

About Pharma Bio

Estimados lectores, en este artículo vamos a ofrecer una visión rápida de conceptos, ideas y datos sobre la biotecnología farmacéutica, que puedan servir como base y utilidad para profundizar más en el tema, si así lo desean y es el camino que quieren emprender.



EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER
PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Empezaremos por definir la Biotecnología Farmacéutica: “La aplicación de principios científicos y de ingeniería para el procesamiento de materiales a través de agentes biológicos, con el fin de obtener bienes y servicios, especialmente con las aportaciones de disciplinas como microbiología, bioquímica, genética e ingeniería genética”.

Es muy importante resaltar el concepto de “agente biológico”, que incluye agentes tales como:

- Células vivas
- Cultivo de tejidos
- Secretomas: segregados de células
- Moléculas derivadas de un organismo (proteínas, enzimas, etc.)
- Vacunas muertas o atenuadas de bacterias y virus

Si bien un medicamento obtenido por comparación con una molécula química innovadora, a través de un ensayo de bioequivalencia, se denomina medicamento genérico, los genéricos de los innovadores biológicos se denominan biosimilares (medicamentos biológicos fuera de patente). Estos generalmente no se obtienen mediante estudios de bioequivalencia convencionales, sino a través del desarrollo de ensayos clínicos de menor o mayor complejidad. Por ejemplo, el costo medio del desarrollo de un medicamento genérico es de 500.000 €, mientras que el de un biosimilar puede alcanzar fácilmente los 200 millones de euros como mínimo, lo cual, evidentemente, afecta e impacta en el precio de reembolso y de venta al paciente.

Como nota informativa, actualmente (julio de 2023) se encuentran aprobados en la Unión Europea un total de 76 biosimilares de 20 principios activos, mientras que en España están aprobados y comercializados solo 57 medicamentos biosimilares de 17 princi-

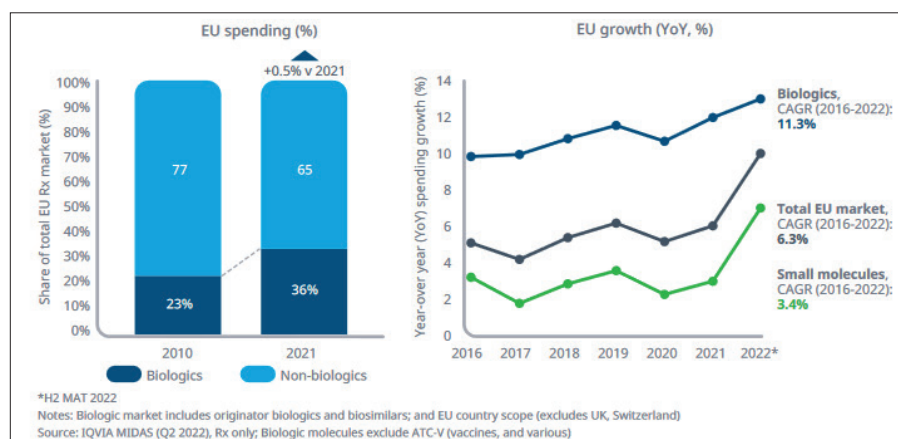


Figura 1.

Actualmente se encuentran aprobados en la Unión Europea un total de 76 biosimilares de 20 principios activos, mientras que en España están aprobados y comercializados solo 57 medicamentos biosimilares de 17 principios activos

prios activos. En la figura 1 se presenta una tabla de penetración de biosimilares, fuente IQVIA:

Entre los usos de la biotecnología en la industria farmacéutica encontramos dos muy relevantes, el uso de ADN y el uso de bacterias:

- El uso de la tecnología de ADN recombinantes para modificar la bacteria *Escherichia coli* como por ejemplo la obtención de insulina, de la hormona del crecimiento, factor de coagulación y el Filgrastim.

- La utilización de bacterias como *Penicillium raistrickii* y fermentación de células de plantas, como en la obtención de Paclitaxel.

