



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 0913.-

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEXENCIÓN, EN SUSTITUCION DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO), PARA DETERMINADOS MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

Asunción, 11 de marzo de 2020

VISTO:

La nota D.N.V.S./D.G. N° 436/2019, de fecha 20 de diciembre de 2019, por la cual la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria solicita la reglamentación de los estudios de bioexención, en sustitución de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia farmacéutica (in vivo) para determinados medicamentos; y

CONSIDERANDO:

Que la Constitución Nacional, en su Artículo 72 - Del control de calidad, establece: *"El Estado velará por el control de calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización"*.

Que la Ley N° 836/1980, Código Sanitario, en su artículo 3° dispone: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, que en adelante se denominará el Ministerio, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social"*.

Que la Ley 1119/1997, De productos para la salud y otros, en su artículo 1° expresa: *"1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo producto de uso y aplicación en medicina humana, y a los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior"*.

Que dicha ley, en su artículo 2°, dispone: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social es la autoridad sanitaria nacional responsable en todo el territorio de la República de verificar el cumplimiento de las disposiciones emanadas de la presente ley, reglamentar las situaciones que lo requieran y sancionar las infracciones que se detecten"* Asimismo, en su artículo 3°, numeral 1, expresa: *"Como organismo ejecutor créase la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, con autarquía administrativa y financiera..."*.

Que la citada Ley en su Artículo 9° numeral 1 dispone: *"La autoridad sanitaria nacional reglamentará el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos semielaborados, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica, sin perjuicio de los cambios o modificaciones tecnológicas que puedan producirse por la evolución de la ciencia y las buenas prácticas de fabricación y control. Dichos cambios o modificaciones deberán ser informados a la autoridad sanitaria nacional para su aprobación y actualización del expediente de la especialidad farmacéutica afectada"*.

Que igualmente el Artículo 12 de la ley referida manifiesta: *"1. El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social reglamentará de acuerdo con lo preceptuado en esta ley y el decreto correspondiente, el procedimiento de evaluación, concesión o denegación de la autorización e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas, incorporando los requisitos, trámites*





Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 093. -

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEXENCIÓN, EN SUSTITUCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO), PARA DETERMINADOS MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

11 de marzo de 2020
Página N° 02/03

y plazos no contemplados expresamente en la presente ley, adecuándose, cuando se considere necesario, a los acuerdos y convenios internacionales debidamente aprobados y ratificados por el Paraguay".

Que el artículo 6° de la Ley N° 2320/2003, De la Promoción de la Utilización de Medicamentos por su Nombre Genérico, Capítulo III, Título II, De la Demostración de la Equivalencia, expresa: *"El Ministro de Salud Pública y Bienestar a través de la DNVS, reglamentará los aspectos sanitarios y regulatorios de la presente Ley, en los que deberá precisar los controles de calidad necesarios para asegurar la equivalencia entre las especialidades farmacéuticas y los correspondientes productos de referencia".*

Que a los fines de garantizar la seguridad y eficacia de determinados medicamentos, es necesario demostrar la bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia a través de una Guía que establezca los estudios de Bioexención, basada en las exigencias de Agencias Regulatorias como ANMAT, FDA, EMA, ANVISA e ISP, pero adaptada a las necesidades particulares de nuestro país; todo ello para lograr la asequibilidad por parte de la población, a medicamentos inocuos y de eficacia comprobada. Los medicamentos genéricos, fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura, que reúnan ciertas características de disolución y absorción deberán demostrar su equivalencia terapéutica por medio de estudios alternativos efectivos de bioexención, haciendo de esta manera al medicamento de referencia intercambiable por el medicamento genérico, al presentar similitud en eficacia y seguridad. Se consideran técnicamente sinónimas las definiciones de medicamento, especialidad farmacéutica y producto farmacéutico.

Que la Dirección General de Asesoría Jurídica, a través del Dictamen A.J. N° 297, de fecha 17 de febrero de 2020, se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución.

POR TANTO, en ejercicio de sus atribuciones legales;

**EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
RESUELVE:**

- Artículo 1°.** Aprobar la *"Guía Técnica para la realización de estudios de bioexención, en sustitución de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia (in vivo), para determinados medicamentos"*, que como Anexo 1 forma parte de la presente resolución.
- Artículo 2°.** Aprobar el *"Listado de principios activos que deben optar por estudios de Bioexención"*, que como Anexo 2 forma parte de la presente resolución.
- Artículo 3°.** Aprobar el *"Listado de principios activos de acción local en el tracto gastrointestinal que no requieren de estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia"*, que como Anexo 3 forma parte de la presente resolución.





Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 0913 -

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEXENCIÓN, EN SUSTITUCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO), PARA DETERMINADOS MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

11 de marzo de 2020
Página N° 03/03

- Artículo 4°.** Establecer que los estudios de Bioexención serán realizados en Centros de Estudio de Bioexención habilitados conforme a la Resolución S.G. N° 077, del 28 de febrero de 2018 del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y sus modificatorias.
- Artículo 5°.** Disponer que deberán demostrar bioequivalencia (*in vivo*) los medicamentos que contienen los principios activos citados en el Anexo 2 y que no cumplan con los requisitos para la Bioexención.
- Artículo 6°.** Establecer que las empresas farmacéuticas tendrán un plazo de hasta doce (12) meses para iniciar los estudios de Bioexención, a partir de la presente resolución.
- Artículo 7°.** Establecer el plazo de seis (6) meses, luego de iniciados los estudios de Bioexención, para la presentación de las conclusiones de los mismos a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) para su evaluación y emisión de Certificado de Bioequivalencia (CBE), si correspondiere.
- Artículo 8°.** Determinar que el Certificado de Bioequivalencia (CBE), será requisito indispensable para la obtención del Registro Sanitario y para su renovación respectiva.
- Artículo 9°.** Autorizar a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) a establecer los formularios que serán utilizados para hacer efectivos los procedimientos dispuestos en la presente resolución.
- Artículo 10.** Establecer que el incumplimiento o transgresión de lo dispuesto en la presente resolución, hará pasible al infractor de las previsiones establecidas en el Título VI, Del régimen sancionador de la Ley N° 1119/1997 *De productos para la salud y otros*, el libro 7 de la Ley N° 836/1980 "Código Sanitario" y demás disposiciones vigentes.
- Artículo 11.** La presente resolución entrará a regir a partir del día siguiente de su aprobación.
- Artículo 12.** Comunicar a quien corresponda y cumplido, archivar.




DANIEL MAZZOLENI INSFRÁN
MINISTRO



ANEXO 1


GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEXENCIÓN, EN SUSTITUCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (*IN VIVO*), PARA DETERMINADOS MEDICAMENTOS.

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Página
1. Introducción.....	3
2. Objetivo	4
3. Alcance de aplicación	4
4. Pruebas <i>in vitro</i> para establecer Equivalencia Terapéutica y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).....	4
4.1. Generalidades	4
4.2. Características necesarias para su clasificación SCB	6
4.2.1. Alta Solubilidad	6
4.2.2. Absorción.....	6
Alta Permeabilidad	7
4.3. Criterios de selección y aceptación para inclusión en Estudios de Bioexención por Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)...	8
4.3.1. Generalidades.....	8
4.3.2. Reducción del riesgo y evaluación de los excipientes	11
4.3.3. Productos sub y supra biodisponibles.....	12
4.4. Comparación de los Perfiles de Disolución	12
4.4.1. Disolución y solubilidad de los fármacos candidatos a bioexención	15
4.4.2. Análisis estadístico de los datos	16
4.4.2.1. Cálculo del factor de similitud (f_2).....	16
4.5. Resumen para las Bioexenciones basadas en el SCB	18
5. Bioexención en función de la forma farmacéutica	18
6. Bioexención basada en la dosis-proporcionalidad de formulaciones.....	20
6.1. Generalidades	20
6.2. Prerrequisitos para una bioexención basada en la dosis/proporcionalidad de formulaciones	21
6.3. Formas farmacéuticas permitidas para bioexenciones basadas en dosis-proporcionalidad.....	22
6.3.1. Tabletas/comprimidos de liberación inmediata	22
6.3.2. Comprimidos y cápsulas de liberación retardada/prolongada	23
7. Bioequivalencia para cambios en escala/posteriores a la aprobación.....	23
del registro sanitario	

1


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

A. Cambios de Nivel 1.....	24
B. Cambios de Nivel 2.....	24
C. Cambios de Nivel 3.....	25
Requisitos para cambios múltiples.....	26
8. Pruebas de disolución in vitro complementarias a los estudios de Bioequivalencia.....	27
9. Disposiciones finales.....	27
10. Glosario.....	29
ANEXO 2.....	35
ANEXO 3.....	37


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



1. Introducción

Los productos farmacéuticos fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura, rotulados adecuadamente y que reúnan las características que se describen a continuación podrán optar por demostrar su equivalencia terapéutica (*in vivo*) por estudios alternativos efectivos, con la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención).

La prueba de disolución, además de ser una poderosa herramienta en la caracterización del control de calidad de los productos farmacéuticos orales, se aplica también como un sustituto en la prueba de equivalencia para ciertas categorías de medicamentos administrados oralmente, típicamente de dosis orales sólidas conteniendo activos con características adecuadas. Dichas pruebas de disolución pueden relacionarse con el desempeño del fármaco *in vivo*. La comparación de los perfiles de disolución se presenta como una herramienta muy importante para evaluar los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (BE) *in vivo*, siendo muy útil antes de someter a los medicamentos a las etapas de BE y puede ser usado para documentar equivalencia de un medicamento genérico con un producto de referencia.

Una bioexención, se define, por lo tanto, como el reemplazo de los estudios de BE *in vivo* por pruebas *in vitro*. Para ser considerado bioexento el medicamento debe cumplir criterios establecidos que correlaciona la bioequivalencia *in vitro-in vivo*.

Los medicamentos candidatos a bioexención deberán cumplir con los requisitos basados en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), o forma farmacéutica o dosis-proporcionalidad de las formulaciones.

El laboratorio farmacéutico que debe realizar los estudios de bioexención deberá presentar a la DNVS la Solicitud para Estudios de Bioexención, y posteriormente a su aprobación, se deberán realizar los estudios y presentar los resultados, según **FORMULARIO 1 DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN** en anexo a la presente Guía.

Los estudios de bioexención deben realizarse en los Centros de Estudios de Bioexención habilitados por la DNVS.

Lic. Oscar Rubén Vallach F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2. Objetivo

Establecer los requisitos para la bioexención de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia *in vivo*, a través de ensayos *in vitro*, a fin de demostrar bioequivalencia.

3. Alcance de aplicación

Se aplica a todos los medicamentos genéricos. El abarcamiento de esta norma corresponde a:

Los medicamentos que cumplen con los requisitos basados en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), o forma farmacéutica o dosis-proporcionalidad de las formulaciones.

4. Pruebas *in vitro* para establecer Equivalencia Terapéutica y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)


4.1. Generalidades

Las bases teóricas y científicas para establecer equivalencia terapéutica usando estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro* se basan en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico desarrollado por el Dr. Gordon Amidon y col., reconocido por organismos internacionales, entre ellos la FDA, EMA y OMS.

