

1094. NANOTECNOLOGÍA APLICADA EN ESPECIALIDADES MEDICINALES

Introducción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Definiciones

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

Nanopartícula: nanobjeto que presenta tres dimensiones en escala nanométrica.

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

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

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

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

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

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

Clasificación de nanoestructuras

A continuación se describen algunos de los nanomateriales mayormente empleados en el desarrollo 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		