

AHORA PARA LA ANEMIA RENAL

# UN MES

## DE ESTABILIDAD

CON UNA SOLA ADMINISTRACIÓN  
PARA TODOS LOS PACIENTES\*



### Para pacientes con anemia asociada a Enfermedad Renal Crónica

#### Mircera una vez al mes

- Con sólo 12 inyecciones al año y una flexibilidad de presentaciones que ayuda a una correcta selección de la dosis.
- Aumento gradual y sostenido de la Hb hasta alcanzar el nivel recomendado en el 97,5% de los pacientes tratados.
- Conversión a MIRCERA una vez al mes, independientemente de la pauta posológica establecida anteriormente para los otros AEE.\*
- Mircera puede mantenerse hasta 1 mes fuera de la heladera.

\*En mantenimiento

www.anemiaworld.com.uy  
www.mircera.com.uy

**MIRCERA**  
metoxi polietilenglicol epoetina beta

Continuous activity. Targeted stability.

# Medicamentos biotecnológicos

## Conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico



Dra. María Laura FRANCO FRAGUAS\*  
Prof. Dr. Eduardo SAVIO QUEVEDO\*\*

\*Prof. Adjunta de la Cátedra de Bioquímica Facultad de Química Montevideo, Uruguay



\*\*Director Académico del Diploma de Especialista en Farmacia Hospitalaria Facultad de Química Montevideo, Uruguay

### Resumen

- Los medicamentos biotecnológicos se han convertido, tras dos décadas de implantación, en una de las principales alternativas para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades graves y crónicas que afectan claramente la calidad de vida del paciente y en patologías de aproximación terapéutica compleja.
- Se obtienen por la inserción de material genético en organismos vivos, mediante tecnología de ADN recombinante, de forma que éstos se convierten en productores de la proteína que se necesita (proteína recombinante).
- Entre los medicamentos biotecnológicos empleados en la actualidad se encuentran: hormona del crecimiento, eritropoyetina, insulina, factor estimulador de colonias de granulocitos, interferones, anticuerpos monoclonales, etc. Dentro de las enfermedades a tratar con estos medicamentos figuran anemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, Linfoma no Hodgkin, artritis reumatoidea, hemofilia, diabetes, diversos tipos de tumores, etc.
- Estos fármacos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica, que presentan en la clínica características diferentes respecto a los fármacos clásicos obtenidos por síntesis química, en cuanto a su origen y su estructura, lo que les confiere propiedades específicas.
- Existen hoy cerca de 400 moléculas biotecnológicas en desarrollo para más de 100 enfermedades incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunes y SIDA.

### Medicamentos biológicos y biotecnológicos

No existe a nivel mundial unanimidad en la definición y clasificación de medicamentos biológicos y medicamentos biotecnológicos. La autoridad regulatoria sanitaria de los diferentes países establece en cada caso, la definición que utilizará y en base a ella realiza el tratamiento de las especialidades farmacéuticas correspondientes a productos biológicos/biotecnológicos a la hora del registro y su vigilancia en el mercado.

En este artículo optamos por definir en primer término un medicamento biológico y dentro de estos luego el medicamento biotecnológico.

### Medicamentos biológicos

“Medicamento biológico es aquél cuyo principio activo es producido por un organismo vivo u obtenido a partir de él” (EMEA/74562/2006).

Requieren condiciones especiales debido a la naturaleza biológica de los materiales de partida y/o el proceso de producción, y/o la metodología necesaria para caracterizar los lotes de producción.

Los procesos de producción de los medicamentos biológicos incluyen:

- procesos de crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas,
- procesos de extracción de las sustancias de tejidos biológicos,

- técnicas de ADN recombinante (ADNr),
- técnicas de hibridomas,
- propagación de microorganismos en embriones o animales.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de los productos biológicos, los distingue en:

- Alergenos
- Citoquinas y Factores de crecimiento
- Enzimas
- Derivados de plasma y sangre humana
- Inmunoglobulinas (incluidos anticuerpos monoclonales)
- Sueros inmunes
- Vacunas, Toxoides
- Productos de Fermentación (se incluyen aquéllos obtenidos por técnicas de ADN recombinante)
- Oligo nucleótidos anti-sentido.

