

Metodología para la elaboración de las pautas reguladoras para productos biofarmacéuticos obtenidos de plantas transgénicas en Cuba

✉ Yanet Hechavarría-Nuñez, Lázara Martínez-Muñoz, Rodrigo O Pérez-Massipe, Yohanka Martínez-Gzegozewska, Olga L Jacobo-Casanueva, Rolando B Domínguez-Morales

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED
Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Reparto Siboney, CP 11600, AP 16065, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: yanet@cecmecmed.sld.cu

REVISIÓN

RESUMEN

La obtención de productos biofarmacéuticos a partir de plantas transgénicas es un campo en evolución en Cuba, por lo que la elaboración de pautas reguladoras que garanticen su calidad, seguridad y eficacia constituye un reto para la Autoridad Reguladora de Medicamentos, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED. La metodología para establecer las pautas reguladoras para estos productos se basó fundamentalmente en la revisión del entorno legal y regulador internacional, la evaluación del estado de desarrollo actual y prospectivo de la tecnología en Cuba, y en la comparación de las diferentes etapas del proceso de obtención de un producto biotecnológico en sistemas tradicionales de expresión y a partir de plantas transgénicas. La primera versión del documento normativo se comparó con las guías preliminares emitidas por otras autoridades reguladoras, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) y la revisaron especialistas del CECMED y de la industria. Como resultado, se elaboró un proyecto de regulación, cuya aplicabilidad se comprobó mediante la evaluación de un trámite de registro de un producto cubano obtenido utilizando esta tecnología. Finalmente, se aprobó un documento normativo aplicable a proteínas obtenidas de plantas genéticamente modificadas, válido también para la obtención de vacunas comestibles y de otros compuestos que no constituyan el principio activo.

Palabras clave: plantas transgénicas, productos biofarmacéuticos, documento regulador, pautas reguladoras, CECMED

Biotecnología Aplicada 2009;26:117-121

ABSTRACT

Methodology for guidelines development for biopharmaceuticals obtained from transgenic plants in Cuba.

Molecular farming is an evolving field in Cuba; therefore, establishing the guidelines guaranteeing the quality, safety and efficacy of biopharmaceutical products is a challenge for the National Regulatory Agency (Center for State Control on the Quality of Drugs; CECMED). The methodology to elaborate guidelines for this type of products was mainly based on the revision of the legal and regulatory international framework, the evaluation of the current and prospective developmental stage of the technology in Cuba and the comparative analysis among the manufacturing process steps of a biotechnological product obtained in traditional expression systems and that derived from transgenic plants. A first draft of the regulatory document was compared to guidance drafts issued by other regulatory agencies (such as FDA and EMA) and extensively reviewed by CECMED specialists as well as by experts of the local biotech industry. As a result, a regulation project was elaborated, and its applicability tested while the assessment of an application for scientific advisory, related to product obtained by this technology. Finally, the regulation was approved, being applicable for products generated in genetically modified plants. It is also valid for edible vaccines and other compounds which do not constitute active pharmaceutical ingredients.

Keywords: transgenic plants, biopharmaceuticals, guidance, regulatory guidelines, CECMED

Introducción

El interés por la utilización de plantas genéticamente modificadas para la obtención de moléculas farmacológicamente activas, ha cobrado auge en los últimos años. Este incremento se debe a que la producción de ingredientes activos para medicamentos a partir de las plantas transgénicas, ofrece múltiples ventajas, como la obtención de una amplia gama de proteínas, la reducción considerable de los costos de inversión-operación y la minimización de los riesgos de contaminación con agentes patógenos dañinos para el hombre [1].

Como todo sistema productor de moléculas farmacológicamente activas, el proceso de obtención de

proteínas a partir de plantas genéticamente modificadas, debe cumplir pautas que garanticen la calidad, seguridad y eficacia del producto. Las regulaciones que norman el proceso de obtención de productos biofarmacéuticos a partir de microorganismos y células de mamíferos, pueden aplicarse a algunas etapas de esta novedosa tecnología; sin embargo, otras etapas quedan al margen de estas normativas, debido a las características propias del sistema hospedero [2].

En Cuba se desarrollan investigaciones para obtener productos biofarmacéuticos a partir de plantas transgénicas. La elaboración de los lineamientos reguladores constituye un reto para la autoridad reguladora de

1. Twyman RM, Schillberg S, Fisher R. Transgenic plants in the biopharmaceutical market. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(1):185-218.

