

Heberprot-P®: una idea convertida en producto

Ernesto López Mola

Dirección de Negocios, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB
Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, CP 11 600, La Habana, Cuba
E-mail: ernesto.lopez@cigb.edu.cu

RESUMEN

La diabetes mellitus es un preocupante problema de salud que provoca el 84% de las amputaciones de los miembros inferiores por úlceras en el mundo. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba diseñó una estrategia de ensayos preclínicos, desarrollo farmacéutico, productivo, ensayos clínicos y negocios de un medicamento inyectable para el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Heberprot-P® es el único fármaco registrado a escala mundial, cuyas propiedades terapéuticas, modo de aplicación y nicho de indicación han ejercido un extraordinario impacto médico, social y económico en Cuba y otros países. Su principio farmacéutico activo es el factor de crecimiento epidérmico. Está situando a la ciencia cubana y a su sistema de salud a la vanguardia internacional en el tratamiento de esa afección y evita las amputaciones. En 2013, se prevén estudios clínicos fase III, luego del visto bueno del Comité Científico Asesor de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para demostrar su eficacia y seguridad. Un equipo de investigadores del CIGB sigue trabajando en las nuevas generaciones de Heberprot-P®, basadas en novedosos sistemas para su liberación controlada en microesferas y nanoesferas, que permitan mejoras y optimización continuas, y prorroguen su patente más allá del año 2030.

Palabras clave: Heberprot-P, desarrollo farmacéutico, factor de crecimiento epidérmico, infiltración, diabetes mellitus, úlcera del pie diabético, amputación

Biotecnología Aplicada 2012;29:258-261

RESUMEN

Heberprot-P®: una idea convertida en producto. Diabetes mellitus has become a significant health problem throughout the world, where it constitutes the underlying cause for 84% of lower limb amputations due to recalcitrant ulcers. The Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) at Havana, Cuba has designed an integrated strategy for preclinical testing, pharmaceutical development, production, clinical trials and business negotiations of an injectable drug for treating diabetic foot ulcers, denominated Heberprot-P®. This product, which uses epidermal growth factor as active ingredient and avoids these amputations, is the only registered drug of its type and has already had considerable medical, social and economic impact in Cuba and other nations, placing national science and the Cuban health system at the forefront of the fight against this disorder. Phase III trials are planned for 2013, pending approval of the Advisory Scientific Council of the European Medicines Agency (EMA), for examining its efficacy and safety in this continent. Research teams at CIGB continue to develop new Heberprot-P® versions, based on advanced controlled release systems employing micro and nanospheres, in order to continuously improve the product and extend its existing intellectual property coverage beyond the year 2030.

Palabras clave: Heberprot-P, desarrollo farmacéutico, factor de crecimiento epidérmico, infiltración, diabetes mellitus, úlcera del pie diabético, amputación

Introducción

En 1992, el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, líder de nuestra Revolución, creador e inspirador de la biotecnología cubana, expresó: “[...] entre el momento en que se oyó hablar del interferón y el momento en que se produjo [...], no habían pasado cuatro meses y en Cuba se estaba produciendo el interferón en el año 1981” [1].

El espíritu de consagración al trabajo, la voluntad política y enorme inversión de nuestro gobierno; la estrategia basada en instituciones que trabajan a ciclo cerrado desde las fases de investigación, desarrollo y producción, hasta la comercialización, y obtienen productos biotecnológicos que impactan en el bienestar del pueblo; así como la vinculación estrecha entre los centros del Polo Científico y de estos con el Sistema Nacional de Salud, han caracterizado el vertiginoso desarrollo del modelo cubano biotecnológico. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) Durante más de 26 años, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ha estado a

la vanguardia de ese movimiento, y ha sabido cumplir las expectativas de su fundación, como expresara el Comandante en Jefe Fidel Castro en la inauguración de uno de los centros más novedosos del Polo Científico del Oeste, el Centro de Inmunología Molecular, el 5 de diciembre de 1994:

“[...] Hay muy pocos centros en el mundo como este. [...] Hay algo en lo que yo estoy seguro de que nadie nos ganará en el mundo, y es en la calidad de los hombres y mujeres que van a trabajar, o que ya están trabajando en este centro. [...] Es un orgullo, en pleno período especial, inaugurar este centro, que no es un lujo, es una promesa de salud y bienestar para nuestro pueblo, es una promesa de ingresos para nuestra economía porque tiene [...] una importante capacidad de producción, y tiene la posibilidad de coordinar con todos los demás centros de investigación” [2].

