

Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales

M. Casellas Gibert¹, N. Padullés Zamora^{1,3}, E. Santacana Juncosa^{1,3},
A. Padullés Zamora^{1,3}, H. Colom Codina^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona. ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales (mAb) representan uno de los grupos terapéuticos de mayor interés en el desarrollo farmacológico. Por toda su complejidad (estructural y funcional), el seguimiento farmacocinético de los fármacos biológicos debería ser imprescindible en la práctica clínica habitual. La absorción de los mAb tras su administración intramuscular o subcutánea se puede producir por vía sanguínea o linfática, y su distribución depende del mecanismo de extravasación, la afinidad del mAb para componentes tisulares y del aclaramiento (Cl) tisular. La eliminación se produce principalmente por proteólisis intracelular tras una endocitosis específica (mediada por receptor) o inespecífica. Por otro lado, la captación y posterior liberación del mAb, la redistribución del flujo sanguíneo por procesos fisiológicos, la formación de complejos y el proceso de reciclaje mediante el receptor de Brambell son los mecanismos fisiológicos que condicionan su variabilidad farmacocinética intraindividual. Además, la inmunogenicidad frente al mAb, el peso del paciente y la cantidad de antígeno diana son los principales factores que afectan a su variabilidad farmacocinética.

Palabras clave: Anticuerpo monoclonal, farmacocinética, variabilidad.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies (mAb) represent one of the therapeutic groups of greatest interest in drug development. Because of their complexity (both structural and functional), pharmacokinetic monitoring of biological drugs are essential in routine clinical practice. Absorption of mAb after intramuscular or subcutaneous administration may occur via blood or lymph, and its distribution depends on the mechanism of extravasation, the affinity of mAb for tissue components and tissue clearance (CL). Elimination occurs mainly by intracellular proteolysis following specific (receptor-mediated) or non-specific endocytosis. On the other hand, the catch and subsequent release of mAb, the redistribution of blood flow by physiological processes, the formation of complexes and the process of recycling through the Brambell receptor are the physiological mechanisms that condition intra-individual pharmacokinetic variability. Furthermore, immunogenicity to mAb, patient weight, and the amount of target antigen are the main factors affecting pharmacokinetic variability.

Keywords: Monoclonal antibody, pharmacokinetics, variability.

Introducción

La aprobación en 1995 del interferón beta por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) marcó el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias. Este agente biológico imita estructural y fun-

cionalmente la citoquina interferón beta, y está indicada para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Un año más tarde, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el interferón beta 1-a para la misma indicación. En 1998, la FDA aprobó la comercialización de infliximab, un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico, que bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. También ese mismo año se aprobó etanercept, una

Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: mcasellasg@bellvitgehospital.cat

proteína de fusión, para la artritis reumatoide. En 2002 se comercializó adalimumab y en 2004 natalizumab, fármacos que han dado lugar a muchos mAb, fragmentos de anticuerpo (certolizumab), proteínas de fusión e interferones. Actualmente, los mAb representan uno de los grupos terapéuticos de desarrollo farmacológico en la industria farmacéutica que crece a gran velocidad¹ y la mayor clase de proteínas terapéuticas existente².

Los mAb empleados en terapéutica son de tipo inmunoglobulina G (IgG), la mayoría de ellos IgG1. La preferencia por una clase de IgG respecto a otra viene determinada por si también se requieren las funciones efectoras –como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) o la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)– para la actividad del mAb, así como por otros factores estructurales, la experiencia previa y la disponibilidad de dicha subclase³.

El éxito de las terapias basadas en los mAb se atribuye a su alta afinidad y selectividad para una gran variedad de dianas biológicas, a la capacidad de modular las propiedades intrínsecas de los anticuerpos para aplicaciones terapéuticas, y a la buena tolerancia general con limitada toxicidad no específica de diana biológica⁴.