2. CPMP/BWP/1711/00. Concept paper on the development of a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) points to consider on the use of transgenic plants in the manufacture of biological medicinal products for human use. 2001 march. [En línea] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/171100en.pdf>

medicamentos (ARM), ya que aún no existen criterios reguladores establecidos en este campo a escala internacional. Por esta razón, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como ARM de Cuba, ha desarrollado un trabajo para el establecimiento de los principales aspectos que se deben seguir al confeccionar la documentación para el registro de productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas, acorde con el desarrollo alcanzado por la industria biotecnológica-farmacéutica cubana.

Estudio del entorno internacional-nacional

La producción de biomoléculas farmacológicamente activas mediante la utilización de las plantas como biorreactores, precisa un entorno regulador que garantiza la protección de la salud humana. Solo ARMs como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) han emitido documentos reguladores para estas producciones [3, 4], los cuales se encuentran en fase de revisión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) celebró en enero del 2005 una reunión de consulta para la evaluación de vacunas, obtenidas a partir de plantas transgénicas para uso humano. En esa ocasión, participaron expertos en este tema procedentes de la industria y de las ARM. Como resultado, se emitió un documento que resume los temas tratados, y en las conclusiones, se incluyen aspectos importantes que se deben considerar en un documento normativo [5].

Para nuestro trabajo fue necesario identificar las instituciones científicas cubanas vinculadas a diferentes etapas del proceso de investigación-desarrollo de las plantas genéticamente modificadas (Tabla 1). Los Centros de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Ciudad de La Habana, Sancti Spiritus y Camagüey, así como el Centro de Bioplasmas de la Universidad de Ciego de Ávila y el Instituto de Biotecnología de las Plantas, de Villa Clara, constituyen la avanzada en el desarrollo de esta tecnología. No obstante, en la tabla 1 se incluyen otras instituciones que aunque no tienen entre sus objetivos principales la obtención de plantas transgénicas, se insertan en etapas de evaluación y/o introducción, en dependencia de su misión. Ello evidencia la colaboración que existe entre las instituciones científicas cubanas.

Las líneas de trabajo en este sentido están dirigidas fundamentalmente a lograr la resistencia a herbicidas y agentes patógenos en cultivos de importancia para el país (boniato, piña, caña de azúcar, papa, tomate, maíz, papaya, café, cítricos, arroz y plátano) [6]. Solo los CIGB de Ciudad de La Habana y de Sancti Spiritus poseen líneas de investigación encaminadas a la expresión de proteínas en plantas transgénicas para utilizarlas en la industria biofarmacéutica como principios activos o reactivos biológicos. El CIGB de Ciudad de La Habana produce un anticuerpo monoclonal a partir de plantas transgénicas del género *Nicotiana* [7], para ser empleado en el proceso de obtención del ingrediente farmacéutico activo (IFA) de la vacuna Heberbiovac-HB® (vacuna antihepatitis B recombinante). Además, como parte de las proyecciones trazadas dentro del Programa Nacional de Biotecnología Agro-

Tabla 1. Instituciones cubanas vinculadas a diferentes etapas del proceso de investigación-desarrollo de plantas modificadas genéticamente

Instituciones relacionadas con	
Obtención	Evaluación - introducción
<ul style="list-style-type: none"> • Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Ciudad de La Habana • CIGB de Camagüey • CIGB de Sancti Spiritus • Centro de Bioplasmas de la Universidad de Ciego de Ávila • Instituto de Biotecnología de las Plantas de Santa Clara 	<ul style="list-style-type: none"> • Instituto de Investigación de Horticultura Tropical <i>Liliana Dimítrova</i> • Instituto Nacional de Ciencias Agrícolas • Instituto de Investigaciones del Arroz • Instituto de Ciencias Agropecuarias • Instituto de Investigaciones de Sanidad Vegetal (INISAV) • Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria • Instituto de Investigaciones Fundamentales en Agricultura Tropical <i>Alejandro de Humboldt</i> • Instituto de Investigaciones de Viandas Tropicales (INIVIT)

pecuaria [8], se encuentra la producción de fármacos y vacunas orales para seres humanos y animales, utilizando métodos eficientes de transformación genética.

