

## Unidad #1 "Fundamentos de bioequivalencia en Chile"

### Introducción a la bioequivalencia

#### Equivalentes terapéuticos o Bioequivalentes

Dos productos farmacéuticos son Equivalentes Terapéuticos (Bioequivalentes) si son Equivalentes Farmacéuticos y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, determinados por estudios apropiados (clínicos, farmacodinámicos, de bioequivalencia, o "in vitro"). Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura.

- La bioequivalencia garantiza calidad, seguridad y eficacia.

#### Equivalentes farmacéuticos

Son productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos, o sus mismas sales o ésteres, en idéntica forma farmacéutica y vía de administración, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes, y que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad.

#### Equivalente Terapéutico sí es Equivalente Farmacéutico.

Para ello, el E.F debe cumplir:

- Idénticas cantidades de los principios activos, o mismas sales o ésteres.
- Misma forma farmacéutica
- Misma vía de administración
- Pero no necesariamente los mismos excipientes

#### ¿Los Bioequivalentes tienen exactamente la misma sustancia activa que los de referencia?

El P.A en la f.f suele ir a la forma de sal. La sal va hidratada y la cantidad de agua puede variar de un representante a otro.

Por ejemplo: XX clorhidrato y XX diclorhidrato.

La cantidad de P.A debe ajustarse según la cantidad de agua, para que en ambos representantes quede la misma concentración.

#### Definiciones

**Producto farmacéutico en estudio o test:** Producto que es sometido a una investigación sistemática para determinar su equivalencia terapéutica con respecto al producto de referencia.

**Productos Farmacéuticos de múltiples fuentes:** Medicamentos que son equivalentes farmacéuticos (cualquier similar), que pueden ser o no equivalentes terapéuticos. Si se desea que sean intercambiables deben demostrar bioequivalencia y cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia.

**Medicamento Innovador:** corresponde al primero que sale al mercado.

- Resultado de labores I+D, sale al mercado con una denominación distintiva (nombre comercial).
- Protegido con una patente, no puede ser copiado y comercializado por otro fabricante durante el tiempo que dura la patente (10 años).
- Luego de liberada la patente, pueden hacerse copias (similares).

**Medicamento de Referencia:** definido por la autoridad sanitaria (ISP) como aquel con el cual se debe comparar otro (similar) que requiere evaluación de bioequivalencia.

- Puede corresponder al medicamento innovador, pero no siempre. Hay casos en los cuales el innovador ya no se encuentra en el mercado y se toma como de referencia al segundo registrado.

**Medicamento Similar con marca:** medicamento copia del de referencia o innovador, que cumple con las características de equivalente farmacéutico, pero que no ha demostrado bioequivalencia.

- Se comercializa por un nombre comercial.

**Medicamento Similar Genérico:** medicamento copia del de referencia o innovador, que cumple con las características de equivalente farmacéutico, pero que no ha demostrado bioequivalencia.

- Se comercializa sin nombre comercial, bajo la denominación común internacional DCI.

**Medicamento Registrado:** Todo producto farmacéutico importado o fabricado en el país, para ser distribuido o utilizado a cualquier título en el territorio nacional deberá contar previamente con registro sanitario (Artículo 20° del D.S. 3/10).

El registro sanitario es un proceso de evaluación y estudio sistemático de las propiedades farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas, destinado a verificar su calidad, seguridad y eficacia.



**¿Por qué un producto similar podría no tener el mismo efecto que el producto innovador?**

- Diferente forma y tamaño de partícula: no se comportan farmacocinéticamente igual.
- El proceso de producción y los excipientes utilizados no necesariamente son iguales.

Si no está comprobada la bioequivalencia entre 2 medicamentos no se puede asegurar calidad, eficacia y seguridad.

**Validación del proceso de manufactura:** asegura que todos los lotes sean iguales (reproducibilidad). El proceso de fabricación está definido y se lleva a cabo de igual forma.

- Aprueba Norma Técnica n° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), relacionada con el decreto n°3, de 2010, mediante el cual se aprobó el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos de uso humano.
- La validación del proceso debe ser hasta el acondicionamiento primario, ya que es a este nivel donde se realizan las pruebas de estabilidad.

### Estudio para establecer equivalencia terapéutica

Estudio comparativo - “in vivo” (clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad) o “in vitro” - entre un producto farmacéutico de referencia y otro en estudio.

**Tipos de estudios:** in vivo – in vitro

- In vivo: en humanos. Farmacocinéticos/de Biodisponibilidad, Farmacodinámicos y Clínicos.
- In vitro: en laboratorio.

**¿Dónde se realizan?**

- In vivo: Universidades, Centros privados.
- In vitro: Universidades, Laboratorio farmacéutico, Centros privados.

Soledad Jara J.  
Química y Farmacia.

## Bioequivalencia In Vivo

### Estudios farmacocinéticos

Ensayos "in vivo" que, mediante diseños experimentales preestablecidos, permiten establecer la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los principios activos y metabolitos de un producto farmacéutico.

- **Biodisponibilidad:** Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre.
- **Absorción:** Paso del fármaco desde el sitio de absorción a la circulación general.
- **Estudios de biodisponibilidad:** Estudios farmacocinéticos (in vivo) que a través de un diseño experimental preestablecido permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.