Asimismo, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, Brasil) los clasifica en:

- Vacunas
- Sueros hiperinmunes
- Hemoderivados
- Biomedicamentos
  - medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos ó de tejidos de origen animal
  - medicamentos obtenidos utilizando procedimientos biotecnológicos
- Medicamentos conteniendo microorganismos vivos, atenuados o muertos
- Anticuerpos monoclonales
- Probióticos
- Alergenos

### Medicamentos biotecnológicos

“Medicamentos biotecnológicos (MB) son aquéllos medicamentos biológicos producidos por técnicas de ADN recombinante o tecnología de hibridoma (anticuerpos monoclonales)”. Esta definición ubica a los medicamentos biotecnológicos como un grupo dentro de los medicamentos biológicos. Son también denominados “biofármacos” o “productos farmacéuticos biotecnológicos”.

“Los avances de la biotecnología han sido espectaculares. En una sola generación, desde 1953 hasta finales de la década de los noventa, hemos asistido a hitos tan importantes como la definición de la estructura del ADN y el código genético, el inicio de la tecnología de ADN re-

combinante, el desarrollo de anticuerpos monoclonales, la generación de las primeras líneas de células madre embrionarias humanas, la obtención de la secuencia completa del genoma humano, la producción de insulina recombinante, las terapias recombinantes y el nacimiento de la terapia génica”. Estos conceptos corresponden a la Dra. Alicia Gil, Directora de Registro y Asuntos Corporativos de Amgen (2007) y constituyen un apretado resumen de todos los avances que han permitido el enorme desarrollo de los medicamentos biotecnológicos.

Dentro de los MB que hoy se comercializan cabe mencionar:

- Hormonas, factores de crecimiento, enzimas
  - Hormonas para fertilidad asistida
  - Insulina humana
  - Enzimas (L-asparaginasa, tripsina, quimiotripsina, etc).
  - Factores de crecimiento humano (G-CSF, factor de crecimiento hematopoyético)
- Anticuerpos monoclonales
  - Rituximab
  - Ibritumomab
- Citoquinas
  - Interleuquinas
  - Interferones
- Vacunas y antígenos
  - Vacuna del HPV
  - Antígeno de la Hepatitis B
- Oligo-nucleótidos anti-sentido
  - Fomivirsen
- Terapia celular
  - Condrocitos autólogos cultivados, EPINTSC (Epidermal Neural Crest Stem Cell)

### Diferencias entre medicamentos biotecnológicos y convencionales

Los medicamentos obtenidos a través de procesos biotecnológicos tienen características que los diferencian de aquéllos obtenidos convencionalmente por síntesis química (de aquí en adelante los llamaremos fármacos, FQ). De acuerdo a Crommelin et al. (2005) esas diferencias se dan en:

- En su *alto peso molecular*. Los MB son proteínas ó glicoproteínas de alto peso molecular. Los FQ son moléculas bastante simples de bajo peso molecular, generalmente inferior a 1000 Da (Tabla 1).
- En la *complejidad de su estructura* tridimensional y en la forma de caracterizarlos. Los FQ pueden ser caracterizados con cierta fa-

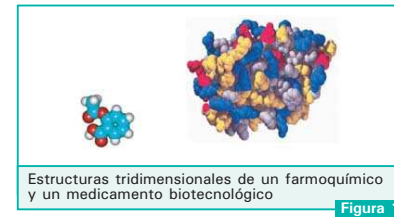


Figura 1

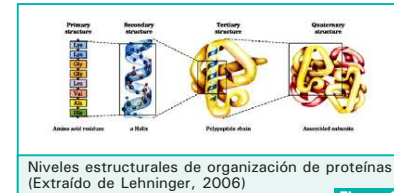


Figura 2

ilidad, mientras que en los MB la determinación de su estructura y propiedades fisicoquímicas es mucho más compleja afectando a su vez, la pureza proteica alcanzada y la actividad biológica.

- En su *estabilidad*, tanto química (los MB pueden sufrir procesos de oxidación, deaminación, ruptura de puentes disulfuro, hidrólisis, etc) como física (agregación, adsorción, precipitación). A su vez puede haber interacción de la proteína con los componentes de la formulación farmacéutica.
- En la posibilidad de que a través de esos cambios químicos en los grupos laterales de los aminoácidos, puedan inducir una *respuesta inmunogénica*. Esto no ocurre en las moléculas de los FQ, que son mucho más sencillas y carecen de inmunogenicidad.