No obstante, hay múltiples retos por resolver en relación con el desarrollo de estos fármacos. Su gran tamaño (~150 kDa)² limita la penetración tisular y la actuación en dianas intracelulares, lo que condiciona su eficacia en algunas indicaciones. Por ejemplo, en el tratamiento oncológico para tumor sólido sólo un 0,01% de la dosis administrada penetró en las células tumorales⁵. Por otro lado, la inmunogenicidad contribuye a la formación de anticuerpos antifármaco que se han asociado a una reducción en la exposición, la pérdida de respuesta terapéutica y/o los efectos adversos.

Una estrategia emergente en la optimización del uso de mAb es la monitorización de las concentraciones (*therapeutic drug monitoring* [TDM]). Está establecido que la monitorización farmacocinética (PK) es una herramienta útil para asegurar la eficacia terapéutica de los medicamentos, reducir la incidencia de los efectos adversos, detectar interacciones o incumplimiento terapéutico y, en resumen, para la adecuada individualización de la posología, alcanzando así concentraciones efectivas más rápidamente a la vez que minimizando la toxicidad. La correcta interpretación de la concentra-

ción alcanzada de un fármaco requiere el conocimiento de las características PK y farmacodinámicas de dicho fármaco, así como la indicación para la que se utiliza y los diferentes factores que pueden influir en el valor de la concentración, como son la situación clínica, las patologías asociadas, la medicación concomitante y los datos demográficos y analíticos del paciente. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las características farmacocinéticas de los mAb y de los factores que pueden afectar a su PK.

Características farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales

Los mAb presentan una biodisponibilidad oral nula debido a su elevado peso molecular (PM) y estructura, características hidrofílicas, solubilidad variable, estabilidad química limitada y degradación gastrointestinal. Así, los mAb se administran habitualmente por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.), aunque la biodisponibilidad por vía s.c. es muy variable, concretamente de un 52-80%³.

Absorción

Tras su administración s.c., los mAb deben ser transportados desde el lugar de inyección a través del espacio intersticial hasta la circulación sanguínea sistémica. Dicho transporte puede ocurrir directamente a través de los capilares sanguíneos, o indirectamente a través de los capilares linfáticos. Se postula que el sistema linfático desempeña un papel primordial en la absorción de los mAb, ya que la absorción a través del capilar sanguíneo se restringe a las moléculas con un PM <16 kDa⁶. El paso de mAb desde el espacio intersticial hacia la circulación linfática se produce con menos resistencia debido a un diámetro de poro relativamente grande de los conductos linfáticos, entre 0,1 μm y varias micras, aunque también pueden expandirse con facilidad y llegar a medir 22,5 μm ⁷, en comparación con el de los poros paracelulares del epitelio vascular, cuyo diámetro es de 24-60 nm^{3,8}.

Debido a que el flujo linfático en humanos es lento (120 mL/h), la incorporación a la circulación sistémica del mAb mediante transporte linfático ocurre lentamente al producirse un aumento progresivo de la concentración plasmática y un retraso en el tiempo para alcan-

zar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$), que puede variar entre 1,7 y 13,5 días, con $t_{m\acute{a}x}$ habituales alrededor de 6-8 días⁹.

Los factores específicos del mAb que condicionan la absorción capilar respecto a la linfática son el PM, la carga eléctrica, la afinidad por el receptor Fc neonatal (FcRn), también llamado receptor de Brambell, y otros componentes del intersticio, la formulación, la dosis total y la concentración del mAb administrado. En cuanto a las características específicas del sujeto, destacan, entre otras, las siguientes: índice de masa corporal (IMC), edad, sexo, morfología de la piel, nivel de actividad física, estado inflamatorio, ritmo respiratorio y presión arterial (tabla 1). En humanos, el tamaño de la hipodermis aumenta con la masa corporal, disminuye con la edad y depende del sexo.

Además, los mAb administrados por vía s.c. presentan un metabolismo/catabolismo presistémico. Existen diferentes mecanismos de eliminación presistémica, entre las que se encuentran la acción de las peptidasas solubles del espacio intersticial, la endocitosis con degradación lisosomal y la interacción con el sistema fagocítico de los nódulos linfáticos. Asimismo, el FcRn desempeña un papel principal en la biodisponibilidad de los mAb³ (ver sección metabolismo).