Los productos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) contribuyen al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de 26 enfermedades

1. Castro-Ruz F. Discurso pronunciado en la clausura del VII Foro de Piezas de Repuesto, Equipos y Tecnologías de Avanzada, efectuada en el Palacio de las Convenciones, el 16 de diciembre de 1992. Versiones taquigráficas. Consejo de Estado. Available from <http://www.cuba.cu/gobierno/discursos/1992/esp/f161292e.html>

2. Castro-Ruz F. Discurso pronunciado en la entrega oficial de la edificación del Centro de Inmunología Molecular, en ocasión del Día del Constructor, en la Ciudad de La Habana, el 5 de diciembre de 1994. Versiones taquigráficas. Consejo de Estado. Available from <http://www.cuba.cu/gobierno/discursos/1994/esp/f051294e.html>

en Cuba. Entre los principales están la vacuna recombinante contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B, la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, la vacuna pentavalente, los interferones alfa y gamma recombinantes, la estreptoquinasa recombinante y el factor estimulador de colonias de granulocitos.

La extensión de la vacuna contra la hepatitis B mediante el Sistema Nacional de Salud, permitió que desde el año 1999 no se reporten casos con esta enfermedad en Cuba en niños menores de 5 años, y desde 2007, en niños menores de 15 años. Los adultos con hepatitis B se han reducido en más del 95% desde 1991. De modo que la vacuna está contribuyendo al control y eliminación de la circulación del virus en Cuba, y a la disminución de las muertes por cáncer hepático, entre otros beneficios.

Es muy importante desarrollar tales productos con propiedad intelectual y publicar los resultados en las principales revistas científicas de impacto internacional; pero lo más trascendente es su impacto en la salud de los cubanos y de otros pueblos.

En la actualidad, la diabetes mellitus constituye un preocupante problema de salud, cuyas complicaciones no están del todo resueltas. Se estima en 300 millones los enfermos en el mundo, cifra que pudiera duplicarse en los próximos años y cobrar más muertes que el sida. Es la única enfermedad no infectocontagiosa con magnitud de pandemia mundial. Aporta el 84% de las amputaciones de los miembros inferiores y, como consecuencia, un ser humano incapacitado.

Según informes internacionales, entre el 15 y el 20% de los pacientes diabéticos sufren una úlcera en algún momento de sus vidas. De ellos, entre el 10 y el 25% termina amputado. La prestigiosa revista *Diabetes Care* asegura que cada 30 segundos, un paciente diabético es amputado en alguna institución de salud en el mundo. Cerca del 50% de ellos puede sufrir una segunda amputación de la extremidad contralateral en un período de 2 a 5 años, lo que entraña un significativo deterioro de su calidad de vida y gastos considerables para los sistemas de salud. Esta situación puede agravarse, ya que tras una amputación mayor, menos del 50% sobrevivirá en los 5 años siguientes. Los países ricos no escapan de esta crítica afección. En Estados Unidos, por ejemplo, el número de diabéticos alcanza los 22 millones; de ellos, entre 80 000 y 120 000 sufren algún tipo de amputación cada año. En Cuba, la población diabética ya se aproxima al medio millón de pacientes, y hay aproximadamente 15 000 pacientes con UPD. Se estima que en la República Bolivariana de Venezuela hay más de un millón de pacientes diabéticos; mientras que la cifra de pacientes con úlceras e incapacitados por esta causa es superior.

