

LA PRIMERA TRANSFERRINA HECHA SIN UNA GOTTA DE SANGRE

La primera transferrina recombinante del mundo es un producto más seguro y más consistente que la transferrina convencional, derivada de la sangre humana o animal. Se lanza para uso en la elaboración de productos biofarmacéuticos mediante una colaboración global entre Novozymes Biopharma y Millipore.

Novozymes Biopharma ha desarrollado y elaborado CellPrime™ rTransferrin AF, la primera transferrina humana recombinante del mundo, elaborada por expresión microbiana según normas y reglamentos de diseño esterilizado (cGMP). Junto con Millipore, colaborador de la alianza estratégica de Novozymes, CellPrime rTransferrin AF se comercializa para uso en aplicaciones comerciales de cultivos de células de mamíferos para la elaboración de productos biofarmacéuticos como anticuerpos para el tratamiento del cáncer. El proceso de ingeniería está diseñado específicamente para elaborar una alternativa no de origen animal a los productos de transferrina actuales derivados del suero humano o vacuno. El problema es que

estas fuentes mamíferas de transferrina son también contaminantes potenciales debido a virus, priones u otras fuentes de enfermedades que podrían estar presentes en la sangre original.

CellPrime rTransferrin AF fue lanzado en BioProcess International Conference and Exhibition el 23-26 de septiembre de 2008, en Anaheim, California, EE.UU., y es el resultado de años de desarrollo realizado en diferentes centros de la organización de Novozymes (ver cuadro). Previa solicitud están disponibles muestras de Millipore para evaluación.

¿Qué es la transferrina?

La transferrina es una proteína del cuerpo que transporta hierro a las células, regulando la biodisponibilidad de éste a las células. El hierro es esencial para el funcionamiento celular y contribuye a los procesos metabólicos clave como la síntesis de proteínas, la síntesis de ADN y el transporte de oxígeno.

La transferrina convencional del suero sanguíneo se deriva de fuentes vacunas o humanas y es un suplemento común utilizado en cultivos comerciales de células de mamíferos. Sin embargo, debido a la creciente presión de las autoridades regulatorias acerca de reducir los componentes de origen animal en la elaboración de productos biofarmacéuticos, durante mucho tiempo se han buscado alternativas. Ahora Novozymes ha logrado desarrollar la primera transferrina humana recombinante a una escala suficiente para suministrar al mercado de productos biofarmacéuticos.

Equivalente a la transferrina humana

El producto nuevo, CellPrime rTransferrin AF, se

elabora en el sistema de expresión de propiedad de Novozymes utilizando el microorganismo *Saccharomyces cerevisiae*, mejor conocido como levadura de panadería. Este organismo huésped tiene un largo y exitoso historial en la elaboración de proteínas terapéuticas con estado GRAS (Generally Recognized As Safe).

La transferrina recombinante desarrollada por Novozymes se basa en el método biológico que utiliza la naturaleza misma para transportar hierro a las células. El producto de Novozymes es una transferrina de longitud completa por lo que contiene la funcionalidad completa de la transferrina original producida por el cuerpo humano.

CellPrime rTransferrin AF ha mostrado ser equivalente a la transferrina humana en su capacidad para transportar el hierro y ayudar al crecimiento de una serie de tipos de células. Sin embargo, tiene una ventaja vital en comparación con la transferrina derivada de la sangre. Los virus transmitidos por la sangre y otros agentes adventicios como los priones representan un riesgo potencial cuando se emplea el suero humano o vacuno como fuente de la transferrina. En comparación, la transferrina recombinante producida en las células de levadura es un producto seguro y no de origen animal.

Superior al hierro solo

El producto está cargado de hierro y esto explica su color rojo. Funciona mucho mejor que añadir simplemente sales de hierro al medio de cultivo porque se liga específicamente a los receptores de transferrina y facilita la absorción eficiente del hierro en las células, permitiendo el funcionamiento óptimo de éstas. Por



Las empresas farmacéuticas desean productos no de origen animal para evitar los riesgos. Las siglas AF del nombre del producto significan «animal free», es decir «no de origen animal».

La transferrina se utiliza en la fermentación de cultivos de células de mamíferos como una primera fase en la elaboración de productos biofarmacéuticos. CellPrime™ rTransferrin AF es la primera y única transferrina recombinante del mundo de longitud completa, elaborada por expresión microbiana. Aquí se ve un dibujo de la estructura de la molécula.



consiguiente, las células producen un rendimiento más alto del producto biofarmacéutico.

La desventaja de proporcionar hierro libre solo en forma de sales de hierro es que el hierro puede inducir la formación de radicales libres en el caldo de fermentación. Esto crea un estrés oxidativo que produce la muerte de las células, reduciendo el rendimiento del producto biofarmacéutico deseado.

