



# La Investigación sobre Medicamentos: De la Materia Médica a la Biotecnología

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

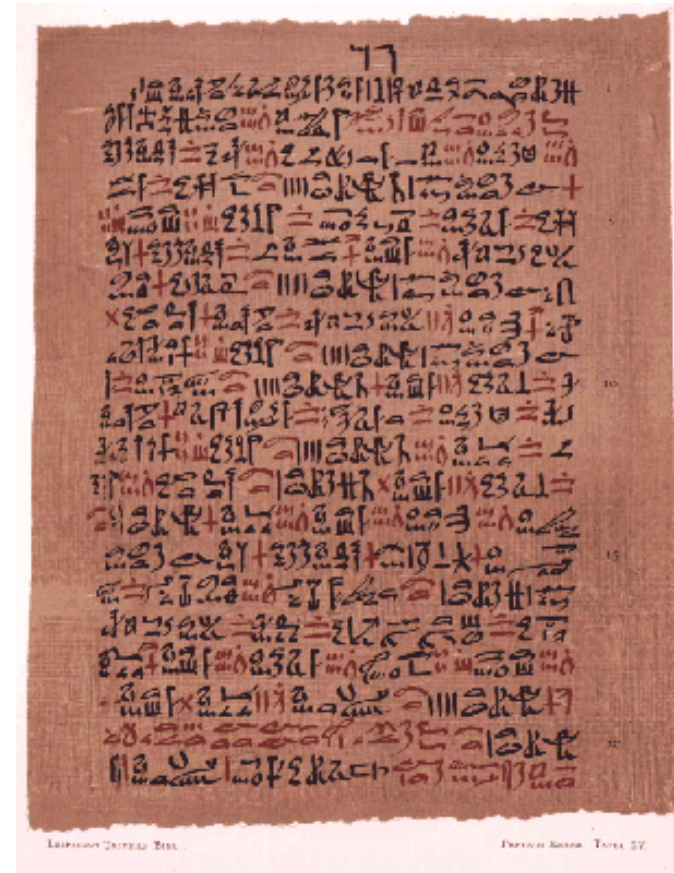
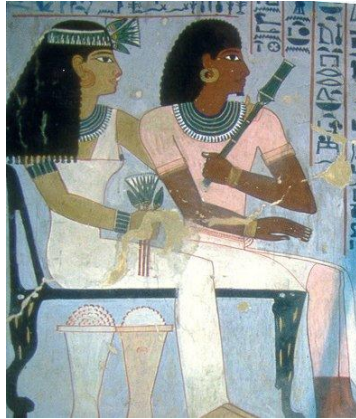
Departamento. de Farmacología

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

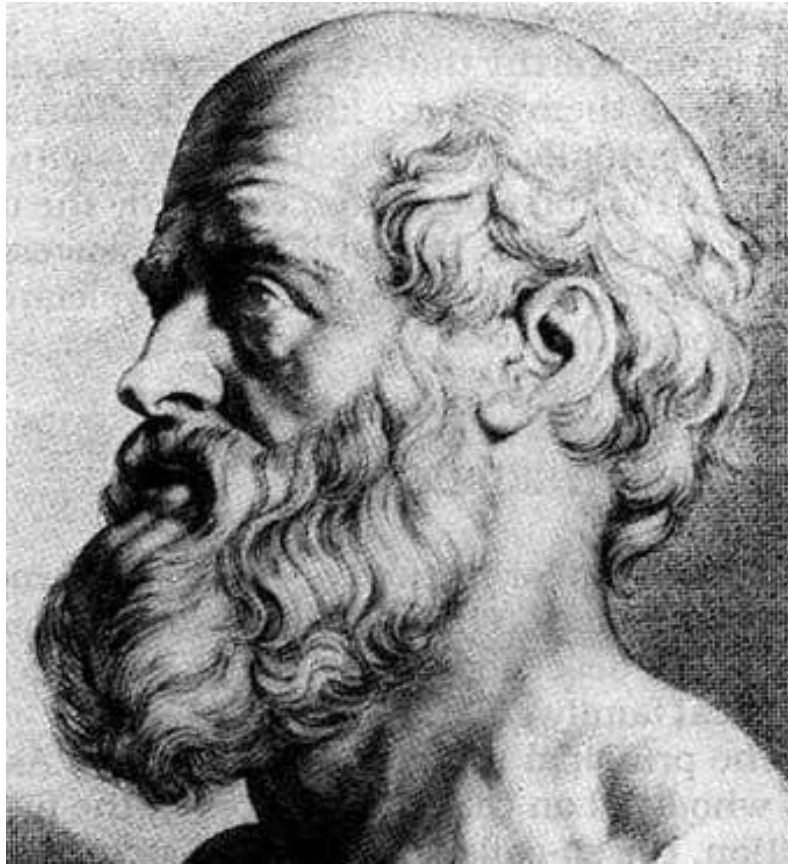
del Instituto Politécnico Nacional

México, D.F.

# Materia Médica



# Hipócrates: Primum non nocere



# Preparados de materia médica



# Tratados de materia médica



Kruiden Boek, Flandes

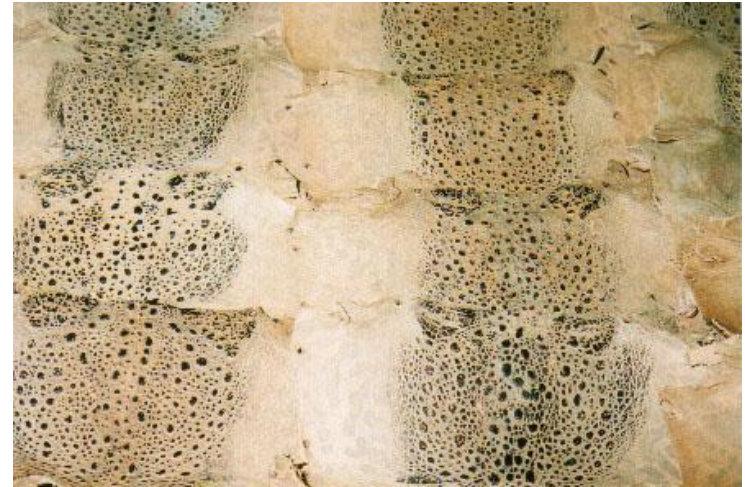


Códice Badiano, México

# Preparaciones animales



***Bufo marinus***



Piel seca de *Bufo marinus*  
Medicina tradicional china  
Diurético para hidropesía  
(insuficiencia cardiaca)

# Preparaciones minerales

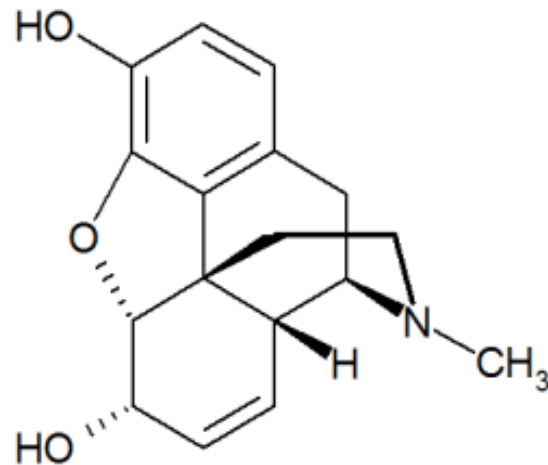


Mercurio



Crema de Mercurio

# Siglo XIX: Avances científicos





# Medicamentos: Hallazgo

- Plantas.
- Minerales.
- Opoterapia (preparados animales).
- Prueba y error en el humano.
- Poca eficacia.
- Poca seguridad.
- Observación pura. Racionalidad nula.

# El gran cambio: La transmisión humoral

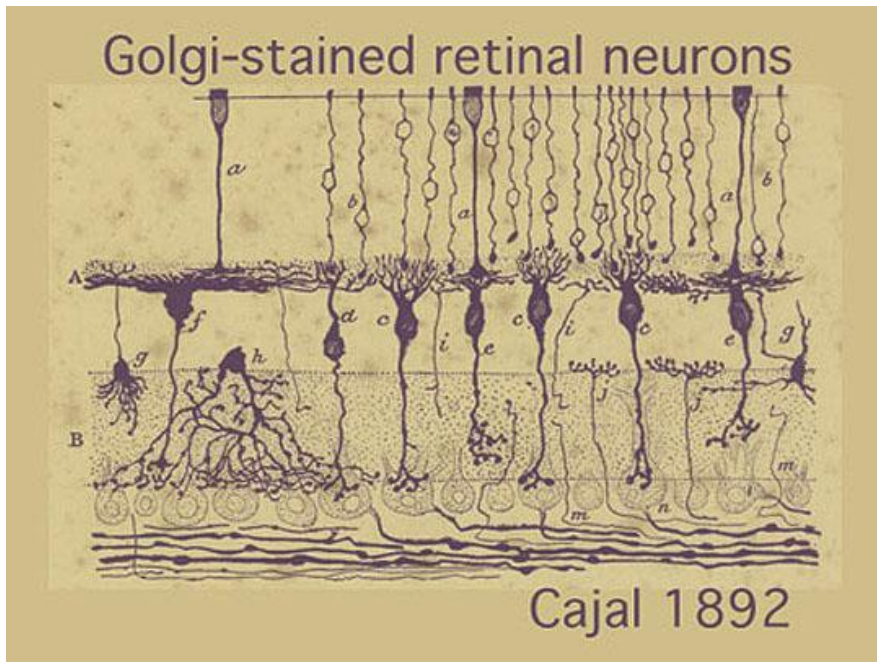
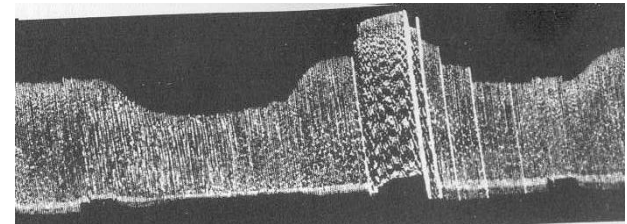
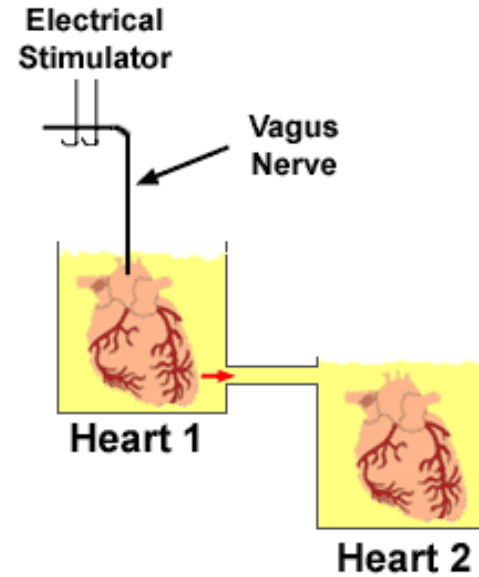


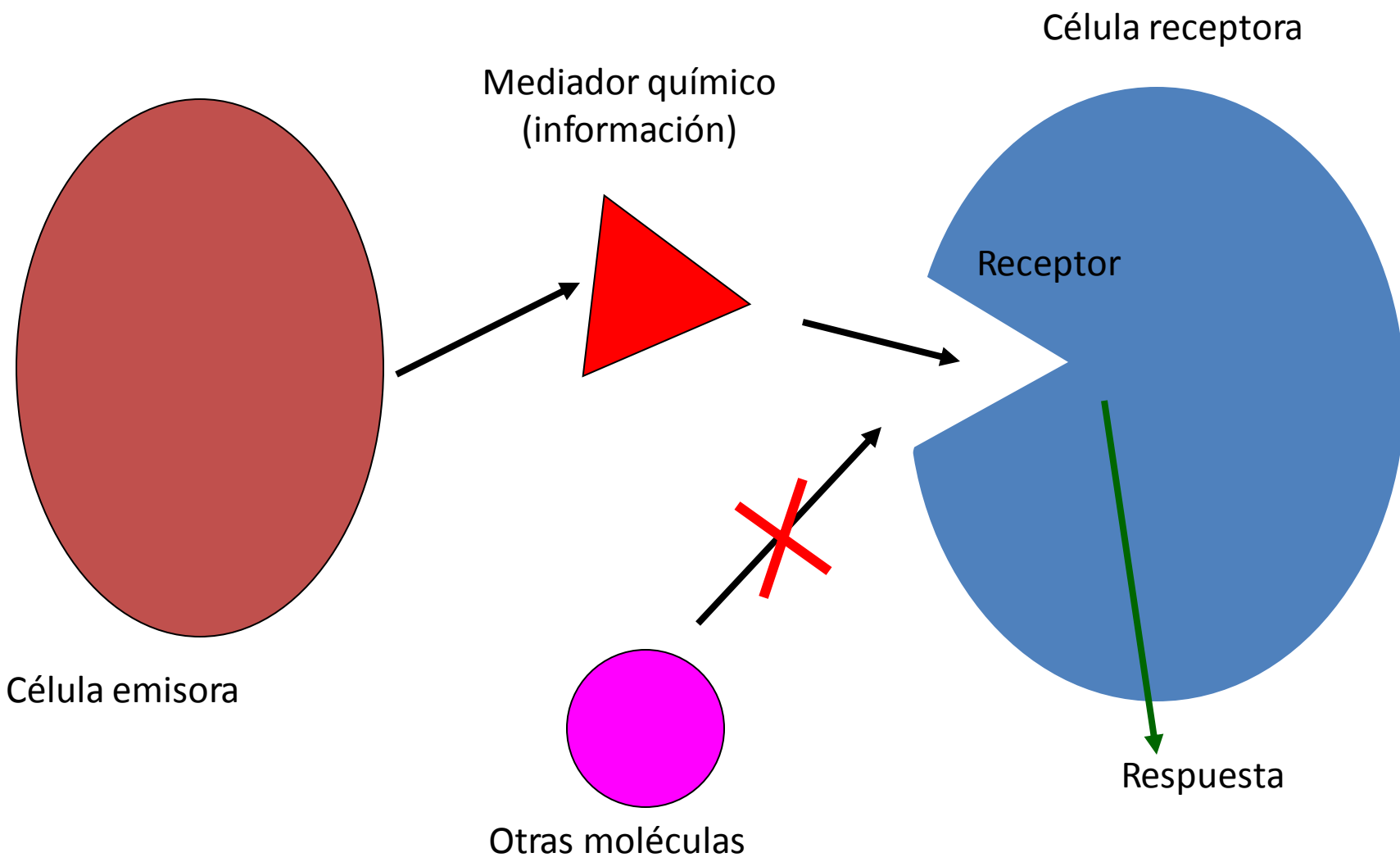
Fig. 2. A drawing done by Cajal to show some of the neurons of the retina in vertical section.



