

# Medicamentos biotecnológicos: esperanza para enfermedades no tratadas

Miguel Rojas Chaves (\*)  
mirojas@itcr.ac.cr

Medicamentos biotecnológicos son aquellos producidos a partir de microorganismos vivos, órganos, tejidos y células de origen animal o vegetal, así como los elaborados por la tecnología de ADN recombinante (WHO, 2001), que consiste en insertar información genética de un organismo en otro diferente y obtener una nueva proteína. Son disímiles a los medicamentos convencionales, basados en compuestos químicos de bajo peso molecular y fabricados mediante procesos sintéticos. Esto marca una diferencia sustancial en la investigación, el desarrollo, la producción, la regulación y la comercialización entre ambos tipos de fármacos (Blaich et al, 2007). La descripción de estas macromoléculas se presenta de manera resumida en el presente artículo.

Las características de ambos tipos de medicinas varían sustancialmente, algunas están señaladas en el cuadro N°1. Así, los nuevos terapéuticos, llamados igualmente biofármacos, son usualmente moléculas proteicas de gran peso molecular y compleja estructura química, que tiene hasta cuatro niveles, con un plegamiento espacial determinado por enlaces covalentes y no covalentes, para que sea funcional. Esto implica que el medicamento debe mantener su disposición estructural, por lo que se utilizan diversos compuestos, tales como amortiguadores, antioxidantes, azúcares y polisacáridos como estabilizadores. Por el contrario, en los medicamentos tradicionales únicamente la estructura primaria molecular define su función.

Las compañías biotecnológicas dedicadas a la generación de estos novedosos productos, deben primeramente determinar la causa de una enfermedad, así como cuáles tipos de células están afectadas; también, si esta pato-

Cuadro N° 1. Algunas características de los fármacos convencionales y biotecnológicos

Tipo de fármacos	Convencionales	Biotecnológicos
Estructura química	Simple	Compleja
Estructura química que determina la función	Primaria	Desde la primaria hasta la cuaternaria
Peso máximo aproximado en Daltons*	600	200.000
Producción	Síntesis química	Mediante microorganismos y células vegetales, animales y humanas
Proceso de síntesis	6 a 10 pasos separados	Hasta 20 pasos conectados
Vía de administración	Usualmente oral	Parenteral
Vida media	Corta (menos de 24 horas)	Larga (de una a tres semanas)
Relevancia de la inmunogenicidad**	Ninguna	Muy importante

Fuente: E. Zika et.al, 2007, Materi W., 2007, M.L. Pombo et al, 2009.

\* Unidad de masa atómica.

\*\* Capacidad de producir respuesta inmune

Cuadro N°2. Algunos requisitos solicitados para inscribir medicamentos convencionales.

Medicamentos convencionales	
Estudios fase II para demostrar eficacia terapéutica	Metabolismo y posible actividad farmacológica de los metabolitos formados
Estudios de toxicidad	Absorción y efectos sobre los diferentes órganos y sistemas
Estudios de seguridad terapéutica	Acción endocrina
Dosis recomendadas en el ser humano	Paso a través de la placenta
Estudios microbiológicos y biológicos	Efectos sobre la fertilidad, teratogénicos*, en el lactante y la secreción láctea
Estudios de biodisponibilidad	Vías de excreción o eliminación
Distribución de la droga en el organismo	Estudios pediátricos, si corresponde
Estudios farmacocinéticos en caso de productos de acción prolongada	

Fuente: Decreto N° 28466-S.

\*sustancia que durante la gestación puede producir una alteración morfológica o funcional del feto.

Cuadro N° 3. Algunos requerimientos del principio activo solicitados para la inscripción de los medicamentos biotecnológicos.

Información de calidad relacionada con las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del principio activo; se solicita descripción de:
La estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas
El proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos
La metodología para la caracterización, incluyendo la descripción de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes
Los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos y validación de los métodos analíticos
Los patrones o materiales de referencia
El sistema cierre-envase
Resultados del estudio de estabilidad

Fuente: Decreto N° 37006-S.

