

La Liofilización en el Mercado Global Farmacéutico

Progreso y Necesidades Tecnológicas



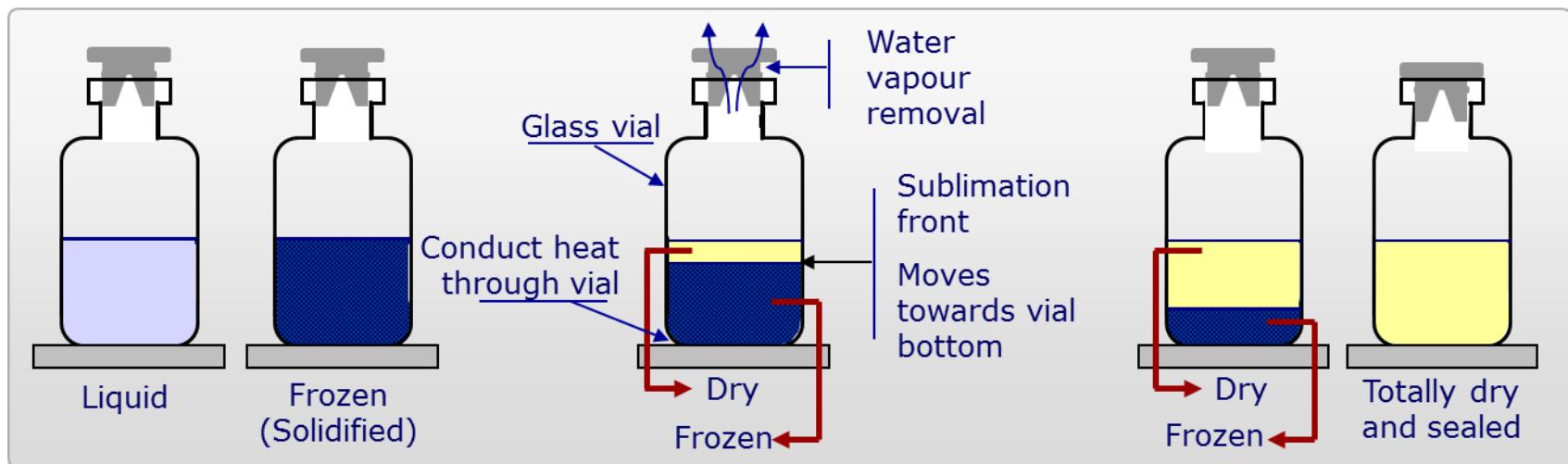
Enric Jo, PhD
Barcelona 02 Junio 2016

Índice

1. Introducción a la liofilización (*apuntes tecnológicos*)
2. El mercado de servicios de liofilización
3. El mercado de productos liofilizados
4. Revisión estratégica del mercado de liofilizados

1. Introducción a la Liofilización

- “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 permiten soporte al crecimiento o reacciones químicas” (Jennings).



- La solución debe ser congelada hasta conseguir su total solidificación (sustancialmente por debajo de su punto de congelación). La temperatura eutéctica (en caso de soluciones cristalinas) o la temperatura de transición vítrea (en caso de soluciones amorfas) condicionarán la temperatura mínima en la etapa de congelación. Los cristales de solvente se retiran mediante un proceso físico de sublimación y el agua no congelada (*bound water*) se elimina por desorción.

1. Introducción a la Liofilización

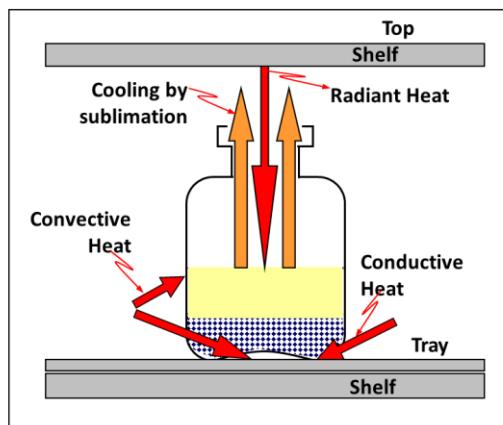
Etapas fundamentales de proceso:

CONGELACIÓN: La primera etapa es un fenómeno estocástico de congelación, donde tienen lugar fenómenos de nucleación y subenfriamiento (*supercooling*).

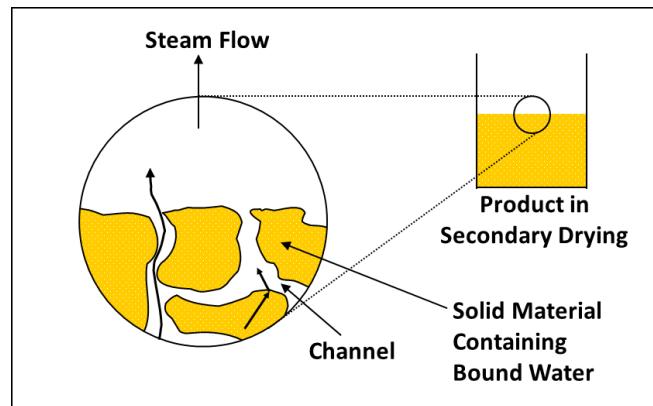


Nucleación
Homogénea
(Praxair)

SECADO PRIMARIO: Etapa de sublimación donde se trabaja bajo una presión controlada y existen diferentes fuentes de transferencia de calor.



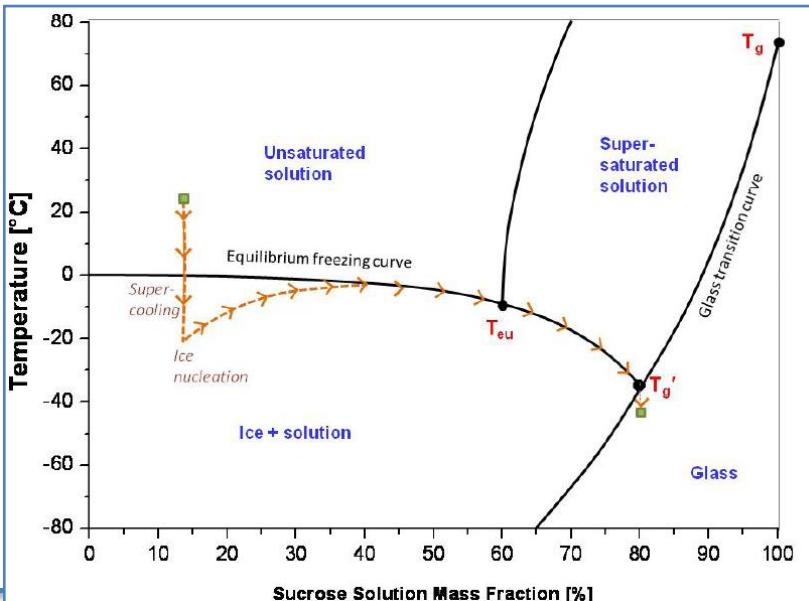
SECADO SECUNDARIO: Última etapa en la que se produce la desorción del agua no congelada.



1. Introducción a la Liofilización

CMAs

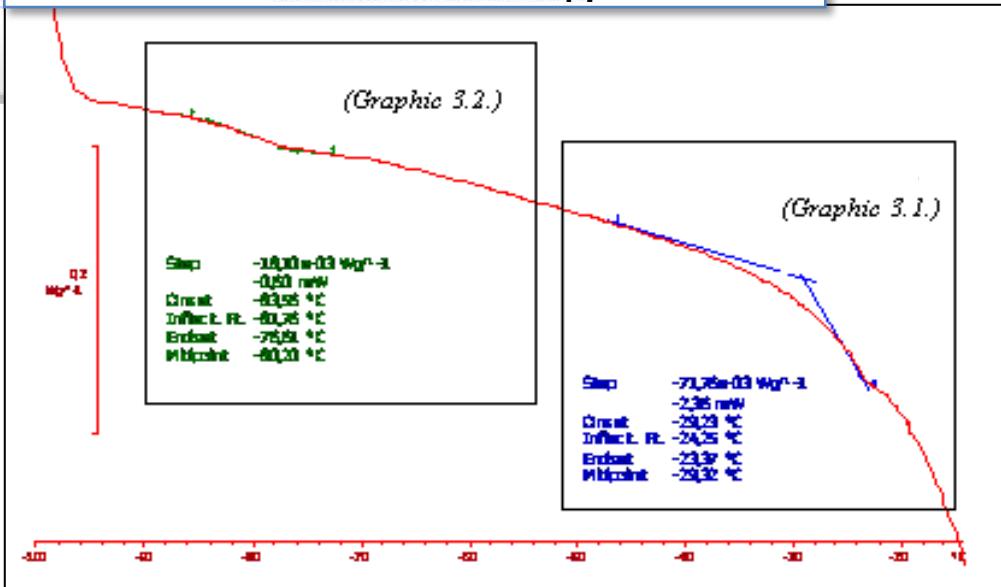
Diagrama de Estado Amorfo



Análisis térmico

DSC-Temperatura de Transición Vítreo (T_g')

