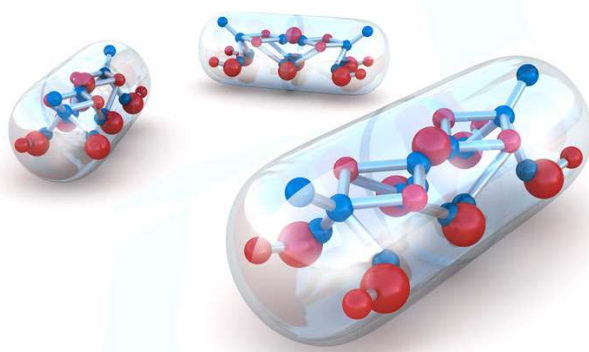




Curso: El Medicamento y su Evolución El medicamento: Aspectos Farmacológicos



Fármacos Biotecnológicos

Dr. Mario Rivera - Dr. David Vásquez
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica
2023

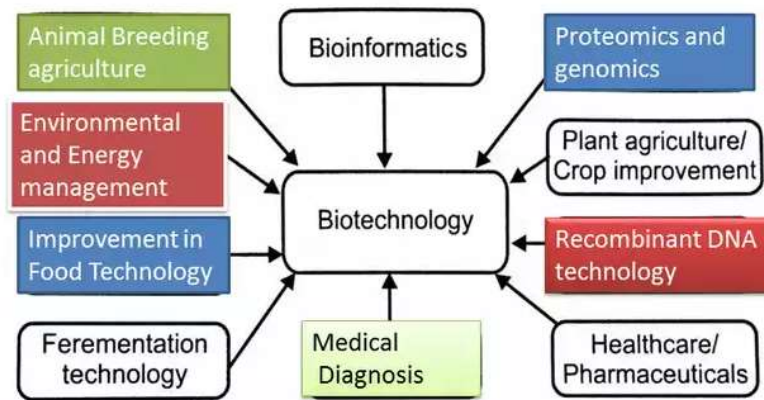
¿Que es la biotecnología?

Biotecnología

Aplicación de técnicas científicas y de ingeniería al estudio y aprovechamiento de los procesos metabólicos e interacciones biológicas de los seres vivos, principalmente unicelulares.



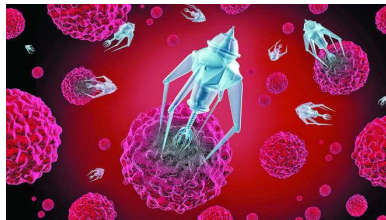
¿Que es la biotecnología?



¿Que son los fármacos biológicos o biotecnológicos?

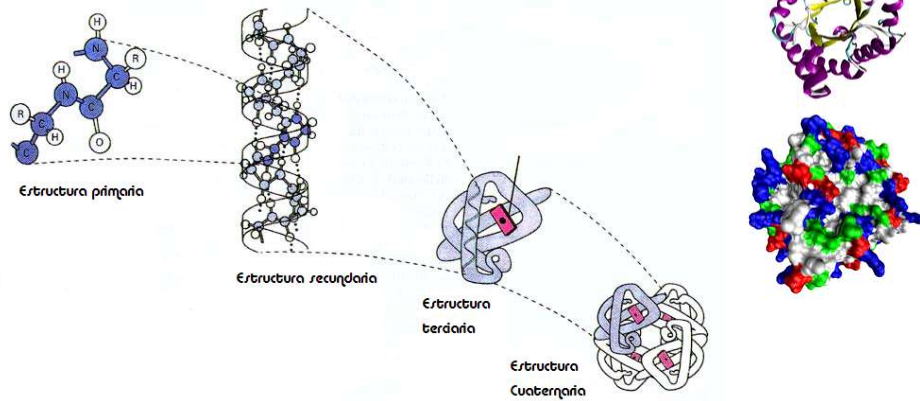
Fármacos Biotecnológicos

Sustancias químicas definidas con actividad farmacológica que se producen en una fuente biológica o se extraen de ella (células, tejidos, fluidos).