Además de las características antes mencionadas cabe agregar que los medicamentos biotecnológicos:

- Al ser producidos por organismos vivos, muchas veces son *heterogéneos*. Existe dependencia de su actividad biológica con que el proceso biológico que lo origina sea reproducible
- En la importancia de la *cadena de frío* para el mantenimiento de su actividad.

La vía de administración también marca una diferencia entre los FQ y los MB. La vía oral por ejemplo, constituye directamente un escollo para los biotecnológicos, debido a la presencia en el tracto digestivo de las enzimas proteolíticas encargadas de la hidrólisis proteica. Estas

no discriminarían entre las proteínas de la dieta y las proteínas terapéuticas (MB) y así las degradarían. La propia barrera intestinal supone otro escollo al impedir el pasaje de proteínas durante el proceso de adsorción. Así esta vía está casi eliminada de las formas de administración de los BT, a favor de las vías de administración intravenosa (I/V), intramuscular (I/M) o subcutánea (S/C).

Al ser los medicamentos biotecnológicos de naturaleza proteica, presentan diferentes niveles de estructuración (Figura 2):

- *Estructura primaria*: está dada por el orden secuencial de sus aminoácidos. Influyen el número de aminoácidos (que pueden ir de unos pocos a miles) y la presencia (ó ausencia) de puentes disulfuro.
- *Estructura secundaria*: se refiere al plegamiento tridimensional local de la cadena polipeptídica en la proteína (es la que adoptan espacialmente, residuos cercanos).
- *Estructura terciaria*: se refiere a la estructura tridimensional del polipéptido. Incluye las relaciones conformacionales en el espacio de las cadenas laterales y las relaciones geométricas entre regiones distantes de la cadena polipeptídica. Así, la estructura terciaria de la proteína, su conformación, condiciona su actividad biológica, estabilidad, farmacocinética e inmunogenicidad.
- *Estructura cuaternaria*: cuando está presente, se refiere a la asociación no covalente de subunidades polipeptídicas discretas, en una proteína formada por múltiples subunidades.

Las proteínas pueden sufrir adicionalmente modificaciones post-traducción que incluyen la glicosilación (la más común), la acetilación de grupos amino, la fosforilación de grupos hidroxilos, la lactonización de grupos carboxilos, etc. Muchos MB, como los anticuerpos monoclonales, factor VIII y FSH son proteínas glicosiladas (glicoproteínas) que son producidas en células eucariotas. Así, el patrón de glicosila-

Pesos moleculares comparativos de un fármaco químico y medicamentos biológicos		
	Peso Molecular (kDa)	No. de aminoácidos
Paracetamol	0.151	No corresponde
Calcitonina	4.5	32
Eritropoyetina alfa	30.4	165
Factor VIII	264.0	2332

Tabla 1

ción alcanzado puede variar no sólo entre las diferentes líneas celulares usadas para la producción, sino que aún dentro de la misma línea celular, las condiciones de crecimiento pueden afectar también el proceso. Esto origina cierta microheterogeneidad que origina diversas isoformas de la misma glicoproteína. Esta es una característica clave en el comportamiento de los MB (como la eritropoyetina) y parecen estar relacionadas con muchos factores que pueden variar en el proceso de producción de estos fármacos.

Finalmente, algunas proteínas recombinantes son posteriormente modificadas químicamente, como lo es la introducción de estructuras poliméricas de polietilenglicol (PEG), proceso descrito como PEGilación. La pegilación involucra la unión covalente de polímeros metoxilados de PEG (cadenas de aproximadamente 30 kDa) y modificar el perfil farmacocinético de la molécula. Esta modificación del principio activo se está utilizando para mejorar la semivida de algunos productos recombinantes, ya sea como una vía para modificar la afinidad por el receptor, o para reducir la depuración a través de la filtración glomerular o para reducir la inmunogenicidad en algunos casos. Por ejemplo la interleukina 2 pegilada (PEG-IL2) ha mejorado su semivida (49.3 min) versus IL-2 convencional (2.8 min). El PEG-interferón-alfa y PEG-G-CSF también son ejemplos de este tipo, con la ventaja para el paciente de una administración en intervalos de tiempo más prolongados.