**Cuadro N° 4. Algunos requerimientos del producto terminado solicitados para la inscripción de los medicamentos biotecnológicos.**

**Información de calidad relacionada con las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del producto terminado; se solicita descripción de:**

El producto y de su composición

El proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos

El control de calidad, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones que garanticen la uniformidad lote a lote

Fuente: Decreto N° 37006-S.

logía está causada o influenciada por factores genéticos, entre otros. Por estas razones, el proceso de investigación y desarrollo se torna, en el caso de las biocompañías, más caro, lento y difícil, comparado con las farmacéuticas convencionales. Para su elaboración es necesario contar con modelos biológicos que ayudan a esclarecer —entre otros— las diferencias en procesos celulares y en expresión proteica. Asimismo se comparan estas moléculas y los genes en diferentes especies, incluyendo los humanos, dado que pueden ser comunes en diferentes organismos.

Estos estudios generan enormes volúmenes de información biológica cada día. Por ello, la bioinformática ayuda a organizar esos datos y así formar una imagen más clara de la actividad de las células normales y afectadas. Se emplean también sustancias denominadas marcadores biológicos para estimar una función biológica, identificar un proceso patológico o evaluar el desarrollo de un tratamiento. Adicionalmente, se utiliza la proteómica, que estudia la actividad de las proteínas en células, tejidos u organismos. De esta manera, se logra conformar el panorama global del proceso patológico.

Una vez producidos, la comercialización de estos medicamentos entraña considerables desafíos, como se diferencia en algunos de los requerimientos de información científica necesarios para su inscripción (por ejemplo en Costa Rica), según se puede ver en los cuadros 2, 3 y 4.

Se entiende por principio activo, la “sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico” (Decreto N° 37006-S). En los medicamentos convencionales “una entidad química” es responsable del principio activo. Como se observa, ambos tipos de sustancias son muy desiguales dado que, los biotecnológicos

son elaborados en sistemas celulares, los cuales aunque del mismo tipo, pueden ser no exactamente iguales en sus características bioquímicas y fisiológicas. Esto representa un gran reto científico, tecnológico y logístico.

Además, las proteínas producidas son deshidratadas por un proceso denominado liofilizado y posteriormente reconstituidas antes de su uso, pero manteniendo su integridad estructural, actividad biológica y, desde luego, su actividad farmacológica. Lo anterior es mucho más complejo que la síntesis química de los medicamentos convencionales, en la cual es factible mantener una homogeneidad prácticamente constante en su fabricación (Blaich et al, 2007).

**Los medicamentos**

Ahora, ¿cuáles son estos medicamentos tan

singulares? El primero de ellos fue la insulina lanzada al mercado en 1982 (Materi W. et al, 2007). Esta hormona tradicionalmente se extrae de páncreas de cerdos, mientras que la nueva es producida en bacterias, gracias a la ingeniería genética, y es una proteína transgénica muy similar a la humana.

En poco más de 20 años de comercialización, estos novedosos productos han llegado a alcanzar el 20% del mercado farmacéutico (Pombo et al, 2009). En el 2007 ya existían 46 de estos medicamentos, entre hormonas, factores de crecimiento y de la coagulación, vacunas y anticuerpos monoclonales y demás aprobados por la FDA (Materi W. et al., 2007).

Estos fármacos distintos constituyen una opción terapéutica para muchos padecimientos que antes no podían ser tratados y por ello los pacientes logran una mejor calidad de vida. Por ejemplo se emplean en: cáncer, diabetes, artritis reumatoide, hemofilia, hepatitis, artritis, insuficiencia renal crónica, esclerosis múltiple, entre otros

**Experiencia de biofármacos en Costa Rica**

Todavía en Costa Rica no es factible la producción a escala comercial de estos medicamentos, pero se importan de manera creciente. Por ello, para efectos de regulación en noviembre del 2011 se promulgó el *Reglamento técnico: RTCR 440: 2010. Regla-*



mento de inscripción y control de medicamentos biológicos, N° 37006-S.