- Gráfico típico de la técnica DSC
- Aparece como una inflexión en la curva de calentamiento
- Los productos amorfos no solidifican completamente si no alcanzan esta temperatura crítica

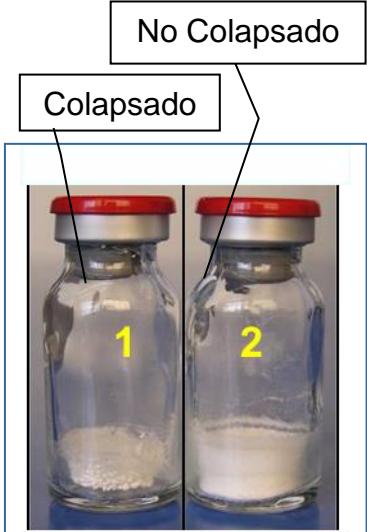
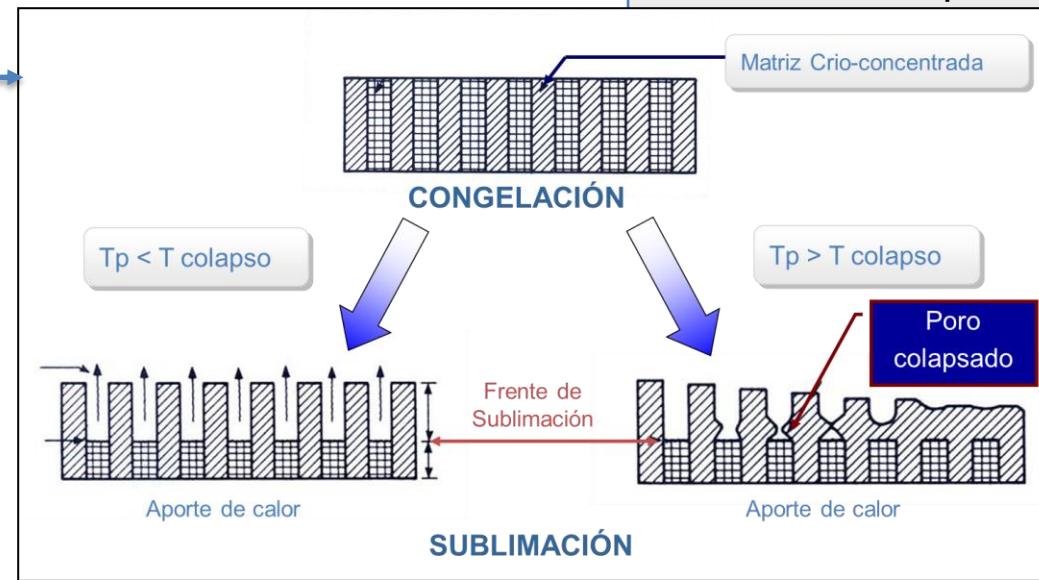


1. Introducción a la Liofilización

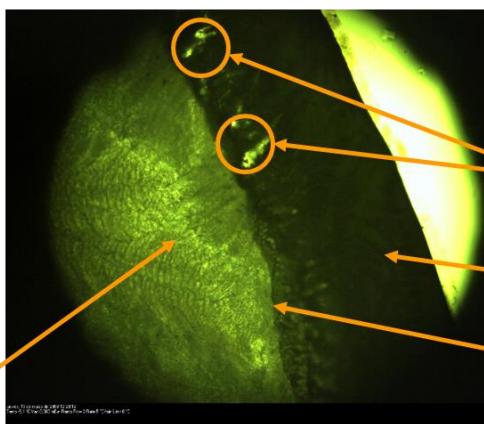
CMAs

Análisis térmico

Efecto de Colapso



- T_{co} and T_g' están muy cerca, habitualmente $T_{co} > T_g'$
- Puede ser evitado por medio de tratamiento térmico (Annealing)
- La temperatura de bandejas y la presión de trabajo durante el Secado Primario dependen de la menor temperatura entre T_{eu} , T_g' and T_{co}



Por medio de Lyomicroscopio

Colapso

Producto Seco

Frente de Sublimación

1. Introducción a la Liofilización

CPPs

Fundamentos:

TC: Temperatura crítica de producto (T_{co}).

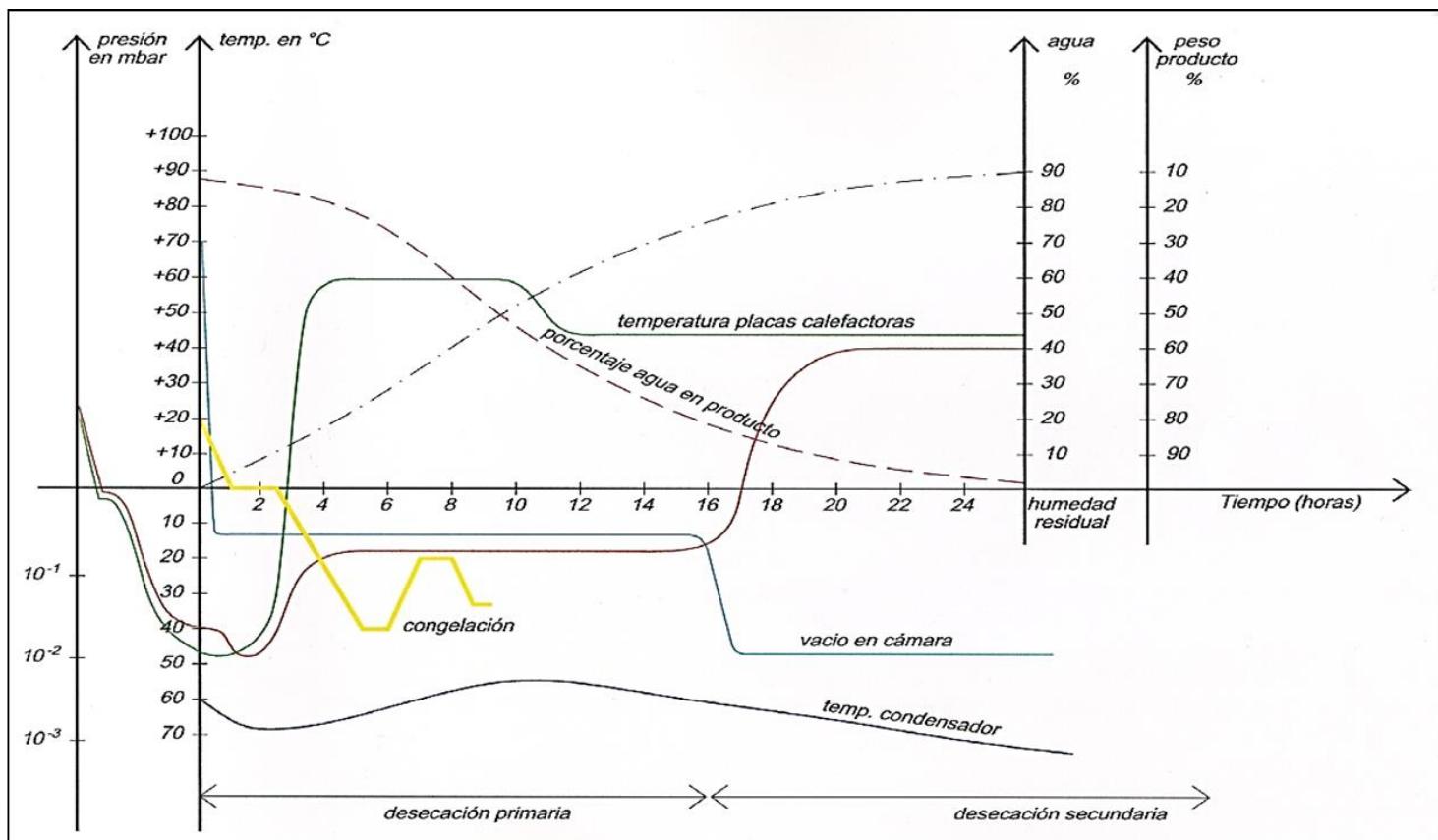
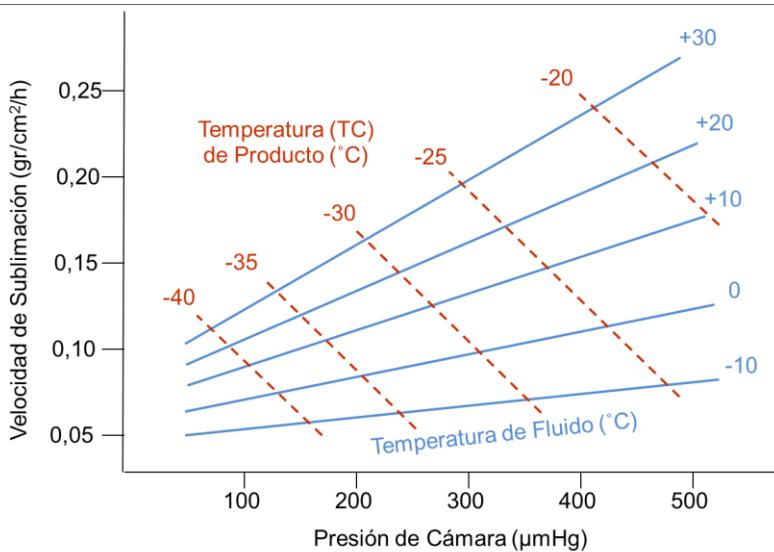
PVS: Presión de vapor saturante.

