

1 1094. NANOTECNOLOGÍA APLICADA EN ESPECIALIDADES

2 MEDICINALES

3 **Introducción**

4 La nanotecnología es el estudio y desarrollo de
5 sistemas en escala nanométrica mediante el control
6 de la forma y el tamaño de los materiales. Dicha
7 definición abarca:

8 a) materiales o productos terminados diseñados
9 para tener al menos una dimensión exterior, o una
10 estructura interna o superficie en el rango de
11 nanoescala (aproximadamente 1 nm a 100 nm).

12 b) materiales o productos terminados diseñados
13 para exhibir propiedades o fenómenos, incluyendo
14 las propiedades físicas o químicas o efectos
15 biológicos, que son atribuibles a su(s)
16 dimensión(es) asociados a la aplicación de la
17 nanotecnología, aunque estas dimensiones se
18 encuentren fuera del rango de escala nanométrica,
19 hasta un micrómetro (1.000 nm).

20 Dentro de la nanotecnología, el campo de la
21 nanomedicina comprende a los materiales
22 diseñados en escala nanométrica cuya estructura le
23 confiere propiedades terapéuticas particulares. Las
24 nanomedicinas incluyen productos
25 nanofarmacéuticos (plataforma de liberación de
26 principios activo), nanodiagnósticos (usados para
27 imagen y diagnóstico), nanoteragnósticos
28 (combinación de uso terapéutico y diagnóstico) y
29 nanobiomateriales (usados en los implantes
30 médicos).

31 Entre las categorías de productos
32 nanotecnológicos actualmente en desarrollo, se
33 encuentran: nanocristales, polímeros,
34 nanoemulsiones, liposomas, micelas, lípidos
35 nanoparticulados, nanopartículas proteicas,
36 conjugados poliméricos con proteínas, entre otros.

37 El diseño de productos farmacéuticos a escala
38 nanométrica requiere de procesos de elaboración
39 adecuados para tal fin. Pequeñas diferencias en las
40 etapas del proceso de fabricación y/o formulación
41 pueden conducir a cambios en las interacciones
42 específicas entre el nano-objeto y las células, la
43 solubilidad, el grado de retención del principio
44 activo en la nanopartícula, así como en el tiempo
45 de circulación, el *clearance* y las características de
46 distribución de los nanovehículos.

47 Incluso en los casos de composición
48 aparentemente idéntica, la variación en la
49 producción y la tecnología de control de productos
50 y procesos puede dar lugar a diferencias de eficacia
51 terapéutica. Por lo tanto, es de suma relevancia
52 determinar y definir todos los pasos críticos en el
53 proceso de elaboración y control, los cuales
54 dependerán de las propiedades específicas de cada
55 producto nanofarmacéutico.

56 En resumen, la complejidad estructural de los
57 productos con diseño nanométrico requiere un
58 estudio exhaustivo de sus características y

59 propiedades moleculares, microscópicas, físico-
60 químicas y de performance. Asimismo, es necesaria la
61 realización de los ensayos *in vitro* e *in vivo* para
62 demostrar fehacientemente su eficacia y seguridad.

63 Dada la criticidad que poseen estos productos, los
64 constantes avances tecnológicos en cuanto al desarrollo
65 de nanofármacos y de las técnicas analíticas empleadas
66 para su caracterización y control de calidad, el presente
67 capítulo representa únicamente una introducción general
68 al campo de las nanomedicinas.

69 **Definiciones**

70 **Nano-objeto (nanoestructura):** toda estructura que
71 presenta una, dos o tres dimensiones en escala
72 nanométrica.

73 **Nanopartícula:** nanobjeto que presenta tres
74 dimensiones en escala nanométrica.

75 **Medicamentos nanotecnológicos (nanomedicina):**
76 medicamentos en los cuales el ingrediente farmacéutico
77 activo es o está contenido en algún material cuyas
78 propiedades físicas, químicas y/o biológicas dependen
79 de su dimensión y forma (hasta 1 micrómetro en algún
80 sentido del espacio físico).

81 **Nanomaterial:** refiere a materiales en el rango de
82 escala nanométrica y a ciertos materiales que exhiben
83 propiedades o fenómenos que dependen de alguna de
84 sus tres dimensiones.

85 **Plataforma de liberación (nanovehículo):** soporte
86 de diseño nanotecnológico de origen sintético o
87 biológico asociado al ingrediente farmacéutico activo.

88 **Producto comparador:** el producto comparador de
89 referencia, con el que se cotejará al producto similar
90 debe poseer las siguientes características: estar
91 autorizado originalmente en función de la evaluación de
92 un expediente de registro completo de calidad, no
93 clínico y clínico y que tenga un tiempo y volumen
94 adecuado de comercialización y uso. La
95 selección/designación del producto comparador de
96 referencia estará a cargo de la autoridad sanitaria.

