

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

Mariano Saborido⁶⁷ y Guido Pesce⁶⁸

Resumen

El uso de instrumentos de diseño nanotecnológico en el campo de la salud abarca varias áreas de aplicación: terapéutica, imagen, diagnóstico, medicina regenerativa, biomateriales e implantes. Los materiales diseñados a escala nanométrica requieren criterios de análisis y evaluación específicos para determinar su eficacia y seguridad comparativamente a aquellos diseñados a escala convencional, de los que existe un amplio conocimiento y sólido entendimiento de la interacción de las clases moleculares. Actualmente, cada vez más nanomedicinas buscan ser aprobadas para su comercialización. La complejidad estructural de estos sistemas de diseño nanométrico hace que la existencia de normativas de registro establecidas por la Administración

67 Graduado en Ciencias Biológicas (FCEyN, UBA), Doctorado en el Instituto de Investigaciones Farmacológicas, ININFA-CONICET-UBA. Actualmente se desempeña en la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME-ANMAT. Docente en Departamento de Bioquímica Humana, FMED, UBA y cátedras de Bioquímica, Inmunología y Nutrición normal y de Microbiología, Facultad de Medicina, Fundación H. A. Barceló. mdsaborido@anmat.gov.ar

68 Graduado en Medicina en la Facultad de Medicina de la UBA, con trabajo de tesis como becario CONICET en el ININFA-FFyB (UBA). Estudios post-doctorales en laboratorios pertenecientes a Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH) y de Francia (INSERM). Especializado en temas vinculados a Farmacología y autor de numerosas publicaciones en revistas de la especialidad. Desempeñó como Docente de Farmacología de la UBA y estuvo a cargo del Departamento de Farmacología y Bioequivalencia del INAME-ANMAT. guido@anmat.gov.ar

Nacional de Medicamentos , Alimentos y Tecnología (ANMAT) para las especialidades medicinales convencionales sea insuficiente en cuanto a describir sus características y propiedades moleculares, microscópicas y físico-químicas. El objetivo del presente trabajo es el analizar y especificar los requisitos científicos y técnicos requeridos para establecer la eficacia y seguridad de medicamentos con diseño nanométrico.

Palabras clave: nanomedicina, medicamento nanotecnológico, regulación, producto nanofarmacéutico.

ANALYSIS OF THE REGULATORY REQUIREMENTS
FOR THE REGISTRATION OF MEDICAL SPECIALTIES
WITH NANOTECHNOLOGICAL DESIGN.

Abstract

The use of nanotechnology design tools in the health field covers several application areas: therapeutics, imaging, diagnostics, regenerative medicine, biomaterials and implants. Materials designed at a nanometric scale require specific analysis and evaluation criteria to determine their efficacy and safety compared to those designed at a conventional scale, for which there is a wide knowledge and solid understanding of the interaction of molecular classes. Today, more and more nanomedicines are seeking approval for commercialization. The structural complexity of these nanometric design systems makes the existence of registration regulations established by the National Administration of Medicines, Food and Technology (ANMAT) for conventional medical specialties insufficient in terms of describing their molecular, microscopic and physicochemical characteristics and properties. The objective of this work is to analyze and specify the scientific and technical requirements required to establish the effectiveness and safety of medicines with nanometric design.

Keywords: nanomedicine, nanotechnological medicine, regulation, nanopharmaceutical product

Desarrollo

El advenimiento de la nanotecnología, hace ya algunas décadas, ha generado un gran desafío en el campo regulatorio. Este desafío está dado por las particulares características de los nanoobjetos, definidos según la Disposición ANMAT N° 9943/19¹ como “toda estructura que presenta una, dos o tres dimensiones en escala nanométrica”, que hacen que los medicamentos nanotecnológicos deban caracterizarse estructuralmente de manera exhaustiva, documentarse su toxicidad y atravesar ensayos clínicos, antes de su comercialización. Es por esto que, previo a ser registrado como especialidad medicinal, este tipo de medicamento debe ser sometido a una evaluación bastante más compleja que una droga convencional.