El Centro Nacional de Seguridad Biológica, como autoridad reguladora relacionada con la bioseguridad ha establecido disposiciones legales que regulan el uso, manipulación, almacenamiento, transportación, importación y exportación de organismos genéticamente modificados [9-12]. Sin embargo, se impone desarrollar normativas relacionadas con los productos biofarmacéuticos para uso humano, obtenidos con esta tecnología, para garantizar su calidad, seguridad y eficacia.

Diseño de la propuesta reguladora

El diseño de la propuesta reguladora para los trámites de registro de productos biofarmacéuticos obtenidos por esta tecnología, requirió en primer lugar, definir la categoría legal del documento normativo que se deseaba elaborar. Para esto se analizaron los requerimientos establecidos en el documento vigente "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación del Registro Sanitario de Medicamentos" [13], en lo referente a los productos obtenidos por la vía del ADN recombinante. De este análisis se pudo constatar que las pautas reguladoras en ese documento resultaban insuficientes al tratar de aplicarlas a productos biológicos obtenidos a partir de plantas transgénicas, particularmente en cuanto a la información requerida sobre los sustratos celulares. Además, se evidenció la necesidad de incorporar un capítulo introductorio que ofreciera información general útil para los solicitantes, un glosario, por el empleo de términos específicos de esta tecnología, y otros capítulos sobre las exigencias reguladoras. En consecuencia con lo establecido en la base documental organizativa del CECMED, el documento legal que se pretendía elaborar adoptaría el formato de una regulación para los trámites de registro de productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas, como cumplimiento de los requisitos de registro vigentes.

Para la confección del documento se siguió lo establecido en el procedimiento normalizado de operación (PNO): "Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de regulaciones" del CECMED [14]; pero los diferentes capítulos de contenido normativo se establecieron a partir del análisis de las pautas del Documento Técnico Común (CTD) [15], pero se varió el

3. Food and Drugs Administration (FDA). Guidance for Industry Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. Draft guidance (2002) sept. [En línea] Disponible en: www.fda.gov/cber/guidelines.htm

4. EMA/CHMP/BWP/48316/2006. Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants. Draft guidance-2 (2006) jul. [En línea] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/humanguidelines/biologicals.htm>

5. World Health Organization (WHO). Report: WHO informal consultation on scientific basis for regulatory evaluation of candidate human vaccines from plants 2005 jan. [En línea] Disponible en: <http://www.who.int/biologicalpublications/meetings/areas/vaccines/plants/en/index.html>

6. Arrieta J, Torres V (editor-compilador). Biotecnología Habana 2005. Resúmenes. La Habana: Elfos Científicos, 2005.

7. Pujol M, Ramírez NI, Ayala M, Gavilondo JV, Valdés R, Rodríguez M, et al. An integral approach towards a practical application for a plant-made monoclonal antibody in vaccine purification. *Vaccine* 2005;23:1333-7.

8. Borroto C, Pérez MC, Cornide MT, Peralta LE, Fernández-Larrea O, Fundora Z, et al. Programa Nacional de Biotecnología Agropecuaria. Programas Nacionales Científicos. [En línea] Disponible en: www.geprop.cu

9. Centro Nacional de Seguridad Biológica (CNSB). Decreto ley 190 de la Seguridad Biológica. [En línea] Disponible en: www.medioambiente.cu/oregulatoria/cnsb/legislación/legislación1.htm

10. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente (CITMA). Resolución 8/2000: "Reglamento general de seguridad biológica para las instalaciones en las que se manipulan agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética".

11. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente (CITMA). Resolución 76/2000: "Reglamento para el otorgamiento de las autorizaciones de seguridad biológica".

orden de las secciones descritas en el Módulo III de Calidad, para que estuviesen en correspondencia con los requisitos de registro vigentes en Cuba.

Los requerimientos reguladores se establecieron sobre la base de la identificación de etapas críticas, a partir de la comparación entre los procesos de obtención de productos biotecnológicos por la tecnología del ADN recombinante en plantas transgénicas y en los sistemas hospederos tradicionales (microorganismos y células superiores) (Figura 1). Las etapas críticas, es decir, aquellas que deben ser controladas dentro de criterios predeterminados para asegurar que el IFA cumpla con las especificaciones de calidad [16], se identificaron tomando como patrón las establecidas en los procesos de obtención de productos biológicos a partir de microorganismos y células superiores, considerando la similitud con respecto al objetivo final. También se identificaron los parámetros que se debían controlar en todas las etapas del proceso, y se tuvieron en cuenta otras variantes de esta tecnología, como la utilización de virus como vectores.

