada por un problema en la válvula cardíaca.
Fulyzaq	Crofelemer	31/12	Para tratar a pacientes con VIH/SIDA cuya diarrea no es causada por una infección de un virus, bacteria o parásito.

Fuente: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022200129/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM337830.pdf>

Año 2013:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Anoro Ellipta	Umeclidinium and vilanterol inhalation powder	18/12	Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Sovaldi	Sofosbuvir	6/12	Para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC).
Olysiso	Simeprevir	22/11	Para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C.
Luzu	Luliconazole	14/11	Para el tratamiento tópico de la tiña pedis interdigital, tiña cruris y tiña corporis causada por los organismos <i>Trichophyton rubrum</i> y <i>Epidermophyton floccosum</i> , en pacientes de 18 años de edad y mayores.
Imbruvica	Ibrutinib	13/11	Para tratar a pacientes con linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer de sangre raro y agresivo.
Aptiom	Eslicarbazepin e acetate	8/11	Como medicación complementaria para tratar las convulsiones asociadas con la epilepsia.
Gazyva	Obinutuzumab	1/11	Para usar en combinación con clorambucilo para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.
Vizamyl	Flutemetamol F 18 injection	25/10	Un fármaco de diagnóstico radiactivo para su uso en imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro en adultos evaluados para detectar enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia.
Opsumit	Macitentan	18/10	Para el tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad crónica, progresiva y debilitante que puede provocar la muerte o la necesidad de un trasplante de pulmón.
Adempas	Riociguat	8/10	Para el tratamiento de adultos con dos formas de hipertensión pulmonar.
Duavee	Conjugated estrogens/baze doxifene	3/10	Para tratar los sofocos moderados a severos (síntomas vasomotores) asociados con la menopausia y para prevenir la osteoporosis después de la menopausia.
Brintellix	Vortioxetine	30/9	Para tratar a adultos con trastorno depresivo mayor.
Tivicay	Dolutegravir	12/8	Para tratar la infección por VIH-1.
Gilotrif	Afatinib	12/7	Para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapa avanzada (metastásico) cuyos tumores expresan tipos específicos de mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA.
Mekinist	Trametinib	29/5	Para tratar a pacientes cuyos tumores expresan las mutaciones del gen BRAF V600E o V600K.
Tafinlar	Dabrafenib	29/5	Para tratar a pacientes con melanoma cuyos tumores expresan la mutación del gen BRAF V600E.
Xofigo	Radium Ra 223 dichloride	15/5	Para tratar a hombres con cáncer de próstata resistente a la castración sintomático en etapa avanzada (metastásico) que se ha propagado a los huesos pero no a otros órganos.
Breo Ellipta	Fluticasone furoate and vilanterol	10/5	Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluida bronquitis crónica y/o enfisema.

	inhalation powder		
Invokana	Canagliflozin	29/3	Se utiliza con dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2.
Tecfidera	Dimethyl fumarate	27/3	Para el tratamiento de adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM).
Dotarem	Gadoterate meglumine	20/3	Para uso en imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro, la columna vertebral y los tejidos asociados de pacientes de 2 años de edad o más.
Lymphoseek	Technetium Tc 99m tilmanocept	13/3	Un agente de diagnóstico por imágenes radiactivo que ayuda a los médicos a localizar los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de mama o melanoma que se someten a una cirugía para extirpar los ganglios linfáticos que drenan el tumor.
Ospheña	Ospemifene	26/2	Para tratar a mujeres que experimentan dispareunia moderada a severa (dolor durante las relaciones sexuales), un síntoma de atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia.
Kadcyla	Ado-trastuzumab emtansine	22/2	Para pacientes con cáncer de mama en etapa avanzada (metastásico) HER2 positivo.
Pomalyst	Pomalidomide	8/2	Para tratar a pacientes con mieloma múltiple cuya enfermedad progresó después de ser tratados con otros medicamentos contra el cáncer.
Kynamro	Mipomersen sodium	29/1	Para tratar a pacientes con un tipo raro de colesterol alto llamado hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).
Nesina	Alogliptin	25/1	Para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2.

