

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

Generalidades de los Medicamentos Biológicos

Dra. Leticia Cuñetti.

Prof. Adj. Departamento Farmacología y Terapéutica. F. de Medicina, UdelaR.

Nos referiremos brevemente a la historia y a algunas generalidades que consideramos importantes de los medicamentos biológicos.

Dividiremos este análisis en 4 aspectos fundamentales; la definición de Medicamento Biológico, una breve reseña histórica, las características generales más relevantes y algunas reflexiones acerca de su monitorización.

Definición de Medicamento Biológico

Los productos biológicos están definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir:

- Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos
- Empleo de células eucariotas
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales
- Productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

La Agencia Europea de regulación de los Medicamentos EMEA definió como medicamento biológico aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él.

Si bien esta definición es muy general y poco concisa, ésta permite a los organismos reguladores y gobiernos de cada país a especificar y regular más consisamente. Es así que por ejemplo en España el medicamento biológico se define en el Real Decreto 1345 del año 2007 en el que se explicita:

Biofármaco: “Medicamento elaborado con materiales de origen biológico tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias)”

Real Decreto 1345/2007 Jefatura de Estado BOE nº 275 de 7/11/2007

Según la OMS, los medicamentos listados a continuación son considerados productos biológicos:

- Vacunas
- Alergenos
- Antígenos
- Hormonas
- Citocinas
- Enzimas
- Derivados de sangre y plasma humano
- Sueros inmunes
- Inmunoglobulinas
- Anticuerpos
- Productos de fermentación (incluyendo los elaborados mediante tecnología recombinante)
- Reactivos empleados para diagnóstico in vitro

De este listado se desprende claramente la necesidad de realizar una clasificación que nos facilite el estudio de los Medicamentos Biológicos.

Es así que surge una primera **Clasificación de los Medicamentos Biológicos** que los divide según su uso en:

1. Productos para inmunización activa

- Vacunas bacterianas
- Vacunas elaboradas a partir de Rickettsias
- Vacunas virales
- Toxoides

2. Productos para inmunización pasiva

- Anticuerpos monoclonales y policlonales
- Antivenenos / Antitoxinas
- Globulinas inmunes

3. Agentes utilizados con fines diagnósticos

- Toxinas
- Tuberculina

4. **Sangre humana y derivados sanguíneos**
5. **Alergenos**

Existe otra clasificación más simple que es la que está siendo ampliamente utilizada actualmente y los clasifica según su estructura química en:

Proteínas o citoquinas recombinantes
Anticuerpos Policlonales o monoclonales
Proteínas de fusión

Las proteínas o citoquinas recombinantes son copias obtenidas por técnicas de ADN recombinante de proteínas humanas. Las proteínas recombinantes son aquellas que se producen mediante la técnica del ADN recombinante, es decir, expresando un gen de un organismo en otro organismo distinto. Para que estas proteínas sean útiles desde el punto de vista terapéutico tienen que conservar su actividad. Además, se debe disminuir su inmunogenicidad para el ser humano.

Los anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales según la cantidad de determinantes antigénicos o epitopos del antígeno a los que tengan afinidad (uno o varios respectivamente). Estos pueden ser a su vez quiméricos cuando el anticuerpo es creado de tal manera que incorpora parte animal y parte humana. La parte animal o hipervariable (30%) es indispensable para que el anticuerpo tenga afinidad por el antígeno y la parte humana (70%) hace que el [sistema inmune](#) del receptor lo pueda tolerar más fácilmente. Un anticuerpo monoclonal humanizado significa que contiene un 90% de material humano, lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el reconocimiento como extraño y posterior rechazo por el sistema inmune del receptor. La humanización es una técnica que se basa en la estructura terciaria del sitio de combinación con el antígeno, el [paratopo](#), donde existen unas regiones responsables de la unión al antígeno mientras que otras zonas sólo sirven de soporte estructural al paratopo. Por lo tanto las regiones estructurales se obtienen de un anticuerpo humano mientras que las regiones responsables de la unión al antígeno proceden del anticuerpo del ratón. Los anticuerpos humanos son aquellos que se obtienen a partir de cultivos de linfocitos humanos. Los anticuerpos que se obtienen de animales inmunizados son policlonales ya que reaccionan contra varios epitopes del antígeno. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos ya que reaccionan contra un único epitope del antígeno. Es así que los anticuerpos monoclonales y los policlonales se diferencian fundamentalmente por su especificidad.

Las proteínas de fusión combinan 2 proteínas, la porción fija de una inmunoglobulina y un receptor celular. Es una proteína elaborada con un gen de fusión, que se crea al unir partes de dos genes diferentes. Los genes de fusión se pueden presentar de forma natural en el cuerpo mediante la transferencia de ADN entre los cromosomas. Por

ejemplo, el gen BCR-ABL que se encuentra en algunos tipos de leucemia es un gen de fusión que elabora la proteína de fusión BCR-ABL. Los genes de fusión y las proteínas también se pueden producir en el laboratorio al combinar genes o partes de los genes de un mismo organismo o de organismos diferentes.

