Medicamentos Biológicos

Carácter del curso	Optativo para Químico Farmacéutico. Optativo para Bioquímico Clínico.
Semestre en que se dicta	Impar (comenzando en 2023)
Número de créditos	5
Carga horaria semanal (hs)	3
Previaturas	QF: Inmunología II y Farmacoterapia BC: Inmunología II
Cupo	Mínimo 10 estudiantes

Estructura Responsable:
DEPBIO - CIENFAR

Docentes Responsables:
Gualberto González-Sonia Rodríguez

Docentes Referentes:
Alvaro Díaz, Gustavo Salinas, Laura Franco Fraguas, Marta Vázquez, Ana Ochoa

Objetivos:
En las últimas décadas los medicamentos biológicos o biofármacos (proteínas, péptidos y ácidos nucleicos) han ampliado considerablemente el arsenal de opciones para la prevención y tratamiento de las enfermedades. Este curso busca proporcionar los fundamentos básicos de biotecnología farmacéutica, aplicaciones, y aspectos regulatorios, principalmente de medicamentos biológicos basados en proteínas, como anticuerpos monoclonales, citoquinas, hormonas, factores de crecimiento, etc. En una primera parte se verán los aspectos críticos que determinan la actividad, estabilidad, y homogeneidad de las proteínas como principios activos, así como los aspectos biotecnológicos que permiten su producción recombinante, purificación y análisis. En una segunda parte se analizarán las principales aplicaciones en relación a su actividad, así como aspectos farmacocinéticos/farmacodinámicos, de formulación, control de calidad y regulación.

Contenido:

1 Introducción

Concepto de Medicamento biológicos, clasificación y ejemplos, foco del curso. Perspectiva histórica. Blancos terapéuticos. Etapas en la conversión de genes y proteínas en agentes terapéuticos. Diferencia entre fármacos convencionales y Biofármacos.

2 **Tecnología de ADN recombinante: De la secuencia de ADN a la proteína terapéutica**

Ejemplos de blancos terapéuticos y consideraciones sobre el origen y secuencia de ADN, organismo para la expresión, clonado, expresión, purificación.

3 Estabilidad y caracterización de proteínas recombinantes

Métodos para la caracterización de proteínas. Microheterogeneidad por modificaciones químicas, fragmen-

tación, agregación, y métodos para la caracterización. Modificaciones estructurales y métodos para su caracterización. Caracterización de actividad biológica, de unión y bioensayo.

4 Producción y purificación de proteínas recombinantes en gran escala

Sistemas de expresión: animales plantas transgénicas y cultivo celular. Generación de líneas estables y fermentación. Bioreactores (tipos), medio de cultivo, fases de crecimiento. Procesamiento (clarificación, precipitación, cromatografía, pulido, remoción de bacterias, virus, pirógenos, ADN celular. Sistemas de producción de un único uso.

5 **Glicosilación y otras modificaciones post-traduccionales de proteínas en la producción de biofármacos recombinantes**

Principales modificaciones post-traduccionales (PTM): fosforilación (Ser/Thr/Tyr), sulfatación (Tyr), N-glicosilación y O-glicosilación mucínica. Mecanismos de N- y O-glicosilación en células eucariotas. Impacto de las PTM, con énfasis en glicosilación, sobre la actividad biológica, biodisponibilidad, antigenicidad, y control de calidad de los fármacos biológicos. Características principales de los sistemas de expresión recombinante bacterianos, de levaduras, de insectos, de plantas, y de mamíferos en relación a PTM. Estrategias de análisis de PTM, con énfasis en glicosilación.

6 Anticuerpos terapéuticos.

Estructura y funciones efectoras de los anticuerpos. Los anticuerpos como fármacos y formas de acción. Metodologías para la generación de anticuerpos terapéuticos. Mecanismo de acción. Principales formatos de anticuerpos e ingeniería de anticuerpos. Inmunoconjugados y anticuerpos biespecíficos.

7 Otras proteínas terapéuticas

Citoquinas, hormonas, enzimas. Evaluación de potencia y actividad.

8 **Vacunas convencionales y nuevas tecnologías**

Importancia de la vacunación en el control de las enfermedades infecciosas. Principio de funcionamiento de la vacunación, inmunogenicidad y adyuvantes, vías de administración. Principales tecnologías vinculadas a la generación de vacunas. Etapas clínicas, de producción y pos-comercialización de vacunas que aseguran la seguridad y eficacia/efectividad de las vacunas. Vacunas terapéuticas.

9 Farmacocinética y Farmacodinamia: Absorción y disposición. Disposición mediada por el blanco terapéutico. Optimización de aspectos farmacocinéticos. Farmacodinamia y modelos PK/PD para la evaluación del efecto a lo largo del tiempo.

10 Formulación de productos conteniendo fármacos recombinantes: perfil de calidad del producto objetivo, características de los activos a considerar en el desarrollo galénico para el diseño de fórmula y proceso de fabricación, funciones de los excipientes en las principales vías tecnológicas de procesamiento.

11 Control de calidad de productos biofarmaceúticos.

Fundamentos y técnicas aplicadas al control de la pureza, identidad, potencia y seguridad.

12 Marco regulatorio en Uruguay, y la situación de los Biosimilares

Qué es un biosimilar? ¿Criterios de comparabilidad? Legislación de Biosimilares en Uruguay, América Latina, EMA, FDA, productos registrados. Riesgo de inmunogenicidad. Extrapolación de indicaciones.

13 La experiencia de la industria farmacéutica uruguaya

Se invitarán profesionales locales vinculados a la industria para dictar este módulo.

Bibliografía:

Crommelin, Sindelar and Meibohm. Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications (5ta edición). Springer

Modalidad del Curso:

El curso consiste de un módulo de teóricos (18 x 1.5 h incluye evaluación final) y un módulo de talleres (15 h). Para cada taller, un grupo de estudiantes preparará un video de 10 min sobre un tema vinculado al curso, el resto de la clase verá el video antes del taller en que se presentará el tema y prepararán preguntas para realizar al grupo expositor.

	Teórico	Practico	Laboratorio	Talleres
Asistencia Obligatoria	No			80%
Modalidad Flexible (carga horaria mínima)				

(*) Especificar (talleres, seminarios, visitas, tareas de campo, pasantías supervisadas, etc.)

Régimen de ganancia:

Aprobación de parcial final y desempeño en talleres

Se requiere: Asistencia obligatoria al 80% de los talleres, un mínimo del 30% del puntaje correspondiente al desempeño en los talleres, y un mínimo del 30% de la nota correspondiente al parcial final. Para exonerar, en ambas instancia (talleres y parcial final) se deberá superar el 50%. La nota final se compone en un 40% de la actuación en talleres y 60% del puntaje en parcial