Fuente: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022200106/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM381803.pdf>

Año 2014:

Marca	Activo	Aprobación	Indicación
Opdivo	Nivolumab	22/12	Para tratar a pacientes con melanoma irreseccable (que no se puede extirpar mediante cirugía) o metastásico (avanzado) que ya no responden a otros medicamentos.
Rapivab	Peramivir	19/12	Para tratar la infección por influenza en adultos
Zerbaxa	Ceftolozano/ta zobactam	19/12	Para el tratamiento de adultos con infecciones intraabdominales complicadas (cIAI) e infecciones urinarias complicadas (cUTI)
Viekira Pak	(Comprimidos de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir envasados junto con comprimidos de dasabuvir)	19/12	Para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, incluidos aquellos con un tipo de enfermedad hepática avanzada llamada cirrosis.
Lynparza	Olaparib	19/12	Para tratar el cáncer de ovario avanzado
Xtoro	Suspensión ótica de finafloxacin	17/12	Para tratar la otitis externa aguda, comúnmente conocida como oído de nadador

Blinicyto	Blinatumomab	3/12	Para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras negativas al cromosoma Filadelfia (LLA de células B)
Esbriet	Pirfenidona	15/10	Para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
Ofev	Nintedanib	15/10	Para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
Lumason	Microesferas lipídicas de hexafluoruro de azufre	10/10	Para pacientes cuyas imágenes ecográficas del corazón (ecocardiogramas) son difíciles de ver con ondas ultrasónicas
Akynzeo	Netupitant y palonosetrón	10/10	Para tratar las náuseas y los vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer
Harvoni	Ledipasvir/Sofosbuvir	10/10	Para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1
Trulicity	Dulaglutida	18/09	Para el tratamiento de adultos con diabetes tipo 2.
Movantik	Naloxegol	16/09	Para tratar el estreñimiento inducido por opioides en adultos con dolor crónico no relacionado con el cáncer.
Keytruda	Pembrolizumab	4/9	Para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado o irresecable que ya no responden a otros medicamentos.
Cerdelga	Eliglustat	19/08	Para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con la forma tipo 1 de la enfermedad de Gaucher
Plegridy	Peginterferón beta-1a	15/08	Para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.
Belsomra	Suvorexante	13/08	Para tratar la dificultad para conciliar y mantener el sueño (insomnio)
Orbactiv	Oritavancina	6/8	Para el tratamiento de infecciones cutáneas en adultos
Jardiance	Empagliflozina	1/8	Para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2
Striverdi Respimat	Olodaterol	31/07	Para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Zydelig	Idelalisib	23/07	Para tratar a pacientes con tres tipos de cáncer de sangre
Kerydin	Tavaborol	7/7	Para el tratamiento tópico de la onicomycosis de las uñas de los pies
Beleodaq	Belinóstato	3/7	Para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T (PTCL)
Sivextro (injection & tablet)	Fosfato de tedizolid	20/06	Para tratar a adultos con infecciones de la piel
Jublia	Efinaconazol	6/6	Tratamiento de la onicomycosis leve a moderada (infección por hongos)
Dalvance	Dalbavancina	23/05	Para tratar a adultos con infecciones de la piel
Entyvio	Vedolizumab	20/05	Para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave y pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave
Zontivity	Vorapaxar	8/5	Para reducir el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en pacientes de alto riesgo
Zykadia	Ceritinib	29/04	Para el tratamiento de pacientes con un determinado tipo de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapa avanzada (metastásico)
Sylvant	Siltuximab	23/04	Para tratar a pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM), un trastorno poco común similar al linfoma (cáncer de los ganglios linfáticos)

Cyramza	Ramucirumab	21/04	Para el tratamiento de pacientes con cáncer de estómago avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica
Tanzeum	Albiglutida	15/04	Para mejorar el control glucémico, junto con dieta y ejercicio, en adultos con diabetes tipo 2
Otezla	Apremilast	21/03	Para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa (APs)
Impavido	Miltefosina	19/03	Para tratar una enfermedad tropical llamada leishmaniasis
Neuraceq	Inyección de florbetaben F 18	19/03	Para la obtención de imágenes del cerebro mediante tomografía por emisión de positrones (PET)
Myalept	Metreleptina inyectable	24/02	Para tratar las complicaciones de la deficiencia de leptina
Northera	Droxidopa	18/02	Para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica (HNO)
Vimizim	Elosulfasa alfa	14/02	Tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IVA (síndrome de Morquio A)
Hetlioz	Tasimelteón	31/01	Para tratar el trastorno del sueño-vigilia que no se produce durante las 24 horas (“non-24”) en personas totalmente ciegas. El non-24 es un trastorno crónico del ritmo circadiano (reloj biológico) en personas ciegas que causa problemas con el horario del sueño.
Farxiga	Dapaglifozina	08/01	Para mejorar el control glucémico, junto con dieta y ejercicio, en adultos con diabetes tipo 2