Criterio:

La PVS determina la T de producto.

La T de producto no debe superar la TC.

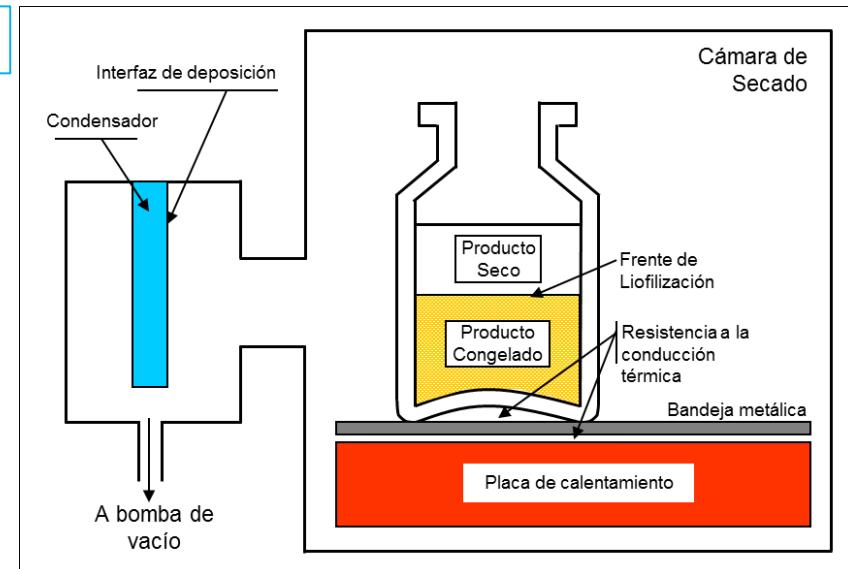
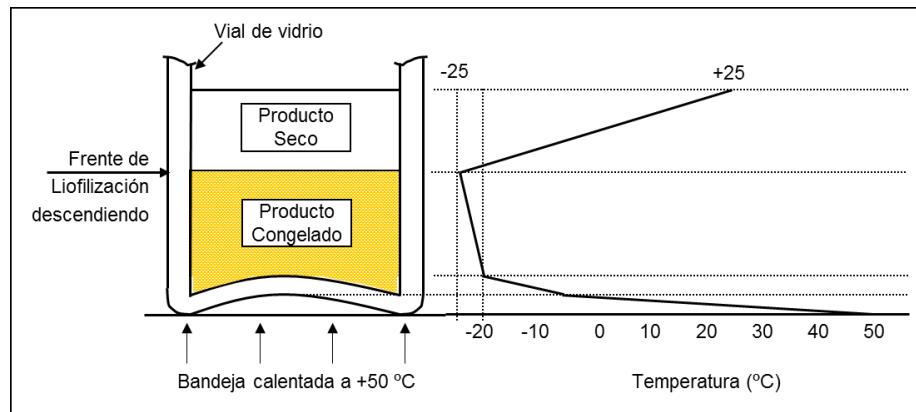
T fluido: debe aportar energía para el cambio de estado (no fundir, no superar TC).



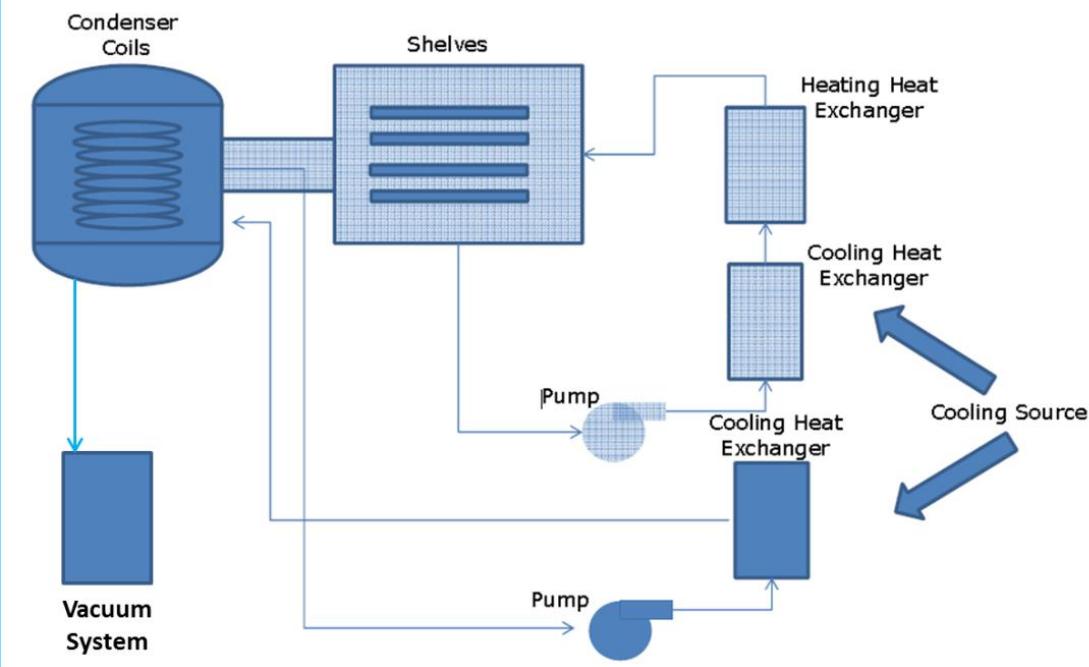
1. Introducción a la Liofilización

Limitaciones de proceso

Control de Temperatura



Esquema de equipo



1. Introducción a la Liofilización

Problemas

- La formulación
- El proceso
- El equipo
- La estabilidad
- Las proteínas
- El aspecto

EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LIOFILIZACIÓN				
AGENTES DE CARGA	AGENTES TAMPONANTES	AGENTES SOLUBILIZANTES	MISCELÁNEA	
AZÚCARES			AGENTES COMPLEJANTES	AGENTES ISOTÓNICOS
	<ul style="list-style-type: none">• Manitol• Lactosa• Sucrosa• Trehalosa• Sorbitol• Glucosa• Rafinosa	<ul style="list-style-type: none">• Ácido cítrico• Citrato sódico• Citrato potásico• Ácido tartárico• Sodio fosfato• Tris base• Tris HCl• Tris acetato• Cloruro de Zinc• Acetato sódico• Acetato potásico• Arginina	<ul style="list-style-type: none">• EDTA• Alfa ciclodextrina• HP-β-ciclodextrina	<ul style="list-style-type: none">• Cloruro sódico• Sucrosa• Manitol• Dextrosa
AMINOACIDOS	<ul style="list-style-type: none">• Arginina• Glicina• Histidina		SURFACTANTES	AGENTES ANTIMICROBIANOS
POLÍMEROS		AGENTES DE AJUSTE DE pH	<ul style="list-style-type: none">• Polisorbato 80	<ul style="list-style-type: none">• Alcohol bencílico• Phenol• m-cresol• Metilparabeno• Etilparabeno
	<ul style="list-style-type: none">• Dextrano• Polietilenglicol	<ul style="list-style-type: none">• Ácido clorhídrico• Hidróxido sódico• Meglumina	COSOLVENTES	MODIFICADORES DE TEMPERATURA DE COLAPSO
				<ul style="list-style-type: none">• Alcohol tert-butílico• Alcohol isopropílico• Diclorometano• Etanol• Acetona• Glicerol
				<ul style="list-style-type: none">• Dextrano• Hidroxietil starch• Ficoll• Gelatina



2. El Mercado de Servicios de Liofilización

El proceso de liofilización es utilizado frecuentemente para la estabilización de productos que incluyen:

- Vacunas
- Proteínas
- Formulaciones de péptidos
- Anticuerpos monoclonales
- Liposomas
- Small-molecules (fármacos químicos convencionales)

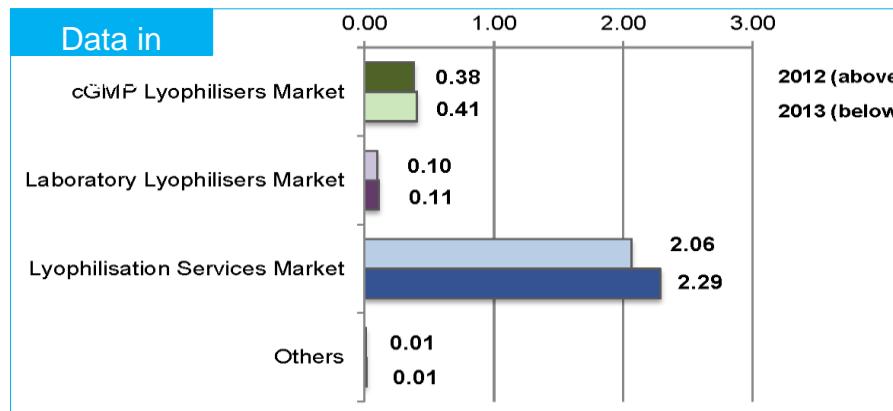
Se estima que **el 53% de los productos biofarmacéuticos** deben ser liofilizados debido a la insuficiente estabilidad que presentan en solución.