El experimento de Otto Loewi, 1914

# El sistema de comunicación entre las células del organismo

- Las células se comunican por medio de sustancias químicas, llamadas mediadores químicos.
- Los mediadores químicos son capaces de viajar en el medio donde se localizan las células.
- Los mediadores químicos son llamados hormonas, neurotransmisores o autacoides.



Mediador químico  
(información)

Célula receptora

Receptor

Respuesta

Otras moléculas

Célula emisora

# ¿Qué hace el farmacólogo?

- Entiende los mensajes, identificando a los mediadores químicos y descifrando su información.
- Diseña fármacos que puedan mimetizar o interferir los mensajes de los mediadores químicos y así corregir situaciones patológicas.

# ¿Cómo curar con fármacos? (1)

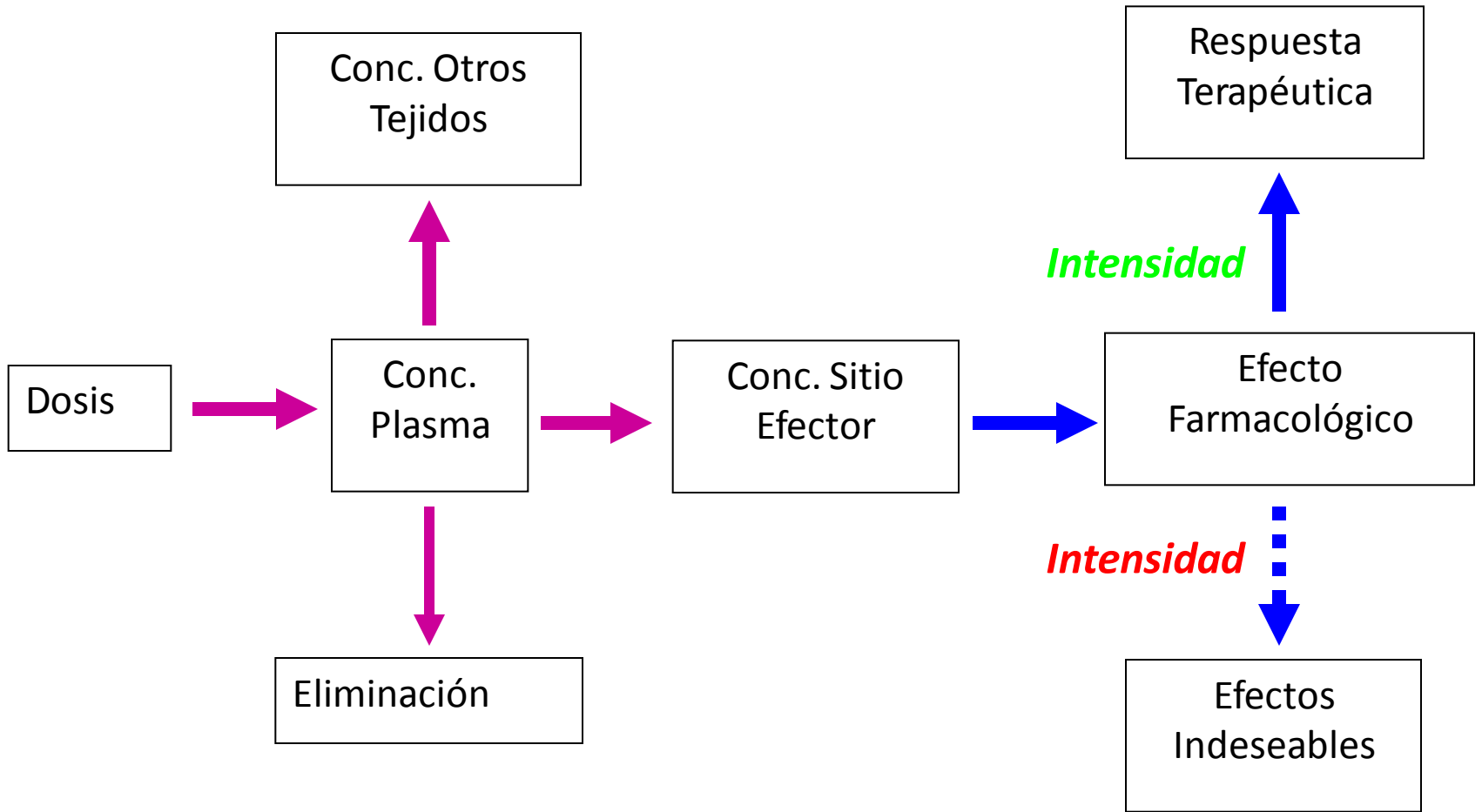
- Si es la falta de un mediador lo que produce una enfermedad, se puede administrar ese mediador, o bien un fármaco que tenga una actividad parecida.
- Ejemplo: El hipotiroidismo se debe a una falta de hormonas tiroideas. Se puede entonces administrar hormonas tiroideas y corregir esta deficiencia.

# ¿Cómo curar con fármacos? (2)

- Si es el exceso de un mediador lo que produce una enfermedad, se puede administrar un fármaco que bloqueé la actividad de ese mediador.
- Ejemplo: Las prostaglandinas aumentan el dolor. Se puede dar diclofenac que inhibe la acción de las prostaglandinas y entonces quitar el dolor.