Cabe aclarar que no hemos empleado hasta aquí el término “*nanomedicina*”. Esto se debe a que la normativa vigente (Disposición ANMAT N° 9943/19) define como NANOMEDICINA a la “aplicación de la nanotecnología al ámbito medicinal con finalidad diagnóstica, preventiva o terapéutica, que aprovecha los beneficios físico-químicos y biológicos de los materiales a escala nanométrica” y adopta el término MEDICAMENTO NANOTECNOLÓGICO para los “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)”, asemejándose a la definición de NANOMEDICINA adoptada por la Agencia Europea de Medicamentos.

La mayoría de las actuales aplicaciones comerciales de la nanotecnología a la medicina está orientada a regular la liberación de los fármacos, mejorar su direccionamiento y aumentar la biodisponibilidad de las sustancias medicinales existentes. Yang y colaboradores demostraron que una formulación nanoparticulada de Erlotinib, un fármaco indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, potenció las propiedades terapéuticas de la droga demostrando así las amplias ventajas de este tipo de formulación². Pero, más allá de sus ventajas, los productos nanomedicinales pueden presentar un complejo me-

canismo de acción que combina propiedades mecánicas, químicas, farmacológicas e inmunológicas que hacen que su evaluación y caracterización resulte compleja y más exhaustiva que la de los medicamentos convencionales. Esto permitirá establecer así la relación riesgo/beneficio para el paciente, piedra angular para la decisión de la autoridad regulatoria.

Para poner de manifiesto la complejidad de la evaluación de estos medicamentos vale citar como ejemplo que las formulaciones liposomales similares a un producto innovador tienen características de formulación y distribución específicas de fabricación que hacen que después de su administración intravenosa, aún con concentraciones plasmáticas similares, no pueda esperarse el mismo efecto terapéutico³. Es decir que, incluso para casos de composición aparentemente idéntica, la variación en la producción y la tecnología de control de productos y procesos puede conducir a productos con diferente eficacia terapéutica. De esta manera, la comparabilidad de la calidad y la demostración de concentraciones plasmáticas similares, no serían suficientes para garantizar la eficacia y seguridad de estos productos^{4,5}. Por lo tanto, se requieren datos no clínicos además de datos clínicos de farmacocinética en humanos. Otra preocupación apunta principalmente hacia los efectos tóxicos de las nanomedicinas que, se cree, está relacionada con las interacciones físicas a nanoescala que son considerablemente diferentes de los de su contraparte de macroescala⁶. Por otro lado, los medicamentos nanotecnológicos con funcionalidades únicas en tejidos humanos, como los sistemas de nanotransportadores dirigidos, pueden tener efectos tóxicos que se evidencian sólo en humanos, para los cuales están diseñados. Esto complica el proceso de pruebas de toxicología *in vivo*, ya que estos medicamentos pueden comportarse de manera muy diferente en animales de experimentación en comparación a lo que podría ocurrir en el humano⁷. Es por todo lo expuesto que hay argumentos razonables para regular los medicamentos nanotecnológicos de manera particular, utilizando nuevos paradigmas o adaptando el uso de las reglamentaciones existentes.

Actualmente, la comunidad regulatoria mundial ha avanzado enormemente en encontrar la mejor manera

de evaluar las nuevas nanomedicinas, sin embargo, aún no existe consenso total sobre cómo debe realizarse esta evaluación. Un ejemplo de esto es la falta de armonización respecto de la terminología empleada en los documentos surgidos en distintas regiones del mundo y que, como consecuencia, puede llevar a errores en la interpretación de los mismos. Como parte del esfuerzo que se viene realizando, la Comisión Europea ha emitido recientemente un documento que pretende ser la base para la futura discusión de terminología armonizada o convergente⁸. A pesar del gran trabajo hecho hasta el momento, existen todavía diferencias de criterio en la evaluación de procesos de registro de los medicamentos nanotecnológicos entre diferentes agencias regulatorias⁹. Una muestra de esto es lo ocurrido con el medicamento “Doxorubicina SUN”, que fue aceptado como medicamento genérico del producto innovador Doxil® en los Estados Unidos. Sin embargo, “Doxorubicina SUN” se presentó en Europa como una formulación liposomal genérica del producto innovador europeo Caelyx® pero no fue aceptado en ese mercado debido a importantes objeciones clínicas y no clínicas¹⁰. Más aún, algunos productos basados en nanotecnología se clasifican como dispositivos médicos en Europa y como medicamentos en otras regiones, y viceversa¹¹. Todo esto preocupa sobremanera a los laboratorios que desean registrar y comercializar sus productos en diferentes regiones del mundo dado que, a veces, no es posible adecuarse a las distintas normativas vigentes. Resulta interesante entonces citar al ex-comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, quien en apoyo a la armonización global de los aspectos científicos y técnicos para medicamentos genéricos declaró que el objetivo final de la armonización global, sería el logro de un único programa mundial de desarrollo de medicamentos genéricos que pueda respaldar presentaciones regulatorias simultáneas en múltiples mercados¹³.

