



Instrucciones
del año XIII

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, **-6 MAYO 2013**

VISTO: los Decretos del Poder Ejecutivo N° 12/007 de 12 de enero de 2007, por el cual se establece la obligatoriedad de la realización de ensayos de Bioequivalencia en oportunidad del registro de los medicamentos ante el Ministerio de Salud Pública, a efectos de determinar su intercambiabilidad, N° 261/009 de 1° de junio de 2009 sobre “reglamentación de todos los estudios de Biodisponibilidad comparativa y/o Bioequivalencia “in vivo” de Medicamentos en nuestro país y crea el Registro de sujetos de investigación”, que estableció los requisitos para la habilitación de los Centros donde se realizarán los estudios de Bioequivalencia y N° 369/010 de 13 de diciembre de 2010, por el cual se estableció cuáles serían los medicamentos de referencia contra los que debería realizarse la comparabilidad biofarmacéutica de los fármacos listados en el Anexo del Decreto N° 12/007;

RESULTANDO: que el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia farmacéutica creado en el ámbito de la División Normas e Investigación, elevaron a la Dirección General de la Salud los siguientes documentos técnicos: “Criterios para Medicamentos referencia Nacional”, que establece los criterios que debe reunir un medicamento que quiera instituirse como referencia nacional; “Guía para la realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia”; “Guía para la realización de Estudios de Equivalencia Biofarmacéutica In Vitro”, y la “Guía de rotulado para Medicamentos Intercambiables”, que contribuyen a aclarar algunos aspectos del Decreto N° 12/007 y establecen criterios técnicos a ser usados

por los operadores, en oportunidad de los ensayos;

CONSIDERANDO: que la Dirección General de la Salud da su aval a la incorporación de dichas Guías como obligatorias;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto;

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA
RESUELVE:

- 1º) Apruébanse con carácter de Guías Técnicas los siguientes documentos adjuntos que forman parte integral de la presente Ordenanza: **“CRITERIOS PARA MEDICAMENTOS REFERENCIA NACIONAL”; “GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA”; “GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA BIOFARMACÉUTICA IN VITRO” y “GUÍA DE ROTULADO PARA MEDICAMENTOS INTERCAMBIABLES”.**
- 2º) Comuníquese a la Asociación de Laboratorios Nacionales y a la Cámara de Entidades Farmacéuticas. Tomen nota la Dirección General de la Salud y la División Normas e Investigación. Cumplido, archívese.

Ord. N° 270

Ref. N° 001-3-8221-2012

CR.-



Dra. SUSANA MUÑIZ
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Criterios para medicamentos Referencia Nacional

Ministerio de Salud Pública – Dirección General de la Salud

Uruguay

Abril 2012

Derechos de copia y reproducción. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente para ser utilizado con fines asistenciales o educativos, previa autorización. No puede ser utilizado con propósitos comerciales o de mercadotecnia. El Ministerio de Salud Pública se reserva los derechos de autoría y distribución de este material.

Criterios para medicamentos Referencia Nacional

El presente documento contiene lineamientos generales sobre aspectos técnicos/científicos para la definición de los medicamentos Referencia para estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, pudiendo existir otras alternativas debidamente fundamentadas.

Estos lineamientos no confieren ni generan ningún derecho no contenido en la normativa vigente.

Según lo establece el Anexo II del Decreto 369/010, cuando no se cumple ninguno de los criterios establecidos en los numerales I a III, es posible considerar como Referencia un "Medicamento registrado por el MSP, que se ha comercializado por lo menos durante los últimos 10 años, con documentado uso clínico y estudios que evalúen la farmacocinética del producto."

Los medicamentos que pretendan ser Referencia en estudios de bioequivalencia según lo establecido en el literal d) numeral IV anteriormente citado, deben cumplir con los siguientes requerimientos:

-
- I) Presentar un estudio de farmacovigilancia del producto, realizado en forma retrospectiva o prospectiva, que tenga como principal objetivo evaluar la seguridad del medicamento.
 - II) Presentar un estudio de evaluación biofarmacéutica del producto (*in vivo*), donde se determinen los principales parámetros farmacocinéticos. Según el tipo de medicamento, los diseños podrán variar.