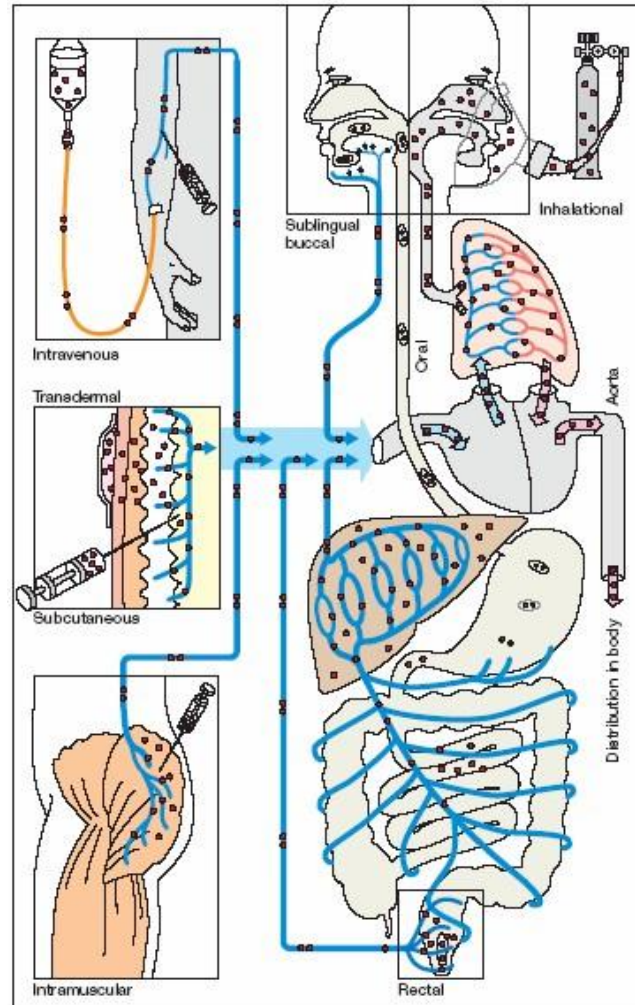
# FARMACOCINÉTICA

# FARMACODINAMIA

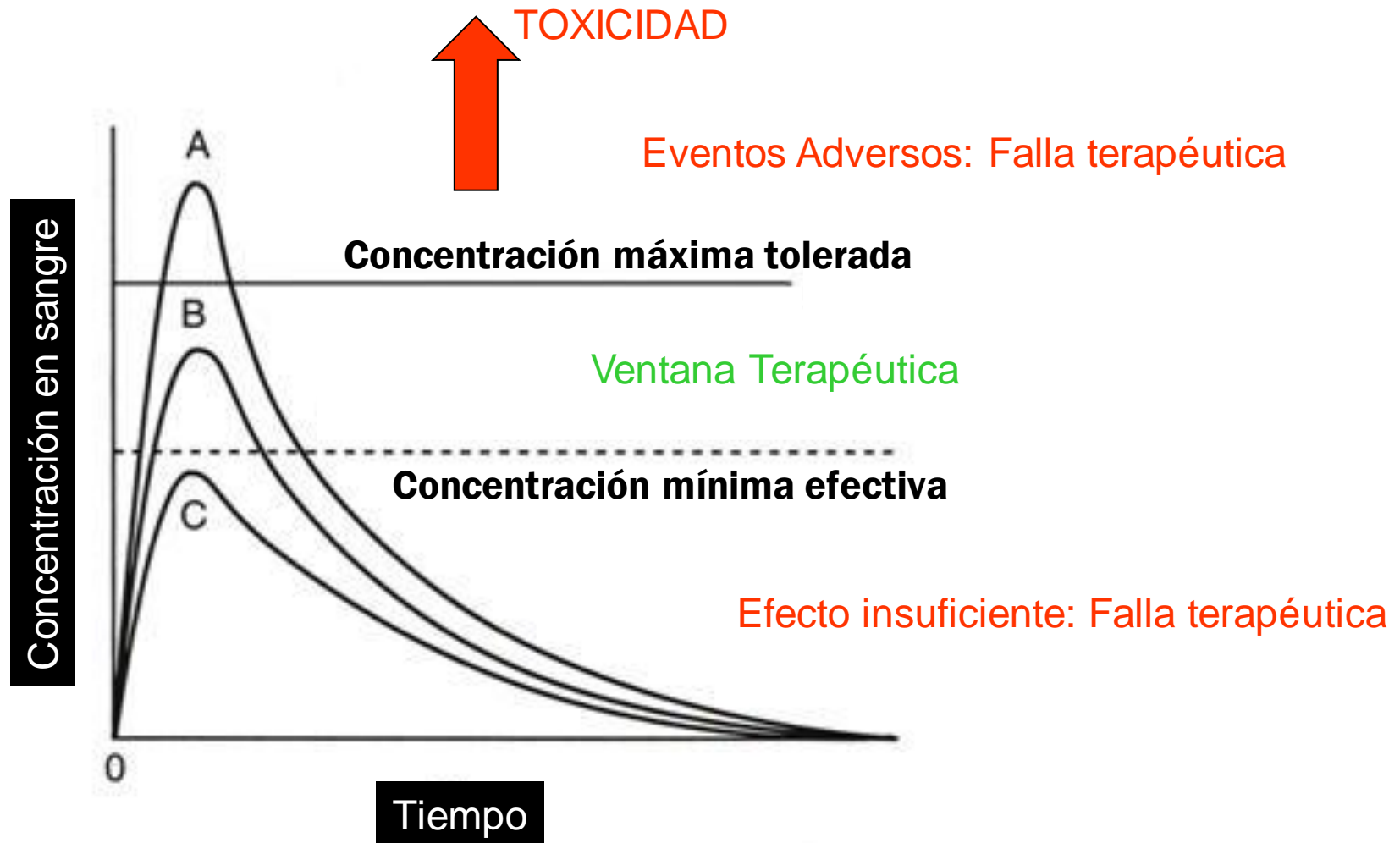




# Vías de administración



# La importancia de los niveles plasmáticos

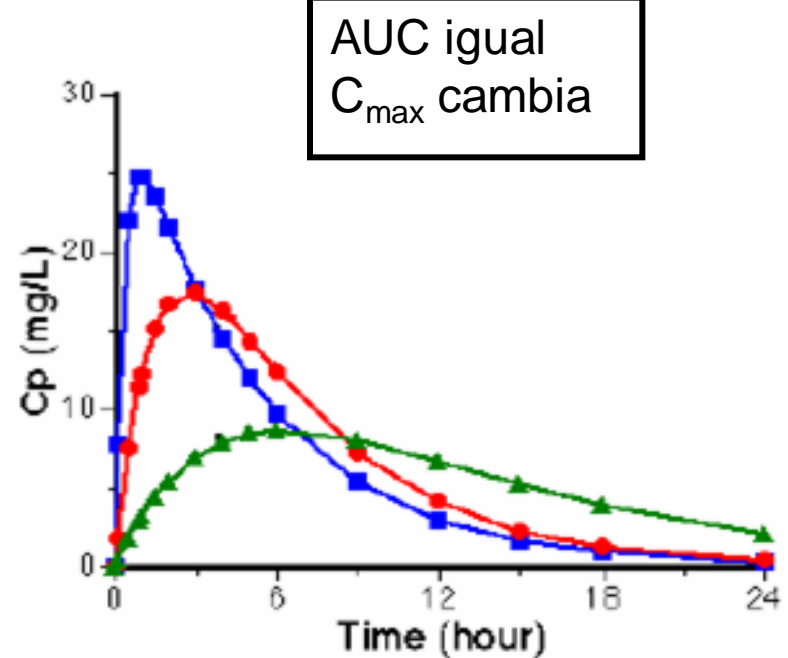
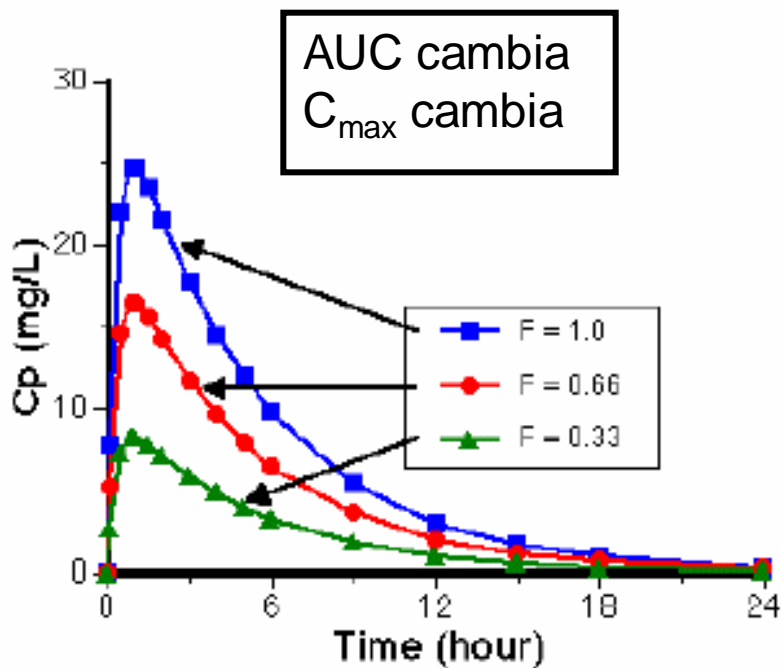




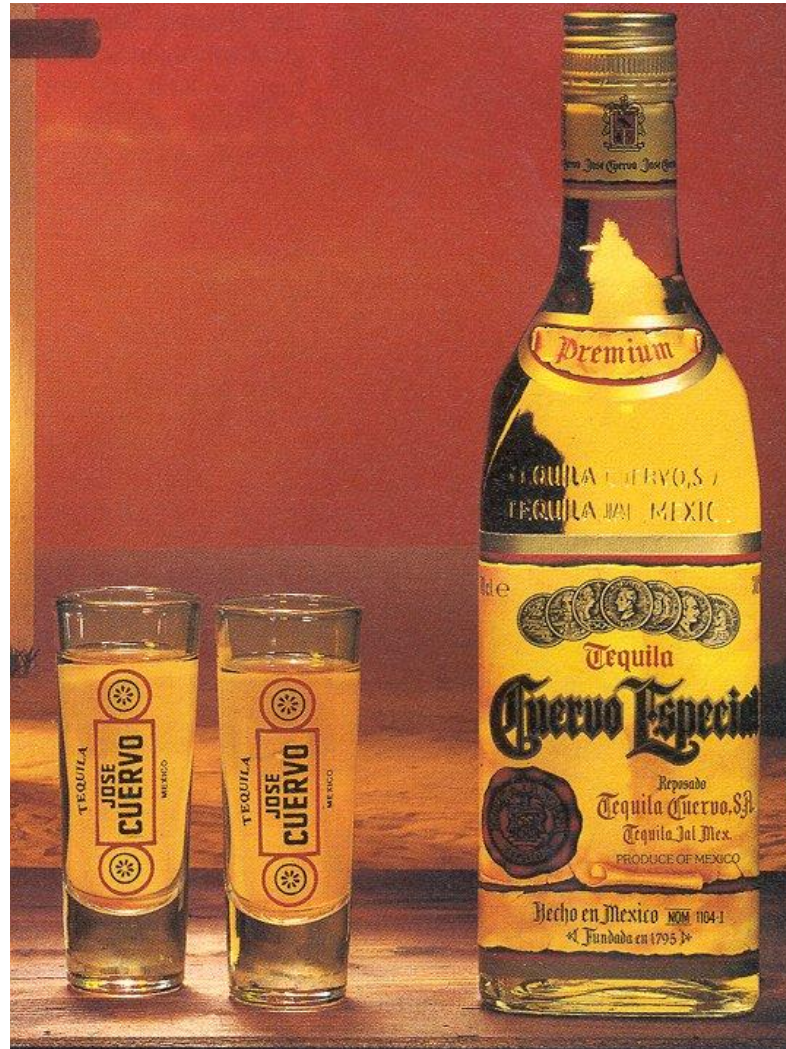
# Parámetros de biodisponibilidad por concentración plasmática

AUC es indicador de extensión de absorción.

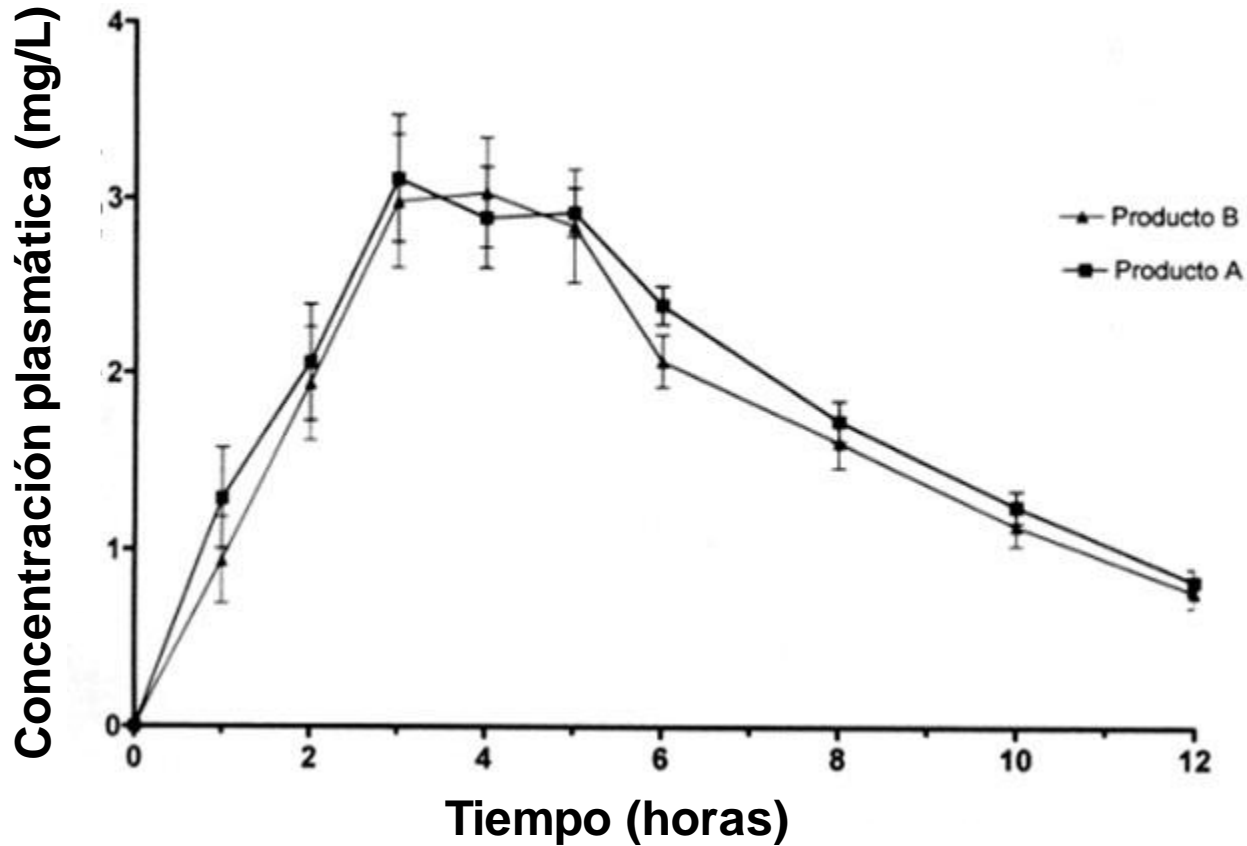
$C_{max}$  es indicador de extensión y velocidad de absorción



# La importancia de la velocidad de absorción

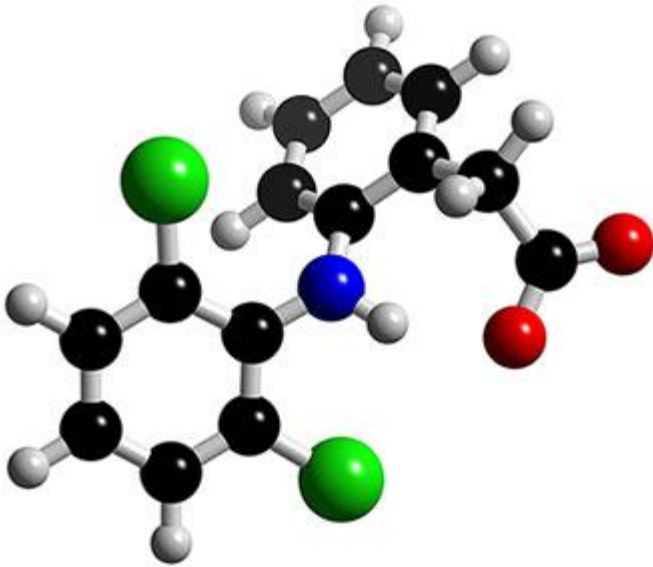


# Bioequivalencia de dos formulaciones, innovador y genérico, de un medicamento convencional (molécula pequeña)



# Determinación de fármacos tradicionales en plasma

Diclofenac

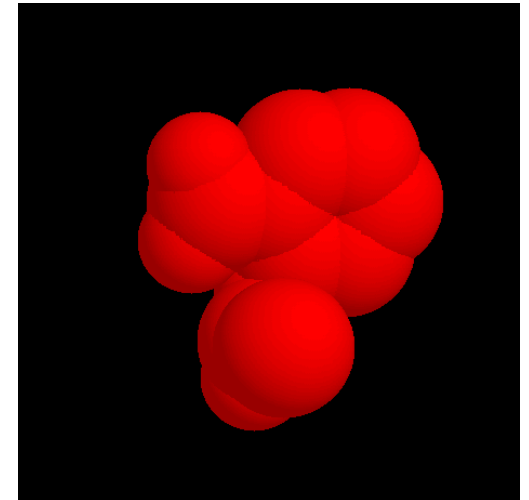
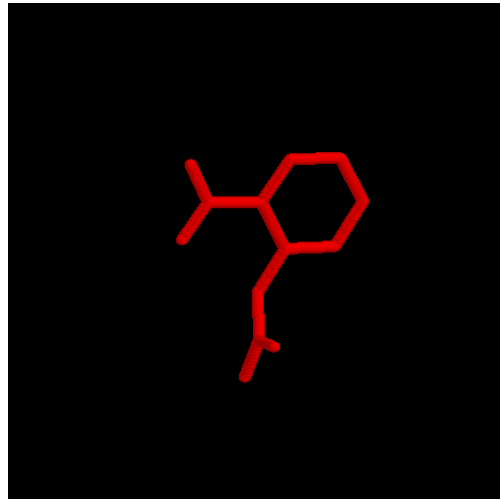
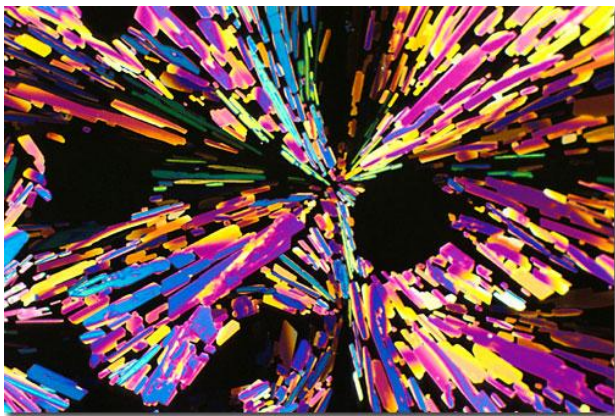
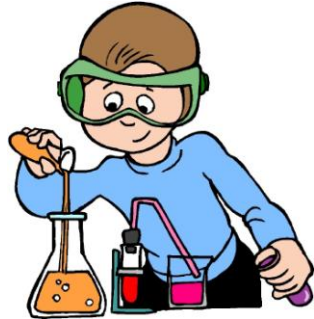


