

doi: 10.30827/ars.v65i2.29301

Artículos de revisión

Estudio tecnofarmacéutico de los Anticuerpos Conjugados a Fármacos comercializados en España

Technopharmaceutical study of antibodies drug conjugated marketed in Spain

Elena Borrego Higuera¹  0009-0000-6864-1136

Juan Manuel Ginés Dorado¹

¹Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

Correspondencia

Elena Borrego Higuera
elenaborregohiguera@gmail.com

Recibido: 28.10.2023

Aceptado: 10.02.2024

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: el tratamiento del cáncer supone uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la sociedad científica actual. En esta lucha sanitaria, se desarrollan los anticuerpos conjugados a fármacos, capaces de lograr la muerte celular mediante el transporte y liberación de compuestos citotóxicos selectivamente sobre células tumorales. Se componen de un anticuerpo monoclonal (de naturaleza proteica) unido a un fármaco citotóxico (de carácter lipófilo) mediante un enlazador. Las formulaciones se han de diseñar para mantener dicha unión durante su almacenamiento y administración.

Objetivo: identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un anticuerpo conjugado a fármaco, estudiando diferentes aspectos tecnofarmacéuticos, en especial los componentes de sus formulaciones.

Método: dado que este tipo de medicamento pertenece al grupo ATC L01F, han sido identificados a través del buscador de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La consulta de sus fichas técnicas, artículos de revisión e investigación relacionados con el tema así como el Handbook of Pharmaceuticals Excipients, ha permitido realizar el estudio tecnofarmacéutico.

Resultados: se han analizado distintos aspectos tecnofarmacéuticos: forma farmacéutica, vía de administración, conservación y, en especial, sus formulaciones. Se ha estudiado en profundidad la naturaleza del principio activo y los requisitos de las formulaciones en base a sus características.

Conclusiones: los ocho anticuerpos conjugados a fármacos aprobados en España se presentan en forma de polvo liofilizado en vial que se deben almacenar entre 2-8 °C. Para su administración, se reconstituyen obteniéndose inicialmente un concentrado, que posteriormente se diluye y administra en forma de perfusión intravenosa o goteo. Su formulación tipo incluye un lioprotector, un antiagregante, un regulador del pH y eventualmente antioxidantes o reductores de la viscosidad.

Palabras clave: formulación; anticuerpos monoclonales; anticuerpo conjugado a fármaco; carga útil; ACF.

Abstract

Introduction: cancer treatment is one of the great challenges facing today's scientific society. In this health fight, drug-conjugated antibodies (ADCs) are being developed, drugs capable of causing cell death by transporting and releasing cytotoxic compounds into tumor cells. They are composed of a monoclonal antibody (of protein nature) linked to a cytotoxic drug (of lipophilic character) through a linker. Formulations must be designed to maintain this binding during storage and administration.

Objective: identify the medicines marketed in Spain whose active ingredient is an antibody-drug conjugate, studying techno pharmaceutical aspects, especially the components of their formulations

Method: since this type of drugs belongs to the ATC group L01F, they have been identified through the search engine of the Spanish Agency of Medicines and Health Products. The search for their technical sheets, along with articles of review and research related to the topic, as well as the Handbook of Pharmaceuticals Excipients, has enabled the execution of the techno pharmaceutical study.

the formulation of the tested conjugates to drugs marketed in Spain belonging to the ATC L01F group corresponding to "monoclonal antibodies and tested conjugated to drugs" identified through the search engine of the Spanish Agency of Medicines and Health Products has been studied.

Results: different aspects of this group of drugs have been analyzed, such as the pharmaceutical form, the route of administration, conservation and especially the techno pharmaceutical formulation. The nature of the active ingredient and the requirements of the formulations based on their characteristics have been studied in depth.

Conclusions: the eight antibody-drug conjugates approved in Spain are presented in the form of lyophilized powder in a vial and should be stored between 2-8 °C. For administration, they are reconstituted, initially obtaining a concentrate, which is then diluted and administered as an intravenous infusion or drip. Their typical formulation includes a lyoprotector, an antiaggregant, a pH regulator, and eventually antioxidants or viscosity reducers.

Keywords: compounding; monoclonal antibodies; antibody-drug conjugated; payload; ADC.

Introducción

Los **anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig)** son moléculas del sistema inmune producidas por linfocitos B activados ante la presencia de sustancias extrañas, llamadas antígenos. Tienen la propiedad de reconocer, unirse y destruir con alta selectividad y afinidad los antígenos hacia los que van dirigidos⁽¹⁾.