Fuente: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022104528/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>

Año 2015:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Zurampic	Lesinurad	22/12	Para tratar los niveles elevados de ácido úrico en sangre asociados con la gota
Upravi	Selexipag	22/12	Para tratar la hipertensión arterial pulmonar
Bridion	Sugammadex	15/12	Para revertir los efectos de los fármacos bloqueadores neuromusculares utilizados durante la cirugía
Alecensa	Alectinib	11/12	Para tratar el cáncer de pulmón ALK-positivo
Kanuma	Sebelipasa alfa	8/12	Para tratar a pacientes con una enfermedad rara conocida como deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL)
Empliciti	Elotuzumab	30/11	Para tratar a personas con mieloma múltiple que hayan recibido de uno a tres medicamentos previos
Portrazza	Necitumumab	24/11	Para tratar a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) escamoso avanzado (metastásico) que no hayan recibido previamente medicación específica para tratar su cáncer de pulmón avanzado
Ninlaro	Ixazomib	20/11	Para tratar a personas con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa
Darzalex	Daratumumab	16/11	Para tratar a pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos tres tratamientos previos.
Tagrisso	Osimertinib	13/11	Para tratar a determinados pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
Cotellic	Cobimetinib	10/11	Para usarse en combinación con vemurafenib para tratar el melanoma avanzado que se ha diseminado a otras partes del cuerpo o que no se puede extirpar mediante

			cirugía y que tiene un cierto tipo de gen anormal (mutación BRAF V600E o V600K)
Genvoya	elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida.	5/11	Para usar como régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores
Nucala	Mepolizumab	4/11	Para uso con otros medicamentos contra el asma para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 12 años de edad o más.
Strensiq	Asfotasa alfa	23/10	Para el tratamiento de la hipofosfatasa (HPP) de inicio perinatal, infantil y juvenil.
Yondelis	Trabectedina	23/10	Para tratar sarcomas de tejidos blandos específicos (liposarcoma y leiomiomasarcoma) que no se pueden extirpar mediante cirugía (irresecables) o que están avanzados (metastásicos).
Veltassa	Patirómero para suspensión oral	21/10	Para tratar la hipercalemia, una enfermedad grave en la que la cantidad de potasio en la sangre es demasiado alta.
Praxbind	Idarucizumab	16/10	Para uso en pacientes que toman el anticoagulante Pradaxa (dabigatrán) durante situaciones de emergencia cuando es necesario revertir los efectos anticoagulantes de Pradaxa.
Aristada	Aripiprazol lauroxil	6/10	Para tratar a adultos con esquizofrenia
Tresiba	Inyección de insulina degludec	25/09	Para mejorar el control del azúcar (glucosa) en sangre en adultos con diabetes mellitus
Lonsurf	Trifluridina y tipiracilo	22/09	Para tratar a pacientes con una forma avanzada de cáncer colorrectal que ya no responden a otras terapias
Vraylar	Cariprazina	17/09	Para esquizofrenia y el trastorno bipolar en adultos
Xuriden	Triacetato de uridina	4/9	Para tratar a pacientes con aciduria orótica hereditaria
Varubi	Rolapitante	2/9	Para prevenir las náuseas y los vómitos (emesis) inducidos por la quimioterapia de fase tardía
Repatha	Evolocumab	27/08	Para tratar a determinados pacientes con colesterol alto
Addyi	Flibanserina	18/08	Para tratar el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) generalizado y adquirido en mujeres premenopáusicas
Daklinza	Daclatasvir	24/07	Para tratar las infecciones crónicas causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 3
Odomzo	Sonidegib	24/07	Para tratar a pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado que ha reaparecido después de una cirugía o radioterapia
Praluent	Alirocumab	24/07	Para tratar a determinados pacientes con colesterol alto
Rexulti	Brexipiprazol	10/07	Para tratar la esquizofrenia y como complemento a un antidepresivo para tratar el trastorno depresivo mayor
Entresto	Sacubitrilo/valsartán	7/7	Para tratar la insuficiencia cardíaca
Orkambi	Lumacaftor 200 /ivacaftor 125	2/7	Para tratar la fibrosis quística
Kengreal	Cañaverol	22/06	Para prevenir la formación de coágulos sanguíneos dañinos en las arterias coronarias de pacientes adultos sometidos a intervención coronaria percutánea

