

Investigación y desarrollo de nanomedicinas: desde la mirada bioética

Pedro Borges de Souza¹, Daniela Fernandes Ramos², Paulo Gilberto Gubert³, Enir Cigognini³, Fabian Teixeira Primo³

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil. 2. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande/RS, Brasil. 3. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas/RS, Brasil.

Resumen

La nanotecnología utiliza materiales nanométricos, en que estos adquieren características propias. El área de investigación y desarrollo de nuevas nanomedicinas es una de las más prometedoras en la actualidad, sin embargo, estas partículas requieren de una evaluación particular y aún no existe consenso en cuanto a las pruebas específicas que seguir, lo que dificulta establecer una legislación que garantice la seguridad y eficacia de estos medicamentos, además de un proceso de registro más efectivo. Por lo tanto, se necesita un enfoque bioético de la nanotecnología y su uso en medicamentos para garantizar que el avance científico no tenga impactos irreversibles. Ante esta problemática, se pretende promover el debate sobre la nanoética en el proceso de investigación y desarrollo de nanomedicinas a partir de un estudio cualitativo, exploratorio-descriptivo y analítico, que utiliza como técnicas de investigación la revisión bibliográfica, el análisis de documentos y los datos cuantitativos disponibles.

Palabras clave: Bioética. Nanotecnología. Toxicología. Marcos reguladores en salud.

Resumo

Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: olhar bioético

Nanotecnologia é a utilização de materiais na escala nanométrica, em que estes adquirem características próprias. A área de pesquisa e desenvolvimento de novos nanomedicamentos é uma das mais promissoras atualmente, todavia essas partículas necessitam de avaliação particular e ainda não há consenso referente às testagens específicas a serem seguidas, o que dificulta a formação de uma legislação que garanta a segurança e eficácia destes medicamentos, além de um processo de registro mais eficaz. Assim, é necessária uma abordagem bioética da nanotecnologia e sua utilização em medicamentos, visando garantir que o progresso científico não acarrete impactos irreversíveis. Diante dessa problemática, busca-se promover uma discussão nanoética referente ao processo de pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos, por meio de estudo qualitativo, exploratório-descriptivo e de caráter analítico, utilizando revisão bibliográfica, análise documental e dados quantitativos disponíveis como técnicas de pesquisa.

Palavras-chave: Bioética. Nanotecnologia. Toxicologia. Marcos regulatórios em saúde.

Abstract

Nanodrug research and development: a bioethical approach

Nanotechnology consist of using materials at the nanoscale, in which they acquire specific characteristics. Nanodrug research and development is one of the most promising fields today; however, these particles require particular evaluation. Moreover, studies lack consensus on which specific tests to follow, thus hindering the elaboration of legislation that ensure their safety and efficacy, as well as a more effective registration process. Thus, a bioethical approach to nanotechnology and its use in drug development is necessary to ensure scientific progress without irreversible impacts. Given this scenario, this article proposes a nanoethics discussion regarding nanodrug research and development by means of a qualitative, exploratory and descriptive analysis, based on literature review, documental analysis and quantitative data available.

Keywords: Bioethics. Nanotechnology. Toxicology. Regulatory frameworks for health.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Las nanopartículas (NP) son materiales que se encuentran a una escala nanométrica, que tienen propiedades químicas, físicas, biológicas o de comportamiento distintas a las que se encuentran en los mismos materiales a macroescalas. Uno de los principales campos de aplicación de los nanomateriales es el campo farmacéutico, en el que esta tecnología posibilita nuevas formulaciones de liberación controlada utilizando nanoportadores, generando una nueva clase de fármacos, denominados nanomedicamentos¹⁻³.

Pereira y Binsfeld⁴ definen los nanomedicamentos como cualquier sustancia o combinación de sustancias con distintas propiedades físico-químicas utilizada con fines profilácticos, curativos, paliativos o diagnósticos. Se trata de la *forma farmacéutica acabada que contiene un fármaco a nanoescala o asociado a un nanoadyuvante con acción farmacológica específica destinada a modular funciones metabólicas o fisiológicas*⁴.

El proceso de investigación y desarrollo (I+D) de un nuevo medicamento debe estar guiado por la garantía de eficacia y seguridad. Para ello, los esfuerzos científicos y los recursos empleados deben cumplir el rigor metodológico y los principios que implican estos estudios clínicos⁵.