Como criterios generales se pueden considerar los siguientes:

- i) Medicamentos de liberación inmediata (LI), deberán determinar el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo ($ABC_{(0-T)}$), la concentración máxima (C_{max}), la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y la biodisponibilidad (BD) absoluta, cuando sea posible, o relativa a una solución vía oral. El estudio deberá ser en dosis única, en ayunas y con un mínimo de 12 sujetos. Cuando el medicamento sea indicado exclusivamente con la ingesta de comidas, el estudio deberá realizarse con comidas.
- ii) Medicamentos de liberación prolongada (LP), deberán determinar el $ABC_{(0-T)}$, C_{max} , $t_{1/2}$ y BD absoluta o relativa respecto a un medicamento LI Referencia, cuando sea posible, o relativa a una solución vía oral. El estudio deberá ser en dosis única, en ayunas y con comidas, con un mínimo de 12 voluntarios. Adicionalmente, podrá ser necesario realizar un estudio en dosis múltiple con un mínimo de 12 sujetos en el cual se determine el ABC en el intervalo de administración ($ABC_{0-\tau}$), la C_{max} en estado estacionario (C_{max-ee}), concentración mínima en

estado estacionario ($C_{\min-ee}$) y la oscilación de concentraciones pico-valle como $[(C_{\max-ee} - C_{\min-ee})/C_{\text{media}}]$. La necesidad de realizar un estudio en dosis múltiple será evaluado caso a caso.

III) Tener validado el proceso de fabricación.

Cuando un Patrocinador pretenda llevar adelante un Protocolo de investigación para evaluar la farmacocinética de un medicamento, deberá someterlo a evaluación por el MSP antes de su ejecución.

La aceptación de un medicamento como Referencia Nacional estará sujeta a la evaluación por parte del MSP, de la información presentada por el Laboratorio.

Guía para la realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

Ministerio de Salud Pública – Dirección General de la Salud

Uruguay

Abril 2012

Derechos de copia y reproducción. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente para ser utilizado con fines asistenciales o educativos, previa autorización. No puede ser utilizado con propósitos comerciales o de mercadotecnia. El Ministerio de Salud Pública se reserva los derechos de autoría y distribución de este material.

Guía para la realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

El presente documento contiene lineamientos generales sobre aspectos técnicos/científicos para la realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, pudiendo existir otras alternativas debidamente fundamentadas.

Estos lineamientos no confieren ni generan ningún derecho no contenido en la normativa vigente.

• Realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia.

El objetivo de esta guía es informar sobre los requerimientos generalmente aceptados para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE). Pueden existir otras alternativas a las indicadas en este documento, las cuales serán evaluadas por el Ministerio de Salud Pública al momento de solicitud de autorización o notificación del estudio.

Medicamentos a comparar

Se identifica como Referencia al producto utilizado como referente en la comparación, y como Test el producto a ser evaluado en el estudio. Si bien en algunos casos el medicamento Referencia podrá ser propuesto por el Laboratorio

responsable del medicamento Test, la decisión final sobre este aspecto es competencia del MSP.

La diferencia molar de ingrediente activo entre test y referencia deberá ser menor o igual a 5%, analizados según la técnica analítica de rutina del producto test, que deberá estar validada. En el caso de no cumplirse deberá justificarse.

Previo a la realización de un estudio de BD/BE de medicamentos de liberación inmediata o retardada, es recomendable comparar las disoluciones *in vitro* de los productos. Los estudios *in vitro* podrán realizarse empleando el ensayo de disolución establecido en la monografía de farmacopea o en recomendaciones de una autoridad sanitaria de referencia, o en su defecto, una técnica validada.

En el caso de medicamentos de liberación prolongada, es necesario aportar una comparación de los perfiles de disolución de los productos para la aprobación del estudio. Los estudios *in vitro* deberán realizarse en tres medios de disolución (pH entre 1.2 y 7.5) utilizando aparato I a 100 rpm o aparato II a 75 rpm, utilizando en cada caso 12 unidades de producto test y de referencia.

El medicamento Test empleado en el estudio debe proceder de un lote de tamaño comercial.

Modo de administración

Generalmente los estudios deben ser en dosis única.

En el caso de medicamentos de liberación inmediata (LI) o de liberación retardada (LR), la administración debe realizarse en ayunas o con comida si lo exige expresamente el prospecto del producto Referencia. En el caso que el producto Referencia indique que la administración del medicamento es indistinta respecto a las comidas, el estudio debe llevarse adelante en ayunas.