HPLC



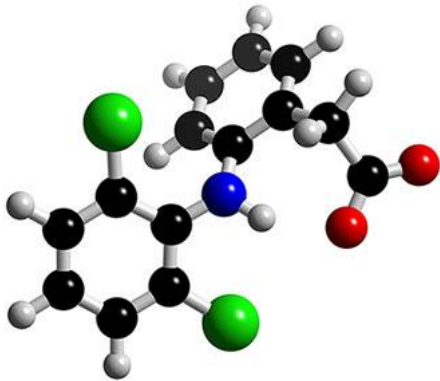
Diclofenac

# Preparación de Fármacos Convencionales: Aspirina, peso molecular 189 daltons

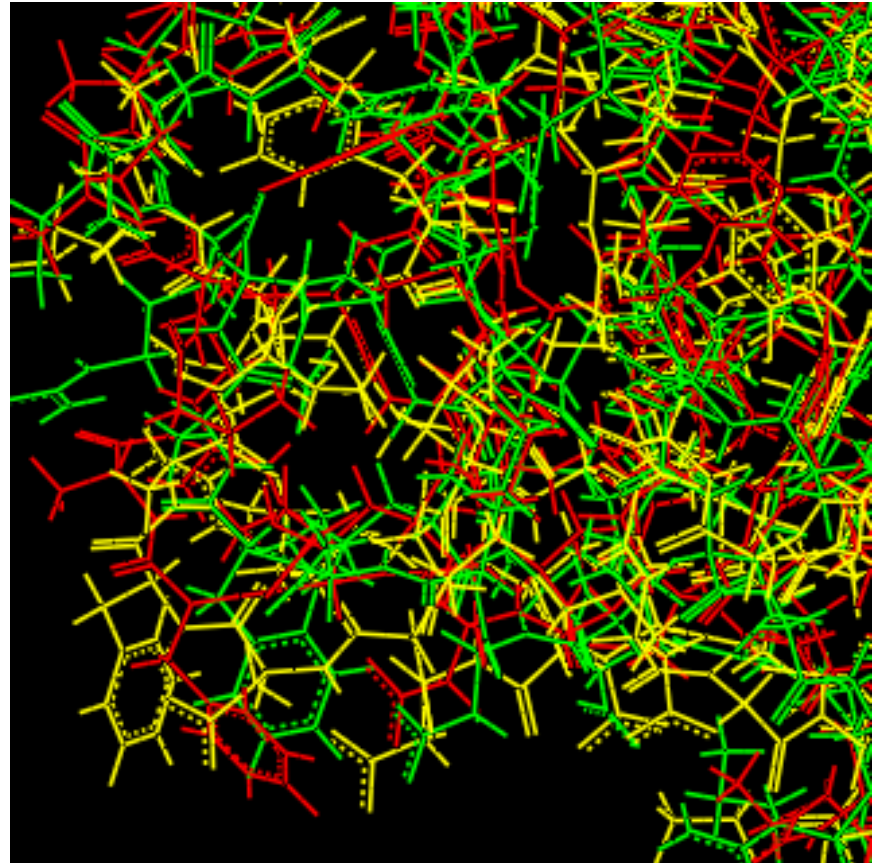




# Medicamentos convencionales (moléculas pequeñas) y biotecnológicos (proteínas): Complejidad en Tres Dimensiones



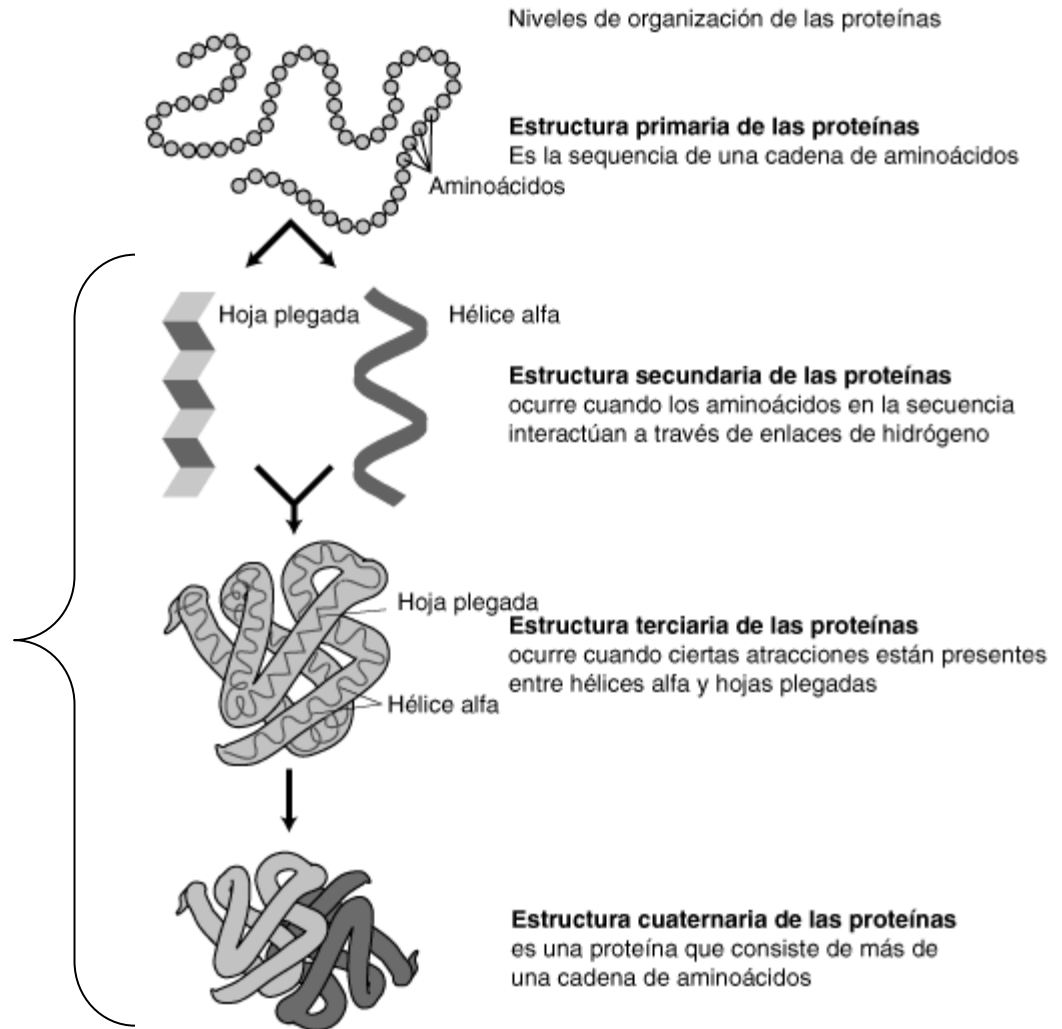
Diclofenac  
Convencional



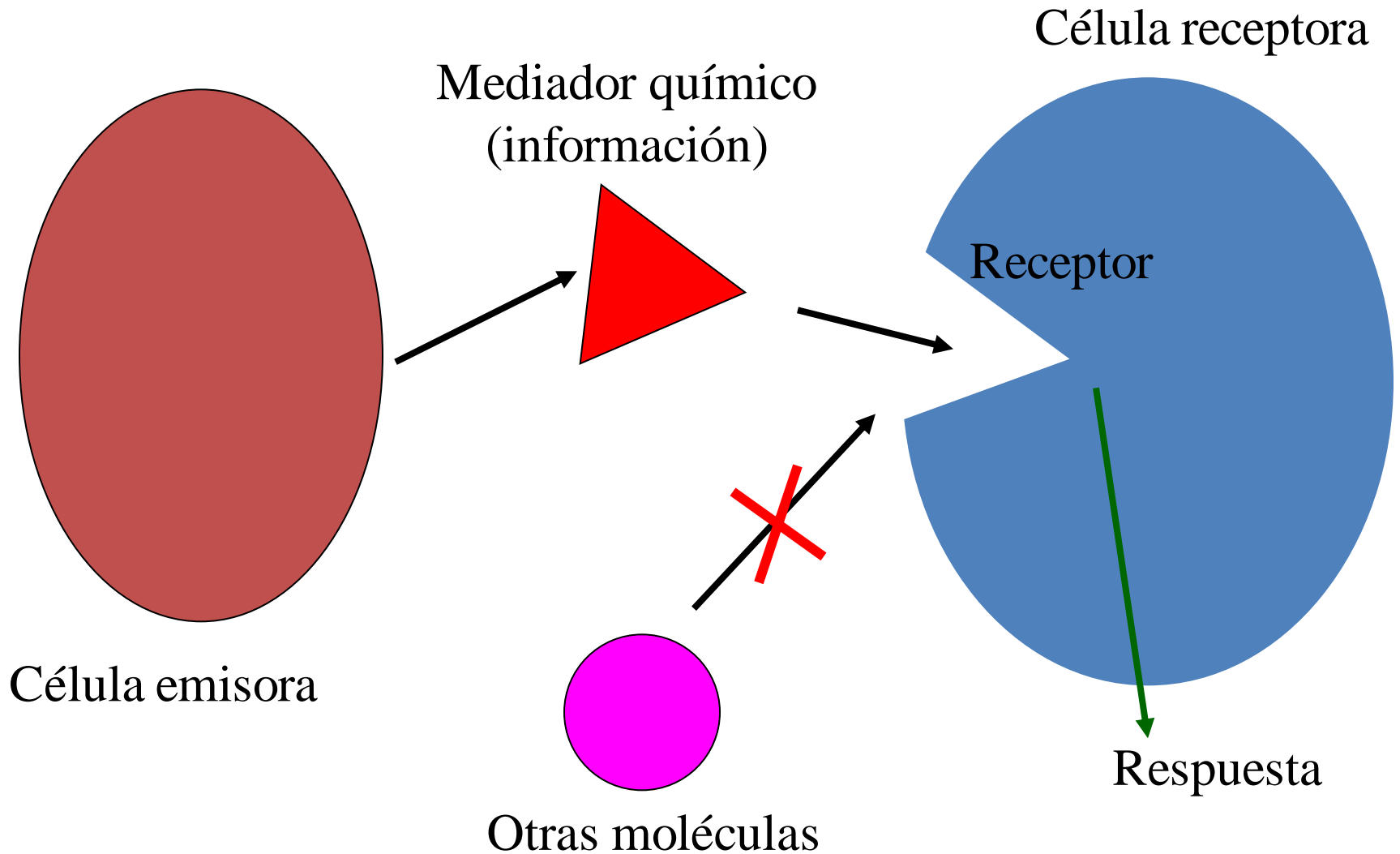
Eritropoyetina  
Biotecnológico

# Complejidad de los biotecnológicos: Diferentes conformaciones con los mismos átomos

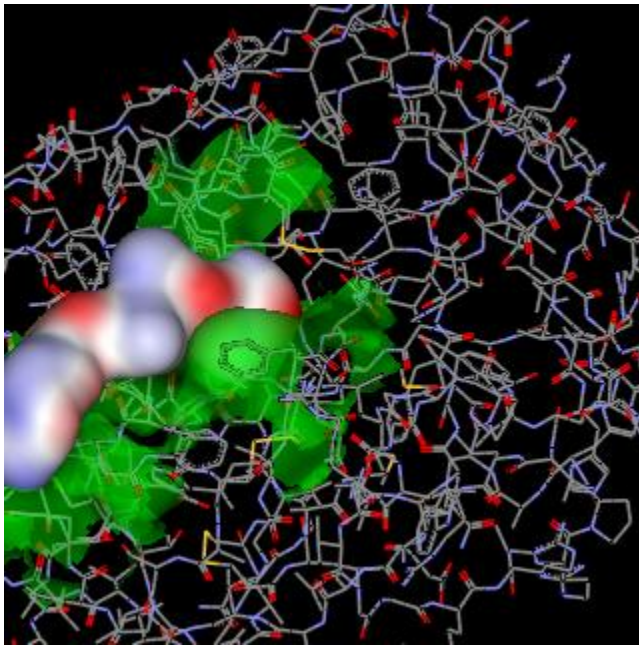
Misma composición química,  
Diferente estructura espacial.  
Diferente actividad biológica



