

ARTÍCULO ORIGINAL

Desarrollo farmacéutico de un medicamento convencional versus medicamento celular

Pharmaceutical development of a conventional medicine versus cellular medicine

Gálvez Martín P, Martín Villena MJ, Ruiz Martínez MA, Clares Naveros B

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus de la Cartuja s/n 18071, Granada, España.
beatrizclares@ugr.es

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El advenimiento de la biología molecular ha agregado una nueva dimensión al proceso de descubrimiento de nuevos fármacos dirigidos hacia el concepto de las terapias avanzadas donde medicamentos clásicos coexistirán con células madre, genes y tejidos transformados ex vivo. Existen muchos tipos de células madre y todos ellos comparten las características de ser capaces de renovarse y dar lugar a progenie diferenciada.

El presente trabajo, compara y reflexiona sobre el desarrollo farmacéutico de un medicamento convencional con un medicamento celular. Ambos presentan la misma forma de dosificación, suspensión de un principio activo: de síntesis para el medicamento convencional y células para el medicamento celular; en un medio acuoso, contenido en una jeringa como acondicionamiento primario.

METODOLOGÍA: La fabricación de inyectables requiere de más cuidados que cualquier otra forma farmacéutica clásica debido a su vía de administración. Un inyectable debe cumplir, entre otras, con las siguientes características: isotonía, ausencia de pirógenos, y de esterilidad. Sin embargo en la preparación de una suspensión celular, el producto final no puede ser esterilizado, ya que las células deben ser viables para poder mantener sus características terapéuticas. La esterilidad del medicamento celular, deberá ser aportada en el proceso de producción, clase A sobre un entorno clase B.

CONCLUSIÓN / DISCUSIÓN: Los métodos de preparación y control de inyectables convencionales son procedimientos que no pueden utilizarse en el medicamento celular ya que dichas técnicas son incompatibles con la viabilidad de células mesenquimales, por lo que el método de elaboración del activo celular para la misma forma de dosificación debe realizarse en condiciones controladas. Así pues el desarrollo galénico de ambos medicamentos difiere y deberá ser considerado en cuanto a la tecnología farmacéutica se refiere.

PALABRAS CLAVE: células, terapias avanzadas, inyectable y esterilidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The advent of molecular biology has added a new dimension to the process of discovering new drugs directed towards the concept of advanced therapies where traditional medicine co-exists with stem cells, genes and tissues processed ex vivo. There are many types of stem cells and all of them share the characteristics of being able to renew themselves as well as give rise to differentiated progeny³.

This paper discusses and compares the pharmaceutical development of a conventional medicine (injection) with a cellular medicine (suspension of mesenchymal cells). Both of them have the same dosage form, suspension of an active (synthesis / cell) in an aqueous solution (excipient) and are both contained in a syringe.

METHODOLOGY: The manufacture of an injectable medicine requires more care than any other classical pharmaceutical form due to its route of administration. An injection should meet, the

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 485-490.

following features⁴: sterility, pyrogen and isotonicity. However, in the preparation of a cell suspension, the final product can not be sterilized, since the cells must be viable to maintain their therapeutic properties. The sterility of cellular medicine must be provided in the production process, class A on class B environment.

CONCLUSION / DISCUSSION: The methods of preparation and control of conventional injections are procedures that can not be used in cellular medicine since these techniques are incompatible with the viability of mesenchymal cells. So the pharmaceutical development of the two products differs and should be considered in terms of pharmaceutical technology. .

KEYWORDS: cells, advanced therapies, personalized medicine, injection and sterility.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de un nuevo medicamento y desarrollo posterior del mismo, son dos fases, que condicionan el diseño de un nuevo producto.

En general, el desarrollo de un nuevo medicamento comprende aquellas fases que puedan asegurar que el compuesto a estudiar tiene un adecuado perfil de actividad. Engloba desde la síntesis, el aislamiento de la fuente natural, o la obtención biotecnológica y toda la fase preclínica así como la toxicológica. De manera tal que el resultado final de las investigaciones realizadas confirme que el compuesto es aceptable en cuanto a eficacia y seguridad para su uso clínico en seres humanos y/o animales.

El advenimiento de la biología molecular¹ ha agregado una nueva dimensión al proceso de descubrimiento de nuevos fármacos dirigidos hacia el concepto de las terapias avanzadas² donde medicamentos clásicos coexistirán con células madre, genes y tejidos transformados ex vivo.

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo (el donante y receptor son la misma persona), alogénico (donante sano y el receptor es la persona con la patología a tratar) o xenogénico (el donante es animal y el receptores la persona a tratar).

Estos medicamentos constituyen una nueva estrategia terapéutica y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces. Su marco legal esta regido por el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios que traspone la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Por tanto, con la emergencia de las nuevas tecnologías, el concepto de fármaco definido por la OMS “toda sustancia química que, introducida voluntariamente en el organismo de un sujeto, posee la propiedad de modificar las condiciones físicas o químicas de éste”, ha quedado obsoleta ya que en la actualidad coexisten los principios activos orgánicos e inorgánicos junto con principios activos complejos como son las células humanas aplicadas

mediante distintas vías de administración. En consecuencia, la aplicación de las nuevas tecnologías al conocimiento de la ciencia está revolucionando el sector farmacéutico y clínico.

En este contexto, el uso de células vivas como agentes terapéuticos constituye el campo de la llamada “Terapia Celular”. Este nuevo concepto es relativamente complejo en comparación con el uso de fármacos convencionales, y no sólo implica el trasplante de células a un paciente (un procedimiento simple de este tipo sería el trasplante de médula ósea), sino también toda una serie de tecnologías relativas al aislamiento, caracterización, cultivo, diferenciación y modificación genética de las células trasplantadas. Se considera que la expansión mediante cultivo celular *in vitro* constituye una manipulación que altera sustancialmente las características de las células aisladas de un tejido.

