

1

2

3 VISTO la Ley N° 6 16.463, sus Decretos Reglamentarios N° 9763/64, 150/92  
4 (texto ordenado 1993), 1490/92, la Disposición ANMAT N° 5755/96, sus  
5 complementarias y modificatorias correspondientes; y

6

7

8 CONSIDERANDO:

9

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

12

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

16

17 Que entre las categorías de productos nanotecnológicos con abordaje  
18 terapéutico se encuentran: los liposomas, nanocristales, polímeros, nanoemulsiones y  
19 nanopartículas entre otros.

20

21 Que, el desarrollo de instrumentos nanotecnológicos aplicados a la terapéutica  
22 son usados para mejorar: la solubilidad del IFA (p. ej.: micelas y nanopartículas), para  
23 guiar el IFA a la localización deseada de acción incrementando su precisión (p. ej.:  
24 liposomas), para controlar la liberación del IFA (p. ej.: nanopartículas y liposomas) y  
25 para incrementar el transporte del IFA a través de las membranas biológicas (p. ej.:  
26 micelas y nanopartículas).

27

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

34

35 Que los nanofarmacéuticos son sistemas específicamente diseñados a escala  
36 nanométrica para liberar una molécula terapéuticamente activa, que incluye sistemas de  
37 liberación de droga basados en nanopartículas (liposomas, micelas, lípidos  
38 nanoparticulados, nanopartículas proteícas, nanopartículas poliméricas), conjugados con  
39 polietilenglicol o nanocristales

40

41 Que, entre las nanomedicinas, los nanofarmacéuticos son predominantes y  
42 representan el 75% de medicamento aprobados con esa tecnología.

43

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

48

49 Que para los químicos y formulaciones convencionales existe un amplio  
50 conocimiento y sólido entendimiento de la interacción de las clases moleculares.

51

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

52

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 y la forma y por consiguiente su eficacia y seguridad

53

Que variaciones en el proceso de manufactura y en la formulación 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 de la droga y perfiles de liberación, agregación y estabilidad.

54

Que las modificaciones 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.

55

Que existen diferencias sustanciales entre el material diseñado a escala nanométrica y aquel diseñado a escala convencional tanto desde su conocimiento como desde el aspecto del análisis y evaluación lo que genera incertidumbre en cuanto a seguridad y eficacia

56

Que, en el proceso de aprobación de los productos medicinales de diseño nanotecnológico como soportes de liberación del IFA, las agencias regulatorias como FDA y EMA han aplicado los marcos regulatorios tradicionales de ensayos pre-clínicos y clínicos usando principios establecidos de análisis riesgo/beneficio, más que sólo sobre aspectos tecnológicos.

57

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

58

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

59

Que los procesos de evaluación para los productos nanosimilares incluyen un ejercicio de comparabilidad gradual de la calidad, seguridad y eficacia entre un producto comparador de referencia y el producto que se pretende registrar.

60

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.

61

Por ello,

101

102       **EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE**  
103        **MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**  
104        **DISPONE:**

105

106

107       Art. 1º: Adóptense las definiciones sobre especialidades medicinales diseñadas con  
108       tecnología nanométrica las que figuran en el Anexo I de la presente disposición y es  
109       parte integrante de la misma.

110

111       Art. 2º: Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades  
112       medicinales diseñadas a escala nanométrica cuya composición cualicuantativa,  
113       plataforma de liberación, indicación terapéutica y vía de administración propuesta  
114       tienen antecedentes en otras especialidades medicinales diseñadas a escala nanométrica  
115       ante esta Administración u otras Agencias Sanitarias Reguladoras perteneciente a  
116       alguno de los países del Anexo I del Decreto 150/92, de las que existe evidencia de  
117       comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo/beneficio.

118

119       Art. 3º: Establécese que a fin de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2º de la  
120       presente, el solicitante deberá presentar toda la documentación requerida en el artículo  
121       3º del Decreto 150/92, con carácter de declaración jurada, conjuntamente con los  
122       resultados de los ensayos que se enumeran en la Anexo III de la presente disposición,  
123       que permitan juzgar comportamientos similares entre el producto a registrar y el  
124       producto tomado como referente en cuanto a su seguridad y eficacia.

125

126       Art. 4º: A los fines de la presente disposición adóptese como definición de producto  
127       comparador de referencia y producto nanosimilar las que figuran en el Anexo II de la  
128       presente disposición y es parte integrante de la misma.

129

130       Art. 5º: El ejercicio de comparabilidad deberá estar diseñado de forma tal que permita  
131       demostrar que el medicamento que se pretende registrar tiene atributos de calidad,  
132       físico-químicos y actividad biológica similar al medicamento comparador de referencia.  
133       Los componentes de la plataforma de liberación, como la vía de administración de la  
134       especialidad medicinal cuya autorización se solicita deben ser las mismas que la del  
135       producto utilizado como referencia. En todos los casos, las comparaciones entre los  
136       productos deberán ser realizadas en igualdad de condiciones, utilizándose siempre el  
137       mismo producto comparador de referencia.

138

139       Art. 6º: La presente norma no aplica a productos cuyos soportes de diseño a escala  
140       nanométrica y/o el IFA asociado difieren respecto del considerado como producto  
141       comparador de referencia.

