

**DI-2019-9943-APN-ANMAT#MSYDS**

VISTO el Expediente EX2019-79646014-APN-INAME#ANMAT y la Ley Nº 16.463, sus Decretos Reglamentarios Nº 9763/64, 150/92 (texto ordenado 1993), 1490/92, sus complementarios y modificatorios correspondientes; y

**CONSIDERANDO:**

Que la aplicación de nanotecnología en áreas de la salud se proyecta como un tema de gran impacto.

Que el uso de instrumentos de diseño nanotecnológico para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades abarca varias áreas de aplicación en salud: liberación de droga, terapéutica, imagen, diagnóstico, biomateriales e implantes.

Que entre las categorías de productos nanotecnológicos con abordaje terapéutico se encuentran: nanocristales, polímeros, microemulsiones, entre otros.

Que el desarrollo de instrumentos nanotecnológicos aplicados a la terapéutica son usados para mejorar la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA), para controlar su liberación e incrementar su transporte a través de las membranas biológicas.

Que la nanomedicina comprende a los materiales diseñados que en escala nanométrica cuya estructura le confiere propiedades terapéuticas particulares. Las nanomedicinas incluyen nanofarmacéuticos (plataforma de liberación de drogas), nanodiagnósticos (usados para imagen y diagnóstico), nanoteranósticos (combinación de uso terapéutico y diagnóstico) y nanobiomateriales (usados en los implantes médicos).

Que los nanofarmacéuticos son en sí mismos formulaciones específicamente diseñadas a escala nanométrica para liberar una molécula terapéuticamente activa, que incluye sistemas de liberación de IFAs basados en nanopartículas (liposomas, micelas, lípidos nanoparticulados, nanopartículas proteicas, nanopartículas poliméricas), conjugados poliméricos con proteínas o fármacos y nanocristales.

Que entre las nanomedicinas, los nanofarmacéuticos son predominantes y representan la mayoría de los productos para la salud aprobados con esa tecnología a nivel global.

Que el principal objetivo de las plataformas de liberación de IFA mencionadas anteriormente es mejorar la farmacocinética, la eficacia y seguridad del IFA para optimizar el tratamiento de enfermedades que corrientemente no pueden ser alcanzadas con formulaciones convencionales.

Que para los productos de síntesis química y formulaciones convencionales existe un amplio conocimiento y sólido entendimiento de la interacción de las clases moleculares.

Que la demostración de equivalencia entre especialidades medicinales de diseño convencional resulta factible dado que su estructura molecular, su síntesis química y su procedimiento de fabricación se encuentran bien definidos y caracterizados.

Que, por el contrario, los sistemas de liberación de IFA de diseño nanométrico requieren de procesos de elaboración finamente ajustados de los cuales dependen sus cualidades distintivas como son el tamaño, la forma y composición, y por consiguiente, su eficacia y seguridad.

Que variaciones en el proceso de manufactura y en la formulación (excipientes) puede resultar en un producto con diferentes propiedades físico químicas como por ejemplo, cambios en el tamaño, distribución del tamaño, propiedades de la superficie, carga del IFA y perfiles de liberación, agregación y estabilidad, entre otros.

Que las variaciones mencionadas pueden traducirse en diferencias en la relación droga libre/droga asociada, efectos farmacológicos, especificidad en la interacción producto/célula, biodistribución, llegada al órgano blanco, inmunogenicidad y toxicidad.

Que 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.

Que en el proceso de aprobación de los productos medicinales de diseño nanotecnológico como soportes de liberación del IFA, además de los aspectos tecnológicos, las agencias regulatorias como la Agencia de Medicamentos de la Unión Europea (EMA) y la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) han aplicado los marcos regulatorios tradicionales de ensayos pre-clínicos y clínicos usando principios establecidos de análisis riesgo/beneficio.

Que cualquier categoría de los productos medicinales regulados por la ANMAT podrían incorporar nanotecnología en su proceso de manufactura.

Que la complejidad estructural de estos sistemas de liberación de diseño nanométrico hace que la existencia de normativas establecidas para las especialidades medicinales convencionales sea insuficiente en cuanto a describir sus características y propiedades moleculares, microscópicas y físico-químicas.

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.

Que se hace necesario especificar los requisitos científicos y técnicos requeridos para demostrar en forma fehaciente la eficacia y seguridad de productos medicinales con plataforma de liberación en escala nanométrica.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Adóptanse las definiciones sobre especialidades medicinales diseñadas con tecnología nanométrica las que figuran en el IF-2019-99531582-APN-ANMAT#MSYDS que forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales nanofarmacéuticas cuya composición cualicuantativa, plataforma de liberación, indicación terapéutica y vía de administración propuesta tienen antecedentes en otros productos registrados en el país o en alguno de los países del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. 1993), de las que existe evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo/beneficio.