Distribución

La distribución de los mAb depende principalmente de la extravasación, la afinidad del mAb para componentes tisulares y el aclaramiento (CL) que se produce en el tejido (captación celular y degradación)³.

La extravasación del mAb puede producirse mediante tres procesos: difusión pasiva, convección y transcitosis. El transporte convectivo es su mecanismo principal de extravasación. Tras la extravasación, el mAb se distribuye a través del espacio intersticial mediante difusión, convección y por afinidad a antígenos en el espacio intersticial o en la superficie celular en tejidos. Si la diana terapéutica es plasmática, la distribución del mAb será limitada. Debido a que los mAb están diseñados para unirse con elevada afinidad a sus dianas terapéuticas, las interacciones entre ambos afectarán a la distribución y se podrán esperar unos volúmenes de distribución (Vd) muy elevados¹⁰. Si la capacidad de unión a la diana es limitada, se puede producir una distribución no li-

Tabla 1

Características de los mAb y del sujeto que condicionan la absorción

Características del mAb que condicionan la vía de absorción

(capilares linfáticos frente a capilares sanguíneos)

- Peso molecular
- Carga eléctrica
- Afinidad por FcRn
- Componentes del intersticio
- Formulación
- Dosis total
- Concentración plasmática de mAb

Características del sujeto que condicionan la magnitud de absorción de mAb

- Índice de masa corporal
- Edad
- Sexo
- Morfología de la piel
- Nivel de actividad física
- Estado inflamatorio
- Ritmo respiratorio
- Presión arterial

FcRn: receptor Fc neonatal, o receptor de Brambell;
mAb: anticuerpo monoclonal.

neal, de forma que el Vd en estado de equilibrio estacionario disminuye con la concentración plasmática del mAb. De forma similar, la red de colágeno y de proteoglicanos en el intersticio, con carga positiva y negativa, respectivamente, es una barrera fisiológica para el transporte de biomoléculas que puede retener a los mAb.

Tras la administración i.v., los mAb se encuentran distribuidos en el sistema vascular con un volumen de distribución central (Vc) de aproximadamente 45-50 mL/kg (3,1 L [rango: 2,4-5,5]), equivalente al volumen plasmático. El Vd periférico suele ser de aproximadamente unos 2,5 L (rango: 1,3-6,8), lo que refleja la habilidad limitada de los mAb, como proteínas de gran tamaño, para salir del espacio vascular. La distribución extravascular dependerá del gradiente de concentración y la cantidad extravasada hacia los tejidos,

con un Vd aproximadamente equivalente al volumen extracelular de 0,1 mL/kg. El volumen total de distribución en estado de equilibrio estacionario está en el rango de 8-20 L³.

Metabolismo/excreción

La eliminación principal de los mAb se produce a través del catabolismo intracelular o proteólisis, por degradación lisosomal a aminoácidos tras la captación celular (mediante endocitosis mediada por receptor o mediante pinocitosis). La endocitosis mediada por receptor es un mecanismo dependiente de unión a la diana, antígeno-específica, saturable y, por tanto, con un comportamiento y una cinética no lineal; la pinocitosis y la fagocitosis son procesos inespecíficos, no saturables y siguen una cinética lineal³.

La endocitosis mediada por receptor se produce por la interacción de los receptores de membrana con el fragmento constante Fc o uno de los dominios variables Fab de unión al anticuerpo. Esta unión desencadena una internalización vesicular del anticuerpo para su posterior degradación. Si la unión se produce por la interacción de una región complementaria determinante de los fragmentos Fab con el epítipo diana específico para el mAb, la endocitosis y la posterior eliminación se llama disposición mediada por la diana (*target-mediated drug disposition*, TMDD). La contribución relativa de la TMDD a la eliminación total del mAb depende de la expresión del receptor diana (que normalmente es limitada), la afinidad del mAb por el receptor, la dosis de mAb, la velocidad de la internalización receptor-agente biológico y la *ratio* de catabolismo intracelular en la célula diana. Sin embargo, a dosis terapéuticas, la TMDD está habitualmente saturada, por lo que su contribución al CL total del mAb es limitada o no relevante³.