Con base en la legislación sanitaria, los ensayos clínicos se dividen en cuatro fases: en la primera, conocida como fase de investigación, se selecciona el blanco molecular de una determinada patología y, a continuación, se realiza el diseño molecular racional con base en la química medicinal, en el que sus ligandos tienen mayor afinidad con el blanco elegido, sometiéndose a pruebas farmacológicas *in vitro* e *in vivo*, culminando con el descubrimiento de un nuevo compuesto prototipo y, posteriormente, con su optimización⁶.

A continuación, se procede a la fase de desarrollo, dividida en una etapa inicial —de ensayos preclínicos con el compuesto prototipo, que incluyen pruebas toxicológicas— y una etapa tardía, que comprende los estudios clínicos en humanos, divididos en fase I, fase II, fase III y fase IV⁶.

La fase preclínica tiene como objetivo evaluar el compuesto candidato a fármaco, trayendo los métodos utilizados en la investigación, los animales utilizados, las pruebas de laboratorio empleadas y los datos obtenidos sobre su farmacodinámica, farmacocinética, margen terapéutico y toxicología. Finalmente, existe una discusión relativa a la

relevancia de estos resultados frente a los efectos terapéuticos deseados y posibles efectos adversos, para que sea posible avanzar a la fase clínica⁷.

Para evaluar la toxicidad en la fase preclínica, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), en su *Guía para la realización de estudios no clínicos de toxicología y seguridad farmacológica necesarios para el desarrollo de medicamentos*, enumera los ensayos a los que deben someterse los nuevos compuestos, para que, en caso de aprobación, puedan pasar a las demás etapas de I+D. Sin embargo, no indica ninguna prueba específica para medicamentos basados en nanotecnología. Anvisa también recomienda que, si es posible, las pruebas *in vivo* se reemplacen por pruebas *in vitro*, siempre que estén validadas y aceptadas internacionalmente^{8,9}.

Finalmente, está la etapa regulatoria, en la que el nuevo compuesto es registrado por el organismo regulador de cada país, como Anvisa, Food and Drug Administration (FDA) o European Medicines Agency (EMA). Tras el registro, el prototipo, ahora ya un medicamento, entra en su etapa de comercialización, con la evaluación concomitante de la farmacovigilancia (vigilancia poscomercialización) del nuevo fármaco, en la que se deben informar los efectos adversos (EA) derivados del uso de este medicamento⁶.

Los nanomedicamentos tienen como objetivo generar grandes beneficios, como la disminución de los EA, y aun, de la dosis empleada, lo que permite una mejor adherencia al tratamiento^{10,11}, además de la liberación modificada del fármaco^{4,9}. Sin embargo, existen características que hacen que los nanomateriales sean muy atractivos para el área de I+D, a la vez que pueden generar preocupación y desconfianza, ya que sus características intrínsecas desconocidas pueden causar daños irreversibles a la salud y al medio ambiente^{12,13}.

Diversos estudios indican que las NP pueden presentar riesgos para la salud debido a su potencial actividad citotóxica, genotóxica y teratogénica. Esto ocurre debido a su metabolización en el organismo y a la permeación en las células, además de su capacidad de interactuar con las biomoléculas del organismo, provocando diferentes tipos de reacciones, dependiendo del lugar donde se lleve a cabo esta acción. De igual manera, estas partículas pueden acarrear la producción de especies reactivas de oxígeno y de neurotoxicidad, ya que

atravesan la barrera hematoencefálica, además de modular el metabolismo y modificar las funciones y estructuras de las células¹³⁻¹⁶.

A pesar de la gran preocupación por controlar el uso de las NP y de las diversas indagaciones respecto a su toxicidad y sus peculiaridades, la producción y estandarización de pruebas toxicológicas es insuficiente para evaluar las posibles consecuencias que las NP pueden ocasionar tanto al ser humano como al medio ambiente¹⁷.

En vista de ello, la nanotoxicología ha venido a llenar este vacío, con el objetivo de implementar estudios específicos sobre la interacción entre las nanoestructuras y los sistemas biológicos y anhelando obtener una mejor evaluación de la toxicidad en los estudios preclínicos en el desarrollo de nuevos nanomedicamentos, para que se pueda garantizar así una mayor seguridad al paciente^{9,18}.

