

NANOTECNOLOGÍA Y SOCIEDAD EN ARGENTINA

PARA UNA AGENDA
INTER Y TRANSDISCIPLINARIA

Compiladores
Mauricio Berger
Tomás Carrozza
Gonzalo Bailo



celfi

Centro
latinoamericano
de formación
interdisciplinaria

VOL
I



UNC

Universidad
Nacional
de Córdoba

SECyT

Secretaría
de Ciencia
y Tecnología

NANOTECNOLOGÍA Y SOCIEDAD EN ARGENTINA

VOL. I

PARA UNA AGENDA
INTER Y TRANSDISCIPLINARIA

Compiladores
Mauricio Berger, Tomás Carrozza y Gonzalo Bailo



Universidad
Nacional
de Córdoba



Secretaría
de Ciencia
y Tecnología

Nanotecnología y sociedad en Argentina : Vol I : para una agenda inter y transdisciplinaria / Mauricio Sebastian Berger... [et al.] ; compilado por Mauricio Berger ; Tomas Carrozza ; Gonzalo Bailo. - 1a ed volumen combinado. - Córdoba : Mauricio Sebastian Berger, 2021. Libro digital, EPUB

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-86-8002-6

1. Nanotecnología. 2. Autorregulación. 3. Regulación. I. Berger, Mauricio Sebastian. II. Berger, Mauricio, comp. III. Carrozza, Tomas, comp. IV. Bailo, Gonzalo, comp.

CDD 306.46



Diseño de tapa y maquetacion
emma song

2021

Compiladores
Mauricio Berger, Tomás Carrozza y Gonzalo Bailo



Creative Commons
Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como
Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 Internacional



Contenido

INTRODUCCIÓN

9

PARTE I
POLÍTICAS PÚBLICAS, REGULACIÓN
Y GOBERNANZA.

**POLÍTICA TECNOLÓGICA EN CONTEXTO
SEMIPERIFÉRICO: TRAYECTORIA DE
LA NANOTECNOLOGÍA EN ARGENTINA
(2003-2018).**

Sofya Surtayeva

26

**LA REGULACIÓN DE LAS
NANOTECNOLOGÍAS EN ARGENTINA.
UN PANORAMA DE SU EVOLUCIÓN.**

Gonzalo L. Bailo

60

**INICIATIVAS DEL INSTITUTO
ARGENTINO DE NORMALIZACIÓN
Y CERTIFICACIÓN QUE CONTRIBUYEN
A LA GOBERNANZA DE LAS
NANOTECNOLOGÍAS**

Viviana Fiorani

82

PARTE II

INNOVACIÓN NANOTECNOLÓGICA, CIENCIA Y REGULACIÓN. UNA MIRADA AL DESARROLLO DE LA NANONOMEDICINA / FARMACÉUTICA.

LA NANOTECNOLOGÍA EN EL FOCO DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

*María Lorena Talbot Wright, María Cecilia Gaggiotti,
Santiago Daniel Palma y María Lina Formica*

102

DESAFÍOS EN LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA DE NANOMEDICAMENTOS

*Ismael D. Bianco, Silvina R. Salinas, Magalí E. Ridano,
y R. Kiyomi Mizutamari*

141

ANÁLISIS DE LOS REQUISITOS REGULATORIOS PARA EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON DISEÑO NANOTECNOLÓGICO

Mariano Saborido y Guido Pesce

172

PARTE III

INNOVACIÓN RESPONSABLE, DESARROLLO SUSTENTABLE Y PRINCIPIO PRECAUTORIO.

TRADUCCIÓN CONTEXTUALIZADA DE UN MARCO DE RESPONSABILIDAD: DINÁMICA NANOTECNOLÓGICA EN ARGENTINA

*Pablo Matías Herrera, Javier García Fronti
y Gonzalo Ballesterio*

183

LAS NANOTECNOLOGÍAS APLICADAS EN EL DESARROLLO SUSTENTABLE Y LOS APRENDIZAJES DE LA ÚLTIMA DÉCADA: UNA APROXIMACIÓN QUALI-CUANTITATIVA

Tomás Javier Carrozza

201

DEL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN, LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EN NANOSEGURIDAD Y SU APORTE A LA GOBERNANZA EFECTIVA DE LOS NANOMATERIALES

Carlos Chavera Bianchi

240

**CIENCIA REGULATORIA Y CIENCIA
PRECAUTORIA. DE COMITÉS DE
EXPERTOS A COMUNIDADES EXPERTAS
PARA LA SUPERVISIÓN Y REGULACIÓN
DE LAS NANO-TECNOLOGÍAS EN
ARGENTINA.**

Mauricio Berger

273

DESAFÍOS EN LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA DE NANOMEDICAMENTOS

*Ismael D. Bianco*⁶³, *Silvina R. Salinas*⁶⁴, *Magali E. Ridano*⁶⁵,
y *R. Kiyomi Mizutamari*⁶⁶

Resumen:

La aplicación de la nanotecnología a la medicina ha conducido a la aparición de nanomedicamentos, los cuales a través de su compleja estructura multimolecular, brindan el potencial de ser diseñados para aumentar su eficacia y disminuir su toxicidad. Actualmente, existen más de 50 nanomedicamentos aprobados e incluso copias de algunos innovadores. No obstante, el diseño de los mismos cada vez más complejos, con múltiples componentes e incluso funciones,

63Dr. en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Investigador Principal de CONICET. Profesional Científico-Tecnológico Superior CEPROCOR (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba). Profesor Titular. Departamento de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de La Rioja. ibianco@ceprocor.uncor.edu

64Dra. en Química Biológica, Universidad de Buenos Aires. Investigadora Asistente de CONICET en CEPROCOR (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba). silvinarsalinas@gmail.com

65Dra. en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora Asistente de CONICET en CEPROCOR (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba). Profesora Asistente. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba, magali.ridano@unc.gov.ar

66Dra. en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Profesional Principal Científica-Tecnológica de CEPROCOR (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba). Profesora Adjunta. Departamento de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de La Rioja. kiyomi.mizutamari@gmail.com

introduce situaciones nuevas que deben ser resueltas para incrementar la traslación a la clínica de los nanomedicamentos. En este capítulo se aborda el desafío que impone su compleja caracterización, debido a sus particulares propiedades físico-químicas y a su interacción con los sistemas biológicos. Además, se discuten las propuestas y acciones en marcha para eficientizar, facilitar y/o acelerar la traslación de los resultados de las investigaciones científicas en nanomedicina a la clínica.

Palabras clave: nanomedicamentos, nanopartículas, liposomas, micelas, caracterización físico-química, interacción con sistemas biológicos.

CHALLENGES IN THE TRANSLATION OF NANOMEDICINES TO THE CLINICAL SETTING

Abstract

Nanotechnology as applied to medicine has led to the appearance of nanomedicines, which through their complex multimolecular structures have the potential to be designed to improve efficacy while reducing toxicity. At present, there are more than 50 approved nanomedicines, some of which are copies of the innovative ones. However, the design of nanomedicines is becoming more complex, with multiple components and functions which introduce new scenarios that have to be addressed in order to improve their translation to achieve effective clinical application. This chapter tackles the challenges imposed by their complex characterization, due to their particular physico-chemical properties and their interaction with biological systems. Furthermore, we discuss the proposals and ongoing actions to increase efficiency and/or to speed-up the translation of the results from nanomedicine scientific research to the clinical setting.

Keywords: nanomedicines, nanoparticles, liposomes, micelles, physico-chemical characterization, interaction with biological systems.

Introducción

La aplicación de la nanotecnología en el diagnóstico, monitoreo, control, prevención y tratamiento de enfermedades, ha conducido al surgimiento de una

nueva área multidisciplinaria: la nanomedicina. El increíble avance en la nanotecnología, ha promovido su rápida y creciente expansión generando grandes expectativas como estrategia para resolver necesidades médicas aún no atendidas. De acuerdo a la revista científica *Nature Nanotechnology*, publicada por Nature Publishing Group, a la fecha de esta edición (fines de 2019) se han publicado >300.000 artículos en nanomateriales, >840.000 artículos en nanotecnología y >24.000.000 patentes en nanotecnología (<https://nano.nature.com/>).