De la idea al producto

En la década de 1990, descubrimientos en el CIGB liderados por el Dr. C. Jorge Berlanga Acosta, posibilitaron que un equipo multidisciplinario de investigadores, técnicos y negociadores, diseñara una estrategia de ensayos preclínicos, desarrollo farmacéutico, productivo, ensayos clínicos y negocios, basada en el posicionamiento, la introducción y la comercialización de un nuevo producto: conocido hoy como Heberprot-P®, que fuera denominado CIGB-428 durante el proceso

de investigación y de desarrollo preclínico, y posteriormente como Citoprot-P® en la etapa de investigaciones clínicas. Desarrollado y producido en el CIGB junto con especialistas del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV) y de otras instituciones médicas cubanas, liderados por el Dr. José Fernández Montequín, es un medicamento inyectable para el tratamiento de úlceras del pie diabético (UPD) de difícil cicatrización y recalcitrantes a los tratamientos convencionales. El principio farmacéutico activo es el factor de crecimiento epidérmico, inicialmente introducido en el mercado mundial para el tratamiento de quemaduras; pero con poco éxito.

La estrategia para el desarrollo y la posterior extensión nacional e internacional del Heberprot-P®, fue diseñada por un equipo multidisciplinario, encabezado por la Dirección General del CIGB. Incluyó acuerdos de negocios para su registro, introducción y comercialización en los mercados tradicionales de la empresa comercial Heber Biotec S.A. y en paralelo implementar acuerdos de desarrollo de negocios en etapas tempranas para los países desarrollados. Se concibió e implementó de manera que las acciones comerciales a corto plazo, no afectaran la estrategia global del producto a mediano y largo plazos.

A su vez, el sistema productivo diseñado por el CIGB y Heber Biotec S.A. garantiza el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación con elevados estándares de calidad, la demanda del producto en Cuba y la que se pronostica a escala internacional.

La infiltración del Heberprot-P® en los planos profundos y bordes de las UPD es el principal hallazgo científico que permitió que Cuba cuente con la patente de este fármaco en Estados Unidos, Europa, Japón, Canadá, Australia, Hong Kong, Singapur, Corea del Sur, Sudáfrica, Rusia, China, India, Indonesia, Ucrania, México, Malasia, Argentina y Cuba. Se espera su aprobación en Brasil, Tailandia y Chile.

Luego de más de 15 años, sigue siendo el único fármaco registrado con sus características a escala mundial: sus propiedades terapéuticas, modo de aplicación y nicho de indicación impactan en una necesidad médica no resuelta completamente. Este producto está situando a la ciencia cubana y a su sistema de salud a la vanguardia internacional en el tratamiento de esa afección.

El premio otorgado por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) al Mejor Inventor Joven, a Jorge Berlanga Acosta; la medalla de oro de la OMPI a la Mejor Invención, en reconocimiento al "Uso de la composición farmacéutica que contiene factor de crecimiento epidérmico (EGF) para la prevención de la amputación del pie diabético": Heberprot-P®, y el premio de la Organización Cubana de la Propiedad Industrial (OCPI) a la creatividad y la innovación tecnológica, todos en 2011, confirman su autenticidad. Este producto cuenta con registros sanitarios en 17 países, y se trabaja intensamente en el desarrollo de acciones estratégicas de negocios y de comercialización en más de 50 países hasta el año 2015.

En la Feria Internacional de La Habana, en noviembre de 2010, el Heberprot-P® recibió el premio especial al producto innovador de mayor dinámica comercial. Hoy es el producto líder de la biotecnología

3. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Río A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J*. 2006;3(3):232-9.

4. Fernandez-Montequin JI, Infante-Cristia E, Valenzuela-Silva C, Franco-Perez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*. 2007;4(4):333-43.

5. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen Nieto G, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J*. 2008;5(4):530-9.

6. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, Lopez-Saura P, Gonzalez-Lopez T, Castro-Santana MD, Lopez-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. 2009;6(5):331-46.

7. Berlanga J. Heberprot-P: experimental background and pharmacological bases. *Biotechnol Apl*. 2010;27(2):88-94.

8. Fernández-Montequín JI, Santiestebean L. Can Heberprot-P change the surgical concepts on treating diabetic foot? *Biotechnol Apl*. 2010;27(2):165-170.