## Bioequivalencia In Vitro o Bioexención



**Bioexención:** Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios in vivo para el establecimiento de la equivalencia terapéutica, la cual puede demostrarse mediante estudios in vitro.

### Estudios cinéticos de disolución

Pruebas "in vitro" que, mediante condiciones experimentales científicamente definidas, permiten establecer el perfil cinético de disolución de un principio activo desde una forma farmacéutica sólida.

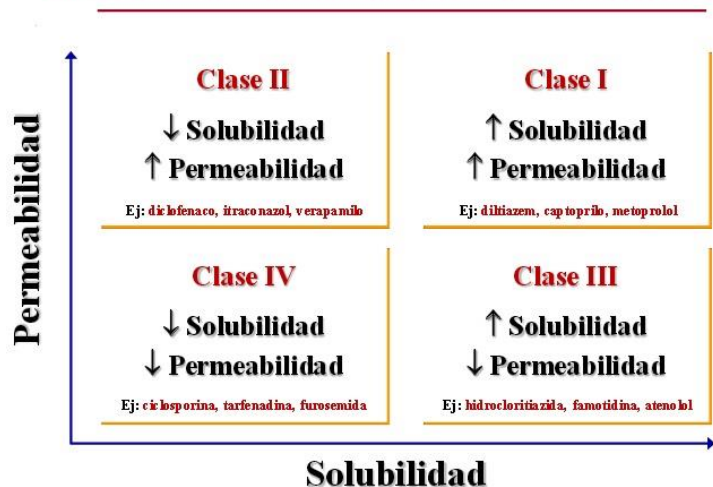
## Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

Es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal.

Cuando se toma en cuenta el perfil cinético de disolución del fármaco, el SCB toma en consideración tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción del principio activo desde formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata o convencional, que son:

- **Disolución:** prueba fisicoquímica para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos.
- **Solubilidad acuosa:** capacidad de un soluto de disolverse o solubilizarse en un solvente (250ml de agua).
- **Permeabilidad intestinal:** paso de sustancias a través de una membrana. El transporte activo es el más utilizado por los fármacos.

## Sistema de clasificación biofarmacéutica



## Principios de Buenas Prácticas Clínicas

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son normas internacionales de calidad científica y ética, para el diseño, conducción, registro y redacción de informes de estudios que involucren la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de estas normas asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un estudio, de acuerdo con los principios originados en la Declaración de Helsinki. También asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un estudio clínico.

## Marco regulatorio

**Norma técnica N°131:** Norma de equivalencia terapéutica

**Res Ex 4886/08:** Guías técnicas para estudios de bioequivalencia in vitro e in vivo (BIOF01 y BIOF02)

**Res Ex 2803/09:** Programa de precalificación de medicamentos de la OMS (clasificación de Pas)

**Norma técnica N°136:** Listado de principios activos contenidos en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata y modificada, que deben ser sometidos a bioequivalencia. La lista es modificada cada cierto tiempo (incorpora nuevos PA).

**Norma técnica N°448:** Especificaciones técnicas respecto al rotulado de productos equivalentes terapéuticos (Ej. Isologo, ubicación inferior en las 4 caras del estuche).

## Notas técnicas

**Nota técnica N°1:** Proporcionalidad de dosis.

Aclara y actualiza los requisitos y condiciones para el establecimiento de la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos, mediante estudios de bioexención.

Los medicamentos bioequivalentes deben tener proporcionalidad en la dosis, tanto de PA como excipientes. El medicamento de mayor dosis es el que debe demostrar bioequivalencia.

Ej: Ibuprofeno 300 mg es proporcional a Ibuprofeno 600 mg.

**Nota técnica N°4:** Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos.

Una parte fundamental en la validación de los procesos lo constituye el análisis estadístico de los datos obtenidos en las mediciones realizadas para evaluar la calidad del proceso.

**Nota técnica N°5:** Criterios para la evaluación de estudios de bioequivalencia de productos que contienen fármacos de alta variabilidad o fármacos de estrecho margen terapéutico.

**Nota técnica N°6:** Aclaración relativa a la posibilidad de realizar estudios de bioexención de acuerdo con el listado establecido en el decreto exento N°633/13.

**Nota técnica N°7:** Aclara y establece directrices para la aceptación de corridas bioanalíticas en estudios farmacocinéticos (análisis de muestras biológicas).

**Nota técnica N°8:** Directrices para la presentación y evaluación de Especificaciones de Producto Terminado (EPT).

Las EPT establecen las pruebas de calidad que un producto debe cumplir durante su vida útil o periodo de eficacia y determinan también aquellas pruebas que pueden omitirse en ciertos productos, por ejemplo, dureza en comprimidos recubiertos sin funcionalidad (no biológicos).

**Nota técnica N°9:** Directrices para la categorización de los productos en solución acuosa que se encuentran en el alcance de la NT131 (productos en solución acuosa que pueden optar a BEQ).



## Entes regulatorios

Para fines de exportación, el ente regulatorio del país de destino es quien fiscaliza y por ende, son sus especificaciones las que deben cumplirse para permitir el paso del producto al país.

Instituto de Salud Pública (ISP): Chile.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA): Colombia.

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): Argentina.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): México.

## Food and Drug Administration (FDA)

Consideraciones respecto a bioequivalencia

- No es un ente regulador.
- No certifican centros, auditan estudios.
- No permite el registro de productos farmacéuticos sin demostración de equivalencia terapéutica.
- No conviven productos farmacéuticos con y sin equivalencia terapéutica.
- Autorizan protocolos de estudios EUDRA-GT.



