

¿QUÉ SABEMOS DE?

# Cómo se fabrica un medicamento

María del Carmen Fernández Alonso  
y Nuria E. Campillo Martín



# Cómo se fabrica un medicamento

Del laboratorio a la farmacia

María del Carmen Fernández Alonso  
y Nuria E. Campillo Martín



Colección ¿Qué sabemos de?

COMITÉ EDITORIAL

PILAR TIGERAS SÁNCHEZ, DIRECTORA  
CARMEN GUERRERO MARTÍNEZ, SECRETARIA  
RAMÓN RODRÍGUEZ MARTÍNEZ  
JOSE MANUEL PRIETO BERNABÉ  
ARANTZA CHIVITE VÁSQUEZ  
JANHER SENÉN GARCÍA  
CARMEN VIAMONTE TORTAJADA  
MANUEL DE LEÓN RODRÍGUEZ  
ISABEL VARELA NIETO  
ALBERTO CASAS GONZÁLEZ

CONSEJO ASESOR

JOSÉ RAMÓN URQUIJO GOITA  
ÁVELINO CORMA CANÓS  
GINÉS MORATA PÉREZ  
LUIS CALVO CALVO  
MIGUEL FERRER BAENA  
EDUARDO PIRDO DE GUEVARA Y VALDÉS  
VÍCTOR MANUEL OBERA CLEMENTE  
PILAR LÓPEZ SÁNCHEZ  
PILAR GOYA LAZA  
ELENA CASTRO MARTÍNEZ

ROSINA LÓPEZ-ALONSO FANDEÑO  
MARÍA VICTORIA MORENO ARRIBAS  
DAVID MARTÍN DE DIEGO  
SUSANA MARCOS CELESTINO  
CARLOS PEDRÓS ALÚ  
MILTIDE BARÓN AYALA  
PILAR HERRERO FERNÁNDEZ  
MIGUEL ÁNGEL PUIG-SAMPER MULERO  
JÁIME PÉREZ DEL VAL

CATÁLOGO GENERAL DE PUBLICACIONES OFICIALES

[HTTP://PUBLICACIONESOFICIALES.BOE.ES](http://publicacionesoficiales.boe.es)



Diseño gráfico de cubierta: Carlos Del Giudice

© María del Carmen Fernández Alonso

y Nuria E. Campillo Martín, 2018

© CSIC, 2018

© Los Libros de la Catarata, 2018

Fuencarral, 70

28004 Madrid

Tel. 91 532 20 77

Fax. 91 532 43 34

[www.catarata.org](http://www.catarata.org)

ISBN (CSIC): 978-84-00-10324-8

ISBN ELECTRÓNICO (CSIC): 978-84-00-10325-5

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-451-3

ISBN ELECTRÓNICO (CATARATA): 978-84-9097-461-2

NIPO: 059-18-011-9

NIPO ELECTRÓNICO: 059-18-012-4

DEPÓSITO LEGAL: M-10.661-2018

IBIC: PDZ/KNDP/TDCW

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS POR LA LEGISLACIÓN EN MATERIA DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

NI LA TOTALIDAD NI PARTE DE ESTE LIBRO, INCLUIDO EL DISEÑO DE LA CUBIERTA, PUEDE REPRODUCIRSE, ALMACENARSE O TRANSMITIRSE EN MANERA ALGUNA POR MEDIO YA SEA ELECTRÓNICO, QUÍMICO, ÓPTICO, INFORMÁTICO, DE GRABACIÓN O DE FOTOCOPIA, SIN PERMISO PREVIO POR ESCRITO DEL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y LOS LIBROS DE LA CATARATA. LAS NOTICIAS, LOS ASERTOS Y LAS OPINIONES CONTENIDOS EN ESTA OBRA SON DE LA EXCLUSIVA RESPONSABILIDAD DEL AUTOR O AUTORES. EL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y LOS LIBROS DE LA CATARATA, POR SU PARTE, SOLO SE HACEN RESPONSABLES DEL INTERÉS CIENTÍFI-

CO DE SUS PUBLICACIONES.

