PÉPTIDOS SINTÉTICOS
DESAFÍOS DESDE EL ENFOQUE REGULATORIO

[1] Ojeda Zachara, Emilia; [2] Baldut, Mariela; [3] Bampi, Sofía; [4] Bitonte, Lucía; [5] Cid, María Victoria; [6] Mariani, Gastón.

[1-6]: Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, Instituto Nacional de Medicamentos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Palabras Clave: Péptidos sintéticos, péptidos terapéuticos, normativa.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Se considera que un péptido posee menos de 50 aminoácidos (dispuestos en una cadena unidos de forma covalente a través de enlaces amida sustituidos o enlaces peptídicos), con un peso molecular menor a 5000 Daltons. El tamaño y la complejidad que poseen, ubica a los péptidos terapéuticos como una clase de compuestos farmacéuticos entre las proteínas y las pequeñas moléculas sintéticas, pero con propiedades bioquímicas y terapéuticas diferentes a ambos grupos. Son moléculas que en su mayoría poseen actividad biológica y participan en casi todos los procesos de señalización celular, por lo que conforman un blanco atractivo para el desarrollo de terapias basadas en péptidos miméticos que asemejan a los que naturalmente actúan en procesos fisiológicos del ser humano.

Actualmente se comercializan especialidades medicinales que contienen péptidos sintéticos. Esto ha llevado a las autoridades regulatorias al gran desafío de establecer estándares de calidad para los mismos y abordar investigaciones en aspectos farmacotécnicos para este tipo de productos.

El objetivo del presente trabajo es obtener información actualizada de la situación regulatoria de los péptidos sintéticos y lineamientos para la fiscalización de estos productos; exponer acerca del control de calidad, productos actualmente comercializados en Argentina, metodologías codificadas y disponibilidad de estándares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de aspectos vinculados a la requisitoria internacional de registro de los péptidos sintéticos, investigación acerca del análisis de estos productos, tendencias en el mercado y evaluación de metodologías.

RESULTADOS

Análisis de péptidos

Los métodos se pueden dividir en tres grandes grupos según el propósito que tienen:

- Métodos de aislamiento y purificación o "preparativos".
- Ensayos de detección e identificación o "cualitativos".
- Ensayos de "potencia y pureza".

Las agencias regulatorias internacionales y los lineamientos dictados por ICH y otras entidades de armonización, coinciden en las siguientes características a analizar:

- Descripción general del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)
- Caracterización del IFA: enfocado principalmente en demostrar la estructura del mismo, mediante un análisis de aminoácidos, espectrometría de masa y secuenciación peptídica, actividad enzimática, etc. Las guías de la ICH sugieren el uso de al menos dos métodos de identificación para caracterizar el péptido, ya que raramente exista uno que brinde un resultado inequívoco.

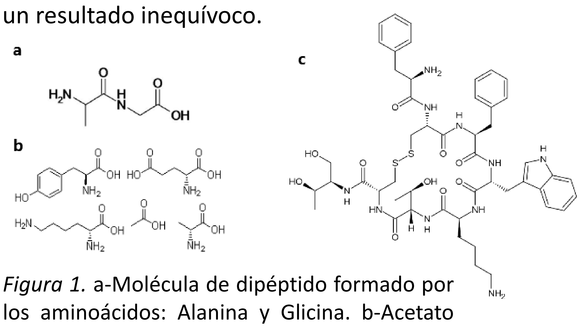

Figura 1. a-Molécula de dipéptido formado por los aminoácidos: Alanina y Glicina. b-Acetato de Glatiramer. c-Octreoctide.

Tendencias en el mercado

A nivel global, el desarrollo de fármacos de péptidos sintético están destinados principalmente a enfermedades y desórdenes metabólicos, y también hacia el ámbito de la oncología, tanto como nuevos quimioterápicos o como drogas para cuidados paliativos. En menor medida se encuentran agentes gastrointestinales, antirretrovirales, antiagregantes plaquetarios e inmunomoduladores.

En Argentina existen gran variedad de productos peptídicos comercializados que han sido registrados incluso desde fines de los '90 y principios de los 2000. Estos además de diferir en los usos y tipos de péptidos que lo conforman, reflejan no sólo la demanda sino la tendencia comercial en nuestro país, donde dependiendo del ingrediente farmacéutico activo existe variedad de marcas comerciales y presentaciones.

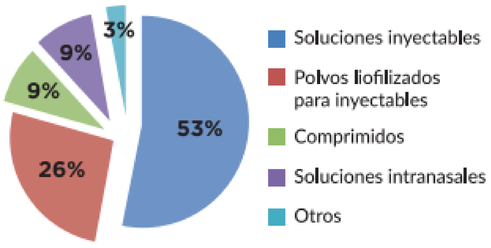

Figura 2. Diversidad de formas farmacéuticas para los péptidos sintéticos disponibles en el mercado argentino

CONCLUSIÓN

De la revisión bibliográfica surge que no todos los péptidos sintéticos se encuentran codificados en Farmacopeas internacionalmente reconocidas y, por ende, no se dispone de estándares de referencia para la totalidad de los mismos. Las técnicas de análisis se agrupan en preparativas, cualitativas y ensayos de pureza-potencia. En el país existe gran variedad de marcas comerciales y presentaciones, en su mayoría inyectables y polvos para inyectables. Algunas autoridades regulatorias (incluida la ANMAT) establecen que el registro y la fiscalización de los péptidos sintéticos encuadre dentro de los requerimientos técnicos correspondientes a moléculas pequeñas sintéticas dado que su estructura y proceso de fabricación son altamente conocidos y controlados.

BIBLIOGRAFIA

1. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). "Technical Guide for the elaboration of monographs on synthetic peptides and recombinant DNA proteins." 2da revisión, edición 2018.
2. Food & Drug Administration (FDA). "ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry. "(Draft guidance).October 2017.
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use (ICH). "ICH guideline Q11: Development and Manufacture of Drugs Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)." November 2012.

Correo electrónico de contacto: emilia.ojeda@anmat.gob.ar

anmat Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
1er Congreso Nacional de Ciencia Reguladora
Secretaría de Gobierno de Salud
Ministerio de Salud y Desarrollo Social Presidencia de la Nación