La endocitosis mediada por receptor también se puede producir por la unión del dominio Fc del anticuerpo a los receptores Fc-gamma (FcγR), que se expresan en células inmunitarias (monocitos, macrófagos, células mieloides progenitoras y células dendríticas). Esta vía puede constituir un mecanismo relevante para los anticuerpos que formen complejos, que medien su actividad farmacológica a través de funciones efectoras, como los ADCC, y/o que tengan una afinidad elevada por los FcγR⁹.

La pinocitosis es una endocitosis de fase fluida inespecífica y órgano-inespecífica. Como la pinocitosis no diferencia qué proteínas son captadas y sometidas a degradación intracelular, existe un mecanismo protector para los mAb necesario para mantener las concentraciones en plasma y permitir así su acción fisiológica o terapéutica a largo plazo. Este mecanismo de reciclaje se produce por la inclusión del mAb por parte de los receptores FcRn¹⁰. Esta vía es específica de las IgG y de la albúmina, que son las mayoritarias en plasma y las de mayor tiempo de semivida¹³. La IgG es captada mediante endocitosis de fase fluida formando un endosoma, que contiene los FcRn. Con un pH fisiológico, el FcRn tiene baja afinidad por la IgG, pero a medida que el endosoma se acidifica, la afinidad del FcRn por la IgG aumenta y permite que la IgG se una al sitio de unión específico de Fc. Una vez unido, el complejo FcRn-mAb será devuelto a la superficie celular y se liberará la molécula IgG cuando se alcance el pH fisiológico. Las proteínas captadas en los endosomas que no estén unidas a FcRn sufrirán una degradación proteolítica en el lisosoma.

La internalización del mAb depende de su naturaleza. La semivida de los mAb se incrementa en función del grado de humanización del propio anticuerpo, en el orden creciente murino, quimérico, humanizado y completamente humano¹³⁻¹⁵. La eliminación rápida de los anticuerpos murinos se ha atribuido en gran parte a la selectividad de la unión a FcRn de las IgG humanas¹⁴.

Existen también varias técnicas biotecnológicas para modificar los dominios constantes de cadena pesada CH2 y CH3 del anticuerpo (fracción Fc) para aumentar la afinidad por el receptor FcRn y aumentar la semivida del mAb.

En la figura 1 se muestra un resumen de las múltiples vías de CL de los mAb.

Factores que contribuyen a la variabilidad farmacocinética intra/interindividual de los anticuerpos monoclonales

Tal como se ha mencionado en la introducción, el motivo principal para realizar TDM de los agentes biológicos es proporcionar una herramienta objetiva que guíe el procedimiento terapéutico. No obstante, es necesario tener en cuenta que existe una elevada variabilidad farmacocinética intra/interindividual.