## Introducción

Todos nos hemos acercado en algún momento a la farmacia buscando un remedio para alguna dolencia, pero ¿somos conscientes de cómo llega uno de esos medicamentos a estar a la venta?, ¿cuántos fármacos han caído durante el largo y duro proceso desde el laboratorio hasta la farmacia?, ¿cuál es la semilla inicial a partir de la que se genera un fármaco?, ¿cómo sabemos que el medicamento cura? De hecho, ¿es lo mismo un fármaco que un medicamento?, ¿y un principio activo?

La mayoría de estas preguntas se quedan sin respuesta para un amplio porcentaje de la población. Y, sin embargo, es un tema que a todos nos afecta y preocupa. Las enfermedades, desgraciadamente, conviven con nosotros, y aunque queda un inmenso trabajo por hacer en la búsqueda de curas para muchas de ellas, afortunadamente también tenemos un gran número de herramientas terapéuticas para combatir otras.

Disponer de un medicamento en el mercado para tratar o curar una enfermedad supone un largo viaje; se puede decir que es casi una carrera de obstáculos y de fondo. El primer escollo que hay que abordar es la identificación y validación de posible dianas terapéuticas. Para ello hay que estudiar las macromoléculas biológicas (proteínas, receptores, enzimas...) involucradas en la enfermedad a tratar mediante estudios experimentales (ratones *knockout*, modificados genéticamente para que el gen o genes en estudio resulten inactivos) o empleando técnicas computacionales (bioinformática) para poder entender los mecanismos naturales bajo los que opera

esa patología.

Superado el primer salto —haber identificado a los actores involucrados en la patología—, el siguiente objetivo que vencer es la identificación, desarrollo, validación y optimización de potenciales compuestos activos. De forma paralela o iterativa se desarrolla la fase preclínica durante la que se efectuarían estudios de seguridad y se realizarían ensayos en células o tejidos (*in vitro*) y en organismos vivos (*in vivo*), que permitirían la formulación del medicamento para su uso en pruebas clínicas y la caracterización de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas.

La siguiente etapa de la carrera sería el desarrollo clínico y sus diferentes fases, mediante las cuales se evaluarían, ya en humanos, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que proporcionen información sobre el efecto y seguridad del producto tanto en sujetos sanos como en pacientes que padezcan la enfermedad, en grupos cada vez más amplios. Llegarán a la meta solo aquellos medicamentos que hayan superado positivamente cada una de las pruebas de este tortuoso camino.

Con este libro queremos contar de una manera sencilla cuáles son las diferentes etapas por las que una molécula inicial va desarrollándose y evolucionando en su recorrido hasta convertirse en un medicamento. Este es un camino largo y complejo, ya que se necesitan, de media, al menos diez años para que un nuevo medicamento complete el viaje que va desde su prometedor descubrimiento inicial hasta la ansiada meta de entrar en el mercado.

También es un proceso caro: el coste medio para investigar y desarrollar cada medicamento con éxito se estima en aproximadamente mil millones de euros (Dimasi, Grabowski y Hansen, 2016). Este número incorpora el coste de los fracasos, de esos miles y a veces millones de compuestos que se van quedando por el camino ya que muy pocas de estas moléculas iniciales recibirán finalmente la aprobación: se calcula que la probabilidad general de éxito clínico (la probabilidad de que un fármaco pase con éxito todos los ensayos) es inferior al 12%.

Tampoco podemos olvidarnos de la dimensión social de todo este proceso, de las repercusiones que el hallazgo, o no, de una cura para una enfermedad determinada tiene sobre la ciudadanía, del interés evidente que todos tenemos en recibir un tratamiento adecuado y efectivo cuando enfermamos y de la esperable preocupación (y desesperación) cuando padecemos una dolencia grave, como por ejemplo el cáncer, para el que las expectativas de vida no son halagüeñas.

Así, cualquier noticia que se entronque con la salud y la calidad de vida encuentra fácilmente su lugar en los medios de comunicación, aunque en muchas ocasiones estos pecan de sensacionalismo o falta de rigor a la hora de transmitirlos. La mayoría de las veces no sucede de manera intencionada sino que deriva de una carencia en los conocimientos científicos básicos, por una parte, y de los mecanismos subyacentes a la investigación en esta área, por otra.