El primer medicamento nanotecnológico se aprobó en 1990 en Europa: Ambisome®, anfotericina B en liposomas, para infecciones fúngicas sistémicas. Años después, en 1995, se aprobó en EEUU Doxil®, doxorubicina liposomal pegilada, para el tratamiento de cáncer. Actualmente, existen +50 productos aprobados en EEUU por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration). No obstante, la aparición en el mercado de estos nuevos medicamentos con estructuras multimoleculares complejas, ha puesto en evidencia que frecuentemente no se han considerado las propiedades físicas, químicas y biológicas particulares que adquieren debido a su nanoestructura específica que son diferentes a las de sus componentes, lo cual precisamente constituye el sello distintivo de la nanotecnología (Bianco, Ceballos, Casado, Dabbene, Rizzi y Mizutamari, 2017).

En sus comienzos, las nanopartículas se concibieron como vehículos de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), para mejorar la especificidad del órgano blanco, controlar la liberación y/o producir una formulación adecuada para el uso clínico pretendido. Actualmente, algunas nanopartículas están siendo desarrolladas para vehicular proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos o moléculas quiméricas de estas, e incluso como agentes terapéuticos en sí mismas, tales como promotores de especies reactivas de oxígeno (Sims, Hanna, Heller, Horoszkó, Johnson, Montoro Bustos, Reipa, Riley y Nelson, 2017), potenciadores de rayos X (Pottier, Borghi y Levi, 2015) o agentes para tratamientos hipertérmicos (Thiesen y Jordan, 2008).

Desde un enfoque amplio, la nanotecnología comprende materiales o productos que exhiben propiedades

o fenómenos, incluyendo propiedades físicas o químicas y efectos biológicos, atribuibles a sus dimensiones comprendidas en el rango de nanoescala hasta 1000 nm de acuerdo a la FDA o de 1 - 100 nm de acuerdo a la Comisión Europea (EC, European Commission). Este aspecto, conduce a un concepto fundamental que se debe tener siempre presente, el que las nanoestructuras no pueden ser consideradas como excipientes inertes ya que sus propiedades físicas y químicas condicionarán el comportamiento del IFA en el organismo.

Por otro lado, aprovechando que las nanopartículas por definición son “ingenierizadas”, a través del control preciso de su composición química, tamaño y propiedades de superficie, podrían ser diseñadas incluso en relación a la respuesta individual, lo que contribuirá al desarrollo de la medicina personalizada.

Sin embargo, la traslación de la nanomedicina a la clínica se enfrenta, más allá de los desafíos asociados al desarrollo de nuevos medicamentos, a las propiedades únicas que exhiben estos productos complejos comparada con los materiales individuales (Tabla 1). Por ello, el conocimiento de las características físico-químicas de las nanopartículas es fundamental para avanzar en la comprensión de su interacción con los sistemas biológicos lo que posibilitará tanto el diseño eficiente de las nanopartículas como la anticipación a la aparición de efectos no deseados en los pacientes. No obstante, dicha caracterización es mucho más compleja que las de los medicamentos tradicionales (moléculas pequeñas con estructura química definida). Esta incluye, además de la composición química, el tamaño, la polidispersidad, la forma, la carga eléctrica de superficie, la carga del IFA en la nanopartícula y su perfil de liberación, entre otras. Y a esta complejidad se suman las características únicas de cada tipo de nanopartícula, lo cual requiere el desarrollo de estrategias y metodologías “caso por caso”.

Por otra parte, la identificación de los atributos críticos de calidad (CQA, Critical Quality Attributes), necesaria tanto para el establecimiento de los análisis de control que aseguren la reproducibilidad lote a lote como para la escalabilidad del proceso de fabricación, es altamente dependiente de dicho conocimiento.

El complejo universo de la nanomedicina requiere la participación de los diferentes actores involucrados: instituciones académicas, organismos regulatorios y la industria farmacéutica. En este sentido, es esencial el desarrollo de herramientas de investigación más integradas a los requisitos regulatorios, los cuales en su turno debe cumplir la industria para garantizar la seguridad y eficacia de los nanomedicamentos.

En este capítulo se discute la caracterización de las nanopartículas como un elemento clave para el establecimiento de los requisitos regulatorios, tanto en el contexto del desarrollo de nuevos nanomedicamentos como en el control de calidad de innovadores y copias, conocidos como “nanosimilares” (Fluhmann, Ntai, Borchard, Simoens y Muhlebach, 2019). Desde las lecciones aprendidas a partir de los primeros nanoformulados aprobados y las recomendaciones actuales de las agencias regulatorias, se resalta la brecha existente entre el conocimiento científico y los aspectos regulatorios. Asimismo, se hace referencia a los desafíos que plantea la interacción con los sistemas biológicos como parte de la complejidad asociada a la caracterización de las nanopartículas. Finalmente, se discuten las propuestas y acciones en marcha para eficientizar, facilitar y/o acelerar la traslación de los resultados de las investigaciones científicas en nanomedicina a la clínica.

Lecciones aprendidas a partir de los primeros nanomedicamentos

Desde la aparición del primer nanomedicamento en EEUU se han aprobado más de 50 y alrededor de 75 - 80 productos se encuentran en estudios clínicos (Bobo; Robinson; Islam; Thurecht y Corrie, 2016). La mayoría de ellos son IFAs ya aprobados que han sido conjugados o incorporados a nanopartículas con el objeto de transportarlos y/o direccionarlos, lo cual ha modificado sus características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas. De esta manera, IFAs con un perfil de toxicidad inaceptable, pobre biodisponibilidad, solubilidad incompatible o inestabilidad química/física han podido ser rescatados a través de su nanoformulación. Cada una de estas características

propias de los IFAs han requerido estrategias diferentes con niveles de complejidad muy variable, tal como veremos a continuación.

Con el objeto de incrementar la vida media en circulación de IFAs, se han acoplado covalentemente a polímeros hidrofílicos de alto peso molecular, siendo uno de los más usados el polietilenglicol (PEG), para aumentar su tamaño y consiguientemente evitar su eliminación por filtración renal (cuyo límite inferior es de 10 nm). Uno de estos nanomedicamentos es Neulasta®, Factor Estimulante de Colonia de Granulocitos pegilado, aprobado por la FDA en 2002 para el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia. La unión de dicha proteína a PEG incrementó su vida media plasmática a 15 - 80 hs, comparada con la de la forma sin PEG de tan solo 3 - 4 hs. Otros ejemplos son: Plegridy®, Interferón Gamma Beta 1-a pegilado, aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante; y Adynovate®, Factor VIII Anti-hemofílico pegilado, aprobado por la FDA en 2015 para el tratamiento de la hemofilia A, tanto para la prevención como para el tratamiento de episodios de sangrado. Otro beneficio del acoplamiento de PEG a las nanopartículas es que prolonga su tiempo de vida media en circulación disminuyendo también la captación y remoción por el sistema mononuclear fagocítico (MPS, Mononuclear Phagocytic System). Así, en el caso de doxorubicina liposomal pegilada, tal como Doxil®, el tiempo de vida media plasmática aumenta de 20 min a 50 h (Gabizon; Catane; Uziely; Kaufman; Safra; Cohen; Martin; Huang y Barenholz, 1994).

Además, a través del uso de las nanopartículas como transportadores se han podido rescatar IFAs con problemas de solubilidad. Por ejemplo, se han incorporado en el interior hidrofóbico de liposomas o micelas, tal es el caso de Onivyde®, irinotecan liposomal (inhibidor de la topoisomerasa I), para el tratamiento de segunda línea del cáncer de páncreas metastásico, o en la misma membrana del liposoma, como AmBisome®, anfotericina B en liposomas para micosis sistémicas y LEP-ETU®, paclitaxel encapsulado en liposoma (inhibidor de la polimerización de microtúbulos) para cáncer de ovario, y Genexol®-PM, paclitaxel en micelas de PEG-Poliláctico para cáncer de

mama y ovario.

Las nanopartículas incluso han permitido sortear las dificultades asociadas a los IFAs que presentan polimorfismo (distintas formas sólidas), en las cuales los distintos polimorfos tienen diferentes propiedades. Por un lado, se han usado nanopartículas en las que se disuelven y evitan su cristalización. Por otro lado, se han elaborado nanocristales que favorecen la formación y estabilización del polimorfo que tiene el perfil de biodisponibilidad más adecuado. Tal es el caso de los antieméticos Emend®, nanocristales de aprepitant, y Cesamet®, nanocristales de nabilona; y del antihipercolesterolémico Tricor®, nanocristales de fenofibrato.