Es importante no confundir que todos los procesos de fermentación usando determinadas cepas, producen siempre productos biológicos; ya que, por ejemplo, en la síntesis de muchos antibióticos se usa este proceso, pero se obtienen moléculas químicas, tales como la archiconocida Tetraciclina y su familia.

¿Cuáles son las moléculas biológicas comercializadas?

1. Anticuerpo Monoclonales (Acaban todos en AB): Ranizumab, Bevacizumab, Adalimumab, Trastuzumab, Rituximab, Infliximab.
2. Hormonas Naturales: Insulina, Enoxaparina, EPO, Somatotropa, Folitrofina.
3. Análogos de Hormonas Humanas: Teriparatida y Alboparatida.
4. Hormonas Artificiales: Filgrastim, Pefilgrastim.

En España los productos comercializados se resumen en las tablas 1 y 2, fuentes del Ministerio de Sanidad Español:

Remarcar que todos ellos se formulan en formas farmacéuticas inyectables, bien por la ruta subcutánea o por la ruta intravenosa, no existe ningún en formas orales; y son utilizadas como terapias para tanto para en-

Medicamentos biosimilares incluidos en los análisis de consumo durante el periodo 2016-2022

Principio activo	Biológico original	Biosimilares aprobados en España
Adalimumab	Humira®	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Vuflyma®
Bevacizumab	Avastin®	Mvasi®, Zirabev®, Aybintio®, Ojivas®, Almysys®, Vegzelma®
Enoxaparina sódica	Clexane®	Enoxaparin Rovi®, Enoxaparin Ledraxen®, Hepaxane®, Inhixa®
Eritropoyetina	Eprex®	Binocrit®, Retacrit®
Etanercept	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®
Filgrastim	Neupogen®	Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®, Accofil®
Folitropina alfa	Gonal-f®	Bemfola®, Ovaleap®
Infliximab	Remicade®	Inflectra®, Flixabi®, Remsima®, Zessly®
Insulina glargina	Lantus®	Abasaglar®, Semglee®
Pegfilgrastim	Neulasta®	Zixtenzo®, Pelmeg®, Nyvepria®, Pelgraz®
Rituximab	Mabthera®	Truxima®, Rixathon®, Ruxience®
Somatropina	Genotonorm®	Omnitrope®
Teriparatida	Forsteo®	Livogiva®, Sondelbay®, Terrosa®, Movymia®
Trastuzumab	Herceptin®	Herzuma®, Kanjinti®, Dgivri®, Ontruzant®, Trazimera®, Zercepac®

*Se excluyen Hukyndra® (adalimumab), Crusia® (enoxaparina sódica); Stimufend® (pegfilgrastim) por no estar comercializados

Tabla 1.

Tiempo (años) desde la aparición del primer biosimilar, nº de medicamentos biosimilares comercializados por principio activo y año, y porcentaje de biosimilares respecto al total del principio activo en 2022

Descripción ATCS	Años desde el 1º BS hasta 31/12/2022	Nº de biosimilares							%BS/total PA
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Bevacizumab	2,4					3	5	6	90%
Pegfilgrastim	3,8				3	3	4	4	91%
Adalimumab	4,1			3	5	5	5	6	70%
Teriparatida	4,1			1	2	2	3	4	40%
Enoxaparina sódica	4,3			2	3	3	3	4	53%
Trastuzumab	4,5			4	5	6	6	6	77%
Rituximab	5,4		1	2	2	3	3	3	84%
Etanercept	6,3	1	2	2	2	2	2	2	64%
Insulina glargina	7,2	1	1	1	1	2	2	2	18%
Infliximab	7,9	3	4	4	4	4	4	4	90%
Folitropina alfa	8,0	2	2	2	2	2	2	2	41%
Filgrastim	14,0	5	5	5	5	5	5	5	96%
Eritropoyetina	14,0	2	2	2	2	2	2	2	93%
Somatropina	15,8	1	1	1	1	1	1	1	27%

Figura 2.

fermedades agudas como crónicas; y de dispensación, casi todos de ellos, en las farmacias hospitalarias y un poco en las oficinas de farmacia.