Su estructura en forma de Y consta de 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas y 2 ligeras, unidas mediante puentes disulfuro (Figura 1). El tipo de cadena determina el isotipo de Ig (G, M, A, D o E), su función y distribución⁽²⁾.

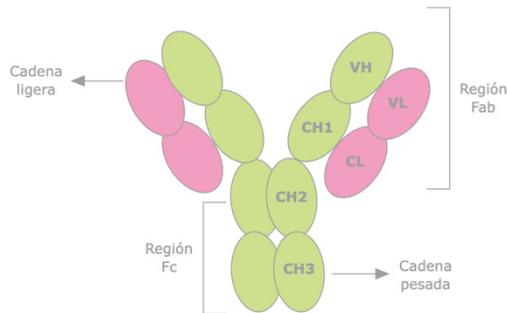


Figura 1: Estructura tipo de un anticuerpo⁽³⁾.

Se pueden diferenciar entre anticuerpos monoclonales (AcM), obtenidos de un mismo clon de linfocitos B, con capacidad de unirse a un único epítipo antigénico, y policlonales, con unión a más de 1 epítipo.

A la vez, en función de su origen y estructura podemos clasificar los AcM en murinos, quiméricos, humanizados y humanos, siendo estos últimos los únicos completamente de origen humano⁽²⁾.

A lo largo del tiempo se han desarrollado variantes de los AcM, como son los nanoanticuerpos y AcM biespecíficos. Recientemente han aparecido en el mercado los AcM conjugados a fármacos (ACF), que consisten en la unión de diferentes moléculas a la cadena pesada de los AcM, buscando optimizar la acción y efectividad terapéutica del compuesto. Entre los principales candidatos a esta unión se encuentran: fármacos, toxinas, enzimas activadoras de toxinas o radioisótopos⁽³⁾.

Anticuerpos conjugados a fármacos

Los ACF son inmunoconjugados compuestos por tres elementos: AcM humanizado, fármaco citotóxico y enlazador, que permite el ensamblaje de los dos anteriores⁽⁴⁾ (Figura 2).

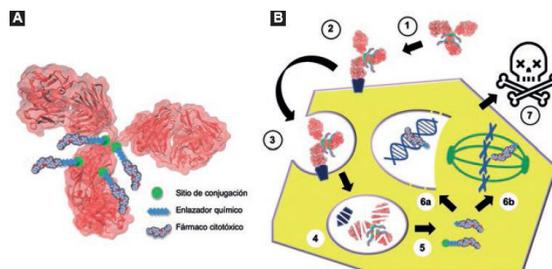


Figura 2: Estructura general de ACF⁽⁵⁾.

Actualmente en España solo se comercializan 8 medicamentos cuyo principio activo es un ACF, aunque hay en marcha más de 100 ensayos clínicos. Su principal aplicación farmacológica es el tratamiento del cáncer, habiendo supuesto un gran avance en el tratamiento de esta patología.

El AcM es capaz de transportar la sustancia citotóxica hasta las células objetivo, que expresan en su superficie antígenos diana, tras su unión selectiva al antígeno, se produce la endocitosis por parte de la célula cancerosa, donde será liberada para ejercer su acción. Son, por tanto, profármacos pues la actividad terapéutica se produce una vez se ha escindido el principio activo del AcM⁽⁴⁾.

Un factor muy importante a la hora de su formulación es la relación fármaco-AcM o *drug-to-antibody ratio* (DAR), que hace referencia al número promedio de moléculas de citotóxico unidas al AcM⁽⁵⁾.

Anticuerpo monoclonal

Se selecciona en función del antígeno de la célula diana al que irá dirigido, el cual debe tener una alta expresión y estar situado en la superficie tumoral, baja o nula expresión en células sanas, y tener propiedades de internalización que faciliten la entrada del AcM. Entre los antígenos más específicos existentes se encuentran ERBB2 o HER2, CD19, CD33, CD22 y mesotelina⁽⁶⁾.

El AcM elegido además de una alta vida media plasmática y baja inmunogenicidad, debe presentar una alta afinidad de unión al antígeno, tener sitios susceptibles de conjugación y rápida internalización en la célula diana.

Enlazador

Es el encargado de unir el AcM con la carga útil. Estas sustancias además de ser compatibles con el AcM y el fármaco deben presentar una alta solubilidad y estabilidad en el plasma sanguíneo así como asegurar una correcta liberación del citotóxico en las células predeterminadas.

Existen distintos tipos de enlazadores, los escindibles y los no escindibles.

