

Fecha de aprobación: 23/06/2023

Guía docente de la asignatura

**Análisis de Biomacromoléculas  
Terapéuticas (25111A1)**

<b>Grado</b>	Grado en Biotecnología	<b>Rama</b>	Ciencias				
<b>Módulo</b>	Complementos de Biotecnología	<b>Materia</b>	Análisis de Biomacromoléculas Terapéuticas				
<b>Curso</b>	4 <sup>o</sup>	<b>Semestre</b>	2 <sup>o</sup>	<b>Créditos</b>	6	<b>Tipo</b>	Optativa

**PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES**

Se recomienda seguir el orden cronológico de las enseñanzas del Grado y haber aprobado las asignaturas del módulo de formación básica y un 50 % de las materias obligatorias.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Grado)**

Biomacromoléculas terapéuticas: tipos. Estabilidad térmica y química. Agregación. Caracterización de grupos activos y biosimilares. Tecnologías analíticas de aplicación. Plataformas analíticas basadas en Espectrometría de Masas. Métodos de ionización. Analizadores de masas. Acoplamiento con otras técnicas. Aplicaciones cualitativas y cuantitativas.

**COMPETENCIAS ASOCIADAS A MATERIA/ASIGNATURA****COMPETENCIAS GENERALES**

- CG02 - Capacidad para el análisis de estabilidad, control e instrumentación de procesos biotecnológicos.

**COMPETENCIAS ESPECÍFICAS**

- CE45 - Capacidad para modelar y simular procesos y productos biotecnológicos.
- CE46 - Manejar la instrumentación específica en la producción biotecnológica.

**COMPETENCIAS TRANSVERSALES**

- CT03 - Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica y de resolver problemas
- CT04 - Capacidad de comunicar de forma oral y escrita en las lenguas del Grado



- CT05 - Razonamiento crítico
- CT09 - Capacidad de trabajar en equipo y en entornos multidisciplinares

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

- Conocer los diferentes tipos de biomacromoléculas terapéuticas, estado actual y perspectivas de futuro.
- Conocer los principales factores que intervienen en la estabilidad térmica y química de las biomacromoléculas terapéuticas.
- Conocer el proceso de agregación y la importancia de su caracterización.
- Conocer las diferentes estrategias y tecnologías analíticas para la caracterización de biomacromoléculas terapéuticas y su aplicación en función del tipo de información buscada.
- Conocer las diferentes estrategias basadas en la espectrometría de masas para la caracterización de la estructura covalente y conformacional de las biomacromoléculas terapéuticas.
- Conocer y comprender los principales métodos de ionización empleados en la caracterización de biomacromoléculas terapéuticas: ionización por electrospray (ESI) e ionización por desorción por laser transmitida pormatriz (MALDI).
- Conocer los principales analizadores de masas en la caracterización de biomacromoléculas terapéuticas, entendiendo su utilidad y aplicación en un análisis comprensivo de los mismos.
- Poner en contacto al alumno con las estrategias y técnicas más avanzadas de análisis empleadas por diversos sectores de la industria biotecnológica, y en particular de la industria biofarmacéutica.

## PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

### TEÓRICO

Tema 1. Introducción a las biomacromoléculas terapéuticas. Principales aplicaciones. Estado actual y perspectivas de futuro.

Tema 2. Principales proteínas terapéuticas: anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Aspectos generales de la estructura de las proteínas. Modificaciones post-transduccionales de las proteínas: glicosilaciones, carboxilaciones, hidroxilaciones, sulfatación, amidación. Tipos de anticuerpos monoclonales. Tipos de proteínas de fusión.

Tema 3. Estabilidad de las proteínas y plegamiento. Factores que intervienen en la estabilidad térmica y química de las proteínas terapéuticas. Estudios de degradación acelerada de proteínas terapéuticas.

Tema 4. Descripción general del proceso de producción de proteínas terapéuticas. Principales puntos de control analítico. Atributos críticos de la calidad.

Tema 5. Agregación en las proteínas terapéuticas y sus implicaciones. Factores externos que afectan a la agregación de las proteínas. Herramientas analíticas para la determinación de agregados en función del tamaño. Cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño (SEC). Dispersión Dinámica de la Luz (Dynamic Light Scattering, DLS). Ultra centrifugación analítica. Electroforesis. Turbidimetría.

Tema 6. Heterogeneidad en las proteínas terapéuticas. Heterogeneidad relacionada con variaciones de carga. Factores externos que afectan a la heterogeneidad de carga. Herramientas analíticas para la caracterización del perfil de variantes de carga. Cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (ICX).



Tema 7. Heterogeneidad relacionada con la glicosilación de las proteínas terapéuticas. Herramientas analíticas para el análisis del perfil de isoformas. Cromatografía de interacción hidrofílica de alta resolución (HILIC) con detección fluorescente y espectrometría de masas. Otras estrategias de espectrometría de masas de alta resolución.

Tema 8. Cuantificación de proteínas terapéuticas (determinación del contenido proteico). Cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-LC). Validación de los métodos para la cuantificación de las proteínas terapéuticas, aplicando recomendaciones de guías de organismos internacionales de regulación de producción de proteínas terapéuticas (Guías ICH).

Tema 9. Importancia de la espectrometría de masas en la caracterización estructural de biomacromoléculas terapéuticas. Estrategias de análisis: análisis intactos y digeridos enzimáticos. Principales fuentes de ionización empleadas: ionización por electrospray (ESI) e ionización por desorción por láser asistida por matriz (MALDI). Principales analizadores de masas empleados. Otras técnicas y estrategias en el análisis de biomacromoléculas terapéuticas: dicroísmo circular, fluorescencia, RMN.