## Validación y control estadístico de procesos

**Biolote:** Lote del producto, formulado con el propósito de realizar evaluación de bioequivalencia.

¿Cómo se elige? Se hacen 3 lotes iguales, se comparan estadísticamente y se elige aquel con menor variabilidad (más uniforme, el mejor de la validación).

A través de la validación de un proceso productivo se puede verificar empíricamente que todos los futuros lotes de ese producto serán también bioequivalentes.

Para alcanzar una validación adecuada, se debe conocer profundamente el proceso farmacéutico y los equipos usados. El resultado final incluye la evaluación de variables como esterilidad, valoración, uniformidad, disolución, entre otras, por lo que el enfoque estadístico en la evaluación de resultados es esencial para el proceso de validación.

**Calificación:** Demostrar que una máquina, equipo y/o aparato, está bien instalado, que opera de forma adecuada y funciona bien.

**Validación:** Acción documentada de todas las etapas de un proceso, sistema y/o método.

### Validación de procesos FDA

Evidencia documentada que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso elaborará en forma permanente un producto con especificaciones de calidad predeterminadas.

Recopilación y evaluación de datos desde el diseño del proceso y a través de la producción comercial, la cual establece evidencia científica de que un proceso es capaz de producir consistentemente un producto de calidad. La validación de procesos involucra una serie de actividades que tienen lugar durante el ciclo de vida del producto y del proceso.

### Validación de procesos OMS

Acto documentado de probar que cualquier procedimiento, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados esperados.

Acción de probar y documentar que cualquier proceso, procedimiento, o método real y consistentemente permitirá lograr los resultados esperados. Es por el diseño y la validación que un fabricante puede establecer confianza de que los productos manufacturados cumplirán consistentemente sus especificaciones.

## Validación de procesos en Chile

**Resolución 2088:** Aprueba prácticas de buena manufactura recomendadas por la OMS.

Todo proceso debe estar 100% validado (todo es imprescindible).

### Calificación de procesos

- **Imprescindible:** cuyo no cumplimiento afecta en grado crítico la calidad del producto o la salud del personal. Lleva a inhabilitación total o parcial de la planta.
- **Necesario:** cuyo no cumplimiento puede afectar en grado semi-crítico la calidad del producto y/o seguridad de los trabajadores. Lleva a inhabilitación total o parcial de la planta.
- **Recomendable:** su no cumplimiento puede afectar en grado no crítico la calidad del producto y la seguridad de los trabajadores. Se establece plazo de cumplimiento.
- **Informativo:** aquellos que brindan información descriptiva y ampliatoria. No afecta la calidad del producto y la seguridad de los trabajadores, debe ser aportada por el laboratorio durante la visita o en un plazo establecido.

## Orden lógico de una validación

### Plan maestro de validaciones

Documento de alto nivel que sirve de guía a la empresa para llevar a cabo las validaciones. En él se describen las directrices para la implementación y ejecución del programa de validación, así como el cronograma de trabajo y las responsabilidades.

### Validación del sistema HVAC

Calefacción, ventilación y aire acondicionado

Objetivos:

- Proteger el producto de la contaminación cruzada
- Proteger al personal del contacto con polvo
- Proteger el ambiente: evitar eliminación de polvo

¿Por qué el sistema HVAC debe estar calificado?

- En la planta se fabrican productos para humanos en condiciones de salud no óptimas.
- Se manejan sustancias activas farmacéuticas con un grado de toxicidad dependiente de la dosis.
- Se fabrican simultáneamente diferentes productos, aumenta el riesgo de contaminación cruzada.
- Se mueven dentro de la planta materias primas activas, excipientes, materiales de envase, productos de limpieza, graneles y producto terminado, con lo cual aumenta el riesgo de confusión.
- La planta está inserta en un ambiente y no debe contaminarlo.

### Validación de sistemas de agua de uso farmacéutico

El agua puede usarse como:

- Solvente en alguna etapa del proceso
- Materia prima o ingrediente de una formulación.
- Procesos de granulación, amasado, recubrimiento, preparación (jarabes, soluciones estériles)
- En la limpieza de salas y equipos.
- Usado en la esterilización terminal.

- Calificación Sistemas Críticos de apoyo
  - Sistema HVAC
  - Sistema de generación agua purificada
  - Sistema de generación de agua estéril
  - Sistema de generación de vapor
  - Sistema de aire comprimido
  - Sistema de generación de gases (N<sub>2</sub>)
- Calificación de equipos críticos de producción y control
- Validación metodología analítica
- Validación de limpieza
- Protocolo de validación
- Informe de validación

**Robert Nash (1979)**, autor de numerosos libros acerca de validación. Planteaba como parámetros básicos que debían asegurarse: la calibración de equipos, control del proceso, calificación de equipos y especial atención a los cambios.

Soledad Jara J.  
Química y Farmacia.