• Enlazadores no escindibles

Sufren degradación lisosomal tras internarse en la célula. Las principales ventajas de su empleo son: una mayor estabilidad en plasma sanguíneo y modulación de la eficiencia y afinidad del transportador.

• Enlazadores escindibles

Se clasifican según la sensibilidad a distintos estímulos como cambio de pH, concentración de glutatión o escisión proteolítica. Los presentes en los ACF comercializados en España son:

I. Enlazadores sensibles a los ácidos

Son aquellos estables en medio alcalino, como el circulatorio, pero inestables a pH ácido como los que se encuentran a nivel lisosomal o endosomal.

II. Enlazadores sensibles a las proteasas lisosomales

Son los más comunes en el diseño de ACF. Se caracterizan por ser estables en diferentes condiciones de pH, liberando el fármaco gracias a la alta expresión de proteasas lisosomales en las células tumorales⁽⁶⁾.

Fármaco citotóxico

Es el componente que verdaderamente ejerce el efecto terapéutico. Entre las características que debe presentar se encuentran: capacidad de administración intravenosa, capacidad de unión a un enlazador sin modificar su actividad, ser estable a pH lisosomal (aproximadamente 4,8), y a pesar de su naturaleza lipófila, debe ser lo suficientemente soluble como para permitir la conjugación en tampones acuosos⁽⁴⁾.

Conjugación

Es el conjunto de modificaciones que se realizan al Ac para poder incorporar a su estructura los demás elementos que conforman el ACF⁽⁷⁾. Existen distintos métodos:

- Conjugación no específica a través de residuos nativos

Consiste principalmente en el empleo de residuos de **lisina y cisteína** naturalmente presentes en el AcM. La ventaja del empleo de sitios nativos reside en la facilidad de reacción, pero la heterogeneidad de los productos obtenidos pueden desencadenar perfiles farmacocinéticos dispares⁽⁷⁾.

- **Conjugación específica a través de sitios modificados genéticamente.**

Otra posibilidad es la introducción de reactivos específicos en la estructura del AcM, que actúen como identificadores, lo que mejora el rendimiento del proceso de producción⁽⁷⁾.

El objetivo del presente artículo es identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un ACF, estableciendo su principio activo, forma farmacéutica y vía de administración. Además, el estudio de sus excipientes permite justificar su empleo, por lo que este artículo, puede ser un punto de partida para cualquier investigador, que aborde la difícil tarea de formular un medicamento inyectable, especialmente si el fármaco es de naturaleza proteica.

Métodos

El proceso de investigación se llevó a cabo entre febrero-mayo de 2023. Los ACF comercializados en España, se identificaron gracias al buscador avanzado del Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁽⁸⁾, eligiendo la opción de buscador para profesionales sanitarios, y la pestaña buscador de medicamentos. Dentro de las diversas opciones se eligió la búsqueda mediante el código ATC, en nuestro caso L01F correspondiente a AcM y ACF. Para seleccionar los medicamentos cuyo principio activo es un ACF, objeto del estudio, se consultó el apartado 2 de la ficha técnica. También se examinaron otros apartados para identificar el tipo de forma farmacéutica (epígrafe 3), indicaciones terapéuticas (epígrafe 4.1), forma de administración (epígrafe 4.2), conservación y almacenamiento (epígrafe 6.4) y manipulación (epígrafe 6.6). Para la asignación de funciones de los excipientes de las formulaciones se utilizó el Handbook of Pharmaceutical Excipients⁽⁹⁾.

La búsqueda de información respecto a los AcM y ACF para elaborar el apartado de introducción, se realizó mediante bases de datos oficiales ("ScienceDirect", "PubMed", "SciELO" o "Multidisciplinary Digital Publishing Institute", se emplearon palabras clave como "review", "production", "monoclonal antibody" y "drug-conjugated antibody", que condujeron a resultados con información relevante seleccionada e incorporada al estudio. La búsqueda se limitó a artículos en inglés o español, a partir de 2019.

Resultados y discusión

En la Tabla 1 se recogen algunos aspectos generales de interés (envase, nombre comercial, año de aprobación e indicaciones terapéuticas) de los medicamentos comercializados en España.

Como se recoge en el apartado 3 de sus fichas técnicas, todos los ACF comercializados en nuestro país se presentan en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. Se trata de un polvo liofilizado, envasado en viales de vidrio tipo I, que se reconstituye en el propio vial (obteniéndose un concentrado), el cual se diluye en una bolsa de perfusión (de policloruro de polivinilo o polietileno), hasta dar una solución que se administra por goteo. El volumen de concentrado adicionado a la bolsa irá en función de peso del paciente. Esta forma de administración, realizada a nivel hospitalario bajo personal especializado, presenta la ventaja de poder ser interrumpida ante la aparición de algún efecto adverso.