«La transferrina es el método óptimo para transportar hierro a las células,» dice Caspar Foghsgaard, Director de Productos Estratégicos para productos del flujo sanguíneo de Novozymes Biopharma. «CellPrime rTransferrin AF actúa exactamente como fue diseñada la transferrina para actuar en la naturaleza. Tenemos un producto único que es nuevo para el mundo y altamente innovador. Nadie ha sido capaz de producir algo parecido y hacer rentable la transferrina recombinante. Nosotros vendemos el producto a un precio atractivo para la industria farmacéutica.»

«La consistencia determina el éxito en el sector biofarmacéutico»

Caspar Foghsgaard, Novozymes Biopharma

Es necesaria la consistencia

«El proceso de desarrollo de un fármaco es largo y la industria farmacéutica desea saber si un suplemento específico existirá también dentro de 10-15 años. Nosotros podemos aumentar la producción de CellPrime rTransferrin AF para cumplir con la demanda. Ningún producto derivado de sangre tiene la misma consistencia. La calidad de la transferrina o albúmina vacuna depende p.ej. de la temporada del año. El precio puede variar también si escasea el suministro. Nuestros productos recombinantes son

idénticos, lote tras lote,» asegura Caspar Foghsgaard. «En el sector biofarmacéutico, el proceso define el producto. Si las materias primas difieren de lote a lote, es probable que haya diferencias en el producto final. Nuestro producto de transferrina consistente cumple con los requerimientos de la industria farmacéutica.»

CellPrime Albumin AF-G es el próximo

«CellPrime es el nombre de la gama de productos alternativos Millipore y Novozymes de alta calidad y no de origen animal para uso en cultivos celulares y otras aplicaciones biofarmacéuticas del flujo sanguíneo.

«El lanzamiento común de CellPrime rTransferrin AF fue un hito principal para la alianza de CellPrime. Es nuestro primer producto comercial y Millipore posee los derechos exclusivos para comercializarlo a nivel mundial para aplicaciones de cultivos de células de mamíferos,» dice Caspar Foghsgaard.

El próximo reto de la alianza será el lanzamiento común de CellPrime rAlbumin AF-G, que se realizará en abril del 2009. Al igual que la nueva transferrina recombinante, este producto se deriva también de un microorganismo modificado genéticamente, pero en este caso de la familia *Aspergillus*. Albumin AF-G es un suplemento destinado a las aplicaciones de cultivos de células de mamíferos a gran escala para uso en la elaboración de productos biofarmacéuticos. Esta nueva albúmina recombinante es un producto en polvo, elaborado bajo certificación ISO, que complementará los demás productos de albúmina recombinante de Novozymes, CellPrime rAlbumin AF-S (para uso en cultivo de células madre) y Recombumin® (para p.ej. vacunas).

Conocimientos para los clientes

Millipore y la instalación de I+D de cultivos celulares de Novozymes en Adelaide, Australia, ofrecen soporte al cliente. El grupo de científicos en Adelaide, dirigido por Tony Simula, se encarga de demostrar cómo funcionan los productos en condiciones prácticas

«Éste es uno de los proyectos más internacionales en el que jamás haya participado Novozymes,» dice Dorrit Aaslyng, Jefa de Proyecto de Novozymes que ha coordinado los distintos esfuerzos por todo el mundo.



EL PROYECTO DE TRANSFERRINA VERDADERAMENTE GLOBAL

En el desarrollo del nuevo producto han participado los siguientes:

- El Centro de Excelencia de Novozymes para la expresión de levadura, Nottingham, Reino Unido, donde se inició el proyecto
- La instalación de I+D de cultivos celulares, Adelaide, Australia
- Producción y desarrollo de Biopharma, Lund, Suecia
- ProMan, Dirección de Proyecto Corporativo de Novozymes
- La planta piloto de Enzyme Business, Copenhague, Dinamarca
- La instalación de producción cGMP de Novozymes Biopharma, Nottingham, Reino Unido
- Ventas y Mercadotecnia de Novozymes Biopharma, Reino Unido y EE.UU.
- Millipore, oficina principal, Billerica, Massachusetts, EE.UU.

como biorreactores. También prueban atributos como la estabilidad de los productos de Novozymes en los medios así como su manejo, filtración e incluso medición en la formulación del medio final.

«Nosotros determinamos el mejor método para usar nuestros productos con el fin de que los clientes puedan alcanzar el mayor rendimiento posible en sus procesos,» dice Tony Simula, Director de I+D de Novozymes Biopharma AU Ltd, Australia. «Durante los últimos 20 años, muchas empresas han abandonado la transferrina derivada del suero debido al riesgo. Nuestra versión nueva, segura y no de origen animal les hará volver al mercado de transferrina.» ■

CellPrime™ es una marca comercial propiedad de Novozymes y Millipore. CellPrime rTransferrin AF es vendida y distribuida exclusivamente por Millipore.

MÁS INFORMACIÓN
Caspar Foghsgaard
cfog@novozymes.com