

ANEXO I

GUÍA DE EVALUACIÓN DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NANOSIMILAR

Sin detrimento de la información requerida por el Decreto 150/92, deberá presentar adicionalmente la documentación que se detalla a continuación.

1- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PRODUCTO:

- 1.1 Descripción de la composición general** (Sustancia activa, fracción lipídica y componentes no lipídicos): incluir concentración de la droga activa en mg/ml ó mg/vial
- 1.2 Descripción de la estructura del liposoma:** Incluir toda característica morfológica de relevancia.
- 1.3 Componentes que integran el liposoma:** indicar cada uno de los componentes que forman parte estructural del liposoma: lípidos, fosfolípidos, solución acuosa, entre otros. Incluir concentración, proporción y función de cada uno.
- 1.4 Origen de los lípidos que integran el liposoma:** deberá indicar si son de origen sintético, semisintético o natural e indicar el proveedor. Cualquier modificación deberá incluir una evaluación que determine el grado de influencia de dicho cambio en la seguridad, calidad y eficacia del producto. Se deberá notificar a la autoridad regulatoria la intención de realizar dicha modificación con el correspondiente análisis de riesgo para su evaluación y emisión de dictamen. No podrán realizarse modificaciones sin previa autorización por parte de la autoridad sanitaria.

2- CONTROL DE CALIDAD DE MATERIALES DE PARTIDA

2.1 MATERIAS PRIMAS

- 2.1.1 Doxorubicina Clorhidrato:** de acuerdo a las monografías codificadas en farmacopeas vigentes.
- 2.1.2 Componentes estructurales del liposoma:** los excipientes empleados en la estructura del liposoma deben tener una calidad acorde al fin destinado. Se deberán incluir ensayos de identificación, valoración, evaluación de impurezas y posibles productos de degradación, isómeros, características de estabilidad, ensayos microbiológicos, entre otros. Aportar certificado de origen que indique ensayos realizados con sus especificaciones.
- 2.1.3 Otros excipientes y solventes empleados en la elaboración:** deberá incluir metodología de control de calidad, de acuerdo a lo codificado en farmacopeas vigentes. En aquellos casos que no se cuente con una monografía codificada, deberá realizar el control de calidad de acuerdo a lo indicado por el proveedor y aportar certificado de origen que indique ensayos realizados con sus especificaciones.

2.2 CONTROL DE CALIDAD DE LIPOSOMAS VACÍOS

- 2.2.1 Identificación de cada uno de los componentes del liposoma**
- 2.2.2 Determinación de las cargas superficiales-Potencial Z**
- 2.2.3 Determinación del pH de la dispersión liposomal.**
- 2.2.4 Tamaño y distribución del tamaño de los liposomas (D10, D50 y D90).**
- 2.2.5 Ensayos de estabilidad del liposoma vacío:** determinar el tiempo límite y las condiciones de almacenamiento en la que pueden permanecer previo a la carga del principio activo sin modificar sus características. Los ensayos mínimos requeridos son:

- A. Determinación de parámetros críticos que hacen a la estabilidad del liposoma frente a cambios deliberados en los parámetros a considerar (pH, osmolaridad, temperatura, entre otros)
- B. Determinación de la estabilidad del liposoma en el tiempo transcurrido entre la elaboración y la carga: aspecto, pH, potencial z, tamaño de partícula y distribución de tamaño, capacidad de carga.

2.2.6 Ensayos microbiológicos: determinar la carga biológica y de endotoxinas bacterianas de los liposomas vacíos utilizando metodologías analíticas aptas. Establecer límites de aceptación, en base a la estabilidad desde el punto de vista microbiológico. En cuanto a la determinación de endotoxinas, ver lo indicado para producto terminado (punto 3.18)

En el caso que se adquieran los liposomas preformulados como material de partida deberá indicar proveedor y aportar certificado de análisis de origen con sus correspondientes especificaciones.

Para cualquier modificación propuesta por el laboratorio deberá iniciar un expediente ante esta Administración, a fin de evaluar el cambio solicitado. No podrán realizarse modificaciones sin previa autorización por parte de la autoridad sanitaria.

3- CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Todos los ensayos deben realizarse sobre el producto en su envase primario.

3.1 Aspecto;

3.2 Caracterización morfológica del liposoma: sobre el producto terminado deberá realizar ensayos que permitan corroborar la estructura del nanoobjeto, estado cristalino y disposición del principio activo en el liposoma, espesor de la bicapa lipídica y lamellaridad obtenidos con el proceso de fabricación empleado en la elaboración de los liposomas.