Tabla 1. Medicamentos comercializados en España con ACF.

Envase y vial	Nombre comercial	Año de aprobación	Indicaciones terapéuticas
	ADCETRIS®	FDA: 2011 España: 2012	Linfoma de Hodgkin CD30+, anaplásico de células grandes sistémico y cutáneo de células T
	KADCYLA®	FDA: 2013 España: 2013	Cáncer de mama HER2-positivo.
	ENHERTU®	FDA: 2019 España: 2021	Cáncer de mama HER2-positivo y cáncer gástrico
	MYLOTARG®	FDA: 2017 España: 2018	Leucemia mieloide aguda CD33+
	BESPONSA®	FDA: 2017 España: 2017	Leucemia linfoblástica de precursores de linfocitos B
	POLIVY®	FDA: 2019 España: 2020	Linfoma B difuso de células grandes
	BLENREP®	FDA: 2020 España: 2020	Tratamiento de mieloma múltiple
	TRODELVY®	FDA: 2020 España: 2021	Cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico

Forma farmacéutica y vía de administración

El periodo máximo de administración una vez reconstituidos nunca es superior a 24 horas, ya que existen diferentes riesgos (hidrólisis del enlazador, adhesión a las paredes de la bolsa, etc.). Por eso muchos se presentan en viales de color ámbar y al reconstituirse necesitan estar protegidos de la luz.

Se almacenan en frigorífico entre 2-8 °C, y una vez reconstituidos, si el producto se conserva en las mismas condiciones de almacenamiento, se puede demorar el período de administración hasta un máximo de 24 h.

Formulación

Por regla general, las formulaciones presentan una baja fuerza iónica ya que la dilución disminuye las concentraciones de estabilizador y esto puede inducir una agregación proteica. En efecto, una elevada concentración de iones, puede generar una disminución de las repulsiones electrostáticas entre las moléculas proteicas, haciéndolas más susceptibles a sufrir interacciones hidrofóbicas, y por tanto favorecer la formación de agregados⁽¹⁰⁾.

En la Tabla 2, se desglosan algunos de los aspectos relacionados con el principio activo de los ACF comercializados en España⁽⁵⁾.

A la hora de su formulación el isotipo de AcM, Ig G1 es el más empleado, por su capacidad de entrega y función efectora, aunque Ig G2 e Ig G4, también han sido empleados.

Algunos medicamentos como *Kadcyla*[®] y *Enhertu*[®] comparten el AcM *Trastuzumab*, aunque lo más habitual es compartir citotóxico. Así se encuentran *Adcetris*[®] y *Polivy*[®] o *Mylotarg*[®] y *Besponsa*[®], que presentan como denominador común, vedotina y ozogamicina respectivamente.

Los citotóxicos presentes en los ACF comercializados en España, pertenecen a 4 grupos:

1. *Caliqueamicina*

Compuesto aislado de la bacteria *Micromonospora echinospora* que induce la muerte celular uniéndose a la secuencia TCCT/AGGA del ADN desencadenando la escisión de las hebras⁽⁶⁾. Ejemplos de ACF con este tipo son *Mylotarg*[®] o *Besponsa*[®].

2. *Auristantina*

Este activo se aísla de *Dolabella auricularia* y de cianobacterias, y actúa bloqueando la separación de las cromáticas hermanas durante la mitosis. La molécula de este grupo más empleada para la formulación de ACF, es la monometil auristatina E. Resulta ser lo suficientemente hidrofóbica como para generar el denominado “efecto del espectador inocente”, es decir, es capaz de inducir la muerte no únicamente de la célula tumoral a la que se une sino también de sus células vecinas⁽⁵⁾. Como ejemplo de ACF con auristatina como citotóxico, se encuentran *Adcetris*[®], *Blenrep*[®] y *Polivy*[®].

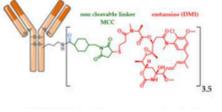
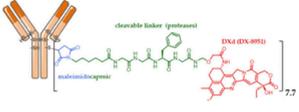
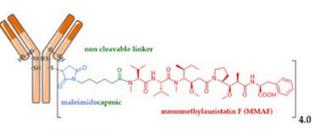
3. *Maintasinoídes*

Son derivados de maintasina, procedentes del arbusto *Maytenus ovatus* que induce la apoptosis celular favoreciendo la despolimerización de los microtúbulos⁽⁴⁾. *Kadcyla*[®] es el único ACF que presenta un fármaco tipo maintasinoide en su estructura.