La absorción de un principio activo, después de la administración oral de un producto farmacéutico sólido, depende de la liberación de esa sustancia activa desde la forma farmacéutica, de su disolución en los fluidos biológicos presentes en el sitio de absorción y de la permeabilidad del mismo a través de membranas biológicas. En muchos casos, los dos primeros pasos señalados son críticos y en consecuencia la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del comportamiento *in vivo* del fármaco. Basados en estas consideraciones generales, los ensayos de disolución *in vitro* para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata son útiles para:

- Establecer la calidad lote a lote de un producto farmacéutico.
- Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones.
- Asegurar la continuidad de la calidad del producto y su comportamiento después de ciertos cambios (en la formulación, procesos de manufactura, sitio de manufactura y escalamiento de los procesos de manufactura).
- Obtener información del producto de referencia utilizado en los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia y los estudios clínicos principales.
- Inferencia de bioequivalencia subrogada


Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- a. Para demostrar en ciertos casos la similitud entre diferentes formulaciones de una sustancia activa y el producto medicinal de referencia (bioexenciones como por ejemplo variaciones, cambios durante el desarrollo y productos genéricos).
- b. Para investigar lote a lote la consistencia de los productos (test y referencia) utilizados como base en la selección apropiada de lotes para el estudio *in vivo*.

Los métodos de prueba deben ser desarrollados en base a los requerimientos farmacopeicos generales y/o específicos. En caso de que se haya demostrado que estos requerimientos sean insatisfactorios y/o no reflejan la disolución *in vivo* (por ejemplo, biorrelevancia) pueden ser considerados métodos alternativos cuando se justifique que son discriminatorios y disponibles para diferenciar entre lotes con buen rendimiento.

Si una sustancia activa es considerada altamente soluble, es razonable esperar que no causará ningún problema de biodisponibilidad si, en adición, el sistema de dosificación se disuelve rápidamente en el rango de pH fisiológico y se conoce que los excipientes no afectan a la biodisponibilidad. En contraste, si una sustancia activa se considera que tiene una solubilidad limitada o baja, el paso limitante de la velocidad de absorción puede ser la disolución de la forma de dosificación. También ocurre el caso en el cual los excipientes controlan la liberación y subsecuentemente la disolución de la sustancia activa. En esos casos se recomienda realizar una variedad de condiciones de ensayo y un muestreo adecuado.

Similitud de los perfiles de disolución


Las pruebas de similitud del perfil de disolución y cualquier conclusión a partir de los resultados (por ejemplo, la justificación de una bioexención) pueden ser consideradas válidas sólo si el perfil de disolución ha sido satisfactoriamente caracterizado usando un número suficiente de tiempos de muestreo.

Para formulaciones de liberación inmediata, la comparación a los 15 minutos es esencial para conocer si la disolución completa es alcanzada antes del vaciado gástrico.

Cuando más de 85% del fármaco es disuelto dentro de los 15 minutos, los perfiles de disolución pueden ser aceptados como similares sin evaluación matemática adicional.

En caso de que más del 85% no se disuelva a los 15 minutos, pero sí dentro


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

5

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



de los 30 minutos, por lo menos 3 tiempos de muestreo son requeridos: el primer punto antes de los 15 minutos, el segundo punto a los 15 minutos y el tercer punto cuando la liberación está cerca del 85%.

4.2. Características necesarias para su clasificación SCB

De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), los fármacos pueden clasificarse en cuatro categorías, basados en la solubilidad acuosa y en la permeabilidad intestinal de los activos:

- Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad
- Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad
- Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad
- Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad

4.2.1. Alta Solubilidad


Un fármaco será considerado altamente soluble cuando su mayor dosis administrada por vía oral en una formulación de liberación inmediata se solubiliza completamente en hasta 250 mL o menos en un medio acuoso dentro del rango de pH de 1,2 a 6,8, a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, según la OMS y de pH 1,2 a 7,5, según la FDA.

Se recomienda un mínimo de tres buffers dentro del rango (preferiblemente a pH 1,2, 4,5 y 6,8) y además realizar al pKa, si el mismo se encuentra dentro del rango de pH. Se necesitan un mínimo de 3 repeticiones para cada condición de pH. El pH de la solución debe verificarse antes y después de la adición del fármaco al buffer.

4.2.2. Absorción

Se relaciona la absorción completa en humanos con la alta permeabilidad. La absorción completa de fármacos puede ser justificada con una investigación clínica confiable. Los datos a partir de biodisponibilidad absoluta o balance de masa pueden ser utilizados. Cuando los datos a partir de estudios de balance de masa son utilizados para soportar la completa absorción, debe asegurarse que los metabolitos se forman después de la absorción. Por lo tanto, cuando nos referimos a la reactividad total excretada en orina, se debería asegurar que no hay degradación o metabolismo del fármaco inalterado en el fluido gástrico o intestinal.


Lic. Oscar Ruben Vellacich F.
Secretario General

6

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



El metabolismo oxidativo de Fase I y el metabolismo conjugativo de Fase 2 sólo puede ocurrir después de la absorción. Por lo tanto, los datos a partir de los estudios de balance de masa soportan la absorción completa si la suma de la recuperación urinaria del compuesto padre y la recuperación urinaria y fecal de los metabolitos de Fase I oxidativa y Fase II conjugativa son $\geq 85\%$ de la dosis.

Alta Permeabilidad

Un fármaco será considerado altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es 85% o más sobre la determinación del balance de masa en comparación con una dosis intravenosa. La determinación de la permeabilidad de un activo *in vivo* puede ser establecida por algunos procesos *in vivo* e *in vitro*:

I - perfusión intestinal en humanos

II - perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* usando modelos animales


III - permeabilidad *in vitro* por una monocapa de cultivo de células epiteliales (ej. Caco-2) usando un método validado con activos de permeabilidades conocidas, aunque los datos ni del método II ni del III serán considerados aceptables de forma autónoma. En estos experimentos se evalúa la alta permeabilidad con respecto a la alta permeabilidad de una serie de compuestos de referencia con permeabilidades documentadas y valores de fracción absorbidas, incluyendo algunos de los cuales la fracción de dosis absorbida es de al menos 85%.

La justificación de la alta permeabilidad de un IFA puede establecerse por medio de datos bibliográficos de relevancia científica, si corresponde el caso.

La disolución y solubilidad del producto farmacéutico combinada con las propiedades de permeabilidad del activo, integran los tres factores principales que gobiernan la proporción y la extensión de la absorción del fármaco de formas sólidas orales de liberación inmediata. Dependiendo de las propiedades de disolución, estos medicamentos pueden ser categorizados como de muy rápida y rápida disolución.

Con base en la solubilidad y permeabilidad del activo, y las características de disolución de la forma farmacéutica, el enfoque de SCB proporciona una oportunidad para bioexentar las pruebas farmacocinéticas *in vivo* (bioequivalencia) para ciertas categorías de productos de liberación inmediata, evaluando la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento.


Lic. Oscar Víctor Vellacich F.
Secretario General

7

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



La biodisponibilidad sistémica de un fármaco depende de la fracción absorbida y del metabolismo intestinal o hepático que puede ocurrir. La fracción absorbida corresponde a la cantidad de fármaco que pasa del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo. Este proceso involucra su absorción definida por los procesos de disolución y permeación del fármaco, que pueden ser limitados por diversos factores, siendo más crítico para fármacos poco solubles en agua. Los procesos de vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal son factores importantes a tener en cuenta en la absorción de los fármacos.

Los medicamentos de clase I están exceptuados de realizar bioequivalencia *in vivo*, con algunas excepciones, por ejemplo, el Diazepam.

Para ser exceptuado de un estudio farmacocinético *in vivo* (bioequivalencia), un medicamento genérico oral sólido de liberación inmediata deberá demostrar características de disolución rápida o muy rápida, dependiendo de las propiedades del principio activo en términos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Para los fármacos de clase I es recomendable usar cantidades similares de los mismos excipientes en la composición del producto test y referencia.


4.3. Criterios de selección y aceptación para inclusión en Estudios de bioexención por Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

4.3.1. Generalidades

La aplicación del SCB está restringido a sustancias altamente solubles con absorción humana conocida y considerada que no tienen estrecho margen terapéutico. El concepto se aplica a liberación inmediata, productos farmacéuticos sólidos para administración oral y con acción sistémica con la misma forma farmacéutica. Sin embargo, no es aplicable para formulaciones sublinguales, bucales y con liberación modificada. Para formulaciones orodispersables sólo se aplica SCB cuando no ocurre absorción en la cavidad oral. El SCB puede ser utilizado para establecer bioequivalencia en aplicaciones para medicamentos genéricos, extensiones del producto innovador, variaciones que requieren estudios de bioequivalencia, y entre productos en fases de ensayos clínicos tempranos y productos a ser comercializados en el mercado.

De una manera general, una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debe considerar:


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

8

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- a) La solubilidad y permeabilidad del activo.
- b) La similitud de los perfiles de disolución del producto genérico y del de referencia en los medios con pH 1,2, 4,5 y 6,8.
- c) Los excipientes empleados en la formulación.
- d) El riesgo de una decisión de bioexención incorrecta en términos del índice terapéutico y de la indicación clínica del activo.


La bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica es aplicable a medicamentos genéricos, formulados con excipientes que no presenten impacto sobre la biodisponibilidad y que presenten rápida disolución *in vitro*.

Se puede optar por la bioexención mediante estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica para los siguientes medicamentos:

- a) Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de rápida disolución ($\geq 85\%$ disuelto en 30 min.) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase I del SCB, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.
- b) Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de muy rápida disolución ($\geq 85\%$ disuelto en 15 min.) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase III del SCB, siempre que contengan los mismos excipientes y en cantidades similares con respecto al producto referencia. Generalmente los riesgos para una decisión de bioexención inapropiada deben ser más críticamente revisados (por ejemplo, cuando la extensión de la absorción es baja, si los sitios de absorción están restringidos a las regiones cercanas del tracto gastrointestinal y/o el mecanismo de absorción está sujeto a inducción/competición) para los productos de clase III.
- c) Nuevas dosificaciones de medicamentos con principios activos destinados a ser absorbidos por distribución sistémica con bioequivalencia demostrada, siempre que sean fabricados por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura, con los mismos procedimientos y además cumplan cada una de las siguientes condiciones:
 - i. Presentan farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
 - ii. La composición cualitativa de las diferentes dosificaciones es similar.
 - iii. La proporción entre principio activo y excipientes para las diferentes dosificaciones es similar o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma.
 - iv. Haber realizado un estudio *in vivo* para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe

9


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).

Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

d) Medicamentos aprobados como equivalentes terapéuticos que presenten alguna de las siguientes modificaciones:

I. Cambios menores en su formulación tales como, colorantes, saborizantes, preservantes.

II. Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos *in vivo* o *in vitro* y cumplan con los requisitos de disolución descritos anteriormente.


III. Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de productos farmacéuticos que hayan demostrado equivalencia terapéutica por medio de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que no se altere la disolución rápida del producto y las dos versiones exhiban similares perfiles de disolución.

e) Productos para los cuales se ha demostrado una correlación cuantitativa *in vitro-in vivo*, y la velocidad de disolución *in vitro* del producto nuevo es equivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación.

Se aplica Bioexención con base al SCB para medicamentos con combinaciones en dosis fija o kits terapéuticos de uso concomitante, siempre que se atiendan a todos los criterios mencionados, que sean de la misma dosis, forma farmacéutica y vía de administración que la presentada por el medicamento referencia conteniendo el fármaco aislado, además de no haber interacción farmacocinética entre los fármacos asociados. Cuando uno de los activos contenidos en una combinación en dosis fija no atienda integralmente a todos los requerimientos basado en el SCB deberá ser presentado el estudio de bioequivalencia *in vivo* para este activo.

No se aplica Bioexención con base al SCB a medicamentos con absorción en la cavidad oral o de liberación modificada.


Lic. Oscar Rubén Velásquez F.
Secretario General

10

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



4.3.2. Reducción del riesgo y evaluación de los excipientes

El riesgo de tomar una decisión inadecuada de que un producto genérico es equivalente a un producto de referencia puede ser reducido por una clasificación correcta del activo y siguiendo las recomendaciones del test de disolución y la comparación de los perfiles de disolución.

En todos los casos se debe demostrar que los excipientes incluidos en la formulación del producto genérico son adecuados para el producto conteniendo el activo correspondiente, debiendo presentarse informaciones respecto a la función de cada excipiente de acuerdo con la forma farmacéutica, vía de administración y justificación de la cantidad utilizada. Tales excipientes no deben llevar a diferencias entre el producto genérico y el de referencia respecto a los procesos que afectan la absorción (ej. efecto sobre la motilidad gastrointestinal o interacciones con el proceso de transporte), o que puedan llevar a interacciones que alteran la farmacocinética del activo.


Se recomienda que la formulación del genérico emplee los mismos excipientes que los utilizados en la formulación del medicamento referencia, en vista de que algunos excipientes afectan la biodisponibilidad del fármaco (por ej.: sorbitol, manitol, maltitol, laurilsulfato de sodio, etoxilato de aceite de ricino, polisorbato 80, sales de magnesio, sales de calcio, EDTA, bentonita, Labrasol®, Peceol®, Gelucire®, polietilen glicoles, pluronic P85, pirofosfato sódico, Cremophor, entre otros). La DNVS podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un impacto de los mismos, sobre la biodisponibilidad del fármaco. Tal información puede proporcionarse con un estudio de biodisponibilidad relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia.

El excipiente del producto genérico se debe presentar en una cantidad similar al producto de referencia, o el excipiente debe estar presente en el producto genérico en una cantidad normalmente usada para ese tipo de forma farmacéutica.

Cuando la formulación contenga excipientes distintos o cantidades muy diferentes de los mismos excipientes contenidos en el medicamento de referencia, no será considerado el uso del procedimiento de bioexención.

Por regla general, cuanto más similar la composición del producto genérico con relación al producto de referencia con respecto a los excipientes, menor el riesgo de una decisión inapropiada sobre equivalencia usando una bioexención con base en el SCB.


Lic. Oscar Eulalia Vellacich F.
Secretario General

11

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



4.3.3. Productos sub y supra biodisponibles

Un potencial riesgo para la salud pública es la decisión inapropiada con respecto a dos situaciones que se pueden encontrar cuando se substituye el producto de referencia por uno genérico:

- Cuando el producto genérico está sub-biodisponible en relación al producto de referencia, lo que llevaría a la reducción de la eficacia terapéutica.
- Cuando el producto genérico está supra-biodisponible en relación al producto de referencia, que podría llevar a una toxicidad. Especialmente para activos que exhiben efectos tóxicos a concentraciones cercanas al rango terapéutico y son más susceptibles a problemas de supra-biodisponibilidad.

Por estas razones, tanto las indicaciones como el índice terapéutico son importantes consideraciones para determinar cuando la bioexención basada en el SCB puede ser aplicada o no.

4.4. Comparación de los Perfiles de Disolución

El solicitante deberá presentar la similitud entre los perfiles de disolución de los medicamentos test y referencia bajo las mismas condiciones ensayadas.

Condiciones Experimentales:


Las condiciones experimentales del estudio de cinética de disolución *in vitro* se deben establecer de forma apropiada, seleccionando las mejores condiciones para obtener un adecuado poder diferenciador, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vitro-in vivo*.

Tales condiciones deben ser idénticas para el producto test y referencia.

El solicitante deberá presentar datos comprobatorios de la rápida disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, o sea, de como mínimo 85% del fármaco deberá disolverse en hasta 30 minutos, en todas las condiciones ensayadas, tanto para el medicamento test como para el medicamento de referencia.

La bioequivalencia informada entre formulaciones acuosas y sólidas para un compuesto particular administrado por vía oral puede ser de apoyo, ya que indica que las limitaciones de absorción debidas a las características de la formulación pueden considerarse insignificantes.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

12

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



En caso de que el producto innovador o de referencia no se encuentre registrado o disponible en el mercado nacional, por razones muy bien justificadas, se podrá dar permiso de importación a la empresa requirente de estudios de Bioequivalencia para importar las cantidades necesarias de manera a realizar únicamente sus estudios en los Centros de Estudios de Bioexención habilitados por la DNVS.

Los ensayos se realizarán de acuerdo a las siguientes condiciones experimentales:

I – Métodos de disolución:

Los métodos de disolución más comúnmente empleados son los del canastillo (aparato 1) y de la paleta (aparato 2) de la USP. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir evaluar las características de disolución de una gran variedad de productos, por lo que se recomienda su uso, a menos que se demuestre que no son satisfactorios, en cuyo caso se pueden emplear métodos alternativos (celda de flujo u otros) de compendios oficiales reconocidos por la DNVS.

II – Medios de disolución:

El volumen del medio es de 900 mL a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de las siguientes soluciones:


1. Solución de HCl 0,1 M a pH 1,2 (usualmente HCl 0,1 N o jugo gástrico simulado sin enzimas);
2. Solución buffer a pH 4,5;
3. Solución buffer a pH 6,8 (o fluido intestinal simulado sin enzimas);

No se permite el uso de surfactantes en el medio de disolución. Tratándose de los medios de disolución comprendidos en los numerales 1. y 3., en caso de comprimidos y cápsulas recubiertos de gelatina, se pueden usar fluidos gástrico o intestinal simulados USP con enzimas según corresponda.

III - Cantidad de unidades

Se debe realizar el perfil de disolución con 12 unidades posológicas como mínimo, de un mismo lote de fabricación, tanto del producto test como del producto de referencia.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

13

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



IV - Tiempos de toma de muestras (muestreo)

Se deberán recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar completamente el perfil de disolución del producto usando como mínimo tres tiempos de muestreo, y éstos deben ser los mismos para ambos perfiles. Por ejemplo: a 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Los puntos de tiempo de muestreo deben ser suficientes para obtener perfiles de disolución significativos, y por lo menos cada 15 minutos. Se recomienda mayor frecuencia de muestreo durante el periodo de mayores cambios en el perfil de disolución. Para productos de rápida disolución, donde la disolución se completa dentro de los 30 minutos, puede ser necesaria la generación de un perfil adecuado con muestreo en intervalos de 5 o 10 minutos. Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata se deben incluir obligatoriamente los tiempos de 15 y 30 minutos.

V - Método Analítico

El método analítico empleado para cuantificar el fármaco en ambos medicamentos test y referencia, deberá ser, según la monografía correspondiente en la Farmacopea USP o en otros compendios autorizados por la DNVS. En caso de que el método de cuantificación del IFA no se encuentre compendiado, se podrá aceptar un método analítico propio del solicitante correctamente validado. Todos los métodos utilizados deben estar correctamente validados, cumpliendo con requisitos mínimos de especificidad, estabilidad de soluciones, linealidad y rango.


Se debe utilizar una curva de calibración con rango de concentración apropiado, construida con el estándar de referencia del principio activo, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto, usando estándares de referencia primarios o estándares secundarios cuya trazabilidad sea conocida y certificada.

VI – Verificación y Calibración de Equipos

El Laboratorio debe disponer de procedimientos/instructivos y registros de verificación/calificación de los equipos utilizados para la prueba de disolución y análisis (HPLC, Espectrofotómetro UV/Vis, GC, etc.), de acuerdo a las normativas internacionales de BPL/ISO:IEC 17025:2006, y sus actualizaciones.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

14


MSc. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



VII – Registros

Todos los registros generados en el estudio, sean éstos reportes gráficos, planillas, entre otros, deben ser anexados al informe entregado a la DNVS.

4.4.1. Disolución y solubilidad de los fármacos candidatos a bioexención

Disolución Muy Rápida: Un producto genérico es considerado de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la sustancia se disuelve en 15 min usando paletas a 75 rpm o canastillas a 100 rpm en un volumen de 900 mL de cada uno de los siguientes medios:

- Solución HCl pH 1,2;
- Buffer acetato a pH 4,5; y
- Buffer fosfato a pH 6,8

Disolución Rápida: Un producto genérico es considerado de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la sustancia se disuelve en 30 min usando paletas a 75 rpm o canastillas a 100 rpm en un volumen de 900 mL de cada uno de los siguientes medios:

- Solución HCl pH 1,2;
- Buffer acetato a pH 4,5; y
- Buffer fosfato a pH 6,8

En ciertos casos donde la característica de solubilidad del fármaco no está bien definida o no se encuentran publicaciones científicas y/o en los casos de desarrollo de método de disolución, se debe demostrar por ensayos *in vitro* la alta solubilidad en medios acuosos biorrelevantes.

La alta solubilidad de los fármacos candidatos a bioexención deberá ser demostrada con datos comprobatorios de acuerdo con el método de diagrama de fase para análisis de solubilidad. La evaluación requiere que cantidades crecientes de la sustancia activa (materia prima) sean ensayadas en un volumen fijo, estimado en función de la solubilidad esperada para el fármaco, de por lo menos, tres diferentes medios como, por ejemplo, en pH 1,2, 4,5 y 6,8, y tres replicas para cada condición (mínimo 9 ensayos en total), con coeficiente de variación (CV%) menor a 5%. En caso de que el número de muestras utilizado sea mayor que 3 ($n > 3$), todas las réplicas deberán ser consideradas en el cálculo de la desviación media. Se recomienda el uso de 5 concentraciones del activo.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

15

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



El procedimiento consiste en adicionar cada cantidad del activo (ej: 300 mg - 400 mg - 500 mg - 600 mg - 700 mg) en un volumen fijo (ej.: 10 mL) de cada medio acuoso a 37°C ± 1°C y dejar agitando por 24 horas o hasta disolución completa.

Alternativamente se puede emplear el método de *Shake Flask* (agitación de frasco), que se aplica para drogas puras, solubles en agua y en n-octanol presente en la guía *OECD*.