## Tipos y enfoques

### Enfoque basado en la evidencia obtenida a través de diversas pruebas

- **Validación prospectiva:** se realiza durante el desarrollo de un nuevo producto aprovechando el conocimiento generado en esta etapa a partir de los estudios de preformulaciones, interacciones API-excipientes o excipiente-excipientes, estudios de estabilidad, etc. Se diseña el proceso productivo, el cual es desglosado en etapas individuales y a través de un análisis de riesgo se determinan las etapas críticas. Se valida prospectivamente la fabricación de 3 lotes pilotos y se realiza un escalamiento controlado.
- **Validación concurrente:** Se lleva a cabo durante la manufactura rutinaria de un producto que se comercializa recurrentemente.

### Enfoque basado en data histórica

- **Validación retrospectiva:** Involucra la revisión de documentos históricos con el fin de evaluar la experiencia pasada con el producto y el proceso, siempre y cuando la composición del producto, el proceso, los equipos y sitio de fabricación se hayan mantenido sin cambios. Se debe evaluar al menos 10 lotes fabricados con una antigüedad no superior a 3 años. Este tipo de validación va en retirada por la complejidad de evaluar adecuadamente datos históricos.

### Validación concurrente y prospectiva

1. **Plan Maestro de Validación:** “documento rector”, se consolidan las directrices y enfoques de la empresa para las validaciones, así como el cronograma de trabajo, responsables, etc.
2. **Análisis de riesgo:** para determinar las etapas críticas (ejemplo: mezclado), los parámetros críticos de esa etapa (ejemplo: tiempo de mezclado), atributos críticos de calidad (ejemplo: uniformidad de mezclado), criterios de aceptación (90% -110%; RSD < 5%).
3. **Diseño del protocolo de validación:** para evaluar el proceso a través del control de los parámetros críticos.
4. Ejecuta el proceso realizando un extensivo muestreo (de acuerdo a lo planificado en protocolo) durante las etapas críticas de fabricación del producto con el fin de evaluar su desempeño.
5. **Pruebas de desafío o de peor caso** para comprobar la robustez del proceso.
6. **Control de los parámetros críticos**, los que son monitoreados durante la fabricación normal para obtener información sobre el desempeño.
7. **Se tabulan los datos**, se analizan y se realiza el análisis de capacidad, gráficas de control, y análisis estadístico inter-lote

## Revalidación

Validación repetida de un proceso previamente aprobado (o parte de él) para asegurar que sigue cumpliendo con los requerimientos establecidos. Los criterios de revalidación son definidos para cada producto en particular en el protocolo de validación del proceso/producto.

### ¿Cuándo revalidar?

- Nuevas instalaciones, equipos, sistemas y procesos
- Intervalos periódicos de tiempo
- Cambios mayores en proceso, equipos o instalaciones

## Unidad #2 "Diseño de estudios de equivalencia terapéutica in vitro y estudios de Bioexención"

### Bioexención

Hace referencia a la exención de estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica, la cual se demuestra mediante un estudio comparativo de perfiles de disolución in vitro.

### Tipos de estudios de Bioexención

- Bioexención por SCB
- Proporcionalidad de la potencia
- Bracketing
- Correlaciones in vivo – in vitro

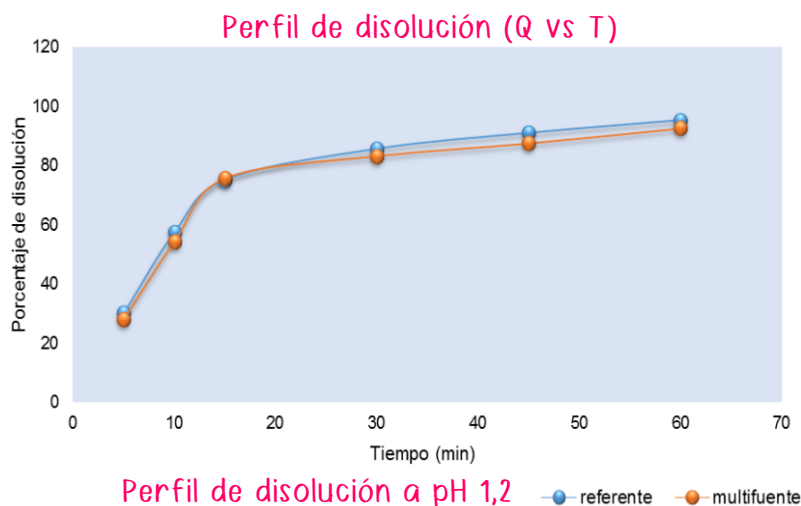
### Perfil cinético de disolución

Estudio cinético de disolución comparativo:

Prueba in vitro que, mediante condiciones experimentales definidas (USP), permite comparar el perfil cinético de disolución de un producto test con un referente.

Condiciones:

- Aparato: I (canastillo) o II (paleta)
- Velocidad: 50 rpm (II) o 100 rpm (I)
- Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Volumen: 900 o 500 mL de medio
  - pH 1,2 HCl 0,1 N (fluido gástrico)
  - pH 4,5 buffer acetato
  - pH 6,8 buffer fosfato (fluido intestinal)



### Comparación de perfiles de disolución

#### Consideraciones

- Mínimo 12 unidades del producto test y de referencia x medio (12 vasos para cada producto).
- Las muestras deben ser en un número suficiente de tiempos para caracterizar el perfil.

Tiempos de muestreo recomendados: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos (mínimo 6)

- Los perfiles deben hacerse en los 3 medios (pH 1,2-4,5-6,8)

### Factor de similitud (f2)

Cuando se comparen los productos en estudio (E) y de referencia (R), se deberá confrontar los perfiles usando el factor de similitud (f2).

