

DISCURSO DE INGRESO  
DEL ACADÉMICO NUMERARIO  
EXCMO. PROF. DR.  
D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ



## ÍNDICE

	Página
Introducción.....	9
Características farmacocinéticas.....	14
Medicamentos biosimilares.....	34
Bibliografía.....	41
Contestación al Discurso de ingreso a cargo del Excmo. Prof. Dr. D. Julio Rodríguez Villanueva.....	47

Depósito Legal: S. 333-2007  
Imprime: Europa Artes Gráficas

Excmo. Sr. Presidente  
Excmas. Sras. y Sres. Académicos  
Señoras y Señores

Encontrarme hoy aquí, en este emblemático recinto de nuestra Academia Nacional de Farmacia, para dar lectura al discurso de ingreso como Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España es, para mi, motivo de un legítimo orgullo y también una satisfacción. Sin embargo, soy también consciente de que adquiero un importante compromiso con esta corporación a la que ofrezco mi experiencia, preparación e independencia de criterio. No es esta una declaración de conveniencia, ni tampoco un fácil recurso de cortesía académica, sino la expresión sincera de mis sentimientos después de una larga trayectoria profesional dedicada a la Universidad y volcada en la asistencia sanitaria, la docencia y la investigación científica. Desde hace casi cuarenta años mi principal objetivo ha sido progresar en el conocimiento de las ciencias farmacéuticas para poder aplicarlas a mejorar la efectividad clínica y la seguridad de uso de los medicamentos. Mi incorporación en 1975 al Hospital Universitario de Salamanca me permitió ocupar una posición de privilegio para conocer la práctica de la terapéutica farmacológica en la asistencia especializada. Ello fue esencial para desarrollar diferentes actividades orientadas a mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica.

Gracias a los Académicos de Número de esta Real Academia de Doctores de España que con su voto apoyaron, en su día, mi candidatura. He tenido el privilegio de ser estudiante en Compostela y profesor en Salamanca, gracias ahora por este honor y por vuestra calurosa acogida.

La alegría que para mí, para mi familia y para mis amigos representa esta distinción no nubla mi criterio para valorar mis méritos profesionales de limitados, para ser miembro de esta Corporación, aunque como escribió Tagore *“el bosque estaría triste si solo cantasen los pájaros que mejor lo hacen”*.

Los Excmos. Sres. Julio Rodríguez Villanueva, José M<sup>a</sup> Medina Jiménez y Rosa Basante Pol destacados miembros de esta Academia, profesores universitarios e investigadores de reconocido prestigio, avalaron con su firma mi candidatura. Mi reconocimiento por esta prueba de confianza y por distinguirme con su amistad. Asimismo, quiero agradecer al Prof. Julio Rodríguez Villanueva su disponibilidad para dar contestación a mi discurso por encargo de esta Real Academia de Doctores. Conocí al Prof. Rodríguez Villanueva hace ahora treinta y cinco años cuando yo era un joven e inexperto decano, desde entonces ha sido para mí un referente como científico, como maestro y como gestor universitario.

Entre estos agradecimientos quiero recordar la figura de mi maestro, el Prof. Rafael Cadórniga Carro, gran innovador en la formación de los farmacéuticos españoles. Hace ya muchos años no comprendí el significado de una frase suya en contestación a un comentario halagador sobre su prestigio académico: *“Mi prestigio, dijo, es el de mis discípulos”*. No podía entonces pensar que ahora soy yo quien me apoyo en la preparación y entusiasmo de los que fueron en su día mis discípulos y ahora son destacados profesionales, compañeros y amigos entrañables. Mi agradecimiento por compartir un proyecto común que permitió sobre todo transmitir mi entusiasmo por las ciencias del medicamento. Sin embargo, a los profesores universitarios se nos pide ahora, además de ser buenos docentes, hacer investigación de alto nivel, publicar en revistas de alto índice de impacto, acercarnos al área de las humanidades, tener capacidad de gestores y en los últimos años hasta ¡ser buenos políticos! Parfraseando al conocido psiquiatra Luis Rojas Marcos, podemos decir que *“casi todos hemos padecido o sido testigos del sentimiento de decepción y de fracaso que produce la persecución obsesiva e inútil de ideales inaccesibles”*.

Finalmente gracias a mi familia, y especialmente a mi esposa Mari Carmen, por su apoyo incondicional desde que la conocí hace ahora 45 años. Sus opiniones, siempre muy razonadas, han sido para mí muy valiosas, especialmente en momentos claves de mi trayectoria académica.

Antes de iniciar mi discurso es de tradición y también de justicia hacer una breve referencia al ilustre farmacéutico que me precedió en la posesión de la medalla número 46. Tengo el honor de ocupar la vacante

dejada por el profesor D. Miguel Deán Guelbenzu, actualmente en situación de supernumerario de esta Real Academia de Doctores. No he tenido la oportunidad de tratar personalmente al Dr. Deán pero he recogido algunos testimonios de sus compañeros y he tenido la suerte de hablar con él hace pocos días a través del teléfono. Aunque ya ha cumplido 94 años me sorprendió la energía de su voz, la claridad de sus ideas y la solidez de su memoria.

El Dr. Deán Guelbenzu nació en Casacante (Navarra) en 1913 y se licenció en Farmacia en 1936 en la Facultad de Farmacia de Madrid donde coincidiría con el que sería su gran amigo y guía en su trayectoria científica, el profesor Ángel Santos Ruiz, que fue Presidente de Honor de la Real Academia Nacional de Farmacia y referencia obligada en la Historia de la Bioquímica en España.

El Dr. Deán pertenece a una nutrida relación de destacados farmacéuticos que destacaron en la triple faceta de la investigación científica, la docencia universitaria y el ejercicio profesional.

En 1945 obtiene el grado de Doctor en Farmacia en la Universidad Complutense e ingresa en el Cuerpo de Farmacia Militar del Ejército del Aire, en el que alcanzó el grado de Teniente Coronel. Miguel Deán, dirigido por el joven catedrático de Bioquímica Ángel Santos Ruiz dedicó su atención al entonces incipiente y siempre difícil campo de la investigación bioquímica relacionado con los oligoelementos. Superando las dificultades derivadas de la escasez de recursos para la investigación en los años 40, el Dr. Deán consiguió el reconocimiento internacional participando en congresos y a través de la publicación de sus resultados. Precisamente él fue uno de los primeros y quizá más asiduo miembro del grupo que prestigiaron a la Escuela del profesor Santos Ruiz como pionera en oligoelementos. La interpretación de la función de estos "elementos traza" se ha visto facilitada a medida que se ha avanzado en el conocimiento sobre las enzimas, al confirmarse que numerosos oligoelementos son parte de la composición de algunas enzimas o participan en el sistema enzimático. Estos trabajos los realiza el Dr. Deán desde su puesto como investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas completando su labor docente como profesor titular de Bioquímica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense hasta su jubilación en 1983.

Desde 1951 es Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y desde 1970 Académico de Número de esta Real Academia de Doctores. Durante los últimos años el Dr. Deán ha recibido diversos premios y distinciones en reconocimiento tanto de su prestigio profesional como de su calidad humana. El pasado 8 de diciembre la Facultad de Farmacia de Madrid le concedió, a sus 93 años, el Diploma de Excedencia y la Medalla de Honor.

Llenar el vacío que ha dejado el Dr. Deán Guelbenzu posiblemente no está a mi alcance aunque aspiro, al menos, a ser digno sucesor de esta medalla.



## INTRODUCCIÓN

Aunque la biotecnología moderna nace en 1953 al conocerse la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), su incorporación a la terapéutica humana no se produce hasta comienzos de los años 80 con la utilización de la insulina y de la hormona de crecimiento recombinantes en terapia hormonal sustitutiva. Para ello fueron necesarios algunos avances tecnológicos como la introducción de los enzimas de restricción por Paul Bergen, en 1973, y la clonación de genes, desarrollada para la insulina humana por Herber Boyer, en 1978 (1).

Hasta 1996 la incorporación de fármacos recombinantes es poco significativa, situación que cambia radicalmente en esta última década hasta alcanzar un desarrollo espectacular. Actualmente se han incorporado al arsenal terapéutico unos 200 medicamentos, aunque cerca de 800 moléculas, para el diagnóstico y tratamiento de unas 250 enfermedades, se encontraba, en 2005, en diferentes fases de investigación clínica (2). Desde el año 2002 el porcentaje de nuevas moléculas biotecnológicas autorizadas en EE.UU. supera al correspondiente de moléculas obtenidas de otras fuentes, principalmente la síntesis química, tal como señala un reciente informe de Merrill Lynch (3).

La biotecnología farmacéutica ocupa un lugar destacado en el tratamiento de las patologías graves (cáncer, hepatitis C, artritis reumatoide, infarto de miocardio, etc.) para las que, con frecuencia, no hay disponibles tratamientos alternativos. Los medicamentos biotecnológicos reducen la mortalidad prematura, disminuyen la morbilidad y, en patologías crónicas, mejoran la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, han contribuido al progreso de las técnicas diagnósticas lo que ha facilitado el abordaje terapéutico de numerosas enfermedades (4).

Los fármacos biotecnológicos incluyen proteínas obtenidas por técnicas recombinantes, anticuerpos monoclonales producidos primero por la tecnología de los hibridomas y actualmente a partir de animales transgénicos, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpos, ácidos nucleicos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, etc. (5).

Los fármacos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica emergente en la clínica que presenta unas características diferenciales no solo por su origen, sino también por su estructura química y por algunas propiedades farmacéuticas y farmacológicas (6-14). La tabla 1 incluye las características diferenciales de los medicamentos biotecnológicos en relación con los obtenidos por síntesis química.

- Generalmente son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular.
- Su estructura es tridimensional, compleja y, con frecuencia inestable (estructura terciaria).
- Los costes de producción son más elevado (20-100 veces mayores).
- Los fracasos en el desarrollo clínico (Fases I-III) son menores (75% vs 94%).
- Son producidos por organismos vivos y, por tanto, con posible microheterogeneidad (ej. cambios en la glicosilación).
- Son frecuentes los procesos de inestabilidad física (desnaturalización, agregación, precipitación) y química (oxidación, desaminación...).
- Perfil de impurezas característico (restos proteicos, ADN, proteasas víricas, etc.).
- Algunos excipientes tienen objetivos diferenciados (crioestabilizantes).
- Es difícil su caracterización completa por métodos físico-químicos o bioensayos.
- La actividad biológica puede estar condicionada por el proceso de producción.
- Características farmacocinéticas específicas y claramente diferenciadas.
- Uso frecuente de la vía subcutánea.
- Complejas relaciones pK-pD en ocasiones de difícil caracterización.
- Aplicación de la genómica en la selección de pacientes.
- Con frecuencia las formulaciones son liofilizadas.
- Biosimilares vs genéricos una vez expiradas las patentes.
- Riesgo de inmunogenicidad.
- Facilidades para evergreening y prolongar, por tanto, el ciclo de vida de los medicamentos biotecnológicos.

Tabla 1.- Diferencias entre los medicamentos biotecnológicos y los obtenidos por síntesis química.

Las proteínas recombinantes son moléculas voluminosas de alto peso molecular (filgrastim 18,8 kDa, eritropoyetina 30,4 kDa, interferón beta-1A 22,5 kDa, Somatropina 22 kDa, etc.). Algunos fármacos bio-

tecnológicos, como los anticuerpos monoclonales, superan ampliamente los 100 kDa (Infliximab 149, Rituximab 145, Bevacizumab 149, etc.). Por el contrario, los medicamentos obtenidos por síntesis química presentan un peso molecular inferior a 1000 Da (Paroxetina 329, Ranitidina 351, Levofloxacino 740, Paclitaxel 854, etc.) (15). En relación con el tamaño molecular puede afirmarse que las dimensiones de cada uno de los 165 aminoácidos de la molécula de la eritropoyetina son del mismo orden de magnitud que el de un fármaco de referencia obtenido por síntesis química, como la Aspirina<sup>®</sup>.

La estructura química de los fármacos biotecnológicos es más compleja ya que se trata, con frecuencia, de proteínas que contienen un número elevado de aminoácidos (filgrastim 174, somatropina 191, imiglucerasa 497, alteplasa 527, etc.) con una determinada secuencia, con especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para la actividad biológica. La cadena proteica puede presentar además, hélices en distinto número, tamaño y configuración. Asimismo, algunas proteínas activas requieren la asociación de varias subunidades proteicas para formar un gran agregado activo, estructura cuaternaria, como ocurre, por ejemplo con el interferon- $\alpha$ -1B formado por dos proteínas idénticas de 165 kDa unidas por uniones no covalentes (16).