97 **Producto nanosimilar:** el producto similar deberá
98 tener el mismo ingrediente farmacéutico activo, la
99 misma vía de administración y la misma plataforma de
100 liberación respecto al producto comparador de
101 referencia.

102 Podrán diferir en la solución reguladora (solución
103 buffer), conservantes, antioxidantes, excipientes
104 siempre que los empleados cumplan la misma función
105 que los utilizados en el producto de referencia y que no
106 tengan un impacto negativo en la calidad, seguridad y
107 eficacia del producto.

108 **Clasificación de nanoestructuras**

109 A continuación se describen algunos de los
110 nanomateriales mayormente empleados en el desarrollo
111 de productos farmacéuticos nanotecnológicos.

- 112 - **Liposomas:** vesículas generadas artificialmente, compuestas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran uno o más compartimentos acuosos. Incluyen a liposomas monolamelares y multilamelares, liposomas multivesiculares, liposomas recubiertos de polímero, entre otros.
- 113
- 114
- 115
- 116
- 117
- 118
- 119
- 120 - **Micelas:** agregados de moléculas surfactantes o macromoléculas anfífilas que se autoensamblan formando una estructura núcleo-coraza, también conocido como *core-shell*, en soluciones acuosas.
- 121
- 122
- 123
- 124
- 125
- 126 - **Nanopartículas lipídicas:** se trata de nanopartículas con un núcleo lipídico sólido. Se utilizan para el transporte de drogas hidrofóbicas. Se diferencian en 4 nanoestructuras diferentes de acuerdo al tipo de lípido empleado e interacción: Nanopartículas lipídicas Sólidas (NLS), Transportadores de Lípidos Nanoestructurados (NLCs, por su nombre en inglés *Nanostructured Lipid Carriers*), Conjugados lípido-fármaco (CLF) y Nanopartícula híbrida de polímero-lípido (NPL).
- 127
- 128
- 129
- 130
- 131
- 132
- 133
- 134
- 135
- 136
- 137
- 138
- 139 - **Fármaco nanoparticulado:** son partículas del fármaco puro con un tamaño en el rango nanométrico, el cual puede encontrarse en forma cristalina (nanocristales) o amorfa.
- 140
- 141
- 142
- 143
- 144 - **Nanocristales:** son cristales con un tamaño en el rango nanométrico, compuestos al 100% por el fármaco en estado puro.
- 145
- 146
- 147
- 148 - **Nanopartículas poliméricas:** se desarrollan mediante la encapsulación de fármacos en una matriz polimérica. Los polímeros más utilizados son poli-(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polilactidas (PLA) y policaprolactona (PCL), debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad.
- 149
- 150
- 151
- 152
- 153
- 154
- 155 - **Nanoemulsiones:** son sistemas heterogéneos en el que la fase oleosa se dispersa en forma de gotas de tamaño nanométrico en una fase acuosa y se estabiliza mediante agentes emulsionantes. El sistema puede existir en forma de aceite en agua y agua en aceite.
- 156
- 157
- 158
- 159
- 160
- 161
- 162 - **Nanopartículas proteicas:** son derivadas de proteínas naturales, biodegradables,
- 163
- 164
- 165
- 166
- 167
- 168
- 169
- 170
- 171
- 172
- 173
- 174
- 175
- 176
- 177
- 178
- 179
- 180
- 181
- 182
- 183
- 184
- 185
- 186
- 187
- 188
- 189
- 190
- 191
- 192
- 193
- 194
- 195
- 196
- 197
- 198
- 199
- 200
- 201
- 202
- 203
- 204
- 205
- 206
- 207
- 208
- 209
- 210
- 211
- 212
- 213
- 214
- 215
- 216
- metabolizables y fácilmente susceptibles de modificaciones superficiales que permiten la unión de fármacos y ligandos dirigidos. Se han sintetizado con éxito a partir de diversas proteínas, incluidas proteínas solubles en agua (por ejemplo, albúmina de suero humano y bovino) y proteínas insolubles (por ejemplo, zeína y gliadina).
- **Dendrimeros:** son macromoléculas con una estructura química bien definida y altamente ramificadas con un alto grado de funcionalidad superficial y versatilidad. Los fármacos pueden conjugarse covalentemente a la superficie de los dendrimeros o atraparse físicamente en el interior del núcleo.
- **Nanopartículas inorgánicas:** son nanopartículas compuestas por materiales inorgánicos (plata, oro, hierro, sílica, entre otros).
- **Nanopartículas de péptidos autoensambladas:** estas estructuras se pueden organizar aún más en nanocables, nanotubos o nanopartículas a través de su función de reconocimiento molecular.
- Entre otros tipos de nanopartículas, los cuales raramente se emplean en desarrollo para uso en nanofármacos se encuentran los nanotubos de carbono, los puntos cuánticos, nanofibras.
- Ensayos característicos de estructura y control de calidad**
- Debido a la complejidad y diversidad de estos productos, la totalidad de los ensayos requeridos para su caracterización dependerá de la estructura y propiedades del producto individual. Por lo tanto, cada uno de los productos debe ser evaluado individualmente y así establecer los ensayos a realizar a partir de su estudio.
- La siguiente lista representa, de forma general, algunas de las propiedades críticas a tener en cuenta a la hora de realizar una caracterización de productos nanotecnológicos, adicionales tanto a los requerimientos establecidos por esta Farmacopea para las diferentes formas farmacéuticas como así también a las normativas vigentes de la Autoridad Sanitaria referidas a este tipo de productos:
- **Descripción y composición:** descripción de la composición de la nanomedicina incluyendo la sustancia activa, los componentes estructurales del nanomaterial y los excipientes presentes en la formulación, que indique la concentración y función de cada uno de ellos.
- **Estructura morfológica:** se deben realizar ensayos que permitan corroborar la estructura de la nanopartícula, así como otras