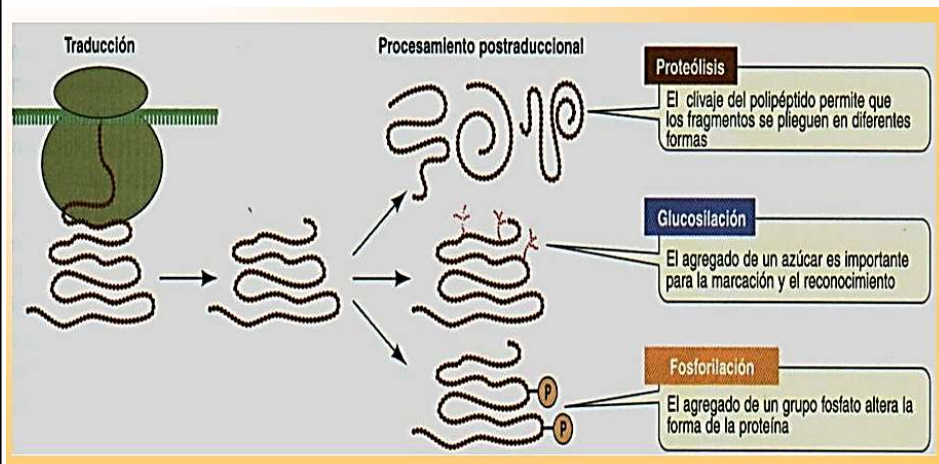
¿Porqué deben generarse en organismos vivos?

- Estructura compleja, muy difícil de obtener en el laboratorio (usualmente proteínas).

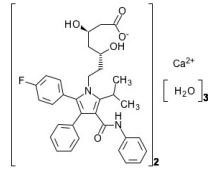
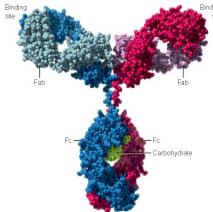


¿Porqué deben generarse en organismos vivos?

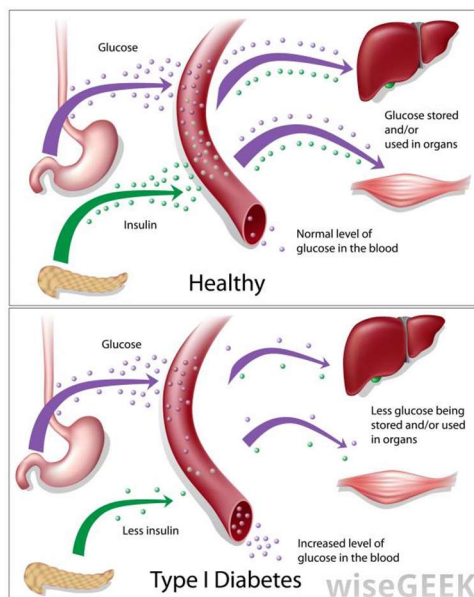
- Modificaciones pos-traduccionales de las proteínas (dependen de cada tipo celular, difíciles de replicar en el laboratorio).



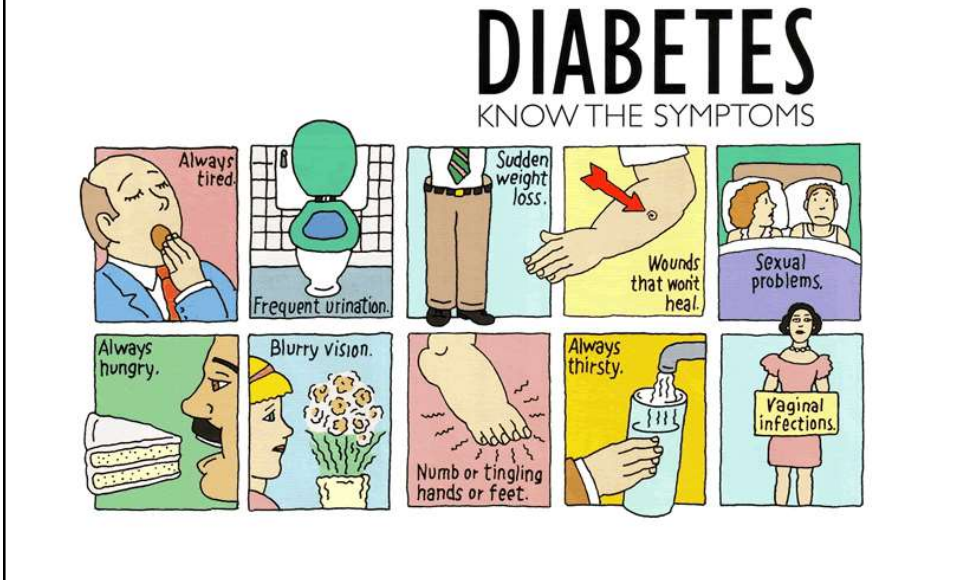
Diferencias entre fármacos de síntesis y fármacos biológicos