Más allá de incrementar la vida media del IFA, las nanopartículas también pueden ser diseñadas para controlar su liberación. En efecto, se han construido nanopartículas poliméricas a partir de materiales hidrofóbicos que son degradados de manera controlada en el tiempo, conduciendo a una liberación cinética del IFA incorporado. Por ejemplo, Eligard®, nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico conteniendo leuprolide, un inhibidor de testosterona, para el tratamiento de cáncer de próstata.

Por último, a través de la manipulación del tamaño de las nanopartículas para dotarlas de un tamaño de alrededor de 100 nm, se ha logrado el direccionamiento pasivo (passive targeting) del IFA, es decir de un modo inespecífico se consigue su acumulación preferencial en los tejidos blancos. Esta estrategia ha sido aprovechada para dirigir el IFA a tumores sólidos, basado en la permeabilidad incrementada de los vasos sanguíneos en la zona del tumor, que en combinación con el pobre drenaje linfático, conduce a la acumulación de las nanopartículas en el microambiente tumoral, un efecto conocido como EPR (por sus siglas en inglés de Enhanced Permeability and Retention) (Gabizon et al. 1994). Ejemplo de productos basados en esta estrategia son las formas liposomadas de doxorubicina, Doxil®/Caelyx® y Myocet®, y de daunorubicina, Daunoxome®.

Aunque en teoría es posible lograr un direccionamiento altamente específico (active targeting), mediante la inmovilización de ligandos (p. ej. proteínas, anticuerpos, moléculas pequeñas) a la superficie de la nanopartícula, hasta

el presente no ha sido aprobado ningún medicamento a base de nanopartículas que contenga una molécula que lo dirija específicamente a un tejido u órgano blanco.

Si bien la mayoría de los productos aprobados son administrados intravenosamente u oralmente, existe una formulación micelar aprobada en EEUU para la liberación transdérmica de estradiol (Estrasorb™).

Desde el punto de vista químico y estructural, los nanomedicamentos más comunes son formulaciones poliméricas, liposomas y nanocristales. No obstante, de acuerdo a los ensayos clínicos en curso, se observa una tendencia hacia el desarrollo de nanomedicamentos basados en compuestos más complejos como nanopartículas proteicas y una variedad de partículas inorgánicas y metálicas (Bobo et al. 2016).

Liposomas

AmBisome®, anfotericina B en liposomas, fue el primer nanomedicamento aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency) en 1990 (en EEUU se aprobó en 1997) (Adler-Moore y Proffitt, 2008). Éste tiene un mejor perfil de seguridad que la solución de anfotericina B, respecto a la toxicidad relacionada a la infusión y nefrotoxicidad, manteniendo la misma eficacia (Adler-Moore y Proffitt, 2008; Azanza; Sadada y Reis, 2015). Sin embargo, las ventajas exhibidas por AmBisome® no son reproducidas por otros productos de anfotericina B en liposomas. Esto enfatiza la importancia de la composición específica y el correspondiente proceso de fabricación (Fluhmann et al. 2019).

La doxorubicina liposomal pegilada, fue el primer nanomedicamento aprobado en EEUU en 1995 bajo el nombre de Doxil®, mientras que en la Unión Europea fue aprobada como Caelyx®. Tal como se menciona arriba, por efecto EPR Doxil®/Caelyx® se acumula preferencialmente en el tumor, reduciendo la toxicidad general (Gabizon, Catane et al. 1994, Fluhmann, Ntai et al. 2019). Otra característica sobresaliente de los liposomas de Doxil®/Caelyx® es que están cubiertos de PEG, lo cual les confiere mayor vida media debido a que se vuelven “invisibles” para el MPS (conocidos como “liposomas Stealth®”).

No obstante, se observa que la administración de Doxil® puede causar eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome mano-pie, limitando la dosis máxima que puede ser administrada (Lorusso, Di Stefano et al. 2007, Soloman and Gabizon 2008, Fluhmann, Ntai et al. 2019). Esto se debe a la extravasación a los epitelios, asociada a su mayor tiempo de residencia en circulación. Además, al igual que con otras nanoformulaciones liposomales, se observó en algunos pacientes una reacción de hipersensibilidad aguda conocida como pseudoalergia relacionada a la activación de complemento (Complement Activation-Related Pseudoallergy, CARPA) (Barenholz 2012). Por lo tanto, las propiedades únicas de las nanopartículas también podrían conducir a la aparición de diferentes efectos adversos comparada con el IFA en solución.

Nanopartículas Proteicas

Abraxane® está compuesto por nanopartículas formadas por paclitaxel unido a albúmina. Este nanomedicamento, presenta mayor biodisponibilidad en comparación con el IFA libre (Sofias; Dunne; Storm y Allen, 2017), como así también menor toxicidad debido a que no causa reacciones de hipersensibilidad (Vishnu y Roy, 2011). Además, ha demostrado una mejor eficacia que otros medicamentos que contienen paclitaxel debido a un aumento en la unión al endotelio y la transcistosis de la nanopartícula (Bobo et al. 2016). Interesantemente, se observó que pacientes previamente tratados o refractarios a otros taxanos respondieron a Abraxane® (Tinkle; McNeil; Muhlbach; Bawa; Borchard; Barenholz; Tamarkin y Desai, 2014). Esto le permitió a Abraxane® tener una indicación terapéutica diferente al paclitaxel convencional (Ciruelos y Jackisch 2014; Fluhmann et al. 2019). Consiguientemente, las propiedades diferenciales de los nanomedicamentos podrían incrementar la eficacia clínica del IFA, conduciendo a una rotulación diferente de éstos respecto a las formulaciones tradicionales.

Nanopartículas Inorgánicas

El primer producto de hierro intravenoso basado en

nanotecnología se introdujo en la década de 1950 para evitar los efectos tóxicos de las sales de Fe (II), aunque había sido clasificada como solución (Sainz; Connot; Matos; Peres; Zupancic; Moura; Silva; Florindo y Gasparet 2015). Actualmente, Venofer®, hierro sacarosa, es el principal representante de las soluciones nanocoloidales que tienen un núcleo de Fe (III) oxihidróxido estabilizado por una cubierta de carbohidrato (Muhlebach; Borchard y Yildiz 2015; Fluhmann et al. 2019). Las partículas de carbohidratos de hierro interactúan con el sistema inmune innato para la absorción y liberación de hierro biodisponible en el organismo (Geisser y Burckhardt 2011; Koskenkorva-Frank; Weiss; Koppenol y Burckhardt 2013).

A pesar de la existencia de la monografía en la Farmacopea de EEUU (USP) para la sacarosa de hierro, un cúmulo de evidencias demuestran que los productos copias de distintos fabricantes exhiben diferentes perfiles de eficacia y seguridad, a pesar que la mayoría cumple con los requisitos de calidad de dicha monografía (Rottembourg; Kadri; Leonard; Dansaert y Lafuma 2011; Lee; Cheong; Kim; Lim; Jeong; Sohn y Jeong 2013; Aguera; Martin-Mallo; Alvarez-Lara; Garcia-Montemayor; Canton; Soriano y Aljama 2015). Esto resalta que los CQA aún no se han identificado completamente, por lo cual el proceso de fabricación define el producto, comúnmente referido como “el proceso es el producto” (Di Francesco; Sublet y Borchard 2019). Así, para garantizar la calidad del producto y la reproducibilidad lote a lote, es necesario disponer de un proceso de fabricación que sea rigurosamente mantenido y controlado (Fluhmann et al. 2019). Al presente, existen documentos guías para hierro sacarosa publicados por las autoridades regulatorias tales como la FDA y la EMA (Guía FDA: Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product).

Desarrollo de nanomedicamentos

El desarrollo de un nuevo nanomedicamento con el objeto de lograr la aprobación por la correspondiente autoridad regulatoria de cada país, al igual que cualquier otro tipo de medicamento o dispositivo médico, comprende

estudios de caracterización que incluyen desde los efectos biológicos hasta los parámetros físicos y químicos; pre clínicos, *in vitro* e *in vivo* en modelos animales; y clínicos (en humanos). En un extenso proceso “paso a paso”, esencialmente se evalúa el perfil de eficacia, seguridad y toxicidad del nuevo medicamento.

Con el avance en la línea de desarrollo de un creciente número de nanomedicamentos, se hace cada vez más urgente la disponibilidad de datos de las propiedades físicas y químicas confiables y validados, obtenidos por diferentes métodos; así como un detallado conocimiento de cómo estas propiedades particulares de los nanomedicamentos influyen en su comportamiento en el organismo. Un conocimiento completo al respecto, solo podrá alcanzarse a través de un enfoque integrado, desde el cual la caracterización física y química brinde información acerca de la actividad biológica y viceversa (Tinkle et al. 2014).