Se solicitará la realización de microscopía electrónica de transmisión (TEM), o cryo-TEM.

Se aceptarán como ensayos complementarios las siguientes técnicas:

- **Espectroscopia de resonancia electroparamagnética**
- **Resonancia magnética nuclear**
- **Técnicas de fluorescencia**
- **Microscopía de fuerza atómica**
- **Otras técnicas espectroscópicas que aportan información relevante adicional, como IR, Rayos x, Dispersión láser, entre otras.**

El conjunto de ensayos realizados deberá permitir la caracterización morfológica completa, de acuerdo a los parámetros citados con anterioridad;

3.3 Propiedades termodinámicas del liposoma: determinación de la Temperatura de Transición de fase (TTF) del liposoma;

3.4 Identificación: deberá realizarse la identificación del principio activo y de cada uno de los componentes estructurales del liposoma;

3.5 pH de la dispersión liposomal: entre 5,0 y 7,0;

3.6 Ensayos farmacotécnicos para inyectables: volumen extraíble, partículas subvisibles, osmolaridad, opalescencia y límite de color;

3.7 Tamaño medio y distribución de partículas: deberá informarse el tamaño medio y la distribución indicando D10, D50 y D90;

3.8 Determinación de las cargas superficiales-Potencial Z;

3.9 Cuantificación de los componentes estructurales del liposoma;

3.10 Cuantificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) : la cantidad de IFA total (libre + encapsulado) deberá estar comprendida en el rango de 95-105% del valor declarado;

- 3.11 Cuantificación del IFA encapsulado:** deberá ser mayor al 90%;
- 3.12 Eficiencia de carga de IFA:** relación IFA libre / IFA encapsulado;
- 3.13 Capacidad de carga:** Relación IFA/moléculas lipídicas;
- 3.14 Impurezas orgánicas provenientes del IFA:** impurezas individuales menor o igual a 1% e impurezas totales menor o igual a 2%;
- 3.15 Uniformidad de unidades de dosificación:** de acuerdo a la Disposición ANMAT N° 9943/2019 el ensayo debe realizarse por Uniformidad de Contenido;
- 3.16 Ensayo de liberación in vitro:** deberá realizar dos tipos de ensayos, el primero (A) tendrá como finalidad la evaluación de la *performance* farmacotécnica y consistencia lote a lote; mientras que el segundo ensayo (B) será utilizado para evaluar la integridad del nanovehículo en circulación sanguínea:
- A. Ensayo de liberación del principio activo a diferentes pH y temperaturas: deberá diseñarse un ensayo que permita la evaluación de la liberación in vitro del principio activo, bajo múltiples condiciones de pH y temperaturas, representativas de las condiciones ambientales del tejido sano y tejido diana.
 - B. Ensayo de Integridad del liposoma en circulación: deberá diseñarse un ensayo que permita la evaluación de la integridad del liposoma en el plasma. Para dicho ensayo se podrá emplear como medio suero bovino, el cual deberá estabilizarse a 37 °C; el uso de membranas de diálisis de tamaño de poro adecuado resulta aceptable para este tipo de ensayo.
- 3.17 Ensayo de esterilidad:** se deberá aportar la metodología de control microbiológico específica y detallada del producto objeto de los actuados y su correspondiente ensayo de aptitud, según los lineamientos del capítulo 370 de la Farmacopea Argentina, o su equivalente de Farmacopeas internacionalmente reconocidas;
- 3.18 Endotoxinas bacterianas:** se deberá presentar el cálculo para el establecimiento del límite de endotoxinas (LE) en función de la dosis y la vía de administración del medicamento. Aportar la técnica específica y detallada del ensayo con su correspondiente ensayo de validez (incluyendo resultados), según los lineamientos del capítulo 330 de la Farmacopea Argentina o las Farmacopeas internacionalmente reconocidas. Deberá demostrar que la técnica empleada es adecuada para la formulación y que la estructura del liposoma no interfiere en la determinación de endotoxinas. Se solicita presentar resultados comparativos de este ensayo con y sin tratamiento de ruptura de los liposomas (como, por ejemplo, con tratamiento térmico), debiéndose evaluar si existen diferencias significativas entre ambas determinaciones; asimismo debe evaluarse en ambos casos el cumplimiento de las especificaciones;
- 3.19 Solventes residuales:** según lo indicado en el capítulo 715 de la Farmacopea Argentina séptima edición primer suplemento;
- 3.20 Caracterización de la capa de polietilenglicol (PEG) para liposomas PEGylados:** se deberá realizar un ensayo que permita estimar el espesor y disposición de la capa PEG en la superficie y la estabilidad de la conjugación.
- 3.21 Envase primario:** se deberá aportar metodología del control de calidad del envase primario que incluya todos los ensayos listados para envases de vidrio en el capítulo 430 de la Farmacopea Argentina y los ensayos químicos, físicos y de reactividad biológica realizados a los tapones elastoméricos según farmacopeas internacionalmente reconocidas;