Muchas de las proteínas recombinantes son, en realidad, glicoproteínas. Se asocian, por tanto, diferentes glúcidos mediante N-glicosilación (GM-CSF, INF- $\beta$ , tPA, etc.), O-glicosilación (IL-2, G-CSF, etc.) o N-glicosilación y O-glicosilación (EPO, Factor VII y VIII, INF- $\alpha$ , etc.). Algunas excepciones, como la insulina o la hormona del crecimiento son proteínas no glicosiladas y, por tanto, con menor riesgo de microheterogenicidad (17).

La glicosilación condiciona las características farmacocinéticas, especialmente el aclaramiento, y diversas propiedades biológicas, especialmente su actividad. Hay una relación directa entre la proporción de glúcidos conteniendo ácido siálico en la molécula de la eritropoyetina y la semi-vida de eliminación y la actividad biológica "*in vivo*". Cuando el ácido siálico terminal es eliminado de la cadena glucídica, un residuo de galactosa es el glúcido terminal. Las glicoproteínas con galactosa terminal pueden ser reconocidas por receptores de la superficie de los

hepatocitos internalizándolo por endocitosis y sufriendo una digestión lisosómica (18, 19).

Debido a la complejidad molecular no es posible la caracterización completa de las proteínas recombinantes por métodos físico-químicos o bioensayos. Esta situación se plantea a pesar de los avances que se han producido en la instrumentación analítica particularmente en la electroforesis capilar, dicroísmo circular, espectrometría de masas y técnicas cromatográficas (20). La electroforesis capilar permite, por ejemplo, separar, identificar y cuantificar los distintos isomorfos de las glicoproteínas y caracterizar, por tanto, el perfil de glicosilación responsable de la actividad biológica y de la farmacocinética de muchos medicamentos biotecnológicos (21-23).

La inestabilidad física de las proteínas recombinantes puede ser debida a desnaturalización, precipitación, agregación y adsorción. Para reducir o eliminar esta inestabilidad debe tomarse en consideración las interacciones en la interfase, optimizando el pH de las disoluciones o incorporando excipientes como solubilizantes, tensoactivos, agentes reductores, crioestabilizantes, etc. La inestabilidad química puede producirse por cambios en los puentes disulfuro, desaminación, oxidación, proteólisis, etc. Estas reacciones pueden producirse durante la purificación, almacenamiento y manipulación de las proteínas terapéuticas.

La estabilidad de los medicamentos biotecnológicos puede incrementarse modificando su formulación, por ejemplo, incorporando excipientes como el manitol o la glicina. Agentes tensoactivos como la albúmina y el polisorbato 80 pueden ser incorporados para reducir la adsorción e inhibir la agregación y la precipitación.

Las impurezas de los medicamentos biotecnológicos presentan un perfil característico y pueden estar relacionadas con el producto o con el proceso de producción. Las impurezas relacionadas con el proceso incluyen sustratos celulares (proteínas o ADN de la célula huésped), del cultivo (inductores, antibióticos o componentes del medio de cultivo) o impurezas procedentes de otras partes del proceso como pueden ser enzimas, reactivos, sales inorgánicas, disolventes, etc. Las impurezas procedentes del producto incluyen precursores y ciertos productos de degradación, es decir, moléculas que se han producido durante el proceso de fabricación o almacenamiento. Además es necesario citar a los

posibles contaminantes como productos químicos o bioquímicos (proteasas víricas) y/o microorganismos (24).

Los fármacos biotecnológicos, a diferencia de aquellos producidos por síntesis química pueden desarrollar inmunogenicidad que tiene, en ocasiones, una importante repercusión clínica. En la figura 1 se recogen algunas de las características de la referida inmunogenicidad de las proteínas recombinantes.

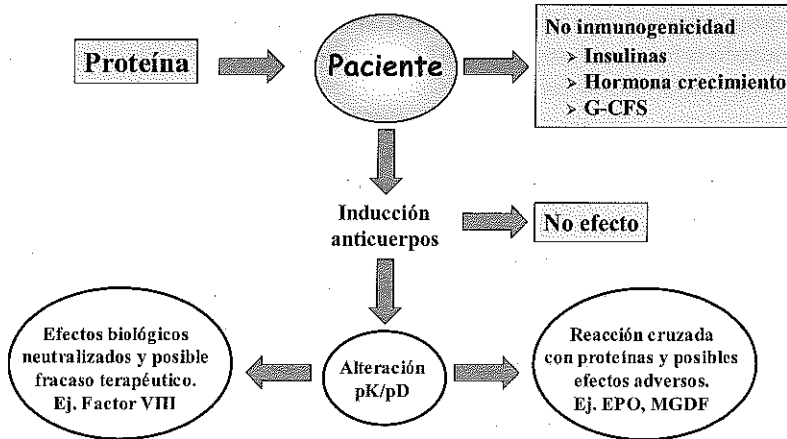


Figura 1.- Inmunogenicidad de proteínas recombinantes.

No obstante, algunas proteínas recombinantes como la insulina o la hormona de crecimiento no provocan este efecto en el paciente. En otros casos, a consecuencia de la producción de anticuerpos puede producirse una neutralización de los efectos biológicos (ej. Factor VIII) o aparición de efectos tóxicos, en ocasiones graves (ej. Eritropoyetina). La aplasia pura de células rojas (PRCA) es una forma rara de anemia grave secundaria a la ausencia de precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea. Esta situación fue provocada por anticuerpos inducidos por la eritropoyetina recombinante. Hasta 1998 sólo se habían detectado 4 casos de PRCA asociada a eritropoyetina, aunque su incidencia se incrementó notablemente los años siguientes, fuera de los EE.UU., coincidiendo con un cambio en la formulación, la eliminación de la albúmina como estabilizante. Sin embargo, actualmente se considera que esta reacción adversa tiene un origen multifactorial (25-27). La PRCA supu-

so una llamada de atención sobre los problemas de seguridad que pueden producir los medicamentos biotecnológicos. Actualmente no es posible predecir la inmunogenicidad, ni su incidencia ni las características de la respuesta, ni las consecuencias clínicas (28). Las causas principales responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con cambios en la estructura de las moléculas proteicas, p.e. la secuencia de aminoácidos, etc., la glicosilación o a otros factores como impurezas, vía de administración utilizada, dosis y duración del tratamiento, características del paciente, etc. Prevenir las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo debido a los problemas relacionados con la seguridad de uso de estas proteínas recombinantes.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de las proteínas terapéuticas difieren, en términos generales, de las que presentan los fármacos obtenidos por síntesis química o extraídos de productos naturales. Los medicamentos biotecnológicos presentan una biodisponibilidad oral muy baja, tienen limitaciones para su distribución tisular y presentan un rápido aclaramiento. Las proteínas recombinantes son degradadas por enzimas proteolíticos, pueden ser rápidamente excretadas a través del riñón, pueden producir anticuerpos neutralizantes y presentan una semi-vida de eliminación corta. Además se produce con frecuencia el fenómeno de "flip-flop" cuando se recurre a la administración por vía subcutánea (29). Ello produce cambios importantes en el perfil farmacocinético de algunas proteínas recombinantes.

Las propiedades farmacocinéticas desfavorables que presentan la mayoría de las proteínas recombinantes suponen una importante limitación en la selección de vías de administración y pautas de dosificación y pueden llegar a condicionar su efectividad clínica. Por ello, se ha abordado, con decisión, el diseño de diferentes estrategias dirigidas a mejorar el perfil farmacocinético de los medicamentos biotecnológicos, modificando su estructura química o desarrollando nuevas formulaciones farmacéuticas. Estas estrategias se plantean como principales objetivos: mejorar la biodisponibilidad por vía oral, facilitar la distribución en órganos y tejidos corporales y retrasar su aclaramiento (30, 31).

Los péptidos y proteínas presentan una baja biodisponibilidad por vía oral, generalmente inferior al 1%, por lo que en principio no son candidatos idóneos para utilizar esta vía de administración. Ello es debido a su inestabilidad en el medio fuertemente ácido del estómago, al efecto producido por las peptidasas intestinales, y especialmente a su escasa permeabilidad como consecuencia del tamaño molecular, la carga eléctrica y la elevada polaridad. La mayoría de las proteínas recombinantes se incluyen dentro de la clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, solamente algunas pertenecen a la clase IV y es excepcional que algunas biomoléculas se incluyan en la clase I. Es decir, los productos obtenidos por biotecnología suelen presentar una solubilidad en agua alta o moderada y una permeabilidad intrínseca baja o muy baja (32).

La capacidad de los fármacos para atravesar las barreras biológicas constituye un parámetro biofarmacéutico de gran interés del que depende no solo la absorción, sino también la distribución, metabolismo y excreción. Aunque las diferentes membranas biológicas presentan unas características específicas, los principales constituyentes siempre son: fosfolípidos, colesterol, esfingolípidos y glicolípidos. Por tanto, para que un fármaco supere las diferentes membranas biológicas y alcance su lugar de acción debe presentar un balance adecuado entre hidrofilia y lipofilia, que se expresa habitualmente por el coeficiente de reparto octanol-agua ( $P$ ) o más fácilmente por  $\log P$ . Este parámetro es un buen predictor de la permeabilidad de muchos fármacos y puede ser correlacionado con diversos parámetros farmacocinéticos, especialmente la  $C_{\max}$  y el AUC. Ello no es posible cuando se trata de péptidos y proteínas debido a que en su estructura están presentes numerosas funciones polares que forman puentes hidrógeno con los grupos hidroxilo de la fase acuosa. Los péptidos presentan, en consecuencia, coeficientes de reparto más altos, que no se corresponden con la permeabilidad. No obstante pueden obtenerse buenas correlaciones cuando se determina el número de puentes de hidrógeno potenciales que pueden establecerse con el agua. De esta forma es posible anticipar el efecto de las modificaciones estructurales en la absorción oral de péptidos de interés terapéutico, lo que es de gran utilidad en el desarrollo de nuevas moléculas. La desolvatación potencial que presentan diferentes péptidos ha podido ser relacionada con parámetros farmacocinéticos que describen el proceso de absorción como  $C_{\max}$  y AUC.

Factores fisiológicos como el tiempo de tránsito gastrointestinal, la dilución y las interacciones con componentes de los alimentos reducen la fracción de dosis disponible para la absorción de péptidos y proteínas. Finalmente, el efecto del “primer-paso” y las “bombas de eflujo” también son responsables de la escasa biodisponibilidad oral que presentan los productos obtenidos por biotecnología.

Pese a esta situación sabemos que algunos medicamentos con estructura peptídica como antibióticos  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la ECA o la ciclosporina presentan valores de biodisponibilidad que permiten su administración por vía oral y tienen acreditado su valor terapéutico. Así mismo, pequeños péptidos procedentes de la digestión de las proteínas de la dieta o incluso algunos antígenos naturales solubles se absorben intactos.

A diferencia de otros fármacos algunas proteínas recombinantes presentan una actividad intrínseca muy elevada hasta el punto de poder admitir que una biodisponibilidad del 10% podría ser suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos cuando se administran por vía oral.

Se han desarrollado diferentes estrategias para incrementar la biodisponibilidad oral de péptidos y proteínas mediante el control de alguno de los factores anteriormente mencionados y que se encuentran recogidos en la tabla 2. Entre ellos destacan los cambios estructurales para modificar la polaridad o reducir el efecto de “primer-paso” sin que su actividad biológica se vea comprometida. Con el mismo objetivo se ha recurrido a la asociación con sustancias bioadhesivas que retrasan sensiblemente el tránsito intestinal e incrementan el tiempo de contacto con la superficie de la mucosa. Entre ellos destacan los biopolímeros glucídicos como el quitosán y sus derivados, que incrementan la absorción de macromoléculas por bioadhesión y modulan la permeabilidad al actuar en los espacios intercelulares (33).



- Modificaciones estructurales
  - Emisphere Technologies y Nobex Corporation (insulina, hormona del crecimiento y paratohormona).
  - Generex Biotechnology Corp: Oral-lyn<sup>®</sup> (oral insulin spray\*)
- Sistemas endógenos de transporte celular
  - Inhibidores de la P-glicoproteína, G-CSF-transferrina
- Partículas como sistemas de transporte
  - Liposomas recubiertos con mucoadhesivos, hidrogeles
- Nanosistemas (<500 nm)
  - Nanopartículas vectorizadas ( $\beta$ 1 Integras, lectinas)
  - Vacunas orales

\*Primera formulación oral de insulina comercializada

Tabla 2.- Métodos de mejora de la biodisponibilidad oral de proteínas recombinantes.

En estos últimos años se han realizado importantes progresos en la formulación farmacéutica de péptidos y proteínas que van a permitir disponer de importantes medicamentos que pueden ser administrados por vía oral. Las principales áreas de desarrollo son: modificaciones estructurales de diversas proteínas, sistemas endógenos de transporte celular, principalmente los inhibidores de la P-glicoproteína, los liposomas recubiertos con mucoadhesivos y los sistemas que utilizan micro y nanopartículas.