Las soluciones buffers que se usan son las descritas preferentemente en la farmacopea USP o en otros compendios oficiales reconocidos por la DNVS.

La estabilidad del fármaco deberá ser evaluada en todas las condiciones experimentales, considerando el tiempo de duración total del estudio, por triplicado.

El método de cuantificación para evaluar la solubilidad de la sustancia activa deberá ser capaz de diferenciar el fármaco de posibles productos de degradación por una técnica analítica apropiada debiendo ser método farmacopeico reconocido por la DNVS o validado de acuerdo a las guías para validación de métodos analíticos oficiales.

4.4.2. Análisis estadístico de los datos


4.4.2.1. Cálculo del factor de similitud (f_2)

Para el cálculo de f_2 pueden ser usados los datos (Área, Absorbancia) con varianza de menos de 20% para los primeros puntos (40% de todos los puntos) y de menos del 10% para los puntos siguientes. Se requiere un mínimo de tres puntos (excluido el tiempo cero), incluido un punto de muestreo luego de haberse obtenido el 85% disuelto.

El factor de similitud f_2 es la transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma de cuadrados del error, y es la medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre dos curvas:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \sqrt{1 + \left(\frac{1}{n}\right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} * 100 \right\}$$


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

16

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Donde:

n = número de tiempos de colecta considerados para fines de cálculo de f_2

Rt = porcentaje medio disuelto del medicamento referencia en el tiempo t después de iniciado el estudio

Tt = porcentaje medio disuelto del medicamento test en el tiempo t después de iniciado el estudio

La evaluación del factor de similitud está basada en las siguientes condiciones:

- Los puntos de muestreo deben ser los mismos para las dos formulaciones
- 12 valores individuales para cada tiempo de muestreo para cada formulación
- La desviación estándar relativa o coeficiente de variación de cualquier producto debe ser menos del 20% para los primeros puntos y menos del 10% para el segundo hasta el último tiempo de muestreo

Un valor de f_2 de 50 o más (50-100) refleja la equivalencia de las dos curvas y por lo tanto la equivalencia in vitro del desempeño de los dos productos.

Cuando el estadístico f_2 no es adecuado, la similitud puede ser comparada usando métodos modelo-dependientes o modelo-independientes por ejemplo comparación estadística multivariante de los parámetros de la función de Weibull o el porcentaje disuelto a diferentes puntos de tiempo.


Métodos alternativos del estadístico f_2 para demostrar similitud en la disolución son considerados aceptables, si es válido estadísticamente y está satisfactoriamente justificado su empleo.

La similitud de los límites de aceptación debe ser predefinida y justificada y no debe ser mayor al 10% de diferencia. Además, la variabilidad en los datos de disolución de los productos test y referencia debe también ser similar, sin embargo, una variabilidad menor del producto de referencia puede ser aceptable.

Debe ser proporcionada la evidencia de que el software estadístico ha sido validado.

Se debe proporcionar una clara descripción y explicación de los pasos tomados en el procedimiento, con tablas resumidas apropiadas.


Lic. Oscar Kutjén Vellacich F.
Secretario General

17

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Si los productos test y referencia demuestran ser de muy rápida disolución, por ejemplo, por lo menos 85% de disolución en 15 minutos, o menos, en los tres medios, usando el método analítico recomendado, el perfil de disolución no es necesario, y por lo tanto no se aplica el cálculo de f_2 .

En caso de que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el producto de referencia es mayor al establecido anteriormente, se debe utilizar una prueba estadística, científicamente sustentable, para establecer un intervalo de confianza.

4.5. Resumen para las Bioexenciones basadas en el SCB

Deben presentar las siguientes clases de medicamentos:

Clase I:

- 1- Alta solubilidad. Máxima dosis se disuelve en 250 mL a pH 1 – 6,8.
- 2- Alta permeabilidad, $\geq 85\%$.
- 3- Disolución rápida ($\geq 85\%$ en 30 min) o muy rápida ($\geq 85\%$ en 15 min) a pH 1,2, 4,5 y 6,8.
- 4- Excipientes aprobados para formas farmacéuticas de liberación inmediata.
- 5- La sustancia activa no presenta un margen terapéutico estrecho.
- 6- Perfiles de disolución similares (f_2) a pH 1,2, 4,5 y 6,8.

Clase II: Bioequivalencia (*in vivo*).

Clase III:


- 1- Alta solubilidad. Máxima dosis se disuelve en 250 mL a pH 1,2, 4,5 y 6,8.
- 2- Alta absorción $\geq 85\%$.
- 3- Disolución muy rápida $\geq 85\%$ en 15 min.
- 4- Excipientes aprobados para formas farmacéuticas de liberación inmediata en idénticas características cualitativas y muy similares cuantitativas.
- 5- La sustancia activa no presenta un margen terapéutico estrecho.
- 6- Perfiles de disolución similares (f_2) a pH 1,2, 4,5 y 6,8.

Clase IV: Bioequivalencia (*in vivo*).

5. Bioexención en función de la forma farmacéutica

Los estudios de bioequivalencia (*in vivo*) para medicamentos genéricos o similares serán exceptuados para:


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

18

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



I – soluciones acuosas (parenterales, orales, otológicas, oftálmicas y las administradas como inhalatorias orales o sprays nasales, que contengan el mismo fármaco y en la misma concentración con relación al medicamento de referencia (equivalentes farmacéuticos) y excipientes con la misma función).

Las diferencias entre las formulaciones de los medicamentos test y referencia, respecto al uso de excipientes con función de preservante, tampón o espesante, deberán ser debidamente justificadas.

Para soluciones de uso oral que contengan excipientes que comprobadamente afectan la biodisponibilidad del fármaco (ejemplo: manitol, sorbitol, maltitol, laurilsulfato de sodio, etoxilato de aceite de ricino, polisorbato 80 y otros), el medicamento test deberá contener cualitativamente los mismos que el medicamento de referencia y en cantidad compatible con la función pretendida en la forma farmacéutica, además de identificar el impacto de los mismos en la motilidad gastrointestinal, su interacción con otros fármacos (por ejemplo, formación de complejos), permeabilidad del fármaco, interacción con transportadores de membrana, los cuales deberán ser presentados.

II – polvos para reconstitución que se administren como soluciones acuosas orales o parenterales, deben cumplir con los requisitos del inciso I.


III – gases.

IV – soluciones oleosas parenterales que contengan el mismo fármaco, en la misma concentración que el medicamento referencia (equivalentes farmacéuticos) y cualitativamente el mismo vehículo oleoso, en concentraciones compatibles con la función.

V – medicamentos de uso oral que contengan fármacos destinados a la acción local en el tracto gastrointestinal descriptos en el **ANEXO 3: Listado de principios activos de acción local en el tracto gastrointestinal que no necesitan de estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia**, y

VI – medicamentos de aplicación tópica, no destinados a efectos sistémicos, que contengan el mismo fármaco, en la misma concentración en relación al medicamento de referencia y excipientes con la misma función que aquellas presentes en el producto referencia.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

19

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



6. Bioexención basada en la dosis-proporcionalidad de formulaciones

6.1. Generalidades

Bajo determinadas condiciones, la aprobación de diferentes dosis de un producto genérico puede considerarse en base a los perfiles de disolución si las formulaciones tienen composiciones proporcionalmente similares y cuando la dosis más alta de un producto genérico hubiere demostrado equivalencia *in vitro/in vivo* con el producto de referencia según la presente normativa.

Las formulaciones proporcionalmente similares pueden ser definidas de dos maneras, basado en la dosis de las formas farmacéuticas:


- I) Todos los ingredientes activos e inactivos están exactamente en la misma proporción en todas sus diferentes dosis (ej. una tableta con una dosis de 50 mg tiene todos los ingredientes activos e inactivos exactamente a la mitad de una tableta de dosis 100 mg, y dos veces de una tableta de dosis de 25 mg).
- II) Para un activo de alta potencia, donde la cantidad del activo en la forma farmacéutica es relativamente baja (hasta 10 mg por dosis), el peso total de la forma de dosificación sigue siendo casi el mismo para todas las dosis (dentro del $\pm 10\%$ del peso total), los mismos ingredientes inactivos son usados para todas las dosis, y donde el cambio en la dosis es obtenido alterando esencialmente sólo la cantidad del activo.

Cualquier excepción a estos criterios de proporcionalidad presentados deberá ser técnicamente justificada y el mismo será evaluado por la DNVS.

Los estudios de bioequivalencia (*in vivo*) para las demás dosis de un mismo medicamento genérico será exceptuado para:

- I – medicamento de liberación inmediata, de misma forma farmacéutica, con ingredientes activos y excipientes de las distintas dosis en la misma proporción que el producto bioexento, y producidos por el mismo fabricante;
- II – medicamentos de liberación retardada o prolongada, de misma forma farmacéutica, mismo mecanismo de liberación, formulaciones proporcionales y producidas por el mismo fabricante en las mismas instalaciones de fabricación.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

20

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

En el caso de farmacocinética lineal, el estudio de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia deberá ser realizado con la forma farmacéutica de mayor dosis, debiendo ser técnicamente justificado en caso de no ser posible, teniendo en cuenta la linealidad farmacocinética o el riesgo a la seguridad del voluntario participante del estudio. En caso de medicamentos de liberación retardada o prolongada, además de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia para la dosis alta, serán necesarios estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia de la dosis baja, si tienen comportamiento de linealidad farmacocinética.

Serán exentas de los estudios de BE *in vivo* las demás dosis de los medicamentos genéricos si los perfiles de disolución de los fármacos, entre todas las dosis son similares, de acuerdo al Perfil de Disolución Comparativo.

El solicitante deberá comprobar la proporcionalidad entre las formulaciones y la linealidad farmacocinética.

En el caso de farmacocinética no lineal, el estudio de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia deberá ser realizado con la forma farmacéutica de mayor dosis, cuando el aumento en la dosis resulta en un aumento desproporcionalmente mayor en los parámetros farmacocinéticos: área bajo curva (AUC, por sus siglas en inglés) o concentración plasmática máxima (C_{max}).

El estudio *in vivo* deberá ser realizado con la misma forma farmacéutica de menor dosis cuando el aumento en la dosis resulta en un aumento desproporcionalmente menor en los parámetros farmacocinéticos AUC o C_{max} , ocasionado por saturación del proceso de absorción y no por limitación de la solubilidad del fármaco. En este último caso el solicitante deberá conducir los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia tanto con la mayor como con la menor dosis.


6.2. Prerrequisitos para una bioexención basada en la dosis/proporcionalidad de formulaciones

Un prerrequisito para calificar para una bioexención basada en la proporcionalidad de la dosis de una formulación es que el producto genérico en una dosis haya demostrado en un estudio *in vivo* ser bioequivalente a la correspondiente dosis del producto referencia. El segundo requerimiento es que posteriores dosis del producto genérico sean proporcionalmente similares en la formulación a aquella dosis estudiada. Cuando ambos criterios son cumplidos y los perfiles de disolución de las demás dosis son demostradas ser similares a



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

21



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



aquella de la dosis estudiada sobre un porcentaje liberado en función del tiempo, el procedimiento de bioexención puede ser considerado para las demás dosis.