	Síntesis	Biológicos
Tamaño (KDa)	Pequeños (<1000)	Grandes (>10,000)
Fuente	Síntesis Química	Cultivo de células vivas
Forma farmacéutica	Usualmente tabletas	Usualmente inyectables
Dispensación	Farmacias	Hospitales
Ejemplos	Atorvastatina (hipolipemiente)  Ca²⁺ [H₂O]₃ MW = 558.64	Herceptin (cáncer de mama)  MW = 185,000

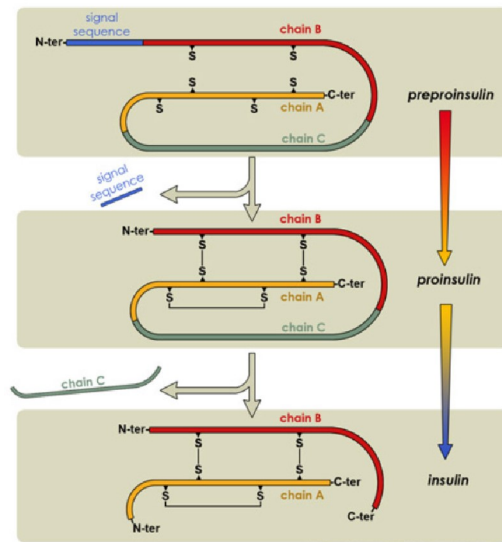
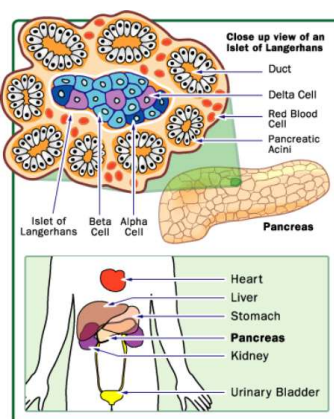
Primer fármaco biológico: la insulina



Primer fármaco biológico: la insulina

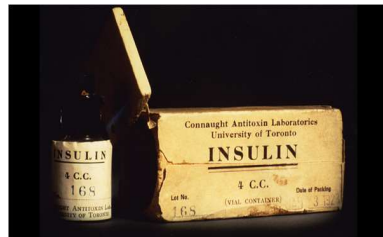
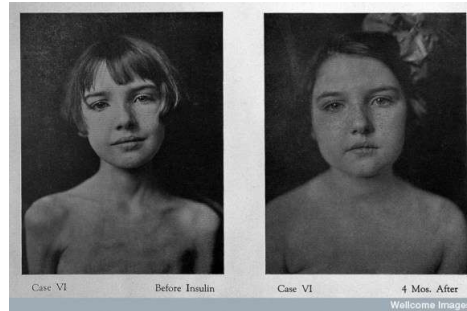


Primer fármaco biológico: la insulina



Primer fármaco biológico: la insulina

Best y Banting en 1922



- La administración de extracto pancreático de perro permitía corregir la signos y síntomas de la diabetes.
- La identificación y posterior purificación de la insulina permitió su desarrollo como el primer fármaco biológico.