Diversas compañías (Emisphere technologies, Amarillo Biosciences, Endorex, Elan pharmaceuticals, Novex, etc.) han diseñado y desarrollado formulaciones orales de péptidos y proteínas (hormona de crecimiento, insulina, calcitonina, interferón- $\alpha$ , alérgenos, etc.) incorporadas en micropartículas biodegradables. La compañía Acambis ha producido nuevas vacunas orales frente a la fiebre tifoidea y fiebre del viajero. La compañía Generex Biotechnology ha desarrollado una tecnología basada en la formación de conjugados con pequeños polímeros que ha permitido el desarrollo de una formulación de insulina oral, con absorción dosis-dependiente cuya eficacia ya ha sido demostrada en pacientes diabéticos en ensayos clínicos y que recientemente ha sido autorizada con el nombre de Oral-Lyn<sup>®</sup>.

Actualmente se encuentran en un avanzado estado de desarrollo numerosas formulaciones: las que utilizan la tecnología de micropartículas, aquellas que dirigen el fármaco a zonas específicas del tracto intestinal para acceder a los sistemas de transporte y las destinados a conseguir una liberalización colónica (34, 35).

Las micropartículas y nanopartículas están diseñadas para conseguir la captación y traslocación intestinal de proteínas de interés terapéutico como enzimas, hormonas, vacunas, etc. Las micropartículas se absorben por distintos mecanismos: persorción, endocitosis, transporte paracelular y a través del tejido linfoide asociado al intestino (GALP). Las placas de Peyer son estructuras linfoepiteliales que constituyen un elemento esencial en el intestino para la adquisición de inmunidad. Actualmente se considera que las células M de las placas de Peyer son la diana para las vacunas orales y micropartículas que contienen proteínas de alto interés terapéutico. El diámetro de las partículas es uno de los factores que condiciona el paso a través de la mucosa intestinal y la mayoría de estudios sugieren que debe ser inferior a 500 nm. Por debajo de este valor crítico se produce una selectividad en la captación por las placas de Peyer frente a los enterocitos. Otros factores que potencian la captación por el GALP son la estabilidad de las partículas en la luz intestinal, la ausencia de carga superficial, la hidrofobicidad superficial, conseguida frecuentemente por la absorción de diferentes polímeros y la presencia de ligandos específicos como las  $\beta 1$  integrinas o las lectinas.

Por último, es interesante destacar los resultados obtenidos, en estudios experimentales, cuando se asocian a proteínas terapéuticas las denominadas "moléculas transportadoras". Se trata de derivados N-acetilados de aminoácidos no aromáticos (p.e. 4-[4-[(2-hidroxibenzoil) amino] fenil] butírico), que incrementan sensiblemente la biodisponibilidad por vía oral de insulina, hormona de crecimiento, interferón  $\alpha$ -2b, etc. Aunque el mecanismo de acción no es bien conocido, al parecer son responsables de cambios conformacionales que facilitan la traslocación de proteínas a través de las membranas biológicas (34).

Debido a las limitaciones de la vía oral, los péptidos y proteínas se administran habitualmente por vía parenteral, preferentemente endovenosa o subcutánea. La mayoría de estas moléculas presentan un rápido aclaramiento lo que conduce a valores bajos en la semi-vida de eliminación y a una duración de los efectos corta cuando se administran en

formulaciones convencionales.

Los péptidos y proteínas se eliminan del organismo por metabolismo y excreción. La naturaleza de los procesos de biotransformación está especialmente condicionado por el peso molecular. La hidrólisis por carboxipeptidasas y proteasas es responsable de la degradación metabólica de las moléculas con peso molecular inferior a 1200 daltons. Las proteínas con peso molecular superior a 6 kDa son aclaradas principalmente por endocitosis en fase fluida y secreción biliar y proteínas con peso molecular superior a 50 kDa son eliminadas principalmente por filtración renal. Entre 6 y 250 kDa las proteínas están implicadas en procesos de endocitosis mediada por receptores y son metabolizadas por estos procesos intracelulares. Los agregados proteínicos de 300-400 kDa son reconocidos y fagocitados por las células del sistema retículo endotelial.

Los problemas que surgen con la administración parenteral de macromoléculas que presentan un rápido aclaramiento ha estimulado el desarrollo de diferentes actuaciones dirigidas, en principio, a modificar el perfil farmacocinético y en consecuencia, facilitar su administración. Ello se ha conseguido mediante conjugación con diversos polímeros, por hiperglicosilación de las proteínas con el desarrollo de formulaciones parenterales de liberación controlada y mediante las proteínas de fusión (36, 37).

La conjugación de péptidos y proteínas con diversos polímeros constituye actualmente un área de gran interés especialmente en la terapéutica oncológica a la que se han incorporado proteínas antitumorales, enzimas, citoquinas, etc.

La conjugación con polímeros produce cambios significativos en el perfil farmacocinético de las macromoléculas permitiendo superar algunas de las limitaciones que presentaban para su utilización clínica. El principal cambio es un incremento en la semi-vida de eliminación con un aumento de la captación celular por endocitosis. Una vez en sangre se produce la liberación del conjugado a los compartimentos endosómicos y lisosómicos de la célula con descenso del pH (5,5-6,0). Una vez alcanzado el lisosoma se produce la degradación metabólica por acción de las hidrolasas intracelulares.

La pegilación de proteínas con una o varias cadenas de polietilenglicoles (PEG) es, posiblemente, el mecanismo de conjugación más desarrollado. Los PEG son polímeros lineales o ramificados constituidos por unidades de óxido de etileno (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-) que presentan dos grupos hidroxilo terminales los cuales pueden ser activados químicamente (38). La reacción de pegilación más frecuente implica al grupo ε-amino de la lisina o grupos amino terminales de las proteínas aunque actualmente se dispone de diversas alternativas englobadas dentro de la pegilación de segunda generación. Las biomoléculas conjugadas presentan propiedades físico-químicas diferentes de las proteínas originales como cambios conformacionales, impedimento estérico, capacidad de unión electrostática, valores de pK locales de la lisina, hidrofobicidad punto isoeléctrico, etc. Estos cambios pueden quedar reflejados, en principio, por cambios en la actividad detectada mediante ensayos "*in vitro*" y en la eficacia, establecida utilizando ensayos "*in vivo*". La fijación a receptores se reduce progresivamente al aumentar la masa molecular del polímero lo que produce un descenso de la actividad cuando se utilizan ensayos "*in vitro*" con tiempos de incubación cortos. Sin embargo, la eficacia de la proteína se incrementa como consecuencia de los siguientes mecanismos:

- a) Retraso en el aclaramiento renal de la proteína que produce un incremento en la semi-vida de eliminación y en el valor del área bajo la curva de niveles séricos. Este último parámetro refleja el "período de exposición" y se relaciona, en ocasiones, con la eficacia en modelos pK-pD.
- b) Mayor estabilidad frente a los enzimas responsables de la degradación de péptidos y proteínas frecuentemente como consecuencia del impedimento estérico.
- c) Menores efectos adversos debido a que el PEG reduce significativamente la inmunogenicidad y antigenicidad de las proteínas.

La pegilación produce importantes cambios en el perfil pK-pD de los péptidos y proteínas utilizados en clínica. Actualmente se dispone de seis proteínas pegiladas aunque, al menos, más de doce se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico. La tabla 3 incluye las proteínas pegiladas que han sido autorizadas en EE.UU. por la FDA desde 1990.

Nombre registrado	Nombre genérico	Aprobación	Laboratorio
Adagen <sup>®</sup>	Pegademasa	03/21/1990	Enzon
Oncaspar <sup>®</sup>	Pegaspargasa	02/01/1994	Enzon
Peg-Intron <sup>®</sup>	Peginterferon $\alpha$ -2b	01/19/2001	Schering
Neulasta <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	01/31/2002	Amgen
Pegasys <sup>®</sup>	Peginterferon $\alpha$ -2a	10/16/2002	Hoffman-la roche
Somavert <sup>®</sup>	Pegvisomant	03/25/2003	Pharmacia Upjohn
Peginterferon <sup>®</sup>	Peginterferon $\alpha$ -2a	06/04/2004	Hoffman-la roche
Acumen <sup>®</sup>	Pegaptanib sodium	12/17/2004	Eyetech

Tabla 3.- Proteínas pegiladas autorizadas por la FDA (1990-2004).  
(<http://www.accessdata.fda.gov>).

La pegederasa (adenosin desaminasa) está aprobada para el tratamiento de la deficiencia de ADA en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave. Se trata de un conjugado de ADA con múltiples cadenas de PEG de un peso molecular de 5kDa. La consecuencia más inmediata es un cambio en la semi-vida de eliminación del enzima de unos pocos minutos a aproximadamente 24 horas. La asparraginasa pegilada o pegaspargasa ha sido aprobada en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y se obtiene mediante unión covalente del enzima con múltiples cadenas lineales de PEG con un peso molecular de 5kDa, lo que produce una molécula más estable cuya semi-vida de eliminación se incrementa en 14 veces en relación al enzima no conjugado (39). La pegilación de interferones también produce cambios significativos en el perfil farmacocinético-farmacodinámico que han supuesto un progreso en el tratamiento de la hepatitis C y otras indicaciones (40). Actualmente, la asociación de interferones pegilados y rivabirina es el tratamiento de referencia aceptado por la comunidad científica internacional y recogido en las guías oficiales como la publicada por el NIH. La pegilación de estas proteínas recombinantes modifica significativamente su perfil farmacocinético, prolongado el intervalo de dosificación y facilitando el cumplimiento de la prescripción. La pegilación de los factores de crecimiento hematopoyético ha conducido a un cambio en las pautas de dosificación que han podido ser adaptadas a la duración de los ciclos en la quimioterapia del cáncer lo que mejora la eficiencia de estos tratamientos farmacológicos.

Durante los pasados 20 años han sido estudiados numerosos conjugados de proteínas con PEG, antígenos, agentes cardiovasculares (ac-

tivador tisular del plasminógeno, estreptoquinasa, catalasa), anticuerpos y fragmentos, receptores biológicos (receptor del factor de necrosis tumoral), interferones, enzimas, etc.) aunque solo algunos se encuentran en fase de desarrollo clínico. La conjugación con PEG ha sido aplicada también a oligonucleótidos y lípidos para aumentar su solubilidad, estabilizar las moléculas, incrementar la permeabilidad o disminuir el aclaramiento (41). Estrategias futuras en el desarrollo de la pegilación estarán orientadas a la pegilación inestable "PEG-prodrugs", pegilación híbrida "PEG-TNF $\alpha$ ", PEG-inmunoconjugados, hidrogeles, etc.

Los glicoconjugados son aquellos compuestos resultantes de la unión covalente de una fracción glucídica con otro compuesto que puede ser protéico o lipídico. La eritropoyetina recombinante es una glicoproteína utilizada desde hace más de 10 años en el tratamiento de la anemia renal. Su excreción renal es mínima, pero es ampliamente metabolizada en el hígado vía receptores de la galactosa. Los residuos de ácido sialico eliminados en el proceso de biotransformación aseguran la estabilidad de la hormona y su actividad biológica. El metabolito desprovisto de ácido sialico es rápidamente eliminado, siendo la semi-vida de eliminación de la eritropoyetina de 4-8 horas.

Diversos estudios experimentales han demostrado que hay una relación directa entre el contenido de ácido sialico y la semi-vida de eliminación de las glicoproteínas lo que ha sido un estímulo para la búsqueda de nuevas moléculas. Darbepoetina es un análogo hiperglicosilado de eritropoyetina que presenta distintas propiedades físico-químicas y biológicas. La principal consecuencia del cambio producido en el perfil farmacocinético, será la modificación del intervalo posológico que pasara de 3 a 4 días con la eritropoyetina a 7-14 días con darbepoetina (42).