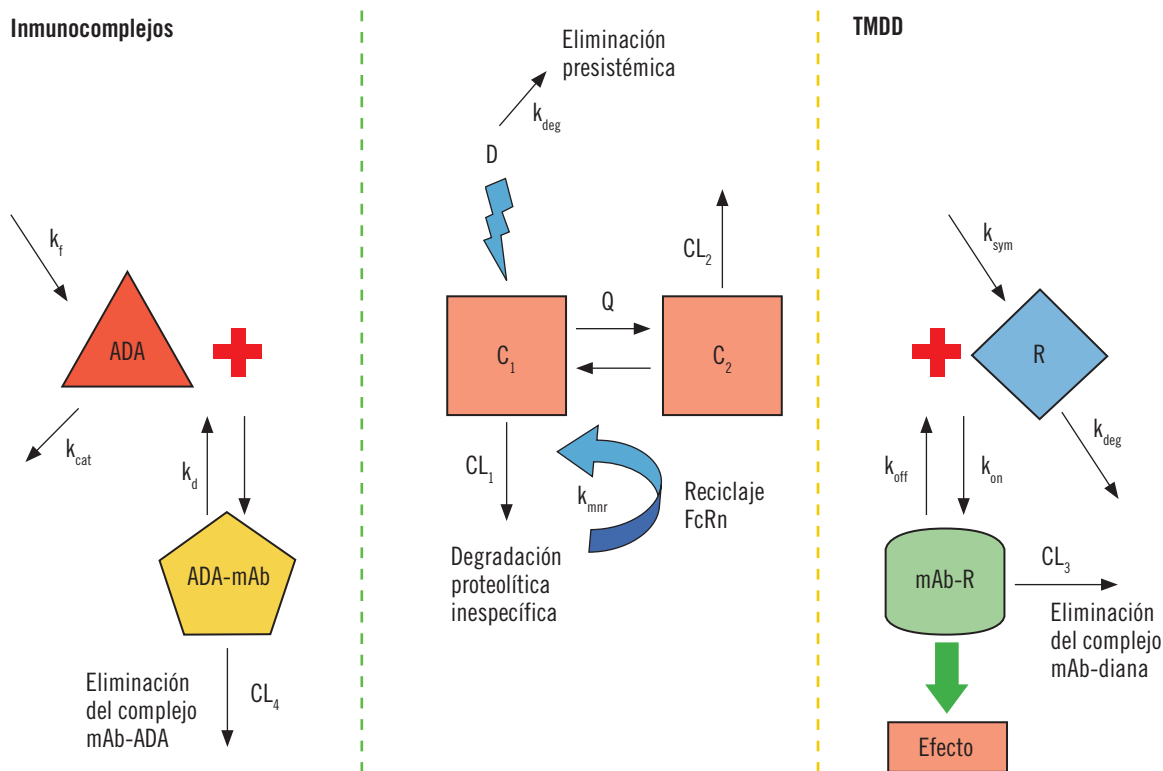


Figura 1. Esquema de las múltiples vías de aclaramiento (CL) que afectan a la farmacocinética de un anticuerpo monoclonal (mAb). C_1 : concentraciones en el compartimento central; C_2 : concentraciones en el compartimento periférico; D: administración intravenosa de una dosis de un mAb; Q: CL intercompartmental; R: receptor. El modelo muestra 2 vías de CL (bicompartimental), una desde el compartimento central (CL_1), representativo de la degradación proteolítica, y una segunda vía de degradación inespecífica proteolítica desde el compartimento periférico (CL_2). A la derecha se muestra la disposición mediada por la diana (TMDD), que consiste en la interacción de la proteína terapéutica con su receptor farmacológico diana, formándose un equilibrio homeostático de síntesis y degradación (k_{syn} : constante de síntesis; k_{deg} : constante de degradación). El equilibrio dinámico de formación del complejo mAb-diana (mAb-R) se define por las constantes de asociación k_{on} y de disociación k_{off} . La formación de mAb-R no sólo evita el efecto farmacológico, sino que también estimula la degradación del complejo. Así, la unión a la diana y la degradación posterior constituye una vía de degradación adicional (CL_3). A la izquierda se describe el efecto de una respuesta inmunológica (inmunogenicidad) contra el mAb, lo que da lugar a la formación de anticuerpos anti-mAb (ADA). La concentración de ADA depende del equilibrio homeostático entre la formación (k_f) y el recambio catabólico (k_{cat}). La formación de los ADA provoca la formación de complejos inmunológicos (ADA-mAb). Así, la formación de complejos inmunológicos y la posterior degradación constituye una cuarta vía adicional de CL (CL_4). (Adaptada de Chirmule et al.²⁴)

Los factores descritos que influyen en la variabilidad PK interindividual son los siguientes:

- El peso. El aumento de peso da lugar a un incremento del Vd y el CL y, por ello, a una disminución de la exposición de la mayoría de mAb. Por tanto, para evitar la infra/sobredosis en los pacientes con sobrepeso o un peso inferior al ideal, la dosis se debe ajustar al peso o la superficie corporal^{4,16,17}.
- Anticuerpos anti-biológico (ADA). La presencia de anticuerpos antifármaco puede dar lugar a un aumento del CL y, por tanto, a una disminución de las concen-

traciones del mAb. Los ADA también pueden causar hipersensibilidad o reacciones infusionales, además de poder unirse competitivamente tanto a las regiones activas de los mAb como a las regiones de unión a receptor para neutralizar el anticuerpo, lo que afecta a su eficacia o incrementa su CL^1 . También pueden cambiar de manera impredecible sus propiedades PK, efectos biológicos y perfil toxicológico^{11,18,19}. En algunos casos, los complejos ADA-mAb circulantes pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad (p. ej., reacciones tipo III de Coombs), ocasionando un