Este reglamento tiene el objetivo de que el Ministerio de Salud pueda “establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados”. Este es un esfuerzo importante del país para mantener vigente la reglamentación farmacéutica. El control de estos medicamentos estará a cargo de la Dirección de Regulación de la Salud.

### En el laboratorio

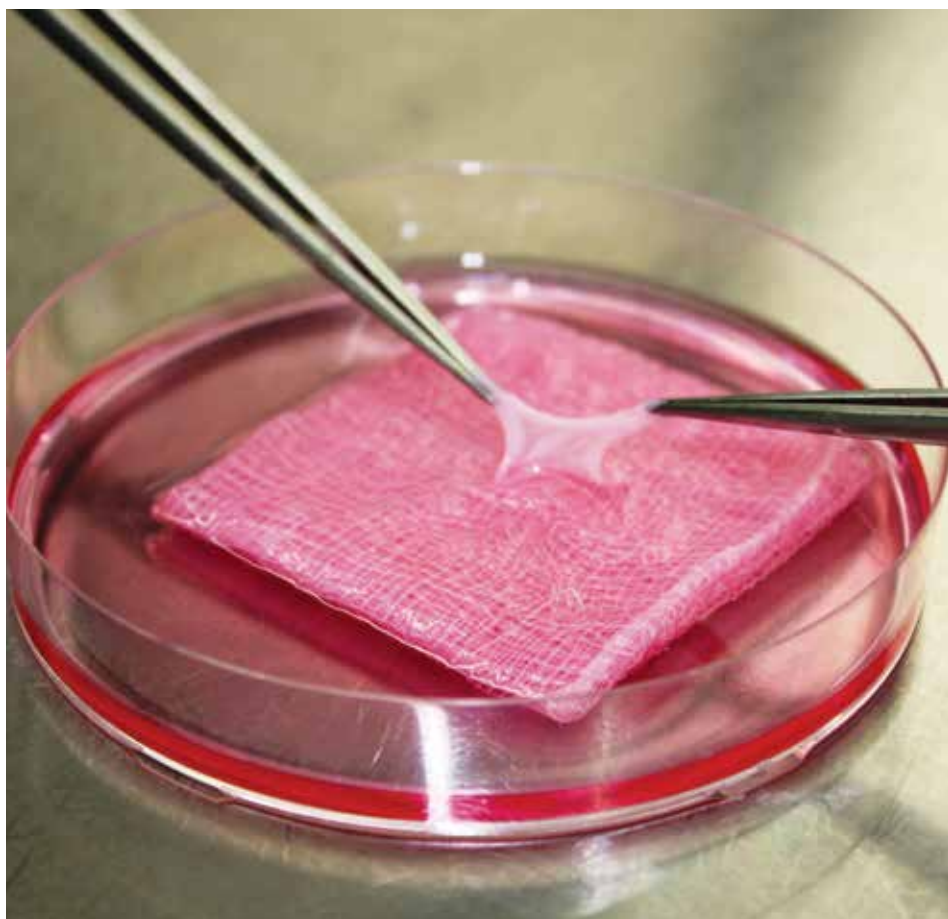
Para probar estos medicamentos se necesitan modelos *in vitro* adecuados que, entre otras cosas, reducen el uso de animales en las primeras etapas de investigación. Uno de estos ha sido elaborado en el Laboratorio de Ingeniería de Tejidos del Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) del Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC).

Este modelo es un equivalente de piel tridimensional basado en un sistema de diferentes capas que contienen fibrina, colágeno, células de la dermis denominadas fibroblastos y finalmente los elementos celulares de la epidermis, que son queratinocitos, colocados en una interface aire líquido, que permite que las diferentes capas se amolden de manera tridimensional en un recipiente donde pueden expresar sus características propias celulares. Luego se incuban a 37°C y con atmósfera de CO<sub>2</sub> y nutrientes necesarios para el crecimiento celular (ver fotografía adjunta).