En el caso de los medicamentos LP debe realizarse el estudio en ayunas y con comida. En este caso, podrán hacerse 2 estudios cruzados por separado

comparando ambos medicamentos con y sin alimentos. Otros diseños posibles podrán ser aceptados, previa evaluación del MSP.

Dosis

La misma que contiene la unidad posológica del producto Referencia, o el más bajo múltiplo de ella si la similar posología de ambos productos así lo requiere.

El aumento de la dosis por razones analíticas de cuantificación del fármaco no será autorizado, excepto que se demuestre que la mejor metodología disponible no logra cuantificar el fármaco a las concentraciones requeridas por el estudio. Siempre que sea posible, la dosis administrada debe ser acorde a la dosis terapéutica recomendada para el medicamento.

Diseño

El estudio debe ser aleatorio, cruzado y compensado (2x2), en dos períodos diferentes. Diseños alternativos se evaluarán caso a caso.

Para fármacos con semivida de eliminación extensa, podrá realizarse estudios con diseño paralelo. En este caso la asignación de sujetos a los tratamientos deberá considerar el balanceo de posibles sesgos en la comparación y el análisis estadístico deberá corresponder al diseño.

Para fármacos y/o productos altamente variables podrán realizarse estudios con repetición (3 o 4 vías).

En determinados casos cuando una dosis única no es tolerada por voluntarios sanos debido al perfil de seguridad del fármaco, es posible realizar el estudio en dosis múltiple en pacientes, lo cual será autorizado caso a caso.

Tiempo de lavado inter-período

El tiempo transcurrido entre los períodos (primera administración y segunda administración) debe ser superior a 7 semividas de disposición lenta del fármaco, no menor a 7 días ni mayor a 28 días, administrando los productos el mismo día de la semana. En estudios en dosis múltiple en pacientes, no corresponde periodo de lavado.

Sujetos

El Protocolo del estudio deberá incluir la metodología del cálculo del tamaño muestral y los valores empleados para la estimación. En todos los casos se deberá incluir un número suficiente de individuos para obtener una conclusión fiable que no debe ser menor de 12 sujetos, mayores de 18 y menores de 50 años, de ambos sexos, que verifiquen los criterios de inclusión y de exclusión del estudio.

La inclusión de sujetos de ambos sexos debe ser en similar número. Apartamientos de este requerimiento serán evaluados individualmente. El número de sujetos de cada sexo debe ser igual en cada secuencia para que el estudio quede balanceado. El estudio deberá ser realizado en voluntarios de un sólo sexo si el medicamento estuviera indicado para dicho grupo de la población.

Fluido biológico de monitoreo

Sangre, plasma, suero, u otro fluido de rápido equilibrio con el plasma para el cual exista suficiente evidencia científica que respalde su uso en este tipo de estudios.

Muestreo

El número de muestras debe ser suficiente para la correcta determinación del perfil de concentraciones de fármaco a lo largo del tiempo, desde el inicio del ascenso de niveles, principalmente en el entorno de la máxima concentración, durante el descenso de niveles, y el necesario para la correcta estimación de la fase de disposición lenta del fármaco.

Analito

El fármaco o pro-fármaco contenido en el medicamento. En los casos donde se justifique que el principio activo contenido en el medicamento es imposible de cuantificar, el MSP podrá autorizar determinar la bioequivalencia considerando el metabolito que mayoritariamente se produzca luego de administrado el producto.

Fármacos con enantiómeros:

- a)** cuando sólo un enantiómero tiene actividad farmacológica, deberá demostrarse la bioequivalencia para éste.
- b)** podrá utilizarse una técnica bioanalítica **no** quiral cuando se cumpla al menos una de las siguientes condiciones: i) igual farmacocinética entre enantiómeros, ii) igual farmacodinamia entre enantiómeros, iii) la relación de concentración entre enantiómeros no se modifica por variaciones en la absorción del medicamento, iv) los medicamentos contienen un solo enantiómero.

Procedimiento analítico

La técnica bioanalítica debe estar validada de acuerdo a los criterios internacionalmente reconocidos y se debe cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Al momento de presentar el Protocolo para notificación o aprobación por parte del MSP, deberán presentarse los lineamientos generales de la técnica bioanalítica, indicando cuando corresponda la bibliografía.