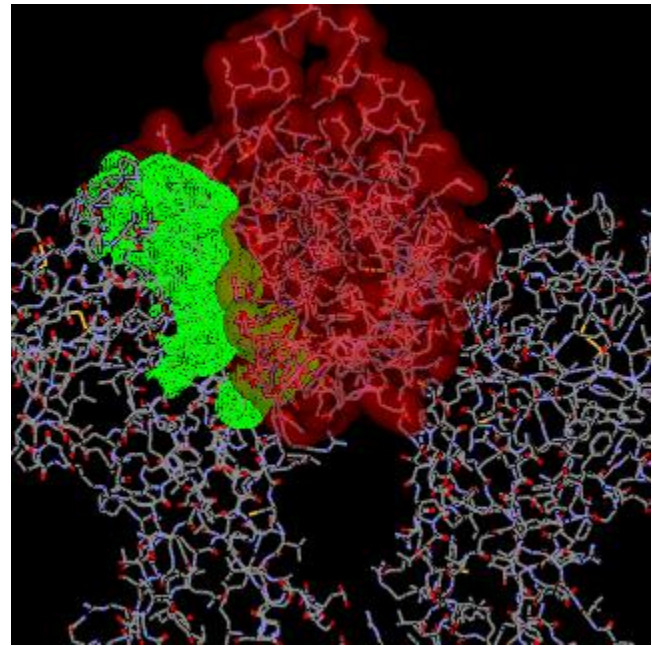
# Sistema de comunicación entre las células



# Interacción con Receptores

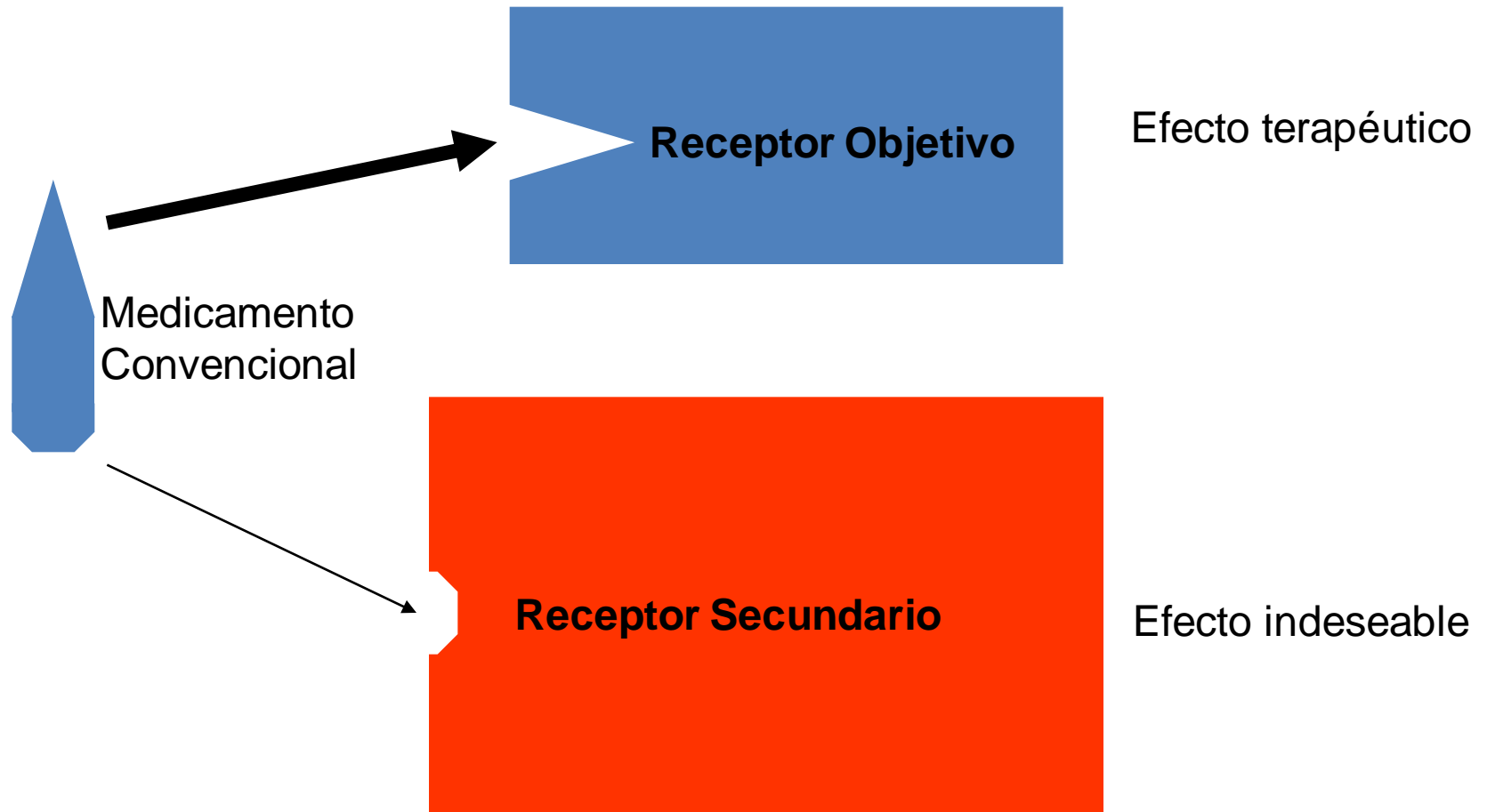


Fármaco Tradicional  
No muy específico

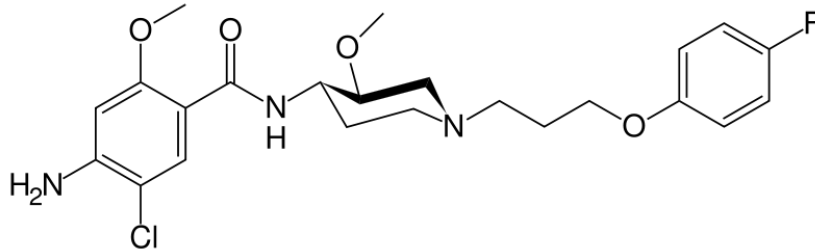


Biológico  
Altísima especificidad

# Baja especificidad de moléculas pequeñas: Pocos requisitos estructurales



# Ejemplo; cisaprida (Prepulsid®)



Peso molecular  
496 daltons

Efecto terapéutico:

Procinético GI

Mecanismo:

Unión a receptores 5HT<sub>4</sub>  
a serotonina.

Efecto tóxico:

Arritmias: Prolonga intervalo QT y

Torsades de Pointe

Mecanismo:

Unión y bloqueo de canales

Efecto terapéutico a dosis y concentraciones en la ventana terapéutica.

Efecto tóxico por sobredosis.

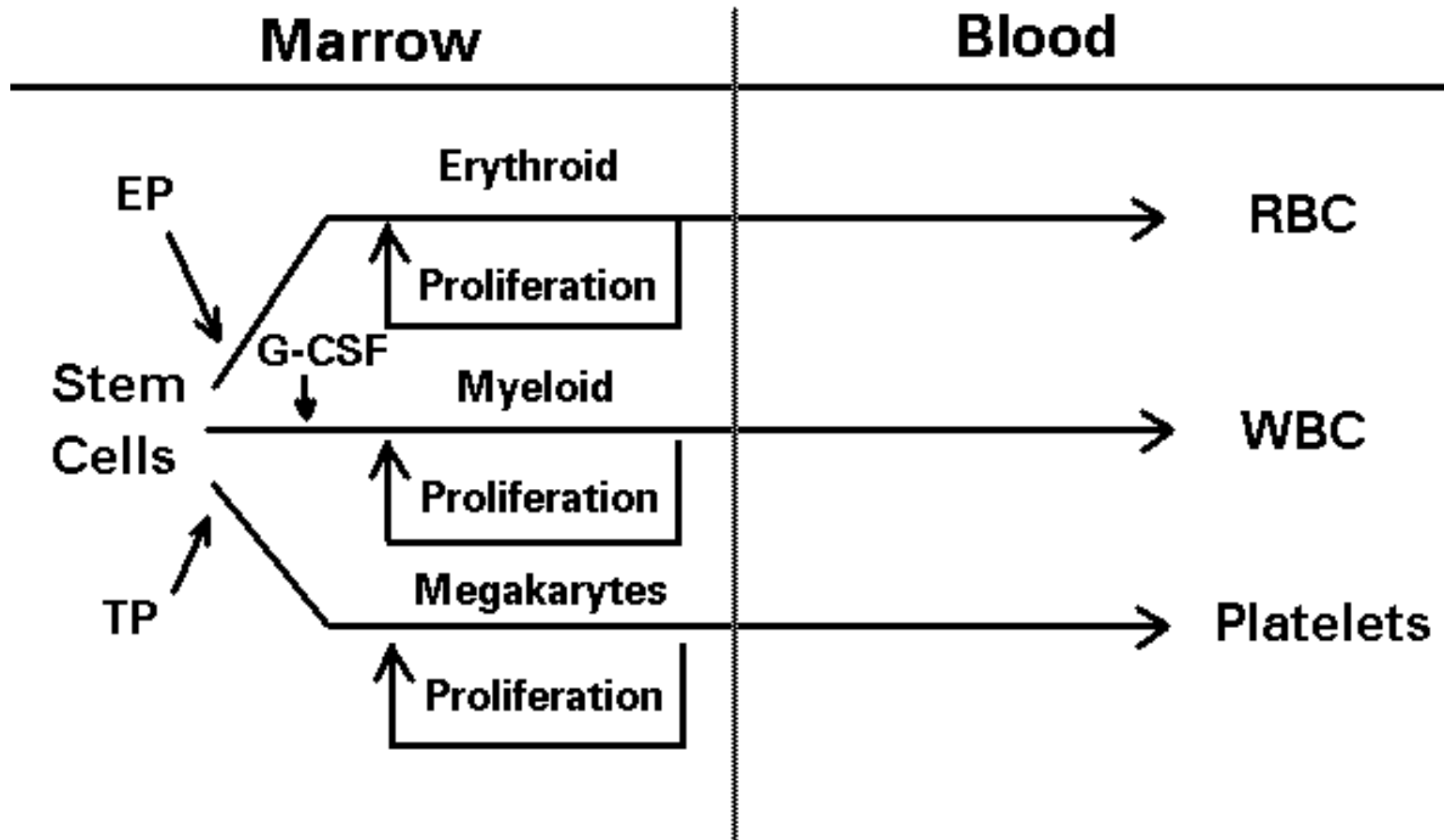
Efecto tóxico a dosis terapéuticas por interacciones medicamentosas o

En sujetos con mutaciones de canales iónicos.

# Medicamentos biotecnológicos

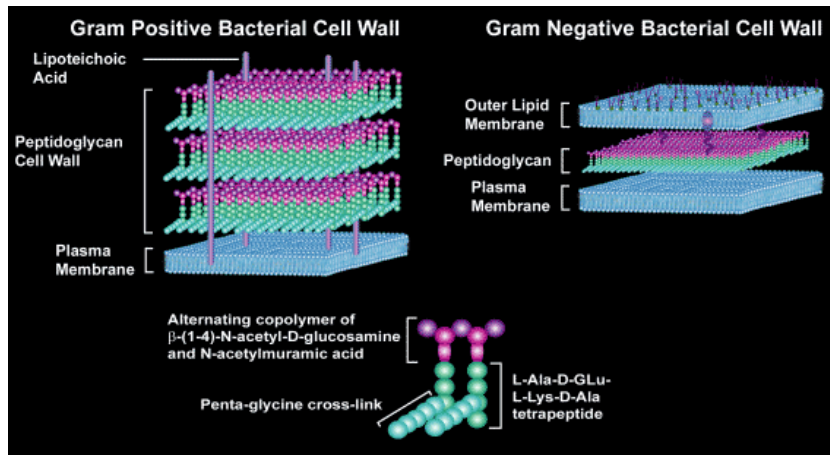
- Son moléculas muy grandes. Proteínas de varios miles de daltons de peso molecular.
- Tienen estructuras muy complejas por su tamaño y arreglos conformacionales.
- Tienen múltiples puntos de reconocimiento con los receptores.
- Son sumamente específicas.