Primer fármaco biológico: la insulina

Insulina porcina



Insulina bovina



- Son muy parecidas a la insulina humana.
- Sin embargo, el tratamiento a largo plazo disminuye su eficacia debido a la respuesta inmune del hombre a proteínas de otra especie

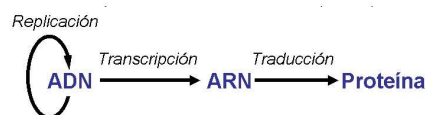
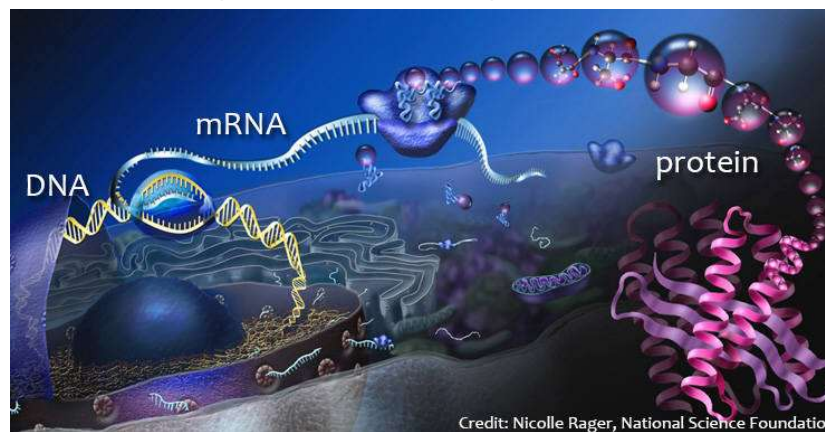
Primer fármaco biológico: la insulina

- Para superar los problemas de inmunogenicidad en 1982 se desarrolló la primera insulina humana mediante la tecnología de *ADN recombinante*.



Tecnología ADN Recombinante

Dogma central de la Biología Molecular

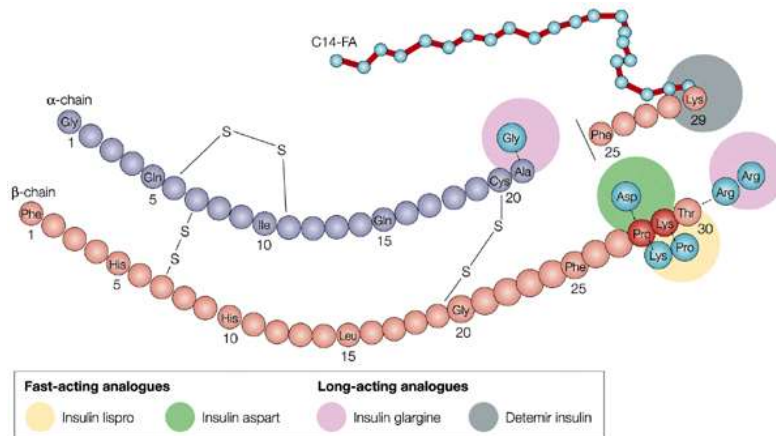


Generación Insulina Humana mediante ADN Recombinante



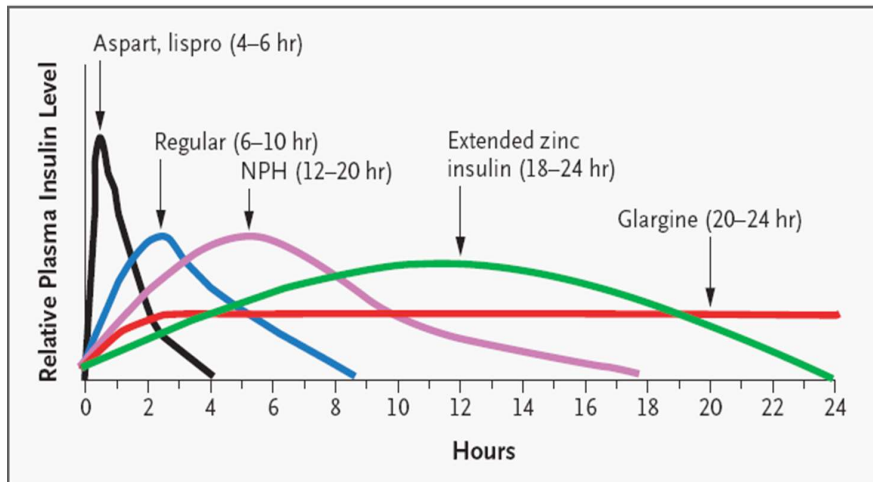
Análogos modificados de insulina humana

- La vida media de la insulina humana es de sólo minutos.
- Para mejorar la farmacocinética de la insulina se han incorporado modificaciones a su estructura aminoacídica.