Parámetros evaluables

La exposición del fármaco registrada por la concentración en el fluido biológico de estudio, será evaluada a través del área de concentraciones versus tiempo desde cero hasta el último tiempo experimental ($ABC_{(0-T)}$) y hasta infinito ($ABC_{(0-inf)}$), la máxima concentración experimentalmente observada ($C_{máx}$), el tiempo de máxima concentración ($T_{máx}$), la semivida de disposición lenta, y aquellos parámetros que justifiquen su utilidad.

El $ABC_{(0-T)}$ deberá determinarse por el método de los trapecios desde el tiempo cero hasta el último tiempo cuantificable, para cada sujeto. En caso de fármacos de semivida de eliminación extensa (superior a 24 horas) se podrá aceptar el uso de áreas truncadas, hasta las 72 horas.

El $ABC_{(0-inf)}$ deberá determinarse como la suma de $ABC_{(0-T)}$ y C_{last}/K_{el} , siendo C_{last} la última concentración cuantificable y K_{el} la constante de eliminación lenta. El área extrapolada no podrá superar el 20% con respecto al área total.

Como lo establece la normativa vigente, únicamente los parámetros $C_{máx}$ y $ABC_{(0-T)}$ intervienen en la determinación de la bioequivalencia del medicamento.

En estudios con dosis múltiple se consideran para la determinación de bioequivalencia los parámetros: $C_{máx}$ en estado estacionario ($C_{máx-ee}$), concentración

mínima en estado estacionario ($C_{\min-ee}$), fluctuación pico-valle [$(C_{\max-ee} - C_{\min-ee})/(C_{\text{media-ee}})$] y ABC para el intervalo de administración ($ABC_{0-\tau}$).

Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos deberán ser analizados mediante análisis de la varianza (ANOVA) teniendo en cuenta las contribuciones de: tratamientos, sujetos, secuencias y períodos, de los parámetros transformados logarítmicamente. El $T_{\max}$ deberá analizarse por la aplicación de un ensayo no paramétrico para comparar datos no distribuidos normalmente.

Debe calcularse los intervalos de confianza de 90% para $C_{\max}$ y $AUC_{(0-T)}$ para concluir sobre la bioequivalencia del producto Test.

Es recomendable el empleo de software con sintaxis o rutina validada para los cálculos estadísticos.

En cualquier caso, el análisis estadístico deberá estar adecuado al diseño del estudio.

No podrán excluirse sujetos del análisis estadístico por razones farmacocinéticas aisladas y/o criterios estadísticos. Únicamente se aceptará eliminación de sujetos por evidente no cumplimiento del protocolo, el cual deberá registrarse en documentos fuente (ej. CRF) o por razones analíticas debidamente documentadas y fundamentadas. Los criterios de exclusión deberán establecerse en forma previa en el Protocolo.

Podrán existir otras justificaciones de la eliminación de sujetos, las cuales deberán estar correctamente fundamentadas.

Criterios de conclusión

Un medicamento será considerado bioequivalente, cuando los intervalos de confianza generados por los valores transformados logarítmicamente para $C_{\text{máx}}$ y $ABC_{(0-T)}$, estén incluidos entre $[0,8000-1,250]$ con un 90% de confianza.

Los medicamentos que no logren demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento Referencia, si bien podrán demostrar los criterios indicados en el Decreto 12/007 para medicamentos LP *no intercambiables*, **no es condición suficiente para justificar su registro**. Se debe considerar que los medicamentos que no sean intercambiables respecto a un medicamento Referencia (con ensayos clínicos de seguridad y eficacia), tienen una performance clínica desconocida y parámetros farmacocinéticos por fuera de los criterios de intercambiabilidad internacionalmente aceptados, por lo que no tienen justificación de comercialización. Podrán ser registrados como innovadores tecnológicos, siempre que se demuestre un beneficio terapéutico respecto a la mejor alternativa disponible.

Fármacos y o productos altamente variables

Los fármacos y/o productos altamente variables son aquellos que presentan un coeficiente de variación intra-individual mayor al 30% para un determinado parámetro farmacocinético.

A los efectos de la presente guía, la variabilidad intra-individual (CV_w) es definida como:

$$\%CV_w = 100 \times (e^{\text{Var-res}} - 1)^{-1/2}$$

Siendo Var-res la varianza residual obtenida de la aplicación del test ANOVA a los datos transformados logarítmicamente para el producto Referencia.