El mercado tecnológico de la liofilización de productos farmacéuticos se puede clasificar en tres áreas principales:

- Liofilizadores GMP
- Liofilizadores de Laboratorio
- Servicios de Liofilización

2. El Mercado de Servicios de Liofilización

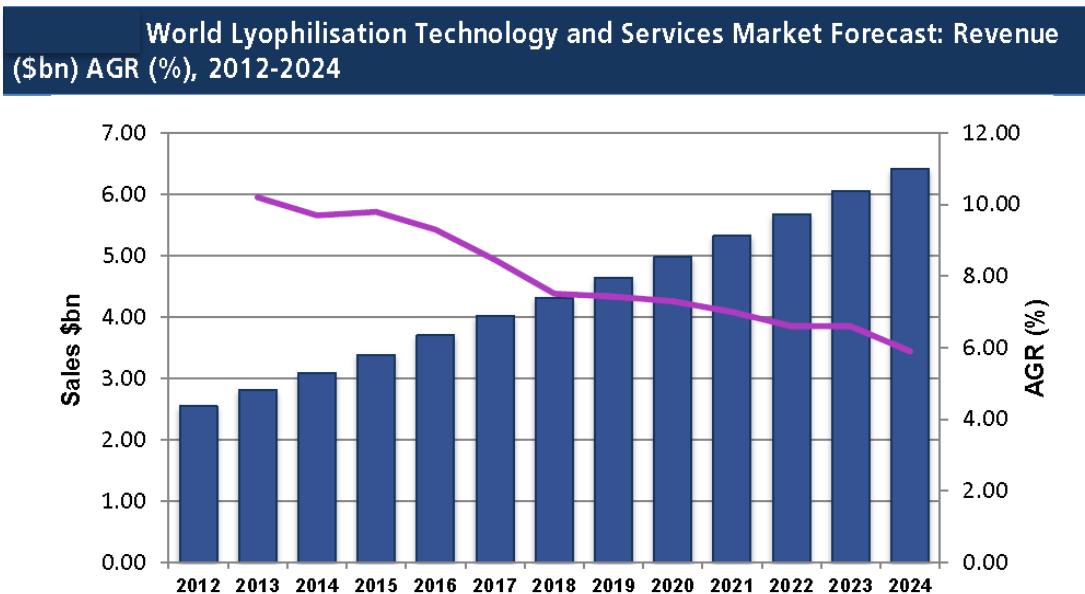
- Sólo entre los periodos 2012 y 2013 se aprecia un crecimiento importante en las tres categorías:



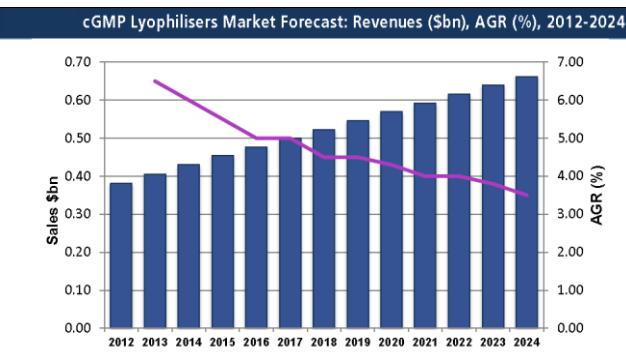
- Hay que tener en cuenta que estos datos **no tienen en cuenta ni los materiales empleados en liofilización** (viales, jeringas, tapones, etc.), **ni otros servicios auxiliares** de soporte en ingeniería, validación, etc.
- Se debe considerar que la demanda de productos biotecnológicos irá incrementando con el tiempo y que los desarrolladores son, en multitud de ocasiones, pequeñas compañías biotecnológicas con recursos económicos limitados. Como resultado, **contra más fármacos biotecnológicos aparezcan en el mercado, mayor será la actividad de liofilización en compañías que trabajan como fabricantes a terceros**.
- El 30% de los parenterales aprobados entre 2011 y 2014 en US han sido productos liofilizados.**

2. El Mercado de Servicios de Liofilización

Crecimiento estimado del mercado de servicios y tecnología de liofilización:

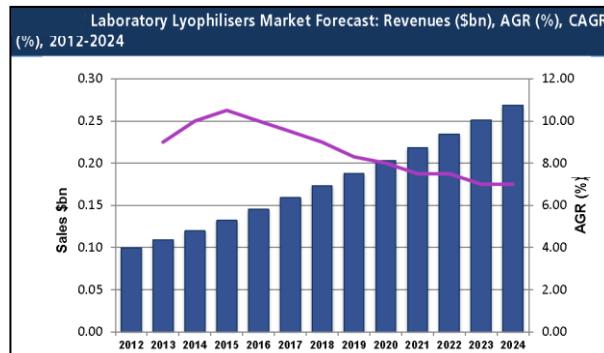


LIOFILIZADORES INDUSTRIALES



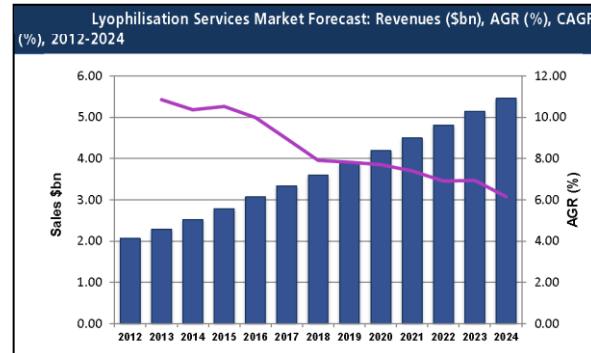
4,7 %

LIOFILIZADORES DE LABORATORIO



8,6 %

SERVICIOS DE LIOFILIZACIÓN

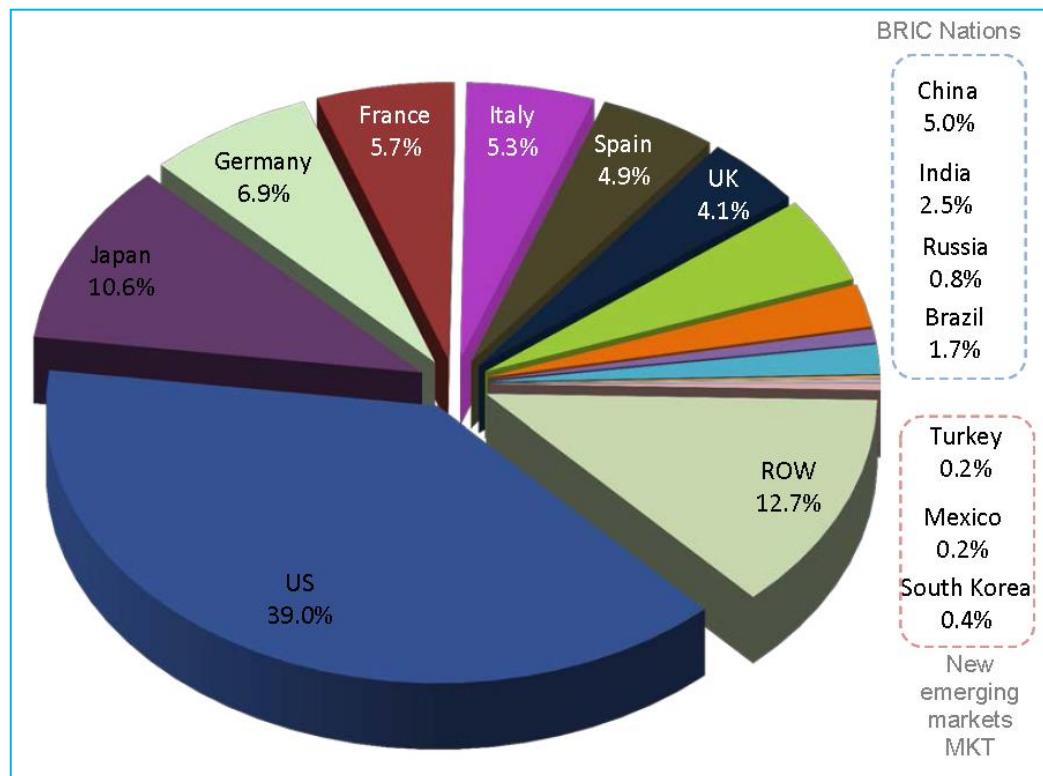


8,5 %

2. El Mercado de Servicios de Liofilización

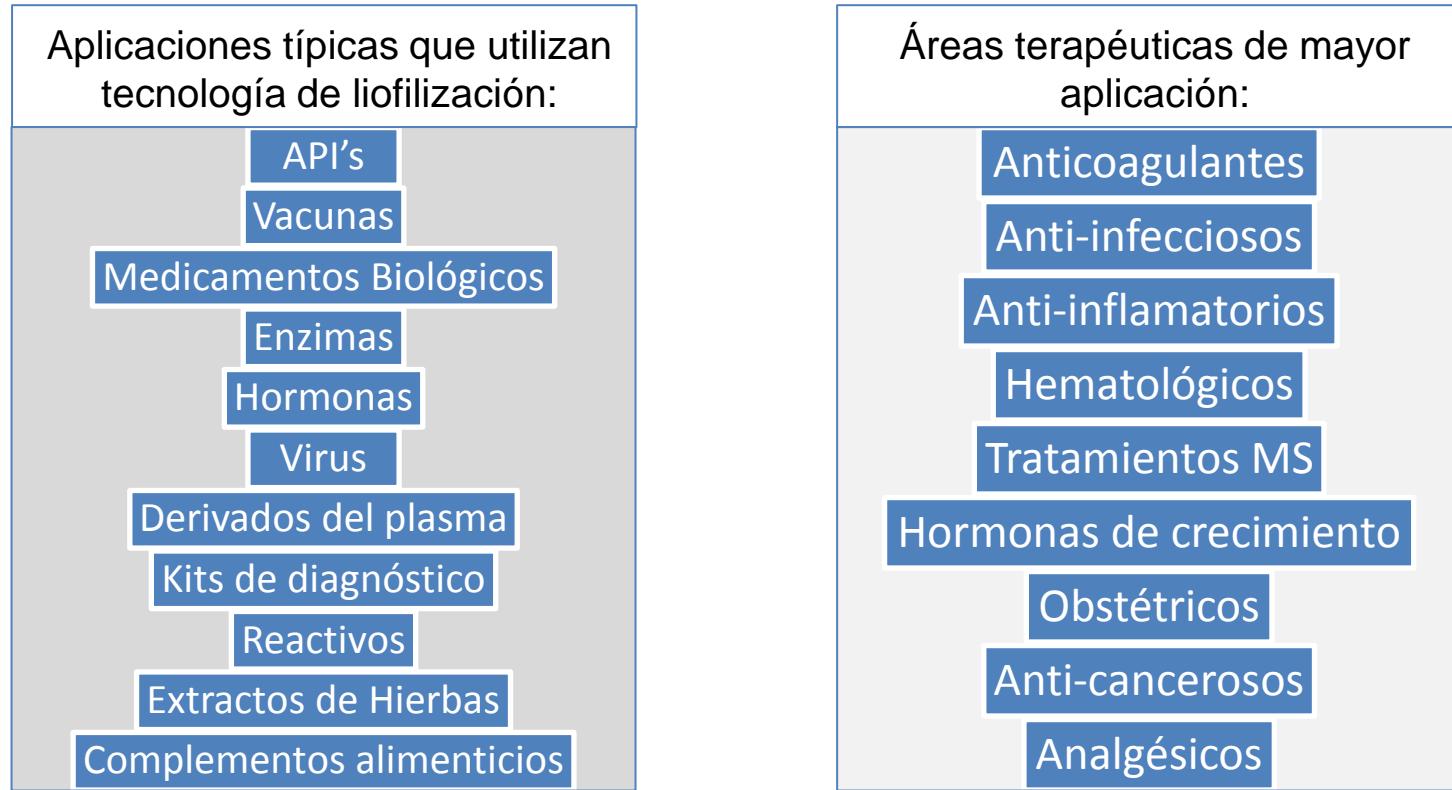
Previsión de ventas de tecnología y servicios de liofilización en el mundo (*estimación de ventas por países*):

Se estima que en 2014 el número de equipos industriales instalados en todo el mundo era de alrededor de 3.000

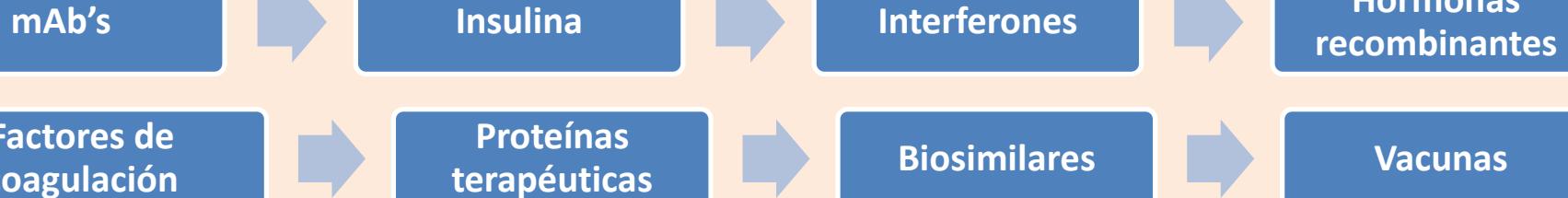


Ventas estimadas en 2014: 3 \$bn

3. El Mercado de Productos Liofilizados

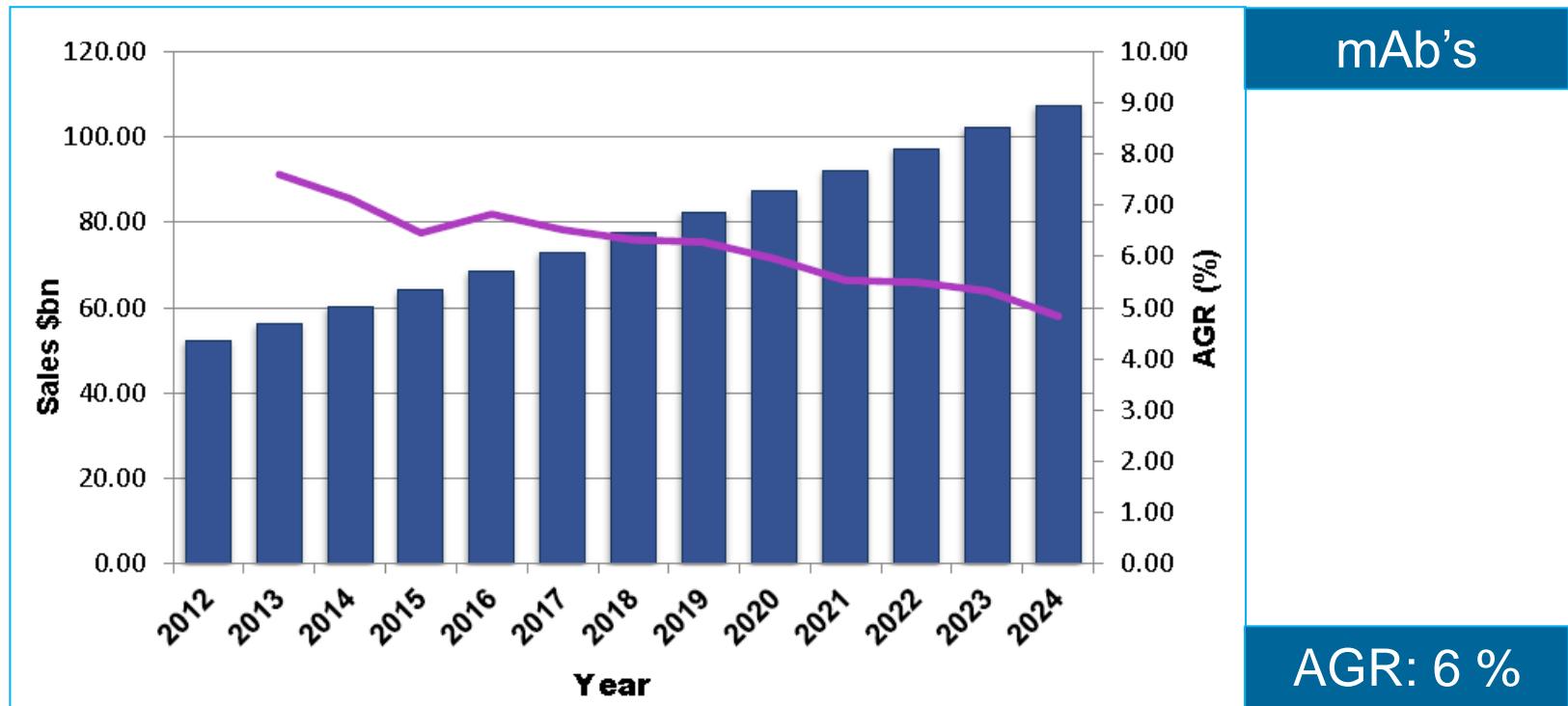


Sectores líder en el mercado global farmacéutico:



3. El Mercado de Productos Liofilizados

El mercado de mAb (anticuerpos monoclonales):



Causas:

- Incremento en la incidencia de cáncer (estimado en un 50%) entre 2012 y 2020
- Mayor coste de mAb's frente a anticancerosos convencionales
- Mayor coste tecnológico (liofilización frente a otros)

3. El Mercado de Productos Liofilizados

Algunos ejemplos en el mercado de mAb (anticuerpos monoclonales):

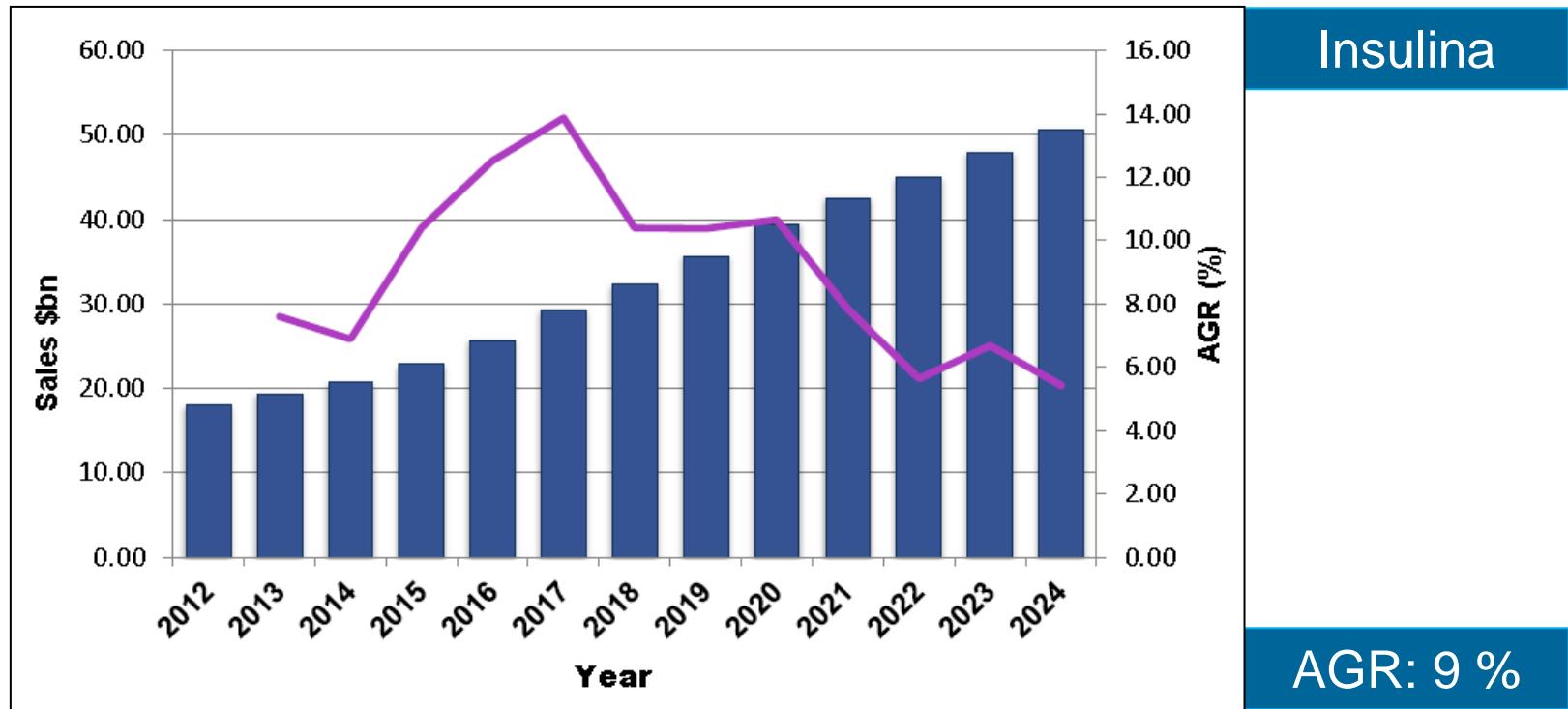
	Brand Name	Generic Name	Company	mAb's
1	Benlysta, LymphoStat-B	Belimumab	Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline	
2	Cimzia	Certolizumab pegol	UCB	
3	Herceptin	Trastuzumab	Genentech (a part of Roche group)	
4	Ilaris	Canakinumab	Novartis Pharmaceuticals Corporation	
5	Mylotarg	Gemtuzumab	Wyeth Pharmaceuticals Company (a subsidiary of Pfizer)	
6	Remicade	Infliximab	Centocor Ortho Biotech	→
7	Simulect	Basiliximab	Novartis Pharmaceuticals Corporation	←
8	Xolair	Omalizumab	Genentech (a part of Roche group)	

Remicade (Infliximab), indicaciones:

- Enfermedad de Crohn
- Artritis reumatoide
- Psoriasis en placas
- Artritis psoriática
- Colitis ulcerosa
- Espondilitis anquilosante

3. El Mercado de Productos Liofilizados

El mercado de Insulina:

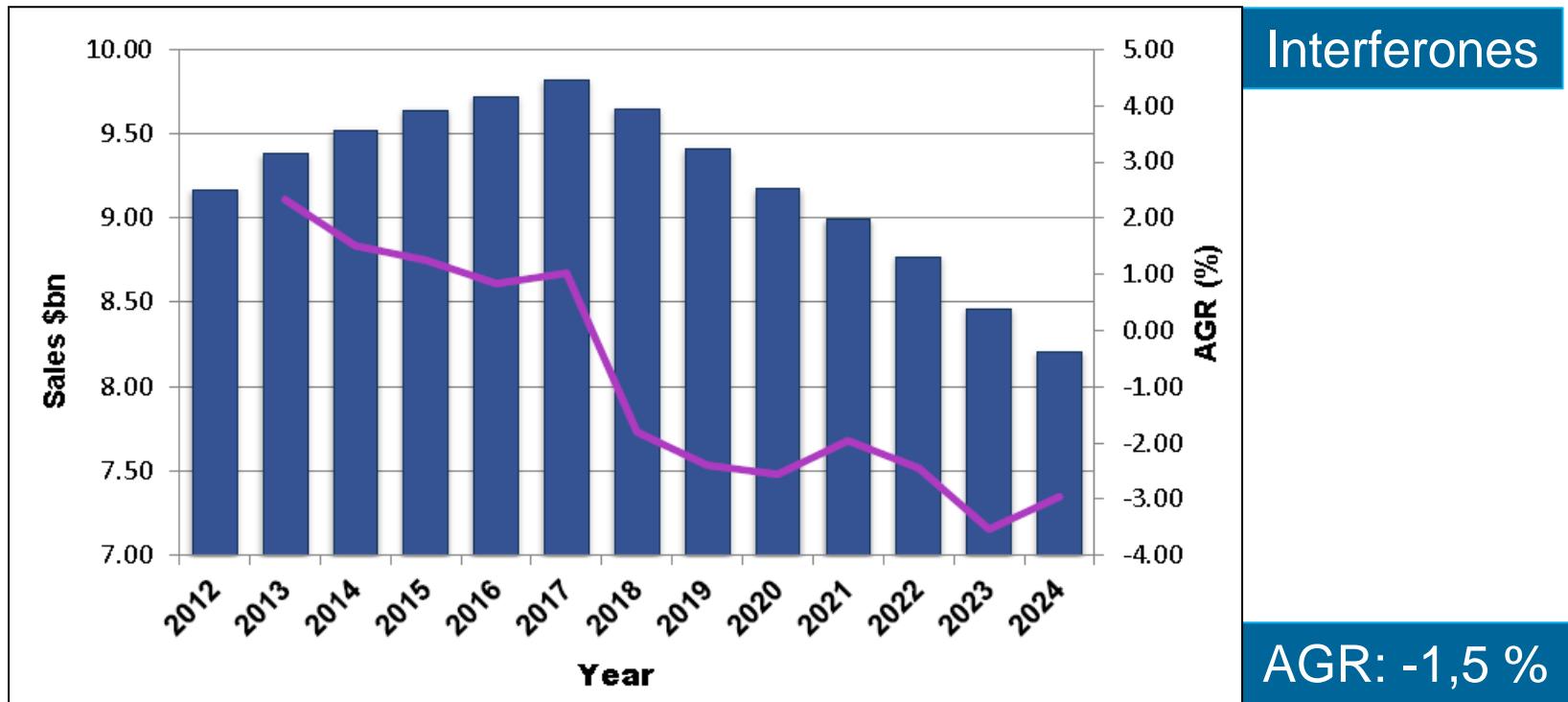


Causas:

- Incremento en la prevalencia de diabetes en países desarrollados y en desarrollo
- Se prevé que la población diabética mundial supere los 300 millones en 2025
- El incremento en sistemas de auto-inyección también contribuye al crecimiento

3. El Mercado de Productos Liofilizados

El mercado de Interferones:

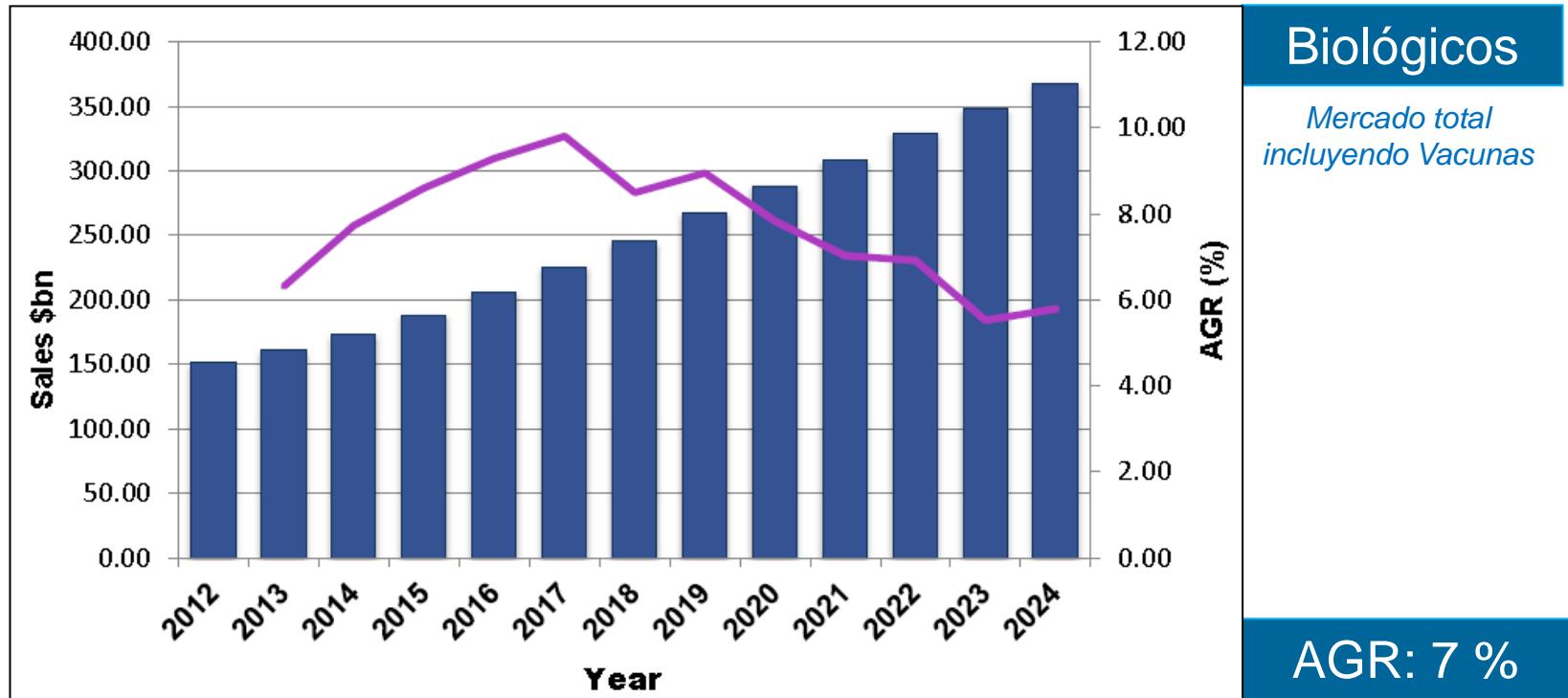


Causas:

- Se espera una reducción del consumo a partir de 2017 debido a la aparición de los biosimilares que reducirán el consumo de las cuatro marcas principales
- Aparecerá una segunda generación de Interferones
- En ambos casos (biosimilares y 2^ageneración) la tecnología es liofilización

3. El Mercado de Productos Liofilizados

El mercado de Biosimilares y Vacunas:



En el mercado de biológicos aparecen dos clases importantes:

- **Biosimilares (actualmente 10 % de biológicos)**
- **Vacunas (actualmente 20% de biológicos)**

3. El Mercado de Productos Liofilizados

El mercado de Biosimilares y Vacunas:

Biosimilars Market Forecast: Sales Revenue (\$bn), AGR (%) and CAGR (%), 2012-2024													Biosimilares	
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
Biosimilars (\$bn)	3.8	5.4	8.7	13.0	18.7	23.3	30.4	36.8	43.2	49.7	55.6	62.0	68.1	
Growth (%)		39.7	61.4	49.9	44.1	24.4	30.5	21.2	17.3	14.9	12.0	11.5	9.8	
CAGR 2012-2024 (%)													27.1	AGR: 27 %

Vaccines Market Forecasts: Sales Revenue (\$bn), AGR (%) and CAGR (%), 2012-2024													Vacunas	
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
Total Vaccines Market (\$bn)	31.6	32.9	35.6	38.7	41.7	47.8	52.3	59.6	64.7	69.5	77.2	80.2	86.4	
Growth (%)		4.4	8.2	8.7	7.6	14.6	9.5	14.0	8.6	7.5	11.0	4.0	7.6	AGR: 9 %
CAGR 2012-2024 (%)													8.7	

3. El Mercado de Productos Liofilizados

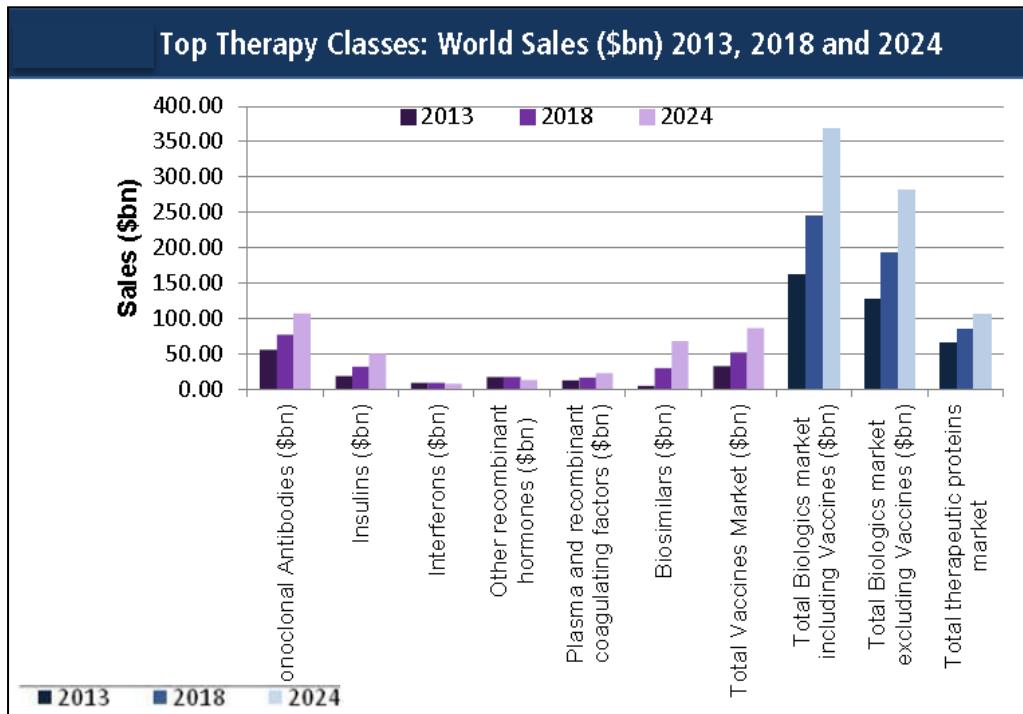
El mercado de Biosimilares y Vacunas:

- En 2012 el mercado principal de Biosimilares estaba centrado en mercados poco regulados (Asia).
 - Se espera que cuando los biosimilares empiecen a producirse en Europa y USA el crecimiento se dispare de forma exponencial. Se calcula que los \$4bn actuales pasen, en 2024 a cifras que superen los \$70bn.
 - **Cabe esperar que este crecimiento simule el mismo que experimentó la industria farmacéutica con la aparición de los genéricos.**
 - **Más del 50% de los biosimilares se van a producir mediante tecnología de liofilización.**
-

- En Vacunas la principal característica que favorece su producción mediante tecnología de liofilización es debida a que muchas bacterias y virus sobreviven al proceso de liofilización.
- La evolución en el desarrollo de vacunas requiere procesos de termo-estabilización (aunque en muchos casos se seguirá requiriendo cadena de frío).
- Las principales compañías que producen vacunas (Sanofi, GSK, Merck, Novartis) tienen sus plantas en Norte América, Francia, Méjico, China, Tailandia, India y Argentina.