Dando cuenta de las particulares características y desafíos que representan los medicamentos nanotecnológicos, se desprende entonces la siguiente pregunta: ¿de qué manera debe ser regulado este tipo de medicamentos? Esta inquietud, aunque aparentemente simple de responder, sigue sin solución aún luego de muchos años de discusión

y otros tantos avances. Lo que queda claro es que la aplicación de las normas establecidas para drogas convencionales no resulta en un todo adecuada. Una aproximación bastante aceptada a nivel internacional, implica tomar herramientas regulatorias utilizadas para la evaluación de drogas de origen biológico o biotecnológico y sumar a esto las particularidades inherentes al universo nano¹².

A su vez, es necesario resaltar la existencia de dos posibles escenarios en el registro de medicamentos: un primer escenario es el registro de una especialidad medicinal innovadora, sin antecedentes previos. El segundo se da en el registro de aquellas especialidades medicinales que ya cuentan con similares comercializados en nuestro país o en un país con alta vigilancia sanitaria.

El primer caso representa un claro desafío en el campo regulatorio de la nanotecnología, particularmente, ya que los avances científico-tecnológicos en la materia permiten el desarrollo de entidades cada vez más complejas que requieren, a su vez, herramientas de control y evaluación y conocimiento que generalmente las agencias regulatorias aun no poseen. Aquí resulta imprescindible una estrecha relación entre los ámbitos científico, industrial y regulatorio para la transmisión no solo de conocimiento sino de criterios.

El segundo escenario es el de los denominados “nanosimilares”. Estos son nuevas nanomedicinas que son “similares” a una referencia (originador/innovador) a la que previamente se le ha autorizado la comercialización.

Recientemente la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) con la colaboración de los doctores Marina Simian (Fundación Argentina de Nanotecnología e Instituto de Nanosistemas, UNSAM), Guillermo Castro (Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI, UNLP) e Ismael Bianco (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, CEPROCOR) ha puesto en vigencia la Disposición ANMAT N° 9943/19¹ donde se establecen, entre otras cosas, las definiciones sobre especialidades medicinales diseñadas con tecnología nanométrica y los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales nanofarmacéuticas de las que existe evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de

su perfil riesgo/beneficio. La mencionada disposición considera que para la evaluación de las solicitudes de registro de los productos nanofarmacéuticos con similares comercializados resulta procedente la aplicación de un ejercicio de comparabilidad gradual de la calidad, seguridad y eficacia entre un producto comparador de referencia y el producto que se pretende registrar. En su artículo 5° establece que “El ejercicio de comparabilidad deberá estar diseñado de forma tal que permita demostrar que el medicamento que se pretende registrar tiene atributos de calidad, físico-químicos, actividad biológica, eficacia y seguridad similar al medicamento comparador de referencia. Los componentes de la plataforma de liberación, como la vía de administración de la especialidad medicinal cuya autorización se solicita deben ser las mismas que la del producto utilizado como referencia. En todos los casos, las comparaciones entre los productos deberán ser realizadas en igualdad de condiciones, utilizándose siempre el mismo producto comparador de referencia”. Asimismo queda establecido que la norma no aplica a productos cuyos soportes de diseño a escala nanométrica y/o el ingrediente farmacéutico activo (IFA) asociado difieran respecto del considerado como producto comparador de referencia. Ahora bien, ¿a qué llamamos producto comparador de referencia? Este producto es con el que se cotejará al producto similar y 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 debe tener un tiempo y volumen adecuado de comercialización y uso. Es la ANMAT quien tiene la potestad de establecer los productos de referencia. No es objeto del presente capítulo detallar los estudios y caracterizaciones contempladas para el ejercicio de comparabilidad, pero podemos mencionar que comprenden, entre otras cosas, ensayos:

- Físico-Químicos de la materia prima y del producto terminado,
- Microbiológicos de la materia prima y del producto terminado,
- Farmacéuticos,
- No clínicos y

- Clínicos

Es importante destacar que también debe describirse y caracterizarse el proceso de manufactura, entendiéndose al mismo como un parámetro crítico de la calidad del producto. Esto último en línea con lo aceptado mundialmente para las drogas complejas no biológicas: “el proceso es el producto”.