depósito de inmunocomplejos en el riñón (síndrome nefrótico o nefrítico a causa de una glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos)²⁰. El potencial inmunogénico de un mAb está relacionado con una gran variedad de factores, como la fracción no humana de la secuencia proteica de la molécula, la vía de administración, la dosis o la duración del tratamiento. Los mAb humanizados y humanos son menos inmunogénicos que los murinos o quiméricos, aunque éstos también pueden causar una respuesta inmune tras su administración²¹. La eliminación y, por tanto, la semivida de los mAb, también dependerá de la estructura del propio anticuerpo. En general, se ha observado que los anticuerpos quiméricos tienen una semivida de 4-15 días, los humanizados de 3-14 días y los humanos recombinantes de 11-24 días. Es decir, en general, la semivida aumenta con el grado de humanización²².

- Cantidad de antígeno diana. Los complejos antígeno-mAb se forman cuando el mAb se une a su diana, lo que da lugar a su eliminación. Este mecanismo de CL (TMDD) depende de las concentraciones del mAb y la cantidad de antígeno diana, así como de su distribución y su formación. Una mayor expresión del antígeno puede dar lugar a un aumento de la eliminación y, por tanto, a una disminución de la exposición del mAb. En la mayoría de casos, la cantidad de antígeno diana es desconocida. La eliminación TMDD se describe usando la eliminación saturable de Michaelis-Menten como modelo simplificado^{4,16,17}.

Los mecanismos fisiológicos que se han postulado como responsables de la variabilidad intraindividual se detallan a continuación:

- Captación y posterior liberación del mAb por los tejidos u otros componentes (presumiblemente se trate de grandes cantidades de mAb, ya que se han observado desviaciones importantes, con aumentos $\geq 50\%$). Se ha demostrado que el endotelio puede ser un potencial candidato para la unión farmacodinámica de estos fármacos biológicos. También pueden existir otras localizaciones donde se puedan almacenar temporalmente. Respecto a esta cuestión, se plantea si los mAb se pueden almacenar en el compartimento venoso u órganos menos irrigados, si exis-

te un reservorio extravascular y qué mecanismo fisiológico es el que está detrás de la liberación del mAb a la circulación sistémica^{4,16,17}.

- La redistribución del flujo sanguíneo a varios órganos durante la alimentación, descanso o ejercicio físico puede enmascarar o exponer sitios de adsorción, absorción y eliminación, o bien activar la liberación o absorción de los mAb en estos órganos. Posiblemente, los cambios locales, como el pH, la competición por los sitios de absorción con otras sustancias y las modificaciones de componentes estructurales involucrados en la unión o transporte de mAb, pueden dar lugar a la liberación del mAb a la circulación^{4,16,17}.
- El mecanismo de degradación por formación de complejos mAb-diana terapéutica. Una disminución brusca de la ruta TMDD (p. ej. por *down regulation* de la diana por la exposición a grandes cantidades de mAb circulante) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones del mAb, ya que su absorción al compartimento plasmático es continua^{4,16,17}.
- Es necesario considerar especialmente la función del receptor FcRn. La unión del mAb al FcRn no da lugar a degradación lisosomal, sino que el complejo mAb-FcRn vuelve a la membrana celular. Este reciclaje del mAb a compartimento vascular puede contribuir a las fluctuaciones en las concentraciones de mAb, ya que éste podría estar secuestrado de manera temporal. Recientemente se ha descrito que el transporte de Ig por FcRn es bastante rápido. El FcRn también es responsable de la transcitosis de Ig (por tanto, también de mAb). Ésta es muy lenta y limitante, por lo que tampoco justificaría estas grandes fluctuaciones. La albúmina también es sustrato de FcRn y no se han observado fluctuaciones en la albúmina, por lo que se podría concluir que los mAb tampoco se verían afectados por este motivo. Aun así, no se puede descartar la existencia de factores que puedan comportar cambios bruscos en el transporte transcelular mediado por FcRn^{4,16,17}.