Tal como los casos de bioexenciones basados en el SCB, una bioexención basada en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones será considerada solamente cuando hay un balance riesgo-beneficio aceptable en términos de salud pública y riesgo al paciente, tal como se ha explicado anteriormente.

Para la comparación de los perfiles de disolución de dos productos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones, así como para las bioexenciones basadas en el SCB, se considera un modelo matemático independiente (ej. test f_2). El perfil de disolución de dos productos genérico (test) e innovador (referencia) deben ser realizados en las mismas condiciones.

Los tiempos de muestreo de la disolución para ambos productos genérico y referencia deben ser los mismos, por ejemplo, para productos:

- de liberación inmediata: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos;
- de liberación prolongada de 12 h: 1, 2, 4, 6 y 8 horas; y
- de liberación prolongada de 24 h: 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas.

6.3. Formas farmacéuticas permitidas para bioexenciones basadas en dosis-proporcionalidad

6.3.1. Tabletas/comprimidos de liberación inmediata


Diferentes dosis de una formulación de medicamento genérico, cuando los productos son manufacturados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura, en donde:

- i) todas las dosis son proporcionales con relación a la formulación;
- ii) un estudio de equivalencia apropiado ha sido realizado en por lo menos una de las dosis de la formulación (generalmente la dosis más alta, al menos que la dosis menor haya sido elegida por cuestión de seguridad);
y
- iii) los perfiles de disolución para diferentes dosis son similares.

Si ambas dosis liberan 85% o más de la cantidad declarada del activo en 15 minutos, usando los tres medios de disolución recomendados (ver sección 4.4.), la comparación del perfil con el test f_2 no es necesaria.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

22


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



6.3.2. Comprimidos y cápsulas de liberación retardada/prolongada

Para comprimidos de liberación retardada/prolongada, cuando el producto genérico está en la misma forma farmacéutica, las distintas dosis poseen el mismo mecanismo de liberación, contienen los mismos ingredientes y su composición cuantitativa es proporcionalmente similar, una dosis menor a la dosis con bioequivalencia *in vivo* aprobada puede ser exceptuada de presentar un estudio de bioequivalencia si tiene un perfil de disolución similar ($f_2 \geq 50$) en las condiciones usuales para formas farmacéuticas de liberación retardada (2 horas en medio ácido, seguido de disolución en solución reguladora de pH 6,8), o prolongada por lo menos en tres medios de disolución diferentes, de pH entre 1,2 y 7,5. Al evaluar la proporcionalidad en la composición, se recomienda considerar la proporcionalidad del recubrimiento gastrorresistente con respecto a la superficie del comprimido (no del peso del núcleo) para tener el mismo grado de gastrorresistencia (mg/cm^2). En el caso de cápsulas, cuando la diferencia de las dosis es consecuencia de una disminución en la cantidad de gránulos gastrorresistentes que contienen el IFA, la similitud ($f_2 \geq 50$) entre el perfil de disolución de la nueva dosis (menor) y la dosis con bioequivalencia aprobada, en las condiciones usuales de disolución para formas farmacéuticas de liberación retardada, será suficiente para sustentar una bioexención.

7. Bioequivalencia para cambios en escala/posteriores a la aprobación del registro sanitario


Bajo ciertas condiciones, reformulaciones o cambios de manufactura posteriores a la aprobación de una formulación oral sólida de liberación inmediata y/o retardada/prolongada, tales como:

- 1) los componentes o la composición;
- 2) el lugar de fabricación;
- 3) la escala de fabricación (aumento/reducción);
- 4) la fabricación (proceso y equipos).

y en presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida, se puede optar por realizar las pruebas de perfil de disolución comparativo entre el producto reformulado y el de referencia.

Se considerará lo siguiente para formas farmacéuticas de liberación inmediata, según corresponda el nivel del cambio:


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

23

Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



A. Cambios de Nivel 1

1. Esta categoría comprende:
 - a. Cambios de proceso de elaboración, ya sea en tiempos de mezcla o de velocidades de operación, y/o
 - b. Cambios a equipos alternativos, con el mismo diseño y principios operativos, y con igual o distinta capacidad.
2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:
 - a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de proceso y/o equipo
 - b. Registro Maestro.
 - c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
 - d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
 - e. Documentación de Bioequivalencia: Ninguna.
3. Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria:
 - a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad acelerada terminada y estudio de largo plazo en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

B. Cambios de Nivel 2

1. Esta categoría comprende:
 - a. Cambios diferentes a tiempos de mezcla o de velocidades de operación en el proceso de elaboración, que no impliquen un cambio en el tipo de proceso, y/o
 - b. Cambio en el diseño y/o en los principios operativos de los equipos utilizados.
 - c. Cambios en los proveedores de principios activos y/o excipientes.


Los ensayos y la documentación para la presentación de un cambio de Nivel 2, varían según tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.
 - a. Ficha de modificaciones con la información detallada del cambio propuesto.
 - b. Registro Maestro actualizado.



Lic. Oscar Kubén Vellacich F.
Secretario General

24



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

c. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad de un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

d. Documentación de Disolución:

d.1 Drogas de alta permeabilidad y alta solubilidad.

Caso A: Disolución del 85% a los 15 minutos, en 900 mL de HCl 0,1N.

Si un medicamento no cumple con este criterio, el solicitante deberá realizar los ensayos descriptos para el Caso B o C.

d.2 Drogas de baja permeabilidad y alta solubilidad.

Caso B: Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

d.3 Drogas de alta permeabilidad y baja solubilidad.

Caso C: Se deberá realizar un muestreo apropiado a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, hasta que se disuelva el 90% de la droga o hasta que se logre una asíntota. Se puede utilizar un tensioactivo siempre que su uso se justifique apropiadamente. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y propuestas deberán ser similares.

e. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

f. Documentación de Bioequivalencia: Ninguna

De no cumplirse con lo requerido como caso A, B o C de Disolución, deberá cumplimentarse lo solicitado en Bioequivalencia para Nivel 3.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad acelerada terminada y estudio de largo plazo en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

C. Cambios de Nivel 3


1. Esta categoría comprende:

a. Cambios en el tipo de proceso utilizado en la elaboración del producto (ejemplo: granulado por vía húmeda vs. compresión directa).

b. Cualquier producto que no cumpla las exigencias de disolución.

c. Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de baja solubilidad y baja permeabilidad, más allá de lo admitido en Nivel 1 o 2.


Lic. Oscar Kubán Vellacich F.
Secretario General

25

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"*Sequicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870*"

d. Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de rango terapéutico estrecho, más allá de lo admitido en Nivel 1 o 2.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:

- a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de proceso y/o equipo.
- b. Registro Maestro actualizado.
- c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- d. Documentación de estabilidad:

d.1 Información relevante a presentar: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado. Se deberá realizar posteriormente para tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 3 lotes con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

e. Documentación de Disolución.

Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

f- Documentación de Bioequivalencia: Estudio completo de bioequivalencia *in vivo* o *in vitro* según corresponda. El estudio de bioequivalencia podrá ser exceptuado cuando exista una correlación *in vivo* /*in vitro* aceptable, que haya sido verificada.

3. Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria


4. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

Para formas farmacéuticas de liberación modificada se tendrán en cuenta Guías Internacionales reconocidas por Autoridades Sanitarias de Referencia.


Requisitos para cambios múltiples

Se entiende por cambios múltiples a las modificaciones en la escala y/o cambios posteriores al registro de especialidades medicinales sujetas a demostración de bioequivalencia, presentados en forma sucesiva o simultánea.

La documentación y ensayos exigibles para un cambio múltiple serán los correspondientes al de mayor exigencia entre los cambios individuales que lo componen.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

26


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

8. Pruebas de disolución *in vitro* complementarias a los estudios de Bioequivalencia

A menos que esté justificado de otra manera, las especificaciones de la disolución *in vitro* que será usada para el control de calidad del producto debe ser derivado a partir del perfil de disolución del lote de producto test que ha sido bioequivalente al producto de referencia.

Si eventualmente los resultados de una disolución *in vitro* comparativa de los lotes utilizados para el estudio de bioequivalencia no refleja la bioequivalencia como se ha demostrado *in vivo*, éste último prevalece. Sin embargo, las razones posibles para la discrepancia deben ser abordadas y justificadas.

9. Disposiciones finales

El Centro de Estudios de Bioexención deberá emitir un informe detallado de los estudios realizados, los cuales deberán ser presentados en dos ejemplares a la DNVS, la cual emitirá un **Certificado de Bioequivalencia (CBE)** en caso de ser aprobado. El **CBE** es un requisito obligatorio para la concesión del Registro Sanitario de una especialidad farmacéutica nueva o su renovación.

Los datos crudos, cromatogramas, espectros, registros, cálculos, muestras de retención, además de documentos como informes de desarrollo y validación de metodología analítica para disolución y/o de otros ensayos deberán ser debidamente conservados por el Centro de Estudios de Bioexención por un plazo de 5 años y deberán estar disponibles para su revisión por parte de la DNVS cuando sea requerido.


Se considerarán para su evaluación los estudios a los fines de demostrar bioexención de medicamentos realizados en Centros u CROs que cuenten con Autorización por parte de la EMA, FDA o Autoridades de Referencia Regional con clasificación Nivel IV de la OPS.

Sólo será considerado bioexento el medicamento que cumpliera íntegramente con todos los requerimientos establecidos en esta Guía, caso contrario la solicitud de medicamento bioexento será rechazada, y el medicamento deberá demostrar Bioequivalencia *in vivo* para poder autorizar su registro y comercialización. En caso de que el resultado del estudio de Bioexención sea insatisfactorio, la empresa tendrá que realizar un estudio de Bioequivalencia *in vivo* del principio activo en cuestión dentro de los 6 meses posteriores a su rechazo. Sin embargo, mientras los resultados estén pendientes de aprobación, se podrá permitir la autorización/renovación del registro sanitario. Si el resultado del mencionado estudio de Bioequivalencia *in vivo* es insatisfactorio, se considerará el tiempo

necesario para reformulación y realización de un nuevo estudio de Bioequivalencia

27


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

in vivo por un plazo máximo de hasta 6 meses, sin perjuicio del curso normal del registro sanitario. Si no se presentara el nuevo estudio en el tiempo estipulado anteriormente, se dará cese al registro sanitario respectivo.

El medicamento bioequivalente deberá contener en las caras frontales de su arte secundario un recuadro de color amarillo (Pantone 108 C) con la expresión de color rojo (Pantone 485 C) "BIOEQUIVALENTE". El recuadro deberá ocupar el 20% del área inferior del total de cada cara del envase secundario.

La marca de certificación se puede utilizar siempre relacionada con el producto en documentos, folletos, presentaciones, reportes, folletos de información al médico y al paciente.

Para el medicamento aprobado como bioexento, la DNVS podrá, en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de calidad de los componentes de la formulación, o requerir nuevas pruebas de comprobación de la seguridad y eficacia, incluyendo el estudio de bioequivalencia, por hechos nuevos que surgieran, llevando a la necesidad de ensayos complementarios, mismo después de la concesión/renovación del registro sanitario.