En los últimos años se han desarrollado numerosas matrices poliméricas biodegradables y biocompatibles que se han incorporado a microcápsulas, microesferas, nanoesferas e implantes para conseguir una liberación prolongada de pequeñas moléculas. Actualmente algunos de estos polímeros se utilizan en el diseño de formulaciones parenterales de medicamentos obtenidos por biotecnología (43). Entre ellos destacan los poli ( $\alpha$ -hidroxiácidos) como el ac. poliláctico y el ac. polihidroxibutírico y co-polímeros, especialmente del ac.láctico-ac.glicólico. Estos productos no son inmunogénicos y permiten, por sus propiedades físico-

químicas controlar la velocidad de liberación de péptidos y proteínas. El diseño y fabricación de estas formulaciones difiere de los habitualmente utilizados con fármacos de bajo peso molecular que presentan, en general una mayor estabilidad durante los procesos de separación de fases, evaporación de disolventes, emulsión, atomización, etc. Estos procesos exigen temperaturas elevadas, concentraciones altas de tensoactivos, mezcla de disolventes, etc. que provocan, en muchos casos, una degradación acelerada de proteínas. Para evitar la pérdida de actividad asociada a la degradación química debe recurrirse a la liofilización de las proteínas, homogeneización de la suspensión proteína-polímero, secado por atomización en nitrógeno líquido, eliminación del disolvente del polímero con etanol y filtración y secado bajo vacío (44). Estas técnicas han sido utilizadas en el desarrollo de microesferas de liberación controlada de proteínas recombinantes como la hormona de crecimiento interferón- $\alpha$ , interleuquina-2, calcitonina, hormona liberadora de tiotropina, etc. Los ensayos clínicos en fase I con una formulación de hormona del crecimiento demostraron que, en pacientes adultos con deficiencia hormonal, se mantienen los niveles séricos en valores superiores a los basales un promedio de 23 días. Los estudios clínicos en fase II y III han demostrado la eficacia de la formulación mediante variables intermedias como la IGF-1, que fueron confirmados posteriormente a su aprobación por la FDA.

La liberación de las proteínas microencapsuladas en el organismo es un proceso complejo e incluye habitualmente la hidratación de las partículas, disolución del fármaco con difusión a través de los poros de la matriz polimérica y biodegradación del polímero. La duración del proceso de liberación está condicionada por diversos factores como la composición del polímero, la presencia de modificadores de la liberación, etc.

La posibilidad de modular el proceso de liberación ha permitido el diseño de vacunas para administración en dosis únicas. Las micropartículas (1-200  $\mu\text{m}$ ) del copolímero láctico-glicólico están siendo utilizadas como portadores de antígenos para la inmunización frente a bacterias, virus y parásitos. Sin embargo el progreso es lento debido a que no existe un consenso sobre la cinética óptima de liberación y por las dificultades para mantener la estabilidad física y química de los antígenos.

La mayor complejidad de estas formulaciones en relación con las de liberación inmediata obliga a adoptar precauciones especiales en la optimización de su producción industrial. Los principales puntos críticos son la integridad de la proteína y el valor del  $C_{\max}$  en ratas, utilizado como parámetro farmacocinético que refleja la eficacia del proceso de encapsulación.

La vía pulmonar constituye una alternativa a la vía oral para la administración de péptidos y proteínas destinadas tanto a conseguir una acción local en el sistema respiratorio como para producir efectos sistémicos. El uso de biomoléculas se inició hace más de 70 años cuando se comprobó la absorción parcial de la insulina administrada en forma de aerosol (45).

Las moléculas pequeñas se absorben por difusión pasiva o transporte mediado por receptores. En el caso de macromoléculas, los péptidos pequeños, con un peso molecular inferior a 40kDa pueden absorberse por transporte paracelular, mientras que para valores superiores participa la transcitosis, mediada, en algunos casos, por receptores de membrana. El proceso puede ser relativamente rápido, con valores de  $C_{\max}$  de 10-30 minutos para pequeños péptidos solubles, hasta varias horas cuando se trata de grandes proteínas. La compañía Inhale Therapeutics Systems desarrolla actualmente una formulación para administración pulmonar de Avonex, interferón  $\beta$ -1a, que evita las dolorosas inyecciones intramusculares en el tratamiento de la esclerosis múltiple. La insulina inhalatoria puede representar, en los próximos años, una alternativa en el tratamiento de la diabetes tipo I. Actualmente se conoce su perfil farmacocinético incluyendo la variabilidad inter e intraindividual, su efectividad clínica y la preferencia por los pacientes en relación a la vía subcutánea (46).

La insulina ha sido candidata para su administración mediante técnicas no invasivas desde el principio de su utilización en el tratamiento de la diabetes, de hecho la búsqueda de vías alternativas a la administración subcutánea de insulina es tan antigua como la propia terapia con este fármaco, debido al rechazo que presentan los pacientes diabéticos a las inyecciones subcutáneas de insulina para el control de su enfermedad (47). Después de más de dos décadas de intensivo trabajo, sin demasiado éxito, en la liberación de fármacos de naturaleza péptica y proteica, por vías alternativas no invasivas, especialmente la oral,



bucal, nasal y transdérmica, las investigaciones se han dirigido a la vía de administración pulmonar al ser el pulmón, de forma natural, permeable a algunas proteínas (48).

Los resultados de las intensas investigaciones realizadas sobre la administración de macromoléculas de acción sistémica por vía pulmonar han aumentado considerablemente el conocimiento de la relevancia de factores tales como el tamaño de partícula, la velocidad de flujo inspiratorio o el volumen inhalado, y han permitido el desarrollo de nuevos y cada vez más sofisticados dispositivos de administración. Ello ha dado lugar a que las primeras insulinas inhaladas iniciaran sus ensayos clínicos a mediados de los años noventa.

El sistema Exubera<sup>®</sup> ha sido desarrollado conjuntamente por las compañías farmacéuticas *Aventis Pharma* y *Pfizer Inc.* Utilizando los conocimientos patentados sobre tecnología de la inhalación de *Nektar Therapeutics*. Utiliza una formulación de insulina recombinante en forma de polvo liofilizado para inhalación (49, 50), que contiene un 60% de insulina adicionada de manitol, glicina y citrato sódico, los cuales actúan como excipientes portadores y estabilizantes. El preparado se acondiciona en forma de blister que puede contener 1 ó 3 mg de insulina, equivalentes a aproximadamente 3 UI ó 9 UI de insulina subcutánea, respectivamente (49). Un dispositivo especial de liberación genera un pulso de aire comprimido que produce una nube blanca de insulina en un reservorio transparente, el cual posteriormente se inhala mediante una inspiración lenta y profunda que garantice la máxima deposición en la profundidad del pulmón (48). Las partículas generadas de insulina son capaces de alcanzar la superficie alveolar sin aglomerarse en la boca, tráquea y vía aéreas superiores. Se estima que aproximadamente el 30% de la insulina se absorbe por “transcitosis” mecanismo todavía no bien conocido (49) consiguiéndose una biodisponibilidad de aproximadamente un 10%, comparada con la insulina regular humana administrada por inyección subcutánea (51).

El 13 de octubre de 2005 el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), sobre la base de los datos suministrados sobre calidad, seguridad y eficacia, considera que existe un balance beneficio-riesgo positivo para Exubera<sup>®</sup> en las indicaciones aprobadas para el tratamiento de la diabe-

tes tipo 1 y tipo 2 y por consiguiente recomienda la concesión de su autorización. Asimismo el Comité de expertos de la FDA también recomendó su aprobación en septiembre de 2005. No cabe duda de que Exubera® representará un avance importante en la liberación de macromoléculas administradas por vía pulmonar para conseguir una acción sistémica y será la primera insulina no inyectable disponible desde su descubrimiento en los años 1920.

Diversos estudios han confirmado la utilidad clínica de la vía pulmonar para la administración de diversas citoquinas o antagonistas de citoquinas (interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , IL-2, IL-4, GM-CSF, etc.) en el tratamiento del cáncer de pulmón, carcinoma renal, tuberculosis, asma, hepatitis C, etc. Los progresos en la formulación farmacéutica permitirán, en los próximos años, disponer de unos fármacos biotecnológicos administrados por inhalación con alta efectividad clínica.

La administración de proteínas recombinantes por vía pulmonar está siendo potenciada por los progresos en el conocimiento de los mecanismos de transporte de las inmunoglobulinas implicadas en los procesos de inmunización durante el periodo perinatal.

La caracterización del receptor neonatal FcRn, aislado inicialmente en el intestino de ratas recién nacidas, y su participación en el transporte de inmunoglobulinas permitió plantear nuevas estrategias para mejorar la biodisponibilidad de proteínas recombinantes. Por ello se pensó en la posibilidad de fijar un fragmento Fc de la inmunoglobulina G a agentes terapéuticos. Surge así el desarrollo de las proteínas de fusión con diversas proteínas recombinantes como la Eritropoyetina (Epo Fc), interferón- $\beta$  (IFN- $\beta$ -Fc), interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ -Fc), la hormona folículo estimulante (FSH-Fc), etc.

Los estudios clínicos realizados con la proteína de fusión Epo Fc administrada por vía inhalada han demostrado que los efectos tanto en el contenido en hemoglobina como en el aumento de reticulocitos son similares a los obtenidos por vía subcutánea. El desarrollo de una proteína de fusión monómera que sólo contiene una molécula de Eritropoyetina ha permitido mejorar significativamente la farmacocinética e incrementar la afinidad por el receptor FcRn. Estos estudios abren la posibilidad de administrar proteínas recombinantes con un peso molecular superior a 100 kDa por inhalación.

La vía nasal puede ser también utilizada para la administración de péptidos y proteínas destinadas a ejercer efectos sistémicos. Para moléculas pequeñas, constituidas por 10 aminoácidos la biodisponibilidad es elevada, alcanzando, en algunos casos el 100%. Sin embargo para moléculas mayores de 25 aminoácidos se produce un descenso muy acusado de la biodisponibilidad hasta el 1% o incluso valores inferiores.

Las posibilidades de la vía nasal para la administración de biomoléculas pueden verse aumentadas con la incorporación de agentes viscosizantes que aumentan su tiempo de contacto con la mucosa y moléculas bioadhesivas que incrementan la permeabilidad.

La vía nasal ha sido utilizada por sus ventajas para la administración de hormonas peptídicas (desmopresina, occitocina, calcitonina, etc.) aunque debe asegurarse el cumplimiento por los pacientes. En un avanzado estado de desarrollo se encuentran formulaciones para administración endonasal de glucagón, insulina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de hormona de crecimiento, somatostatina, etc. La formulación de insulina ha tenido mayores dificultades debido a su tendencia a la agregación de hexámeros en disolución acuosa y a su naturaleza hidrofílica. Por ello, para su introducción en clínica ha precisado de la incorporación de promotores de absorción.

La vía nasal parece ofrecer buenas expectativas para la administración de vacunas. Los antígenos administrados por vía intranasal pueden absorberse a través de los nódulos linfáticos cervicales, pasar directamente a la circulación sistémica debido a la alta densidad en la vascularización de la mucosa o ser captados por el tejido linfoide nasal (NALT) rico en células M con capacidad para el transporte vesicular transcelular de partículas y macromoléculas.

Se han aplicado diversos métodos para incrementar la respuesta de anticuerpos a antígenos liberados en la mucosa nasal: encapsulación de antígenos y coadministración con adyuvantes como la enterotoxina del cólera, la toxina termolabil de *E. coli*, etc. En Junio de 2003 la FDA aprobó para su comercialización FluMist® la primera vacuna con virus vivos de la gripe para administración intranasal, destinada a la prevención de los virus A y B (52). Los ensayos clínicos han demostrado que la vacunación intranasal de la gripe es una buena alternativa a los siste-

mas de inmunización parenteral. Las ventajas de la vacuna recombinante intranasal no son solo logísticas, sino también inmunológicas en niños y jóvenes sin inmunidad sustancial preexistente (53).

La incorporación de los fármacos a órganos y tejidos corporales es un proceso cinético complejo con una gran repercusión en la respuesta terapéutica. La velocidad de distribución puede estar limitada por la perfusión sanguínea o por la permeabilidad lo que condiciona el acceso y permanencia en su lugar de acción. La fracción de la dosis de un fármaco que alcanza finalmente los tejidos o incluso los espacios intracelulares depende de numerosos factores, muchos de ellos dependientes de sus propiedades físico-químicas. Por ello las pequeñas moléculas con un óptimo coeficiente de reparto acceden con facilidad a los compartimentos periféricos y presentan valores elevados del volumen aparente de distribución a diferencia de los péptidos y proteínas que presentan valores relativamente pequeños. El elevado peso molecular de algunas biomoléculas, como los anticuerpos monoclonales, constituye un factor limitante de la distribución tisular. Sin embargo en algunos casos es posible alcanzar el lugar de acción en concentración suficiente para producir una respuesta terapéutica adecuada.

La especificidad en la localización del lugar de acción de muchos fármacos obtenidos por biotecnología obliga a mayores exigencias en su perfil de distribución. El desarrollo de los factores de crecimiento y genes recombinantes para promover la angiogenesis en el infarto de miocardio es un buen ejemplo de la importancia de esta característica farmacocinética (54). La administración endovenosa del factor de crecimiento de fibroblastos (FCF) no produce respuesta angiogénica en modelos experimentales de isquemia miocárdica. Por ello, ha sido necesario recurrir a la administración directa en el miocardio, en el saco pericárdico o en el espacio perivascular para alcanzar la respuesta terapéutica deseada.