Breve reseña histórica

- 1771 Descubrimiento de la vacuna por el Dr. Edward Jenner
- 1776 Primera administración de vacuna contra la viruela en humanos
- 1906 Se descubre la eritropoyetina Hematopoyetina por el Dr. Paul Carnot
- 1920 Primera administración de extracto pancreático a joven diabético
- 1928 Descubrimiento de la penicilina
- 1942 La penicilina empieza a ser producida como fármaco y utilizada en seres humanos como un antibiótico
- 1950 Reissman aísla eritropoyetina
- 1975 Se producen los primeros anticuerpos monoclonales
- 1982 La FDA aprueba la primera insulina humana producida por bacterias genéticamente modificadas
- 1984 Factor estimulador de colonias macrofágicas
- 1986 Se produce la primera vacuna recombinante para seres humanos contra la hepatitis B
- 1987 Factor estimulador de colonias granulocíticas
- 1997 Primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA RITUXIMAB
- 2007 Reunión sobre desafíos en la regulación de productos biológicos biotecnológicos. Montevideo, Uruguay
- 2008 Revisión de la regulación actual de productos biológicos biotecnológicos en Latino América y el Caribe Washington DC, Estados Unidos

Al analizar las características de los medicamentos biológicos sabemos que:

- Son sintetizados por organismos vivos
- Son moléculas muy grandes y complejas
- Son compuestos de estructura muy lábil
- Presentan complejos procesos de manufacturación
- Existe dificultad en lograr la estabilización del preparado
- Están dirigidos a sitios cada vez más específicos del proceso que se intenta modular

Por definición son medicamentos sintetizados por organismos vivos que tienen como característica que presentan estructuras químicas muy complejas y lábiles lo que determina que sea muy difícil su estabilización para almacenarlo y posteriormente utilizarlo de forma que se mantenga intacta su estructura cuaternaria y de ese modo su eficacia biológica. En la figura mostramos la estructura química de la tetraciclina, para compararla con la del interferón alfa y de un anticuerpo monoclonal IgG. Queda en evidencia el tamaño y la complejidad de su estructura lo que explica que estas sustancias no se puedan administrar por otra vía que la parenteral, que no puedan atravesar membranas fácilmente y que no se eliminen por los mecanismos clásicos de metabolización y eliminación.

A continuación esquematizaremos las principales características diferenciales de los medicamentos tradicionales y de los biológicos:

Medicamentos tradicionales	Medicamentos biológicos
Estructura no muy compleja	Estructura MUY COMPLEJA
Bajo peso molecular < 1 kD	Alto peso molecular > 50 kD
Síntesis orgánica (semisintéticos)	Síntesis a partir de células/organismos vivos
Estructura bien caracterizada	No bien caracterizados
Pocos pasos críticos en su síntesis	Muchos pasos críticos en su síntesis
Homogeneidad en los principios activos	Complejas mezclas heterogéneas
Dosis máxima tolerada	Dosis biológica óptima
Curva dosis respuesta lineal	Curva dosis respuesta no lineal
Mecanismos de acción conocidos	Mecanismos de acción no conocidos
Eliminación por metabolización	Eliminación por degradación

Teniendo en cuenta estas características, qué es lo que sabemos acerca de su inter cambiabilidad?

Existe una definición de Medicamento BIOSIMILAR que fue el resultado de una reunión de trabajo sobre desafíos en la regulación de productos biológicos biotecnológicos de la entonces EMEA en el 2006 y que lo define como: Medicamento similar a otro medicamento biológico autorizado y que ha vencido su patente.

El biosimilar se utiliza para las mismas indicaciones aprobadas para el medicamento biológico original, a las mismas dosis y por la misma vía

Hasta ahora hay consenso entre todos los organismos reguladores internacionales de solicitar estudios de Comparabilidad para considerar a un producto como biosimilar.

Los requisitos solicitados para demostrar que 2 productos biológicos tienen el mismo perfil de calidad, seguridad y eficacia son:

Estudios de Caracterización

- Composición dependiente de procesos
- Validación del proceso de fabricación
- Datos de liberación
- Datos de estabilidad
- Estudios preclínicos y clínicos

Todos estos requisitos son muy exigentes en comparación con el estudio de Bioequivalencia que se solicita para determinar que un preparado farmacológico de un medicamento tradicional es intercambiable con el original.

Estos requisitos son tan exigentes que recientemente en febrero de 2012 la FDA, el Departamento de Salud y Servicios Humanos, el Centro para Evaluación de Fármacos e Investigación y el Centro para Evaluación de Biológicos e Investigación de EEUU publicaron unas Guías para la Industria con consideraciones científicas en la demostración de la biosimilaridad de un producto referenciado.