ARTÍCULO 3°.- Establécese que, a fin de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2° de la presente, el solicitante deberá presentar toda la documentación requerida en el artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. 1993), con carácter de declaración jurada, conjuntamente con los resultados de los ensayos que se enumeran en el IF-2019-99533126-APN-ANMAT#MSYDS de la presente disposición, que permitan juzgar comportamientos similares en cuanto a su seguridad y eficacia entre el producto a registrar y el producto tomado como comparador de referencia.

ARTÍCULO 4°.- A los fines de la presente disposición adóptanse como definiciones de producto comparador de referencia y producto similar las que figuran en el IF-2019-99532405-APN-ANMAT#MSYDS que forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 5°.- 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.

ARTÍCULO 6°.- La presente norma no aplica a productos cuyos soportes de diseño a escala nanométrica y/o el IFA asociado difieran respecto del considerado como producto comparador de referencia.

ARTÍCULO 7°.- Esta Administración requerirá, si así lo considerase, la ampliación de datos técnicos (insumos, elaboración, control, estabilidad, datos pre-clínicos y clínicos) que estime oportuno y que brinden apoyo a la solicitud de autorización de registro si se observaran diferencias significativas entre las especialidades medicinales comparadas. En el caso que luego de ampliados los datos aún persistieran las diferencias, se denegará la autorización de registro del medicamento.

ARTÍCULO 8°.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 días siguientes al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 9°.- Regístrese, comuníquese, dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación. Cumplido Archívese. Carlos Alberto Chiale

#### **NOTA ACLARATORIA**

##### **Disposición 9943/2019**

En la edición del Boletín Oficial N° 34.257 del día martes 10 de diciembre de 2019, página 126, Aviso N° 95400/19, en la que se publicó la citada norma, por un error del organismo emisor se omitió publicar el Anexo IF-2019-99533126-APN-ANMAT#MSYDS, por lo cual se publica a continuación.

e. 22/01/2020 N° 2808/20 v. 22/01/2020

## **ANEXO I**

### **DEFINICIONES**

**NANOBJETO:** Toda estructura que presenta una, dos o tres dimensiones en escala nanométrica.

**NANOPARTÍCULA:** Nanobjeto que presenta tres dimensiones en escala nanométrica.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL NANOFARMACÉUTICA:** ver "Especialidad medicinal nanotecnológica".

**ESPECIALIDAD MEDICINAL NANOTECNOLÓGICA:** todo medicamento nanotecnológico designado por su nombre convencional, marca o nombre genérico, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable.

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

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

**NANOMEDICINA:** 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.

**NANOTECNOLOGÍA:** Producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas mediante el control de la forma y el tamaño de los materiales a escala nanométrica. Dicha definición abarca:

- a) materiales o productos terminados diseñados para tener al menos una dimensión exterior, o una estructura interna o superficie en el rango de nanoescala (aproximadamente 1 nm a 1.000 nm)
- b) materiales o productos terminados diseñados para exhibir propiedades o fenómenos, incluyendo las propiedades físicas o químicas o efectos biológicos, que son atribuibles a su(s) dimensión(es) asociados a la aplicación de la nanotecnología, aunque estas dimensiones estén fuera del rango de escala nanométrica, hasta un micrómetro (1.000 nm).

**PLATAFORMA DE LIBERACIÓN:** Soporte de diseño nanotecnológico de origen sintético o biológico asociado al Ingrediente Farmacéutico Activo.

**PRODUCTOS NANOMEDICINALES:** Productos utilizados en medicina humana empleados con fines diagnósticos, preventivos y terapéuticos.

**PRODUCTOS NANOTECNOLÓGICOS:** Productos que contienen o están fabricados utilizando nanomateriales.

## **ANEXO II**

### **Producto Comparador de Referencia**

El producto comparador de referencia, según el Artículo 2º de la presente disposición, con el que se cotejará al producto similar debe poseer las siguientes características: estar autorizado originalmente en función de la evaluación de un expediente de registro completo de calidad, no-clínico y clínico y que tenga un tiempo y volumen adecuado de comercialización y uso.

Se sugiere contactarse con la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo - INAME para la selección del producto comparador de referencia.

### **Producto Similar (Nanosimilar)**

El producto similar respecto al producto comparador de referencia deberá cumplir con los siguientes ítems de identidad:

1. Ingrediente farmacéutico activo (IFA);
2. Vía de administración;
3. Plataforma de liberación

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

## **ANEXO III**

### **ENSAYOS DE COMPARABILIDAD:**

Estos ensayos se realizarán sobre tres lotes distintos del producto similar (al menos uno de ellos a escala industrial) y del producto comparador de referencia.