142

143       Art. 7º: Esta Administración requerirá, si así lo considerase, la ampliación de datos  
144       técnicos (insumos, elaboración, control, datos pre-clínicos y clínicos) que estimase  
145       oportuno y que brinden apoyo a la solicitud de autorización de registro si se observaran  
146       diferencias significativas entre las especialidades medicinales comparadas. En el caso  
147       que luego de ampliado los datos aún persistieran las diferencias podrá denegarse la  
148       autorización de registro del medicamento.

149

150

151

152

153

154

**DEFINICIONES**

155

- 156 • NANOMATERIAL: Refiere a materiales en el rango de escala nanométrica y a  
157 ciertos materiales que exhiben propiedades o fenómenos de dimensiones  
158 dependientes

159

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

163

164 a) materiales o productos terminados diseñados para tener al menos una  
165 dimensión exterior, o una estructura interna o superficie en el rango de  
166 nanoescala (aproximadamente 1 nm a 100 nm);

167

168 b) Materiales o productos terminados diseñados para exhibir propiedades o  
169 fenómenos, incluyendo las propiedades físicas o químicas o efectos biológicos,  
170 que son atribuibles a su(s) dimensión(es) asociados a la aplicación de la  
171 nanotecnología, aunque estas dimensiones estén fuera del rango de escala  
172 nanométrica, hasta un micrómetro (1.000 nm).

173

- 174 • PRODUCTOS NANOTECNOLÓGICOS: Productos que contienen o están  
175 fabricados utilizando nanomateriales

176

- 177 • NANOMEDICINA: Aplicación de la nanotecnología al ámbito medicinal con  
178 finalidad diagnóstica, preventiva o terapéutica, que aprovecha los beneficios  
179 físico-químicos y biológicos de los materiales a escala nanométrica.

180

- 181 • PRODUCTOS NANOMEDICINALES: Productos utilizados en medicina  
182 humana empleados con fines diagnósticos, preventivos y terapéuticos.

183

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

188

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

194

195

196

197

198

199

200

**ANEXO I**

201

202

203

204

205

**206 Producto Comparador de Referencia**

207 El producto de referencia con el que se requiere comparar al producto similar para  
208 registro debe poseer las siguientes características: estar autorizado originalmente en  
209 función de la evaluación de un expediente de registro completo de calidad, no-clínico y  
210 clínico y que tenga un tiempo y volumen adecuado de comercialización y uso.

211

212

**213 Producto Similar (Nanosimilar)**

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

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

219 Podrán diferir en el buffer, conservantes y antioxidantes, siempre que los empleados  
220 cumplan la misma función que los utilizados en el producto de referencia.

221

**222 Plataforma de liberación**

223 Soporte de diseño nanotecnológico de origen sintético o biológico asociado al IFA

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

**ANEXO II**

251

252

253

254

**255 Ensayos de Comparabilidad:**

256

**257 Físico – Químicos:**

258 Determinación de los siguientes ítems:

- 259 • Composición (descripción, origen, manufactura, impurezas, isómeros) y  
260 excipientes (calidad, pureza, estabilidad).
- 261 • Morfología: estado de agregación. Número de capas lipídicas en caso de  
262 corresponder.
- 263 • Impurezas dependientes del material, de los procesos, del producto y su  
264 degradación
- 265 • Relación IFA / moléculas lipídicas
- 266 • Eficiencia de carga de IFA (relación IFA libre / IFA encapsulado)
- 267 • Distribución del tamaño de partícula.
- 268 • De corresponder, distribución y estado físico del IFA dentro del liposoma. De lo  
269 contrario, justificar.
- 270 • Identificación y caracterización de los grupos funcionales involucrados en la  
271 interacción IFA-plataforma.
- 272 • Carga superficial (p. ej.: potencial zeta)
- 273 • pH interno
- 274 • En caso de conjugación con PEG (calidad, pureza, uniones químicas, peso  
275 molecular. estabilidad de PEG similares a aquellos utilizados por el referente).

276

**277 Estabilidad:**

- 278 • Estabilidad de producto terminado según las condiciones de almacenamiento y  
279 de uso descriptas en el prospecto.
- 280 • Estabilidad de producto reconstituido/diluido con cada uno de los solventes  
281 descriptos en el prospecto a fin de asegurar los tiempos y las condiciones de  
282 almacenamiento del producto reconstituido hasta su total administración al  
283 paciente.

284

**285 Estudios farmacéuticos:**

- 286 • Ensayos comparativos con el producto referente para determinar la liberación  
287 del IFA en las diferentes condiciones de pH por la que atraviesa el producto para  
288 llegar a su blanco tisular y determinar su integridad a las diferentes  
289 temperaturas. Ensayos a diferentes pH: 7.3, 6.6 y 5.5 en buffer por 24 horas.  
290 Ensayos a diferentes temperaturas 45°C, 47°C, 52°C y 57°C durante 12 hs en  
291 buffer pH 6.5.

292

**293 Manufactura:**

- 294 • Descripción de la formulación (cuali-cuantitativa), indicando la función de cada  
295 uno de los componentes.
- 296 • Descripción general de cada uno de los pasos individuales del proceso de  
297 manufactura.

**ANEXO III**

- 298     • Descripción de los materiales críticos y parámetros sensibles a las variaciones  
299       que permitan una adecuada caracterización del producto (*incluir detalle de*  
300       *materiales utilizados durante el proceso de manufactura: mangueras, filtros,*  
301       *etc*).

302

303     **Estudios No-Clínicos:**

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

309

310     **Estudios Clínicos:**

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

314

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

318