Nanotoxicología

El impacto de las NP en el ser humano depende de varios factores y de las propiedades que estas presentan, como el tamaño, la masa, la composición química y la superficie, además de la forma en que se agregan estas NP. La forma en que penetran en el cuerpo (a través de la piel, por inhalación o por la vía oral) también genera diversos impactos¹⁸⁻²⁰.

Uno de los mayores problemas de la nanotecnología es la falta de estandarización de ensayos para evaluar la seguridad de los nanomedicamentos, ya que existen numerosas diferencias que presentan dichos compuestos con respecto a las macromoléculas, para las cuales ya existe una serie de pruebas estandarizadas^{8,21}.

Esta falta de respuestas sobre las nanotecnologías se debe, también, al hecho de que se trata de una ciencia aún en desarrollo, caracterizada, hasta el escenario actual, por presentar más incertidumbres que respuestas concretas^{22,23}.

Además de la falta de respuestas sobre la toxicología de los nanomateriales y del hecho de que tienen aplicaciones en diversas áreas, es necesario desarrollar métodos de investigación y pruebas alternativas que permitan evaluar mejor los posibles impactos de esta tecnología. Estas pruebas, dadas las numerosas aplicaciones de la nanotecnología, deben ser capaces de evaluar las diversas

propiedades de cada NP, la toxicidad de las vías de exposición a estas y sus formas de eliminación. Se requiere una evaluación individual y específica de cada material para determinar el riesgo derivado de su uso¹⁷.

En lo que respecta a su aplicación en el ámbito farmacéutico, los riesgos que presenta la nanotecnología deben analizarse con cautela y con antelación, para evitar posibles problemas que en el futuro puedan volverse irreversibles para las generaciones futuras^{9,24}.

Nuevos nanomedicamentos

Nanotoxicología aplicada al proceso de investigación y desarrollo

En la I+D de nuevos nanomedicamentos se evalúan las interacciones entre las nanoestructuras y los sistemas biológicos, en busca de respuestas sobre la toxicidad de estos nuevos nanocompuestos en la fase preclínica de desarrollo, lo que garantiza una mayor seguridad en el uso de los nanomedicamentos en las diferentes fases clínicas^{18,25}.

Después de ingresar en un sistema biológico, la toxicidad de las NP se debe, en gran medida, a las alteraciones en sus propiedades fisicoquímicas, adquiridas tras el contacto con fluidos biológicos, pudiendo haber alteraciones de tamaño, carga, superficie química, dado que la vía de administración también es un factor importante en estos cambios de características, y esto representa uno de los principales problemas relacionados con las NP^{26,27}. Además de estas dificultades, la comparación entre las NP que tienen propiedades fisicoquímicas similares termina por presentar discrepancias significativas^{1,2}.

Según sus características intrínsecas, las NP terminan por tener una "identidad sintética", que describe sus características estándar cuando se fabrican; sin embargo, adquieren una "identidad biológica" al ingresar en un organismo vivo. Asimismo, la falta de métodos adecuados y la complejidad de esta evaluación hacen difícil predecir si el nanomedicamento logrará superar las barreras físicas y fisiológicas del organismo para alcanzar su blanco terapéutico²⁶.

Los estudios realizados en la fase preclínica del proceso de I+D de medicamentos son necesarios para avanzar en el desarrollo de nuevos

compuestos y justificar la investigación en humanos; sin embargo, en virtud de las peculiaridades que presentan las NP, aún no se puede comprender claramente el comportamiento exacto de un nanomedicamento en un sistema vivo^{26,27}.

Aparte del contexto toxicológico, se necesita un enfoque bioético, considerando la política de experimentación con animales de Russell y Burch²⁸, conocida como la política 3Rs —*replacement, reduction y refinement* (reemplazar, reducir y refinar)—, que busca un mejor uso de modelos alternativos para los ensayos de los efectos necesarios en el proceso de I+D. En el caso de las NP, al elaborar herramientas para ensayos *in vitro*, *in silico* y *ex vivo*, se propicia una reducción en el uso de modelos animales, además del refinamiento de los resultados obtenidos^{8,27}.