Por otra parte, los nanomedicamentos comúnmente involucran múltiples compuestos que se ensamblan durante un complejo proceso de elaboración, difícil de controlar y estandarizar, que marcadamente determina sus propiedades; por lo cual es importante enfatizar el concepto: “el proceso es el producto” (Tinkle et al. 2014). Acorde a este hecho, la “Guía de productos de fármacos liposomales para la industria” elaborada por la FDA, recomienda que el proceso de fabricación se valide para demostrar su consistencia y reproducibilidad antes de la distribución comercial del producto (Liposome Drug Products, Guidance for Industry).

No obstante, es importante tener en cuenta la diferencia de la dinámica de los diversos actores que intervienen, desde el desarrollo a la comercialización y regulación de los medicamentos. Por un lado, la ciencia y la tecnología generan conocimientos que conducen a la aparición de nuevos fármacos; pero éstos no se introducen en el mercado hasta tanto se completen los estudios que demuestren su eficacia y seguridad. Por otro lado, el cuerpo regulatorio se desarrolla una vez que se ha reunido la suficiente evidencia que respalde su seguridad. Ante este escenario, la aparición de los medicamentos biotecnológicos han conducido a la elaboración de un marco regulatorio para asegurar la calidad de los mismos considerándolos “caso

por caso” con un enfoque basado en la ciencia y con carácter de prueba de concepto. Tal como se puede ver de lo que describimos, esta consideración también se aplica a nanoformulados. Esto implica que la evaluación de un medicamento para su aprobación se realiza considerando la particularidad del caso, tanto en relación a las técnicas de control de calidad, como a los procedimientos de producción y a los estudios biológicos (*in vitro* e *in vivo*).

Desafíos para la caracterización

Es fundamental considerar la particular estructura química de las nanopartículas para establecer una caracterización racional de los nanomedicamentos. En general, son agregados multimoleculares que poseen diferentes grupos químicos, lo cual conduce a la inevitable situación de la existencia de varias conformaciones que minimizan la energía final del agregado supramolecular. Por lo tanto, los nanomedicamentos no son estructuras homonucleares, sino una multitud compleja de arreglos siempre fluctuantes, cuyas propiedades están representadas por valores promedio (Bianco et al. 2018). Además, las nanopartículas, debido a su gran relación área/volumen, presentan mayor reactividad que cada uno de sus componentes, lo cual ha introducido nuevas preocupaciones acerca de su biocompatibilidad. Más aún, frecuentemente se ha observado que pequeños cambios en la composición afectan significativamente sus propiedades; incluso cuando estos cambios pudieran alterar sutilmente las mismas, su comportamiento en el organismo podría ser marcadamente diferente (Sainz et al. 2015).

Propiedades físico-químicas

Por definición, los Atributos Críticos de Calidad (de sus siglas en inglés CQAs) son atributos químicos, físicos, biológicos o microbiológicos que pueden ser definidos, medidos y monitoreados continuamente para asegurar que el producto final se mantiene dentro de los límites de calidad aceptables. Sin embargo, los CQAs clínicamente relevantes de los nanomedicamentos aún no han sido claramente identificados; debido a que no se conoce

completamente la relación entre estructura-función, es decir cómo afectan las propiedades físico-químicas de las nanopartículas en su comportamiento en el organismo. Además, la identificación de los parámetros fisicoquímicos críticos de estructuras múltiples constituidas por una amplia variedad de compuestos químicos que caracteriza a los nanomedicamentos, constituye un gran desafío (Fluhmann et al. 2019).

Actualmente, existe un consenso entre las agencias reguladoras de los parámetros que son críticos para la evaluación de la calidad, así como para la eficacia y seguridad *in vivo* de los nanomedicamentos, todos ellos están relacionados a sus propiedades físico-químicas: tamaño, distribución del tamaño, morfología, superficie de carga, estabilidad (International Pharmaceutical Regulators - IPRF.org). Además, las agencias reguladoras han elaborado guías para la industria para algunos nanomedicamentos, tales como productos liposomales e hierro basados en nanocoloides, ambos de administración intravenosa.

Sin embargo, para la mayoría de los parámetros propuestos aún existen pocos métodos estandarizados para su determinación. Aún más, la confiabilidad y relevancia de los mismos deben evaluarse “caso por caso” como mencionamos anteriormente, pudiendo ser necesario la adaptación de métodos e incluso desarrollar nuevos métodos *ad hoc*.

Es importante destacar que cada metodología ofrece ventajas y desventajas propias que dependen de la muestra a estudiar, y que los resultados deben ser interpretados bajo rigurosidad científica, entendiéndose cómo y qué mide cada técnica en cada condición particular.

Es recomendable el uso de varios métodos, basados en diferentes principios, para determinar las propiedades físico-químicas de los nanomedicamentos; debido a que cada uno de ellos es sensible a efectos diferentes. Por lo tanto, el uso de diferentes métodos puede proveer una descripción más completa de la población de nanopartículas en estudio.

Dos de los parámetros más monitoreados durante la caracterización de nanomedicamentos son el tamaño promedio de partículas y la distribución poblacional, (representada por un índice que se conoce como PSD por

sus siglas en inglés “Particle Size Distribution”). La técnica de Dispersión de Luz Dinámica (DLS) es la más usada, dada su facilidad de aplicación y la existencia de una norma estandarizada (ISO 22412:2017). Sin embargo, su utilidad es limitada en muestras polidispersas, es decir, que presentan partículas de distintos tamaños o partículas que no son esféricas; incluso no es útil para muestras con varias poblaciones de tamaños similares. Otras técnicas para medir tamaño son: Análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA), fraccionamiento de flujo de campo con detectores de dispersión (FFF-MALS-DLS), y criomicroscopía electrónica de transmisión (TEM). Los principios de cada técnica son diferentes, por lo que pueden aportar información complementaria (los detalles de los métodos exceden el objetivo de este capítulo). Según el caso, puede ser recomendado medir el producto mediante varias técnicas complementarias. Por ejemplo, la doxorubicina liposomal Doxil® posee una distribución monodispersa. En este caso, al medir el tamaño por DLS, NTA, FFF-MALS-DLS y TEM, todas las técnicas detectan una única población de partículas esféricas en el rango de 40-90 nm. Consiguientemente, en este caso medir sólo utilizando DLS sería suficiente para estudiar estabilidad de la PSD. Sin embargo, hay casos complejos de niosomas y partículas poliméricas donde el análisis mediante FFF-DLS y NTA permite resolver poblaciones heterogéneas de distintos tamaños, mientras que las mismas muestras se detectan como una única población monodispersa cuando se miden por DLS (Bianco et al. 2017).

La estabilidad y reactividad de nanopartículas depende, por un lado, del balance energético de las reacciones en las que están involucrados sus componentes (lo que se conoce como balance entálpico/entrópico); y por otro lado, de la dinámica de estos procesos (la velocidad a la cual pueden ocurrir). Ambos condicionan la estabilidad y reactividad de las nanopartículas. Por lo tanto, es importante que dichos parámetros sean incluidos como parte del control de calidad de las mismas. El estándar de oro para la caracterización del estado de fases de las nanopartículas es la calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC). La desventaja de esta técnica es que demanda mucho tiempo. Por este motivo,

se han adaptado técnicas de análisis múltiple para evaluar estos parámetros durante las etapas del desarrollo de nuevas formulaciones, tal es el caso de la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR) (Bianco et al. 2017).

Por otra parte, aún en presencia de nanoestructuras cuya composición, tamaño, forma y distribución de tamaño son estadísticamente equivalentes, se ha observado que algunas de sus propiedades dependen del camino ó historia previa transcurrida hasta llegar a ese estado. Así por ejemplo, se ha visto que la actividad de enzimas lipolíticas tiene un perfil de actividad que es altamente dependiente de cómo llegó el sustrato lipídico a un determinado estado (Grainger; Reichert; Ringsdorf y Salesse 1990). En el caso particular de fosfolipasas A2, en el cual se ha visto que en situaciones de coexistencia de fases (gel y líquido) hidrolizan preferentemente sustratos en fase gel, su perfil de actividad es altamente dependiente de cómo llegó el sistema a esa fase gel. Así, se observa que si el sistema llegó al estado de coexistencia de fases a través de cambios lentos de presión/temperatura, la enzima hidroliza la fase gel a partir de un único punto de inicio; mientras que si llegó al estado de fase a través de cambios rápidos, la sensibilidad de la enzima detecta la presencia de defectos en la estructura y la actividad enzimática se manifiesta en múltiples puntos de inicio (Grainger et al. 1990). De este modo, en un caso se produce una hidrólisis de tipo puntual y en el otro, múltiple y heterogénea. Este es solo un ejemplo que enfatiza la altísima sensibilidad a niveles nanométricos de los sistemas biológicos.