4. *Derivados de camptotecinas*

La camptotecina es un alcaloide natural extraído originalmente de las hojas del árbol chino *Camptotheca acuminata*. A partir de su estructura se obtuvieron los derivados: topotecán e irinotecán. El mecanismo de acción común es la inhibición de la topoisomerasa I. Entre los ACF con este tipo de citotóxico se encuentran: *Trodelvy*[®] y *Enhertu*[®].

Tabla 2. Características específicas de ACF comercializados en España.

NOMBRE COMERCIAL / FÁRMACO	Fármaco DAR	Isotipo AcM/ Receptor antigénico	Enlazador
	MMAE ^a		MC-Val-Cit-PBAC ^b
ADCETRIS® Brentuximab vedotina	4,0	Ig G1/CD30	Escindible por proteasas
POLIVY® Polatuzumab vedotina		Ig G1/CD79b	
	DM1 ^c	Ig G1/HER2	MCC ^d
KADCYLA® Trastuzumab emtansina	3,5		No escindible
	Dxd ^e	Ig G1/HER2	MC-GGPG ^f
ENHERTU® Trastuzumab deruxtecan	7,7		Escindible por proteasas
	CAL ^g	1,5	Ácido 4-(4-acetilfenoxi) butanoico
MYLOTARG® Gemtuzumab ozogamicina		6,0	Ig G4/CD22
	MMAF ^h	Ig G1/BCMA	MCC ⁱ
BLENREP® Belantamab mafodotina	4,0		No escindible
	SN-38 ^j	Ig G1/Trop 2	MCC-Triazol-PEG7-Lys-PABC ^k
TRODELVY® Sacituzumab govitecan	7,6		Escindible por pH

^a Monometilauristatina E.

^b Maleimidocaproil- Valina- Citrulina- p-aminobenciloxi-carbonilo.

^c Derivado maitansinoide.

^d 4-[N-malimidometil] ciclohexano-1-carboxilato.

^e Deruxtecan.

^f Maleimidocaproil- Glicil-glicil-fenilalanil-glicina.

^g N-acetil-gamma-calicheamicina.

^h Monometil auristatina F.

ⁱ Maleimidocaproil.

^j Metabolito activo del irinotecán.

^k 4-[N-malimidometil] ciclohexano-1-carboxilato-Triazol-PEG7-Lisina- p-aminobenciloxycarbonil.

Respecto a los valores de DAR, la heterogeneidad del proceso de conjugación justifica la presencia de valores con decimales. Valores bajos, indican una alta proporción de AcM libre que compite con los conjugados por la unión al antígeno objetivo. Por otra parte, una alta proporción de ACF conduce a una mayor inestabilidad en la circulación debido a su agregación y consecuente liberación y eliminación del fármaco⁽¹¹⁾. Además, si el DAR es demasiado bajo, la citotoxicidad resulta insuficiente, pero si es demasiado alto puede acumularse y dar lugar a reacciones inmunológicas⁽⁷⁾. En base a estas premisas, los valores óptimos de DAR suelen estar comprendidos entre **2 y 4**⁽¹²⁾.

En cuanto al proceso de **conjugación**, *Kadcyla*[®], *Mylotarg*[®] y *Besponsa*[®], lo hacen a través de residuos nativos de **lisina** y el resto con **cisteína**.

Los excipientes para su formulación son similares a los de cualquier principio activo proteico, siendo muy similar a la de los AcM⁽¹³⁾. En la Tabla 3 se recogen los diferentes excipientes empleados en su formulación, así como la función que desempeñan.

• Lioprotectores

Aunque los excipientes que pueden realizar esta función son de naturaleza muy diversa (azúcares, glicoles, polímeros, etc.) en el caso de los ACF la mayoría emplean azúcares no reductores, en concreto sacarosa o trehalosa, para evitar la reacción de Maillard que daría lugar a la formación de una cetamida que pueda afectar tanto a la estructura como a la función de la proteína⁽¹⁴⁾.

Su mecanismo de estabilización se fundamenta en dos posibles teorías, la de vitrificación o la de reemplazo del agua. La primera justificaría el efecto protector durante la congelación, ya que durante este proceso la proteína quedaría inmovilizada en una matriz vítrea y rígida del propio azúcar evitando así su movilidad. La segunda, lo explicaría a nivel del proceso de secado, en esta etapa los grupos hidroxilo del azúcar formarían enlaces de hidrógeno con la proteína, reemplazando los enlaces que ocupa el agua, consiguiendo así mantener la conformación nativa de la misma⁽¹⁵⁾.