Viberzi	Eluxadolina	27/05	Para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D) en hombres y mujeres adultos.
Kybella	Ácido desoxicólico	29/04	Para tratar a adultos con grasa moderada a severa debajo del mentón, conocida como grasa submental
Corlanor	Ivabradina	15/04	Para reducir las hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
Cholbam	Ácido cólico	17/03	Para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con trastornos de la síntesis de ácidos biliares debido a defectos de una sola enzima y para pacientes con trastornos peroxisomales
Unituxin	Dinutuximab	10/03	Para tratar a pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo
Cresemba	Sulfato de isavuconazonio	6/3	Para el tratamiento de adultos con aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva, infecciones raras pero graves
Avycaz	Ceftazidima-avibactam	25/02	Para el tratamiento de adultos con infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), en combinación con metronidazol, e infecciones urinarias complicadas (cUTI), incluidas infecciones renales (pielonefritis), que tienen opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas.
Farydak	Panobinostat	23/02	Para tratar a pacientes con mieloma múltiple
Lenvima	Lenvatinib	13/02	Para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado progresivo (CDT) cuya enfermedad progresó a pesar de recibir terapia con yodo radiactivo (enfermedad refractaria al yodo radiactivo).
Ibrance	Palbociclib	3/2	Para tratar el cáncer de mama avanzado (metastásico)
Natpara	Hormona paratiroidea	23/01	Para controlar la hipocalcemia (niveles bajos de calcio en sangre) en pacientes con hipoparatiroidismo
Cosentyx	Secukinumab	21/01	Para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave
Savaysa	Edoxabán	08/01	Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y coágulos sanguíneos peligrosos (embolia sistémica) en pacientes con fibrilación auricular que no es causada por un problema en la válvula cardíaca

Fuente: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022182946/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM485053.pdf>

Año 2016:

Marca	Activo	Aprobación	Indicación
Spinraza	Nusinersen	23/12	Para el tratamiento de niños y adultos con atrofia muscular espinal (AME)
Rubraca	Rucaparib	19/12	Para tratar a mujeres con un determinado tipo de cáncer de ovario
Eucrisa	Crisaborole	14/12	Para tratar el eccema leve a moderado (dermatitis atópica) en pacientes de dos años de edad y mayores
Zinplava	Bezlotoxumab	21/10	Para reducir la recurrencia de la infección por Clostridium difficile en pacientes de 18 años o más
Lartruvo	Olaratumab	19/10	Para tratar a adultos con ciertos tipos de sarcoma de tejidos blandos
Exondys 51	Eteplirsén	19/09	Para tratar a pacientes con distrofia muscular de Duchenne
Adlyxin	Lixisenatide	27/07	Para mejorar el control de la glucemia (niveles de azúcar en sangre)

Xiidra	Lifitegrast ophthalmic solution	11/07	Para tratar los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco
Eplclusa	Sofosbuvir and velpatasvir	28/06	Para tratar las seis formas principales del virus de la hepatitis C
Netspot	Gallium Ga 68 dotatate	1/6	Un agente de diagnóstico por imagen para detectar tumores neuroendocrinos raros
Axumin	Fluciclovine F 18	27/05	Un nuevo agente de diagnóstico por imagen para detectar el cáncer de próstata recurrente
Ocaliva	Obeticholic acid	27/05	Para tratar una enfermedad hepática crónica y poco frecuente
Zinbryta	Daclizumab	27/05	Para tratar la esclerosis múltiple
Tecentriq	Atezolizumab	18/05	Para tratar el carcinoma urotelial, el tipo más común de cáncer de vejiga
Nuplazid	Pimavanserin	29/04	Para tratar las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis que experimentan algunas personas con enfermedad de Parkinson
Venclexta	Venetoclax	11/04	Para la leucemia linfocítica crónica en pacientes con una anomalía cromosómica específica
Defitelio	Defibrotide sodium	30/03	Para tratar a adultos y niños que desarrollan enfermedad venooclusiva hepática con anomalías renales o pulmonares adicionales después de recibir un trasplante de células madre de la sangre o la médula ósea llamado trasplante de células madre hematopoyéticas
Cinqair	Reslizumab	23/03	Para tratar el asma grave
Taltz	Ixekizumab	22/03	Para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
Anthim	Obiltoxaximab	18/03	Para tratar el ántrax por inhalación en combinación con los fármacos antibacterianos adecuados.
Briviact	Brivaracetam	18/02	Para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes de 16 años o más con epilepsia.
Zepatier	Elbasvir and grazoprevir	28/01	Para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipos 1 y 4.