Una situación más problemática se plantea cuando se precisa el acceso intracelular de genes y oligonucleotidos antisentido cuya diana está localizada en el compartimento citosol/núcleo (55). En el momento actual la escasa capacidad de internalización y la inadecuada compartimentalización intracelular constituyen un problema básico en el progreso de la terapéutica antisentido. Recientemente se han desarrollado diferentes métodos físicos (microinyección, bombardeo de partículas o "pís-

tola génica”, permeabilización, electroporización, etc.), que mejoran la captación celular de los oligonucleótidos en relación a los métodos convencionales de conjugación o aquellos que recurren a transportadores (liposomas, lipoplexes, policationes, etc.).

La selectividad en la distribución permite mejorar la relación beneficio-riesgo de numerosos medicamentos lo que puede incrementar su potencial terapéutico. Esta última consideración ha vuelto a poner de actualidad el concepto de “bala mágica” idealización introducida por Paul Erlich hace casi un siglo inspirada en la ópera el Cazador Furtivo de Carl Maria von Weber y que gracias a la biotecnología puede convertirse en una realidad (56).

Los sistemas de transporte coloidal como liposomas, nanopartículas, microsferas, etc. han sido utilizados para prolongar el tiempo de circulación de numerosas moléculas, protegerlas de la degradación y dirigir las a tejidos diana. Estos sistemas tienen dificultades para acceder a los tejidos sanos, debido, entre otros factores a su tamaño especialmente si supera 20 nm, considerado el tamaño crítico para la mayoría de los tejidos.

Los liposomas son opsonizados por las proteínas plasmáticas en la circulación sistémica y reconocidos por el sistema reticuloendotelial (SRE) acumulándose preferentemente en el hígado. Los liposomas son vehículos adecuados para el transporte de péptidos y proteínas inmoduladoras debido a su absorción linfática y a la captación y metabolismo por los macrófagos. Ello ha impulsado el desarrollo de liposomas conteniendo interleuquina-2, factores de crecimiento eritropoyético e interferones. Además, los liposomas como algunas macromoléculas, pueden acumularse también en los tumores debido a la falta de drenaje linfático normal y a la lenta velocidad de difusión. Para evitar o reducir la captación por el SRE se ha optado preferentemente por incrementar la hidrofiliidad superficial mediante sialoconjugados sintéticos y más recientemente con PEG. Estos liposomas de lento aclaramiento conocidos como “stealth” han sido utilizados para la vectorización activa y pasiva de medios diagnósticos y terapéuticos.

Las mayores dificultades se plantean para dirigir los liposomas a aquellos tejidos donde normalmente no se acumulan. Ello ha obligado al

desarrollo de diferentes tipos de vectores como oligosacáridos, oligonucleótidos, péptidos, proteínas, vitaminas, anticuerpos monoclonales y receptores.

En principio sería posible dirigir los liposomas a todo tipo de células siempre que los vectores sean adecuados aunque algunos problemas como el acceso a los tejidos y el rápido aclaramiento pueden disminuir las posibilidades terapéuticas.

En 1895 dos médicos franceses, Chales Richet y Jules Héricourt, administraron antisuero producido en perros a pacientes con cáncer avanzado. Aunque algunos pacientes mejoraron, se produjeron graves problemas de inmunogenicidad. La falta de especificidad, el bajo grado de pureza y la deficiente formulación fueron las causas del fracaso en este primer intento de utilizar la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales representa una de las técnicas más poderosas para dirigir fármacos, tóxicos, isótopos y enzimas a su lugar de acción, constituye, en la actualidad, una de las estrategias terapéuticas más poderosas en el tratamiento del cáncer.

El linfoma no-Hodgkin se trata con anticuerpos monoclonales anti-CD20, ya que la célula tumoral expresa CD20 y, por tanto, queda marcada para su eliminación sistémica gracias a los mecanismos destructivos que la inmunidad dedica normalmente a los patógenos.

El Gemtuzumab es un anticuerpo recombinante humanizado dirigido frente al antígeno CD33 y unido a la calicheamicina, un potente antibiótico tumoral. Se trata del primer fármaco vectorizado introducido en quimioterapia y ha sido aprobado por la FDA a finales del año 2000 en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en casos de recidivas. Gemtuzumab se une al antígeno CD33, expresado en el 80-90% de los pacientes con leucemia mieloide aguda, penetrando en la célula y liberando el agente citotóxico que provoca la muerte celular.

El potencial terapéutico de estos agentes se ha incrementado desde la introducción de la tecnología del hibridoma en los años 70 y actualmente se dispone de fármacos inhibidores de la reactividad aloninmune y autoinmune, antitumorales, antiplaquetarios antivirales etc. La

tabla 4 incluye los anticuerpos monoclonales autorizadas que están indicadas en el tratamiento del cáncer (57).

Nombre fenérico	Mecanismo de acción	Indicaciones	Aprobado
Edrecolomab	ADCC, CDC	Ca colorrectal	1995
Rituximab	ADCC, CDC,	Linfoma no	1997
	apoptosis	Hodgkin	1998
Trastuzumab	Inhíbe la proliferación de células tumorales mediada por ErbB2, ADCC	Ca mama	1998
		metastásico	2000
		Ca mama	
		adyuvancia	2005
Gentuzumab	Efecto citotóxico de calicheamicin (daños al ADN y apoptosis)	Leucemia	2000
Ozogamicin		mieloide aguda	
Alemtuzumab	ADCC, CDC	Leucemia	2001
		linfoide crónica B	2001
Ibritumomab	Radioterapia, ADCC,	Linfoma no	2002
Tiuxetan	CDC, apoptosis	Hodgkin	2003
Tositumomab/	Radioterapia, ADCC,	Linfoma no	2003
I-tositumomab	CDC, apoptosis	Hodgkin	
Cetuximab	Bloquea la unión de EGF a su receptor en las células tumorales y su proliferación, ADCC, CDC	Ca colorrectal	2004
		avanzado 2ª línea	2005
Bevacizumab	Inhíbe efecto proangiogénico VEGF	Ca colorrectal	2004
			2005

Tabla 4.- Anticuerpos monoclonales autorizados por las agencias reguladoras (FDA, EMEA).

A pesar de las ventajas potenciales que presentan al fijarse selectivamente a las células diana, su incorporación a la terapéutica presentó mayores dificultades de las inicialmente previstas. Una de las principales limitaciones fue la generación de HAMA (*human antimouse antibodies*) consecuencia de su origen único, lo que limitaba el número de tratamientos en los pacientes oncológicos. Técnicas más modernas permitieron la generación de anticuerpos químicos con menor inmunogenicidad. Actualmente es posible la producción de anticuerpos totalmente humanizados que no generan HAMA. Una segunda limitación estaba derivada de la unión del anticuerpo a antígenos circulantes con la consiguiente disminución de la biodisponibilidad del anticuerpo para llegar al tumor. Finalmente deben destacarse la capacidad limitada de penetración tisular que depende, entre otros factores, de las dimensiones del anticuerpo. Los anticuerpos convencionales son proteínas de elevado

peso molecular que presentan una baja capacidad de acceso a tejidos especialmente aquellos que tienen escasa vascularización. En terapéutica oncológica con anticuerpos monoclonales, la relación de concentraciones entre el tumor y la circulación sistémica se incrementa lentamente durante varios días debido a la eliminación del anticuerpo y en menor grado a la captación tumoral (58).

La extravasación de los anticuerpos monoclonales se produce fundamentalmente por difusión o convección a través de los poros en el endotelio vascular y en menor extensión por transcitosis. Los vasos sanguíneos de los tejidos tumorales presentan una mayor permeabilidad que las paredes vasculares de los tejidos normales. La inflamación está asociada con cambios regionales de la estructura, composición química y permeabilidad del endotelio vascular. Sin embargo a la convección a través del endotelio vascular se opone la presión de los fluidos en el nódulo tumoral.

El incremento del transporte de macromoléculas en la inflamación es debido a la producción de poros (0.08–1,4  $\mu\text{m}$ ) en el endotelio de las vénulas postcapilares asociado a la contracción de las células epiteliales. Se admite que las macromoléculas con un peso molecular hasta 37.000 pasan por procesos relacionados con la difusión. Con un peso molecular superior a 50.000 quedaría limitada la permeabilidad en tejidos normales aunque, no necesariamente, en tejidos inflamatorios o tumorales (59).

La patofisiología de los tejidos tumorales difiere significativamente de los tejidos normales que le rodean. En el tejido tumoral persisten dos tipos de vasos: la vasculatura persistente junto con los vasos resultantes de la respuesta angiogénica inducida por las células tumorales. Hay importantes diferencias en la composición celular, la forma de la membrana basal y en el tamaño de los espacios interendoteliales. Una vez que la molécula alcanza el espacio intersticial su transporte es regulado por las propiedades fisiológicas locales. El intersticio tumoral se caracteriza por su gran volumen intersticial, una alta capacidad de difusión y ausencia de drenaje linfático. La elevada presión intersticial de los tejidos tumorales retrasa la extravasación de macromoléculas mientras que la gran permeabilidad y la alta difusibilidad intersticial de las macromoléculas facilitan su migración a los tejidos tumorales. Adicionalmente la ausencia de drenaje linfático facilita la acumulación de las



macromoléculas en el tumor y en los tejidos que rodean el lecho vascular. Diversos estudios han demostrado que la captación de los anticuerpos monoclonales por los tejidos tumorales es baja y representa el 0,0001 al 0,01% de la dosis administrada. No obstante la relación concentración tumoral/concentración en tejidos normales es habitualmente >3:1 alcanzando valores de 30-40:1 en algunas localizaciones (59).

Los anticuerpos monoclonales presentan unas características farmacocinéticas específicas y claramente diferenciadas de los de las pequeñas moléculas, tal como se recoge en la tabla 5.

	<b>Moléculas pequeñas</b>	<b>Anticuerpos monoclonales</b>
Penetración tisular	Buena	Escasa
Binding	Implica a la distribución	Implica al aclaramiento
Degradación	Metabólica	Proteolítica
Aclaramiento renal	Importante	Desconocido
Concentración libre	Efecto	Efecto + Inmunogenicidad
Farmacocinética	Independiente de PD	Dependiente de PD

Tabla 5.- Características farmacocinéticas de anticuerpos monoclonales vs moléculas pequeñas.

La semi-vida de eliminación de los anticuerpos monoclonales es variable: anticuerpos murinos (12-48 horas), fragmentos de anticuerpos (0,5-2,1 horas), anticuerpos quiméricos (3-17 días), anticuerpos humanizados (18-28 días).

Se han realizado considerables esfuerzos para superar algunas de las limitaciones que presentan los anticuerpos monoclonales para su utilización clínica, entre ellas la reducción de su tamaño. Así se han desarrollado fragmentos de anticuerpos obtenidos por digestión química y tecnología recombinante como son los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> Fab y Fv, los cuales presentan la ventaja de mejorar la penetración tumoral, aumentar el aclaramiento plasmático y reducir el poder inmunogénico.

La conjugación de anticuerpos monoclonales con liposomas, denominados inmunoliposomas, presenta algunas ventajas respecto al complejo anticuerpo monoclonal-fármaco. Los liposomas pueden contener una gran variedad de medios diagnósticos y terapéuticos tanto de carácter hidrofílico como lipofílico, contienen una alta cantidad de prin-

cipio activo por unidad de peso, protegen el agente encapsulado y facilitan el acceso a células antigénicas (60, 61).

Pese a estas ventajas, demostradas en estudios *in vitro*, su disposición *in vivo* presenta importantes limitaciones que han podido ser superadas asociando diversos ligandos. Actualmente se están realizando importantes progresos con el uso de fragmentos Fab' incorporados a liposomas estabilizados con PEG.

## MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

La fecha en la que expiran las patentes de las primeras proteínas terapéuticas recombinantes ha llegado a Europa, tal como se recoge en la figura 2. Ello permite a fabricantes diferentes del innovador desarrollar, producir y comercializar estos medicamentos biotecnológicos una vez que sean autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La denominación oficial establecida para estos medicamentos en la Unión Europea es la de biosimilares, mientras que, en EE.UU. la FDA ha adoptado, en 2004, el nombre de "follow-on protein products".

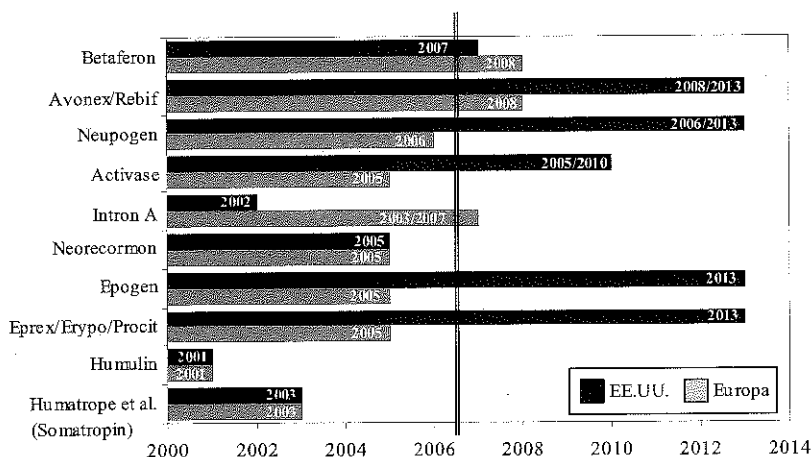


Figura 2.- Expiración de la patentes de medicamentos biotecnológicos en Europa y EE.UU. (Fuente: Patentdatenbank).