9. López-Saura PA, Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva C, González-Díaz O, Savigne W, et al. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the Treatment of Advanced Diabetic Foot Ulcer: From Proof of Concept to Confirmation of the Efficacy and Safety of the Procedure. In: Dihn T, editor. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*. Rijeka: InTech Europe; 2011. p. 217-38.

10. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011;8(6):612-20.

logía cubana, y permitirá ingresos significativos para nuestra economía a corto, mediano y largo plazos.

Numerosos estudios experimentales en el CIGB avalan su empleo [3-10]. Los resultados basados en evidencias científicas y en las experiencias de la práctica médica habitual, tras su uso en más de 85 000 pacientes, ratifican su seguridad y eficacia.

El estudio clínico fase III, conocido como “el cementerio de los productos farmacéuticos”, en el que las empresas deben cumplir rigurosamente las buenas prácticas clínicas internacionales y demostrar que sus productos tienen eficacia y seguridad, es a triple ciega; es decir, ni el paciente, ni el personal médico, ni el fabricante conocen si se está suministrando el producto o el placebo hasta que no culmina la inclusión del último paciente seleccionado y su tratamiento. En tal sentido, un nuevo hito marcará el desarrollo y la extensión del Heberprot-P®. Se trabaja en el diseño de estudios clínicos fase III, a partir de 2013 en la Unión Europea, luego del visto bueno del Comité Científico Asesor de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y en el que deben participar cerca de 100 instituciones hospitalarias de 11 países de la Unión Europea. De ejecutarse como está previsto, constituirá uno de los mayores estudios clínicos en el mundo para esta indicación médica, según plantean líderes de opinión europeos.

Progresivamente va creciendo el reconocimiento internacional de los resultados científicos, impactos médicos y publicaciones internacionales relacionadas con el desarrollo del Heberprot-P®. BioMedLib™, por ejemplo, es un motor de búsqueda que recupera las mejores respuestas entre millones de artículos biomédicos en la base de datos de Medline®, de la National Library of Medicine [11]. Esta colocó el artículo de Acosta JB y cols. titulado “The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds” [6], entre los 10 mejores.

No menos significativo fue que el 18 de mayo de 2012, la *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, arbitrada y de acceso abierto, designó a expertos del CIGB como editores invitados: Jorge Berlanga Acosta (editor principal) y Luis Herrera Martínez (director de esta entidad), junto a los líderes temáticos David G. Armstrong y Gregory Schultz.

Con la autorización del Centro para el Control de Medicamentos de Cuba, para la inclusión del Heberprot-P® en el cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública (Minsap) en abril de 2006, se estructuró un plan de acciones para su introducción y extensión en el Sistema Nacional de Salud, el 30 de junio de 2007:

- La introducción del producto en la atención integral al paciente con UPD en todos los servicios de angiología y cirugía vascular de los principales hospitales cubanos (atención secundaria de la salud); proceso dirigido por los jefes de servicios de estas especialidades.

- La organización de talleres nacionales con todos los jefes de servicios de angiología y cirugía vascular, y con los principales especialistas que se vincularon en las investigaciones clínicas desde la etapa de desarrollo del producto.

- Se elaboraron, actualizaron y consensuaron los protocolos de actuación en la atención y el tratamiento

integral al paciente con UPD con la inclusión de esta nueva tecnología.

- Junto con la dirección de posgrado del Minsap, se estructuraron conferencias, diplomados, cursos intensivos y avanzados, entre otras actividades de capacitación, en aras de extender el uso del Heberprot-P® en el Sistema Nacional de Salud, y además se desarrolló el programa en otras naciones [12].

- Posteriormente se extendió el uso de este medicamento en la atención primaria de salud (APS), con criterios específicos para la inclusión de los pacientes necesitados: un hito sin precedentes a escala mundial.