4- VALIDACIONES

- 4.1 Validación de las Metodologías Analíticas:** deberá aportar la validación/verificación (según corresponda) de cada una de las metodologías empleadas en el control de calidad del producto;

4.2 Validación del proceso de esterilización: deberá aportar validación del proceso de esterilización y en base a esta, definir puntos críticos a control durante en el proceso con sus correspondientes especificaciones.

5- ESTABILIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Deberá realizarse de acuerdo a lo establecido en el capítulo 1040 de la Farmacopea Argentina y según los ensayos descriptos con anterioridad para el producto terminado.

6- ENSAYOS DE COMPARABILIDAD

Deberá presentar datos de similitud frente al producto comparador en cuanto a las características fisicoquímicas y estudios preclínicos detallados a continuación. Estos ensayos deberán ser realizados sobre tres lotes distintos del producto similar (al menos uno de ellos a escala industrial) y del producto comparador de referencia.

6.1. ENSAYOS FISICOQUÍMICOS

Deberá presentar datos comparativos frente a producto comparador (indicar número de lote y vencimiento) de los ensayos de caracterización morfológica, distribución de tamaño de partículas, potencial zeta, temperaturas de transición de fase, caracterización de la capa de PEG y liberación in-vitro en las condiciones seleccionadas según estudio punto “3.16”.

6.2. ESTUDIOS NO CLÍNICOS

El producto nanosimilar a utilizarse en los ensayos preclínicos deberá elaborarse utilizando el proceso de fabricación final (fórmula final). Deben realizarse ensayos comparativos de farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad, frente al producto comparador, en especies relevantes respecto a la farmacología y seguridad del producto.

6.2.1. Farmacocinéticos: realizar estudios cinéticos y toxicocinéticos a dosis simple y repetidas en distintos niveles de dosis (elegidas en base a niveles en sangre a dosis terapéuticas en humanos), en animales de experimentación, determinando en sangre, plasma o suero el IFA libre y el IFA asociado/encapsulado. Se debe demostrar la similitud del producto en estudio y el comparador, en cuanto a la absorción, distribución (con énfasis en áreas de acumulación y órganos de retención), metabolismo, eliminación, y su impacto potencial en la seguridad. Justificar la elección de la especie.

6.2.2. Farmacodinamia: Determinación de eficacia en modelos in vitro e in vivo. Demostrar la similitud del producto similar y el comparador, en la respuesta farmacodinámica, utilizando modelos in vivo apropiados, a varios niveles de dosis y régimen de dosificación justificados, según la aplicación clínica propuesta, seleccionados teniendo en cuenta la sensibilidad del modelo. Caracterizar la interacción entre el producto y las células blanco u otras células con relevancia toxicológica, en ensayos in vitro e in vivo.

6.2.3. Toxicología y Seguridad: realizar estudios toxicológicos y de seguridad farmacológica a dosis única y repetidas, comparativos entre ambos productos, en especies relevantes. El diseño de los ensayos de toxicidad debe incluir la evaluación de los tejidos donde podrían acumularse el nanoprodueto y la evaluación específica de órganos blanco de toxicidad conocidos.

Además, se debe incluir la evaluación comparativa de reactividad in vitro e in vivo y pruebas de pseudoalergia relacionadas con la activación del complemento (CARPA) en modelos animales sensibles.

8- MANUFACTURA

Según Disposición ANMAT N° 3602/18, t.o Disposición ANMAT N° 3827/18, y Anexo III de la Disposición ANMAT N°9943/19.

En función de la evaluación de la documentación presentada, esta Administración se reserva la facultad de solicitar ensayos adicionales a los descriptos en este anexo, de considerarlo necesario.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Anexo I

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.