217	características propias de cada	269	nanopartícula, cuando corresponda, de forma
218	nanoestructura. Las técnicas empleadas	270	de demostrar la liberación del IFA en el lugar y
219	para este fin deben ser acordes a la	271	momento establecido.
220	naturaleza del material en estudio. Por	272	- Liberación del IFA/disolución: permite
221	ejemplo, para el análisis de estructuras	273	evaluar la estabilidad/integridad y la
222	liposomales, se recomienda el estudio a	274	performance farmacotécnica del producto.
223	través de microscopía electrónica, la cual	275	Idealmente, se debe realizar en un medio que
224	debe ser complementada con diferentes	276	refleje las condiciones fisiológicas/patológicas.
225	ensayos espectroscópicos, de forma tal de	277	En los métodos seleccionados debe asegurarse
226	definir inequívocamente la estructura del	278	que el nanomaterial no interfiera en la
227	nanofármaco.	279	determinación, por lo que puede resultar
228	- Tamaño y distribución de tamaño:	280	apropiado el uso de membranas de diálisis o
229	determinación del tamaño medio y	281	difusión. Dicha evaluación podría requerir el
230	parámetros indicativos de la distribución	282	desarrollo de nuevos métodos de
231	(D10, D50 y D90). Puede determinarse	283	disolución/liberación.
232	mediante técnicas como dispersión	284	- Estabilidad fisicoquímica: del producto
233	dinámica de la luz (DLS), microscopía	285	semielaborado, del producto terminado, del
234	electrónica, ultracentrifugación, filtración	286	producto reconstituido y de la nanopartícula
235	en gel, entre otras.	287	vacía (cuando corresponda).
236	- Propiedades físicas: Determinación de la	288	- Ensayos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> para demostrar
237	temperatura de transición de fase (en caso	289	eficacia y seguridad: de farmacodinamia,
238	de corresponder), estado cristalino del	290	farmacocinética, seguridad y toxicidad del
239	material.	291	producto terminado.
240	- Propiedades de superficie: la	292	De corresponder, se requerirán ensayos
241	determinación de la carga superficial de la	293	comparativos con el producto comparador de
242	nanopartícula a través de la medición del	294	referencia. Según la complejidad de la
243	potencial z permite predecir si los	295	formulación, estos estudios comparativos
244	nanomateriales tenderán a formar	296	podrían variar. Por otro lado, la profundidad y
245	agregados o permanecerán como	297	amplitud de los requerimientos clínicos
246	partículas discretas. Cuantificación del	298	dependerá de los resultados de los ensayos de
247	espesor de la capa de polietilenglicol para	299	comparabilidad de los estudios físicoquímicos,
248	nanoestructuras pegiladas.	300	farmacéuticos y preclínicos.
249	- Pureza: deberá determinarse y	301	En el caso de tratarse de una formulación
250	establecerse límites para impurezas	302	nanotecnológica innovadora además de la
251	provenientes tanto del IFA como de los	303	información de caracterización fisicoquímica,
252	componentes estructurales del nanobjeto.	304	farmacéutica y no clínica, se solicitará el aporte
253	Estas últimas resultan importantes para	305	de ensayos clínicos correspondientes.
254	demostrar la consistencia lote a lote.		
255	- Propiedades de encapsulación: en		
256	aquellas nanomedicinas en que el IFA se		
257	encuentra unido/encapsulado en el		
258	material nanoparticulado, el cálculo del		
259	cociente entre el IFA libre y el IFA		
260	encapsulado, adsorbido, adherido o		
261	disuelto resulta relevante. Para su		
262	determinación pueden utilizarse técnicas		
263	como extracción en fase sólida,		
264	cromatografía líquida, cromatografía por		
265	exclusión de tamaño, ultracentrifugación,		
266	filtración en gel, diálisis, entre otras.		
267	- Propiedades de unión e interacción:		
268	estudio de la interacción del IFA con la		