Interacción con sistemas biológicos

Las nanopartículas una vez que ingresan en el organismo interaccionan con moléculas y células de los diferentes sistemas biológicos que encuentran en su camino, las cuales determinarán su destino. Estas interacciones, podrían ser beneficiosas, o contrariamente podrían ser dañinas para el organismo (Bianco et al. 2017). Por lo tanto, existe un gran interés en identificar las características que las controlan.

Inmediatamente ingresan al torrente sanguíneo las nanopartículas adquieren una “nueva identidad”. En efecto,

diferentes biomoléculas se absorben en su superficie, formando la llamada “corona de proteínas”, la cual le confiere nuevas propiedades que condicionan el tiempo de circulación en la sangre, el perfil de biodistribución, la captación celular y la localización intracelular de las mismas (para una revisión detallada, ver Giulimondi; Digiacomo; Pozzi; Palchetti; Vulpis; Capriotti; Chiozzi; Laggana; Amenitsch; Masuelli; Mahmoudi; Screpanti; Zingoni y Caracciolo 2019).

Desde el punto de vista histórico, la influencia de la corona en la biodistribución de las nanopartículas fue uno de los primeros fenómenos observados en relación a la interacción de las mismas con los sistemas biológicos. Semejantemente a lo que sucede con partículas extrañas, se observó que los liposomas administrados por vía intravenosa son cubiertos con proteínas. Este proceso conocido como opsonización es un mecanismo ancestral que evolucionó para eliminar componentes extraños a través del MPS. Más tarde, se logró sintetizar liposomas que no son reconocidos por el MPS (Stealth®), mediante la unión covalente de PEG a los lípidos del liposoma, prolongando así su tiempo en circulación (Gabizon et al. 1994).

Aunque la corona de proteínas depende de las características de la nanopartícula, principalmente del tamaño, forma e hidrofobicidad/hidrofilicidad, todavía no se conoce profundamente cómo estas influyen en su formación.

En ciertos casos, se ha observado que la cantidad de proteína que se une a liposomas es altamente dependiente de la carga eléctrica de los mismos (determinada por su potencial zeta). Así, se ha observado que liposomas catiónicos unen una cantidad de proteína mucho mayor que liposomas neutros o aniónicos (Giulimondi et al. 2019). Por otro lado, trabajos recientes sugieren que en algunas situaciones, estas variables podrían no ser críticas en la composición de la proteína. Por ejemplo, la composición de la corona que resulta de la incubación de nanopartículas con bajas concentraciones de proteínas es muy dependiente del tamaño y potencial eléctrico de las nanopartículas prístinas; mientras que a altas concentraciones, no.

Por lo tanto, el análisis de la corona de proteínas forma parte de la caracterización de las nanopartículas. Además,

en los últimos años, se han comenzado a estudiar otras biomoléculas absorbidas en su superficie, como lípidos, azúcares, ácidos nucleicos y metabolitos, por lo cual el concepto de “corona de proteínas” se ha extendido a “corona biomolecular”.

En este punto, es importante tener en cuenta que la composición de la corona de proteínas cambia con el tiempo (es dinámica) y depende del medioambiente circundante.

Curiosamente, estudios recientes han demostrado que si se pre-incuba *in vitro* a los liposomas con plasma humano se forma una corona de proteínas diferente de la que se forma *in vivo*, la cual reduce drásticamente su captura por el MPS, prolongando de este modo el tiempo de residencia *in vivo* (Giulimondi et al. 2019).

Además, se ha observado que el estrés de fricción al que son sometidas mientras están en la circulación sanguínea, el cual es diferente al que pueden experimentar las mismas nanopartículas incubadas *in vitro* (Pozzi et al. 2015; Palchetti et al. 2016), podría afectar la composición de la corona de proteínas.

Consiguientemente, condiciones de ensayo que se asemejen al ingreso y posterior distribución de la nanopartícula, a través de los órganos y los diferentes compartimentos, brindarían un conocimiento más realista.

Finalmente, la interacción de los nanomedicamentos con los sistemas biológicos plantea que, además de una caracterización precisa a través de los parámetros que hemos mencionado para el aseguramiento de su calidad, sería relevante realizar estudios adicionales para evaluar su toxicidad (Oberdorster 2010; Nystrom y Fadeel 2012; Wolfram et al. 2015).

Al respecto, principalmente se ha enfocado en la interacción de las nanopartículas con los componentes de la sangre y el sistema inmunitario. Por un lado, los nanomedicamentos cuando son administrados por vía intravenosa, entran inmediatamente en contacto con la sangre y a una concentración que será la más alta en su recorrido por el organismo (Dobrovolskaia; Aggarwal; Hall y McNeil 2008; Dobrovolskaia y McNeil 2013; Ilinskaya y Dobrovolskaia 2013; Dobrovolskaia 2015; David; Owen y Liptrott. 2016). Por otro lado, ellos pueden ser reconoci-

dos por el sistema inmune como extraños y desencadenar diferentes tipos de respuestas.

El Laboratorio de Caracterización de Nanotecnología de EEUU (NCL, Nanotechnology Characterization Lab), en sus estudios de caracterización preclínica, incluye ensayos *in vitro* para evaluar la hematocompatibilidad y la inmunocompatibilidad, así como la toxicidad frente a distintos tipos celulares. Los conocimientos adquiridos a través de estos ensayos, constituyen las bases para los estudios *in vivo* para evaluar la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas de los nanomateriales en modelos animales.

Es importante destacar, la necesidad de disponer de ensayos *in vitro* competentes, dado que en algunos de los actualmente disponibles, las nanopartículas interfieren, como así también altamente predictivos del comportamiento *in vivo* que puedan contribuir a la reducción de los experimentos con animales y a la detección temprana de efectos no deseados.

Los sistemas biológicos son altamente sensibles ante cambios mínimos de las propiedades físico-químicas de las nanopartículas, incluso frente a aquellos no detectados por las metodologías que son factibles de usar rutinariamente. Sin embargo, la implementación, incluso de ensayos *in vitro*, para el control lote a lote de los nanomedicamentos aprobados, es poco factible por su laboriosidad y costo. No obstante, algunos de éstos podrían ser seleccionados para asegurar el cumplimiento de ciertos parámetros críticos. Por ejemplo, se ha sugerido la evaluación *in vitro* de la activación de complemento, como indicador de posible riesgo de CARPA (Coty y Vauthier 2018). En este contexto, sería altamente pertinente el desarrollo de ensayos *in vitro* con un alto rendimiento que permitan una prueba rápida de los lotes producidos, para evaluar la interacción de los nanomedicamentos con sistemas biológicos (Coty y Vauthier 2018).

Acciones para facilitar la traslación de nanomedicamentos a la clínica

Frente a la brecha actual entre el conocimiento científico y los aspectos regulatorios, diferentes iniciativas han

surgido tanto de las organizaciones científicas como de las autoridades regulatorias.

En EEUU en el año 2004 se creó el Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), una asociación entre el National Cancer Institute, la FDA y el National Institute of Standards and Technology (NIST), con el objetivo de acelerar la traslación a la clínica de nanomedicinas para el cáncer. El NCL realiza la caracterización preclínica de nanomateriales, destinados al tratamiento y diagnóstico de cáncer, colaborando con los desarrolladores de nanomedicinas a superar el llamado “valle de la muerte” entre la investigación científica y los ensayos clínicos [<https://ncl.cancer.gov/>]. A tal fin, el NCL ha desarrollado una “cascada de ensayos” para la evaluación de nuevos nanomateriales, la cual comprende la caracterización físico-química, así como las propiedades biológicas *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, permitiendo una extensa caracterización del nanomaterial. Una iniciativa semejante, ha tenido lugar en el año 2015 en la Unión Europea a través de la creación del EU-NCL (European Nano-Characterisation Laboratory) [<http://www.euncl.eu/>]. Actualmente, ambas organizaciones trabajan colaborativamente.