La primera terapia biotecnológica en ser aprobada por la FDA fue la insulina recombinante humana (Genentech & Eli Lilly) en el año 1982. Desde entonces y hasta 2006 más de 250 fármacos (incluyendo vacunas) para aproximadamente 400 indicaciones fueron desarrollados por compañías biotecnológicas y aprobados por la FDA. Actualmente más de 400 productos biotecnológicos están siendo evaluados en ensayos clínicos teniendo como objetivo más de 100 enfermedades.

### Los anticuerpos monoclonales

Muy brevemente, los anticuerpos son proteínas producidas por células B (linfocitos B) como reacción a la exposición a una sustancia extraña (antígeno), uniéndose de forma específica a una parte determinada del antígeno. No obstante, los

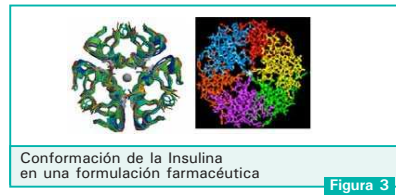


Figura 3

linfocitos B naturales no pueden producir suficientes cantidades de estos anticuerpos para que puedan ser empleados con fines terapéuticos ó de diagnóstico. En 1975 se consiguió resolver este problema fusionando linfocitos B productores de anticuerpos con células de mieloma (hibridoma). Las células resultantes constituyen una fuente de anticuerpos homogéneos (monoclonales) y desde entonces éstos se han convertido en una herramienta terapéutica para el tratamiento de muchas enfermedades severas, siendo algunos tipos de cáncer los blancos terapéuticos de estos desarrollos.

Los anticuerpos monoclonales de ratón o murinos, a pesar de ser perfectamente válidos para todos los usos terapéuticos, no son útiles para su empleo en seres humanos, especialmente en terapias que requieran tratamientos prolongados, ya que el sistema inmune los identifica como cuerpos extraños y reacciona para destruirlos, por lo que su eficacia terapéutica se ve claramente disminuida.

Se ha obtenido una segunda generación de anticuerpos monoclonales, basada en la humanización de los anticuerpos monoclonales de ratón mediante ingeniería genética, evitando así el rechazo del sistema inmune al ser introducidos en el organismo. Son los llamados **anticuerpos quiméricos**.

Un anticuerpo quimérico es creado de tal manera que incorpora parte animal y parte humana. La parte animal o hipervariable (un 30%) es indispensable para que el anticuerpo reconozca la sustancia extraña (antígeno).

La parte humana (un 70%) es responsable de que el sistema inmunológico pueda contribuir a añadir efectividad a su acción. Un anticuerpo monoclonal humanizado significa que contiene un 90% de material humano, lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el rechazo del sistema inmunológico. Actualmente un 50% de los anticuerpos monoclonales existentes en el mercado farmacéutico son humanizados.

Finalmente, los anticuerpos monoclonales humanos están constituidos en un 100% de IgG humana y se postula que serán la clase dominante de acuerdo a la cantidad de ensayos clínicos que actualmente están en curso.

Ejemplos utilizados en terapéutica son los anticuerpos monoclonales quiméricos dirigido contra la proteína CD-20 (Rituximab e Ibritumomab Tiuxetan), ambos para el tratamiento de linfoma No-Hodgkin, y el Adalimumab para el tratamiento de la artritis reumatoidea (anticuerpo humano).

### El producto es el proceso

Para los medicamentos biotecnológicos se emplea la expresión *“el producto es el proceso”*, haciendo referencia a la diversidad de factores que pueden variar durante el complejo proceso de producción de este tipo de fármacos y que pueden hacer que la actividad in vivo final pueda variar, bien experimentando reducciones del efecto o bien mediante la aparición de inmunogenicidad, aspecto clave en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos.

