DEL LABORATORIO AL ALGORITMO: AUTOMATIZACIÓN INTELIGENTE Y MODELOS PREDICTIVOS EN EL DISEÑO MODERNO DE FÁRMACOS

La investigación bioquímica ha avanzado durante más de un siglo apoyándose, principalmente en dos pilares fundamentales: la destreza experimental y la intuición del químico. Sin embargo, este modelo tradicional afronta ya sus propios límites en un contexto donde el espacio químico crece de manera exponencial y las necesidades de la industria farmacéutica requieren procesos cada vez más rápidos, reproducibles y sostenibles.

GUILLERMO MARCOS AYUSO,
Senior Scientist, Altenea Biotech.

Hoy asistimos a una transformación profunda: el laboratorio deja de ser únicamente un escenario manual, centrado en matraces y técnicas clásicas, para convertirse en un entorno donde la automatización y la inteligencia artificial (IA) desempeñan un papel decisivo. Esta transición no implica sustituir la creatividad humana, sino multiplicar su alcance mediante herramientas de diseño predictivo y sistemas capaces de ejecutar experimentos con autonomía creciente.

Uno de los avances más llamativos de esta nueva era son los llamados *self-driving laboratories*, laboratorios capaces de cerrar el ciclo experimental sin intervención continua del investigador. En ellos, un algoritmo decide qué condiciones probar, envía instrucciones a un conjunto de bombas, reactores o robots líquidos, analiza los resultados mediante espectroscopía en línea y utiliza ese conocimiento para proponer el siguiente experimento. Plataformas como *RoboChem*,[1] demuestran que este enfoque no es ciencia ficción: permiten optimizar transformaciones químicas complejas en cuestión de horas, allí donde los métodos tradicionales requieren días de ajustes iterativos. Con la llegada de versiones más accesibles, incluso pequeñas empresas o grupos de investigación pueden empezar a integrar estos sistemas en su rutina investigadora sin necesidad de grandes inversiones.

Este tipo de automatización no es simplemente una forma más rápida de hacer lo mismo. Cambia la naturaleza del proceso de optimización. Mientras la química tradicional se basa en modificar una variable cada vez (el conocido enfoque *one-factor-at-a-time*), los sistemas autónomos combinan adaptativamente información previa y búsqueda inteligente del espacio experimental mediante estrategias como la optimización bayesiana. Esto resulta esencial porque las reacciones químicas son sistemas muy complejos, donde solventes, bases, catalizadores, aditivos, temperatura o intensidad de luz interactúan entre sí de forma no lineal. Con frecuencia, la intuición humana no basta para navegar esa complejidad, especialmente cuando el número de combinaciones supera los miles.



Aquí es donde la experimentación de alto rendimiento (HTE) adquiere un papel protagonista. Al miniaturizar las reacciones y ejecutarlas en paralelo en placas de 24, 96 o incluso 384 pocillos, el laboratorio se convierte en un entorno capaz de generar grandes conjuntos de datos experimentales de excelente calidad. Pero la verdadera revolución emerge cuando estos experimentos dejan de diseñarse manualmente y pasan a ser propuestos por modelos de IA que aprenden de los resultados obtenidos. Un ejemplo notable es el *framework Minerva*,[2] que combina HTE con algoritmos de ML para navegar espacios de búsqueda gigantescos (hasta 80.000 combinaciones en un solo estudio) y encontrar condiciones óptimas para reacciones catalizadas. No se trata de ensayar todo, sino de decidir inteligentemente qué condiciones van a generar información relevante y cuáles conviene descartar, abaratando costes y disminuyendo subproductos. En muchos casos, estos sistemas encuentran soluciones que habían pasado desapercibidas en estudios previos guiados exclusivamente por la experiencia química.

La repercusión en el desarrollo de fármacos es evidente. La síntesis de nuevos candidatos terapéuticos implica no solo la preparación de moléculas inéditas, sino también la identificación de condiciones sólidas, reproducibles y escalables para su fabricación a gran escala. En ese escenario, el aprendizaje automatico (*machine learning*) cumple una doble función. Por un lado, los **modelos predictivos** permiten anticipar el rendimiento o la selectividad de reacciones sin necesidad de ejecutarlas físicamente. Esto ahorra tiempo y reactivos, y abre la puerta a estrategias *computational pre-screening* donde las hipótesis se validan primero por ordenador y solo las más prometedoras pasan al laboratorio. Por otro lado, la IA ofrece métodos para analizar tendencias químicas difíciles de detectar de forma puramente intuitiva, como la influencia simultánea de parámetros en reactividades o inhibiciones no deseadas. Este tipo de análisis ha permitido, por ejemplo, mejorar modelos para predecir energías de activación en reacciones catalizadas por metales o desarrollar condiciones robustas para acoplamientos carbono–carbono y carbono–nitrógeno o mejoras en el escalado de ciertos procesos críticos en la industria farmacéutica.

Los modelos predictivos permiten anticipar el rendimiento o la selectividad de reacciones sin necesidad de ejecutarlas físicamente.