Queda claro, entonces, que la complejidad de las formulaciones nanomedicinales plantea desafíos regulatorios únicos que repercuten no sólo en el ámbito de la fiscalización y control de este tipo de productos, sino que preocupa también en la industria. Es por esto que se necesita un marco regulatorio nacional, en línea con un consenso y armonización internacional, que permita asegurar la seguridad y eficacia de los productos que estarán al alcance de la población. Pero debe también tenerse en cuenta que este marco normativo no debe poseer umbrales de exigencia excesivamente altos, dado que puede ser asfixiante para el sector farmacéutico y, de este modo, impedir el progresivo desarrollo de nuevas tecnologías y la innovación.

De esta manera, tenemos ante nosotros un apasionante desafío que debemos asumir conjuntamente reguladores, científicos y representantes de la industria.

Referencias

Disposición ANMAT N° 9943/19. DI-2019-9943-APN-ANMAT#MSYDS. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!-DetalleNorma/223586/20191210>.

Kyung Mi Yang, In Chul Shin, Joo Won Park, Kab-Sig Kim, Dae Kyong Kim, Kyungmoon Park & Kunhong Kim (2017) Nanoparticulation improves bioavailability of Erlotinib, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43:9, 1557-1565, doi: 10.1080/03639045.2017.1326931.

[Toblli JE](#), [Cao G](#), [Oliveri L](#), [Angerosa M](#). Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. [Arzneimittelforschung](#). 2009;59(4):176-90. doi: 10.1055/s-0031-1296383.

European Medicines Agency. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. EMA/CHMP/SWP/100094/2011. 17 March 2011.

Mamidi RN, Weng S, Stellar S, et al. Pharmacokinetics, efficacy and toxicity of different pegylated liposomal doxorubicin formulations in preclinical models: is a conventional bioequivalence approach sufficient to ensure therapeutic equivalence of pegylated liposomal doxorubicin products? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(6):1173-84.

Braddock M. (2016). Nanomedicines: design, delivery and detection. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4535946>.

Vencken SF, Greene CM. A review of the regulatory framework for nanomedicines in the European Union. In: *Inorganic frameworks as smart nanomedicines*, chapter 15, pp 641–679. 2018. doi:10.1016/B978-0-12-813661-4.00015-8.

Quirós Pseudo, L.; Balahur, A., Gottardo, S., Rasmussen, K., Wagner, G., Joanny, G. and Bremer-Hoffmann, S., Mapping Nanomedicine Terminology in the Regulatory Landscape, EUR 29291 EN; Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, ISBN 978-92-79-89872-3, doi:10.2760/753829, JRC112224.

de Vlieger JSB, Crommelin DJA, Tyner K, Drummond DC, Jiang W, McNeil SE, Neervannan S, Crist RM, Shah VP. Report of the AAPS Guidance Forum on the FDA

Draft Guidance for Industry: “Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials”. AAPS J. 2019 Apr 17;21(4):56. doi: 10.1208/s12248-019-0329-7.

Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report Doxorubicin SUN. London; 2011; EMA/588790/2011.

Susanne Bremer-Hoffmann, Blanka Halamoda-Kenzaoui and Sven Even F. Borgos; Identification of regulatory needs for nanomedicinas. 2016. EUR 28224 EN; doi 10.2788/585950.

Ehmann F, Sakai-Kato K, Duncan R, Hernán Pérez de la Ossa D, Pita R, Vidal JM, Kohli A, Tothfalusi L, Sanh A, Tinton S, Robert JL, Silva Lima B, Amati MP. Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators’ initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine (Lond)*. 2013 May;8(5):849-56. doi: 10.2217/nnm.13.68.

Declaración del comisionado de la FDA, Gottlieb, 2019: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FDAVoices/ucm623665.htm>.