La producción de un medicamento biotecnológico involucra una serie de pasos para obtener un producto de elevada pureza, estable, seguro y efectivo, los cuales pueden ser resumidos en:

- **Desarrollo del MB en las células hospedero:** se secuencia el gen que se quiere replicar, se lo introduce en un vector y éste finalmente en la célula hospedero.
- **Parametrización de los bancos celulares:** se selecciona y se purifica el cultivo, el cual constituye el banco celular maestro (Master Cell Bank, MCB). Para ello es necesario establecer la línea celular a usar, la secuencia de cDNA, el tipo de plásmido/vector a usar, los elementos accesorios de DNA, el tipo de célula hospedero, las técnicas de transfección, así como la propagación de las líneas celulares hospederos.
- **Mantenimiento de la producción del cultivo:** una vez seleccionado el MCB, es necesario asegurar la composición de los medios de cultivo, los tipos de viales/botellas de cultivo, el tipo de fermentador/bio-reactor a usar.
- **Producción de las proteínas:** el cultivo produce la proteína deseada, junto con otras sustancias producidas por el organismo seleccionado. Esta producción es dependiente de

las condiciones del proceso tales como la temperatura y pH, el medio de cultivo, las características físicas del biorreactor, la edad del cultivo. El proceso que lleva a la obtención del cultivo se denomina **upstream**, y la parametrización es un factor clave para garantizar la reproducibilidad del proceso.

- **Purificación de la proteína:** se denomina **down-stream** e incluye el conjunto de etapas secuenciales necesarias para la purificación del producto. Cuando se habla de pureza a alcanzar en un medicamento en general, se trata de una pureza del orden del 99% lo que no es difícil de alcanzar en el caso de los farmacoquímicos. Pero en los MB se complica excepcionalmente y no es tan homogéneo de alcanzar. En el caso de los MB de tipo glicoproteico, aunque se considere que la glicoproteína está “pura”, se ha visto que pueden existir diferentes isoformas de una misma glicoproteína que pueden tener diversas funciones. Mientras que algunas isoformas pueden exhibir diferentes propiedades farmacocinéticas, otras pueden variar su afinidad por los receptores específicos, modulando los efectos terapéuticos distintos a los esperados originalmente. Y todas estas alteraciones pueden darse aún bajo las más estrictas condiciones de producción. El producto que se obtiene depende así, de todos los pasos del proceso antes detallado.
- **Análisis:** el control de calidad de la producción del medicamentos biotecnológicos es mucho más complejo que el de la producción de un farmacoquímico. La evaluación de la calidad pasa por una variada y amplia gama de ensayos, incluyendo verificación de la pureza alcanzada y actividad biológica de la proteína. Se puede mencionar por ejemplo, que las condiciones de crecimiento de las células utilizadas para la producción del MB (pH, temperatura, nutrientes, etc) pueden permitir simultáneamente el desarrollo de otros micro-organismos contaminantes, debiendo extremarse en este punto los controles de contaminación. Estas circunstancias no se dan en el desarrollo de un FQ, marcándose una clara diferencia entre ambos tipos de procesos en cuanto a los requerimientos tecnológicos adicionales necesarios en la producción de un MB, el cual evidentemente va a incidir en el costo final del producto.
- **Formulación farmacéutica:** los MB presentan una inestabilidad física y química su-



terior a los de un FQ. La inherente estructura de la proteína y su grado de labilidad hacen que se extremen las formas y condiciones en las que la proteína deba ser incluida en la forma farmacéutica adecuada, sin afectar sus propiedades estructurales y biológicas y permitan una liberación correcta en el paciente.

- **Almacenamiento y manipulación:** durante su vida útil, de acuerdo a las condiciones de almacenamiento ó manipulación, los MB están expuestos a muchos factores que pueden acelerar su degradación química o cambios físicos (como la agregación ó disociación) que afecten la seguridad y eficacia del producto. Tanto la etapa de formulación farmacéutica como la del almacenamiento pueden aportar factores adicionales de inducción de la respuesta inmune. La presencia de agregados proteicos ó de polisacáridos puede contribuir desfavorablemente en este aspecto, por lo que resulta crítico el mantenimiento de la estabilidad en todo momento.

### Immunogenicidad de los MB

Los medicamentos biotecnológicos son capaces de generar respuesta inmune, lo que no sucede con los farmacoquímicos. Constituye así un punto crítico, el cual no puede ser previsible en función de los análisis químicos estructurales de los medicamentos biotecnológicos. Dado que los tratamientos con MB pueden ser de meses o años, la inmunogenicidad es sin lugar a dudas de gran relevancia. Desafortunadamente su predicción no es posible efectuarla en la actualidad.