La terapia celular tiene por objeto el reparar, reemplazar o recuperar la función biológica de un tejido u órgano dañado³, utilizando para ello como estrategia terapéutica el uso de células vivas. Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes⁴:

- Contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;
- Se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

OBJETIVO

El presente trabajo, compara y reflexiona sobre el desarrollo farmacéutico de un medicamento convencional con un medicamento celular. Ambos presentan la misma forma de dosificación, suspensión de un principio activo: de síntesis para el medicamento convencional y células para el medicamento celular; en un medio acuoso, contenido en una jeringa como acondicionamiento primario.

METODOLOGÍA

A tenor del marco legal vigente, es requerido que todos los medicamentos fabricados o importados en la Comunidad Europea, incluidos los medicamentos destinados a la exportación y aquellos destinados a la realización de ensayos clínicos, deben fabricarse de conformidad con los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (NCF);

dicho principio es de aplicación a los medicamentos de Terapia Avanzada.

La fabricación de inyectables requiere de más cuidados que cualquier otra forma farmacéutica clásica debido a su vía de administración. Un inyectable debe cumplir, entre otras, con las siguientes características⁵:

- Isotonía: referida a la presión osmótica. Han de ser preparados isoosmóticos con los fluidos o tejidos donde se van a administrar.
- Ausencia de pirógenos: los pirógenos son partículas con capacidad de producir fiebre, es especialmente importante su control en preparados de gran volumen.
- Esterilidad: Normalmente el proceso de esterilización se hace cuando el preparado ya está acondicionado en su envase definitivo, es una esterilización terminal. Pero hay preparados en que no se puede hacer esterilización terminal y por tanto se ha de elaborar el preparado de forma aséptica.

Del mismo modo estas son también las especificaciones que debe presentar un medicamento celular inyectable. Sin embargo en la preparación de una suspensión celular, el producto final no puede ser esterilizado, ya que las células deben ser viables para poder mantener sus características terapéuticas. Esta característica se debe conseguir:

- Esterilizando de forma aislada cada componente del preparado y trabajando en ambiente estéril.
- Controlando las condiciones de trabajo durante todo el proceso de fabricación.
- Impidiendo el crecimiento de microorganismos.
- Disminuyendo al mínimo posible la carga microbiana inicial de todos los materiales y dispositivos.
- Validando cada proceso de producción.

Existen muchos tipos de células madre y todos ellos comparten las características de ser capaces de renovarse y dar lugar a progenie diferenciada⁶. En el presente trabajo el principio activo celular a comparar es una solución de células mesenquimales autólogas.

Las células madre mesenquimales se pueden obtener de la médula ósea, tejido adiposo y del cordón umbilical entre otros tejidos. Se caracterizan por su adhesión al plástico, su forma fusiforme y su fenotipo⁷. Se diferencian en osteoblastos, condrocitos y adipocitos⁸.

Las células mesenquimales del presente trabajo se obtienen a partir de biopsias de tejido adiposo del faldón abdominal del mismo paciente. Posteriormente esta grasa es manipulada en condiciones GMP, con ambiente controlado (clase A sobre entorno B), sometiéndola a proceso de digestión, filtración y centrifugación. Para finalmente obtener un pull celular, y sembrar en flash de 75 cm² para su cultivo. Este cultivo primario se mantendrá a 37°C, hasta obtener el número o dosis celular requerida para la patología a tratar.

La esterilidad del medicamento celular, deberá ser aportada en el proceso de producción, clase A sobre un entorno clase B, controlando la entrada y salida de materiales,

personal y residuos. Se deberá de realizar números controles de esterilidad al cultivo celular. El ensayo de esterilidad se describe en la Real Farmacopea Europea 6^o edición^{2,6,1}.

Desde el punto de vista tecnológico se ha de conseguir y mantener siempre la esterilidad. Por lo que la fabricación, envasado, conservación y distribución del producto se realiza de forma que se garantiza su calidad microbiológica.

CONCLUSIÓN /DISCUSIÓN

Los métodos de preparación y control de inyectables convencionales son procedimientos que no pueden utilizarse en el medicamento celular ya que dichas técnicas son incompatibles con la viabilidad de células mesenquimales, por lo que el método de elaboración del activo celular para la misma forma de dosificación debe realizarse en condiciones controladas. Así pues el desarrollo galénico de ambos medicamentos difiere y deberá ser considerado en cuanto a la tecnología farmacéutica se refiere.

La experiencia en este estudio aporta una idea de las actitudes, métodos y precauciones que en breve deberá adoptar el investigador en su proceso de adaptación a las nuevas terapias avanzadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Timothy M.C., Sinclair J. *Biología Molecular en Medicina*. Ed Panamericana, 1998. Capítulo 15. Descubrimiento de Fármacos, 290-303.
 2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Artículo 47, Medicamentos de terapia avanzada.
 3. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007 ; 25(11):2739-49.
 4. Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (capítulo 1, artículo 2) y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (anexo I, parte IV, según su última modificación).
 5. Guía de normas de correcta fabricación de la unión europea: medicamentos de uso humano y uso veterinario, Anexo 1.
 6. Brignier AC., Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;125(2 Suppl 2):S336-44.
 7. Alhadlaq A., Mao, JJ. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem Cells and Development* 2004, 13, 436–448.
 8. Jiang Y., Jahagirdar B. N., Reinhardt R.L., Schwartz R.E., Keene C.D., Ortiz- Gonzalez X.R., et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002; 418: 41–49.
-