Debido a que al inicio de esta investigación no existían normativas internacionales específicas para

productos biofarmacéuticos a partir de plantas genéticamente modificadas, se consultaron varios documentos normativos que sirvieron para la elaboración del nuestro, como normativas que regulan el proceso de obtención de productos biológicos/biotecnológicos a partir de microorganismos y células superiores recombinantes [17-21]; normativas para productos de origen natural, debido a que en esta tecnología una etapa transcurre en condiciones agrícolas [22, 23]; normativas relacionadas con la introducción de organismos genéticamente modificados y la protección del medio ambiente [24] y otras establecidas para alimentos transgénicos [25], por la posibilidad de utilizar los frutos y/o vegetales de las plantas como sistemas de liberación de principios activos medicamentosos, las llamadas “vacunas comestibles”.

Se compararon los requisitos elaborados con los proyectos de regulaciones emitidos por FDA [3] y EMEA [26], con el objetivo de compatibilizar criterios, considerando la experiencia de estas autoridades reguladoras, debido a su participación en debates con investigadores y especialistas de la industria vinculados al tema y a que la mayor parte de las investigaciones

12. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente (CITMA). Resolución 103/2002: “Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética”.

13. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Resolución 168: “Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano” (anexos 5 y 6) 2000 oct 4. [En línea] Disponible en: http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/ReqSol_IRMR.pdf

14. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). PNO 07.001: “Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de regulaciones”, 1ra ed., 1995 nov 29.

15. ICH. M4Q: The CTD-Quality Guidance for Industry 2001 aug. [En línea] Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