Un aspecto importante asociado a la aparición de estas reacciones de inmunogenicidad es la variación en el patrón de glicosilación que experimentan algunos MB. Pequeñas variaciones a ese nivel, que pueden producirse por multitud de factores (cambios de pH, cambios en los estabilizantes empleados, etc.), pueden derivar en consecuencias clínicas imprevisibles.

Hay factores que se relacionan con el paciente, como son sus características genéticas, la forma de administración del medicamento (la vía de administración S/C, I/M, I/V, tópica; a dosis más elevada ó mayor frecuencia, mayor el potencial inmunogénico) y la patología (anticuerpos aumentados en una infección ó disminuidos en una inmunosupresión) del paciente.

Hay factores que dependen de la proteína. Las proteínas endógenas son menos inmunogénicas que las exógenas; el grado de glicosilación interfiere en la solubilidad, como es el caso del interferón beta, o protege a los determinantes antigénicos (factores de crecimiento GM-GSF).

Hay factores que dependen del proceso: luego de la purificación de la proteína recombinante pueden permanecer impurezas proteicas ó polisacáridicas, con el consiguiente efecto inmunogénico. En la formulación farmacéutica es necesario prevenir la agregación proteica para minimizar el efecto.

Existen además, riesgos de cambios potenciales durante el almacenamiento y posterior manipulación que contribuyan a la inmunogenicidad.

Nuestro sistema inmunitario reconoce alteraciones mínimas en los productos biotecnológicos, aún cuando se tomen todas las previsiones mencionadas. Ello puede repercutir en su eficacia y seguridad comprometiendo al paciente por la pérdida ó neutralización de la actividad biológica de estos fármacos.

Es posible desarrollar una serie de estrategias que se han ensayado tendientes a reducir la inmunogenicidad, entre las que se encuentran: síntesis de anticuerpos humanizados,

- utilización de fragmentos "core" de las proteínas,
- unión de proteínas a polímeros (PEG; dextrans),
- tratamiento con inmunosupresores, inducción de tolerancia inmunológica.

Una forma de maximizar la seguridad y eficacia a largo plazo es la utilización de los ensayos clínicos. Las guías de la EMEA establecen los ensayos clínicos y de Farmacovigilancia tanto en la fase de pre-aprobación como en la fase de post-aprobación, o sea que establece un proceso de autorización tan riguroso como para la introducción de un producto original.

### Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos de los medicamentos biotecnológicos resultan más complejos de realizar que los de los farmacoquímicos. La determinación estructural del MB en fluidos biológicos se complica por la presencia de las proteínas endógenas y eventualmente, las provenientes

de partir de los nutrientes. Los avances analíticos han contribuido a disminuir estos problemas, y en general, los procesos de seguimiento del MB se apoyan en técnicas analíticas junto con inmunoensayos específicos. Una diferencia con los FQ, es que cuando se administra un FQ se sabe con cierta certeza la cantidad de sustancia que alcanza el sitio de acción y las consecuencias derivadas de ello. Esto no ocurre en forma tan directa con los MB. Honorato (2007) describe claramente esta situación ejemplificando para citoquinas: *"muchas citoquinas se secretan por una célula que tiene por objetivo actuar sobre otra célula o receptor próximo. Cuando se administra la IL-2 vía intravenosa, la introducción en el organismo ocurre lejos del sitio de acción y así se ve expuesta a sufrir transformaciones antes de alcanzar los receptores específicos. Así, muchas veces las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico deben ser elevadas y pueden verse limitadas por las reacciones adversas que puedan originar"*.

Como se mencionó previamente, una gran diferencia con los farmacoquímicos de bajo peso molecular es la biodisponibilidad de los medicamentos biotecnológicos por vía oral, en su mayoría inferior al 1%, siendo las vías de administración más habituales la I/V y la S/C. En el caso de la vía S/C, si bien la biodisponibilidad teórica es del 100% esto nunca se alcanza, ni aún para los FQ, ya que depende del peso molecular, el modelo animal en estudio, el sitio de inyección, la vascularización de la zona adyacente y posibles alteraciones patológicas en la zona de inyección, pero estos factores tienen mayor peso relativo en el caso de los MB, especialmente el peso molecular. En estos casos los MB llegan al torrente sanguíneo a través de la pared endotelial (los de menores pesos moleculares) a través del sistema linfático, vía el conducto torácico (los MB de pesos moleculares superiores a 15 kDa). Este último caso aumenta las probabilidades de que la proteína sufra degradaciones importantes, disminuyendo así su biodisponibilidad. La degradación puede comenzar ya incluso en la zona de inyección por la acción de proteasas endoteliales, dependiendo del tiempo que el fármaco permanezca en esa zona.