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$f2 > 50$ : los perfiles se consideran similares

Consideraciones:

- Cuando producto test y de referencia son de muy rápida cinética de liberación-disolución, no es necesario calcular f2 y se consideran de por sí similares (equivalentes terapéuticos).
- Se recomienda considerar el tiempo de muestreo 15 minutos como una toma de muestra fija.
- El cálculo requiere mínimo de tres puntos (excluyendo el cero) y debe considerar tiempos hasta cuando ambos productos se disuelvan un 85%. (No se deben considerar tiempos posteriores).

**Para permitir el uso de f2:** si no se puede calcular f2, los productos no son bioequivalentes.

- CV (Q) no debe ser  $> 20\%$  en los primeros puntos temporales (hasta 10 minutos)
- CV (Q) no debe ser  $> 10\%$  en los demás tiempos de muestreo (luego de 10 minutos)

Si la variabilidad es alta, el proceso no está siendo controlado y el lote no puede ser reproducible

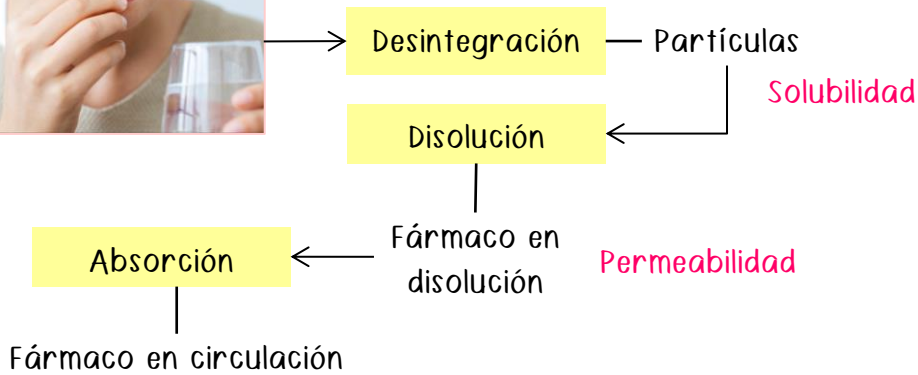


## Bioexención por SCB

### Sistema de Clasificación Biofarmacéutico SCB

- Marco científico y técnico, aplicable para FFSO-LI (comprimidos, capsulas, grajeas).
- Clasifica APIs según solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal.

Cuando se combina con la cinética de disolución y la evaluación de los excipientes, toma en cuenta 3 principales factores que gobiernan la BD: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.



- **Desintegración**: En la boca. No implica disolución completa, quedan partículas en disolución.
- **Disolución**: En estómago (ácido) o intestino (básico). Implica la disolución completa.
- **Absorción**: Cantidad de API que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre.

### Criterios de clasificación de APIs

- **Solubilidad en agua**: qué tan soluble es el API.
- **Permeabilidad intestinal**: qué tan capaz de atravesar membranas es el API.

#### Criterios a evaluar:

- Alta solubilidad
- Alta permeabilidad
- Cinética de liberación-disolución

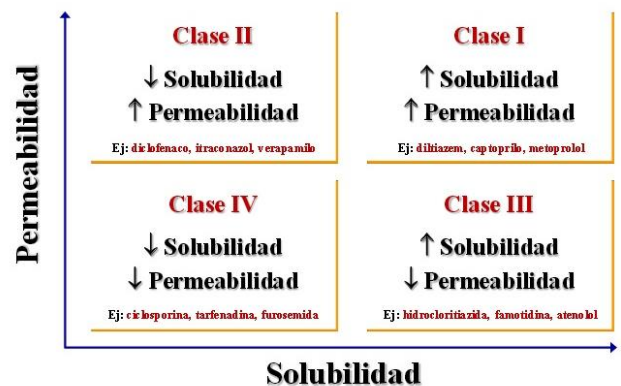
#### 1. Alta permeabilidad

El API contenido en la mayor potencia se absorbe un 85% o más (Fracción absorbida  $F_a > 85\%$ ) basado en:

- Determinación de balance de masa
- Comparación con dosis intravenosa

#### Otros métodos para determinar alta permeabilidad:

- Perfusión intestinal en humanos
- Perfusión intestinal en animales in situ o in vivo
- Permeabilidad a través del cultivo de monocapas de células epiteliales
- Datos bibliográficos que se enmarquen en lo descrito anteriormente y que la publicación se adjunte a la solicitud.



#### 2. Alta solubilidad

El API contenido en la mayor potencia se disuelve en 250 mL o menos de medio acuoso en todo el rango de pH 1,2 - 6,8 a  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

#### 3. Cinética de liberación-disolución

**Rápida disolución**: el 85% se disuelve en 30 minutos o menos ( $Q > 85\%$  en 30 min).

**Muy rápida disolución**: el 85% se disuelva en 15 minutos o menos ( $Q > 85\%$  en 15 min).

#### Condiciones:

- Aparato: I (canastillo) o II (paleta)
- Velocidad: 50 rpm (II) o 100 rpm (I)
- Temperatura:  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Volumen: 900 o 500 mL de medio (pH 1,2-6,8)

## Requisitos para optar a bioexención por SCB

### Clase I

- Producto test y referencia de rápida o muy rápida disolución (en los tres medios).
- Las cantidades de excipientes que pueden afectar la BD deben ser cualitativa y cuantitativamente similares.