En ese sentido, se necesitan simulaciones *in silico*, para predecir la captación de NP *in vitro*, deduciéndose su distribución intracelular, así como el comportamiento y la eficiencia *in vivo* de esta NP cuando se usa como nanoportador. Estas pruebas son importantes porque permiten diseñar un nanoportador ideal, contemplando su farmacocinética, toxicidad y biodistribución dentro de las células y tejidos².

Se han desarrollado diversos métodos para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las NP. Sin embargo, existen grados de complejidad elevados para la aplicación de estos²⁶.

La farmacocinética se caracteriza por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Adme) en el organismo. Estas cinéticas pueden verse influenciadas por las propiedades fisicoquímicas de las NP, incluido el tamaño de la partícula, la composición, la morfología, la carga, la superficie y la estabilidad. El tamaño del agente terapéutico influye principalmente en la farmacocinética, ya que determina la cantidad de moléculas y la absorción del fármaco en la superficie de la nanoentidad. Asimismo, la composición química y fisicoquímica de la partícula controla la actividad de la sustancia química, que, a su vez, influye en la farmacocinética de la droga¹.

Diversos estudios buscan evaluar y comparar la cinética y la toxicidad de las NP, utilizando sistemas de evaluación que consisten en células cultivadas *in vitro*, cultivos “organoides” en tres dimensiones (3D) que imitan estructuras de tejido u órganos de

diversos sistemas animales *in vivo*. Sin embargo, a pesar de presentar diversas ventajas, importantes resultados, y de demostrar una buena correlación entre los modelos 3D *in vitro* e *in vivo* — además de reducir notablemente el uso de cobayas animales, teniendo en cuenta las cuestiones éticas de pruebas en animales— cada sistema resulta tener sus limitaciones^{2,26}.

La falta de estándares en el área de la nanotecnología termina por agregar problemas en las pruebas de toxicidad, ya que estas incluyen intentos de comparar diferentes tipos de NP, diferentes protocolos de administración —tanto *in vivo* como *in vitro*—, mala elección o diferencias en la célula elegida, lo que termina resultando en diferencias en la cinética de crecimiento o endocitosis y frecuente falta de pruebas de estabilidad de los nanomaterial o mala elección de los métodos de esterilización, ambos aspectos fundamentales para cualquier producto farmacéutico^{1,2}.

Ante esta problemática, la Unión Europea hizo de la investigación de las nanotecnologías un punto esencial para la seguridad y la salud en el trabajo y la del medio ambiente. Utilizando los pocos datos toxicológicos existentes hasta el momento, la entidad adoptó un enfoque preventivo de las nanotecnologías, ante posibles ocurrencias de exposición a estas. En los Estados Unidos, por otra parte, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional²⁹ recomendó reducir la exposición de los trabajadores a las NP hasta obtener resultados concluyentes¹⁷.

El escenario brasileño relacionado con las pruebas toxicológicas de NP no difiere mucho del de otros países: el documento que indica las evaluaciones toxicológicas que realizar en la fase preclínica, proporcionado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), no resalta ninguna prueba específica para las NP. Esta falta global de ensayos y normativas específicas para evaluar las consecuencias de la actuación de las NP tanto para el ser humano como para el medio ambiente es problemática, ya que se suma al tema de la bioacumulación en el descarte de estos productos, alertando sobre la necesidad de desarrollar investigaciones que evalúen este impacto a largo plazo¹⁷.

A pesar de tantas incertidumbres sobre la nanotoxicología, existen diversos medicamentos disponibles para el consumo en el mercado brasileño, que ya hacen uso de la nanotecnología. Sin embargo, dichos fármacos fueron registrados

por el organismo regulador nacional como medicamentos similares, lo que, según la Resolución de la Dirección Colegiada (RDC) 60/2014³⁰, de la Anvisa, sería un error, ya que deberían ser registrados como nuevos medicamentos, ya que la biodisponibilidad de los nanomedicamentos puede verse modificada con relación al medicamento de referencia.

Otro factor que perjudica la farmacovigilancia es la falta de información, tanto en el prospecto como en el envase, sobre la presencia o tipo de nanotecnología empleada en la composición de cada medicamento, lo que puede dificultar el control de posibles EA^{11,30}.