# El mediador químico endógeno para la diferenciación en neutrófilos es el G-CSF

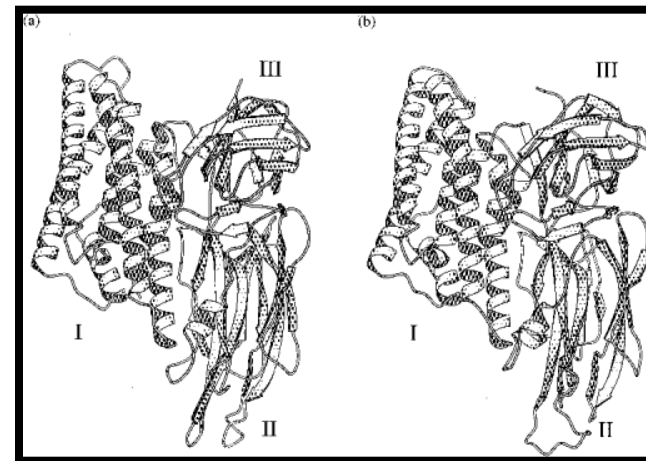




# Factores que desencadenan la producción de G-CSF

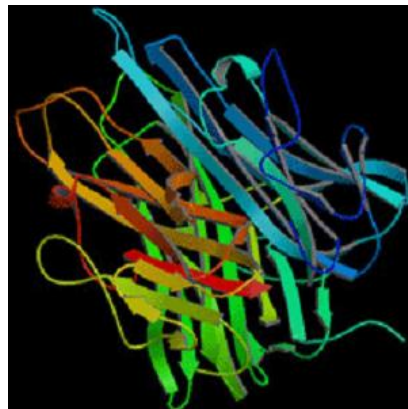


Proteínas de pared bacteriana

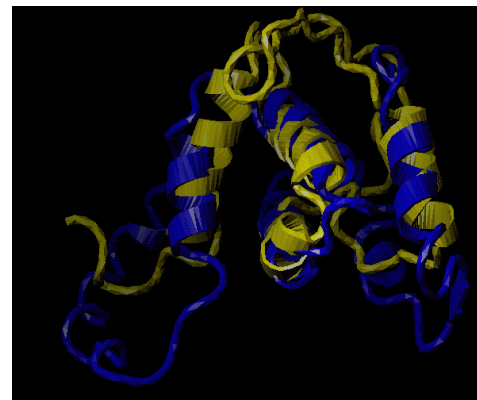


Endotoxinas

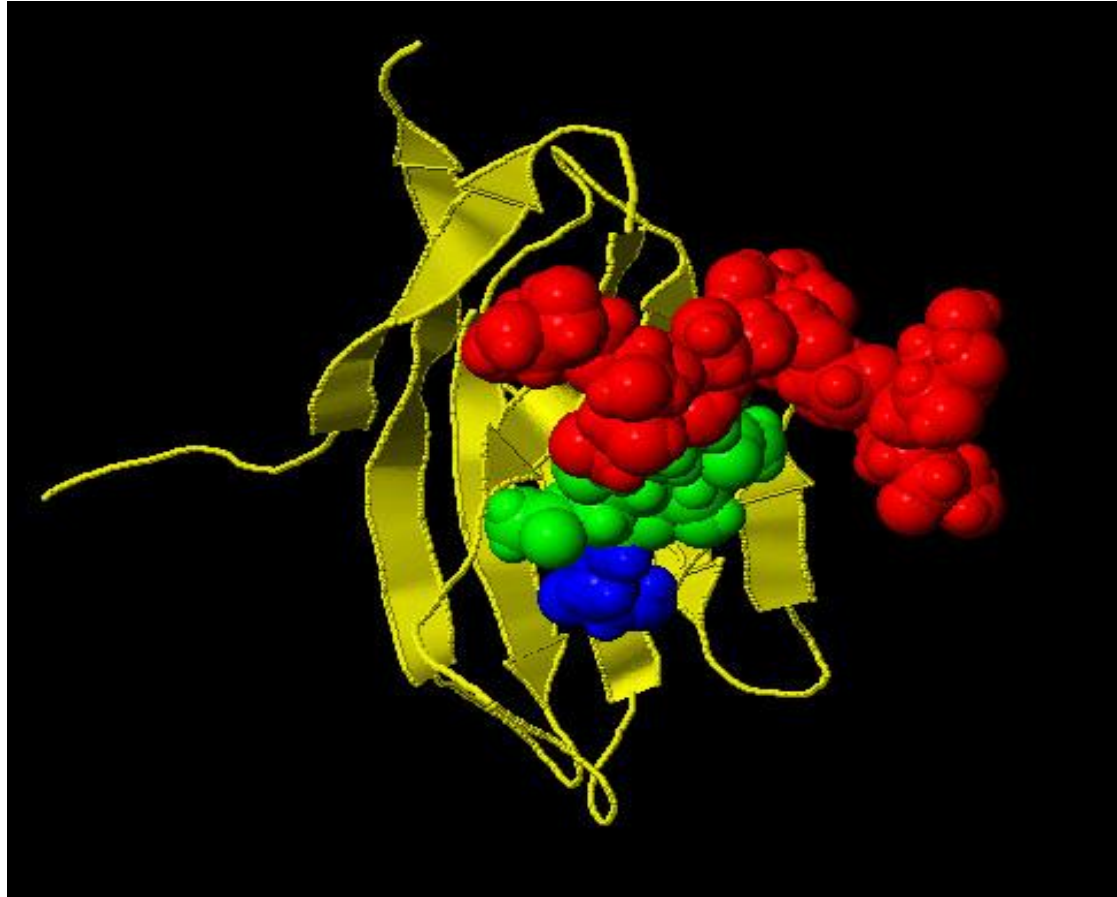
TNF $\alpha$



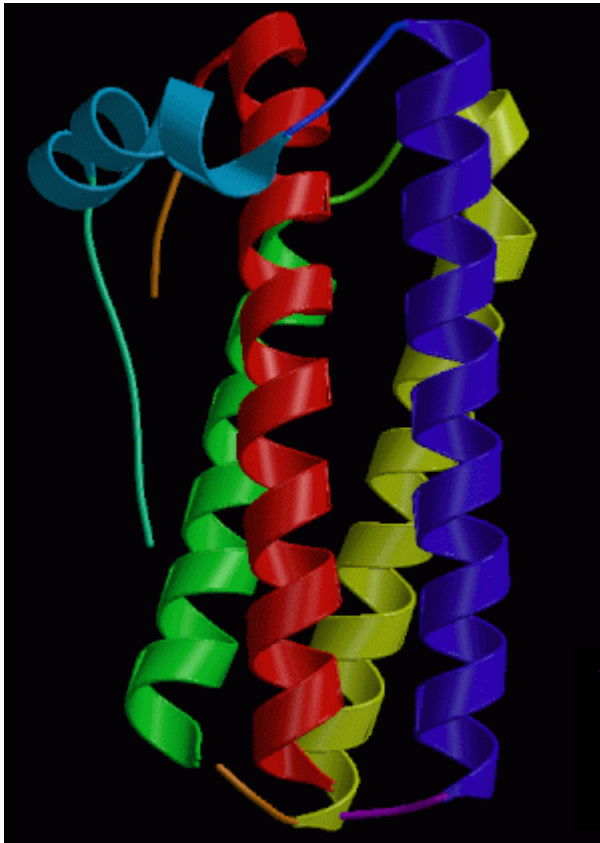
Interferón  $\gamma$



# G-CSF endógeno: glicoproteína



# Preparación de Mediadores Químicos Proteicos: Ejemplo Filgrastim

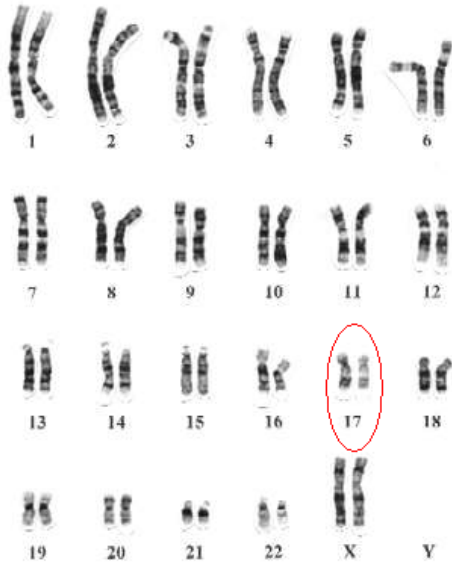


Peso mol. 18,000 daltons  
175 aminoácidos  
formando 4 cadenas

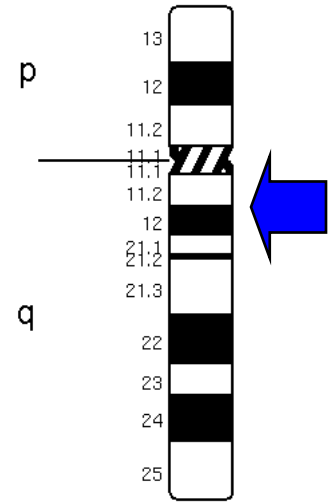
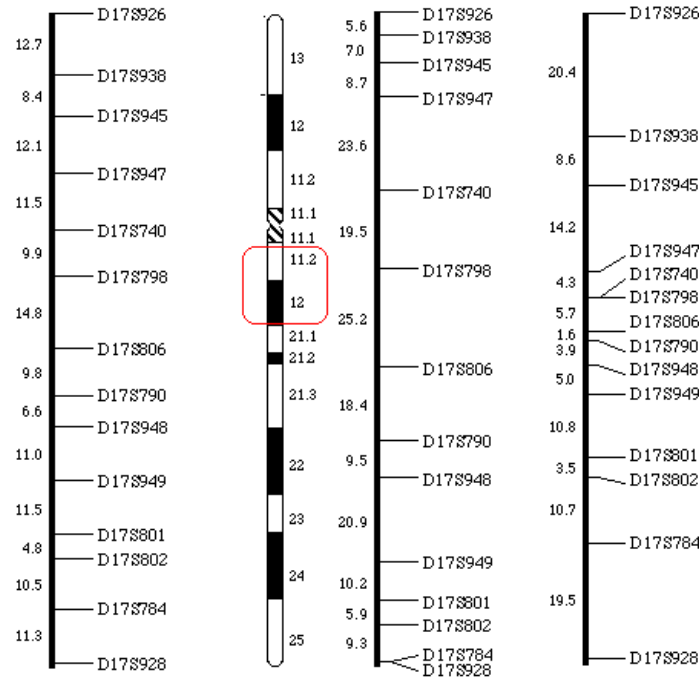
Imposible de sintetizar  
para uso comercial.

# Producción de Filgrastim por biotecnología

## Paso 1: Localización y obtención del gene

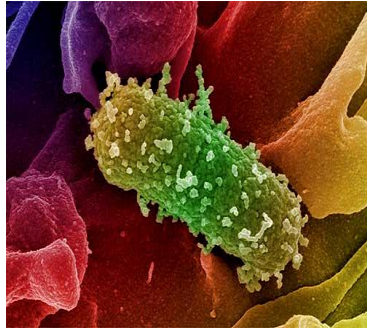


Cromosoma 17

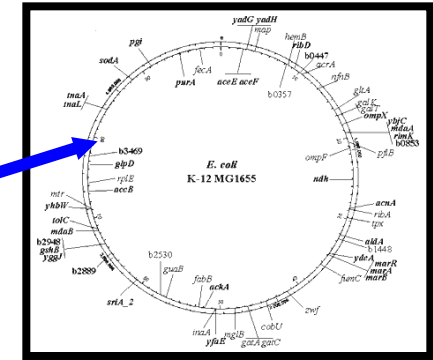
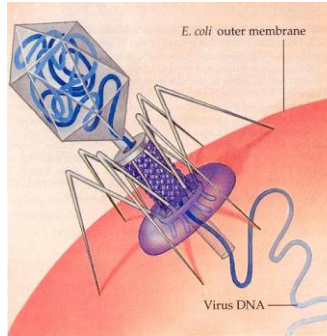


Locus q11.2-q12

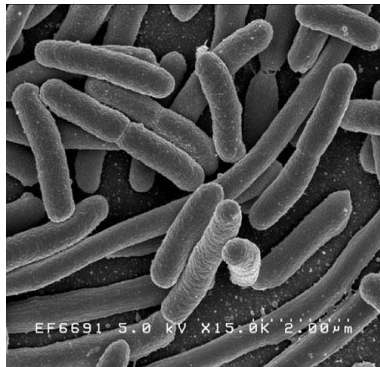
# Producción de Filgrastim por biotecnología



*E. coli*



Introducción del gene del filgrastim en el genoma de *E. coli* mediante un fago *ad hoc*