Consideramos que entender este complejo proceso nos ayudará a poner en contexto y dimensionar de manera adecuada el problema de encontrar la cura a las diferentes enfermedades y nos dará argumentos sólidos para evaluar con criterio cualquier noticia en esta área que nos llegue a través de los medios de comunicación.



estos últimos, destacan el cloruro sódico (sal común) y el nitrato potásico (salitre). Del reino animal obtenían productos como la leche, la piel de serpiente o la concha de tortuga. Pero como sucede a lo largo de todo el periodo antiguo, la mayoría de sus fórmulas las obtuvieron del reino vegetal: arbustillos como la casia, el mirto, el asafétida y el tomillo, o árboles como el sauce, el peral, el abeto, la higuera y la palmera de dátiles. Las drogas se preparaban a partir del grano, del fruto, de la raíz, de la rama, de la corteza o de la goma de los vegetales en cuestión, y debían conservarse, igual que hoy en día, en forma sólida, deshidratados. Los textos cuneiformes sumerios, asirios y babilonios reflejan también el uso de la vid, el granado, el melón, el ajo, la cebolla, el comino, el lino y el eléboro blanco.

Pero este documento sumerio sería simplemente la primera evidencia escrita de algo que ya había comenzado mucho antes. Desde que los primeros homínidos empiezan a adquirir conciencia y a interactuar con su entorno han buscado tratar sus enfermedades usando diferentes plantas y minerales, conocimientos que adquiridos como resultado de la experiencia se transmitían después de generación en generación. Así, por ejemplo, parece que los neandertales de El Sidrón se medicaban: los restos de sarro en la dentadura de uno de estos ejemplares muestran la presencia del patógeno *Enterocytozoon bieneusi* que, en humanos, provoca problemas gastrointestinales, además de abscesos dentales. Y en ellos se halló ADN del hongo de la penicilina, un antibiótico natural, y restos de corteza de sauce (que contiene ácido acetilsalicílico, principio activo de la aspirina) (Weyrich, 2017).

La civilización egipcia también muestra un importante desarrollo en materia médica. Papiros como el Ebers (1500 a. C.) describen no solo la sintomatología y prescripciones para una determinada enfermedad sino también los principios activos de diferentes plantas, animales, minerales y alimentos, así como la formulación, la preparación de los medicamentos y sus pautas de administración. Además de los compuestos ya mencionados, los documentos egipcios reco-

gen los usos de otros como el trigo, el azafrán, el sicomoro, el ajeno y la mandrágora. En los papiros se describe el uso del aceite de ricino como purgante o para embellecer el cabello, de raíz de granado como remedio contra los gusanos intestinales o el hinojo utilizado como digestivo.

Los comienzos de la medicina más racional los tenemos en Grecia y Roma, desde Alcmeón de Crotona hasta Galeno, que sienta las bases técnicas para la preparación de las principales formas farmacéuticas y establece los criterios que regirán hasta bien entrada la Edad Media.

Es también en esta época cuando surgen conocidos expertos en plantas medicinales, como Dioscórides, cuyos tratados se reprodujeron a lo largo de los siglos. Sus viajes acompañando a las legiones romanas como médico militar le permitieron recopilar información sobre las propiedades curativas de millares de plantas. Discutió cuestiones sobre el valor medicinal y dietético de derivados animales como la leche y la miel, así como la preparación, las aplicaciones y la posología de productos químicos como el mercurio, el arsénico, el acetato de plomo o el óxido de cobre (aunque hoy sabemos que todos ellos son tóxicos administrados en dosis elevadas). También trató el valor anestésico de pociones elaboradas a partir de opio o mandrágora. Su obra, *De materia medica*, publicada en cinco volúmenes, fue traducida y reproducida en un gran número de ocasiones y constituyó el manual básico de farmacología hasta el siglo XV.

La primera farmacia, tal y como las conocemos hoy en día, se estableció en Bagdad, en la Casa de la Sabiduría creada en el siglo IX y asociada al hospital establecido en la misma. También es un árabe, Avicena, el que es considerado como padre de la farmacología y el que consolida la separación de la farmacia y la medicina en Oriente Medio. Aparecen en este momento pioneros listados de hierbas medicinales, se introducen los jarabes, el alcohol y muchos nuevos remedios medicinales.