Fuente: <https://portal.cofa.org.ar/2017/02/09/drogas-aprobadas-por-fda-en-2016/>

Año 2017:

Marca	Activo	Aprobación	Indicación
Giapreza	Angiotensin II	21/12	Para aumentar la presión arterial en adultos con shock séptico u otro shock distributivo
Macrilen	Macimorelin acetate	20/12	Para el diagnóstico de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos
Steglatro	Ertugliflozin	19/12	Para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2
Rhopressa	Netarsudil	18/12	Para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular
Xepi	Ozenoxacin	11/12	Para tratar el impétigo
Ozempic	Semaglutide	5/12	Para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2
Hemlibra	Emicizumab	16/11	Para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A que han desarrollado anticuerpos llamados inhibidores del factor VIII (FVIII).

Mepsevii	Vestronidase alfa-vjvk	15/11	Para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con una enfermedad metabólica hereditaria llamada mucopolisacaridosis tipo VII (MPS VII), también conocida como síndrome de Sly.
Fasenra	Benralizumab	14/11	Para el tratamiento de mantenimiento complementario de pacientes con asma grave de 12 años de edad o más y con fenotipo eosinofílico
Prevymis	Letermovir	8/11	Para prevenir infecciones después de un trasplante de médula ósea
Vyzulta	Latanoprostene bunod ophthalmic solution	2/11	Para tratar la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.
Calquence	Acalabrutinib	31/10	Para tratar a adultos con linfoma de células del manto
Verzenio	Abemaciclib	28/09	Para tratar ciertos cánceres de mama avanzados o metastásicos
Solosec	Secnidazole	15/09	Para tratar la vaginosis bacteriana
Aliqopa	Copanlisib	14/09	Para tratar a adultos con linfoma folicular recidivante
benznidazole	Benznidazole	29/08	Para tratar a niños de 2 a 12 años con enfermedad de Chagas
Vabomere	Meropenem and vaborbactam	29/08	Para tratar a adultos con infecciones complicadas del tracto urinario
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	17/08	Para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda recidivante o refractaria
Mavyret	Glecaprevir and pibrentasvir	3/8	Para tratar a adultos con hepatitis C crónica
Idhifa	Enasidenib	1/8	Para tratar la leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria
Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir	18/07	Para tratar a adultos con hepatitis C crónica
Nerlynx	Neratinib maleate	17/07	Para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama
Tremfya	Guselkumab	13/07	Para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave
Bevyxxa	Betrixaban	23/06	Para la profilaxis de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos hospitalizados por una enfermedad médica aguda
Baxdela	Delafloxacin	19/06	Para tratar a pacientes con infecciones cutáneas bacterianas agudas
Kevzara	Sarilumab	22/05	Para tratar la artritis reumatoide en adultos
Radicava	Edaravone	5/5	Para tratar a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Imfinzi	Durvalumab	1/5	Para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico
Tymlos	Abaloparatide	28/04	Para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura o en quienes no han respondido a otras terapias
Rydapt	Midostaurin	28/04	Para tratar la leucemia mieloide aguda y la mastocitosis sistémica avanzada
Alunbrig	Brigatinib	28/04	Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo

			para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que han progresado con crizotinib o son intolerantes a él.
Brineura	Cerliponase alfa	27/04	Para tratar una forma específica de la enfermedad de Batten
Ingrezza	Valbenazine	11/04	Para el tratamiento de adultos con discinesia tardía
Austedo	Deutetrabenazina	3/4	Para el tratamiento de la corea asociada con la enfermedad de Huntington
Ocrevus	Ocrelizumab	28/03	Para tratar a pacientes con formas recurrentes y progresivas primarias de esclerosis múltiple
Dupilixent	Dupilumab	28/03	Para el tratamiento de adultos con eczema moderado a severo (dermatitis atópica)
Zejula	Niraparib	27/03	Para el tratamiento de mantenimiento de cánceres epiteliales recurrentes de ovario, de trompas de Falopio o peritoneales primarios
Symproic	Naldemedine	23/03	Para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides
Bavencio	Avelumab	23/03	Para tratar el carcinoma metastásico de células de Merkel
Xadago	Safinamide	21/03	Para tratar la enfermedad de Parkinson
Kisqali	Ribociclib	13/03	Para tratar a mujeres posmenopáusicas con un tipo de cáncer de mama avanzado
Xermelo	Telotristat ethyl	28/02	Para tratar la diarrea causada por el síndrome carcinoide
Siliq	Brodalumab	15/02	Para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave
Emflaza	Deflazacort	9/2	Para el tratamiento de pacientes de 5 años o más con distrofia muscular de Duchenne (DMD)
Parsabiv	Etelcalcetide	7/2	Para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis
Trulance	Plecanatide	19/01	Para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico (EIC) en pacientes adultos.