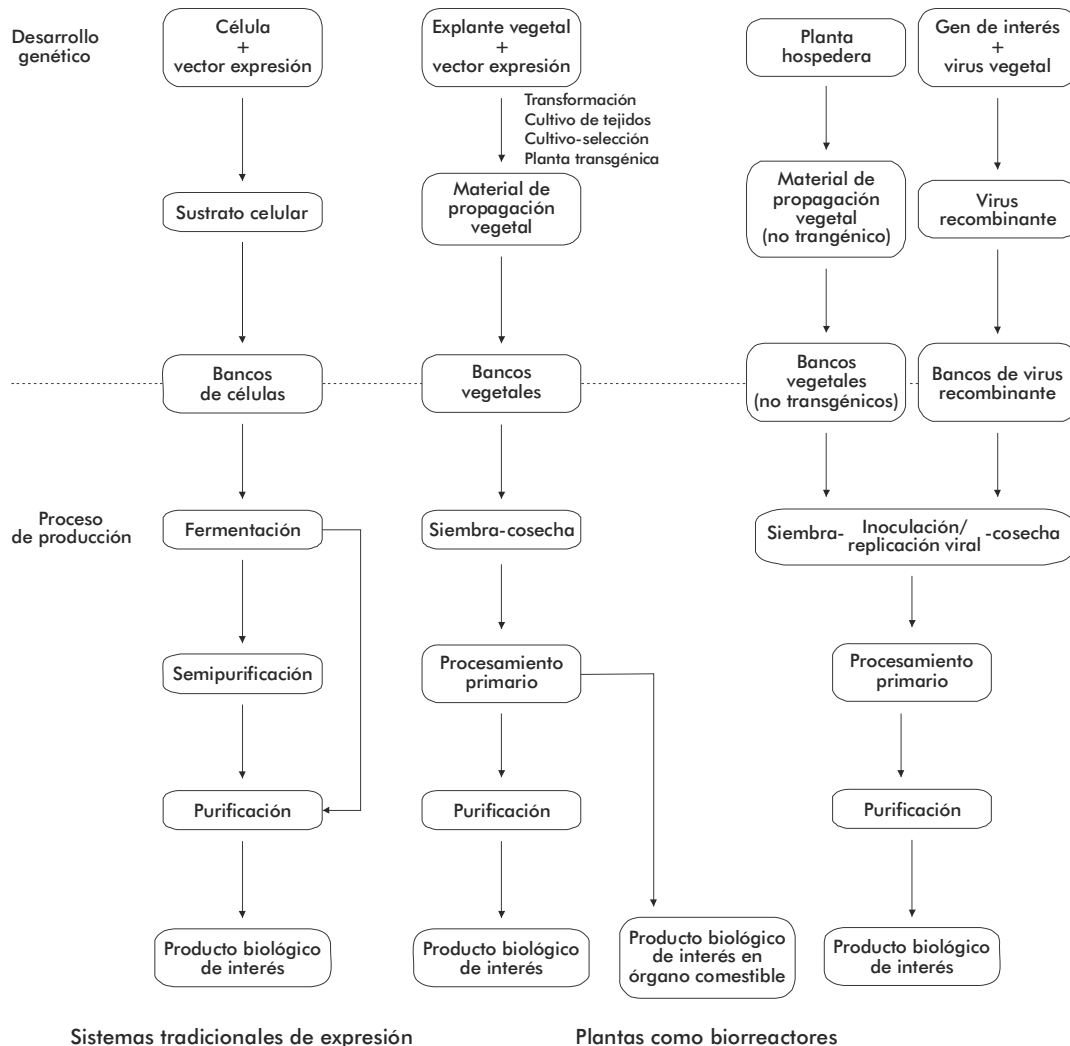


Figura 1. Comparación de las etapas críticas del proceso de obtención de productos biológicos a partir de diferentes fuentes.

se han desarrollado en países del primer mundo. Se analizaron, además, los comentarios que hizo la industria a la regulación de la FDA, representada por la Organización de la Industria Biotecnológica (BIO) [27] y las compañías Monsanto [28], ProdiGene [29] y Meristem Therapeutics [30].

En la fase de circulación interna de la propuesta entre los especialistas del CECMED, con el objetivo de analizar y determinar si la información solicitada era suficiente o si debían incluirse otros lineamientos, y así contribuir al mejoramiento de las ideas expresadas. Como resultado, se modificaron algunos aspectos, para elaborar el anteproyecto del documento normativo, que se sometió a una fase de circulación externa entre investigadores, especialistas del área productiva, especialistas del grupo de Asuntos Regulatorios y directivos de la Dirección Agropecuaria del CIGB de Ciudad de La Habana. Luego de recibidos los comentarios, se procedió a la elaboración del proyecto de regulación.

Elaboración del proyecto de regulación

El debate con la industria propicia un lenguaje común, de modo que las pautas trazadas estén acordes con la realidad nacional y las tendencias internacionales. Los señalamientos más relevantes estuvieron relacionados con el alcance del documento, es decir, si la normativa sería aplicable también a biomoléculas producidas para ser utilizadas como reactivos; la necesidad de dedicar un acápite a las vacunas comestibles y la necesidad de incluir nuevos términos y definiciones más apropiados. Además, se comentó sobre el número de lotes necesario para demostrar la consistencia y sobre los parámetros de caracterización de los bancos vegetales, en especial, sobre la determinación de la carga microbiológica.

Con estos aportes se elaboró un proyecto, cuyo alcance abarcaba todas las posibles vías de obtención de biofármacos a partir de plantas genéticamente modificadas, y por ende, con nuevos acápites. Este proyecto se circuló entre los especialistas del CECMED y de otras instituciones, como el CIGB de Ciudad de La Habana, el Instituto de Higiene y Sanidad de los Alimentos, el Ministerio de la Agricultura y el Centro Nacional de Seguridad Biológica. Simultáneamente se aplicó a la evaluación de un trámite, para comprobar su aplicabilidad.

Evaluación preliminar del impacto del proyecto

Con el objetivo de evaluar su impacto regulador y metodológico, se utilizó el documento normativo como guía en la evaluación de un trámite de asesoría de investigación, relacionado con el uso alternativo de un anticuerpo monoclonal, obtenido a partir de plantas transgénicas del género *Nicotiana*, para la purificación del antígeno de superficie de la hepatitis B.

Este paso evidenció que el documento cumple el objetivo regulador, pues incluye los principales aspectos relacionados con las etapas de producción y control de un producto obtenido a partir de plantas transgénicas. En reuniones con el solicitante para analizar el trámite y en la información presentada, requerida, como resultado de la evaluación, se demostró que el documento constituye una solución reguladora acorde con la realidad nacional.