Las empresas farmacéuticas tendrán un plazo de 12 (doce) meses, contados a partir de la fecha de publicación de la presente Guía, para iniciar los estudios solicitados en la misma. Se deberá presentar a la DNVS el informe de resultados de los estudios concluidos en un plazo máximo de 6 meses contados a partir de la iniciación de los mismos.


Si el resultado del estudio de Bioexención es insatisfactorio, se considerará el tiempo necesario para reformulación y realización de un estudio de Bioequivalencia *in vivo* por un plazo máximo de hasta 6 meses, sin perjuicio del curso normal en el caso de renovación del registro sanitario. Si no se presentara el nuevo estudio en el tiempo estipulado anteriormente, se dará cese al registro sanitario respectivo. En el caso de registros sanitarios de productos nuevos, los mismos deberán presentar los estudios concluidos para su aprobación.

El no cumplimiento de las disposiciones mencionadas anteriormente representará el cese del Registro Sanitario del producto en cuestión.

Para tal efecto se adosa a la presente Guía el **ANEXO 2: Listado de principios activos que deben optar por estudios de Bioexención**, el cual será actualizado periódicamente.

Esta Guía entra en vigor en la fecha de su publicación.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

28

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




10. Glosario

Alternativa farmacéutica	Son productos farmacéuticos con el/los mismo/s principio/s activo/s pero en diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una actividad parcial, o los cuales difieren en las formas de dosificación o concentración. Pueden o no ser bioequivalentes con respecto al medicamento de referencia.
Analito	Compuesto químico específico a ser medido en una matriz.
API/IFA	Toda sustancia o mezcla de sustancias, de origen natural o sintético, de efecto farmacológico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo, la adquiere. Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo. Se considera equivalente a fármaco.
AUC	Área bajo la curva concentración plasmática- tiempo.
Auditoría del estudio (Ensayo) (audit of a trial)	Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, se documentaron y se informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándar, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados. Los investigadores deben permitir que se realicen auditorías por parte de los patrocinadores e inspecciones por la Autoridad Sanitaria, proporcionando, para este propósito, acceso directo a los datos y documentos.
Auspiciante/Patrocinador /Solicitante	Persona individual, grupo de personas, empresa, Institución u organización, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de los estudios de bioequivalencia, en todas sus etapas. Cuando el investigador inicia y asume toda la responsabilidad de un estudio, asume también el papel de patrocinador.


Lic. Oscar Hubén Vallacich F.
Secretario General


29


M.Sc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Bioequivalencia (BE)	Bioequivalencia. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de picos (C_{max} y T_{max}) y exposición total (área bajo la curva (AUC)), después de la administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.
Biodisponibilidad	La velocidad y extensión al cual el ingrediente farmacéutico activo o parcialmente activo es absorbido a partir de una dosificación farmacéutica y se vuelve disponible en el/los sitio/s de acción.
BPL/GLP	Buenas Prácticas de Laboratorio. Sistema de calidad relacionado con el proceso organizacional y las condiciones en las que estudios no clínicos son planificados, desarrollados, monitoreados, registrados, archivados y reportados.
C_{max}	Concentración plasmática máxima del/os principio/s activo/s en estudio.
Contrato	Documento, fechado y firmado por el investigador, institución y patrocinador, que establece cualquier acuerdo en materia financiera y delegación/distribución de responsabilidades. El protocolo puede servir como un contrato cuando contiene tales informaciones y está correctamente firmado.
Director de estudio	Persona responsable del estudio de manera general. En el estudio de bioequivalencia, es el individuo responsable de coordinar el estudio.
DNVS	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. Organismo nacional que administra todo el espectro de actividades reguladoras de medicamentos, incluyendo al menos todas las siguientes funciones: autorización de comercialización de nuevos productos y variaciones de productos existentes; pruebas de laboratorio de control de calidad; monitoreo de reacciones adversas a medicamentos; suministro de información sobre medicamentos y promoción


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



del consumo racional de fármacos; buenas prácticas de fabricación (BPM), inspecciones y licencias de los fabricantes, mayoristas y canales de distribución; operaciones de cumplimiento; monitoreo de la utilización de fármacos.

Equivalencia farmacéutica Los productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la/s misma/s sustancia/s activa/s en la misma forma de dosificación, los cuales cumplen los mismos estándares o comparables. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia debido a que pueden contar con diferentes excipientes y/o proceso de manufactura que puede llevar a una disolución y/o absorción más rápida o más lenta de un producto farmacéutico con respecto al de referencia.


**Equivalencia terapéutica/
Equivalencia** Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a los pacientes por la misma vía. Esto puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia apropiados.

Especialidad medicinal Todo medicamento designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, 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, debidamente autorizado por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS).

Fármaco Ingrediente farmacéutico activo. Una sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo (ingrediente). Se considera equivalente a API/IFA.

Intercambiabilidad/ La intercambiabilidad se permite en los productos


Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 - 1870"

Sustitución	que son equivalentes terapéuticos con respecto al producto de referencia (innovador), y pueden ser intercambiados en la práctica clínica. Dos especialidades medicinales son sustituibles si se ha demostrado su equivalencia terapéutica ante la Autoridad Sanitaria Nacional.
Investigador	El investigador debe tener calificaciones y competencias en el ámbito de la presente normativa, de acuerdo con las leyes locales y regulaciones además de lo demostrado por el <i>curriculum vitae</i> actualizado y otras credenciales.
Investigador principal / responsable	Dirige el estudio de Bioequivalencia de una manera general, sirve de coordinador para ciertos tipos de ensayos clínicos, por ej. ensayos multicéntricos.
ISO	Organización Internacional de Estandarización.
Medicamento	Toda sustancia, natural o sintética, o Combinaciones de ellas, que se destine, o que sea promocionada para la utilización en seres humanos por sus propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar las enfermedades o sus síntomas, y sustancias con efecto medicamentoso pero no promocionadas como tales. Se considera sinónimo a producto farmacéutico, especialidad farmacéutica.
Medicamento genérico /test	Producto que posee la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, y su bioequivalencia con el producto de referencia ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad apropiados. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa son considerados como la misma sustancia activa, a menos que ellos difieran significativamente en propiedades que comprometen la seguridad y/o eficacia. Además, las formas farmacéuticas de liberación inmediata se consideran como una sola. Pueden comercializarse con la denominación común internacional o bajo el nombre de una marca (propietario). El mismo está destinado a ser intercambiable con el producto de referencia.



Lic. Oscar Rubén Velasco
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sequicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

Medicamento innovador /referencia	Medicamento que ha demostrado eficacia y seguridad mediante los ensayos clínicos correspondientes. Excepcionalmente, en caso de que el medicamento innovador ya no cuente con existencia en el mercado global, se podrá considerar aquel medicamento que haya demostrado bioequivalencia con respecto al primero, acompañado de justificación técnica sólida. En caso de no contarse con productos que cumplimenten alguno de los puntos mencionados anteriormente, la Autoridad Sanitaria decidirá cuál será utilizado caso por caso.
Métodos bioanalíticos	Métodos analíticos utilizados en la determinación cuantitativa de analitos en matrices biológicas.
Monitor/Supervisor	Persona nombrada y responsable ante el patrocinador o el CRO para monitorear y reportar el progreso del ensayo, y realizar la verificación de los datos.
Muestra en estudio	Muestra de producto test o referencia objeto de análisis.
Organización de investigación contratada (CRO)	Organización científica (comercial, académica u otra) en que el solicitante debe realizar las tareas y obligaciones del estudio realizado. Cualquier transferencia debe ser definida y escrita.
Procedimiento operativo patrón/estándar (SOP)	Instrucciones escritas, estandarizadas, detalladas del manejo de ensayos. Proporcionan un marco general que permite la implementación y el desempeño eficientes de todas las funciones y actividades de un ensayo particular.
Producto de investigación (producto de estudio)	Cualquier producto farmacéutico o placebo siendo ensayado en un ensayo clínico.
Producto farmacéutico	Cualquier sustancia o combinación de sustancias que tiene uso terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, o pretendido a modificar funciones fisiológicas, y se presenta en una dosis adecuada para administración a humanos. Se considera equivalente al término medicamento.
Protocolo del estudio	Un documento en el que se exponen los antecedentes, la justificación y los objetivos del ensayo y describe diseño, metodología y


Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 - 1870"

	organización, incluyendo consideraciones estadísticas, y condiciones bajo las cuales será realizado y gestionado. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador, la institución involucrada y el patrocinador. Puede también servir como un contrato.
Reporte/Informe final	Descripción comprensiva del ensayo luego de ser completado conteniendo una descripción de los métodos experimentales (incluyendo métodos estadísticos) y materiales, presentación y evaluación de los resultados clínicos, estadísticos y bioanalíticos.
SCB	Sistema de clasificación biofarmacéutica, destinada a reducir los estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i> , es decir, representa una subrogada de la bioequivalencia <i>in vivo</i> .
Tamaño de lote requerido	El tamaño de lote del medicamento test debe ser como mínimo 1/10 parte del lote comercial o como mínimo de 100.000 unidades.
Validación	Confirmación por ensayos y provisión de evidencia objetiva de que los requisitos específicos de una determinación son cumplidos.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 2

Listado de principios activos que deben optar* por estudios de Bioexención		
Principio activo	Clasificación biofarmacéutica (depende de las condiciones experimentales)	Producto de Referencia/Laboratorio titular
Acetaminofeno (Paracetamol)	Clase I	TERMALGIN comprimidos/GlaxoSmithKline
Amitriptilina	Clase I	TRYPTIZOL/Sanofi Aventis
Amoxicilina	Clase III	CLAMOXYL cápsulas/GlaxoSmith Kline
Atropina	Clase I/III	ATROPINA B. BRAUN/B. Braun Medical
Biperideno	Clase I	AKINETON comprimidos/Abbott
Cafeína	Clase I	CAFCIT/ WEST-WARD PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LTD
Capecitabina	Clase III	XELODA/Roche
Ciclofosfamida	Clase I	ENDOXAN/Baxter Oncology
Cimetidina	Clase III	CIMETIDINE/ MYLAN PHARMACEUTICALS INC
Ciprofloxacino	Clase III	BAYCIP comprimidos/Bayer
Clomifeno	Clase I	SEROPHENE comprimidos/ Merck
Clorfeniramina	Clase I	CLOPRIMETON comprimidos/Schering Plough
Cloroquina	Clase I	CHLOROQUINE PHOSPHATE/Hikma pharmaceuticals
Cloxacilina	Clase III	PENSTAPHON cápsulas/Bristol Myers Squibb
Desipramina	Clase I	NORPRAMIN/ US Pharmaceutical holdings ii llc
Disopiramida	Clase I	DICORYNAN CAPSULAS DURAS/ Sanofi Aventis
Eritromicina	Clase III	ERITROMICINA NORMON/ Laboratorios Normon, S.A.
Estradiol	Clase I	ESTRADIOL/ Mylan Pharmaceuticals
Etambutol	Clase I	MYAMBUTOL/TEOFARMA
Fenoximetilpenicilina	Clase III	PENILEVEL/Laboratorios ERN
Fluoxetina	Clase I	FLUOXETINA HIDROCLORURO/ Mylan Pharmaceuticals
Imipramina	Clase I	TOFRANIL/SPECGX LLC
Isoniazida	Clase III	ISONIAZIDA/Sandoz
Labetalol	Clase I	LABETALOL CLORHIDRATO/Sandoz