### **Ensayos Físico – Químicos de la Materia Prima y Producto Terminado:**

Determinación de los siguientes ítems:

- Composición del nanomaterial, del IFA (descripción, origen, manufactura, impurezas, isómeros) y de los excipientes (calidad, pureza, estabilidad).
- Caracterización morfológica de los nanobjetos.
- Determinación de las Impurezas dependientes del material, de los procesos, del producto y su degradación.
- Relación IFA/moléculas lipídicas, cuando corresponda.
- Eficiencia de carga de IFA (relación IFA libre / IFA encapsulado, disuelto, adsorbido o adherido).
- Tasa de fuga del IFA desde la nanopartícula a lo largo de la vida útil.
- Distribución del tamaño de partícula.
- Distribución y estado físico del IFA en la nanopartícula.
- Identificación y caracterización de los grupos funcionales involucrados en la interacción IFA-plataforma.
- Determinación de las cargas superficiales (p. ej.: potencial zeta).
- Determinación del pH interno
- En caso de conjugación con polímeros o proteínas, identificar: calidad, pureza, uniones químicas, peso molecular, estabilidad y ensayos de toxicidad
- Valoración: determinación del IFA en la nanopartícula y del IFA libre cuando corresponda.
- Uniformidad de dosis por contenido.

## **Ensayos Microbiológicos de la Materia Prima y Producto Terminado:**

### **Estabilidad:**

- Estabilidad de la materia prima (por ej.: de los liposomas o nanocristales).
- Estabilidad de producto terminado según las condiciones de almacenamiento y de uso descritas en el prospecto, rótulos e información para el paciente.
- Estabilidad de producto reconstituido/diluido con cada uno de los solventes descritos en el prospecto, rótulos e información para el paciente a fin de asegurar los tiempos y las condiciones de conservación del producto hasta su total administración al paciente.

### **Ensayos farmacéuticos:**

- Ensayos comparativos con el producto comparador de referencia para determinar la liberación del IFA que imiten las diferentes condiciones fisiológicas, de pH por las que atraviesa el producto para llegar a su blanco tisular y determinar su integridad a las diferentes temperaturas. Ensayos a diferentes pH y temperatura, al menos en tres condiciones diferentes

### **Estudios No-Clínicos:**

- **Farmacocinéticos:** Estudios cinéticos y toxicinéticos a distintas dosis en animales de experimentación, determinando en sangre, plasma o suero el IFA libre y el IFA asociado/encapsulado, utilizando técnicas analíticas validadas.
- **Farmacodinamia:** Determinación de eficacia en modelos in vitro e in vivo.
- **Toxicología:** Estudios toxicológicos agudos y sub-agudos a dosis repetidas.

## **Estudios Clínicos:**

De los resultados de los ensayos de comparabilidad de los estudios físico-químicos, farmacéuticos y no-clínicos dependerá la profundidad y amplitud de los requerimientos clínicos.

En cuanto a los métodos propuestos para cada uno de los ensayos mencionados con anterioridad, estos deberán estar validados según lo establecido en la edición vigente de la Farmacopea Argentina.

## **MANUFACTURA**

- Descripción de la formulación (cuali-cuantitativa), indicando la función de cada uno de los componentes.
- Control de productos intermedios y granel.
- Descripción general de cada uno de los pasos individuales del proceso de manufactura.
- Descripción de los materiales críticos y parámetros sensibles a las variaciones que permitan una adecuada caracterización del producto.

Validación de los métodos analíticos empleados en el control de calidad y aquellos indicativos de estabilidad.

## **ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA MATERIA PRIMA Y DEL PRODUCTO TERMINADO:**

- Validación del proceso de esterilización: con la debida evaluación desde el punto de vista microbiológico y fisicoquímico. En este sentido, se deberá presentar evidencias de la evaluación del impacto del método de esterilización sobre las nanopartículas tales como agregación de partículas, cambios en la distribución de tamaño, cambios en el potencial zeta, entre otros.
- Ensayo de esterilidad: metodología de control microbiológico específica del producto de la referencia y su correspondiente ensayo de aptitud, según los lineamientos del capítulo <370> de la Farmacopea Argentina, o su equivalente de Farmacopeas internacionalmente reconocidas. Los procedimientos de ensayo no deben verse afectados por las características del producto. En este sentido, deberá emplearse el método de filtración por membrana, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente o resulte del ensayo de aptitud realizado.

- Establecer las medidas necesarias de contención frente a una posible contaminación microbiana de los productos semielaborados de corresponder, según Disposiciones ANMAT N° 3602/2018 y N° 3827/2018.
- Control de calidad microbiana de las materias primas y productos semielaborados, tener en consideración la biocarga de los mismos, previo al método de esterilización final.

### **CAMBIOS POST-REGISTRO**

Cuando existan cambios luego del registro del producto, por ejemplo cambios en la formulación, envase, lugar o proceso de fabricación (incluido equipamiento y cambios de escala), entre otros, considerar aquellas variables que puedan influir en la estabilidad del producto, aspectos farmacotécnicos y farmacológicos, para lo cual el titular del registro deberá presentar, para su aprobación, las modificaciones realizadas a esta Administración Nacional.