Para la determinación de la $\%CV_w$ deben considerarse los datos del producto Referencia, obtenidos a partir de un estudio de 3 o 4 vías.

Cuando un Patrocinante considere que su fármaco o producto puede ser considerado como altamente variable, opcionalmente podrá solicitar autorización de **ampliación del intervalo de aceptación para la C_{max}** , considerando lo siguiente:

- i) **sea justificado prospectivamente en el Protocolo del estudio;**
- ii) el diseño del estudio tenga 3 o 4 vías, siempre con repetición de la administración del producto Referencia;
- iii) el valor de la $\%CV_w$ debe ser mayor a 30,0% para el medicamento Referencia;
- iv) la ampliación del intervalo de aceptación para C_{max} no tenga un impacto clínico relevante (ej. fármacos de estrecha ventana terapéutica).

La amplitud del intervalo de aceptación será determinada en función de la CV_w obtenida en el estudio, según la siguiente fórmula:

$$LI = e^{-0,760 \cdot \sqrt{(\text{Var-res})}}$$

$$LS = e^{0,760 \cdot \sqrt{(\text{Var-res})}}$$

Esta ampliación del intervalo de aceptación no podrá exceder en ningún caso el valor de [0,6984 – 1,432] y **sólo es aplicable para el parámetro $C_{máx}$** .

El estudio debe tener un diseño y una estandarización de los procedimientos que reduzca al mínimo la variabilidad, de forma que la determinación de la CV_w no este influenciada en forma significativa por una deficiente ejecución del propio estudio.

Los lineamientos establecidos anteriormente incluyen los criterios generalmente aceptados para la realización de estudios de BD/BE, pudiendo existir alternativas debidamente fundamentadas.

Cuando un Patrocinador pretenda llevar adelante un Protocolo de estudio de BD/BE que se aparte de estos criterios, y que no requiera de aprobación previa por parte del MSP según lo establecido en el Decreto 369/010, deberán ser sometidos a evaluación antes de su ejecución.

• Medicamentos innovadores tecnológicos.

Estos medicamentos son aquellos que contienen fármacos ya disponibles en el mercado nacional o internacional, con evaluación clínica documentada, donde la innovación refiere a aspectos tecnológicos de la forma farmacéutica.

Este tipo de medicamentos deberán ser evaluados mediante ensayo clínicos, considerando como comparador un medicamento Referencia con ensayos clínicos que demuestren su seguridad y eficacia.

Sin embargo, en determinadas circunstancias, se podrá eximir la realización de ensayos clínicos mediante estudios farmacocinéticos. Esta posibilidad es viable únicamente cuando mediante la comparación de parámetros farmacocinéticos, es posible inferir **en forma evidente** la ventaja terapéutica que confiere el medicamento innovador.

Por ejemplo, si se pretende desarrollar un medicamento LP que reduce las oscilaciones pico-valle de las concentraciones plasmáticas del fármaco respecto a un medicamento LI con ensayos clínicos, podrán realizarse estudios farmacocinéticos con un diseño adecuado para demostrar esta ventaja terapéutica. La fundamentación de esto se sustenta en que, si el medicamento original ha demostrado un adecuado perfil de seguridad y eficacia en un rango de concentraciones plasmáticas determinado, un medicamento con concentración media similar y menores oscilaciones presentará seguramente un menor riesgo de ocurrencia de ineficacia y/o toxicidad (Figura 1).