Otro aspecto importante relacionado a la biodisponibilidad de los MB es su rápida disposición, ya que en general son degradados por proteasas y se excretan rápidamente vía renal.

### Farmacovigilancia

La seguridad es un aspecto fundamental para cualquier fármaco y en particular la seguridad de los MB es de capital importancia para su introducción en la práctica clínica. Tradicionalmente estuvo enfocada al período post-marketing o post-autorización de venta, y centrada principalmente en los ensayos clínicos y en los efectos adversos. Recientemente se ha detectado un cambio de paradigma, buscando proactivamente la gestión de riesgos y beneficios en estadios de pre y post-aprobación, incluyéndose una fase de maduración de la gestión de riesgos, en el diseño y arquitectura de las guías de líneas del medicamento.

Según la International Conference on Harmonisation (ICH) y el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) se está frente a dos conceptos en la gestión de la farmacovigilancia:

- **Farmacovigilancia de especificidad,** que resume los conocimientos y desconocimientos sobre el fármaco identificando los riesgos en la etapa de registro: riesgos potenciales y ausencia de datos estratégicos, de suma utilidad para la construcción de los planes de Farmacovigilancia.
- **Planes de farmacovigilancia:** los cuales surgen del entendimiento entre las agencias reguladoras y la industria, durante el ciclo de vida del medicamento, involucrando a los profesionales de la salud y pacientes, confiando transparencia a una futura regulación.

Estos planes tendrán un interés muy especial y serán de suma relevancia, si tenemos en cuenta el panorama de las proteínas recombinantes que están siendo evaluadas en ensayos clínicos actualmente, en las siguientes categorías terapéuticas: anti-diabéticos, inmunostimulantes, reguladores del calcio, fibrinolíticos, citostáticos, antifibrinolíticos, hormonas de crecimiento, inmunosupresores e interferones, entre otros.

### Biosimilares

La presencia en el mercado de fármacos similares a los MB plantea una situación diferente al caso de los medicamentos "copias" de los FQ.

La European Medicines Agency (EMA) ha aprobado un mecanismo para el registro de los medicamentos biotecnológicos similares, a los

que denomina "biosimilares". La FDA en su lugar utiliza el término "Follow on Protein Products" (FOPP). Resulta bastante claro que el mayor riesgo de los mismos reside en la generación de inmunogenicidad.

Actualmente no hay forma de establecer la inmunogenicidad de un biosimilar y por lo tanto es imposible predecir las consecuencias de su aplicación a nivel clínico y así constituye un desafío la introducción de biosimilares en el uso clínico.

La EMEA ha establecido requisitos específicos para la aprobación de biosimilares, que recojen la necesidad de realizar ensayos clínicos junto a programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos. Se trata de ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y seguridad en la práctica médica que no se requieren para los genéricos (que tienen que demostrar bioequivalencia).

La OMS ha citado al Expert Committee on Biological Standardization (13-17 Octubre, 2008, Ginebra, Suiza) para definir the "WHO guideline for abbreviated licensing pathways for certain biological therapeutic products" (WHO/BS/08.2101), indicando la relevancia actual del tema.

En los países de la región latinoamericana, si bien hay varios que cuentan con algunas regulaciones de diversa naturaleza (Panamá, Venezuela, Brasil), el tema está siendo discutido.

La OPS ha convocado a representantes de todas las autoridades regulatorias de los países de la región para abordar esta problemática regional.

### Conclusiones

Los medicamentos biológicos y en particular los biotecnológicos tienen una serie de características que los diferencian claramente de los fármacos obtenidos por síntesis química, para los que no siempre se aplican las consideraciones generales de los farmacoquímicos.