## PRÁCTICO

### Seminarios:

Se estudiarán diferentes documentos oficiales relacionados con aspectos normativos que afectan a la caracterización analítica de biomacromoléculas terapéuticas, especialmente, de proteínas terapéuticas (documentos de la ICH, FDA o EMA). Se aplicará esta normativa a la resolución de los casos prácticos desarrollados en las sesiones de prácticas experimentales de laboratorio.

### Prácticas de Laboratorio:

Las sesiones de laboratorio estarán orientadas a la adquisición de habilidades en técnicas analíticas comúnmente empleadas en los procesos de producción de proteínas terapéuticas, como por ejemplo:

- Práctica 1. Obtención del perfil de agregación de un anticuerpo monoclonal terapéutico mediante cromatografía líquida de alta resolución por exclusión por tamaño y detección mediante diodos en fila ((SEC)HPLC/DAD). Análisis de muestras control y muestras degradadas de forma acelerada controlada.
- Práctica 2. Estudio de la estructura terciaria de una proteína terapéutica mediante fluorescencia intrínseca de triptofanos.
- Práctica 3. Determinación del contenido proteico en un medicamento biotecnológico, aplicando las recomendaciones de organismos de regulación internacional (ICH Q2(R1)).

## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology, Gary Walsh, Editorial : Wiley-Blackwell; N.º 2 edición (2009).
- Biophysical Characterization of Proteins in Developing Biopharmaceuticals, D.J. Houde, S.A. Berkowitz (Eds), Elsevier (2014)
- Biopharmaceuticals Challenges and Opportunities, Basanta Kumara Behera, Published CRC Press (2020).

### BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA



- Mass Spectrometry: Principles and Applications, 3rd Edition, E. Hoffmann, V. Stroobant, Wiley (2007)
- Biotechnology and Biopharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes into Drugs, J.Y. Rodney, Milo Gibaldi, First edition John Wiley & Sons, Inc. (2013).
- High-performance Liquid Chromatography (HPLC): Principles, Practices and Procedures, Y. Zuo Ed., Nova Publishers (2014).
- Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development, F. Jameel, S. A. Hershenson, M. A. Khan, S. Martin-Moe (Eds), Springer (2015).
- Introduction to Protein Mass Spectrometry, 1st Edition, P.K. Ghosh, Elsevier (2015).
- Chromatography: Principles and Instrumentation, M.F. Vitha, Wiley (2016).
- Biosimilars. Regulatory, Clinical, and Biopharmaceutical Development, H. Gutka, H. Yang, S. Kakar (Eds), Springer (2018).

## ENLACES RECOMENDADOS

- <http://www.ich.org/home.html> Página oficial de la Conferencia Internacional para la armonización de los requerimientos técnicos para la comercialización de fármacos de uso humano (ICH).
- <http://www.ema.europa.eu/ema/> Página oficial de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
- <http://www.mmass.org/> Open Source Mass Spectrometry Tool.
- <https://go.drugbank.com/> Página de acceso libre que agrupa la información publicada sobre fármacos.

## METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 - Clases de teoría
- MD02 - Clases de prácticas: Prácticas usando aplicaciones informáticas
- MD03 - Clases de prácticas: Prácticas en laboratorio
- MD04 - Clases de prácticas. Clases de problemas
- MD06 - Trabajo autónomo del alumnado
- MD07 - Tutorías

## EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

### EVALUACIÓN ORDINARIA

- Examen escrito sobre los conocimientos adquiridos: 60 % de la calificación final. Al superar esta prueba el 50 % de la nota final, los alumnos que no la realicen, o que se ausenten de ella, se consideran «no presentados».
- Trabajos individuales/grupo: 20 % de la calificación final.
- Informes de prácticas y seminarios: 20 % de la calificación final. La asistencia a las sesiones de prácticas y de seminarios es obligatoria.

### EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA



- Examen escrito sobre los temas de teoría, 60% de la calificación final. Al superar esta prueba el 50 % de la nota final, los alumnos que no la realicen, o que se ausenten de ella, se consideran «no presentados».
- Examen escrito sobre los las sesiones de prácticas. Aquellos estudiantes que no hayan realizado las prácticas deberán realizar examen de laboratorio. 20 % de la calificación final.
- Examen escrito sobre los seminarios. 20 % de la calificación final.

## EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

De acuerdo con la Normativa de Evaluación y de Calificación de los Estudiantes de la UGR, se contempla la realización de una evaluación única final a la que podrán acogerse aquellos estudiantes que no puedan cumplir con el método de evaluación continua por motivos laborales, estado de salud, discapacidad o cualquier otra causa debidamente justificada que les impida seguir el régimen de evaluación continua.

Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura, lo solicitará al Director del Departamento.

Esta evaluación única final, constará de dos pruebas claramente diferenciadas: un examen teórico y otro práctico, que se realizará en el laboratorio. Estos exámenes computarán el 60% y el 40 % de la nota final, respectivamente.

## INFORMACIÓN ADICIONAL

<http://grados.ugr.es/biotecnologia/>.

<http://prado.ugr.es>

Las fechas de los exámenes serán las fijadas por el Grado de Biotecnología y publicadas en la página web de la Facultad de Ciencias (<http://fciencias.ugr.es>) y/o Grado de Biotecnología.

El estudiante recibirá, al inicio del curso, información sobre las Normas de Seguridad y del correcto desarrollo de las prácticas. El documento estará disponible en la plataforma PRADO de la asignatura. Este documento es de obligada lectura y aplicación durante el desarrollo de las prácticas, el no cumplimiento del mismo por parte del estudiante exime de cualquier responsabilidad al profesor que imparte las prácticas y al departamento donde se desarrollen las mismas