Los biosimilares son fármacos de origen biotecnológico, actualmente proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMEA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado.

La regulación europea de estos medicamentos se inicia en 2001 con la aprobación de un documento sobre hemoderivados y vacunas, aunque no contenía una referencia específica a los fármacos de origen biotecnológico (62). En una enmienda publicada en 2003 se describen, por primera vez, las proteínas recombinantes considerándolas “una clase nueva de medicamentos biológicos”, y en 2004 se hace especial referencia a los biosimilares señalando que no deben ser considerados como los genéricos debido a la complejidad de su estructura y a las características especiales del proceso de producción (63, 64). La EMEA ha publicado recientemente las exigencias específicas para insulina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento de colonias de granulocitos y eritropoyetina que han entrado en vigor en junio de 2006 (65-71).

La figura 3 recoge un esquema de la normativa establecida para el desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares en la Unión Europea, donde se incluyen características generales, estudios de calidad, estudios no clínicos y clínicos así como los anexos aplicables a los diferentes productos.

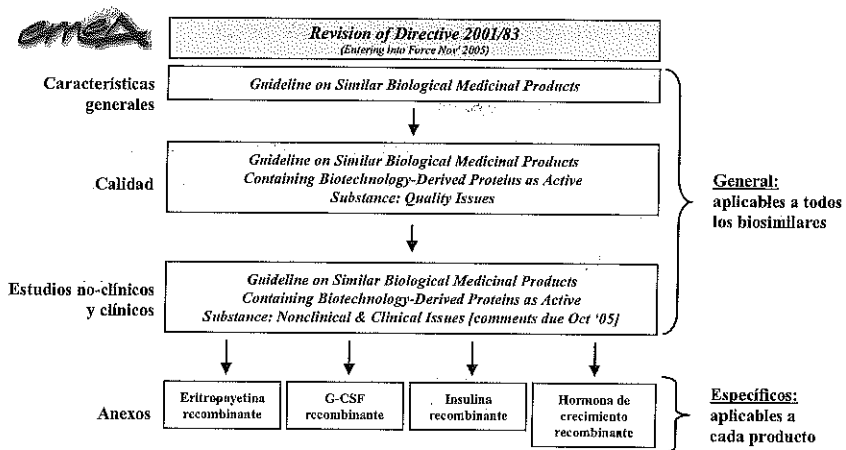


Figura 3.- Guías para el desarrollo de biosimilares en la Unión Europea.

Para la autorización de un Equivalente Farmacéutico Genérico (EFG), el fabricante solo debe demostrar que se trata del mismo principio activo, que se presenta en la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el medicamento de referencia. Esta es la definición de EFG recogida en la legislación española actual y aplicable a todos los medicamentos excluidos, entre otros, los medicamentos biotecnológicos. En el caso de los biosimilares son precisos ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y seguridad en una indicación establecida por el regulador y específica para cada medicamento. Una excepción se produce con una proteína relativamente sencilla y no glicosilada, la insulina, en donde la equivalencia terapéutica puede ser anticipada a partir de la farmacocinética y farmacodinamia sin necesidad de recurrir a estudios de eficacia y seguridad (*Recombinant Human Insulin Guidance EMEA/CHMP/32775/2005*).

La tabla 6 describe los aspectos fundamentales que están recogidos en la guía de la EMEA para el desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de eritropoyetina donde se incluyen estudios de: toxicología, farmacocinética-farmacodinamia, eficacia y seguridad, incluyendo la farmacovigilancia.

1. Estudios preclínicos:	Estudios comparativos para la evaluación toxicológica (28 días).
2. estudios pK-pD:	Estudios en dosis única en voluntarios sanos por vía IV y SC (incluyendo recuento de granulocitos).
3. Estudios de eficacia:	2 estudios randomizados doble ciego en nefrología. Vías de administración IV y SC.
4. Extrapolación:	Si, la equivalencia en pacientes renales puede extenderse a otras indicaciones si están justificadas.
5. Seguridad:	Los estudios de eficacia y seguridad comparativos deben aclarar la posible inmunogenicidad.
6. Farmacovigilancia:	Debe dirigirse a PRCA. Deben incluirse pacientes para todas las indicaciones.

Tabla 6.- Resumen de la Guía de la EMEA para biosimilares de eritropoyetina.

Algunas sociedades médicas están valorando la repercusión en la clínica de los biosimilares llegando a establecer criterios para comparar la eficacia y/o seguridad con los fármacos innovadores. Las sociedades francesas de nefrología y diálisis consideran que la equivalencia terapéutica de los biosimilares de Eritropoyetina tiene como límites una variación inferior al 10% en la dosis y de 1 g/dL en la concentración de hemoglobina. En relación con la seguridad estas sociedades proponen disponer de una seroteca de los pacientes tratados con las diferentes eritropoyetinas dentro del programa de farmacovigilancia y gestión de riesgos (72).

La biotecnología farmacéutica tiene en la actualidad una gran importancia económica. Como ejemplo, cabe señalar que el mercado global de factores estimulantes de la eritropoyesis excedía, a finales de 2005, los 12.000 millones de dólares y está previsto que superará los 20.000 millones de dólares en 2020 (73). En este sentido la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA) ha señalado que los primeros biosimilares podrían suponer un ahorro de 2.000 millones de dólares por año a los sistemas públicos de salud en Europa (74).

A pesar de este mercado potencial, previsiblemente no serán muchos los biosimilares que se comercialicen en Europa en los próximos años. Ello es debido a las exigencias reguladoras establecidas por la EMEA y a las dificultades propias de la producción de las proteínas terapéuticas recombinantes. La tabla 7 establece algunas de las diferencias de los biosimilares con respecto a los genéricos que hacen referencia a la duración y coste de los estudios necesarios para conseguir la aprobación dentro de la Unión Europea.

	<b>Genérico</b>	<b>Biosimilar</b>
Regulación	+	+ (evaluación individual)
Desarrollo	2 – 3 años	6 – 7 años
Ensayos clínicos	< 1 año	2 – 3 años
Coste total	0,5 – 3 M dólares	20 – 50 M dólares

Tabla 7.- Genéricos vs Biosimilares (fuente: Arthur D. Little, Biologic Europe, 2004).

La primera directiva de medicamentos biosimilares (CHMP/437/04) contiene el requisito siguiente: "...para poder soportar la monitori-

zación por farmacovigilancia el producto específico que se proporciona al paciente debe estar claramente identificado”. Por ello es necesario establecer un programa específico de farmacovigilancia, analizar las posibilidades de sustitución y superar los problemas de trazabilidad.

La seguridad de las proteínas recombinantes constituye uno de los aspectos de mayor importancia para su introducción en la práctica clínica. Los problemas de seguridad detectados recientemente en los ensayos en fase I con el TGN1412, un anticuerpo superantagonista CD28 (en [wikipedia.org/wiki/TGN1412](http://wikipedia.org/wiki/TGN1412)) ponen de manifiesto los riesgos que pueden derivarse del uso de los medicamentos biotecnológicos. Los programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos que deben ser implantados supone un desafío para la introducción de los biosimilares en la práctica clínica. La farmacovigilancia tiene una especial relevancia con los biosimilares debido a la información limitada sobre seguridad de la que se dispone en los ensayos clínicos.

La orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de España de 28 de mayo de 1986 establecía una relación de medicamentos con limitaciones para su sustitución. Se trata de medicamentos biológicos (insulina y factores de coagulación), medicamentos con estrecho margen terapéutico y los medicamentos sometidos a especial control médico (O.M. 13 de mayo de 1985). Lógicamente no podría hacerse referencia entonces a la sustitución por biosimilares al ser muy escasas las proteínas recombinantes. Parece necesaria una actualización de esta normativa para incluir los medicamentos biotecnológicos y biosimilares. En Francia se ha presentado recientemente, 14 de febrero de 2007, un Proyecto de Ley que especifica claramente el carácter singular de los biosimilares.

Debido a que estas proteínas recombinantes son, en este momento, medicamentos de dispensación hospitalaria en España las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los centros sanitarios deberán pronunciarse sobre la conveniencia de su introducción. En todo caso, y a la vista de lo comentado, se desaconseja la sustitución automática de un medicamento innovador por un biosimilar.

Con el fin de asegurar la trazabilidad, las compañías biotecnológicas, a través de BIO (*Biotechnology Industry Organization*) han propuesto que los biosimilares sean identificados con INNs (*Internacional*

*Nonproprietary Names*) diferentes al innovador. El sistema INN, desarrollado por la OMS en los años 50, identifica sustancias farmacéuticas con una nomenclatura de carácter internacional (75). En el campo de la biotecnología se mantiene actualmente el mismo INN para los interferones o para las distintas hormonas de crecimiento. Por el contrario la Asociación Farmacéutica de Genéricos (GPhA) y los fabricantes de biosimilares consideran que si las autoridades sanitarias establecen que un biosimilar es comparable al innovador se debe mantener el mismo INN. La OMS ha anunciado, en noviembre de 2006, que revisará la situación de los INN de los medicamentos biológicos y biotecnológicos.

En diciembre de 2006, la Asociación Española de Empresas de Biotecnología (ASEBIO) ha hecho público un informe sobre los Requisitos de Denominación de Medicamentos Biosimilares en apoyo del requisito establecido en la primera directriz de medicamentos biosimilares (CHMP/437/04) que contiene el siguiente requisito “para poder soportar la monitorización por farmacovigilancia, el producto específico que se proporciona al paciente debe estar claramente identificado”. En dicho informe se abordan las cuestiones relacionadas con farmacovigilancia, sustitución y trazabilidad de medicamentos biosimilares (<http://www.ASEBIO.com>).

En 2006 la EMEA ha autorizado los primeros biosimilares de acuerdo con la regulación establecida. Se trata de hormonas de crecimiento recombinantes que serán, previsiblemente, comercializadas en nuestro país en los próximos meses. Omnitrope® y Valtropin® han sido autorizados como biosimilares de Genotropin® y Humatrope®, respectivamente. En breve se incorporarán diversos biosimilares: G-CSF (Teva, BioGenerix, Biopartners, Cangene, etc.), Eritropoyetina (Pliva, Sandoz, Teva, Stada, Biopartners, etc.), Insulina (Biopartners, etc.) lo que representa un cambio significativo en la biotecnología farmacéutica.

Muchas gracias por su atención.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodney JY, Gibaldi M. Biotechnology and biopharmaceuticals. Transforming proteins and genes into drugs. Wiley & Liss 2003. New Jersey.
2. Convergence: Ernst & Young Biotechnology Industry, Millennium Edition, 2005.
3. Syska M. Rising Tendences in Generic Market-The new Market Segments of Biosimilars. Jacob Fleming Confernces. Viena, Septiembre 2006 (<http://www.biogenerx.com/publications>).
4. Knäblein J. Modern Biopharmaceutics. Design, Development and Optimization. Vol. 1. Wiley-VCH, 2005: 1-127.
5. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): v4-v8.
6. Crommelin D, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International J Pharmaceutics* 2003; 266: 3-16.
7. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *European J Hospital Pharmacy Science* 2005; 11: 11-7.
8. Ugwoke MI, Crommelin DJA. Biopharmaceuticals: a special breed of drugs. <http://www.samedanltd.com/members/archives/EBR/Summer2003/MichaelU.htm>.
9. Steinberg FM. Biotech Pharmaceuticals and biotherapy: an overview. *J Pharm Pharmaceutic Sci* 1998; 1: 48-59.
10. Schellenkens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. *EJHPP* 2006; 12(5): 13.
11. Steinberg FM, Raso J: Biotech Pharmaceuticals and Biotherapy: An overview. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1998; 1 (2): 48-59.
12. Jiskoot W, Crommelin DJA. Method for Structural Analyses of Protein Pharmaceuticals. *Pharm Res* 2000; 17: 1159-67.
13. Roy N, Agarwal S. Therapeutic protein production. An overview. *Technology Proteomes & Proteomics* 2003: 79-82.
14. Crommelin DJA and Jiskoot W. What makes protein drugs different? Some considerations on shifting paradigms in pharmacy. *EJHPP* 2006; 12(5): 14-6.