Asimismo, el conocimiento adquirido a través de la evaluación de los nanomateriales a través de dicha cascada analítica, proporcionará una base científica que guiará a los investigadores y a la industria, como así también permitirá a las autoridades reguladoras correspondientes tomar decisiones acertadas, respecto a la evaluación y la aprobación de nanoestructuras terapéuticas y de diagnóstico.

Por otra parte, se observa una enorme desproporción entre el número de publicaciones científicas en el área de la nanomedicina manifestando relevancia clínica y el número de nanoformulaciones que efectivamente llegan a ensayos clínicos. Aunque las razones de esta situación son múltiples, en este punto queremos focalizarnos en aquellas relacionadas con la comunidad científica, como otro importante actor involucrado en la aparición de nanomedicamentos en el mercado. Actualmente, dicha comunidad reconoce como una crisis en la ciencia, la pobre reproducibilidad de los resultados publicados: Checklists work to improve science Nature (2018).

Recientemente, el grupo editorial de la revista Nature Nanotechnology convocó a la comunidad científica a discutir acerca de la factibilidad y utilidad de la implementación de una guía denominada MIRIBEL (por sus siglas en inglés Minimum Information Reporting in Bio-Nano Experimental Literature) que sugiere la información de investigaciones científicas en el campo bio-nano que debiera ser provista cuando son publicadas (Faria et al. 2018; Leonget al. 2019). El desarrollo de MIRIBEL ha sido conducido por ARC Centre of Excellence in Convergent Bio-Nano Science and Technology (<https://www.cbns.org.au/>), inspirado en otras iniciativas semejantes en los campos biológicos (Brazma et al. 2001; Le Novere et al. 2005, Taylor et al. 2008) y químicos (Bustin et al. 2009), y consta de componentes específicos que se clasifican en tres categorías: caracterización de materiales, caracterización biológica y detalles de protocolos experimentales. El objetivo es que a través de la estandarización de la forma en que los resultados de investigaciones bio-nano son informados, se mejore la reproducibilidad, se facilite la comparación de datos entre diferentes artículos, y se establezca una expectativa más realista del impacto clínico de los resultados presentados. Aunque, el uso de guías para la publicación de artículos científicos ha recibido una amplia aceptación en la comunidad científica, e incluso gran parte de la misma manifiesta que ha mejorado la calidad de dichos artículos, la comunidad científica bio-nano aún no ha acordado la implementación de una guía semejante: Checklists work to improve science. Nature (2018).

Perspectivas

La compleja estructura de los nanomedicamentos dificulta su completa caracterización, lo cual a su vez dificulta el conocimiento profundo de la relación estructura-función que, debido a su particular interacción con los sistemas biológicos dada por su gran relación área/volumen, es muy importante considerar. Por lo tanto, la identificación de los CQAs clínicamente significativos es un inmenso desafío.

La ausencia de un claro establecimiento de los CQAs conduce a considerar por un lado, que la toxicidad de los

nanomedicamentos no sería completamente detectable, pudiendo los estudios previos a su comercialización, no contemplar todas sus reacciones adversas. Consiguientemente, es crítica la implementación de sistemas de seguimiento post comercialización o de vigilancia y de recopilación de datos de toxicidad, específicos para nanomedicamentos; así como una efectiva evaluación de riesgo y estrategia para su mitigación (Risk Assessment and Mitigation Strategy). Por otro lado, no es posible demostrar la equivalencia farmacéutica de un nanomedicamento copia, respecto al innovador. Más aún, la comparación de la biodisponibilidad de estos nanomedicamentos es compleja; debido a que sus propiedades físico-químicas afectan su biodistribución, por lo cual el perfil de su concentración en plasma, tal como tradicionalmente se evalúa, podría no ser suficiente a tal fin. A través de estos estudios junto con los de equivalencia farmacéutica, se asegura la bioequivalencia, sobre la cual se basa la calidad de los medicamentos copias. Por lo tanto, una regulación siguiendo los principios aplicados a los medicamentos biotecnológicos, es decir basado en “similitud”, parece ser más adecuada, por lo cual los nanomedicamentos copias se refieren como “nanosimilares”.

Finalmente, la ingenierización de las nanopartículas, crece continuamente a través del tiempo en su sofisticación. Cada vez tienden a ser más complejas, ingenierizadas con multicomponentes, orgánicos e inorgánicos, e incluso sintetizados mediante biología molecular. Actualmente, los liposomas y micelas, son con frecuencia construidos o cubiertos con polímeros sintéticos para evitar la adsorción de proteínas. Asimismo, las nanopartículas sintetizadas con materiales inorgánicos, requieren universalmente una cobertura de superficie antiadherente.

Las nanopartículas están siendo diseñadas para desempeñar multifunciones, combinando agentes terapéuticos y diagnósticos, denominadas “teranósticas”. Por ejemplo, nanoestructuras que transportan/vehiculizan un IFA conjugadas a alguna molécula que permita el diagnóstico por imagen, y que a su vez pueden ser direccionadas a su célula blanco a través de algún ligando específico unido a su superficie (por ejemplo un anticuerpo) con el objetivo de monitorear el grado de avance de una enfermedad y

ajustar el tratamiento en función de ello (Dammes y Peer 2020).

Sin duda el descubrimiento de estas “disruptivas” nanoestructuras ha desafiado el paradigma de los medicamentos tradicionales. Son múltiples los obstáculos que se deben sortear para llegar a la cama del paciente, tales como la completa caracterización físico-química, la factibilidad de una producción a escala y sus costos.

La participación de los científicos en el desarrollo de nanomedicamentos, más allá de la etapa de descubrimiento, cada vez es más requerida. Su involucramiento en la creación de nuevas metodologías para establecer la caracterización de las nanopartículas, así como en su proceso de producción, acompañando al “descubrimiento”, es crucial para hacer realidad el concepto que concibió Paul Ehrlich, Premio Nobel en Medicina en 1908, curar las enfermedades sin dañar al organismo, que denominó la “bala mágica”.

CONCEPTOS CLAVES

- Los nanomedicamentos son medicamentos cuyo IFA es, o está asociado a, una estructura de tamaño nanométrico (generalmente < 100 nm) que posee propiedades dependientes de su tamaño, forma y estado físico.

- Las propiedades de las nanopartículas no son deducibles a partir de las propiedades de las moléculas que las constituyen.

- Las propiedades y características de las nanopartículas dependen del proceso productivo: “el proceso es el producto”.

- Las propiedades de los nanomedicamentos son dinámicas y pueden modificarse cuando interactúan con los sistemas biológicos.

- Los métodos de producción de nanomedicamentos y sus controles de calidad químicos, físicos, termodinámicos y biológicos deben ser implementados “caso por caso”.

Principales diferencias entre un medicamento tradicional y un nanomedicamento que influyen en su translación a la clínica.

Tabla 1

	Medicamento tradicional	Nanomedicamento
Composición	Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) + excipientes	Estructura compleja: nanopartícula activa o IFA vehiculizado en un nanotransportador
Transporte del IFA	Molécula simple solubilizada	Dentro de una nanopartícula (modifica los perfiles de liberación y biodistribución)
Actividad Biológica	Dependiente del IFA	Dependiente de la nanopartícula o del IFA y nanotransportador
Caracterización	Identidad del IFA (RMN,UV,IR) Solubilidad - tasa de disolución Pureza, ausencia de contaminantes	Identidad del IFA (si tiene) Propiedades de la nanopartícula: Tamaño, carga, morfología, incorporación y liberación del IFA Pureza, ausencia d contaminantes
	Actividad biológica y seguridad garantizada	No es suficiente para garantizar perfil completo de actividad biológica y seguridad

GLOSARIO DE TÉRMINOS

CQA: Atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes).

DLS: Dispersión de luz dinámica (Dynamic Light Scattering). Técnica empleada para la determinación de la distribución de tamaños de partículas.

EMA: Agencia europea de medicamentos (European Medicines Agency).

EPR: Efecto mejorado de permeabilidad y retención (Enhanced Permeability and Retention). Hace referencia al efecto por el cual moléculas de ciertos tamaños tienden a acumularse en el tejido tumoral mucho más que en los tejidos normales.

FDA: Agencia de alimentos y medicamentos de EEUU (Food and Drug Administration).

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo (también conocido como Principio Activo).

Liposomas: Vesículas formadas por una bicapa de lípidos que atrapan agua en su interior.

Micelas: Estructuras de autoagregación formadas por sustancias anfipáticas (con zonas de polaridad separadas estructuralmente) que tienen un interior hidrofóbico (de baja polaridad) y un exterior hidrofílico (de alta polaridad).