### Situaciones donde la bioexención por SCB no es aplicable:

- Productos de margen terapéutico estrecho.
- Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral (Ej. comprimidos sublinguales).
- Productos farmacéuticos que contengan principios activos clase II y IV.

## Metodologías para clasificar solubilidad

### Agitación por matraz

Para poder cuantificar la solubilidad, la fase sólida debe alcanzar un estado de equilibrio con la fase líquida. Para lograr esto, se debe añadir un exceso de muestra sólida con el objetivo de asegurar que coexista el soluto y el solvente en forma simultánea (saturación).

#### Etapas

1. Saturar una solución con la muestra
2. agitar la solución a 37°C.
3. En el equilibrio: filtrar, diluir y cuantificar.

### Numero de Dosis ( $D_0$ ) $D_0 = ((D/V_{agua})/C_s)$

**D:** Dosis unitaria más alta disponible.

**V:** Volumen tomado con la dosis (250 mL)

**C<sub>s</sub>:** Solubilidad (Rango pH 1,2- 6,8)

- Si  $D_0 > 1$ : Baja Solubilidad (Clase II o IV)
- Si  $D_0 < 1$ : Alta Solubilidad (Clase I o III)
- A mayor C<sub>s</sub>, menor D<sub>0</sub>

## Metodologías para clasificar permeabilidad

### Métodos Farmacocinéticos

#### Balance de Masas

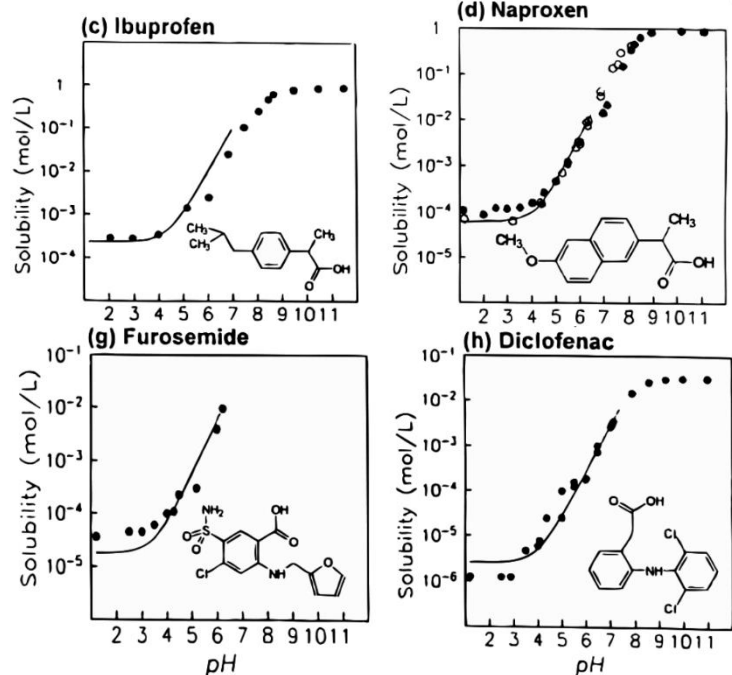
- > 90% del API es recuperado en la orina usando radioisótopos o isótopos estables.
- Recuperado como radiactividad total.
- Resultados muy variables (Orina-sudor).

#### Estudios de BD Absoluta

- BD > 90% basado en el fármaco padre.
- Limitados a API que se puedan administrar por la vía I.V. (No siempre es posible)
- Alto costo

### Clase III

- Producto test y de referencia de muy rápida disolución (en los tres medios).
- Las cantidades de excipientes que pueden afectar la BD deben ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente similares.



## Estudios de Permeabilidad in vivo

### Estudios in vivo en humanos

- Compuestos con  $P_{eff} > P_{eff} \text{ Metoprolol}$  ( $1,5 \times 10^{-4}$ ) tendrán una  $F_a > 90\%$ .
- Los balones pueden alterar la motilidad.
- Alto Costo

### Estudios in situ en ratas

- Segmento del intestino canulado y la solución del fármaco es perfundida.
- La permeabilidad in situ es calculada en el fluido colectado.
- Se recomienda usar un marcador de permeabilidad cero para determinar la influencia del agua en el intestino.

## Estudios de Permeabilidad in vitro

### "Cultivos Celulares" Monocapas Caco-2

#### Ventajas:

- Método relativamente rápido y simple.
- Puede ser usado como mecanismo de transporte
- Origen Humano
- Modelo Intestinal
- Alta Correlación

#### Desventajas:

- No están presentes factores fisiológicos que influyen el pasaje (mucus, sales biliares y colesterol).
- Tiempos prolongados de cultivo

## Correlación in vivo – in vitro

Modelo matemático predictivo que describe la relación entre las propiedades in vitro de una forma farmacéutica de dosificación oral (por lo general la velocidad y el grado de disolución del fármaco o su liberación) y la respuesta in vivo correspondiente (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas del fármaco o la cantidad del fármaco absorbido).

Se compara un estudio in vivo (no de ET) ya realizado con uno in vitro. La comparación se hace a través de modelos matemáticos.