Al tratarse de disacáridos, presentan un pequeño tamaño molecular y flexibilidad, propiedades que les hacen muy adecuados para el proceso de liofilización, pues generan un menor impedimento estérico a la hora de la formación de puentes de hidrógeno. En algunas ocasiones, como ocurre con *Mylotarg*[®], los azúcares se pueden combinar con otros lioprotectores como los dextranos. Esta asociación aumenta hasta en 8 °C la temperatura de transición vítrea del líquido lo que facilita el proceso de congelación.

Tabla 3. Excipientes de las formulaciones de los ACF comercializados en España.

Medicamento	Lioprotector	Antiagregante	Tampón	Otros
ADCETRIS [®]	a,a-trehalosa dihidrato	Polisorbato 80	Ác. cítrico monohidrato / Citrato de sodio dihidrato	-
KADCYLA [®]	Sacarosa	Polisorbato 20	Ácido succínico / NaOH	-
ENHERTU [®]	Sacarosa	Polisorbato 80	L-histidina / L-histidina HCl monohidrato	-
MYLOTARG [®]	Sacarosa Dextrano 40	Dextrano 40	Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato / Hidrógeno fosfato sódico	NaCl
BESPONSA [®]	Sacarosa	Polisorbato 80	Trometamol	NaCl
POLIVY [®]	Sacarosa	Polisorbato 20	Ácido succínico / NaOH	-
BLENREP [®]	Trehalosa dihidrato	Polisorbato 80	Ácido cítrico / Citrato sódico	Edetato disódico
TRODELVY [®]	Dihidrato de trehalosa	Polisorbato 80	Ácido 2-(N-morfolino)etano sulfónico	-

• Antiagregantes

Los procesos de agregación suponen un gran problema a la hora de mantener la estabilidad de la formulación, para evitarlos se incorporan agentes humectantes, a fin de prevenir el estrés interfacial, que está presente durante todo el proceso de producción, y que es debido al contacto (aire-líquido, sólido-líquido o líquido-líquido)⁽¹⁶⁾. Todos los medicamentos incluyen polisorbato (20 u 80) como antiagregante, salvo *Mylotarg*[®] que utiliza **dextrano 40**.

El **polisorbato 20** (*Tween*[®] 20 o monolaurato de polioxietilensorbitano) y **polisorbato 80** (*Tween*[®] 80 o mooleato de polioxietilensorbitano), son los tensioactivos no iónicos por excelencia, dada su baja concentración micelar crítica (CMC) y mínima toxicidad. Actúan disminuyendo la tensión superficial de la solución proteica, reduciendo las fuerzas que promueven la agregación por interacciones hidrofóbicas. El **polisorbato 80**, es el más efectivo, debido a que es superficialmente más activo y presenta un menor valor de CMC⁽¹⁷⁾.

• Regulador del pH

La presencia de un tampón en la formulación suele ser imprescindible, por estar involucrado en tanto procesos degradativos como agregativos⁽¹²⁾, siendo muy conveniente que presenten una baja fuerza iónica⁽¹⁸⁾. En la Tabla 4 se recogen los tampones utilizados en los ACF comercializados en España.

Como se observa, algunos utilizan un ácido y su base conjugada, (**cítrico/citrato, dihidrógenofosfato/monohidrógeno fosfato**); otros una única especie química que puede ceder o aceptar protones (**trometamol, Lys o ácido 2-(N-morfolino) etano sulfónico**); y otros un ácido, el **cítrico** junto a una base fuerte **NaOH**, de forma que el tampón cítrico/citrato se genera "in situ". Lo normal es que los ACF se formulen a pH ácido, aunque *Besponsa*[®] y *Mylotarg*[®]. *Besponsa*[®] lo hacen a un pH básico.

El empleo de tampones aminoacídicos no es muy frecuente en los ACF, donde solo aparecen en la formulación de *Enhertu*[®]. Presenta **L-histidina/L-histidina hidrocloreto monohidrato**, como tampón. La L-histidina presenta un grupo amino adicional en su cadena lateral que le permite presentar un mayor intervalo de actuación. Además, aparece junto a su forma de sal, histidina hidrocloreto monohidrato. Esta mezcla, además de controlar el pH, es capaz de reducir la viscosidad⁽¹⁴⁾, ya que proporciona un efecto de protección electrostática, disminuyendo la interacción proteína-proteína, consiguiendo así la disminución de la viscosidad.