Nanoética

Cuando surgen nuevas tecnologías, deben analizarse cuidadosamente, ponderando los impactos que puedan tener en la calidad de vida humana, animal o vegetal. Esta evaluación debe realizarse observando y estudiando su pertinencia, su prioridad, el aspecto eficacia/eficiencia/efectividad y su alcance, buscando siempre garantizar la justicia social y respetando la dignidad del ser humano³¹.

En materia de ética, siempre conviene recordar la distinción didáctica propuesta por Vázquez³², para quien la moral es un conjunto de normas, mientras que la ética es la ciencia cuyo objeto es la propia moral. Desde esta perspectiva, la ética no tiene un carácter normativo; solo en un segundo momento puede asumir este papel, y, aún así, queda circunscrito a las pautas principales, y no a la casuística.

Por lo tanto, la nanoética debe fundamentarse en los principios propios de la bioética y, dado el *status quaestionis*, tendrá aquí un papel mucho más problematizador que propiamente normativo. Si bien la bioética evalúa y orienta con respecto a los nanomedicamentos, aún necesita profundizar, demostrando la aplicabilidad de sus principios a los procedimientos específicos que implican las NP.

Siempre es oportuno recordar que, en este caso particular, puede y debe aplicarse el principio de no maleficencia, sin paralizar con eso las investigaciones en curso y, a la vez, sin poner en riesgo la vida en general y, en especial, la vida humana.

La nanotecnología, a su vez, al presentar un gran potencial de aplicabilidad y beneficio para la industria, ve crecer sus investigaciones y aplicaciones y crece a un ritmo demasiado alto con

relación al conocimiento científico que trata de ella. Este rumbo conduce a un estado de incertidumbre sobre el impacto que se generará en el futuro y, también, a un debate sobre la responsabilidad para regular esta tecnología, la gestión y el destino final de sus residuos³³.

Al analizar la literatura, se puede percibir que existe un gran déficit de información tanto sobre la clasificación de las NPs como sobre sus aspectos toxicológicos y experimentaciones que seguir. Es imprescindible, por lo tanto, elaborar un plan de gestión de experimentación para garantizar una mayor eficacia en los ensayos de toxicidad de los nanoproductos³³.

Para buscar remediar este déficit de información acerca de las nanotecnologías, o la inversión en I+D y la discusión acerca del tema en el ámbito público son imprescindibles para que se creen métodos de gestión de riesgos para el empleo de agentes terapéuticos a escala nanométrica³³. Se debe trazar un umbral, diseñando diferentes análisis de riesgo-beneficio del agente terapéutico, siguiendo cuatro pasos esenciales para la evaluación del riesgo tradicional de materiales peligrosos: 1) identificación del peligro; 2) evaluación de la exposición; 3) evaluación de la toxicidad; y 4) caracterización del riesgo.

También se debe evaluar el riesgo de desarrollo del producto, el riesgo de desempeño y la regulación¹.

Al utilizar la evaluación de riesgos tradicional, relativa a agentes terapéuticos nanométricos, se deben estimar las toxicidades integrales de la adquisición de datos, exposiciones no intencionales, producción de residuos peligrosos y contaminación del suministro de agua¹.

Este contexto da lugar a un análisis bioético del uso de la nanotecnología por parte de las personas, ya que esta refleja un impacto en todo el planeta, dejando de ser de un interés únicamente humano. El aumento cuantitativo de las experimentaciones resulta en el uso de un enorme número de animales conejillos de indias, con el objetivo, además de la salud humana, de satisfacer el aporte consumista de los mercados nanotecnológicos³³.

Sin embargo, los intereses del mercado nunca deben prevalecer sobre la vida. En este punto entra en discusión, en primer lugar, la cuestión de la dignidad universal de la vida humana. Se trata de un principio inalienable e inviolable, que debe estar por encima de cualquier otro objetivo,

como recomienda la *Declaración Universal de los Derechos Humanos*, en su art. 1.º: *Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos. Dotados de razón y de conciencia, deben obrar unos con otros con espíritu de fraternidad*³⁴.