Elaboración del documento final

Tras la evaluación preliminar del impacto del proyecto los comentarios de los expertos y los resultados de la revisión del estado del arte, se elaboró el documento normativo final que se presentaría para aprobación ante el Departamento de Aseguramiento de la Calidad, cuya estructura se muestra en la tabla 2. En él se compilan aspectos relacionados con las principales preocupaciones identificadas durante la revisión del entorno internacional y nacional [31-37], generadas como resultado de la obtención de biofármacos a partir de plantas transgénicas:

- a) Existencia de dos vías para lograr la expresión de proteínas foráneas: integración estable de transgenes en el genoma de la planta y expresión transitoria, utilizando vectores virales de plantas.
- b) Necesidad de establecer un sistema de bancos a partir de estructuras de fácil reproducción y conservación, por ejemplo semillas, que garantice la consistencia de la producción.
- c) Factores que influyen en el crecimiento y desarrollo de las plantas, como el suelo, la irrigación, la fertilización, la incidencia de plagas, la iluminación solar y factores climáticos.
- d) Medidas para evitar el flujo de polen y semillas hacia el medio ambiente y viceversa.
- e) Medidas para minimizar los niveles de contaminación con bacterias y hongos.
- f) Vías de obtención del compuesto de interés: extracción y purificación a partir del material vegetal cosechado o expresión en los órganos comestibles de la planta.
- g) Posibles diferencias estructurales y funcionales de la proteína con respecto a la conformación nativa, especialmente en proteínas glicosiladas.
- h) Presencia de contaminantes propios de la planta (proteínas, ADN, alcaloides), del medio de cultivo (metales pesados, restos de pesticidas, fertilizantes) e impurezas relacionadas con el producto (agregados, formas truncadas, formas modificadas).
- i) Variabilidad en los niveles de expresión; cumplimiento de las especificaciones de calidad en los diferentes lotes de producción.
- j) Presencia o incremento en los niveles existentes de nuevos compuestos tóxicos o de antinutrientes, en

16. ICH. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7A) 2000. [En línea] Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

17. ICH. Quality of Biotechnological Products: Analysis of the expression construct in cells used for production of rDNA derived products (Q5B) 1997. [En línea] Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

18. ICH. Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (Q5D) 1997. [En línea] Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

19. ICH. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological / biological products (Q6B) 1999. [En línea] Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anexo 3: Pautas para el Control de la Calidad de los productos farmacéuticos y biológicos preparados mediante técnicas del ADN. Serie de Informes Técnicos; 814. 1991.

21. Food and Drug Administration (FDA). Content and format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product. Guidance for Industry (1999). [En línea] Disponible en: www.fda.gov/cber/guidelines.htm

22. EMEA/HMPWP/31/99 Rev.3. Points to Consider on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin 2002 may. [En línea] Disponible en: www.emea.eu.int

23. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulación 28/2002: "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de origen natural de uso humano" 2002 may. [En línea] Disponible en: http://www.cecmad.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/2001-2002/Reg/Reg_28-02.pdf

Tabla 2. Contenido del documento normativo

Capítulo	Contenido
1	Generalidades
2	Definiciones
3	Caracterización, especificaciones y control de materiales
4	Caracterización del compuesto de interés
5	Proceso de producción
5.1	Descripción del proceso productivo
5.2	Control de pasos críticos e intermedios
5.3	Validación
5.4	Locales y equipamiento
5.5	Evaluación de la seguridad con relación a agentes adventicios
6	Especificaciones y control de la calidad del compuesto de interés
7	Consistencia del proceso de producción
8	Estudios de estabilidad
9	Consideraciones especiales para vacunas comestibles
10	Bibliografía

el caso de la expresión en órganos comestibles de la planta.

El proyecto final del documento se aprobó en abril del 2006 [38], y se utilizó en un trámite de modificación de registro, que consistió en el uso alternativo de un anticuerpo monoclonal obtenido a partir de plantas transgénicas de *Nicotiana*, para la purificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [39-41].