La introducción en la APS se ha efectuado mediante las consultas de atención integral al paciente diabético en los policlínicos. Con un enfoque preventivo, encaminado al control y la reducción de la enfermedad de base (la diabetes) y a la eliminación de las UPD, se ha logrado un primer nivel terapéutico temprano, que evita la formación de úlceras complejas con alto riesgo de amputaciones. Ello ha ejercido un impacto importante en la disminución de la afluencia de estos pacientes al nivel secundario de salud.

A cinco años de su introducción, mediante el Sistema Nacional de Salud, más de 14 000 pacientes cubanos con UPD se han beneficiado por el uso del Heberprot-P®. Este ha ejercido un significativo impacto médico, social y también económico, por la reducción de las amputaciones mayores en más de 4.4 veces, la sensible reducción de los tiempos de curación (granulación y cicatrización) de las UPD complejas: de 52 a 14 semanas, así como la reducción de las estadías hospitalarias de los pacientes: de 30 a 15 días como promedio. Todo ello contribuye a su reincorporación a la vida laboral.

Dirigido por el Minsap de Cuba, hoy se emplea el Heberprot-P® en 43 hospitales y se proyecta su extensión a la APS en al menos un policlínico de cada municipio del país.

La experiencia cubana se extiende a la República Bolivariana de Venezuela mediante un programa nacional de salud, dirigido por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), inspirado en los más nobles sentimientos humanitarios que guía el Comandante Presidente Hugo Rafael Chávez Frías. Este programa se pactó el 2 de mayo de 2008, y el 18 de agosto de ese año se trató al primer paciente.

Según informan expertos venezolanos, cerca del 70% de los pacientes con UPD complejas que arribaban a los servicios hospitalarios eran sometidos a una amputación mayor. Desde la implementación del programa de atención integral con el uso del Heberprot-P®, más de 70 000 pacientes venezolanos se han beneficiado en los 15 estados de esa nación. Ya en los informes sobre pacientes amputados, no sobrepasan el 5%, por lo que el medicamento ha ejercido un extraordinario impacto médico, social y económico también en esta hermana nación.

Entre los elementos claves del éxito de los programas de Cuba y Venezuela están:

- La voluntad política de ambos gobiernos de no escatimar recursos económicos ni humanos para la atención de la salud de sus pueblos.

- La existencia de sistemas nacionales de salud dirigidos por el Minsap y el MPPS, en cada país.

11. BioMedLib search engine [Internet]. Charlottesville: BioMedLib; c2012 [cited 2012 Aug 17]. Available from: www.bmlsearch.com

12. Negrin S, Valdés RA, Días W, Gil M, López-Mola E. New ways to socialize knowledge about a product: School of advanced studies of Heberprot-P. *Biotechnol Appl.* 2010;27(2):177-8.

- Los programas nacionales estructurados en unidades y servicios especializados en esta afección.

- La integración de angiólogos y cirujanos vasculares cubanos, así como de especialistas en enfermería, podología y medicina general integral.

- El intenso proceso de capacitación al personal de la atención secundaria de la salud y su extensión al personal de la APS.

- La incorporación de promotores, conocidos como heberpropistas: esenciales en la correcta y oportuna orientación, promoción y control de todos los procesos de estos programas.

Los enormes esfuerzos por extender los beneficios del Heberprot-P® mediante programas integrales de salud, organizados por sistemas para la atención integral especializada a pacientes con UPD, constituye uno

de los elementos de más novedad médica, de impacto social y económico; y es otro reto al que hoy nos enfrentamos. En estos momentos, un equipo de investigadores del CIGB de las Direcciones de Investigaciones Biomédicas y de Desarrollo labora intensamente en las nuevas generaciones de Heberprot-P®, basadas en novedosos sistemas para su liberación controlada en microesferas y nanoesferas, que permitan mejoras y optimización continuas, y prorroguen su patente más allá del año 2030.

La resistencia al cambio ante la llegada de una nueva tecnología ha sido uno de los mayores retos de la introducción del Heberprot-P® en Cuba y su extensión internacional, pues este medicamento cambió los paradigmas de tratamiento y el enfoque quirúrgico de las UPD.

Recibido en octubre de 2012.

Aprobado en noviembre de 2012.