Fuente: <https://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2018/01/04/drogas-aprobadas-por-la-fda-durante-2017/>

Año 2018:

Marca	Activo	Aprobación	Indicación
Ultomiris	Ravulizumab	21/12	Para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
Elzonris	Tagraxofusp-erzs	21/12	Para tratar la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN)
Asparlas	Calaspargase pegol-mknl	20/12	Para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de entre 1 mes y 21 años
Motegrity	Prucalopride	14/12	Para tratar el estreñimiento idiopático crónico
Xospata	Gilteritinib	28/11	Para tratar a pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria
Firdapse	Amifampridine	28/11	Para tratar el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) en adultos
Vittrakvi	Larotrectinib	26/11	Para tratar a pacientes cuyos cánceres tienen una característica genética específica (biomarcador)
Daurismo	Glasdegib	21/11	Para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en pacientes adultos

Gamifant	Emapalumab-lzsgemapaluma b-lzsg	20/11	Para tratar la linfocitosis hemofagocítica primaria (HLH)
Aemcolo	Rifamycin	16/11	Para tratar la diarrea del viajero
Yupelri	Revefenacin	9/11	Para tratar a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Lorbrena	Lorlatinib	2/11	Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Xofluza	Baloxavir marboxil	24/10	Para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes que han presentado síntomas durante no más de 48 horas.
Talzenna	Talazoparib	16/10	Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con una mutación de la línea germinal BRCA.
Tegsedi	Inotersen	5/10	Para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina en adultos
Revcovi	Elapegamase-lvr	5/10	para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave de adenosina desaminasa (ADA-SCID)
Nuzyra	Omadacycline	2/10	Para el tratamiento de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y las infecciones bacterianas agudas de la piel y de las estructuras cutáneas
Seysara	Sarecycline	1/10	Para el tratamiento de lesiones inflamatorias de acné vulgar no nodular de moderado a severo en pacientes de 9 años de edad y mayores
Libtayo	Cemiplimab-rwlc	28/09	para el tratamiento del carcinoma cutáneo de células escamosas (CSCC)
Vizimpro	Dacomitinib	27/09	Para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico
Emgality	Galcanezumab-gnlm	27/09	Para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos
Copiktra	Duvelisib	24/09	Para tratar la leucemia linfocítica crónica recidivante o refractaria, el linfoma linfocítico pequeño y el linfoma folicular
Ajovy	Fremanezumab-vfrm	14/09	Para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos
Lumoxiti	Moxetumomab pasudotox-tdfk	13/09	Para tratar la leucemia de células pilosas
Pifeltro	Doravirine	30/08	Para tratar la infección por VIH-1 en pacientes adultos
Xerava	Eravacycline	27/08	Para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en pacientes de 18 años de edad y mayores
Takhzyro	Lanadelumab	23/08	Para tratar el angioedema hereditario de tipo I y II
Oxervate	Cenegermin-bkbj	22/08	Para tratar la queratitis neurotrófica
Diacomit	Stiripentol	20/08	Para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años de edad y mayores que toman clobazam
Galafold	Migalastat	10/08	Para tratar a adultos con enfermedad de Fabry.
Annovera	Segesterone acetate-ethinyl estradiol vaginal system	10/08	Nuevo anillo vaginal utilizado para prevenir el embarazo durante un año entero
Onpattro	Patisiran	10/08	Para tratar la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina en pacientes adultos