MPS: Sistema mononuclear fagocítico (Mononuclear Phagocytic System). Células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea, monocitos de sangre periférica y los macrófagos o histiocitos de los distintos órganos y tejidos.

NCI: Instituto Nacional del Cáncer de EEUU.

NCL: Laboratorio de caracterización de nanotecnología (Nanotechnology Characterization Lab) establecido por el NCI, a fin de realizar pruebas preclínicas de eficacia y toxicidad de nanopartículas.

Niosomas: Vesículas formadas principalmente por tensioactivos no iónicos y la incorporación de colesterol como excipiente.

Potencial zeta: Medida de la magnitud de las cargas eléctricas de la superficie de las partículas. Es uno de los parámetros fundamentales que afectan la estabilidad de formulaciones.

PSD: Distribución de tamaño de partículas (Particle Size Distribution). En el caso de nanopartículas, hace referencia al perfil de distribución que indica el grado de homogeneidad/heterogeneidad de la población. También se lo puede expresar como índice de polidispersión (PDI: polydispersion index).

Sistema de complemento: Uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria defensiva. Consta de un conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células.

USP: Farmacopea de EEUU (United States Pharmacopeia)

Bibliografía

ADLER-MOORE, J.P. y PROFFITT, R.T. (2008). "Amphotericin B lipid preparations: what are the differences?" Clin Microbiol Infect **14 Suppl 4**: 25-36.

AGUERA, M.L.; MARTÍN-MALO, A.; ALVAREZ-LARA, M.A.; GARCIA-MONTEMAYOR, V. E.; CANTON, P.; SORIANO, S. y ALJAMA, P. (2015). "Efficiency of Original versus Generic Intravenous Iron Formulations in Patients on Haemodialysis." PLoS One **10(8)**: e0135967.

AZANZA, J.R.; SADADA, B. y REIS, J. (2015). "Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence." Rev Esp Quimioter **28(6)**: 275-281.

BARENHOLZ, Y. (2012). "Doxil(R)--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned." J Control Release **160(2)**: 117-134.

BIANCO, I. D., CEBALLOS, M.R.; CASADO, C.; DABBENE, V.G.; RIZZI, C. y MIZUTAMARI, R.K. (2017). "Formulation, Quality Control and Safety Issues of Nanocarriers Used for Cancer Treatment." Curr Pharm Des **23(35)**: 5413-5425.

BIANCO, I.D.; CASADO, C.; DABBENE, V.D. y MIZUTAMARI, R.K. (2018). "La aplicación de la nanotecnología en medicamentos: Oportunidades y Desafíos." Ciencia reguladora **2(2)**: 27-29.

BOBO, D., ROBINSON, K.J.; ISLAM, J.; THURECHT, K.J. y CORRIE, S.R. (2016). "Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date." Pharm Res **33(10)**: 2373-2387.

BRAZMA, A.; HINGAMP, P.; QUACKENBUSH, J.; SHERLOCK, G.; SPELLMAN, P.; STOECKERT, C.; AACH, J.; ANSORGE, W.; BALL, C.A.; CAUSTON, H.C.; GAASTERLAND, T.; GLENISSON, P.; HOLSTEGE, F.C.; KIM, I.F.; MARKOWITZ, V.; MATESE, J.C.; PARKINSON, H.; ROBINSON, A.; SARKANS, U.; SCHULZE-KREMER, S.; STEWART, J.; TAYLOR, R.; VILO, J. y VINGRON, M. (2001). "Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data." Nat Genet **29(4)**: 365-371.

BUSTIN, S. A.; BENES, V.; GARSON, J.A.; HELLEMANS, J.; HUGGETT, J.; KUBISTA, M.; MUELLER, R.;

NOLAN, T.; PFAFFL, M.W.; SHIPLEY, G.L.; VANDESOMPELE, L. y WITTEWER, C.T. (2009). "The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments." Clin Chem 55(4): 611-622.

CIRUELOS, E. y JACKISCH, C. (2014). "Evaluating the role of nab-paclitaxel (Abraxane) in women with aggressive metastatic breast cancer." Expert Rev Anticancer Ther 14(5): 511-521.

COTY, J.B. y VAUTHIER, C. (2018). "Characterization of nanomedicines: A reflection on a field under construction needed for clinical translation success." J Control Release 275: 254-268.

DAMMES, N. y PEER, D. (2020). "Monoclonal antibody-based molecular imaging strategies and theranostic opportunities." Theranostics 10(2): 938-955.

DAVID, C. A.; OWEN A. y LIPTROTT, N.J. (2016). "Determining the relationship between nanoparticle characteristics and immunotoxicity: key challenges and approaches." Nanomedicine (Lond) 11(11): 1447-1464.

DI FRANCESCO, T.; SUBLET, E. y BORCHARD, G. (2019). "Nanomedicines in clinical practice: Are colloidal iron sucrose ready-to-use intravenous solutions interchangeable?" Eur J Pharm Sci 131: 69-74.

DOBROVOLSKAIA, M.A. (2015). "Pre-clinical immunotoxicity studies of nanotechnology-formulated drugs: Challenges, considerations and strategy." J Control Release 220(Pt B): 571-583.

DOBROVOLSKAIA, M.A., AGGARWAL, P.; HALL, J.B. y MCNEIL, S.E. (2008). "Preclinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune system and its potential effects on nanoparticle biodistribution." Mol Pharm 5(4): 487-495.

DOBROVOLSKAIA, M.A. y MCNEIL, S.E. (2013). "Understanding the correlation between in vitro and in vivo immunotoxicity tests for nanomedicines." J Control Release 172(2): 456-466.

FARIA, M.; BJORNMALM, M.; THURECHT, K.J.; KENT, S.J.; PARTON, R.G.; KAVALLARIS, M.; JOHNSTON, A.P.R.; GOODING, J.J.; CORRIE, S.R.; BOYD, B.J.; THORDARSON, P.; WHITTAKER, A.K.; STEVENS, M.M.; PRESTIDGE, C.A.; PORTER, C.J.H.; PARAK, W.J.; DAVIS, T.P.; CRAMPIN, E.J. y CARUSO, F. (2018). "Minimum in-

formation reporting in bio-nano experimental literature.” *Nat Nanotechnol* **13**(9): 777-785.

FLUHMANN, B.; NTAI, I.; BORCHARD, G.; SIMOENS, S. y MUHLEBACH, S. (2019). “Nanomedicines: The magic bullets reaching their target?” *Eur J Pharm Sci* **128**: 73-80.

GABIZON, A.; CATANE, R.; UZIELY, B.; KAUFMAN, B.; SAFRA, T.; COHEN, R.; MARTIN, F.; HUANG, A. y BARENHOLZ, Y. (1994). “Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes.” *Cancer Res* **54**(4): 987-992.

GEISSER, P. y BURCKHARDT, S. (2011). “The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations.” *Pharmaceutics* **3**(1): 12-33.

GIULIMONDI, F.; DIGIACOMO, L.; POZZI, D.; PALCHETTI, S.; VULPIS, E.; CAPRIOTTI, A.L.; CHIOZZI, R.Z.; LAGANA, A.; AMENITSCH, H.; MASUELLI, L.; MAHMOUDI, M.; SCREPANTI, I.; ZINGONI, A. y CARRACCILO, G. (2019). “Interplay of protein corona and immune cells controls blood residency of liposomes.” *Nat Commun* **10**(1): 3686.

GRAINGER, D.W., REICHERT, A.; RINGS DORF, H. y SALESSE, C. (1990). “Hydrolytic action of phospholipase A2 in monolayers in the phase transition region: direct observation of enzyme domain formation using fluorescence microscopy.” *Biochim Biophys Acta* **1023**(3): 365-379.

GUIAS FDA “Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product.” (2018). “Checklists work to improve science.” *Nature* **556**(7701): 273-274: Autor

ILINSKAYA, A.N. y DOBROVOLSKAIA, M.A. (2013). “Nanoparticles and the blood coagulation system. Part II: safety concerns.” *Nanomedicine (Lond)* **8**(6): 969-981.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL REGULATORS - IPFR.org https://admin.iprglobal/sites/default/files/2018-09/NWG_RegulatoryNeedsforNanomedicines_2016_1215_printversion.pdf

KOSKENKORVA-FRANK, T. S.; WEISS, G.; KOPPEL, W.H. y BURCKHARDT, S. (2013). “The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and

reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress." *Free Radic Biol Med* **65**: 1174-1194.

