

LA LIOFILIZACIÓN EN EL MERCADO GLOBAL FARMACÉUTICO

Tertulias Ramón Salazar

2 de Junio 2016

1. Introducción a la liofilización

Según Thomas Jennings la liofilización es un proceso de estabilización en el que el producto primero se congela y entonces el agua presente se retira primero por sublimación y al final por desorción hasta valores que no dan soporte al crecimiento o reacciones químicas.

El término “totalmente seco” no debe dar lugar a confusión: la mayoría de las soluciones liofilizadas de uso farmacéutico alcanzan valores de humedad bajos, con límites no superiores al 7% y con la peculiaridad de presentar mejor estabilidad cuanto menor sea la humedad del producto final obtenido; esto, en moléculas pequeñas, es decir, en preparados de origen químico se cumple habitualmente. No sucede lo mismo en preparados biotecnológicos cuyo principio activo (en adelante API: *Active Pharmaceutical Ingredient*) es una proteína; las proteínas presentan actividad en función del mantenimiento de su estructura cuaternaria, por lo que la presencia de agua en localizaciones específicas de la macromolécula es clave para mantener su actividad y, por tanto, su eficacia. En este último caso el contenido en agua debe mantenerse en un intervalo definido; dicho de otra manera, la liofilización de proteínas no es mejor cuanto más seco es el producto final obtenido sino cuando el contenido en agua se especifica entre un valor mínimo y uno máximo.

Son características fundamentales de un producto liofilizado la retención de forma, la retención de actividad, la facilidad de reconstitución y el amplio tiempo de caducidad; en este último caso, cuando comparamos con la estabilidad de la solución del fármaco, que puede durar desde unas horas hasta unos pocos días.

Es fundamental el conocimiento de las propiedades térmicas de las soluciones a liofilizar, es decir de sus CMSs (*Critical Material Attributes*), las cuales determinarán la huella dactilar térmica del producto y los parámetros críticos del proceso, tanto en la congelación como en el secado primario (sublimación) y en el secado secundario (desorción). Los principales problemas en el desarrollo de liofilizados proceden de la falta de conocimiento del comportamiento físico-químico del producto al ser sometido a condiciones extremas de temperatura y vacío.

2. El mercado de servicios de la liofilización

El mercado de servicios de liofilización incluye tres campos diferenciados: el de los fabricantes de equipos destinados a desarrollo (plantas piloto), el de los fabricantes de equipos industriales y, por último, el campo de las organizaciones que ofrecen desarrollo de ciclo, soporte regulatorio y servicios de fabricación a terceros (CDMOs).

La demanda actual de servicios de liofilización está experimentando un importante crecimiento observable en los tres campos. Las estimaciones actuales consideran que la venta

de equipos se doblará en los próximos diez años, mientras que los servicios de desarrollo y fabricación a terceros experimentarán un crecimiento del 300% debido a la aparición de los productos biotecnológicos que aportan nuevas soluciones terapéuticas, que son de una estabilidad reducida y que, se calcula, requerirán en un 50% la tecnología de la liofilización para ser procesados en forma estable.

3. El mercado de productos liofilizados

Se estima que, una vez superadas las limitaciones de proceso en el campo de biosimilares se despejarán las restricciones regulatorias, que ahora mismo exigen estudios clínicos, y el coste del lanzamiento de dichos productos se ajustará al coste normal de desarrollo y transferencia de cualquier otro producto. Mientras tanto la tecnología de la liofilización avanza proporcionando métodos que aseguran el proceso y que permiten abordar diferentes formas de presentación capaces de ser producidas en formatos relativamente rentables y útiles para el usuario final (jeringas de doble cámara, cartuchos para dispositivos de administración inmediata, etc.). Anticuerpos monoclonales, vacunas y proteínas (o polipéptidos) entrarán también con fuerza en el campo de la liofilización.

4. Retos estratégicos

Los principales retos que afrontará la tecnología de liofilización ahora y en los próximos 10 años incluyen:

- a. Retos en la formulación del producto.
- b. Retos tecnológicos.
- c. Alto coste de inversión en equipos y alto coste energético.
- d. Procesos largos (entre 24 y 100 horas de duración).
- e. Conocimiento y aplicación de las técnicas de escalado e industrialización.
- f. Poca flexibilidad en fabricación (excepto si se aplica QbD).
- g. La mayoría de las veces son procesos asépticos (condiciones Clase A, RABS o Aisladores, Monitorización de viables y no viables, etc.).
- h. Diseño y mantenimiento de los equipos: ¿URS?; cientos de conexiones eléctricas, válvulas y sondas; aporte de suministros: frío, vapor puro, WFI, etc.
- i. Elevados costes de QC/QA.
- j. Necesidad de incrementar el conocimiento mecanicista del proceso (los reguladores piden la justificación de los ciclos).
- k. Inspecciones cada vez más rigurosas.
- l. Afrontar nuevas tecnologías (Spray dryer, etc.).

Enric Jo, PhD

Barcelona 2 de Junio 2016