• Antioxidantes

La incorporación de antioxidantes en este tipo de formulaciones, se justifica por la presencia de residuos de aminoácidos en los AcM, susceptibles de sufrir oxidaciones.

Únicamente *Blenrep*[®] incluye en su formulación un antioxidante, el **edetato disódico**, que actúa mediante el mecanismo quelante. Este compuesto tiene la habilidad de formar complejos con cationes metálicos capaces de catalizar reacciones de oxidación, secuestrándolos. Se cataloga, por tanto, como un antioxidante secundario. Un efecto antioxidante similar ejerce el ácido cítrico. La combinación de ambos excipientes tiene un efecto sinérgico descrito en la bibliografía⁽¹⁹⁾.

Tabla 4. Tampones empleados en los ACF comercializados en España.

MEDICAMENTO	TAMPÓN	INTERVALO de pH	pH formulación
Besponsa [®]	Trometamol	7,8-8,2	8,0
Polivy [®]	Ácido succínico / NaOH	4,2-5,6	5,3
Kadcyla [®]	Ácido succínico / NaOH	4,2-5,6	5,0
Trodelyv [®]	Ácido 2-(N-morfolino) etano sulfónico	6,1-7,5	6,5
Enhertu [®]	L-Histidina HCl monohidrato / L-histidina	5,0-6,5	5,5
Adcetris [®]	Cítrico/Citrato	3,0-7,4	6,6

MEDICAMENTO	TAMPÓN	INTERVALO de pH	pH formulación
Blenrep®	Cítrico/Citrato	3,0-7,4	6,2
Mylotarg®	H ₂ PO ₄ Na monohidrato / HPO ₄ Na ₂ anhidro	5,8-7,8	7,3-7,4

• Agente reductor de la viscosidad

Estos excipientes son capaces de interactuar con las cadenas laterales tanto hidrófobas como hidrófilas, reduciendo las interacciones iónicas y electrostáticas, facilitando tanto el proceso de administración como reduciendo la agregación⁽²⁰⁾. Únicamente *Mylotarg®* y *Besponsa®*, presentan **NaCl** como agente reductor de la viscosidad.

• Isotonizante / Isoosmolarizante

En primer lugar, señalar que la tonicidad y la osmolalidad son términos similares pero diferentes y ambas están relacionadas con la presión osmótica. La tonicidad involucra moléculas no permeables; mientras que en la osmolalidad intervienen tanto moléculas no permeables como permeables⁽¹³⁾.

El excipiente con el que normalmente se ajusta la tonicidad es el **NaCl**, excipiente iónico. Para ajustar la osmolalidad se utilizan **sacarosa, trehalosa, sorbitol y manitol**, compuestos no iónicos. En ausencia de estos excipientes, suelen ser los **aminoácidos** los que adquieren esta función⁽¹³⁾.

Solo dos de los medicamentos en estudio *Mylotarg®* y *Besponsa®*, incorporan **NaCl** en su formulación, en combinación con sacarosa que además pueden actuar como reductores de la viscosidad⁽¹³⁾, como ya se ha señalado.

Teniendo en cuenta que el propio medio isotónico de reconstitución ajusta la tonicidad del preparado, y que el preparado tras su administración va a diluirse en el torrente sanguíneo, este ajuste no tiene por qué ser muy riguroso.

Para finalizar este trabajo, y aunque estrictamente no forman parte de la formulación, queremos comentar el vehículo empleado tanto para la reconstitución del medicamento como para su posterior dilución en la bolsa de perfusión.

En el primer caso, todos los ACF utilizan **agua estéril para preparaciones inyectables**, salvo *Trodelvy®* que utiliza una solución de NaCl 0,9% p/v. Respecto a la dilución en la bolsa de perfusión, aunque existen diferentes medios (glucosa 5% p/v, Ringer/lactato, glucosalino, etc.), la **solución de NaCl al 0,9% p/v** es la más ampliamente utilizada.

Conclusiones

El estudio realizado ha permitido identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un ACF. Todos se presentan en forma de polvo liofilizado en vial, que tras posterior reconstitución y dilución se administran mediante perfusión intravenosa. Su almacenamiento debe ser entre 2-8°C y una vez reconstituidas y diluidas tienen como período máximo de administración 24h en las mismas condiciones de almacenamiento.