La otra gran vertiente de la IA en química es la de los **modelos generativos**, herramientas capaces de proponer no ya condiciones experimentales, sino nuevas moléculas: ligandos, aditivos, subproductos, catalizadores y potenciales fármacos. Estos modelos aprenden a partir de

Para que esta revolución sea operativa, la infraestructura experimental también debe evolucionar. Los reactores y sistemas en flujo continuo se han convertido en una pieza clave porque ofrecen un control muy superior al de los sistemas en lote y permiten integrar sensores, presión y temperatura de forma más precisa.

bibliotecas químicas existentes y generan nuevas estructuras que cumplen criterios específicos, como potencia farmacológica o un correcto perfil ADME-Tox (Absorción, Distribucción, Metamolismo, Excrección-Toxicidad). Ejemplos actuales incluyen plataformas dedicadas a diseñar moléculas capaces de modulares proteínas involucradas en diferentes patologías. La integración de estos modelos con laboratorios automatizados crea un ciclo: la IA propone candidatos, el laboratorio los evalúa, los datos mejoran la IA y el proceso se acelera de forma continua. Esta dinámica recuerda a los avances experimentados en biología sintética y descubrimiento de materiales, donde los ciclos de diseño-construcción-prueba-aprendizaje ya están plenamente consolidados.

Para que esta revolución sea operativa, la infraestructura experimental también debe evolucionar. Los reactores y sistemas en flujo continuo se han convertido en una pieza clave porque ofrecen un control muy superior al de los sistemas en lote y permiten integrar sensores, presión y temperatura de forma más precisa. En flujo es posible reproducir condiciones de manera casi idéntica entre experimentos, minimizar riesgos asociados a sustancias sensibles o peligrosas, y escalar procesos sin necesidad de cambiar el diseño del reactor: basta con aumentar el tiempo de residencia o el número de módulos. Tecnologías emergentes en síntesis farmacéutica, como la generación bajo demanda de gases tóxicos como el monóxido de carbono (CO) o fluoruro de sulforilo (SO_2F_2) o la manipulación segura de radicales y especies de vida corta, se benefician enormemente del flujo y lo convierten en la arquitectura natural para un laboratorio autónomo. El flujo no solo es eficiente; es programable, modulable y compatible con el pensamiento algorítmico.

La integración de automatización, IA y flujo tiene consecuencias profundas para la industria farmacéutica española. Por un lado, permite acortar de forma drástica los tiempos de desarrollo de nuevas rutas sintéticas, lo que resulta especialmente valioso en áreas de alta competencia como la oncología, las enfermedades neurodegenerativas o la química de péptidos y oligonucleótidos. Por otro, contribuye a mejorar la sostenibilidad del sector, ya que reduce el consumo de disolventes, la generación de residuos y la necesidad de metales preciosos. A nivel regulatorio, los procesos automatizados facilitan la trazabilidad y la reproducibilidad, dos valores esenciales en un entorno donde la validación de procesos y el aseguramiento de la calidad son críticos.

Todo esto plantea una pregunta inevitable: ¿qué papel tendrá el químico en un laboratorio cada vez más automatizado? La respuesta es optimista. La figura del investigador no desaparece; evoluciona. La creatividad, la capacidad de formular hipótesis y la comprensión profunda de los mecanismos químicos siguen siendo irremplazables. Lo que cambia es el alcance de esa creatividad. El investigador deja de invertir horas en tareas repetitivas (ajustar condiciones, preparar series de reacciones, procesar datos…) y pasa a desempeñar un papel más estratégico: diseñar preguntas, interpretar patrones, decidir hacia dónde orientar la exploración. La IA no reemplaza la intuición, sino que la amplifica.

Nos encontramos, en definitiva, ante un cambio de paradigma. La síntesis y diseño químico, tradicionalmente vista como un arte, se beneficia ahora de las herramientas propias de la ingeniería de datos y la informática. La frontera entre ciencia experimental y ciencia computacional se difumina, dando lugar a laboratorios híbridos que combinan robots, sensores, modelos matemáticos y conocimiento humano para acelerar la innovación terapéutica. El futuro del diseño de fármacos no será exclusivo del laboratorio ni del ordenador, sino del diálogo continuo entre ambos. En esa sinergia, la automatización inteligente y los modelos predictivos desempeñarán un papel cada vez más central, guiando el desarrollo de nuevas terapias con una velocidad, eficiencia y rigor impensables hace apenas una década.

Referencias

- 1 Slattery, A.; Wen, Z.; Tenblad, P.; Sanjosé-Orduna, J.; Pintossi, D.; den Hartog, T.; Noël, T. Automated self-optimization, intensification, and scale-up of photocatalysis in flow. Science 2024, 383, 6681-6693.
- 2 Sin, J. W.; Chau, S. L.; Burwood, R. P.; Püntener, K.; Bigler, R.; Schwaller, P. Highly parallel optimisation of chemical reactions through automation and machine intelligence. Nat. Commun. 2025, 16, 6464-6477.