El reconocimiento de la igualdad universal de derechos es aparentemente sencillo. Sin embargo, ¿cuál es el principio que debe guiar las acciones humanas para que, en la vida cotidiana, no se deje a un lado la dignidad universal de todos? Immanuel Kant, uno de los más grandes filósofos conocidos por la humanidad, formalizó este principio, que puede servir de guía: *actúa de tal manera que trates a la humanidad, ya sea en tu propia persona o en la persona de cualquier otro, siempre y simultáneamente como un fin y nunca simplemente como un medio*³⁵. En otras palabras: las personas tienen valor; y las cosas, un precio. Y esta relación nunca debe ser invertida.

Con esto en mente, es necesario actuar con cautela para evitar que esta incertidumbre científica acarree daños irreversibles a la humanidad en el futuro, como ya advirtió Hans Jonas³⁶. Así, la adopción del principio de la precaución se vuelve inevitable, ya que su objetivo es garantizar o preservar los derechos básicos centrados en la preservación de la vida sin interrumpir el desarrollo tecnológico⁹.

Con la adopción del principio de la precaución, se realiza una evaluación más detallada y rigurosa de los riesgos que implica la exposición a las NP, abordando todo el escenario en el que se inserta. Es necesaria una legislación que regule las actividades que utilizan la nanotecnología, con el objetivo de minimizar los riesgos vinculados a los seres humanos y al medio ambiente, debiendo, en determinados momentos, retrasar o incluso prohibir las prácticas relacionadas con la nanotecnología que puedan producir daños irreversibles en el futuro³⁷.

Sin embargo, los organismos reguladores de todo el mundo, responsables de registrar y monitorear los medicamentos, enfrentan dificultades relacionadas con la insuficiencia o la incertidumbre de la información científica. Al insertar la política del principio de la precaución en la toma de decisiones regulatorias en el campo de la salud, sería prudente controlar el uso de los nanomedicamentos hasta que se obtengan resultados específicos que comprueben su seguridad, evaluando el posible costo-beneficio de su uso, con el objetivo de proteger al paciente y al medio ambiente. Es necesario

reducir los niveles de riesgo a estándares aceptables, aunque no sea posible reducirlos a cero¹¹.

Consideraciones finales

La nanotecnología está en proceso de desarrollo y, por lo tanto, existen muchas incertidumbres sobre los impactos a largo plazo sobre el ser humano y el medio ambiente. En lo que respecta al uso de la nanotecnología en el proceso de I+D de nuevos nanomedicamentos, hasta el presente momento no existe suficiente información científica que garantice su uso seguro, así como su efectividad; esta escasez de pruebas es un obstáculo que termina por dificultar la creación de leyes que regulen la producción, definan el registro e indiquen los procesos de evaluación preclínicos y clínicos que realizar en las etapas de desarrollo de un nanomedicamento.

Estas dificultades relativas al uso y a la seguridad de las NP se distribuyen por todo el mundo, lo que termina por generar una gran incertidumbre en torno a la nanotecnología. La ciencia aún no ha sido capaz de dar respuestas suficientes que garanticen la integridad humana y del medio ambiente, corroborando la necesidad de un enfoque bioético de la inserción de esta tecnología en el proceso de I+D de nanomedicamentos, con el objetivo de prevenir la ocurrencia de posibles efectos deletéreos irreversibles para la sociedad.

En este contexto, se puede observar que, en el presente momento, se vive en una sociedad de riesgo, que requiere la adopción del principio de la precaución con el fin de obtener un análisis más riguroso y detallado del empleo de la nanotecnología y, así, minimizar los riesgos vinculados a su uso, buscando garantizar o preservar los derechos básicos centrados en la preservación de la vida sin interrumpir el desarrollo tecnológico.

Si bien la nanotecnología es un campo prometedor, especialmente cuando se centra en el área de la salud y en el desarrollo de nuevos fármacos, se debe tener cautela en su uso hasta que la ciencia pueda desentrañar los vacíos relacionados con sus peculiaridades, que, en ciertos momentos, causan euforia, una vez que presentan una amplia gama de uso o innovación, dadas sus características únicas, y, por otra parte, provocan un sentimiento de preocupación, debido al hecho de que los nanomateriales generan más dudas que respuestas.