¿Qué medicamentos pueden optar? Clase I: solo si  $V_{disolución} < V_{absorción}$

## Proporcionalidad de dosis

Cuando existe un producto con varias potencias y una de ellas ha demostrado ET in vivo, las demás potencias pueden demostrar ET mediante estudios in vitro de perfiles de disolución, si las composiciones de las formulaciones entre las distintas potencias son proporcionales.

### Consideraciones

- Se realiza en 1 medio discriminativo.
- Puede realizarse con la dosis más alta o baja (proporcionales).
- Puede realizarse a cualquier clase (I, II, III y IV).

## Formulaciones proporcionales

### API no muy activo farmacológicamente ( $>10\text{mg}$ )

Se utilizan los mismos API y excipientes en las mismas proporciones, en todas las potencias (cualitativa y cuantitativamente iguales).

Ej. comprimido de 50 mg, contiene API y excipientes en un 50% con respecto a un comprimido de 100 mg y el doble de un comprimido de 25 mg.

### API muy activos farmacológicamente ( $<10\text{mg}$ )

El peso total de la FF permanece inalterado para todas las potencias ( $\pm 10\%$ ). Para ello se modifica la cantidad de excipientes: No es necesario que cuantitativamente sean proporcionales, pero si deben ser cualitativamente iguales.

Para API, la fórmula cualitativa y cuantitativa debe ser igual, para que sea proporcional.



### Cantidades cuantitativamente similares de excipientes

Se consideran formulaciones proporcionales si al comparar las fórmulas cuali y cuantitativamente cumplen con los criterios establecidos en la Guía Técnica para la Presentación y Evaluación de Modificaciones Post-Registro de Productos Bioequivalentes (Guía MOPRE)

Cuando se cumplen los requisitos señalados y los perfiles cinéticos de liberación-disolución de las potencias adicionales demuestren ser similares (empleando  $f_2$ ) a la de la potencia que demostró su BE por estudio in vivo, entonces se puede considerar este procedimiento como adecuado para la bioexención de las potencias adicionales.

#### Medio de estudio

Se hace en un **medio de disolución discriminativo** (pH 1,2, 4,5 o 6,8) respecto de la forma farmacéutica evaluada, medio definido por la FDA, en el cual se asegura que el medicamento tiene un perfil adecuado. Si no está dado por la FDA, se utiliza el **medio oficial**, dado por USP.

Al igual que en el caso de las bioexenciones que se basen en el SCB, una bioexención que se sustente en la proporcionalidad de la potencia, solamente debiera ser considerada cuando existe un balance aceptable riesgo-beneficio, en términos de salud pública y riesgo para el paciente.

#### Requisitos para optar a proporcionalidad de la potencia

- Todas las potencias elaboradas por el mismo fabricante (mismo laboratorio).
- La potencia más alta debe haber demostrado ET in vivo o in vitro, depende de la Clase SCB. Ej. API Clase I, se prefiere demostrar ET por bioexención antes que in vivo.
- Podrá ser aceptado el uso de una potencia menor si ésta se selecciona por razones de seguridad o si el API es altamente soluble y la farmacocinética es lineal en el rango terapéutico.
- Los perfiles cinéticos de liberación-disolución de las otras potencias deben demostrar ser similares a la potencia que demostró bioequivalencia in vivo, en el medio discriminativo.

#### Bioexención en fármacos de liberación modificada

Para realizar proporcionalidad de dosis, el API de mayor potencia debe haber demostrado ET mediante estudios in vivo, ya que el recubrimiento es funcional. Los medicamentos deben tener un estudio in vivo previo.

##### 1. Comprimidos y cápsulas con recubrimiento entérico

El medio de disolución y condiciones del ensayo de disolución, son las recomendadas para el test de disolución del producto. No van a bioexención, solo a proporcionalidad de dosis.

**Etapa ácida:** Evaluación en medio ácido pH 1,2, por 2 horas (el recubrimiento debería resistir).

**Etapa amortiguadora:** Disolución en medio básico pH 6,8 (el recubrimiento debería desintegrarse)

Se debe comparar 12 unidades posológicas del producto test y de referencia, y los perfiles de disolución deben ser similares, confirmado mediante  $f_2$  u otro método adecuado.





## 2. Comprimidos y cápsulas de liberación prolongada

**Comprimidos de liberación prolongada:** cuando los productos farmacéuticos tienen el mismo mecanismo de liberación de API, el estudio debe realizarse en la potencia mayor. Las otras potencias pueden optar a bioexención si muestran perfiles de disolución similares al de la potencia mayor (por f2), en los tres medios (pH 1,2 a 6,8) y en el medio discriminativo. **Comprimidos de liberación por presión osmótica:** es suficiente la comparación de perfiles de disolución en el medio recomendado para el test de disolución, utilizando f2 si corresponde.

**Cápsulas con gránulos:** cuyas diferentes potencias se ajustan por el número de gránulos que contienen el API, se considera suficiente para optar a bioexención por proporcionalidad de la potencia, la realización de un perfil comparativo en el medio de disolución discriminativo.

**Tiempos de muestreo recomendados:**

- Para productos de liberación prolongada de 12 horas: 1, 2, 4, 6, 8, y 12 horas
- Para productos de liberación prolongada de 24 horas: 1, 2, 4, 6, 16 y 24 horas

### Equivalencia terapéutica de líquidos

**“Una solución acuosa es equivalente terapéutico per se”**

Un estudio de la formulación, que asegure que la composición del producto no contiene excipientes que modifiquen la absorción del API, cualquiera sea el mecanismo. Este método es particularmente aplicable a productos que se presentan en formas farmacéuticas acuosas de administración oral.