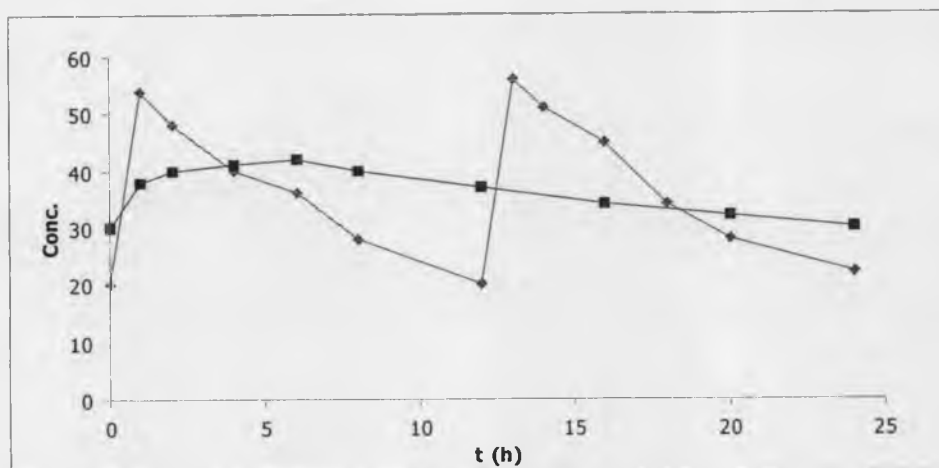


Figura 1. Perfiles de concentraciones plasmáticas en función del tiempo para dos medicamentos con distinta velocidad de liberación del fármaco.

Medicamento innovador tecnológico en el contexto de este documento, se refiere a un medicamento que aporte una mejora respecto a un medicamento Referencia nacional o internacional. El alcance de esto se puede explicar con el siguiente razonamiento. Por ejemplo, si en el mercado nacional existe únicamente medicamentos LI para una determinada dosis de fármaco y se quiere desarrollar un medicamento LP, deberá verificarse si existe este medicamento LP disponible en otro país con ensayos clínicos que demuestren su seguridad y eficacia. En caso de existir, corresponde realizar un estudio de bioequivalencia con el medicamento original. Si el desarrollo del nuevo medicamento LP pretende aportar una mejoría respecto al LP original, deberá demostrar mediante ensayos clínicos o estudios farmacocinéticos la mejora terapéutica que pretende lograr.

En cualquier caso, debe considerarse que el estudio farmacocinético debe tener un diseño que permita inferir claramente la ventaja terapéutica que ofrece

respecto al medicamento Referencia. Además, el tratamiento referencia debe tener demostrada la eficacia y seguridad mediante ensayos clínicos.

No es posible establecer todos los posibles diseños que deben tener estos estudios, debido a que depende de los objetivos específicos que se pretenden demostrar y a que no es posible conocer las características de los futuros innovadores tecnológicos.

Sin embargo, algunos requerimientos pueden ser deducidos en base a las exigencias actualmente vigentes en nuestro país. Por ejemplo, medicamentos innovadores tecnológicos de liberación prolongada deberán ser evaluados en ayunas y con comida, tendrán que tener los principales parámetros farmacocinéticos determinados, así como otros requerimientos establecidos considerando las características propias de la innovación.

Los protocolos de investigación destinados a evaluar medicamentos innovadores tecnológicos a desarrollarse en Uruguay, deberán ser sometidos a evaluación y aprobación previa por parte del MSP. El MSP determinará caso a caso la aplicación de la exención de realizar ensayos clínicos, mediante estudios farmacocinéticos.

La posibilidad de eximir la realización de ensayos clínicos mediante estudios farmacocinéticos tiene una **aplicación limitada**, siendo los ejemplos que se mencionan meramente ilustrativos. El MSP podrá exigir la realización de ensayos clínicos cuando lo considere necesario.

No será permitido para ningún innovador tecnológico únicamente la evaluación *in vitro*.

El análisis estadístico y los criterios de conclusión deben establecerse de acuerdo al diseño experimental y a los objetivos que pretenden demostrarse. Como criterio general, debe considerarse que los criterios de conclusión deben relacionarse directamente con la ventaja terapéutica que se pretende demostrar e identificar claramente el cumplimiento o no cumplimiento de los mismos.

Cuando un Patrocinador pretenda llevar adelante un Protocolo de investigación para evaluar un medicamento innovador tecnológico, deberá someterlo a evaluación por el MSP antes de su ejecución.

Los resultados de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia podrán ser difundidos o publicados por parte del MSP, conservando la confidencialidad de los productos cuando corresponda.

Guía para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*.

Ministerio de Salud Pública – Dirección General de la Salud

Uruguay

Abril 2012

Derechos de copia y reproducción. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente para ser utilizado con fines asistenciales o educativos, previa autorización. No puede ser utilizado con propósitos comerciales o de mercadotecnia. El Ministerio de Salud Pública se reserva los derechos de autoría y distribución de este material.

Guía para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*.