Los anticuerpos monoclonales no existen de forma natural en el cuerpo humano, son moléculas producidas en laboratorio y diseñadas para servir como anticuerpos

sustitutos que pueden restablecer, mejorar, modificar o imitar el ataque del sistema inmunitario a las células no deseadas, como por ejemplo de las células cancerosas.

Estos anticuerpos se pueden producir mediante los siguientes procesos, que vamos a estudiar, pero si a mencionar como cultura general...

- Producción de mediante hibridoma (fig 2)
- Producción de mediante despliegue de fagos (fig 2)

Respecto a las hormonas según su estructura química pueden ser de cuatro tipos diferentes:

1. Aminas
2. Péptidos
3. proteínas
4. Esteroides

Además, según su naturaleza química, pueden ser derivadas de aminoácidos: peptídicas o lipídicas

Por su parte las hormonas pueden ser naturales o sintéticas; las naturales son segregadas por las distintas glándulas del sistema endocrino, entre las que podemos resaltar:

- Las glándulas suprarrenales
- El hipotálamo
- Los islotes de Langerhans en el páncreas
- Los ovarios
- Las glándulas paratiroides
- La glándula pineal
- La hipófisis
- Los testículos

Clasificación de las Hormonas según su estructura química

Llegado este punto refrescaremos bioquímica básica, que siempre viene bien...

Un aminoácido, como su nombre indica, es una molécula que tiene un grupo amino, con nitrógeno, y otro ácido o también llamado carboxílico (COOH), y una cadena lateral

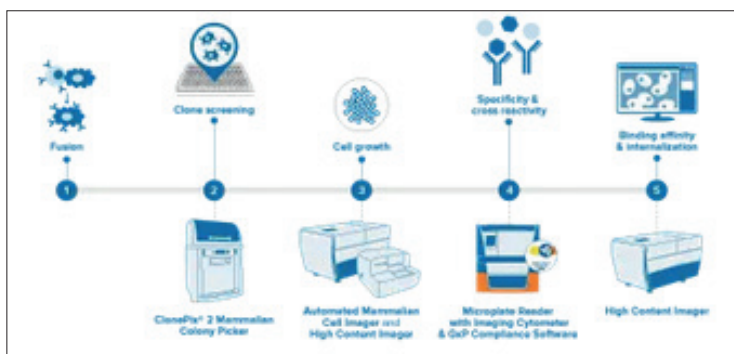


Figura 2.

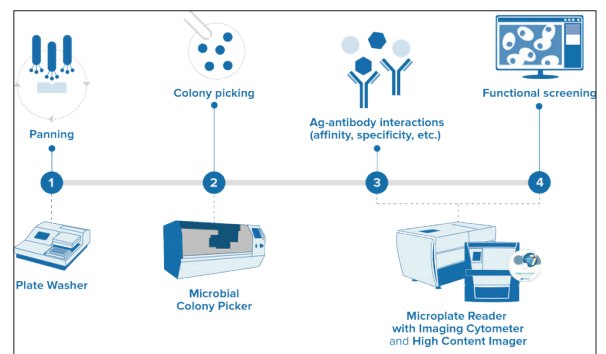


Figura 3.



variable, que es la que da la diferencia y característica a cada aminoácido.

Estos aminoácidos que están codificados en el genoma de la mayoría de los seres vivos son 20: Alanina, Arginina, Asparagina, Aspartato, Cisteína, Fenilalanina, Glicina, Glutamato, Glutamina, Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Prolina, Serina, Tirosina, Treonina, Triptófano y Valina; y se unen la parte amino de uno con la parte ácido de otro (Formando amidas) y dando lugar a:

1. Oligopéptido: de 2 a 10 aminoácidos
2. Peptido: Cadena corta de aminoácidos habitualmente de 10 a 50
3. Polipéptido: Entre 51 y 100 aminoácidos
4. Proteína: Son biomoléculas formadas básicamente por largas cadenas de aminoácidos y que pueden además contener azufre y en algunos tipos de proteínas, fósforo, hierro, magnesio y cobre entre otros elementos.