Poteligeo	Mogamulizumab-kpkc	8/8	Para tratar dos tipos raros de linfoma no Hodgkin
Mulpleta	Lusutrombopag	31/07	Para tratar la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que están programados para someterse a un procedimiento
Omegaven	Fish oil triglycerides	27/07	Como fuente de calorías y ácidos grasos en pacientes pediátricos con colestasis asociada a nutrición parenteral
Orilissa	Elagolix sodium	23/07	Para el tratamiento del dolor moderado a intenso asociado con la endometriosis
Krintafel	Tafenoquine	20/07	Para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria causada por Plasmodium vivax
Tibsovo	Ivosidenib	20/07	Para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria
TPOXX	Tecovirimat	13/07	Para tratar la viruela
Braftovi	Encorafenib	27/06	Para tratar el melanoma irresecable o metastásico
Mektovi	Binimetinib	27/06	Para tratar el melanoma irresecable o metastásico
Zemdri	Plazomicin	25/06	Para el tratamiento de adultos con infecciones complicadas del tracto urinario
Epidioloex	Cannabidiol	25/06	Para tratar formas raras y graves de epilepsia
Moxidectin	Moxidectin	13/06	Para el tratamiento de la oncocercosis causada por Onchocerca volvulus en pacientes de 12 años o más
Olumiant	Baricitinib	31/05	Para tratar la artritis reumatoide activa de moderada a grave
Palynziq	Pegvaliase-pqpz	24/05	Para tratar a adultos con una enfermedad genética rara y grave conocida como fenilcetonuria (PKU)
Doptelet	Avatrombopag	21/05	Para tratar el recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia) en adultos con enfermedad hepática crónica que tienen programado someterse a un procedimiento médico o dental
Lokelma	Sodium zirconium cyclosilicate	18/05	Para tratar la hipercalcemia
Aimovig	Erenumab-aooe	17/05	Para el tratamiento preventivo de la migraña
Lucemyra	Lofexidine hydrochloride	16/05	Para el tratamiento sin opioides para el manejo de los síntomas de abstinencia de opioides en adultos
Akynzeo	Fosnetupitant and palonosetron	19/04	Para prevenir las náuseas y los vómitos agudos y retardados asociados con los ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer altamente emetógena.
Crysvita	Burosumab-twza	17/04	Para el tratamiento de adultos y niños de 1 año o más con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), una forma rara y hereditaria de raquitismo.
Tavalisse	Fostamatinib	17/04	Para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (PTI) persistente o crónica
Ilumya	Tildrakizumab	20/03	Para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que sean candidatos a terapia sistémica o fototerapia
Trogarzo	Ibalizumab-uiyk	6/3	Para tratar a pacientes con VIH que tienen opciones de tratamiento limitadas
Erleada	Apalutamide	14/02	Para tratar un determinado tipo de cáncer de próstata utilizando un nuevo criterio de valoración de ensayos clínicos
Symdeko	Tezacaftor; ivacaftor	12/02	Para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 12 años de edad o más

Biktarvy	Bictegravir, embitcitabine, tenofovir alafenamide	7/2	Para tratar la infección en adultos que no tienen antecedentes de tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual
Lutathera	Lutetium Lu 177 dotatate	26/01	Para tratar un tipo de cáncer que afecta al páncreas o al tracto gastrointestinal llamado tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET).

Fuente: <https://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2019/01/11/drogas-aprobadas-por-la-fda-durante-2018/>

Año 2019:

<i>Marca</i>	<i>Activo</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Indicación</i>
Ubrelvy	Ubrogepant	23/12	para tratar el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos
Enhertu	Fam- trastuzumab deruxtecan-nxki	20/12	Para tratar el cáncer de mama metastásico
Dayvigo	Lemborexant	20/12	Para tratar el insomnio
Caplyta	Lumateperone tosylate	20/12	para tratar la esquizofrenia
TissueBlue	Brilliant blue g ophthalmic solution	20/12	Tinte utilizado en cirugía ocular
Padcev	Enfortumab vedotin-ejfv	18/12	Para tratar el cáncer de vejiga refractario
Vyondys 53	Golodirsen	12/12	Para tratar a determinados pacientes con distrofia muscular de Duchenne
Oxbryta	Voxelotor	25/11	Para tratar la enfermedad de células falciformes
Xcopri	Cenobamate	21/11	Para tratar las convulsiones de inicio parcial
Givlaari	Givosiran	20/11	Para tratar la porfiria hepática aguda, un trastorno sanguíneo poco común
Adakveo	Crizanlizumab -tmca	15/11	Para tratar a pacientes con complicaciones dolorosas de la enfermedad de células falciformes
Fetroja	Cefiderocol	14/11	Para tratar a pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario que tienen opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas
Brukinsa	Zanubrutinib	14/11	Para tratar a ciertos pacientes con linfoma de células del manto, una forma de cáncer de la sangre
Reblozyl	Luspatercept- aamt	8/11	Para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con beta talasemia que requieren transfusiones periódicas de glóbulos rojos
ExEm Foam	Air polymer- type A	7/11	Un agente de diagnóstico utilizado para evaluar la permeabilidad (apertura) de las trompas de Falopio en mujeres con infertilidad conocida o sospechada
Trikafta	Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor	21/10	Para tratar a pacientes de 12 años de edad o más con la mutación genética más común que causa fibrosis quística
Reyvow	Lasmiditan	11/10	Para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, en adultos
	Fluorodopa F 18	10/10	Un agente de diagnóstico para su uso en tomografía por emisión de positrones (PET) para ayudar a diagnosticar a pacientes adultos con sospecha de síndrome parkinsoniano (PS)