El presente documento contiene lineamientos generales sobre aspectos técnicos/científicos para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*, pudiendo existir otras alternativas debidamente fundamentadas.

Estos lineamientos no confieren ni generan ningún derecho no contenido en la normativa vigente.

• Realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*.

El objetivo de esta guía es informar sobre los requerimientos generalmente aceptados para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*. Pueden existir alternativas a las indicadas en este documento, las cuales serán evaluadas por el Ministerio de Salud Pública.

No serán candidatos a bioexención, los medicamentos que contengan su principio activo con diferente sal, ester, éter, isómero, proporción de isómeros o complejo con respecto al principio activo del medicamento Referencia.

1. Cinéticas de disolución en múltiples medios.

Para medicamentos de liberación inmediata, se compararán las cinéticas de disolución *in vitro* del medicamento Test con relación al medicamento Referencia.

1.1. Condiciones experimentales

Los perfiles de disolución del producto referencia y el producto a testear deberán ser realizados bajo las mismas condiciones utilizando un aparato con paletas a 75 rpm o uno con cestillos a 100 rpm a 37°C.

Se utilizarán 3 medios de disolución:

- a- solución de HCl pH 1,2 ,
- b- buffer acetato pH 4,5 ,
- c- buffer fosfato pH 6,8.

Deberá fundamentarse la utilización de surfactantes, enzimas, y otros elementos agregados, en caso de ser necesarios.

El volumen utilizado será de 900 ml o menos.

Las muestras deberán ser recolectadas en un número suficiente de intervalos para caracterizar completamente los perfiles de disolución de los productos, por ej. 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Se deberán evaluar un mínimo de 12 unidades de cada producto.

1.2. Evaluación de los perfiles de disolución

Se deben comparar utilizando un factor de similaridad (f2). Para calcularlo, pueden utilizarse datos con menos de 20% de coeficiente de variación en el primer punto y menos de 10% de coeficiente de variación en los puntos sucesivos, teniendo en cuenta que se puede considerar sólo un punto luego que uno de los productos se haya disuelto en un 85%.

Un valor de f2 entre 50 y 100, refleja similaridad o equivalencia entre las dos curvas y por lo tanto, equivalencia in vitro de los dos productos.

El factor de similaridad se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$f2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

donde R_t y T_t son los porcentajes acumulados de la droga disuelta en cada uno de los n tiempos seleccionados de la referencia y el producto a ser comparado, respectivamente.

En el caso que los productos test y referencia sean de muy rápida disolución (o sea cuando el principio activo se disuelve en un porcentaje $\geq 85\%$ de la cantidad declarada a los 15 minutos o menos, en las condiciones experimentales mencionadas en el punto 1.1) no es necesario la comparación de perfiles de disolución.

Puede ser utilizado otro método estadístico para comparar los perfiles de disolución, siempre que se utilice el mismo criterio de aceptación: máximo 10% de diferencia entre perfiles.

2. Bioexención basada en formulaciones con proporcionalidad de dosis

Los requisitos para calificar para la bioexención basada en la proporcionalidad de dosis son:

- 2.1. el producto de una dosis debe haber demostrado la bioequivalencia con la correspondiente dosis del medicamento de referencia,
- 2.2. las dosis posteriores deben tener formulación similar, definiendo la similaridad como:
 - a- todos los ingredientes, activos e inactivos están exactamente en la misma proporción en las diferentes dosis,
 - b- cuando la cantidad de sustancia activa sea baja (no más de 10 mg), el peso total de las diferentes dosis sea el mismo (+/-10%), y el cambio en la dosis se obtenga exclusivamente por aumento de la cantidad de principio activo.
- 2.3. El perfil de disolución de las dosis posteriores debe ser similar al de la dosis bioequivalente con la referencia.

La comparación de perfiles de disolución *in vitro*, deberá ser realizada contra el producto de Referencia de igual dosis.

Para los medicamentos de liberación inmediata, se procederá según 1.1.

Para los medicamentos de liberación prolongada, se procederá según 1.1. con la diferencia que la comparación debe realizarse en tres medios de disolución entre pH 1,2 y 7,5 , y en los siguientes tiempos:

- a- 1, 2, 4, 6 y 8 horas para productos de 12 horas de liberación,
- b- 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas para productos de 24 horas de liberación.