Nature Reviews | Drug Discovery

Análogos modificados de insulina humana



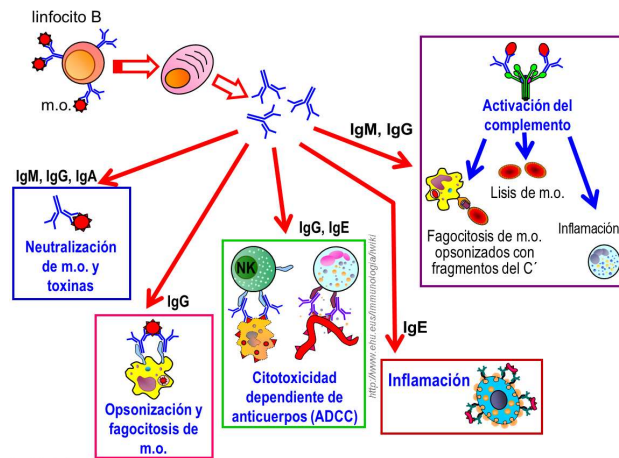
Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son utilizados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, artritis reumatoide, enfermedades infecciosas, etc.

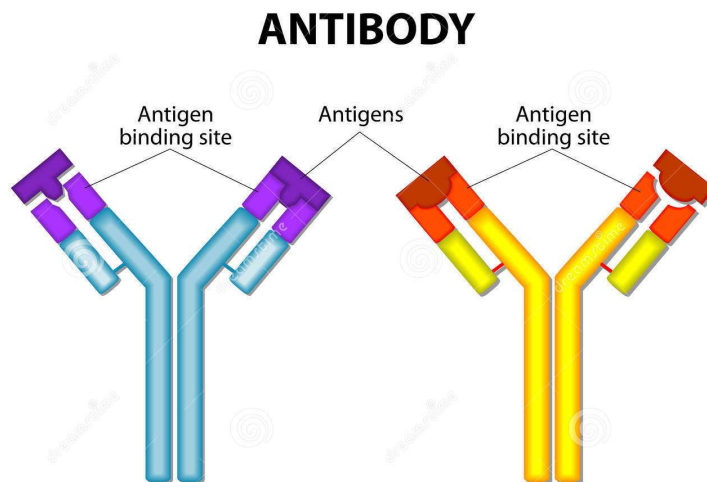


¿Que son los anticuerpos?

Los anticuerpos son proteínas (inmunoglobulinas) generadas por el sistema inmune en respuesta a agentes infecciosos o extraños en el organismo.



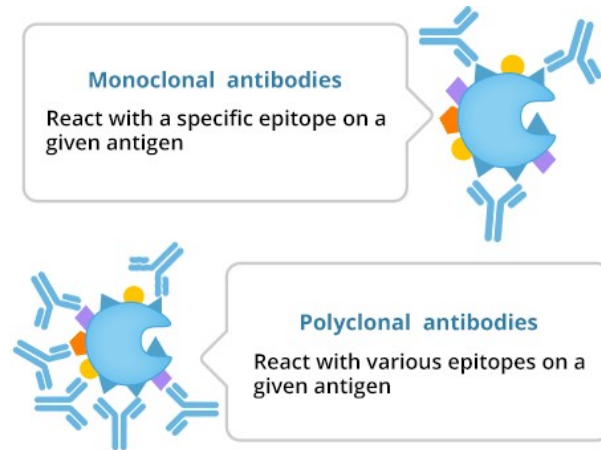
Estructura de los anticuerpos



Download from
Dreamstime.com
This watermarked image is for previewing purposes only.