15. Manheim BS, Granahan P, Dow KJ. Follow-on biologics: ensuring continued innovation in the biotechnology industry. *Health Affairs* 2006; 25 (2): 394-404.
16. Schellekens H. Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *European J Clinical Investigation* 2004; 34: 797-9.
17. Yuen CT, Storring PL, Tiplady RJ et al. Relationships between the N-glycan structures and biological activities of recombinant human erythropoietins produced using different culture conditions and purification procedures. *Br J Haematol* 2003; 121: 511-26.
18. Zopf D, Vergis G. Glycosylation: a critical issue in protein development and manufacturing. *Pharmaceutical visions: 2005*, 10-2.
19. Cumming DA. Glycosylation of recombinant protein therapeutics: control and functional implications. *Glycobiology* 1991; 1 (2): 115-30.
20. Goldsmith D. Commentary. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): v1-v3.
21. Sanz-Nebot V, Benavente F, Vallverdú A, Guzman NA, Barbosa J. Separation of recombinant human erythropoietin glycoforms by capillary electrophoresis using volatile electrolytes. Assessment of mass spectrometry for the characterization of erythropoietin glycoforms. *Analytical Chemistry* 2003; 75 (19): 5220-9.
22. López P, Díez JC, de Frutos M, Cifuentes A. Comparison of different capillary electrophoresis methods for análisis of recombinant erythropoietin glycoforms. *J Sep Sci* 2002; 25: 1112-8.
23. Neusü C, Demelbauer U, Pelzing M. Glycoform characterization of intact erythropoietin by capillary electrophoresis-electrospray-time of flight-mass spectrometry. *Electrophoresis* 2005; 26: 1442-50.
24. DiPaolo B, Pennetti A, Nugent L, Venkat K. Monitoring impurities in biopharmaceuticals produced by recombinant technology. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2: 70-82.
25. Thorpe R and Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. *EJHPP* 2006; 12(5): 17-8.
26. Declerck P. Ensuring the safe use of biosimilars. *RAJ Pharma* 2006; 10: 636-7.
27. Krüger A, Eckardt KU. Pure red cell aplasia induced by antibodies against human recombinant erythropoietin. *Transfus Med Hemother* 2005; 32: 97-100.
28. Thorpe R. Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. *EJHPP* 2006; 12 (5): 17-8.

29. Domínguez-Gil A. Farmacocinética de los medicamentos obtenidos por biotecnología. 6º Curso de Biotecnología. Ed. Ciemat, 2006.
30. Reddy Rajender K. Controlled-release, Pegylation, Liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Annals Pharmacotherapy* 2000; 34: 915-23.
31. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating factor. *Seminars Nephrology* 2000; 20: 375-81.
32. Norris DA, Puri Narneet, Sinko PJ: The effect of physical barriers and properties on the oral absorption of particulates. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 34: 135-154.
33. Brayden DJ: Novel oral drug delivery gateways for biotechnology products: polypeptides and vaccines. *PSTT* 1998; 7.
34. Stoll BR, Leipold HR: A mechanistic análisis of carrier-mediated oral delivery of proteins therapeutics. *J Control Release* 2000; 64: 217-30.
35. Burke PA, Putney SD: Improving protein therapeutics with sustained-release formulations. *Nat Biotechnol* 1998; 16 (2): 153-157.
36. Bartus RT, Tracy MA, Emerich DF: Sustained delivery of proteins for novel therapeutic products. *Science* 1998; 281: 1161-2.
37. Langer R: Drug delivery and targeting. *Nature* 1998; 392: 5-10.
38. Milton, H: Ed. Poly (ethylenglycol) Chemistry and Biological Applications. American Chemical Society. Washington DC, 1997.
39. Holle L: Pegaspargase: an alternative? *Ann Pharmacother* 1997; 31: 616-23.
40. Charles S, Harris J Milton: Improving hepatitis C. *Ther Modern Drug Discovery* 2000; 5: 59-67.
41. Mehvar R: Modulation of the pharmacokintics and pharmacodynamics of protein by polyethilene glycol conjugation. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3 (1): 125-36.
42. Macdougall IC: Novel erythropoiesis stimulating factor. *Semin Nephrol* 2000; 20: 375-81.

43. Reddy Rajender K. Controlled-release, Pegylation, Liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 915-23.
44. Kumar MN. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3 (2): 234-258.
45. Bruce KR: Experimental macromolecular aerosol therapy. *Respiratory Care* 2000; 45: 684-94.
46. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-5.
47. Lee VH. Peptide and protein drug delivery. New York: Marcel Dekker; 1991: 1-56.
48. Mandal TK. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 1 (62): 1359-64.
49. Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (4): 394-401.
50. Odegard PS, Capoccia KI. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 843-52.
51. Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1556-9.
52. <http://www.flumist.com> (consultado 14-11-2003).
53. Cohen GM, Nettelman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106: 973-6.
54. Kornowski R, Fuchs S, Martín L. Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis. *Circulation* 101: 454-458, 2000.
55. Prankerd RJ, Benson Haerther AE: Optimisation of Drug Delivery 12. Delivery of gene therapy. *Australian J Hosp Pharm* 1999; 29: 149-54.
56. Francis, GE: Ed. *Drug Targeting Strategies, Principles and applications*. Humana Press Totowa. New Jersey, 2000.
57. Alpaugh K, Von Mehern M. Monoclonal antibodies in cancer treatment. *A Review of Recent Progress*. *Biodrugs* 1999; 12: 209-36.

58. Reilly RM, Sandhu J: Problems of delivery of monoclonal antibodies. Pharmaceutical and pharmacokinetics solutions. *Clin Pharmacokin* 1995; 28 (2): 126-42.
59. Takakura Y, Mahato R, Hashida M. Extravasation of macromolecules. *Adv Drug Deliver Rev* 1998; 34: 93-108.
60. Forssen E, Willis M: Ligand-targeted liposomes. *Ad Drug Deliv Rev* 1998; 29: 249-71.
61. Oku N, Tokudome Y, Asai T: Evaluation of Drug Targeting strategies and liposomal trafficking. *Current Pharmaceutical Desing* 2000; 6: 1669-1691.
62. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J European Union* 2001; 67-128.
63. The Commission of the European Communities. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J European Union* 2003; 46-94.
64. The European Parliament and the Council of the European Union. Directives 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J European Union* 2004; 34-57.
65. Committee for Medicinal Products for Human Use. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin. EMEA/CHMP/32775/2005.
66. Committee for Medical Products for Human Use. Concept Paper, similar biological medicinal products containing recombinant human insulin. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: (Non) clinical issues. CHMP/ Comparability Working Party/146710/2004.
67. Committee for Medical Products for Human Use. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.

- Guidance on similar medicinal products containing somatropin. EMEA/CHMP/94528/2005.
68. Committee for Medical Products for Human Use. Concept Paper, similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: (Non) clinical issues. CHMP/Comparability Working Party/146489/2004 corr 2004.
  69. Committee for Medical Products for Human Use. Concept Paper, similar biological medicinal products containing recombinant human granulocyte-colony stimulating factor. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: (Non) clinical issues. CHMP/Comparability Working Party/146701/2004.
  70. Committee for Medical Products for Human Use. Concept Paper. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical issues: guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant erythropoietins. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/94526/2005.
  71. Committee for Medical Products for Human Use. Concept Paper, similar biological medicinal products containing recombinant human erythropoietin. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: (Non) clinical issues. CHMP/Comparability Working Party/146664/2004.
  72. Position statement regarding usage of biosimilares. Position paper of the Société de Néphrologie Société Francophone de dialysis, and Société de Néphrologie Pédiatrique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2006; 2: 432-45.
  73. Mikhail A. Biosimilar epoetins – A future in Europe?. *European Renal & Genito-Urinary Disease. Regulatory Issues*, 2006: 15-7.
  74. O'Donnell P. Battle of biosimilars. As patents expire, clinical trials will be caught in the middle between copyists and original innovators. <http://www.actmagazine.com>. Febrero, 2006.
  75. EGA position paper on naming of biopharmaceuticals: a contribution to WHO. Review of International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. Octubre, 2006 (<http://www.egagenerics.com>).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
EXCMO. PROF. DR.  
D. JULIO RODRÍGUEZ VILLANUEVA





Excma. Sra. Presidente,  
Excmos. Sras y Sres Académicos,  
Sras y Sres.

Es para mí un gran honor presentar al profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé que acaba de dar lectura a su discurso de ingreso en esta Real Academia de Doctores con el título “Biotecnología Farmacéutica: desafíos para el siglo XXI”. Me anticipo a valorar su intervención de realmente brillante, con un alto contenido técnico y farmacológico y donde se ponen de manifiesto, con el exigido rigor académico, algunos de los problemas asociados a la utilización clínica de los medicamentos de origen biotecnológico. Ello no debe sorprendernos si consideramos que el profesor Domínguez-Gil dirige, desde hace 30 años, la Unidad de Farmacocinética Clínica en el Hospital Universitario de Salamanca. Además, durante los últimos años ha desarrollado una intensa actividad docente e investigadora en el campo de la biotecnología, participando en numerosos congresos, reuniones científicas y cursos de especialización. Deseamos además precisar que desde el año 2000 es profesor del Curso de Biotecnología Aplicada organizado por el Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) con el apoyo de diversas sociedades médicas españolas.

A nivel personal deseo confesar que el tema elegido por el nuevo académico me atrae desde hace algún tiempo procurando seguirlo con especial interés. Y de lo que no hay la menor duda es que factores como el conocimiento y la innovación tecnológica están jugando un papel esencial en el desarrollo de las actividades industriales, económicas y sociales. Para algunos la última década del siglo XX fue conocida como la era de la comunicación, mientras que la primera década del siglo XXI es ya conocida como la era del conocimiento. Todos sabemos que vivimos una auténtica revolución científica y tecnológica donde la globalización actúa favoreciendo y acelerando el desarrollo de las nuevas tecnologías. Entre ellas sin lugar a dudas, se encuentra la Biotecnología

que augura grandes beneficios económicos para los sectores industriales, promete una transformación cualitativa en los procesos productivos, así como prevé una mejora en la calidad asistencial para los pacientes e importantes avances en los campos medioambiental y agroalimentario.

Llegado este momento podemos subrayar que seguimos desde hace años la trayectoria científica, docente y profesional del Prof. Alfonso Domínguez, tanto en la Facultad de Farmacia como en el Hospital Universitario de Salamanca, puestos en los que él mismo ha reconocido que ha ocupado una posición de privilegio para conocer la práctica de la trayectoria farmacológica en la asistencia especializada. Y como no podía ser menos, en todos sus cargos y responsabilidades se le presentó una ocasión única para desarrollar diversas iniciativas que respondían a necesidades asistenciales entre las que él mismo ha destacado la creación de la Unidad de Farmacocinética Clínica en 1977, posiblemente pionera en España y referente en la formación de farmacéuticos especialistas, el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, delegación española del Institute for "Safe Medication Practices" de EEUU en 1999 y el Servicio de Atención Farmacéutica a pacientes VIH+ en 2004 en colaboración, éste último, con el Departamento de Medicina Interna. Y como él mismo ha afirmado en una reciente conferencia, estas iniciativas no sólo tuvieron repercusión en el ámbito académico, como lo demuestra la publicación de una cifra de trabajos que superan ampliamente los 200 realizados en colaboración con la casi totalidad de los servicios clínicos del Hospital Universitario de Salamanca, sino lo que tiene un mayor significado, contribuyeron a mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica con beneficio para los pacientes.

Nuestra relación con el Prof. Alfonso Domínguez ha sido intensa y serena, tanto durante nuestra época de rector de la Universidad de Salamanca, como más tarde como profesor y profesional de la Farmacia, manteniendo viva nuestra amistad y sobre todo nuestro aprecio personal y académico. Además siempre he mantenido mi admiración por la actividad científica y la relación que mantiene con muchos laboratorios españoles y con los más afamados científicos de la especialidad en Europa y en los Estados Unidos. Y si algo podemos destacar en estos momentos de un nuevo ingreso académico es la relación del profesor Alfonso Domínguez con muchos colegas y amigos, no sólo de la Universidad de Salamanca sino también de otros ámbitos científicos y culturales tanto españoles como extranjeros. Siempre he considerado a Alfonso

como un hombre de trabajo altamente responsable que no repara en esfuerzos y en la superación de dificultades junto con su esposa Mary Carmen, también especialista del Hospital Universitario de Salamanca, que como diré más tarde a la que también deseo recordar en estos momentos.

Nace en Gijón (Asturias). Licenciado y Doctor en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela con la calificación en ambas titulaciones de Sobresaliente y Premio Extraordinario. En 1974 se incorpora a la Universidad de Salamanca como catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, plaza que sigue ocupando en la actualidad. En este periodo ha desempeñado diferentes cargos académicos: Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Decano de la Facultad de Farmacia y Vicerrector de Investigación de la Universidad de Salamanca.