Referencias

1. Sayes CM, Aquino GV, Hickey AJ. Nanomaterial drug products: manufacturing and analytical perspectives. *AAPS J* [Internet]. 2016 [acesso 4 jan 2023];19(1):18-25. DOI: 10.1208/s12248-016-0008-x
2. Henriksen-Lacey M, Carregal-Romero S, Liz-Marzán LM. Current challenges toward in vitro cellular validation of inorganic nanoparticles. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2017 [acesso 4 jan 2023];28(1):212-21. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00514
3. Allarakhia M, Walsh S. Analyzing and organizing nanotechnology development: application of the institutional analysis development framework to nanotechnology consortia. *Technovation* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];32:216-26. DOI: 10.1016/j.technovation.2011.11.001
4. Pereira IO, Binsfeld PC. Nanomedicamentos: o cenário de regulamentação no Brasil [Internet]. Goiânia: UCG; 2013 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3Xlp06n>
5. Ferreira LLG, Andricopulo AD. Medicamentos e tratamentos para a covid-19. *Estud Av* [Internet]. 2020 [acesso 4 jan 2023];34(100):7-27. DOI: 10.1590/s0103-4014.2020.34100.002
6. Rocco PRM, Xisto DG, Silva JD, Diniz MFFM, Almeida RN, Luciano MN *et al.* LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos. *Rev Virtual Química* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];2(1):10-27. DOI: 10.5935/1984-6835.20100003
7. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 1997 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3dRmump>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessário ao desenvolvimento de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2013 [acesso 6 fev 2023]. p. 1-48. Disponível: <https://bit.ly/3Kbuayc>
9. Dora CL, Primo FT, Araújo GMS. Reflexões bioéticas acerca da inovação em nanomedicamentos. *Rev Bioética y Derecho* [Internet]. 2019 [acesso 4 jan 2023];(45):197-212. Disponível: <https://bit.ly/3GJ9pq8>
10. Rossi-Bergmann B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciênc Cult* [Internet]. 2008 [acesso 4 jan 2023];60(2):54-7. Disponível: <https://bit.ly/3J3FBaF>
11. Batista AJS, Pepe VLE. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Ciênc Saúde Colet* [Internet]. 2014 [acesso 4 jan 2023];19(7):2105-14. DOI: 10.1590/1413-81232014197.02462013
12. Paschoalino MP, Marcone GPS, Jardim WF. Os nanomateriais e a questão ambiental. *Quím Nova* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];33(2):421-30. DOI: 10.1590/S0100-40422010000200033
13. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2004 [acesso 4 jan 2023];16(6-7):437-45. DOI: 10.1080/08958370490439597
14. Perreault F, Melegari SP, Costa CH, Rossetto ALOF, Popovic R, Matias WG. Genotoxic effects of copper oxide nanoparticles in Neuro 2A cell cultures. *Sci Total Environ*. 2012 [acesso 4 jan 2023];441:117-24. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.09.065
15. Xia XR, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. An index for characterization of nanomaterials in biological systems. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];5(9):671-5. DOI: 10.1038/nnano.2010.164
16. Guan R, Kang T, Lu F, Zhang Z, Shen H, Liu M. Cytotoxicity, oxidative stress, and genotoxicity in human hepatocyte and embryonic kidney cells exposed to ZnO nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];7(1):602. DOI: 10.1186/1556-276X-7-602
17. Hohendorff R, Coimbra R, Engelmann W. As nanotecnologias, os riscos e as interfaces com o direito à saúde do trabalhador. *RIL* [Internet]. 2016 [acesso 4 jan 2023];53(209):151-72. Disponível: <https://bit.ly/3ktcp2x>
18. Silva LH, Viana AR, Baldissera MD, Nascimento K, Sagrillo MR, Luchese C. Revisão bibliográfica sobre relações entre nanomateriais, toxicidade e avaliação de riscos: a emergência da nanotoxicologia. *Discip Sci* [Internet]. 2014 [acesso 4 jan 2023];15(1):19-30. Disponível: <https://bit.ly/3QMdZsp>