En resumen, actualmente hay más de 100 fármacos biológicos aprobados para el uso humano en Estados Unidos y la Unión Europea, y muchos más en fase de investigación²³. Los mAb son la representación principal de los fármacos biológicos⁴ y han cambiado el paradig-

ma de la farmacoterapia en varias patologías, como en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y en la oncología.

Los mAb se administran habitualmente por vía parenteral (i.v., s.c. o i.m.), se absorben directamente a través de los capilares sanguíneos o indirectamente a través de los vasos linfáticos, y se distribuyen mayoritariamente a través de transporte convectivo. El Vc suele ser aproximadamente equivalente al volumen plasmático, y el periférico suele situarse entre 1,3 y 6,8 L, por su habilidad limitada para salir del espacio vascular. Se eliminan principalmente por catabolismo intracelular tras la captación celular mediante pinocitosis (inespecífica) o endocitosis mediada por receptor (específica). El CL viene principalmente determinado por la saturación de la ruta de disposición mediada por la diana, las interacciones con los receptores Fc y la inmunogenicidad.

Hay también múltiples factores descritos que influyen en la variabilidad farmacocinética inter/intraindividual, como el peso, los anticuerpos anti-biológico, la cantidad de antígeno diana, la captación-liberación del mAb por los tejidos, la redistribución del flujo sanguíneo durante la alimentación, la formación de complejos mAb-diana terapéutica y la funcionalidad de la ruta del receptor de Brambell (FcRn).

En conclusión, un correcto conocimiento de los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los mAb es esencial para su óptima monitorización e interpretación y, en definitiva, para poder alcanzar una exposición adecuada, segura y eficaz. ■

Bibliografía

- Shire SJ, Gombotz W, Bechtold-Peters K. Current trends in monoclonal antibody development and manufacturing. Nueva York: Springer, 2010.
- Awwad S, Angkawinitwong U. Overview of antibody drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10(3): 83.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(9): 576-588.
- Zhou H, Theil FP. ADME and translational pharmacokinetics/ pharmacodynamics of therapeutic proteins: applications in drug discovery and development, 1.ª ed. Hoboken (Nueva Jersey): Wiley, 2016.
- Thurber GM, Schmidt MM, Wittrup KD. Antibody tumor penetration: transport opposed by systemic and antigen-mediated clearance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60: 1.421-1.434.
- Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res*. 1990; 7(2): 167-169.
- Freitas RA. *Nanomedicine (Vol I): Basic capabilities*. Georgetown: Landes Bioscience, 1999.
- Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res*. 2010; 11(2): 14.
- Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(2): 83-124.
- Shi S. Biologics: an update and challenge of their pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2014; 15(3): 271-290.
- Paintaud G, Passot C, Ternant D, Bertolotto A, Bejan-Angoulvant T, Pascual-Salcedo D, et al. Rationale for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2017; 39(4): 339-343.
- Ternant D, Arnoult C, Pugnière M, Dhommée C, Drocourt D, Perouzel E, et al. IgG1 allotypes influence the pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies through FcRn binding. *J Immunol*. 2015; 196(2): 607-613.
- Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2.645-2.668.
- Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov*. 2006; 11: 81-88.
- Kuester K, Kloft C. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. En: Meibohm B, ed. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2006; 45-91.
- Dressen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 9: 101-111.
- Reijers JE, Moerland M, Burggraaf J. Remarkable pharmacokinetics of monoclonal antibodies: a quest for an explanation. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 1.081-1.089.
- Roskos LK, Davis CG, Schwab GM. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Dev Res*. 2004; 61: 108-120.
- Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2.184-2.204.
- Demeule B, Gurny R, Arvinte T. Where disease pathogenesis meets protein formulation: renal deposition of immunoglobulin aggregates. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 62(2): 121-130.
- Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridge RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs*. 2010; 2(3): 256-265.
- Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control*. 2002; 9: 152-166.
- Dimitrov DS. Therapeutic proteins. *Methods Mol Biol*. 2012; 899: 1-26.
- Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012; 14: 296-302.