3. El Mercado de Productos Liofilizados

Evolución de los Top-ten clases terapéuticas en el mercado:

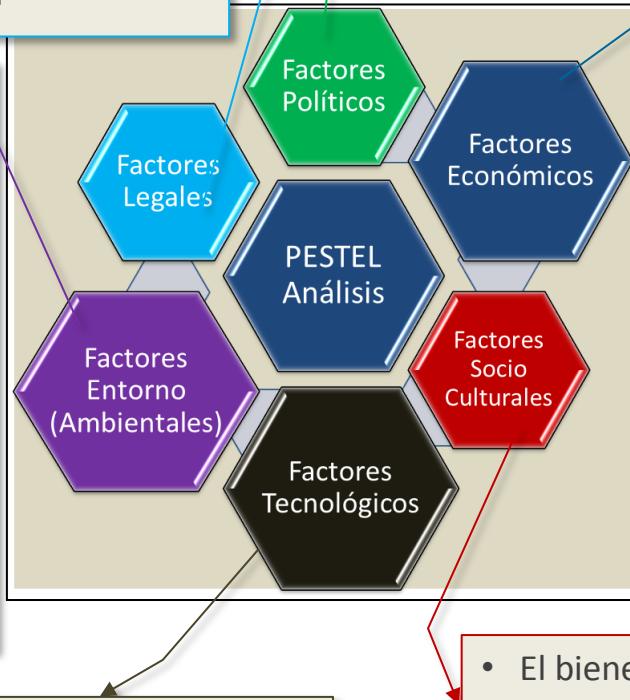


- Las principales ventajas de la liofilización en este tipo de productos son: proteger la actividad biológica, alargar la caducidad e incrementar la precisión de las dosis.
- En el mercado de vacunas uno de los retos está en la reconstitución del producto que lleva a la utilización de cartuchos/jeringas de doble cámara.
- Se calcula que el 73% mercado total de biológicos afecta a enfermedades autoinmunes, cáncer y diabetes.

4. Revisión Estratégica del Mercado de Liofilizados

- Elevados requisitos GMP para garantizar identidad, dosis, calidad y pureza de los medicamentos
- Afortunadamente la mayoría de compañías farmacéuticas cumplen los estándares
- Buscar la flexibilidad regulatoria

- Gestión de residuos (y gestión de la RSC-Responsabilidad Social Corporativa) → Uso de Monodosis
- Viabilidad, almacenamiento y pureza de los microorganismos
- Conservación de las cepas madre para evitar cambios genéticos
- Las guidelines de la Federación Mundial de Microorganismos recomiendan conservación por liofilización o ultra baja temperatura



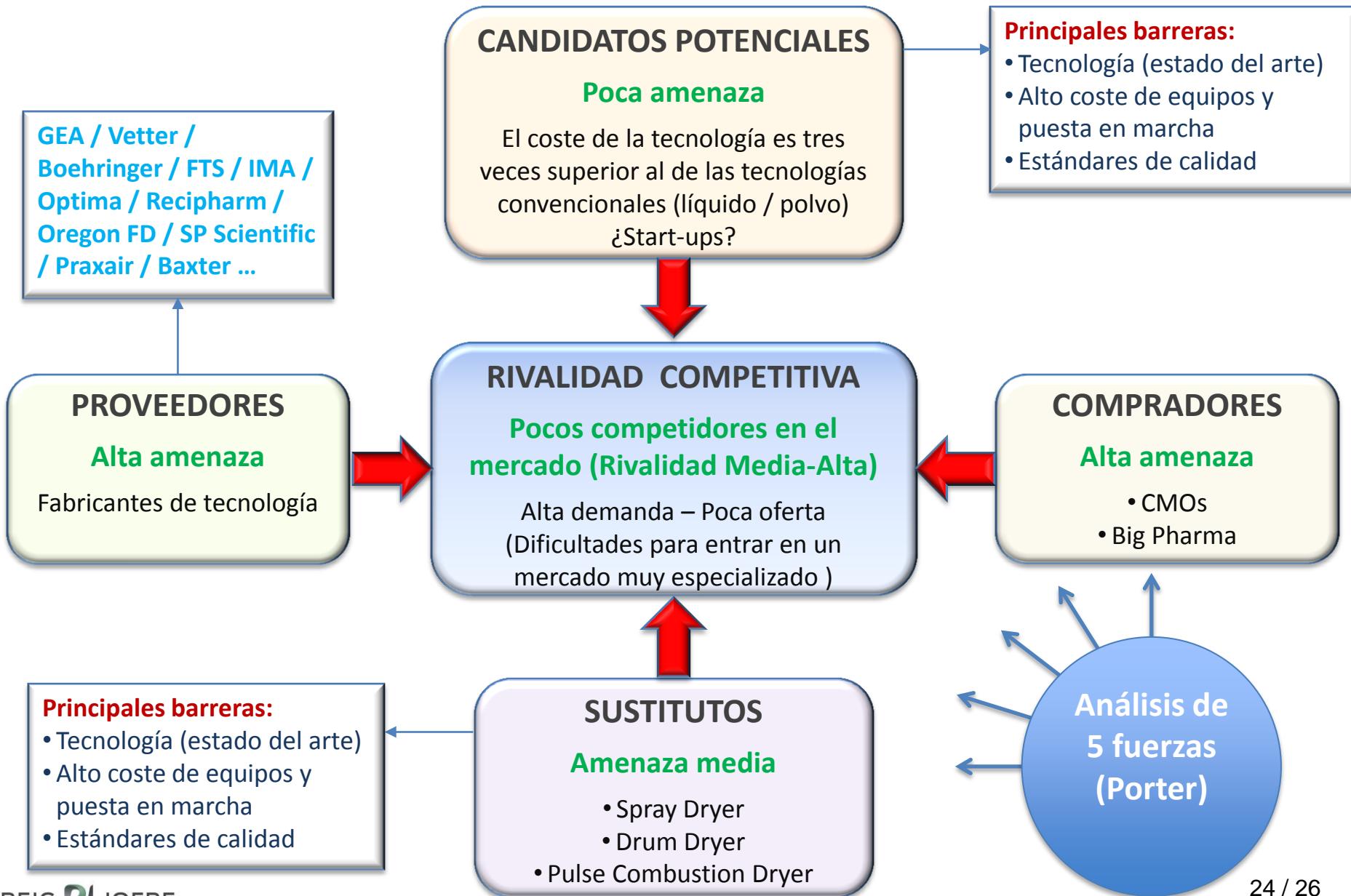
- La liofilización crece a un ritmo similar al de la biotecnología
- mAb's y proteínas recombinantes provocarán avances en el campo de la liofilización
- Automatización / Robótica / Asepsia

- Desarrollos políticos que pueden afectar el proceso (caro):
- Política de precios
 - Política de asistencia gubernamental
 - Ej.: PFS doble cámara → No garantiza el reembolso

- Se requieren inversiones importantes
- Se debe garantizar el *pay-back*
- Hay que valorar las restricciones de los gobiernos
- La degradación de precios es más lenta en países en desarrollo
- Efecto de las patentes / pandemias /países subdesarrollados

- El bienestar debería incrementar la prevención
- Sin embargo el crecimiento de ciertas enfermedades no está en relación directa al aumento del bienestar (del desarrollo). Ejs: Cáncer, Obesidad.
- El incremento de la esperanza de vida aumentará el número de pacientes

4. Revisión Estratégica del Mercado de Liofilizados



4. Revisión Estratégica del Mercado de Liofilizados

CONCLUSIONES

Retos a Superar en el Mercado Futuro de la Liofilización

1. Retos en la formulación del producto.
2. Retos tecnológicos.
3. Alto coste de inversión en equipos y alto coste energético.
4. Procesos largos (entre 24 y 100 horas de duración).
5. Conocimiento y aplicación de las técnicas de escalado e industrialización.
6. Poca flexibilidad en fabricación (excepto si se aplica QbD).
7. La mayoría de las veces son procesos asépticos (condiciones Clase A, RABS o Aisladores, Monitorización de viables y no viables, etc.).
8. Diseño y mantenimiento de los equipos: ¿URS?; cientos de conexiones eléctricas, válvulas y sondas; aporte de suministros: frío, vapor puro, WFI, etc.
9. Elevados costes de QC/QA.
10. Necesidad de incrementar el conocimiento mecánico del proceso (los reguladores piden la justificación de los ciclos).
11. Inspecciones cada vez más rigurosas.
12. Afrontar nuevas tecnologías (Spray dryer, etc.).

4. Revisión Estratégica del Mercado de Liofilizados

Gracias por su atención!



Contacto

Reig Jofre Group

Enric Jo

Av Gran Capitan, 10
08970 Sant Joan Despi, Barcelona
España

Email: enric.jo@reigjofre.com

www.reigjofre.com

Questions & Answers