Durante los últimos 33 años ha sido responsable de un equipo de profesionales en el que se han formado numerosos farmacéuticos entre las cuales figuran actualmente 5 catedráticos de Universidad, 16 profesores titulares de Universidad, 12 profesores ayudantes, 16 profesores asociados y 16 becarios de investigación. Desde 1975 es Director del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. En esta Unidad han obtenido la especialidad en Farmacia Hospitalaria más de 60 farmacéuticos que trabajan actualmente en diferentes hospitales españoles.

La actividad investigadora queda reflejada en la dirección de más de un centenar de tesinas de licenciatura y 27 tesis doctorales. Asimismo ha presentado más de 200 comunicaciones y ponencias a congresos nacionales e internacionales y publicado más de 300 trabajos en revistas nacionales y extranjeras del máximo prestigio dentro de su especialidad. Es coautor en 10 libros sobre diferentes aspectos relacionados con su especialidad publicados en España, Reino Unido y EE.UU. Actualmente está dirigiendo, junto con el profesor Enrique Alcaraz del Departamento de Lingüística de la Universidad de Alicante, la elaboración del "Diccionario terminológico de ciencias farmacéuticas español-inglés, inglés-español", promovido por la Real Academia Nacional de Farmacia que será publicado por editorial Ariel el próximo mes de mayo. Ha figurado como investigador principal en 26 proyectos de investigación de la

CAICYT y otros organismos e instituciones públicas y en 32 ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas españolas y multinacionales.

A lo largo de su carrera profesional ha recibido diversos premios y distinciones entre las que debe destacarse el Premio Nacional de Investigación Farmacéutica Laude (1978) y el Premio de la American Society Hospital Pharmacy Research and Education Foundation (1994). En el periodo 1985-1990 ha sido Vicepresidente de la Sociedad Española de Farmacología. Ha sido Presidente de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española (2002-2005). Miembro del Comité de Ciencias de la Salud para la evaluación del profesorado en la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA) del Ministerio de Educación y Ciencia (2003-2006). Es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia (1998) y de la Real Academia de Medicina de Salamanca (2006). Es Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña (2004) y de la Academia de Farmacia de Galicia (2006).

Y volviendo al tema de la Biotecnología se puede afirmar que este campo alcanza hoy a múltiples campos de la investigación médica en los que hemos asistido, gracias a ella, a notables avances. Así ha ocurrido, por ejemplo, en el campo del diagnóstico, en el descubrimiento de nuevas dianas celulares, en la potenciación de proteínas naturales y en la mejora de tratamientos biotecnológicos previos que permite mejorar sensiblemente su efectividad clínica o su seguridad. Un buen ejemplo de ello son las nuevas tecnologías que han permitido desarrollar anticuerpos totalmente humanizados que han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de patologías graves.

La biotecnología ha hecho posible disponer de medicamentos que serían inaccesibles por los procedimientos convencionales de producción. Para el aislamiento de la eritropoyetina, por ejemplo, se necesitaban 2.500 litros de orina de pacientes anémicos para obtener 10 mg de la hormona ... la dosis necesaria para tratar a un paciente en diálisis durante 1 año. Con la tecnología recombinante no existen límites para la producción de esta hormona esencial en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal, el cáncer o la cirugía traumatológica.

La biotecnología ha permitido también alcanzar logros muy importantes en terapia regenerativa, en la terapia personalizada y en los bioprocesos alimentarios, industriales y energéticos. De hecho podemos aquí señalar algunos datos sumamente significativos: en 2004 la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) aprobó el primer ensayo clínico utilizando células de la médula del propio paciente para regeneración cardíaca. Así mismo en los años 2005 y 2006 se publicaron los resultados de los primeros ensayos clínicos de estas terapias en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, en las heridas de los grandes quemados y en el tratamiento de fístulas. Los tests genéticos y moleculares tuvieron unas ventas mundiales en 2004 de 2.000 millones de dólares con un crecimiento anual del 30 por ciento y la OCDE ha estimado que para el año 2010 un quinto de la producción química podría ser transferido a la Biotecnología Industrial y el 60 por ciento de los productos de química fina podrían fabricarse por medio de técnicas biotecnológicas. Por otro lado los anticuerpos monoclonales terapéuticos son una nueva alternativa particularmente efectiva en el tratamiento del cáncer (linfoma no Hodkin, cáncer colorectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, leucemia aguda linfoblástica, etc.) y en otras patologías como la artritis reumatoide, la psoriasis, el asma o la degeneración macular asociada a la edad. Actualmente están disponibles una decena de anticuerpos monoclonales autorizados y más de 100 se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico.

Aunque el desarrollo de la Biotecnología se inicia en los años 50 gracias al descubrimiento de Watson y Crick precisamente en una época en la que estábamos nosotros en la Universidad de Cambridge y que por tanto nos tocó vivir un poco los acontecimientos, las autoridades europeas han tardado varias décadas en conocer su decisiva repercusión social y económica. Nos parece importante subrayar que el Consejo Europeo de Lisboa, celebrado en marzo de 2000, estableció un nuevo objetivo estratégico para la unión Europea en la próxima década, nada menos que convertirse en la economía basada en el conocimiento más competitiva y dinámica del mundo, capaz de crecer económicamente de manera sostenible con más y mejores empleos y con mayor cohesión social. La Comisión de Seguimiento reunida en Estocolmo en 2001 decide considerar el valor estratégico de la Biotecnología y sus importantes aplicaciones en diversos sectores industriales. Desde entonces tene-

mos que reconocer que se ha producido un apoyo importante a la Biotecnología por parte del sector público en Europa.

Sin embargo nos parece importante reconocer que el sector de la biotecnología en España es todavía pequeño pero se encuentra en periodo de expansión, con un crecimiento cuatro veces superior a la media de la Unión Europea. El índice ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas creada en 1999), un instrumento que valora anualmente la opinión de distintos agentes sobre el escenario biotecnológico español alcanzó en 2005 su mejor valor histórico y, por primera vez desde el año 2000, obtiene un valor positivo, lo que refleja una percepción optimista sobre las posibilidades de desarrollo del sector.

También nos parece oportuno subrayar que en el año 2005 más de quinientas treinta y ocho compañías industriales realizaron actividades de investigación biotecnológica en España. Entre ellas, ciento veinte tienen a la biotecnología como actividad exclusiva. Son las empresas que constituyen el núcleo del sector y principal motor en términos de generación de conocimiento. Es preciso mencionar que tales industrias facturan más de 370 millones de euros, invierte en I + D cerca de 320, de hecho un 86 por ciento de su facturación y dedican más de un 25 por ciento de sus gastos a un personal altamente cualificado que ya supera los dos mil empleados.

Por sectores, la biotecnología sanitaria, en sus dos vertientes de terapia y diagnóstico, supone más del 50 por ciento del sector, seguida de las aplicaciones agroalimentarias o biotecnología verde con aproximadamente un 20 por ciento. El resto se reparte entre la biotecnología industrial con un 5,7 por ciento y un número importante de compañías que ofrecen plataformas tecnológicas de aplicación en varios sectores (23,6%) como la genómica o la proteómica que alcanzan prácticamente cerca de un 24 por ciento.

Si de la salud humana se trata, destacan varios avances en el desarrollo clínico de moléculas procedentes de compañías biotecnológicas españolas y la creación de importantes consorcios de investigación al amparo del Programa CENIT\* (Consortios Estratégicos Nacionales de Investigación Técnica).

Por otra parte no parece oportuno puntualizar que para conseguir un desarrollo adecuado de la biotecnología en España deben adoptarse acciones conjuntas del sector público y el sector privado. Entre ellas destacan las siguientes:

- a. Mantener la importante inversión pública en I + D biotecnológica y mantener las tasas de incremento anual de dicha inversión. De acuerdo con un reciente informe de Genoma España en el año 2010 esta inversión pública debería superar los 500 millones de euros anuales, más del doble que en el año 2004, y la inversión privada debería superar los 1.000 millones de euros.
- b. Estructurar el desarrollo de la Biotecnología, mediante acciones coordinadas de las distintas Administraciones Públicas: Universidades, Centros de Investigación, Hospitales, Empresas, Servicios de Apoyo e Infraestructuras.
- c. Definir y poner en marcha un Plan Estratégico para la Biotecnología española, con el objetivo de que la relevancia económica de este "sector" alcance el 1,6 por ciento del PIB español y contribuya a la generación de 100.000 empleos en el año 2010.

Si pasamos a considerar el tema de las proteínas recombinantes en el organismo su comportamiento está limitado especialmente por su estructura química, su inestabilidad, su permeabilidad y otras propiedades físico-químicas. Además parámetros farmacocinéticos de las proteínas recombinantes están sometidos a la influencia de factores fisiopatológicos, genéticos y farmacológicos que son responsables de la variabilidad inter e intraindividual de la respuesta terapéutica. Por ello se hace necesario desarrollar determinadas estrategias basadas en modificaciones estructurales, en el uso de nuevas vías o sistemas de administración y al desarrollo de formulaciones farmacéuticas innovadoras estas son algunos de los desafíos a los que se enfrenta la biotecnología farmacéutica en los comienzos del siglo XXI. Las especiales características de las proteínas recombinantes han supuesto un impulso hacia el uso de vías de administración alternativas, especialmente la vía pulmonar y la vía nasal. Un sistema óptimo de liberación por inhalación, para conseguir una acción sistémica, debería depositar específicamente el fármaco en la región alveolar del pulmón, independientemente de los procesos de ventilación o de otros parámetros patofisiológicos. Nuestra condición de diabético tipo II nos ha hecho seguir con el máximo interés el tema del tratamiento de la diabetes en humanos y así podemos afirmar que la

insulina ha sido candidata para su administración mediante técnicas no invasivas desde el principio de su utilización en el tratamiento de la diabetes; de hecho la búsqueda de vías alternativas a la administración subcutánea de insulina es tan antigua como la propia terapia con este fármaco, debido al rechazo que presentan los pacientes diabéticos a las inyecciones subcutáneas de insulina para el control de su enfermedad.

Al encontrarnos en estos momentos tan interesantes de la Real Academia como es el incorporar un nuevo miembro y antes de concluir esta intervención deseo hacer referencia a una muy importante distinción extranjera proveniente de la *Internacional Pharmaceutical Federation* que conocemos como FIP; a propuesta del *Board of Pharmaceutical Sciences* (BPS) ha hecho pública la resolución de los premios (*Research Achievement Awards 2007*) que reconocen la trayectoria investigadora y profesional de farmacéuticos en todo el mundo. Nos parece oportuno subrayar que las convocatorias se realizan cada cuatro años coincidiendo con la celebración del *Pharmaceutical Sciences World Congress*. En la presente convocatoria uno de los premiados es el Excmo. Sr. D. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Universidad de Salamanca. Se puede informar que la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG) propuso al Dr. Domínguez-Gil como candidato el pasado mes de octubre. De acuerdo con las bases de la convocatoria la documentación se debía acompañar de un apoyo explícito de dos sociedades científicas o profesionales. En el caso del Prof. Domínguez-Gil la solicitud fue acompañada de cartas de la Presidencia de la Real Academia Nacional de Farmacia y del Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Deseamos puntualizar que los premios serán entregados en Ámsterdam el próximo día 22 de abril durante la ceremonia inaugural del Congreso. Nos parece digno de resaltar que la concesión de este premio está teniendo gran repercusión en los medios profesionales debido a que, por primera vez, se premia a un farmacéutico español. El premio reconoce especialmente el trabajo realizado por el equipo de trabajo que dirige el Dr. Domínguez-Gil Hurlé en el campo de la Farmacocinética Clínica que ha convertido al Hospital Universitario de Salamanca en centro de referencia en nuestro país.

Y como ya he mencionado antes, no quisiera terminar mis palabras sin una cariñosa referencia a la familia del profesor Domínguez-Gil



Hurle que nos acompaña en este acto y, especialmente a su esposa, la Dra. González Martín, Jefa de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario y profesora asociada de la Universidad de Salamanca. A todos ellos nuestra más calurosa y sincera felicitación. Una felicitación que queremos hacer extensiva a su equipo, precisamente un grupo que el nuevo académico considera como su segunda familia, la universitaria y al mismo tiempo la hospitalaria.

Por todo ello la Real Academia de Doctores recibe con gran satisfacción al nuevo académico, el profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, en la seguridad de que su alta preparación científica, experiencia acreditada e independencia de criterio serán de gran utilidad para esta Corporación. En nombre de todos los miembros de esta Real Academia, cuya representación ostento en este momento, y en el mío propio le deseo al nuevo miembro una larga y fructífera vida académica.

Muchas gracias por su atención.