Como resultado de este trabajo, el CECMED cuenta hoy con un documento regulador aplicable a productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas, que constituye una solución a una necesidad reguladora del país. Este documento puede utilizarse como referencia para el diseño de los proyectos de investigación y desarrollo, de modo que el

componente regulador se introduzca desde el inicio de la investigación y se asegure el desarrollo adecuado de nuevos productos.

No obstante, por lo novedoso de esta tecnología y dado que las instituciones cubanas aún están dando los primeros pasos para su explotación, estas pautas pueden variar como parte del proceso de actualización y en correspondencia con el estado del arte. Este es el escenario al que se enfrentan las ARM a nivel mundial [41, 42], pues cada especie de planta que se emplee y cada producto biológico obtenido, por sus particularidades, representarán un nuevo reto, y solo la colaboración entre la industria, las agencias reguladoras y los especialistas en el tema, contribuirá a solucionar los problemas que emerjan del desarrollo de esta tecnología.

24. CFIA. Guidelines for the Environmental Release of Plants with Novel Traits within Confined Field Trials in Canada 2000 jul. [En línea] Disponible en: www.inspection.gc.ca/english/plaveg/biol/dirdir0007e.shtml

25. Health Protection Branch/Food Directorate. Guideline for the safety assessment of novel foods. Volume II Genetically Modified Microorganisms and Plants 1994 sept. [En línea] Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/nvllii01_e.html

26. CPMP/BWP/764/02. Points to Consider on Quality Aspects of Medicinal Products Containing Active Substances Produced by Stable Transgene Expression in Higher Plants. Draft guideline-1 2002 march. [En línea] Disponible en: www.emea.eu.int

27. BIO. Comments in response to the Draft Guidance for Industry Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 2003 feb. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Feb03021903/02d-0324-c000607-01-vol13.pdf>

28. Monsanto. Monsanto Company Response to Draft Guidance for Industry Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 2003 jan. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Jan03/010703/800467db.pdf>

29. ProdiGene. Comments on the Draft Guidance for Industry Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered

Plants for Use in Humans and Animals 2003 jan. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Jan03/012103/8004a378.html>

30. Meristems Therapeutics. Comments on the Draft Guidance for Industry Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 2003 jan. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Jan03/011603/8004ac98.pdf>

31. Miele L. Plants as bioreactors for biopharmaceuticals: regulatory considerations. Trends Biotechnol 1997;15(2):45-50.

32. Stein KE, Webber KO. The regulation of biologic products derived from bioengineered plants. Curr Op Biotechnol 2001; 12(3): 308-311.

33. Cramer C. Genetic Stability. Plant-Derived Biologics Meeting 2000 apr. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/minutes/plnt1040500.pdf>

34. Hammond J. Shed and Spread of transgenes. Plant-Derived Biologics Meeting 2000 apr. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/minutes/plnt1040500.pdf>

35. Cardineau G. Engineered Plants. Plant-Derived Biologics Meeting 2000 apr. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/minutes/plnt1040500.pdf>

36. Richter L. Potency, Consistency and Stability. Plant-Derived Biologics Meeting 2000 apr. [En línea] Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/minutes/plnt1040500.pdf>

37. Sasson A. Cultivos Transgénicos: hechos y desafíos. 1ra. edición. La Habana: Elfos Científicos (2001).

38. CECMED. Regulación 40/2006: "Requisitos químico-farmacéuticos y biológicos para el registro de productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas", 2006 abr. [En línea] Disponible en: http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/2003-2006/Reg/Reg_40-06.pdf

39. Agencia de Información Nacional. Aprueban anticuerpo monoclonal obtenido a partir de plantas transgénicas. Periódico Granma (nota de prensa emitida por el CECMED), 2006 jun 21. [En línea] Disponible en: <http://www.granma.cubaweb.cu/2006/06/21/nacional/artic09.html>

40. Knäblein J, Pujol M, Borroto C. Plantibodies for Human Therapeutic Use. BioWord Europe 2007;1:14-7.

41. Sparrow PAC, Irwin JA, Dale PJ, Twyman RM, Ma JKC. Pharma-Planta: Road testing the developing regulatory guidelines for plant-made pharmaceuticals. Transgenic Res 2007; 16:147-61.

42. Spöck A. Molecular farming on the rise-GMO regulators still working a tightrope. TRENDS Biotechnol 2007; 25(2):74-82.

Recibido en octubre de 2008. Aprobado en octubre de 2008.