Replicación de *E. coli*:  
Producción masiva

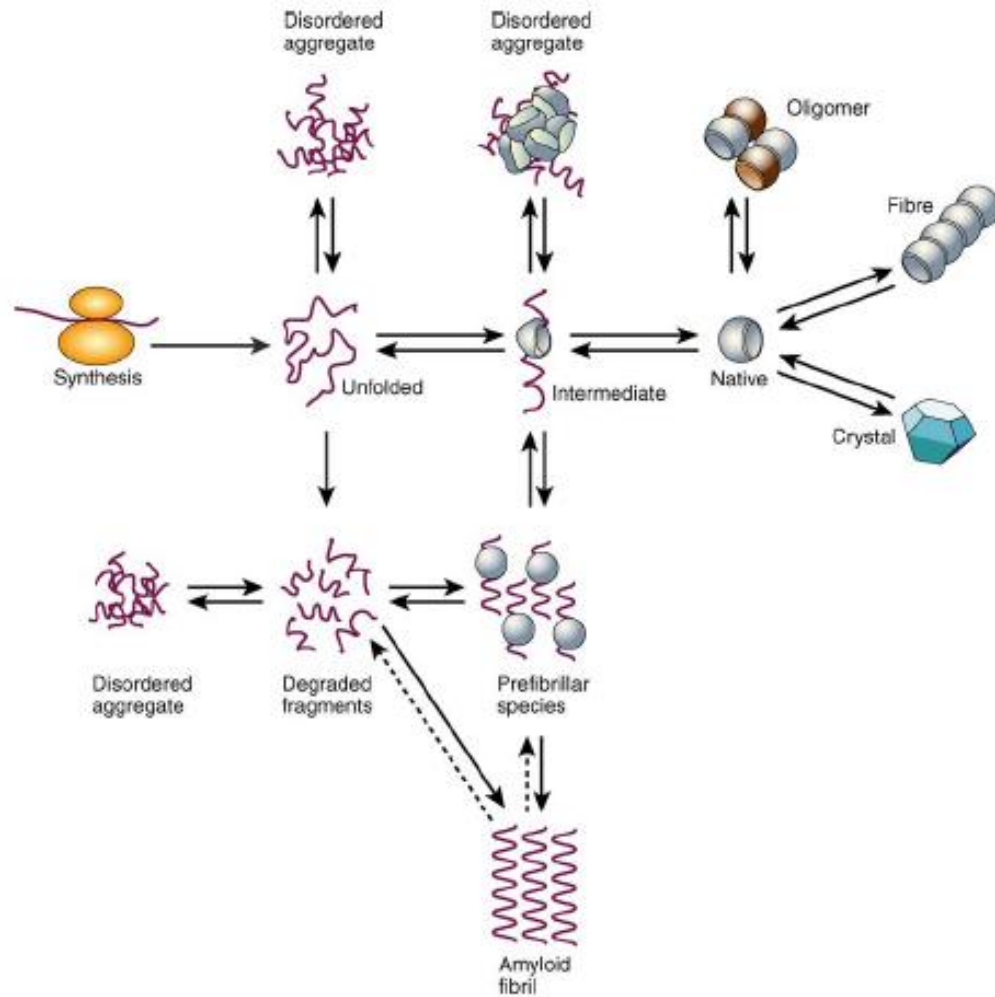


Purificación del  
filgrastim



Preparación de la  
formulación inyectable

# Diferencias en procesos post-transducción



Protein macrostructures which could be adopted from the protein-synthesis to final 3D functional structure, L. King, J.; *Protein Folding*. American Association for the advancement of science. 1990. Washington pp 157-169.

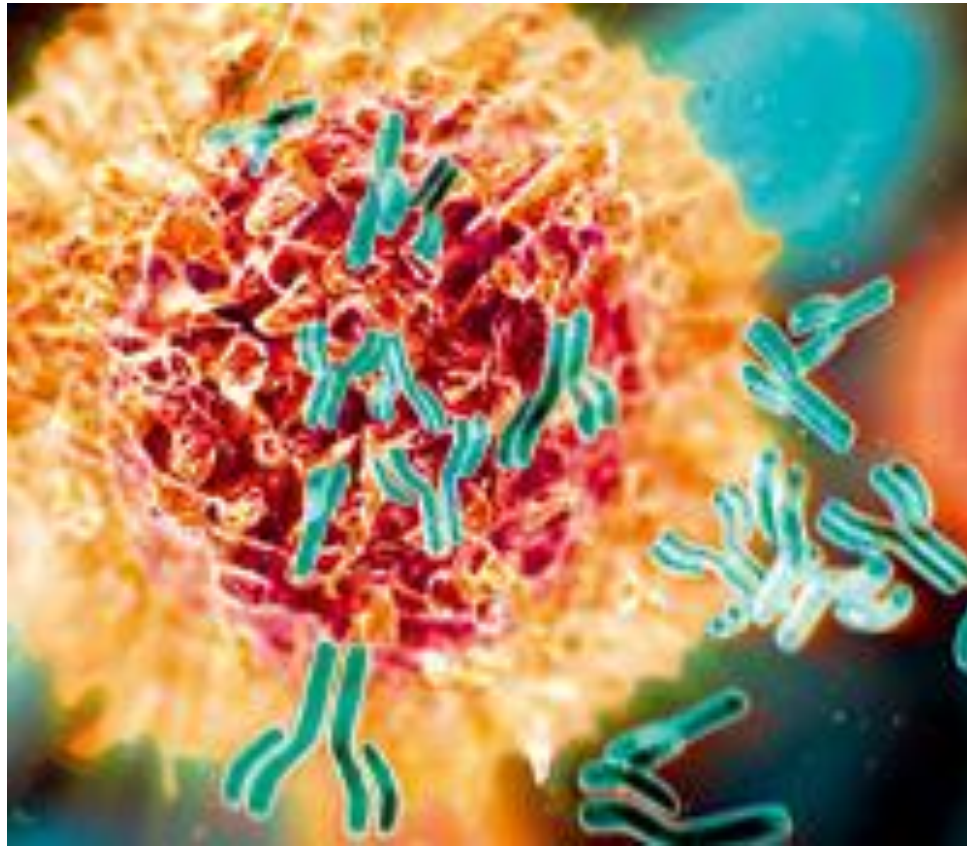
# Fuentes de variación

El producto es el proceso.

Posibilidad de diferencias

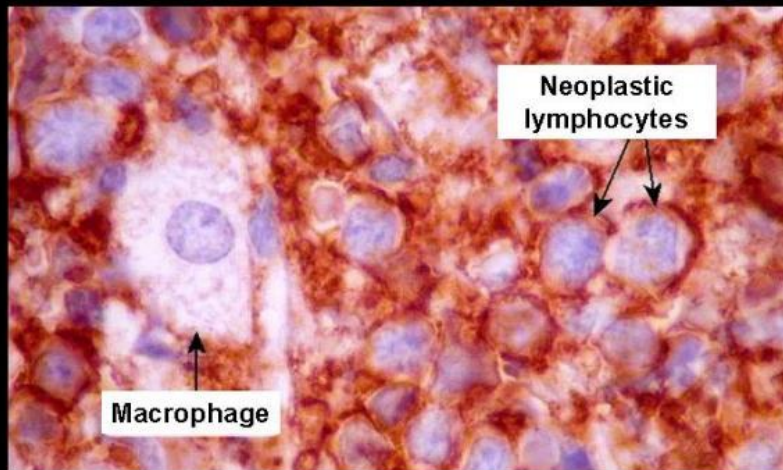
1. En el corte del gene.
2. En la preparación del fago.
3. En la introducción del gene humano a la *E. Coli*.
4. En la unión del gene humano a los de la *E. Coli*.
5. En la cepa de *E. Coli*.
6. En la purificación de la proteína.
7. En la conformación de la proteína.
8. En el vehículo de la formulación.

# Una nueva estrategia para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas: Los anticuerpos monoclonales





# Linfoma con linfocitos B con CD20 y terapia con anticuerpos antiCD20



<http://anatpat.unicamp.br/enptneominis.html>

Burkitt-type lymphoma cells are CD20 positive (reddish brown stain). Anti-CD20 antibodies (rituximab, Mabtheral<sup>®</sup>) are also used for treatment

[www.aids-images.ch](http://www.aids-images.ch)

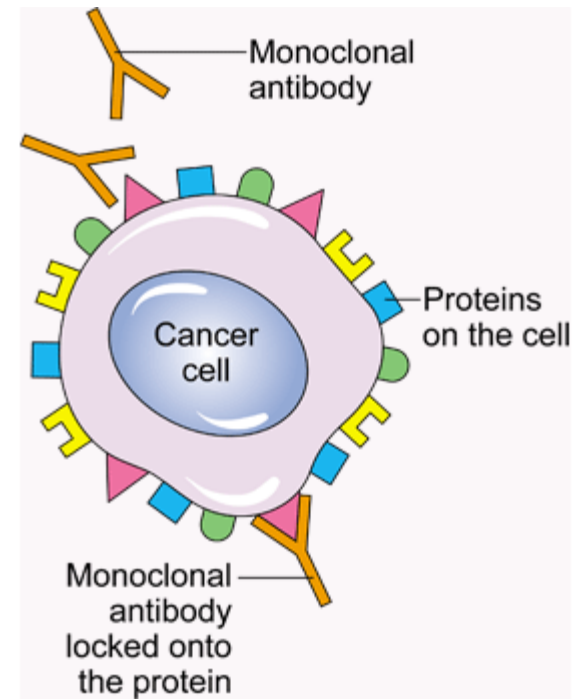


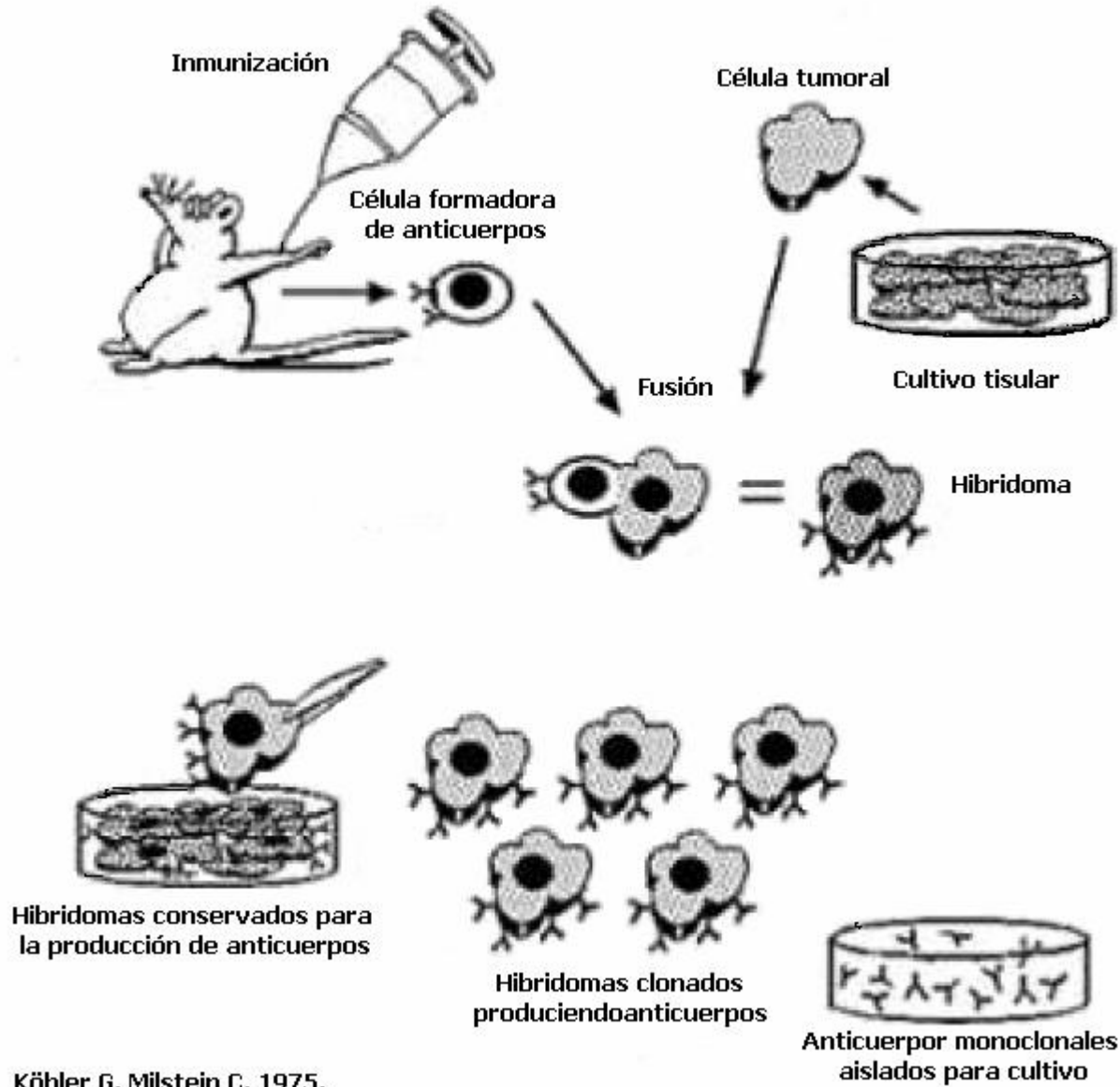
Diagram showing a monoclonal antibody attached to a cancer cell  
© CancerHelp UK

# Producción de Anticuerpos: Hibridoma

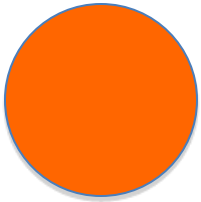
- Célula resultante de la fusión de un linfocito productor de anticuerpos, pero de vida limitada, con una célula de un tumor llamado mieloma.
- El hibridoma se caracteriza por ser un tipo de célula inmortal capaz de producir anticuerpos.