La síntesis de proteínas es un proceso muy complejo que se realiza en el hígado, y que cursa por las siguientes etapas:

- 1- Transcripción. En esta etapa, el ADN se transforma en ARN mensajero que es la cremallera para unir los aminoácidos....
- 2- Empalme de ARN.
- 3- Traducción.
- 4- Acoplamiento.
- 5- Decodificación.
- 6- Elongación.

7- Finalización.

Sin profundizar en el detalle de cada una de ellas, lo que nos llevaría unos 7 artículos, pero si su visualización nos hace entender la complicación de la síntesis in vitro, en el laboratorio, ya que el objetivo es unir los aminoácidos en la secuencia adecuada para formar la proteína deseada, cosa nada fácil.

Últimamente mediante de la nueva tecnología desarrollada de Flujo (Flow Chemistry) para la síntesis química, se ha conseguido desarrollar proteínas de más de 80 aminoácidos, como la Proinsulina con 86 o la Lisozima con 129, y consiguiendo rendimientos de hasta el 99%, rendimiento inimaginable con los procesos de síntesis convencional de lote a lote, que pueden situarse en menos del 20%...

Los grandes retos de la Biotech a la que se enfrentan las compañías farma pueden ser resumidos en los siguientes:

1. Alto costes de desarrollo.
2. Necesidad de desarrollar clínicas en el caso de los biosimilares.
3. El manejo de moléculas "vivas" que presentan mucha más variabilidad que las moléculas "químicas".
4. Necesidad de fuentes muy experimentadas de obtención del principio activo.
5. Altos costes de producción del producto terminado.
6. Necesidad de tener al tan especializa-

ción y áreas adecuadas, para la fabricación de jeringuillas precargadas.

7. Sistemas de Garantía y métodos de Control de Calidad de gran especialización.
 8. Altos costes de tratamiento del paciente, por lo que muchas veces se consideran segundas y terceras líneas de tratamiento, cuando falla la química convencional.
 9. La puesta en el mercado, venta y comercialización de estos productos, no se llevan a través de los modelos convencionales, ya que, a pesar de ser de uso hospitalario, no cursan por los procesos normales de licitación, sino a través de mecanismos complejos de grupos de expertos, lo que provoca que las compañías comercializadoras deban preparar organizaciones expertas y especializadas en las áreas determinadas donde se encuadren sus biológicos.
 10. A veces complejas cadenas de suministro; existe un fármaco que solo dura 72 horas a menos 90°C.....
 11. Muchas moléculas son caracterizadas como de alta potencia en la clasificación OEB / OEL, pudiendo llegar a clase 6, como determinadas vacunas, por lo que se debe trabajar con ellas en zonas de alta contención y protección el personal.
- Mis muy estimados lectores, espero que este artículo haya sido útil, y si tenéis alguna duda, ya sabéis donde estoy, y mucha biológica suerte ●

Redesigning the future of pharma **with engineering**

Engineering smart facility for
your products.

- **Biopharmaceutical Process**
- **Facilities**
- **Digital Transformation**
- **Sustainability**

- **Barcelona**
- **Madrid**
- **Copenhagen**





AEPIMIFA

AEPIMIFA es una asociación sin ánimo de lucro que agrupa a profesionales relacionados con la Ingeniería y el Mantenimiento de la Industria Farmacéutica, Alimentaria, Cosmética y Afines

Su misión consiste en el fomento del progreso de las ciencias y tecnologías relacionadas con el diseño, fabricación, suministro y uso de los equipos, sistemas y procedimientos relacionados con esta actividad; la difusión de su conocimiento y el intercambio de informaciones de interés para los profesionales del sector.

Más información en
T 919 992 223
aepimifa@aepimifa.org
www.aepimifa.org

Nuestros socios protectores