19. Stone V, Donaldson K. Nanotoxicology: signs of stress. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2006 [acesso 4 jan 2023];1(1):23-4. DOI: 10.1038/nnano.2006.69
20. Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K *et al.* Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2005 [acesso 4 jan 2023];2:8. DOI: 10.1186/1743-8977-2-8
21. Allon I, Ben-Yehudah A, Dekel R, Solbakk J-H, Weltring K-M, Siegal G. Ethical issues in nanomedicine: Tempest in a teapot? *Med Health Care and Philos* [Internet]. 2017 [acesso 6 fev 2023];20(1):3-11. DOI: 10.1007/s11019-016-9720-7
22. Occupational Safety and Health Administration. Risk perception and risk communication with regard to nanomaterials in the workplace [Internet]. Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work; 2012 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3Wut7vO>
23. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Cartilha sobre nanotecnologia [Internet]. Brasília: ABDI; 2010 [acesso 4 jan 2023]. p. 1-52. Disponível: <https://bit.ly/3WkQNTg>
24. Lêdo JCS, Hossne WS, Pedroso MZ. Introdução às questões bioéticas suscitadas pela nanotecnologia. *Bioethikos* [Internet]. 2007 [acesso 4 jan 2023];1(1):61-7. Disponível: <https://bit.ly/3iOMaD6>
25. Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];64(2):129-37. DOI: 10.1016/j.addr.2011.09.001
26. Sahlgrén C, Meinander A, Zhang H, Cheng F, Preis M, Xu C *et al.* Tailored approaches in drug development and diagnostics: from molecular design to biological model systems. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2017 [acesso 4 jan 2023];6(21):1-34. DOI: 10.1002/adhm.201700258
27. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA*. [Internet]. 2007 [acesso 4 jan 2023];27(1):66-73. Disponível: <https://bit.ly/3DIO9WL>
28. Russel WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Universities Federation for Animal Welfare; 1992 [acesso 6 fev 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3lyMXZU>
29. National Institute for Occupational Safety and Health. Safe nanotechnology in the workplace. *Saf Heal* [Internet]. 2008 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3ZJzSMV>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 2014 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3wdANHX>
31. Tavares ET. Uma abordagem bioética sobre a moralidade das nanotecnologias do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e sua governança [tese] [Internet]. Brasília: Universidade de Brasília; 2015 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3WmPhzX>
32. Vázquez AS. Ética. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 2001.
33. Engelmann W, Pulz RL. As nanotecnologias no panorama regulatório: entre a ausência de regulação estatal específica e a necessidade de harmonização regulatória não estatal. *Araucária* [Internet]. 2015 [acesso 4 jan 2023];17(33):151-81. Disponível: <https://bit.ly/3XjZmz1>
34. Organização das Nações Unidas. Declaração Universal dos Direitos Humanos [Internet]. Paris: ONU; 1948 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3XreTfW>
35. Kant I. Fundamentação da metafísica dos costumes. Lisboa: Edições 70; 2007.
36. Jonas H. O princípio da responsabilidade. Rio de Janeiro: PUC-Rio; 2006.
37. Ferreira AP, Sant'Anna LS. A Nanotecnologia e a questão da sua regulação no Brasil: impactos à saúde e ao ambiente. *Rev Uniandrade*. 2015 [acesso 4 jan 2023];16(3):119-28. Disponível: <https://bit.ly/3SFVNkU>

Pedro Borges de Souza – Magíster – pebsoza@gmail.com

 0000-0003-4227-5865

Daniela Fernandes Ramos – Doctora – daniferamos@gmail.com

 0000-0001-6888-9553

Paulo Gilberto Gubert – Doctor – gilbertogubert@gmail.com

 0000-0002-6443-4479

Enir Cigognini – Doctor – filoenir@gmail.com

 0000-0002-0836-0778

Fabian Teixeira Primo – Doctor – fabian.primo@ucpel.edu.br

 0000-0002-2946-4920

Correspondencia

Pedro Borges de Souza – Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Biológicas. Rua João Pio Duarte Silva, 241, sala 201, bloco F, Córrego Grande CEP 88037-000. Florianópolis/SC, Brasil.

Participación de los autores

Pedro Borges de Souza realizó la investigación bibliográfica y fue el principal responsable de la redacción y revisión del artículo. Daniela Fernandes Ramos, Paulo Gilberto Gubert y Enir Cigognini realizaron la revisión crítica del artículo según su experiencia. Fabian Teixeira Primo delimitó el tema, ayudó en el análisis del material y realizó una revisión crítica de la investigación. Todos los autores contribuyeron a la redacción del artículo.

Recibido: 9.7.2021

Revisado: 19.8.2022

Aprobado: 4.1.2023