Köhler & Milstein, 1975; Basalp & Yücel, 2003.

# Producción de anticuerpos monoclonales



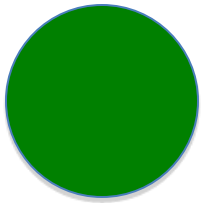
Köhler G, Milstein C, 1975.



Linfocitos Clona 1



Linfocitos Clona 2



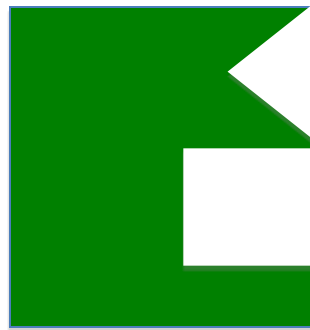
Linfocitos Clona 3



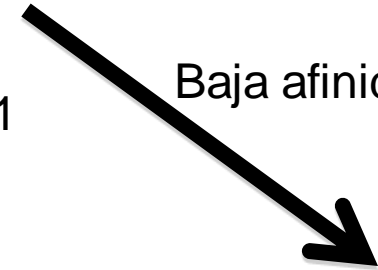
Anticuerpo 1



Anticuerpo 2



Anticuerpo 3



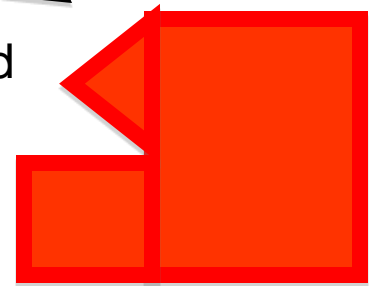
Baja afinidad



Baja afinidad

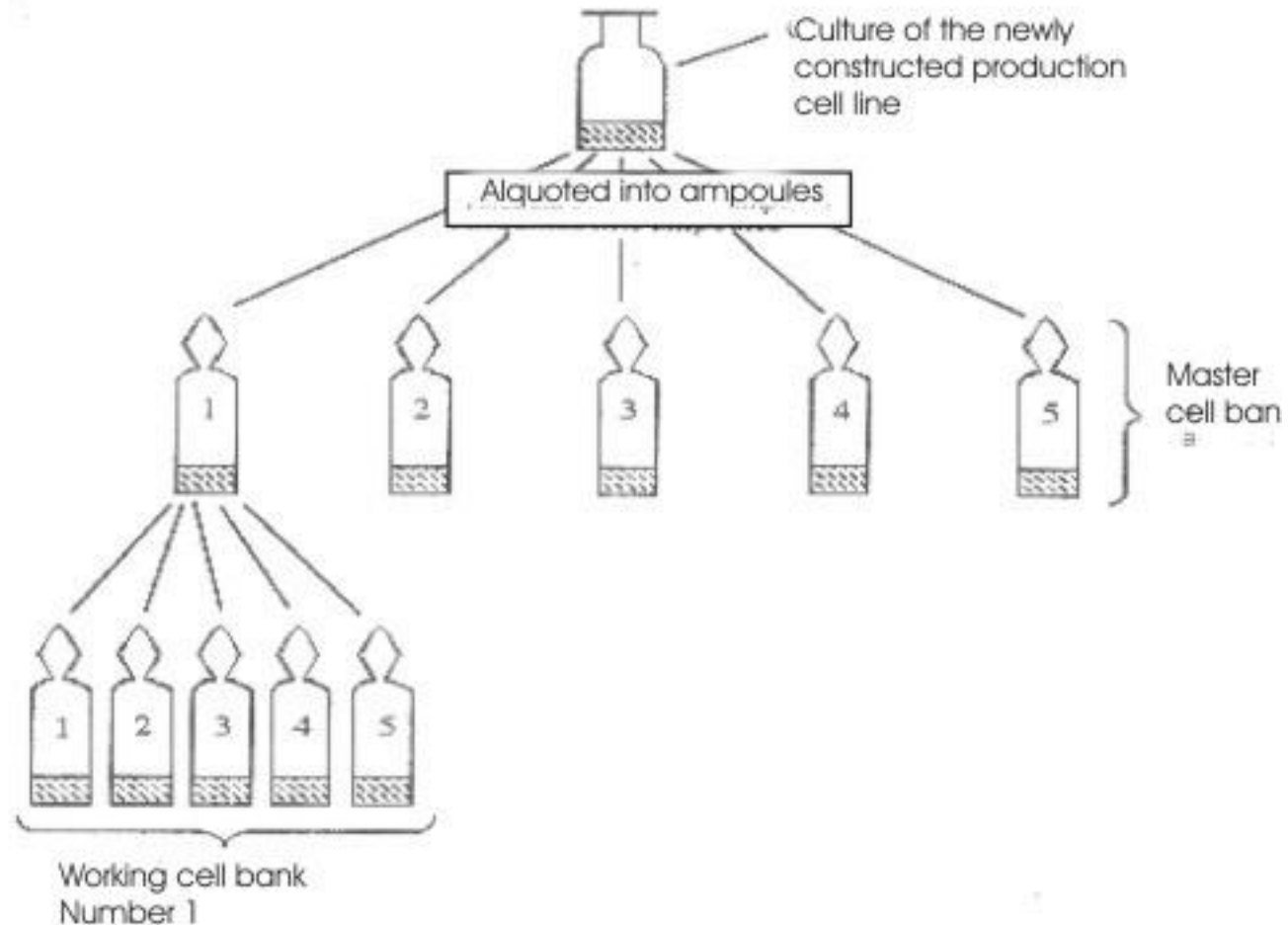


Alta afinidad



Antígeno

# Bancos de Células: Cepas únicas



# Seguridad debida al vehículo

- Dolor o irritación en el sitio de inyección.
- Degradación.
- Precipitación.
- Toxicidad inherente al vehículo.

# Importancia de la Formulación en la Biodisponibilidad

- A pesar de ser inyectables, la biodisponibilidad de biomoléculas puede ser modificada por el vehículo.
- El ejemplo clásico es la insulina: Hay formas de acción rápida, intermedia y lenta.
- Por lo tanto, es crucial tener el vehículo adecuado para lograr eficacia y evitar toxicidad.

# El caso Eprex

- En 1998, la EMEA ordena retirar componentes humanos de medicamentos inyectables.
- Propósito: evitar contaminación con VIH y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.
- Resultado, en las formulaciones de eritropoyetina se sustituye el estabilizante habitual, la albúmina humana, por un polisacárido, el polisorbato 80, y glicina (Eprex<sup>®</sup>), excipientes comunes en formulaciones de moléculas pequeñas.
- Comenzaron a aparecer casos de anemia del tipo de aplasia pura de células rojas en Europa.



# The New England Journal of Medicine

---

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

NUMBER 7

---

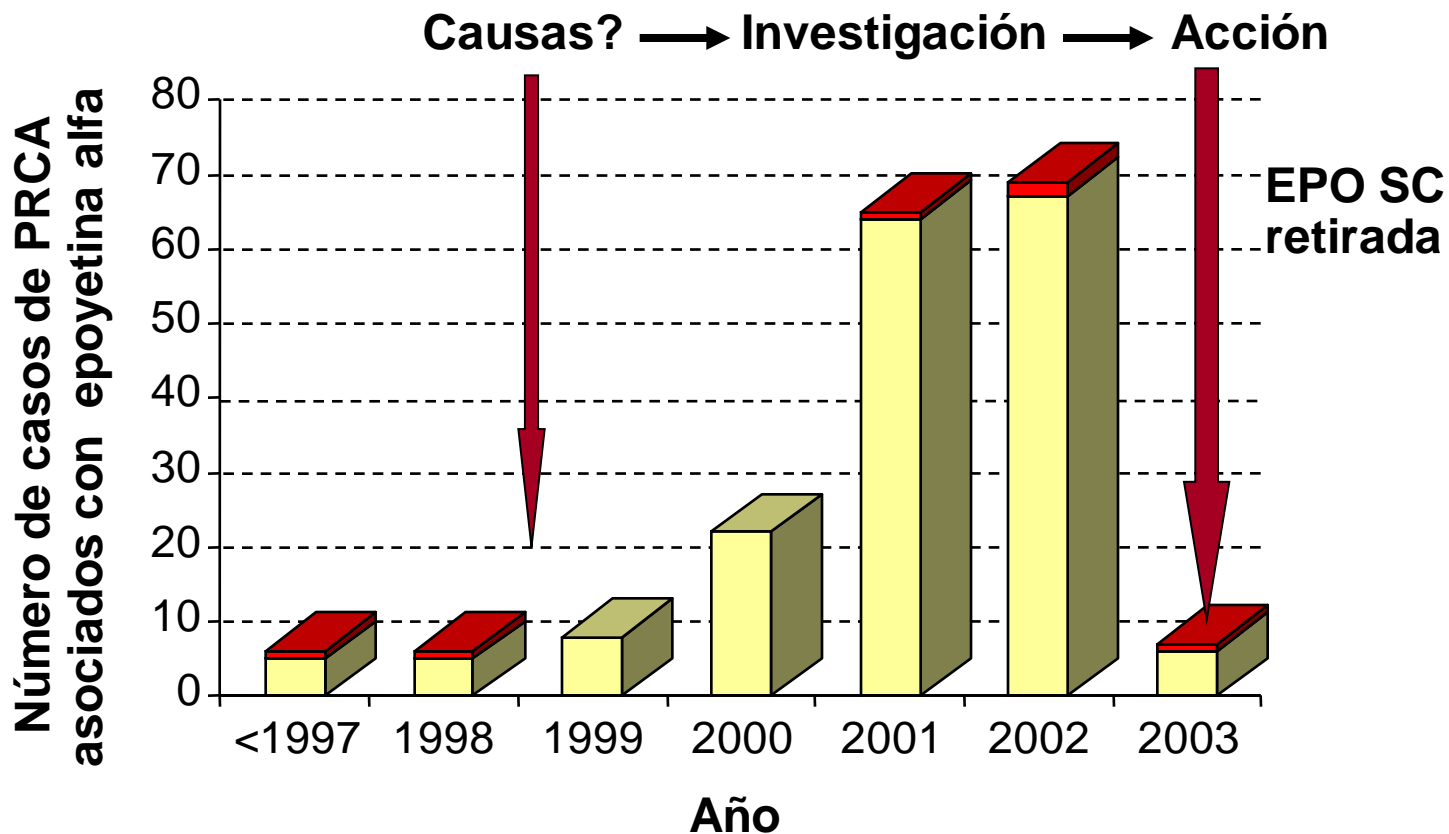


---

## PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BÉATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,  
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,  
VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, PH.D.

# Eritropoyetina y PRCA



■ EPO alfa (Eprenx®) fuera de EUA ■ EPO alfa (Epogen® /Procrit®) en EUA

# ¿Es mas barato un biosimilar?

- ¿Cuánto cuesta un medicamento?
- ¿Cuánto cuesta curarse?
- ¿Cuánto cuesta no curarse?
  
- ¿Es el medicamento mas barato el mas costo-efectivo?

# Simulación sencilla

- Medicamento A: \$1 000.00 por tratamiento.
- Medicamento B: \$500.00 por tratamiento.
- A es un medicamento biotecnológico innovador.
- B es un biosimilar no equivalente.

# Costos de éxitos y fracasos

Costo del éxito: Costo del tratamiento con A o con B, es decir \$1 000 o \$500.

Costo del fracaso: \$10 000.

- Consultas médicas adicionales.
- Días no trabajados.
- Hospitalizaciones por falta de eficacia.
- Costos de tratamiento por eventos adversos.
- Costos para paliar la falta de eficacia.
- Segundo medicamento que ahora sí funcione.

# Costos totales, considerando éxitos y fracasos

Costo Tx por 100 pac.	Éxitos	Fracasos y su costo	Total
A = \$100 000 (\$1 000 x 100)	95	5 \$50 000	\$150 000
B = \$50 000 (\$500 x 100)	80	20 \$200 000	\$250 000

# Conclusiones

- Se ha avanzado muchísimo en materia de medicamentos y, sobre todo, para el tratamiento del cáncer.
- Los medicamentos biotecnológicos representan una esperanza real.
- Exijamos medicamentos de calidad adecuada.
- El medicamento más caro es el que no cura.



**CUIDADO**  
**¡Que no te confundan con lo**  
**que te muestran!**