- “Soluciones acuosas” para administración “vía inyectable”
- “Soluciones acuosas” para administración “vía oral”
- “Soluciones acuosas” para administración “vía ótica” u “oftálmica” sin efecto sistémico
- “Soluciones acuosas” para administración “vía tópica” sin efecto sistémico
- “Soluciones acuosas” para “nebulización” o “spray nasal”
- “Polvos para reconstituir como solución acuosa” si la solución cumple los criterio y requisitos
- “Gases medicinales”

Se debe demostrar que los excipientes no alteran el tránsito GI o la absorción del activo

### Categorización de soluciones

- Soluciones acuosas directamente o reconstituidas a partir de APIs en polvo liofilizado.
- Soluciones acuosas donde el API tiene solubilidad en agua dependiente de la dosis.
- Soluciones o soluciones reconstituidas a partir de APIs el polvo liofilizado usando solventes como alcohol, glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, solos o en mezcla.
- Soluciones coloidales en que el solvente es un coloide y el API es un coloide o una macromolécula.
- Soluciones acuosas falsas o solubilizados, que usan tensioactivos para formar micelas. Los API son liposolubles y pueden estar a la forma líquida o como polvo liofilizado.
- Soluciones concentradas no acuosas, que luego son diluidas en agua antes de administrar.
- Productos en polvo conectivos de baja solubilidad formulados como compuestos de inclusión que son reconstituidos usando agua para inyectables.

**Directrices para considerar si una solución acuosa cumple dentro del criterio del NT 131**

**Casos en que la validación del proceso es suficiente para solicitar equivalencia terapéutica**

- Productos con API en solución en que el agua es el único solvente.
- Productos con API en polvo liofilizado, que se reconstituye solo con agua para dar una solución.

**Casos en que los productos se encuentran fuera del alcance de la NT 131**

- Soluciones no acuosas o polvos liofilizados que utilizan solventes distintos al agua.
- Soluciones acuosas sin activos con acción farmacológica.
- Soluciones formuladas como soluciones coloidales.
- Soluciones micelares o polvo formulado como micelas.
- Soluciones concentradas no acuosas.
- Solución acuosa que contiene activos biológicos o derivados de la biotecnología.

**Caso especial es fuera del alcance de la NT 131**

- Sueros, laxantes osmóticos, desinfectantes tópicos soluciones para lágrimas artificiales.
- Productos con API cuya solubilidad va a depender del pH.
- Producto para administración oral que contienen excipientes que alteran o modifican el tránsito gastrointestinal o la absorción del API.

### **Laboratorio farmacéutico de control de calidad**

Todo establecimiento que en dependencias o secciones se lleve a cabo ensayos, investigación y desarrollo de metodología analítica y otros estudios analíticos relativos a los productos sometidos al presente reglamento u otros, tales como aquellos establecimientos que, entre otras, realizan estudios de Equivalencia Terapéutica in vitro, a solicitud de cualquier persona natural o jurídica, mediante el respectivo convenio.

Algunos instrumentos involucrados en los análisis: HPLC – Disolutor

### **Gestión y control de calidad**

**Aseguramiento de la calidad:** Sistema planificado e integral que tiene por objeto asegurar que los procesos y sus resultados cumplan con los requisitos de calidad previamente establecidos.

**Control de calidad:** Actividades que tienen por objeto asegurar, durante todas las etapas de fabricación, lotes uniformes conforme a las especificaciones de identidad, potencia, pureza y demás requisitos de calidad establecidos en sus respectivas monografías.

**Prácticas adecuadas de fabricación:** factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

### **Guía Técnica G-MOVAL 01**

Guía técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de equivalencia terapéutica.

**5 tipos de modificaciones:**

- Cambios cualitativos (ej. En proveedor de MP) o cuantitativos (ej. Cambios en la fórmula).
- Cambios del sitio de manufactura
- Cambios en la escala de manufactura (aumento o disminución)
- Cambios en la manufactura (proceso y equipos)
- Cambio o inclusión del fabricante del o los APIs

## Formularios e Informes para las nuevas guías de demostración BE

**Guía 6 BIOF 03 – Anexo N° 6** Lineamientos para la demostración de equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas de administración oral con acción local en el tracto gastrointestinal.

**Guía 6 BIOF 04 – Anexo N° 7** Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en formas de administración tópica.

**Guía 6 BIOF 05 – Anexo N° 8** Lineamientos para la realización de estudios para la demostración de equivalencia terapéutica en sistemas terapéuticos y parches de acción local.

**Guía 6 BIOF 06 – Anexo N° 9** Lineamientos para la realización de estudios para la demostración de equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria.

**Guía 6 BIOF 7 – Anexo N° 10** Lineamientos para la realización de estudios para la demostración de equivalencia terapéutica en medicamentos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas para ser administrados por vía parenteral

---

### Factor de diferencia (f1)

Calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal, es una medida del error relativo entre las dos curvas.

Se calcula cuando  $F2$  es cercano o similar a 50 ( $F2 > 48$ ), para evidenciar que los perfiles no son tan diferentes.

**$F1 < 15$ :** permite la aprobación (mientras más cercano a 0, menos diferencia hay entre perfiles).