La formulación tipo incluiría, un lioprotector, un antiagregante, y regulador de pH, y eventualmente pueden contener antioxidantes o reductores de la viscosidad. Como lioprotectores se suelen emplear azúcares no reductores (sacarosa o trehalosa), para evitar que en presencia de agua se produzca la reacción de Maillard. En cuanto a la elección del regulador de pH, existe un amplio abanico de posibilidades, aunque su concentración debe ser la mínima posible a fin de mantener una baja fuerza iónica del preparado. El aspecto más problemático de las formulaciones son los problemas de agregación, que se previenen con la utilización de antiagregantes, dextrano 40, polisorbato 20, y sobre todo polisorbato 80, por su menor CMC.

Estos resultados, pueden servir como punto de partida para formular cualquier tipo de inyectable, en especial si se trata de un fármaco de naturaleza proteica.

Bibliografía

1. Langjahr P, Sotelo P. Present and future of therapeutic recombinant antibodies. *Mem Inst Investig En Cienc Salud* 2016;14:110–21. Doi:10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)110-121.
2. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología* 2011;26:301–6. Doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005.
3. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia Tecnológica. España: Genoma España/FUAM; 2007.GEN-ES07006
4. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez MA, Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, et al. Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gac Médica México* 2020;156:229–36. Doi:10.24875/gmm.20005572.
5. Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody–Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals* 2020;13:245. Doi:10.3390/ph13090245.
6. Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, Ihsan AU, Zhang J. Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Mol Cancer Res* 2020;18:3–19. Doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
7. McCombs JR, Owen SC. Antibody Drug Conjugates: Design and Selection of Linker, Payload and Conjugation Chemistry. *AAPS J* 2015;17:339–51. Doi:10.1208/s12248-014-9710-8
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [en línea]. [Consultado en Mayo 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7ª ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2012.
10. Adem YT, Schwarz KA, Duenas E, Patapoff TW, Galush WJ, Esue O. Auristatin Antibody Drug Conjugate Physical Instability and the Role of Drug Payload. *Bioconjug Chem* 2014;25:656–64. Doi:10.1021/bc400439x.
11. Debaene F, Bœuf A, Wagner-Rousset E, Colas O, Ayoub D, Corvaia N, et al. Innovative Native MS Methodologies for Antibody Drug Conjugate Characterization: High Resolution Native MS and IM-MS for Average DAR and DAR Distribution Assessment. *Anal Chem* 2014;86:10674–83. Doi:10.1021/ac502593n.
12. Duerr C, Friess W. Antibody-drug conjugates- stability and formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2019;139:168–76. Doi:10.1016/j.ejpb.2019.03.021.
13. Strickley RG, Lambert WJ. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. *J Pharm Sci* 2021;110:2590-2608.e56. Doi:10.1016/j.xphs.2021.03.017.
14. Mensink MA, Frijlink HW, van der Voort Maarschalk K, Hinrichs WLJ. How sugars protect proteins in the solid state and during drying (review): Mechanisms of stabilization in relation to stress conditions. *Eur J Pharm Biopharm* 2017;114:288–95. Doi:10.1016/j.ejpb.2017.01.024.
15. Grasmeijer N, Stankovic M, de Waard H, Frijlink HW, Hinrichs WLJ. Unraveling protein stabilization mechanisms: Vitrification and water replacement in a glass transition temperature controlled system. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics* 2013;1834:763–9. Doi:10.1016/j.bbapap.2013.01.020.
16. Li J, Krause ME, Chen X, Cheng Y, Dai W, Hill JJ, et al. Interfacial Stress in the Development of Biologics: Fundamental Understanding, Current Practice, and Future Perspective. *AAPS J* 2019;21:44. Doi:10.1208/s12248-019-0312-3.
17. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci* 2020;109:169–90. Doi:10.1016/j.xphs.2019.08.009.
18. Zhang Y, Williams III RO, Tucker HO. Formulation strategies in immunotherapeutic pharmaceutical products. *World J Clin Oncol* 2020;11:275–82. Doi:10.5306/wjco.v11.i5.275.

19. Saucedo Zúñiga LP. Revisión de antioxidantes más utilizados en formulación farmacéutica disponibles en el mercado. Xochimilco: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; 2021. 2163064722. <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/38105>

20. Arakawa T, Ejima D, Tsumoto K, Obeyama N, Tanaka Y, Kita Y, et al. Suppression of protein interactions by arginine: A proposed mechanism of the arginine effects. *Biophys Chem* 2007;127:1–8. Doi:10.1016/j.bpc.2006.12.007.

© BY-NC-SA 4.0