Scenesse	Afamelanotide	8/10	Para aumentar la exposición a la luz sin dolor en pacientes adultos con antecedentes de reacciones fototóxicas (daño a la piel) por protoporfiria eritropoyética
Beovu	Brolucizumab-dbl	7/10	Tratamiento de la degeneración macular húmeda relacionada con la edad
Aklief	Trifarotene	4/10	Para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes de 9 años de edad y mayores
Ibsrela	Tenapanor	12/09	Para tratar el síndrome del intestino irritable con estreñimiento en adultos.
Nourianz	Istradefylline	27/08	Para tratar a pacientes adultos con enfermedad de Parkinson que experimentan episodios "off"
Ga-68-DOTATOC	Ga-68-DOTATOC	21/08	Para uso con tomografía por emisión de positrones (PET) para la localización de tumores neuroendocrinos (NET) positivos para el receptor de somatostatina.
Xenleta	Lefamulin	19/08	Para tratar a adultos con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad
Rinvoq	Upadacitinib	16/08	Para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave
Inrebic	Fedratinib	16/08	Para el tratamiento de pacientes adultos con mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo intermedio-2 o alto
Rozlytrek	Entrectinib	15/08	Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores son ROS1-positivos Para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con tumores sólidos
Wakix	Pitolisant	14/08	Para tratar la somnolencia diurna excesiva (EDS) en pacientes adultos con narcolepsia
	Pretomanid	14/08	Para las formas de tuberculosis resistentes al tratamiento que afectan los pulmones
Turalio	Pexidartinib	2/8	Para el tratamiento de pacientes adultos con tumor de células gigantes tenosinovial sintomático
Nubeqa	Darolutamide	30/07	Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
Accrufer	Ferric maltol	25/07	Para tratar la anemia por deficiencia de hierro en adultos
Recarbrio	Imipenem, cilastatin and relebactam	16/07	Para tratar infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones intraabdominales complicadas
Xpovio	Selinexor	3/7	Para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario (RRMM)
Vyleesi	Bremelanotide	21/06	Para tratar el trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres premenopáusicas.
Polivy	Polatuzumab vedotin-piiq	10/06	Para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario
Piqray	Alpelisib	24/05	Para tratar el cáncer de mama
Vyndaqel	Tafamidis meglumine	3/5	Para tratar la enfermedad cardíaca (miocardiopatía) causada por amiloidosis mediada por transtiretina (ATTR-CM) en adultos
Skyrizi	Risankizumab-rzaa	23/04	Para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia
Balversa	Erdafitinib	12/04	Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico

Evenity	Romosozumab-aqqg	9/4	Para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura
Mayzent	Siponimod	26/03	Para tratar a adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple
Sunosi	Solriamfetol	20/03	Para tratar la somnolencia excesiva en pacientes adultos con narcolepsia o apnea obstructiva del sueño
Zulresso	Brexanolone	19/03	Para tratar la depresión posparto (DPP) en mujeres adultas
Egaten	Triclabendazole	13/02	Para tratar la fascioliasis, una infestación parasitaria causada por dos especies de platelmintos o trematodos que afectan principalmente al hígado, a veces denominados "trematodos hepáticos".
Cablivi	Caplacizumab-yhdp	6/2	Para el tratamiento de pacientes adultos con púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTA)
Jeuveau	Prabotulinumt oxina-xvfs	1/2	Para la mejora temporal en la apariencia de las líneas glabellares moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos corrugadores y/o procerus en pacientes adultos.

Fuente: <https://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2020/01/16/drogas-aprobadas-por-fda-durante-2019/>