Lic. Oscar Rubén Venegas
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 2

Levamisol	Clase III	ERGAMISOL/JANSSEN PHARMACEUTICA PRODUCTS LP
Levetiracetam	Clase III	KEPPRA/UCB Pharma
Levodopa+carbidopa	Clase I	SINEMET/Merck
Levofloxacin	Clase I	LEVAQUIN/ JANSSEN PHARMACEUTICALS INC
Lidocaína	Clase I	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE VISCOSUS/ VINTAGE PHARMACEUTICALS LLC
Meperidina	Clase I	DEMEROL/ US PHARMACEUTICAL HOLDINGS II LLC
Metoprolol	Clase I	BETALOL/Astrazeneca
Metronidazol	Clase I	FLAGYL/ GD SEARLE LLC
Metformina	Clase III	GLUCOPHAGE comprimidos/Roche
Penicilina	Clase III	PENICILLIN-VK/ Teva Pharmaceuticals USA INC
Pirazinamida	Clase III	PIRAZINAMIDA/Dava Pharmaceuticals INC
Primaquina	Clase I	PRIMAQUINA/Sanofi Aventis US LLC
Prednisolona	Clase I	PREDNISOLONA/Watson Laboratories INC
Prometazina	Clase I	PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE/Sandoz
Quinidina	Clase I	Quinidina Sulfato/Watson Laboratories INC
Ranitidina	Clase III	RANITIDINA CLORHIDRATO/Sandoz
Rosiglitazona	Clase I	AVANDIA/SB PHARMCO PUERTO RICO INC
Salbutamol	Clase I	VENTOLIN/GlaxoSmithKline
Temozolomida	Clase I	TEMODAL/Merck Sharp and Dohme
Tetraciclina	Clase III	TETRACICLINA ITALFARMACO Italfarmaco
Verapamilo	Clase I	ISOPTINA comprimidos/Abbott
<p>* Se opta por estudios de Bioexención en primera medida para evitar realizar los estudios de Bioequivalencia (<i>in vivo</i>), sin embargo, si los productos farmacéuticos que contienen los activos citados en el ANEXO 2 no cumplen con los prerrequisitos o requisitos para Bioexención, los mismos deberán demostrar bioequivalencia <i>in vivo</i>.</p>		


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




ANEXO 3

Listado de principios activos de acción en el tracto gastrointestinal que no necesitan estudios de Biodisponibilidad relativa/bioequivalencia

Acarbosa
Aluminio, fosfato
Aluminio, hidróxido
Azul da Prusia
Bisacodil
Colestiramina
Dimeticona
Docusato, cálcico
Docusato, sódico
Furazolidona
Homatropina
Lactulosa
Loperamida
Magnesio, carbonato
Magnesio, hidróxido
Mebendazol
Mesalazina
Miconazol, nitrato
Nistatina
Orlistat
Picossulfato, sódico
Pinaverio, bromato
Pirvinio, embonato
Pirvinio, pamoato


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Mecranakcha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

TETÁ REKUÁI

GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

FORMULARIO 1

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN

Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica


SOLICITANTE:

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Índice de la Presentación

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fáj)	
1.4	Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional	
1.5	Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud): Apellido y Nombre	
1.6	Comprobante del pago del arancel correspondiente	
2	INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS PRODUCTO/S TEST/S EN ESTUDIO	
2.1	Nombre Comercial	
2.2	IFAS: Denominación Común Internacional	
2.3	Datos sobre el/los IFAs referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad	
2.4	Forma farmacéutica y concentración	
2.5	Concentraciones registradas o en Trámite de Registro	
2.6	Certificado de Registro Sanitario o N° de Expediente de Trámite de Registro	


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

1



		Página
2.7	Caracterización del producto	
2.7.1	Constancia de Documentación presentada de Validación de proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración	
2.7.2	Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de producto terminado	
2.7.3	Tamaño de lote	
2.7.4	Método de elaboración (Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos)	
2.7.5	Listado de equipos utilizados	
2.7.6	Envase primario	
2.7.7	Texto autorizado vigente del prospecto	
2.7.8	Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test	
3	PRODUCTO DE REFERENCIA	
3.1	IFAs	
3.2	Forma farmacéutica y concentración. Lote y vencimiento	
3.3	Cuadro comparativo de composición cuali-cuantitativa del producto test en estudio y producto de referencia. Declarar la funcionalidad de cada uno de los excipientes	
3.4	Diferencia en el contenido del IFA entre el producto test y el producto de referencia. No debe ser superior al $\pm 5\%$.	
4	ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS Detallar nombre del laboratorio, dirección y profesionales responsables donde se llevarán a cabo los estudios de caracterización del IFA: solubilidad, (permeabilidad, en caso de corresponder) y el estudio de cinética de disolución comparativa. Adjuntar convenios	



Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



		Página
5	ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA	
5.1	Equipo de disolución: tipo, marca y modelo	
5.2	Soluciones Reguladoras: Indicar composición	
5.3	Condiciones operativas de los ensayos de disolución	
5.4	Prueba de aptitud del sistema: -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente	
5.5	Procedimiento de desgasificación del medio de disolución	
5.6	Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica	
6	ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL IFA	
6.1	Descripción de metodología empleada para sustentar alta solubilidad	
7	ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DEL IFA	
7.1	En caso de no realizar los estudios de permeabilidad, adjuntar antecedentes bibliográficos que respalden la permeabilidad del IFA debidamente justificados	
7.2	EN CASO DE REALIZAR ESTUDIOS DE PERMEABILIDAD Incluir la siguiente información: - Descripción del método de estudio de permeabilidad a emplear - Criterios de Selección de animales o línea celular - Concentraciones del IFA a emplear en fluido donante - Breve descripción del método analítico	
7.3	Lista de principios activos a utilizar (mínimo 15) para la validación del método de estudio de permeabilidad <i>in vitro</i> o <i>in vivo / in situ</i> en animales. Ésta deberá incluir no menos de 3 fármacos de permeabilidad alta, moderada, baja y un fármaco patrón que establezca el límite entre la alta y baja permeabilidad. Incluir la clase biofarmacéutica a la que pertenece cada uno de los fármacos utilizados	


Llc. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




		Página
8	Aportar datos de inestabilidad en el sistema gastrointestinal	
9	CONCLUSIÓN Resumen de parámetros que justifican la presentación de la bioexención: Disolución (RÁPIDA/MUY RÁPIDA), Solubilidad (ALTA/BAJA), Permeabilidad (ALTA/BAJA), Adecuabilidad de los excipientes	
El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa. Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas correspondientes		

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

Condiciones de disolución	
Equipo	
RPM	
Medio	
Volumen	
Temperatura	
Enzimas	
Volumen de muestra	


Lc. Oscar Rubén Vellacion r.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares

SOLICITANTE:

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fájx)	
1.4	Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional	
1.5	Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud): Apellido y Nombre	
1.6	Comprobante del pago del arancel correspondiente	
2	INFORMACIÓN SOBRE EL TEST EN ESTUDIO	
2.1	Nombre Comercial	
2.2	IFAS: Denominación Común Internacional	
2.3	Datos sobre el/los IFAs referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad	
2.4	Forma farmacéutica y concentración	
2.5	Forma farmacéutica de liberación modificada: descripción del mecanismo y cinética de liberación de los productos de referencia y test	



Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



		Página
2.6	Concentraciones registradas o en Trámite de Registro	
2.7	Certificado de Registro Sanitario o N° de Expediente de Trámite de Registro	
2.8	Disposición de la D.N.V.S. de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto de referencia	
2.9	Caracterización del producto	
2.9.1	Constancia de Documentación presentada de Validación de proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración de ambas dosis	
2.9.2	Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de producto terminado de ambas dosis	
2.9.3	Tamaño de lote de los productos test y referencia	
2.9.4	Método de elaboración (Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos de las distintas dosis)	
2.9.5	Listado de equipos utilizados	
2.9.6	Envase primario	
2.10	Texto autorizado vigente del prospecto	
2.11	Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test en estudio	
3	PRODUCTO DE REFERENCIA	
3.1	IFAs	
3.2	Forma farmacéutica y concentración. Lotes y vencimientos	
4	Cuadro comparativo de composición cuali-cuantitativa de los productos test en estudio y producto de referencia (en caso de que corresponda). Declarar la funcionalidad de cada uno de los excipientes	
5	ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS Detallar nombre del laboratorio, dirección y profesionales responsables donde se llevarán a cabo los estudios de caracterización de solubilidad del IFA (en caso de corresponder) y el estudio de cinética de disolución comparativa. Adjuntar convenios	


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




		Página
6	ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA	
6.1	Equipo de disolución: tipo, marca y modelo	
6.2	Soluciones Reguladoras: Indicar composición	
6.3	Condiciones operativas de los ensayos de disolución (tabla 1)	
6.4	Prueba de aptitud del sistema: -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente	
6.5	Procedimiento de desgasificación del medio de disolución	
6.6	Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica	
7	ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL IFA	
8	CONCLUSIÓN Resumen de parámetros que justifican la proporcionalidad de la dosis para solicitud de la bioexención	
El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa. Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas correspondientes		

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

Condiciones de disolución	
Equipo	
RPM	
Medio	
Volumen	
Temperatura	
Enzimas	
Volumen de muestra	


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia o equivalencia *in vitro* basado en la clasificación biofarmacéutica.