LE NOVERE, N.; FINNEY, A.; HUCKA, M.; BHALLA, U.S.; CAMPAGNE, F.; COLLADO-VIDES, J.; CRAMPIN, E.J.; HALSTEAD, M.; KLIPP, E.; MENDES, P.; NIELSEN, P.; SAURO, H.; SHAPIRO, B.; SNOEP, J.L.; SPENCE, H.D. y WANNER, B.L. (2005). "Minimum information requested in the annotation of biochemical models (MIRIAM)." *Nat Biotechnol* **23**(12): 1509-1515.

LEE, C.M.; CHEONG, S.J.; KIM, E.M.; LIM, S.T.; JEONG, Y.Y.; SOHN, M.H. y JEONG, H.J. (2013). "Nonpolymeric surface-coated iron oxide nanoparticles for in vivo molecular imaging: biodegradation, biocompatibility, and multiplatform." *J Nucl Med* **54**(11): 1974-1980.

LEONG, H.S.; BUTLER, K.S.; BRINKER, C.J.; AZZAWI, M.; CONLAN, S.; DUFES, C.; OWEN, A.; RANNARD, S.; SCOTT, C.; CHEN, C.; DOBROVOLSKAIA, M.A.; KOZLOV, S.V.; PRINA-MELLO, A.; SCHMID, R.; WICK, P.; CAPUTO, F.; BOISSEAU, P.; CRIST, R.M.; MCNEIL, S.E.; FADEEL, B.; TRAN, L.; HANSEN, S.F.; HARTMANN, N.B.; CLAUSEN, L.P.W.; SKJOLDING, L.M.; BAUN, A.; AGERSTRAND, M.; GU, Z.; LAMPROU, D.A.; HOSKINS, C.; HUANG, L.; SONG, W.; CAO, H.; LIU, X.; JANDT, K.D.; JIANG, W.; KIM, B.Y.S.; WHEELER, K.E.; CHETWYND, A.J.; LYNCH, I.; MOGHIMI, S.M.; NEL, A.; XIA, T.; WEISS, P.S.; SARMENTO, B.; DAS NEVES, J.; SANTOS, H.A.; SANTOS, L.; MITRAGOTRI, S.; LITTLE, S.; PEER, D.; AMIJI, M.M.; ALONSO, M.J.; PETRI-FINK, A.; BALOG, S.; LEE, A.; DRASLER, B.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B.; WILHELM, S.; ACAR, H.; HARRISON, R.G.; MAO, C.; MUKHERJEE, P.; RAMESH, R.; MCNALLY, L.R.; BUSATTO, S.; WOLFRAM, J.; BERGESE, P.; FERRARI, M.; FANG, R.H.; ZHANG, L.; ZHENG, J.; PENG, C.; DU, B.; YU, M.; CHARRON, D.M.; ZHENG, G. y PASTORE, C. (2019). "On the issue of transparency and reproducibility in nanomedicine." *Nat Nanotechnol* **14**(7): 629-635.

LORUSSO, D.; DI STEFANO, A.; CARONE, V.; FAGOTTI, A.; PISCONTI, S.; y SCAMBIA, G. (2007). "Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome)." *Ann Oncol* **18**(7): 1159-1164.

MUHLEBACH, S.; BORCHARD, G. y YILDIZ, S. (2015). "Regulatory challenges and approaches to characterize nanomedicines and their follow-on similars." Nanomedicine (Lond) **10**(4): 659-674.

NYSTROM, A.M. y FADEEL, B. (2012). "Safety assessment of nanomaterials: implications for nanomedicine." J Control Release **161**(2): 403-408.

OBERDORSTER, G. (2010). "Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology." J Intern Med **267**(1): 89-105.

PALCHETTI, S.; COLAPICCHIONI, V.; DIGIACOMO, L.; CARACCILO, G.; POZZI, D.; CAPRIOTTI, A.L.; LA BARBERA, G. y LAGANA, A. (2016). "The protein corona of circulating PEGylated liposomes." Biochim Biophys Acta **1858**(2): 189-196.

POTTIER, A.; BORGHI, E. y LEVY, L. (2015). "The future of nanosized radiation enhancers." Br J Radiol **88**(1054): 20150171.

POZZI, D., CARACCILO, G.; DIGIACOMO, L.; COLAPICCHIONI, V.; PALCHETTI, S.; CAPRIOTTI, A.L.; CAVALIERE, C.; ZENEZINI CHIOZZI, R.; PUGLISI, A. y LAGANA, A. (2015). "The biomolecular corona of nanoparticles in circulating biological media." Nanoscale **7**(33): 13958-13966.

ROTTEMBOURG, J.; KADRI, A.; LEONARD, E.; DANSAERT A. y LAFUMA, A. (2011). "Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy?" Nephrol Dial Transplant **26**(10): 3262-3267.

SAINZ, V.; CONNIOT, J.; MATOS, A.I.; PERES, C.; ZUPANCIC, E.; MOURA, L.; SILVA, L.C.; FLORINDO, H.F. y GASPAS, R.S. (2015). "Regulatory aspects on nanomedicines." Biochem Biophys Res Commun **468**(3): 504-510.

SIMS, C. M.; HANNA, S.K.; HELLER, D.A.; HOROSZKO, C.P.; JOHNSON, M.E.; MONTORO BUSTOS, A.R.; REIPA, V.; RILEY, K.R. y NELSON, B.C. (2017). "Redox-active nanomaterials for nanomedicine applications." Nanoscale **9**(40): 15226-15251.

SOFIAS, A. M.; DUNNE, M.; STORM, G. y ALLEN, C. (2017). "The battle of "nano" paclitaxel." Adv Drug Deliv Rev **122**: 20-30.

SOLOMAN, R. y GABIZON, A.A. (2008). "Clinical pharmacology of liposomal anthracyclines: focus on pe-

gylated liposomal Doxorubicin.” Clin Lymphoma Myeloma **8(1)**: 21-32.

TAYLOR, C.F.; FIELD, D.; SANSONE, S.A.; AERTS, J.; APWEILER, R.; ASHBURNER, M.; BALL, C.A.; BINZ, P.A.; BOGUE, M.; BOOTH, T.; BRAZMA, A.; BRINKMAN, R.R.; MICHAEL CLARK, A.; DEUTSCH, E.W.; FIEHN, O.; FOSTEL, J.; GHAZAL, P.; GIBSON, F.; GRAY, T.; GRIMES, G.; HANCOCK, J.M.; HARDY, N.W.; HERMJAKOB, H.; JULIAN, R.K.; KANE, M.; KETTNER, C.; KINSINGER, C.; KOLKER, E.; KUIPER, M.; LE NOVERE, N.; LEEBENS-MACK, J.; LEWIS, S.E.; LORD, P.; MALLON, A.M.; MARTHANDAN, N.; MASUYA, H.; MCNALLY, R.; MEHRLE, A.; MORRISON, N.; ORCHARD, S.; QUACKENBUSH, J.; REECY, J.M.; ROBERTSON, D.G.; ROCCA-SERRA, P.; RODRIGUEZ, H.; ROSENFELDER, H.; SANTOYO-LOPEZ, J.; SCHEUERMANN, R.H.; SCHOBER, D.; SMITH, B.; SNAPE, J.; STOECKERT, JR., C.J.; TIPTON, K.; STERK, P.; UNTERGASSER, A.; VANDESOMPELE, J. y WIEMANN, S. (2008). “Promoting coherent minimum reporting guidelines for biological and biomedical investigations: the MIBBI project.” Nat Biotechnol **26(8)**: 889-896.

THIESEN, B. y JORDAN, A. (2008). “Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia.” Int J Hyperthermia **24(6)**: 467-474.

TINKLE, S.; MCNEIL, S.E.; MUHLEBACH, S.; BAWA, R.; BORCHARD, G.; BARENHOLZ, Y.C.; TAMARKIN, L. y DESAI, N. (2014). “Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap.” Ann N Y Acad Sci **1313**: 35-56.

VISHNU, P. y ROY, V. (2011). “Safety and Efficacy of nab-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer.” Breast Cancer (Auckl) **5**: 53-65.

WOLFRAM, J.; ZHU, M.; YANG, Y.; SHEN, J.; GENTILE, E.; PAOLINO, D.; FRESTA, M.; NIE, G.; CHEN, C.; SHEN, H.; FERRARI, M. y ZHAO, Y. (2015). “Safety of Nanoparticles in Medicine.” Curr Drug Targets **16(14)**: 1671-1681.