Para demostrar la Biosimilaridad se deben realizar:

- A.** Análisis estructurales
- B.** Análisis funcionales
- C.** Información animal Estudios de toxicidad animal
Estudios que determinen variables FC y FD en animales
Estudios de inmunogenicidad en animales
- D.** Estudios Clínicos Información de parámetros FD y FC en humanos
Seguimiento clínico de Inmunogenicidad
Información de Eficacia y seguridad clínica
Consideraciones especiales del diseño de los estudios clínicos
Extrapolación de la evidencia clínica entre distintas indicaciones

Por último nos referiremos a la Monitorización terapéutica de los MB

La monitorización terapéutica de los MB tiene los mismos objetivos que en la terapéutica tradicional. Es decir debemos monitorizar el efecto buscado para ver si se logró modificar efectivamente esa función que modulamos. Por otro lado debemos monitorizar que el logro del efecto buscado se logre con el mínimo de efectos adversos y en caso de presentar un efecto adverso moderado o grave se debe actuar rápidamente para disminuir su impacto.

Con la monitorización terapéutica de los MB también dependerá de varias variables y al igual que pasa con los medicamentos tradicionales utilizaremos parámetros

clínicos y paraclínicos. Dependerá del sitio de acción, no es lo mismo monitorizar el efecto de la insulina que el efecto de un anticuerpo que tiene su acción en un tumor dentro de un órgano determinado o de anticuerpos que tengan su efecto en los linfocitos circulantes. Dependerá además de variables tales como absorción distribución eliminación y aún conociéndolas no monitorizaremos la concentración plasmática del medicamento en sangre por que ésta en la mayoría de los casos no nos traduce una buena correlación con el efecto en el sitio de acción ni con la posibilidad de toxicidad. La monitorización dependerá de cada medicamento en particular.

Por ejemplo si queremos monitorizar el efecto de la insulina es muy fácil y accesible ya que el efector directo es la glicemia. Es así que la monitorización de la eficacia de la insulina es uno de los ejemplos más fáciles y ampliamente utilizados en la clínica a diario. Pero la glicemia también la utilizamos para monitorizar su seguridad ya que el evento adverso más frecuente y grave es la hipoglicemia. Otros aspectos de su seguridad están vinculados a su composición, la insulina que administramos actualmente es humana y se obtiene por técnicas de ADN recombinante. Esto ha determinado que la incidencia de eventos adversos vinculados a su inmunogenicidad ha disminuido notablemente, aunque no ha desaparecido completamente.

Otro ejemplo es la utilización de un anticuerpo para inducir inmunosupresión para el trasplante de órganos sólidos. El objetivo de la inmunosupresión en trasplante de órganos sólidos es lograr la tolerancia del injerto; es decir lograr que el organismo no rechaze al injerto con la mínima incidencia de infecciones, cáncer y eventos cardiovasculares. Todos los fármacos biológicos y tradicionales están dirigidos a inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T.

Al utilizar como ejemplo de inducción inmunosupresora un anticuerpo monoclonal anti receptor de la interleuquina 2 o anti CD25, este anticuerpo se une a su único epitope que es el receptor CD25 linfocitario impidiendo que la IL-2 lo active. Para monitorizar su efecto sólo podemos utilizar parámetros tardíos de rechazo como ser parámetros funcionales o morfológicos (biopsia). Hasta hoy no tenemos disponibles en la práctica clínica diaria técnicas que valoren la alorespuesta celular en forma dinámica.

En otro ejemplo cuando utilizamos con el mismo fin un anticuerpo policlonal anti linfocitario, se genera una depleción muy importante de los linfocitos circulantes; esto lo podemos medir y utilizar como monitorización del efecto. Pero en realidad esta depleción se mantiene a lo largo de días y semanas y con las dosis acumuladas, de meses. Si nosotros queremos valorar cómo esta depleción linfocitaria se traduce en menor activación y proliferación linfocitaria y queremos valorar en forma dinámica el estado de la alorespuesta en el injerto debemos utilizar técnicas que actualmente por su costo están disponibles sólo para investigación. Estas técnicas son el Elispot que determina los linfocitos activados; la citometría de flujo intra y extracelular, los ARN m microarrays PCR y la medición de citoquinas y factores activadores. Hay actualmente proyectos en nuestro medio que intentan valorar en forma conjunta la alorespuesta celular y humoral para así poder individualizar la

inmunosupresión según los requerimientos de cada persona.

Como surge de todos los ejemplos mencionados la monitorización de los medicamentos biológicos mantiene las mismas premisas de la monitorización de los medicamentos tradicionales con la gran diferencia que por su mayor especificidad y según su sitio de acción; la monitorización de su efecto puede complejizarse.

A modo de resumen final podemos concluir entonces que las principales características y problemas actuales del uso de los medicamentos biológicos son:

- Origen biológico
- Estructura compleja
- Dificultad en protocolizar control de calidad
- Dificultad en determinar biosimilaridad
- Aún no hay criterios consensuados para su intercambiabilidad
- Variabilidad de criterios de aprobación de MB por organismos reguladores