**SOLICITANTE:
OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fájx)	
1.4	Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional	
1.5	Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud): Apellido y Nombre	
1.6	Comprobante del pago del arancel correspondiente	
2	INFORMACIÓN SOBRE EL TEST EN ESTUDIO	
2.1	Nombre de la especialidad medicinal	
2.2	Domicilio de elaboración	
2.3	Titular del Certificado-Certificado de producto	
2.4	Certificado de aprobación del cambio / N° de Expediente de Trámite de Modificación	
2.5	Disposición de D.N.V.S. de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia <i>in vitro</i> con el producto de referencia	
2.6	Clasificación Biofarmacéutica del/de los IFAs (con referencia bibliográfica de ser necesaria)	
2.7	Forma farmacéutica	


Lic. Oscar Rubén Vellaich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



		Página
2.8	Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test	
2.9	Documentación referente al cambio propuesto según el nivel de cambio incurrido	
2.10	Formulario de caracterización del lote de producto con Bioequivalencia demostrada, detallando: <ul style="list-style-type: none"> • nombre de la especialidad medicinal, titular del certificado • forma farmacéutica formula cuali-cuantitativa • formula unitaria-formula lote • lugar de elaboración (de todas las etapas), tamaño de lote • método elaboración (descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos) • listado de equipos usados, envase primario, certificado autorización nº 	
3	MODIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA	
3.1	CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN	
3.1.1	Fórmula cuali/cuantitativa aprobada	
3.1.2	Fórmula propuesta	
3.1.3	Categoría funcional de cada excipiente	
3.1.4	Porcentaje de cambio individual	
3.1.5	Porcentaje de cambio total	
3.1.6	Nivel de cambio propuesto (seleccionar)	
3.1.6.1	Nivel 1: son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación	
3.1.6.2	Nivel 2: son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y comportamiento de la formulación	
3.1.6.3	Nivel 3: son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y comportamiento de la formulación	

Lic. Oscar Rubén Vallacch F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



		Página
3.2	CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACIÓN	
3.2.1	Domicilio para la elaboración de la especialidad medicinal propuesta	
3.2.2	Nivel de cambio propuesto (seleccionar)	
3.2.2.1	Nivel 1: dentro del mismo establecimiento manteniendo todas las condiciones anteriormente aprobadas	
3.2.2.1	Nivel 2: otro establecimiento manteniendo todas las condiciones anteriormente aprobadas	
3.2.2.3	Nivel 3: otro establecimiento con condiciones diferentes a las anteriormente aprobadas (diferentes equipos y personal)	
3.3	CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE (CAMBIOS EN ESCALA)	
3.3.1	Nivel de cambio propuesto (seleccionar)	
3.3.1.1	Nivel 1: cambio del tamaño de lote MENOR o IGUAL a 10 veces del utilizado en el biolote y no inferior a 10.000 unidades. Tamaño resultante en unidades posológicas	
3.3.1.2	Nivel 2: cambio del tamaño de lote MAYOR a 10 veces del utilizado en el biolote y no inferior a 10.000 unidades. Tamaño resultante en unidades posológicas	
3.4	CAMBIOS EN LA ELABORACIÓN	
3.4.1	Nivel de cambio propuesto (seleccionar)	
3.4.1.1	Nivel 1: a) Cambios de proceso de elaboración (tiempos de mezcla o de velocidades de operación) b) Cambios a equipos alternativos (el mismo diseño y principios operativos)	
3.4.1.2	Nivel 2: a) Cambios de proceso de elaboración diferentes a tiempos de mezcla o de velocidades de operación (que no impliquen un cambio en el tipo de proceso) b) Cambios en el diseño y/o en los principios operativos c) Cambios en los proveedores de principios activos y/o excipientes.	
3.4.1.3	Nivel 3: elaboración del producto b) Cualquier producto que no cumpla con las exigencias de disolución	

Lic. Oscar Kubén Yellacich K.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	<p>c) Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de baja solubilidad y baja permeabilidad, más allá de lo admitido en Nivel 1</p> <p>d) Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de rango terapéutico estrecho, más allá de lo admitido en Nivel 1</p>	
4	ESTUDIO DE CINETICA COMPARATIVA DE DISOLUCIÓN	
4.1	Equipo de disolución: tipo, marca y modelo	
4.2	Soluciones Reguladoras: Indicar composición	
4.3	Condiciones operativas de los ensayos de disolución (ver tabla 1)	
4.4	<p>Prueba de aptitud del sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente 	
4.5	Procedimiento de desgasificación del medio de disolución	
4.6	<p>Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución.</p> <p>Validación de la técnica, incluyendo: estabilidad de la solución estándar, estabilidad de las muestras e influencia del filtro</p>	
5	CONCLUSIÓN	
	Resumen de los parámetros que justifican el nivel de cambio propuesto para la solicitud de Bioexención	
<p>El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa. Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas correspondientes</p>		

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

Condiciones de disolución	
Equipo	
RPM	
Medio	
Volumen	
Temperatura	
Enzimas	
Volumen de muestra	

Lte. Oscar Kanda
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica

INFORMACIÓN - DOCUMENTO

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fájx)	
2	CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS	
2.1	Título del estudio	
2.2	Fecha de inicio y término del estudio	
2.3	Nuevos datos sobre el/los IFAs referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad	
3	RESULTADOS DE PERMEABILIDAD DEL IFA (Si corresponde)	
3.1	Antecedentes bibliográficos de la biodisponibilidad y/o permeabilidad del IFA en estudio	
3.2	Criterios de selección de los animales de experimentación o línea celular	
3.3	En caso de usar animales de experimentación presentar:	
3.3.1	Condiciones de ayuno de los animales antes y/o durante el estudio	
3.3.2	Manejo quirúrgico de los animales	
3.3.3	Descripción del ensayo de permeabilidad	
3.3.4	Mantenimiento, trasporte y eliminación de los animales de experimentación	
3.4	En caso de realizar ensayos en células presentar:	
3.4.1	Procedencia de la línea celular	
3.4.2	Condiciones de cultivo de la línea celular	
3.4.3	Descripción del ensayo de permeabilidad	
3.4.4	Otros procedimientos pertinentes al estudio	



Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



		Página
3.5	Concentración de los IFAs en el fluido donante. Resultados de estabilidad del IFA en el fluido donante. Resultados de estabilidad del IFA en el fluido gástrico/intestinal simulado	
3.6	Descripción del método para el cálculo de permeabilidad	
3.7	Descripción del método analítico de cuantificación de los IFAs y resultados de su validación	
3.8	Datos de estabilidad de los IFAs en el fluido donante durante el tiempo de ensayo	
3.9	Resultados experimentales de la permeabilidad del IFA en estudio y de los IFAs modelos utilizados para la validación del método (15). Expresar los valores individuales, la media, la desviación estándar y el CV%.	
3.10	Gráficos de cantidad acumulada de los IFAs versus tiempo, indicando la pendiente para cada IFA	
4	RESULTADOS DE SOLUBILIDAD DEL IFA	
4.1	Descripción de metodología empleada para sustentar la alta solubilidad	
4.2	Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/ml) y el volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica. Resultados promedio. Desviación estándar	
4.3	Representación gráfica de los perfiles de solubilidad versus pH	
5	RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO	
5.1	Resultados obtenidos a partir de 12 unidades de cada uno de los productos de los lotes que correspondan	
5.2	Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos referencia y test en los tres medios de disolución	


Lta. Oscar Rubén Vellacich P.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou 13
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares

INFORMACIÓN - DOCUMENTO

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fájx)	
2	CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS	
2.1	Título del Estudio	
2.2	Fechas de inicio y término del estudio	
3	RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN DEL IFA	
3.1	Resultados obtenidos a partir de 12 unidades de cada uno de los productos de los lotes correspondientes	
3.2	Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos en los tres medios de disolución	
4	RESULTADOS DE SOLUBILIDAD	


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia o equivalencia *in vitro* basado en la clasificación biofarmacéutica.

INFORMACIÓN - DOCUMENTO

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1	DEL SOLICITANTE	
1.1	Nombre o Razón Social	
1.2	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros)	
1.3	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono; Fájx)	
2	CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS	
2.1	Título del estudio	
2.2	Fechas de inicio y término del estudio	
3	SELECCIONAR CAMBIO PROPUESTO	
3.1	CAMBIO DE EXCIPIENTES	
3.2	CAMBIO DE SITIO DE ELABORACIÓN	
3.3	CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (CAMBIOS DE ESCALA)	
3.4	CAMBIOS EN LA ELABORACIÓN	
4	SELECCIONAR NIVEL DE CAMBIO PROPUESTO	
4.1	UNO (1)	
4.2	DOS (2)	
4.3	TRES (3)	
5	RESULTADOS	
5.1	Datos correspondientes al cambio y nivel propuesto	


Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Planillas para la presentación de los resultados individuales de los estudios de cinética de disolución

Planillas modelo para completar con los resultados de los estudios cinéticos para ambos productos en cada uno de los medios requeridos. Se deberá presentar una planilla para cada producto en cada medio utilizado por separado.

Las planillas contienen datos mínimos a ser presentados de los estudios cinéticos y deberán estar acompañadas de los datos crudos. Asimismo cualquier información adicional podrá ser adjuntada en este anexo.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Modelo de planilla para el cargado de los resultados de los estudios de cinética de disolución. Se requiere una tabla individual por producto (test y referencia), por lote de producto y medio de disolución empleado.

Nombre del producto						Vencimiento				Lote	
Medio de disolución						Fecha de análisis					
CONDICIONES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN											
Equipo		Aparato		RPM				Fecha de calibración			
Volumen del medio		Temperatura		pH inicial	pH final	Enzimas		Volumen de muestra			
Equipo de cuantificación				Método de cuantificación				Fecha de calibración			
Tiempo de muestreo	T1		T2		T3		T4		T5		
	Cantidad disuelta (mg)	% disuelto	Cantidad disuelta (mg)	% disuelto	Cantidad disuelta (mg)	% disuelto	Cantidad disuelta (mg)	% disuelto	Cantidad disuelta (mg)	% disuelto	
Vaso N° 1											
Vaso N° 2											
Vaso N° 3											
Vaso N° 4											
Vaso N° 5											
Vaso N° 6											
Vaso N° 7											
Vaso N° 8											
Vaso N° 9											
Vaso N° 10											
Vaso N° 11											
Vaso N° 12											
Media											
Desvío estándar											
% Coeficiente de variación											

Nota: los tiempos de muestreo dependerán de cada producto en estudio. En caso de ser necesario, agregar columnas.


Lic. Oscar Rubén Vellaclah F.
Secretario General


Lic. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.




Resumen de resultados promedio de cinéticas de disolución del/los lotes de producto test y del producto de referencia

Medio de disolución			Fecha de análisis												
Nombre del producto test			Lote			Vencimiento									
Nombre del producto referencia			Lote			Vencimiento									
Equipo de disolución			Fecha de calibración			Aparato			RPM						
Equipo de cuantificación			Fecha de calibración			Método de cuantificación									
Tiempo de muestreo	T1			T2			T3			T4			T5		
	X	DS	%CV	X	DS	%CV	X	DS	%CV	X	DS	%CV	X	DS	%CV
Producto test															
Producto referencia															
Observaciones por punto muestreado															
Observaciones finales															
Adjuntar perfiles de disolución comparativos del producto test y del producto referencia para cada lote															

Nota:

- a) Los tiempos de muestreo dependerán de cada producto en estudio
- b) Esta tabla resume resultados promedio, para todas las combinaciones posibles entre los lotes del producto test en estudio y el lote del producto referencia en los medios de disolución requeridos


Lic. Oscar Rubén Vallacich K.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Resumen de los resultados del cálculo del factor de similitud (f_2) en los diferentes medios, para cada lote del producto test vs el producto de referencia

Nombre del producto test		Lote		Vencimiento	
Nombre del producto referencia		Lote		Vencimiento	
Lote del producto	Medio de disolución	f_2	Observaciones	Conclusión	
Muestra 1	pH 1,2				
	pH 4,5				
	pH 6,8				
Muestra 2	pH 1,2				
	pH 4,5				
	pH 6,8				
Muestra 3	pH 1,2				
	pH 4,5				
	pH 6,8				

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.