La primera farmacia en Europa de la que se tiene constancia se estableció en 1221 en el convento, regido por frailes dominicos, de

Santa Maria Novella (Florencia). Allí cultivaban hierbas y plantas medicinales y elaboraban medicinas y ungüentos para uso interno en su enfermería (la venta exterior no comenzaría hasta siglos más tarde).

Llegado el Renacimiento comienza la ciencia moderna, se inventan nuevas formulaciones farmacéuticas como extractos sólidos o tinturas líquidas, evolucionan las farmacias y los boticarios y se descubren nuevos fármacos. Además, comienzan a imprimirse en este momento las primeras farmacopeas.

Hoy en día sabemos que muchas de las plantas medicinales o compuestos químicos registrados en esas farmacopeas pueden resultar fatales cuando son usados en dosis inadecuadas. El antimonio, utilizado desde la época egipcia para tratar la fiebre y enfermedades de la piel, es tan tóxico como el famoso arsénico y causa dolores de cabeza, náuseas y vómitos, pudiendo, en altas concentraciones, provocar neumoconiosis y otras enfermedades respiratorias, del tracto digestivo, sistema nervioso central o cardíacas. Por su parte, la madera, hojas, corteza y semillas del tejo, usado en la Antigüedad como antídoto para las mordeduras de las víboras, son tóxicas y su ingesta provoca la muerte por parálisis respiratoria. Aun así, de su corteza se extrae el taxol, que tiene importantes propiedades anticancerígenas. La belladona, usada tradicionalmente para tratar dolores de cabeza, síntomas menstruales, reacciones alérgicas e inflamaciones y utilizada por las matronas romanas para blanquear su cutis y dilatar sus pupilas forma parte también de la clásica "farmacopea" de las brujas y sus alcaloides pueden provocar estados de coma o muerte cuando es mal administrada.

Y no solo los productos naturales; ya en 1898 la heroína podía comprarse en farmacias en forma de jarabe para niños contra el catarro y otras enfermedades respiratorias. El opio se usaba como remedio para el asma, la tos y la neumonía, y se vendían tabletas de cocaína para calmar el dolor de garganta o de dientes. Incluso estuvo incluida en la formulación de la Coca-Cola hasta que en 1903 se sustituyó por cafeína.

Con la profesionalización de la ciencia en el siglo XIX se produce el desarrollo de la incipiente industria farmacéutica y empieza a adquirirse conciencia del valor de la investigación y de la tecnología. Los remedios secretos, creados por médicos, boticarios, religiosos o curanderos, que no revelan sus composiciones, empiezan a dar paso a la producción en la posguerra de penicilinas, aspirinas, corticoides y antiácidos para luego entrar en la sofisticación de los agonistas y antagonistas de los receptores, de los elaborados antibióticos o de los inhibidores enzimáticos. De la artesanal fabricación de las antiguas píldoras se llega a las modernas bibliotecas de moléculas almacenadas en ordenadores, a la manipulación de sus estructuras para acercarse a los medicamentos mejorados y, por último, a los estudios clínicos, a la bioética y a los organismos reguladores.

No es hasta los años sesenta que empieza a considerarse esencial antes del lanzamiento al mercado de un fármaco el estudio de su eficacia, seguridad y beneficios.

Un ejemplo que podríamos considerar clave para situar el contexto histórico de los ensayos clínicos sería el caso de la talidomida. En 1954, en el laboratorio Grünenthal (Stolberg, Alemania) se buscaba un método barato para la fabricación de antimicrobianos. Durante este proceso, se descubre la talidomida, que aunque no mostraba ningún efecto antimicrobiano, sí parecía tener potencial para el tratamiento de la epilepsia, así que, sin fundamentos científicos ni monitorización de resultados, fue calificada como “inocua” y distribuida gratuitamente por el laboratorio a médicos de Suiza y la República Federal de Alemania para su uso con este objetivo. Algunos pacientes tratados con talidomida referían, efectivamente, un sueño más profundo, y se mostraban más calmados y tranquilos, pero en 1956 nació una niña sin orejas cuyo padre era un empleado del laboratorio que había llevado a su casa muestras para su esposa embarazada. Este fue el primer caso de una larga lista de niños nacidos con malformaciones derivadas del uso de talidomida por alguno de sus padres. El medicamento se comercializó como sedante en Europa, Asia, África y América del Sur, tratándose con él las náuseas y