36744648
Designua | Dreamstime.com

Tipos de anticuerpos terapéuticos

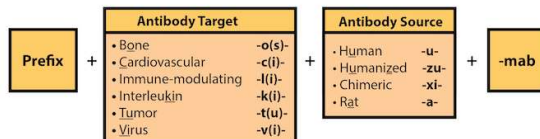


Nomenclatura Anticuerpos Monoclonales

Barone's Guide to Monoclonal Antibody Nomenclature

How to name a monoclonal antibody:

MABs are named by combining a **Prefix** + **Target** + **Source** + **Suffix** (usually "mab")

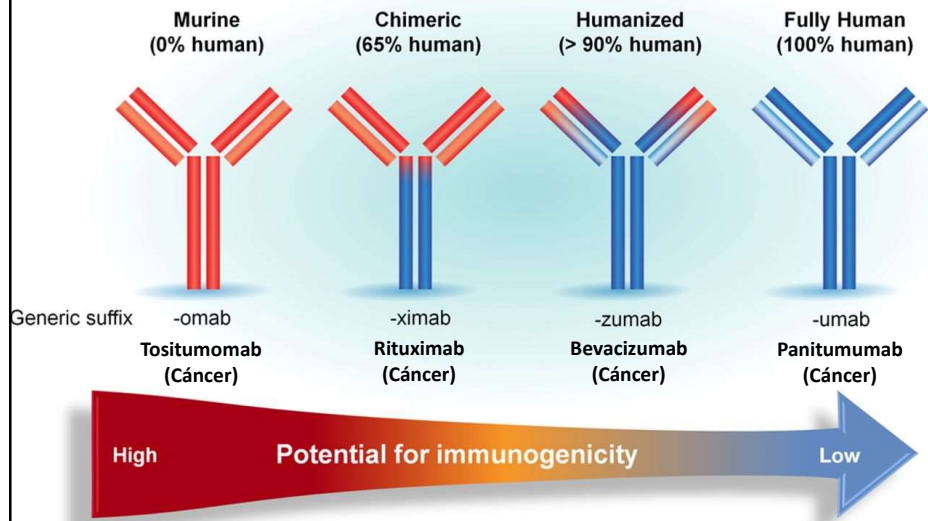


Medscape®		www.medscape.com			
Prefix	Original application	Species source		Suffix	
Individual	-vi(r)- -ba(c)- -fun(g)- -li(m)- -neu(r)- -mu(l)- -tu(m)- -ci(r)-	viral bacterial fungal immune neural musculoskeletal tumor circulatory	-o- -a- -u- -i- -xi- -zu-	mouse rat human primate chimeric humanized	-mab
Nata-	-li-		-zu-		-mab
Alem-	-tu-		-zu-		-mab
Dac-	-li-		-zu-		-mab
Ri-	-tu-		-xi-		-mab

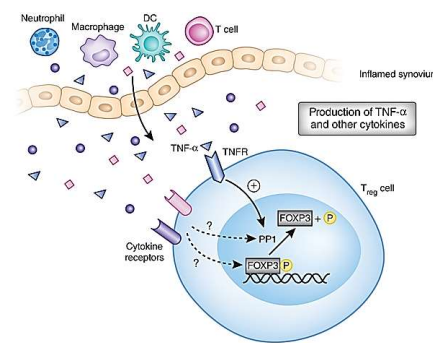
Natalizumab
Alemtuzumab
Daclizumab
Rituximab

Source: Expert Rev Neurother © 2008 Future Drugs Ltd

Naturaleza e inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales

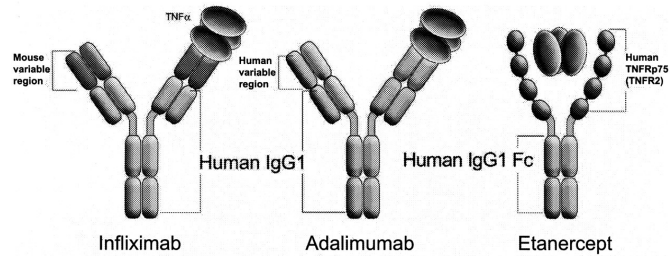


Acción inflamatoria del factor de necrosis tumoral (TNF- α)



El factor de necrosis tumoral (TNF- α) es una proteína (citoquina) secretada por células del sistema inmunitario. Esta asociada a la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide y en otros enfermedades inflamatorias autoinmunes.

