

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), nanoteranósticos (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 proteicas, 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
52 Que la demostración de equivalencia entre especialidades medicinales de
53 diseño convencional resulta adecuado dado que su estructura molecular, su síntesis
54 química y su procedimiento de fabricación se encuentran bien definidos y
55 caracterizados.

56
57 Que, por el contrario, los sistemas de liberación de IFA de diseño nanométrico
58 requieren de procesos de elaboración finamente ajustados de los cuales dependen sus
59 cualidades distintivas como son el tamaño y la forma y por consiguiente su eficacia y
60 seguridad

61
62 Que variaciones en el proceso de manufactura y en la formulación puede
63 resultar en un producto con diferentes propiedades físico químicas como por ejemplo
64 cambios en el tamaño, distribución del tamaño, propiedades de la superficie, carga de la
65 droga y perfiles de liberación, agregación y estabilidad.

66
67 Que las modificaciones mencionadas pueden traducirse en diferencias en la
68 relación droga libre/droga asociada, efectos farmacológicos, especificidad en la
69 interacción producto/célula, biodistribución, llegada al órgano blanco, inmunogenicidad
70 y toxicidad.

71
72 Que existen diferencias sustanciales entre el material diseñado a escala
73 nanométrica y aquel diseñado a escala convencional tanto desde su conocimiento como
74 desde el aspecto del análisis y evaluación lo que genera incertidumbre en cuanto a
75 seguridad y eficacia

76
77 Que, en el proceso de aprobación de los productos medicinales de diseño
78 nanotecnológico como soportes de liberación del IFA, las agencias regulatorias como
79 FDA y EMA han aplicado los marcos regulatorios tradicionales de ensayos pre-clínicos
80 y clínicos usando principios establecidos de análisis riesgo/beneficio, más que sólo
81 sobre aspectos tecnológicos.

82
83 Que cualquier categoría de los productos medicinales regulados por la
84 ANMAT podrían incorporar nanotecnología en su proceso de manufactura.

85
86 Que la complejidad estructural de estos sistemas de liberación de diseño
87 nanométrico hace la existencia de normativas establecidas para las especialidades
88 medicinales convencionales insuficiente en cuanto a describir sus caracterizaciones
89 moleculares, microscópicas y físico-químicas.

90
91 Que los procesos de evaluación para los productos nanosimilares incluyen un
92 ejercicio de comparabilidad gradual de la calidad, seguridad y eficacia entre un
93 producto comparador de referencia y el producto que se pretende registrar.

94
95 Que se hace necesario especificar los requisitos científicos y técnicos
96 requeridos para demostrar en forma fehaciente la eficacia y seguridad de productos
97 medicinales con plataforma de liberación en escala nanométrica.

98
99

100 Por ello,

101
102 EI ADMINSTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
103 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
104 DISPONE:
105
106

107 Art.1°: 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. 2°: 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. 3°: Establécese que a fin de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2° de la
120 presente, el solicitante deberá presentar toda la documentación requerida en el artículo
121 3° 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. 4°: 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. 5°: 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. 6°: 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. 7°: 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

ANEXO I

DEFINICIONES

- **NANOMATERIAL:** Refiere a materiales en el rango de escala nanométrica y a ciertos materiales que exhiben propiedades o fenómenos de dimensiones dependientes
- **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 100 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).
- **PRODUCTOS NANOTECNOLÓGICOS:** Productos que contienen o están fabricados utilizando nanomateriales
- **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.
- **PRODUCTOS NANOMEDICINALES:** Productos utilizados en medicina humana empleados con fines diagnósticos, preventivos y terapéuticos.
- **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).
- **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.

ANEXO II

201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
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

Producto Comparador de Referencia

El producto de referencia con el que se requiere comparar al producto similar para registro 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.

Producto Similar (Nanosimilar)

El producto similar respecto al producto 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 el buffer, conservantes y antioxidantes, siempre que los empleados cumplan la misma función que los utilizados en el producto de referencia.

Plataforma de liberación

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

ANEXO III

251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297

Ensayos de Comparabilidad:**Físico – Químicos:**

Determinación de los siguientes ítems:

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

Estabilidad:

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

Estudios farmacéuticos:

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

Manufactura:

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

- 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