

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 microbiológico 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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO III -Nanotecnología.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.