Gracias a este modelo ha sido factible recrear el proceso de fotocarcinogénesis, que es cáncer inducido por las radiaciones electromagnéticas de la energía solar. A su vez, se puede estimar la capacidad de quimiopreención, que es el uso de sustancias (entre ellos biofármacos) que pueden prevenir, inhibir, revertir o retardar el proceso de carcinogénesis. Asimismo determinar la capacidad biológica de diversas sustancias como posibles nuevos medicamentos (Calvo L. et al, 2013).

### Bibliografía:

Blaich, G., Bernd, J., Roth G., Salfeld, J. (2007). Overview: Differentiating Issues in the Development of Macromolecules Compared with Small Molecules. Cox, S. (Ed). Handbook of Pharmaceu-



tical Biotechnology (pp. 89-123). New Jersey: John Wiley & Sons.

Calvo, L., Syed, D., Chamcheu, J.C., Vilela, F., Perez, A.M., Vaillant, F., Rojas, M., Mukhtar, H. (setiembre, 2013). Protective Effect of Tropical Highland Blackberry Juice (*Rubus adenotrichos* Schaldtl.) against UVB-mediated Damage in Human Epidermal Keratinocytes and in a Reconstituted Skin Equivalent Model. *Photochemistry and Photobiology*, 89(5), 1199-1207. Obtenido desde Wiley Online Library.

Ferrara, S. (2011, febrero 4). Biotechs vs. Pharmaceutical Companies: What's the Difference? [Registro Web]. Obtenido desde [http://www.valueline.com/Tools/Educational\\_Articles/Stocks\\_Detail.aspx?id=10278](http://www.valueline.com/Tools/Educational_Articles/Stocks_Detail.aspx?id=10278).

Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de inscripción y control de medicamentos biológicos (Decreto Ejecutivo N° 37006-S). (2011, 15 de noviembre). *La Gaceta*, 59, Marzo 22, 2012.

Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos. (Decreto Ejecutivo N° 28466-S). *La Gaceta*, 42, Febrero 29, 2000.

Materi, W., Gombos, Wishart, D.S. (2007). Proteins: Hormones, Enzymes, and Monoclonal Antibodies—Background. Cox, S. (Ed). Handbook of Pharmaceutical Biotechnology (pp. 691-736). New Jersey: John Wiley & Sons.

Pombo, M.L., Di Fabio, J. L., Cortes, M.A. (octubre, 2009). Review of Regulation of Biological and Biotechnological Products in Latin American and

Caribbean Countries. *Science direct Biologicals*, 37, 271-276. Obtenido desde ScienceDirect.

Sambamurthy, K. & Kar, A. (2006). Immunology and immunological preparations. *Pharmaceutical Biotechnology*. (pp. 1-118). New Delhi: New Age International.

Schmidt, F.R. (2007). From Gene to Product: The Advantage of Integrative Biotechnology. Cox, S. (Ed). Handbook of Pharmaceutical Biotechnology (pp. 1-52). New Jersey: John Wiley & Sons.

World Health Organization. (2013). Biologicals: Areas of work. [Registro Web]. Obtenido desde <http://who.int/biologicals/areas/en>.

Zika, E., Papatyryon, I., Wolf, O., Gómez-Barbero, M., Stein, A.J., Bock, A.K. (2007).

Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe. Joint Research Center Report. (pp. 22- 48). España: European Communities. ■

(\*) Miguel Rojas Chaves es profesor e investigador de la Escuela de Biología del Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC). Actualmente es el coordinador del Centro de Investigación en Biotecnología (CIB). Es Licenciado en microbiología y química clínica (Universidad de Costa Rica) y doctor en ciencias naturales con énfasis en bioquímica de la Universidad de Hamburgo e Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical, Hamburgo, Alemania.