vómitos asociados al embarazo. Más de diez mil niños sufrieron fo-comelia (anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades). Cuando se investigó qué podía estar pasando, se descubrió que había dos talidomidias distintas, de igual forma molecular, que se diferenciaban en la disposición de los sustituyentes de un átomo de carbono. Se trataba de una molécula con dos enantiómeros, una de las formas, la denominada R, producía el efecto sedante y la forma S era la responsable de los efectos teratógenos.

Antes de la catástrofe con la talidomida no existía ninguna ley ni comisión de control de medicamentos, pero la alarma social provocada —con razón— por los severos efectos secundarios hizo que los responsables de sanidad de muchos países comenzasen a hacer controles estrictos de los medicamentos antes de su comercialización, realizándose ensayos farmacológicos y testados en animales y seres humanos.

Según el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos ([portal-farma.com](http://portal-farma.com)), en la actualidad se usan más de 15.000 entidades químico-farmacéuticas con finalidad terapéutica. Además, resulta inconcebible el registro de un medicamento nuevo sin los rigurosos y costosos estudios clínicos que valoran su eficacia y seguridad.

Más allá de la realización de ensayos clínicos que caractericen de manera general la toxicidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, en el siglo XXI nos dirigimos al desarrollo de una medicina personalizada. En un paso lógico derivado de los avances científicos y tecnológicos, se busca el apoyo de la genética para evitar las posibles reacciones adversas de los medicamentos derivadas de determinadas propensiones genéticas de los pacientes. Estas pruebas farmacogenómicas podrían evitar efectos potencialmente mortales y permitirían adaptar los tratamientos al perfil genético de cada uno (Maron, 2017). Hay variantes genéticas específicas (más allá de sexo y etnia) que ayudan a predecir quién responderá adecuadamente a un fármaco o quién sufrirá efectos secundarios por el uso del mismo.

La lectura de genomas, epigenomas y metagenomas; conocer la interacción del genoma con el ambiente y todo aquello que proporcione información molecular concreta para desarrollar métodos de diagnóstico; identificar las causas de las enfermedades minoritarias e instaurar los tratamientos más adecuados nos permitirá acercarnos al sueño del doctor Gregorio Marañón de tratar enfermos y no enfermedades.

## CAPÍTULO 2

# Búsqueda de la diana terapéutica. Identificación y validación

La vida de un medicamento comienza en el momento en que surge la necesidad de encontrar una solución terapéutica para una enfermedad determinada. Y, por tanto, empieza cuando se estudian y analizan qué factores o actores están alterados y están interfiriendo con el funcionamiento normal. Es decir, tenemos que encontrar el blanco o diana terapéutica que esté provocando o al menos esté involucrado en el proceso patológico. Este podría ser una macromolécula que se haya producido en exceso; o que, por el contrario, no se produce en cantidades normales; o que se pliega con una estructura anormal. Por ejemplo, en la diabetes, la producción de insulina es insuficiente o bien las células no responden a esta, y en el caso del cáncer, puede haber demasiada cantidad de un mensajero químico que hace que las células tengan un crecimiento anormal.

El proceso de descubrimiento del blanco terapéutico involucrado o responsable de una enfermedad es una tarea complicada y costosa tanto desde un punto de vista económico como temporal. Desgraciadamente, a veces es imposible saber en detalle qué es lo que no está funcionando y los científicos no pueden decir con exactitud quién es el responsable de la enfermedad. Las enfermedades suelen ser multifactoriales, es decir, no hay involucrada solo una diana específica, sino que hay varias rutas o vías implicadas en el proceso patológico. Un claro ejemplo es la enfermedad de Alzheimer, que es compleja y multifactorial, y hay un número importante de rutas y proteínas involucradas (Martínez, 2009).