Anticuerpos monoclonales anti TNF- α



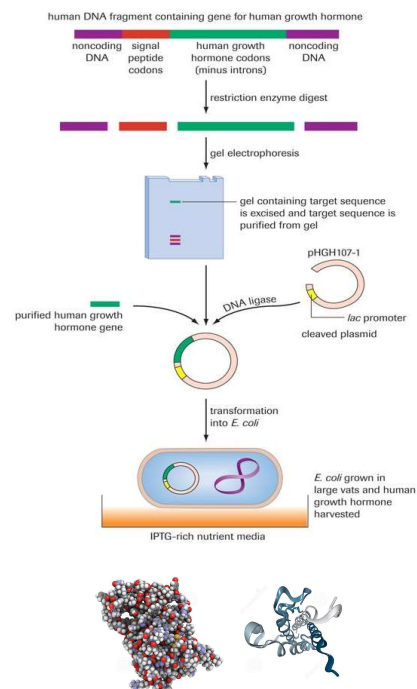
Estos anticuerpo se unen al TNF- α , impidiendo su acción sobre su receptor



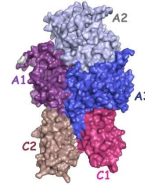
Hormona del Crecimiento



- Péptido de 191 aminoácidos
- Indicado en terapia de reemplazo
- Disminuye grasa corporal, aumenta masa muscular, aumenta densidad ósea
- Puede generar dolor articular y aumentar el riesgo de diabetes y cáncer.



Factor VIII



- Proteína de la cascada de coagulación
- Su deficiencia causa la hemofilia (enfermedad genética)
- Es parte de los fármacos esenciales definidos por la OMS
- Inicialmente se obtenía del plasma de donantes.
- Actualmente se obtiene por ADN recombinante en células humanas

Aspectos éticos

Costo elevado:

- Ejemplo: etanercept tiene un costo mensual de tratamiento superior a \$1.000.000.
- Es difícil incorporar estos fármacos en las guías terapéuticas por su elevado costo.
- El acceso a la población es limitado.

Patentes

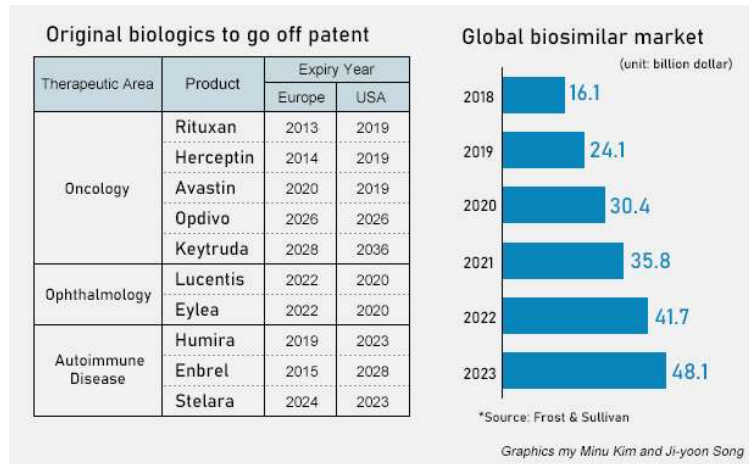
- Las patentes protegen la venta exclusiva del medicamento durante 15 a 20 años.
- No aparecen genéricos (biosimilares) de menor costo. No hay competencia con respecto a los originales.



Aspectos éticos

Patentes

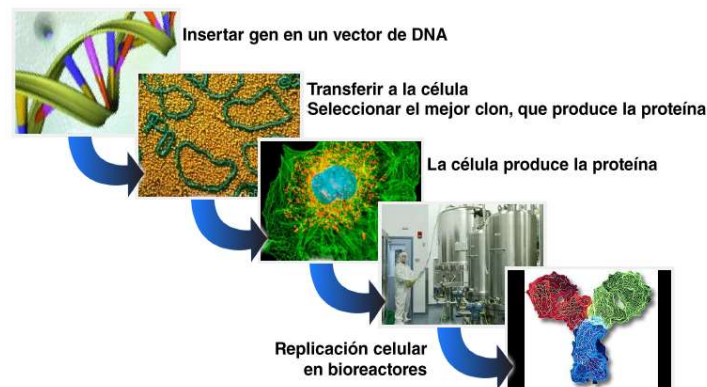
- La expiración de patentes permite que otros fabricantes desarrollen el mismo fármaco.