Así, los medicamentos biotecnológicos demandan a toda la cadena de actores involucrados, desde la industria farmacéutica, la autoridad regulatoria, los profesionales de la salud y el sistema prestador de servicios de salud, de un complejo conjunto de medidas que permitan en todo momento el aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia para su correcto uso y garantizar el bienestar del paciente.

### Bibliografía

- World Human Organization Committee Report on Biological Standardization, Technical Report Serie 926, Edition 53, www.who.int/biologicals/en)
- World Human Organization Committee Report on Biological Standardization. Technical Report Series, No 822.
- Advances in PEGylation of important biotech molecules: delivery aspects. Ryan SM, Mantovani G, Wang X, Haddleton DM, Brayden DJ. Expert Opin Drug Deliv. 2008 5(4):371-83.
- Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions. Rahuel-Clermont S, French CA, Kaarsholm NC, Dunn MF, Chou CI. Biochemistry 1997 12; 36(32):9950
- Zinc-ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer. A review. Dunn MF. Biomaterials. 2005 18(4):295-303.
- Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition. D.L. Nelson, M. M. Cox, W.H. Freeman & Co., 2006.
- Anticuerpos monoclonales ([http://es.wikipedia.org/wiki/Anticuerpo\\_monoclonal](http://es.wikipedia.org/wiki/Anticuerpo_monoclonal))
- Biosimilars, Generic Versions of the First Generation of Therapeutic Proteins: Do They Exist?
- Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Krämer I, Rambourg P, Scroccaro G, Struikel B, Tredree R, Ronco C. En: Ronco C, Brendolan A, Levin NW (eds): Cardiovascular Disorders in Hemodialysis. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2005, 149, pp 287-294.
- J. Honorato. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico, (2007) Revista Española de Economía de la Salud, 6 (6):334.
- Guideline on similar biological medicinal products, CHMO/437/04. European Medicine Agency (EMA) (<http://www.emea.europa.eu/index/index1.htm>). EMA/590496/07.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnologically-derived proteins as active substances: non clinical and clinical issues. European Medicine Agency (EMA), London 2006b (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>).
- Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/74562/2006.
- FDA J Woodcock May 2 2007 "Assessing the Impact of a Safe and Equitable Biosimilar Policy in the United States May 2, 2007 <http://www.fda.gov/ola/2007/policy05022007.html>
- FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, including Therapeutic, Biotechnology-derived Products, 1996
- (<http://www.fda.gov/cder/guidance/compare.htm>).
- "Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados" ANVISA RDC 315, Octubre 2005: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=19411&word=>
- "Control de calidad de Productos Biotecnológicos importados. ANVISA Resolución RDC Nº 234, agosto 2005: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18370&word=>
- "Reglamento técnico para medicamentos genéricos". ANVISA, Resolución-RDC Nº 135, Mayo 2003: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm)
- Desafíos tecnológicos, regulatorios y de innovación en los medicamentos biotecnológicos. Gil A, Correo Farmacéutico, 2007, [http://www.correofarmacologico.com/edicion/correo\\_farmacologico/farmacologiaindustria/es/desarrollo/1011182.html](http://www.correofarmacologico.com/edicion/correo_farmacologico/farmacologiaindustria/es/desarrollo/1011182.html)
- Spectrum - Service of Decision Resources, Inc. Biologics Pipelines: Who has the next promising recombinant proteins? April, 2008.

# AHORA PARA LA ANEMIA RENAL

# UN MES

# DE ESTABILIDAD

## CON UNA SOLA ADMINISTRACIÓN

## PARA TODOS LOS PACIENTES\*



## Para pacientes con anemia asociada a Enfermedad Renal Crónica Mircera una vez al mes

- Con sólo 12 inyecciones al año y una flexibilidad de presentaciones que ayuda a una correcta selección de la dosis.
- Aumento gradual y sostenido de la Hb hasta alcanzar el nivel recomendado en el 97,5% de los pacientes tratados.
- Conversión a MIRCERA una vez al mes, independientemente de la pauta posológica establecida anteriormente para los otros AEE.\*
- Mircera puede mantenerse hasta 1 mes fuera de la heladera.

\*En mantenimiento

[www.anemiaworld.com.uy](http://www.anemiaworld.com.uy)  
[www.mircera.com.uy](http://www.mircera.com.uy)

**MIRCERA**  
metoxi polietilenglicol epoetina beta

Continuous activity. Targeted stability.