3. Documentación que debe presentar el laboratorio:

3.1. Protocolo del ensayo suscrito por el Director Técnico de la empresa responsable del registro y del Director Técnico del laboratorio encargado del ensayo si fuera contratado a tal efecto.

3.2. Informe final del estudio de equivalencia biofarmacéutica *in vitro*, conteniendo los datos crudos. Se deberán informar datos del medicamento test (número de lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, tamaño del lote, fórmula cuali-cuantitativa, lugar de fabricación) y del medicamento referencia (número de lote, fecha de vencimiento, país de origen).

3.3. Certificados de análisis propios correspondientes a los lotes de los productos test y referencia utilizados en el estudio (se deberá informar como mínimo los resultados de los ensayos de dosificación y uniformidad de dosis).

3.4. Validación de la metodología analítica utilizada para la determinación del % de principio activo disuelto.

3.5. Informe de verificación de los equipos utilizados para el estudio.

Guía de rotulado para Medicamentos Intercambiables

Ministerio de Salud Pública – Dirección General de la Salud

Uruguay

Abril 2012

Derechos de copia y reproducción. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente para ser utilizado con fines asistenciales o educativos, previa autorización. No puede ser utilizado con propósitos comerciales o de mercadotecnia. El Ministerio de Salud Pública se reserva los derechos de autoría y distribución de este material.

Guía de rotulado para Medicamentos Intercambiables

El objetivo de esta guía es complementar lo establecido en el Artículo 18 del Decreto 12/007 referido a rotulado de medicamentos intercambiables.

I. El rotulado del **envase secundario** deberá contener toda la información obligatoria según la normativa vigente; adicionalmente se deberá incluir:

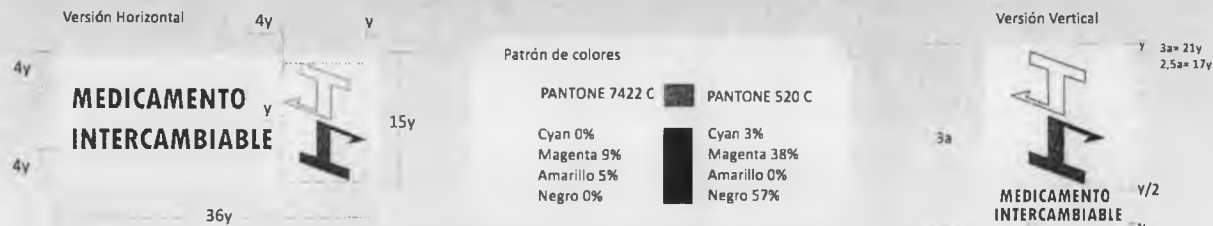
- 1) la categoría biofarmacéutica seguida de las siglas LI, LR, LP.
- 2) el logotipo específico para los medicamentos intercambiables, el cual está descrito en el Anexo I de esta guía. En el mismo se detalla el diseño gráfico, tamaño de letras, colores, así como ubicación y dimensiones relativas de acuerdo al envase secundario.

En caso de que el logotipo sea agregado como una etiqueta autoadhesiva, deberá cumplir con todas las indicaciones establecidas en el Anexo I, y no deberá ocultar la información obligatoria según la normativa vigente.

II. El **prospecto** deberá contener información no inferior a la contenida en el medicamento de referencia en cuanto a contraindicaciones, reacciones adversas, precauciones y advertencias e interacciones. Las indicaciones terapéuticas y la posología deberán ser las mismas que las del medicamento referencia.

Anexo 1: diseño gráfico de logotipo para Medicamento Intercambiable

ROTULADO DE MEDICAMENTOS INTERCAMBIABLES



Faja de aplicación a 1/5 de la altura total del envase secundario, localizada encima del margen inferior que tendrá una medida a criterio. En todos los casos la misma deberá ocupar el 20% de la superficie total de la cara principal del envase. Para el logo incluido en la faja, deberá cumplirse las proporciones planteadas y la fuente a utilizar será: **Tw Cen MT Condensed Extra Bold**



Tamaño del logotipo definido por el largo y el ancho de la cara principal del envase



Tamaño del logotipo definido por el largo de la cara principal del envase

Bibliografía consultada

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Fortieth Report. Annex 7. "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability" Geneva 2006.

Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2003.

Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2001.

Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2002.

European Medicines Agency. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. London, 20 January 2010.