Aspectos éticos

Biosimilares

- A diferencia de los fármacos de síntesis, los fármacos biológicos no pueden copiarse totalmente.
- Los múltiples procesos y variables en la producción hacen casi imposible replicar exactamente toda la producción del fármaco.



Aspectos éticos

Biosimilares

- Diferencias menores en la manufactura de los biosimilares pueden influir en la inmunogenicidad

Entre 1988 y 1998 se habían reportado en el mundo 3 casos de aplasia pura de células rojas en pacientes tratados con eritropoyetina recombinante

Entre 1998 y 2003 se reportaron más de **180** casos de aplasia pura de células rojas en el mundo en el mismo grupo de pacientes.



Aspectos éticos

Biosimilares

- Diferencias menores en la manufactura de los biosimilares pueden influir en la inmunogenicidad

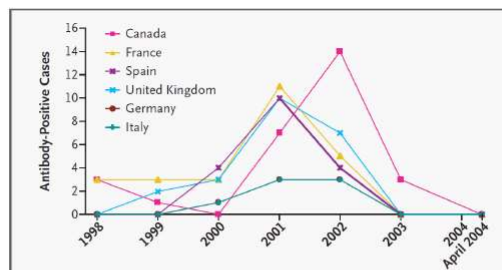


Figure 1. Cases of Antibody-Positive, Eprex-Associated Pure Red-Cell Aplasia Identified in the Database of the Adverse Event Reporting System of the Food and Drug Administration between January 1998 and April 2004.

In Germany and Italy there were the same number of case reports within each year.

N ENGL J MED 351:14 WWW.NEJM.ORG SEPTEMBER 30, 2004

Aspectos éticos



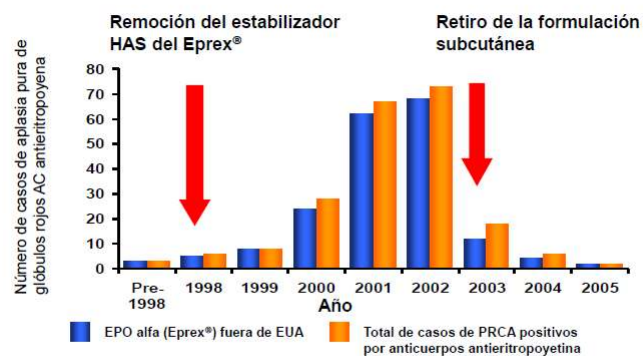
Coincidió con el reemplazo de la albúmina sérica humana (HSA) con polisorbato 80 en jeringas prellenadas de Eprex® distribuidas fuera de los EUA

- Diferencias menores en la manufactura de los biosimilares pueden influir en la inmunogenicidad del fármaco.

Aspectos éticos

Biosimilares

- Diferencias menores en la manufactura de los biosimilares pueden influir en la inmunogenicidad



Johnson & Johnson Summary of PRCA case reports. <http://www.jnjpharmamd.com/company/n-casereports.htm>; Accessed 11.09.2006

Aspectos éticos

Biosimilares

- Incorporación de protocolos definidos para la incorporación de biosimilares.



Conclusiones

- Los fármacos biotecnológicos son una nueva generación de medicamentos cuyos principios activos se obtienen desde fuentes biológicas y generalmente corresponden a proteínas obtenidas mediante ADN recombinante.
- Los fármacos biotecnológicos permiten el tratamiento de enfermedades complejas (cáncer, alteraciones inmunológicas y/o hormonales) que no tienen actualmente tratamiento efectivo con fármacos de síntesis.
- Las dificultades tecnológicas asociadas a su producción y la protección de las patentes, hacen que los medicamentos biotecnológicos sean de un costo muy elevado.
- La aparición de biosimilares de los productos biotecnológicos ayudará a la reducción de los costos de las terapias, pero requiere de regulaciones adecuadas para asegurar la efectividad y seguridad de estos fármacos.

Bibliografía Recomendada

- Rang and Dale. Pharmacology. 8th Edition (2016). Chapter 59: Biopharmaceuticals and Gene therapy.