



APENDICE 1

Guía Técnica G-BIOF 01

Lineamientos para la demostración de equivalencia terapéutica de otras formas farmacéuticas de administración oral con acción sistémica.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1 Introducción

El presente anexo tiene por objetivo entregar lineamientos generales con respecto a los estudios comparativos requeridos para demostrar equivalencia terapéutica de productos de administración oral de acción sistémica, que correspondan a otras formas farmacéuticas, distintas a los comprimidos y cápsulas de liberación convencional. Se ha recogido y adaptado la información y experiencia de agencias tales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

2 Requisitos de estudios de bioequivalencia para diferentes tipos de formulaciones y para formas farmacéuticas específicas de liberación inmediata

Cuando el producto a comparar (similar, genérico) contiene diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados de un principio activo con respecto al producto de referencia correspondiente, la bioequivalencia debe ser demostrada con estudios *in vivo*. No obstante, cuando el principio activo es idéntico tanto en el producto de prueba como en el de referencia (o contienen sales con propiedades similares) podrían no requerirse estudios *in vivo*. Para más detalles de bioexención se recomienda revisar la G-BIOF 02.

3 Formas farmacéuticas de liberación inmediata con acción sistémica

3.1 Suspensiones

Para las suspensiones orales, en general se requieren los mismos estudios de bioequivalencia que para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, de acuerdo a la guía G-BIOF 01, a menos que se pueda aplicar una bioexención (G-BIOF 02). Los productos deben ser administrados tal y como se recomienda en el folleto aprobado.

Se incluyen en este punto las formas farmacéuticas orales que están diseñadas para convertirse en suspensiones homogéneas luego de ser dispersadas en el solvente correspondiente.

Para suspensiones de liberación modificada aplican los mismos requisitos de las formulaciones sólidas orales de liberación modificada.

3.2 Comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables (en inglés *orodispersable tablet*, ODT) están formulados para dispersarse rápidamente en la boca. La administración y el tiempo de contacto luego de su aplicación pueden ser factores críticos en los casos en los que el principio activo se disuelve en la boca y puede ser absorbido a través de la mucosa bucal. Dependiendo de la formulación, también habrá absorción en el tracto gastrointestinal (TGI) luego de deglutir la forma farmacéutica. Si se puede demostrar que el principio activo no se absorbe en la cavidad oral, sino que debe ser ingerido para ser absorbido a lo largo del TGI, entonces el producto podría ser candidato a una bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), siempre y cuando la indicación de administración recomiende ingerir con agua y cumpla los requisitos de las bioexenciones por SCB. Si no se cumple lo anterior, entonces debe demostrar la bioequivalencia *in vivo*.

3.2.1 Si el producto ODT es una extensión de otra formulación oral de liberación convencional, es decir, busca el mismo objetivo farmacocinético, pero mediante con otra forma farmacéutica:

En este caso se recomienda realizar un estudio de 3 periodos para poder evaluar la administración del producto ODT con y sin ingesta de líquidos. No obstante, si se demuestra bioequivalencia entre el referente con agua y el producto prueba sin agua en un diseño de dos periodos, se puede asumir la bioequivalencia del producto de prueba con ingesta de agua.

3.2.2 Si el producto ODT proviene de una solicitud de registro simplificado, es decir, es un producto genérico o genérico de marca de un producto ODT de referencia, aplican las siguientes recomendaciones para el diseño del estudio:

- Si el producto de referencia indica que se puede ingerir con o sin agua, la bioequivalencia debe ser demostrada sin agua, ya que esta condición se asemeja al uso destinado de la formulación. Esto es de particular importancia si el principio activo es susceptible de disolverse y absorberse

parcialmente en la cavidad bucal. Si se demuestra bioequivalencia cuando se ingiere sin agua, se puede asumir que habrá bioequivalencia si el producto es administrado con agua.

- Si el producto de referencia se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) se deberá demostrar bioequivalencia en dicha condición.
- Si el producto de referencia se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) y el producto de prueba se administrará adicionalmente de otra forma (por ejemplo, sin agua), deberán compararse ambos métodos con la forma de administración convencional (3 tratamientos, 3 periodos, diseño de 6 secuencias). En los estudios de productos ODT sin agua se recomienda humedecer la cavidad bucal ingiriendo 20 mL de agua directamente antes de colocar el producto sobre la lengua. Se recomienda no permitir la ingesta de agua por lo menos hasta 1 hora después de la administración del medicamento.
- Otras formulaciones tales como láminas bucodispersables, comprimidos o láminas bucales, tabletas sublinguales y entre otros deben ser abordados de manera similar a los ODT. Los estudios de bioequivalencia deben ejecutarse de acuerdo al uso y administración aprobados para el producto.
- Para comprimidos masticables, si la etiqueta indica que el comprimido debe ser masticado antes de tragar, el estudio de BE debe realizarse de dicha forma. Si se indica que el producto puede ser tanto masticado como deglutido inalterado, en los estudios de BE el producto deberá ingerirse de esta última forma con 240 mL de agua. Cabe añadir que en los estudios de disolución *in vitro* a ejecutar, deberá utilizar los comprimidos masticables intactos y enteros.
- Se debe registrar la información general respecto a la experiencia sensorial del sujeto (aceptación del sabor, sensación durante y después de la permanencia del medicamento en la boca) y facilidad de deglución, para los casos en los que el comprimido masticable no haya sido bien masticado.
- Conviene recalcar que las tabletas masticables (intactas) deben someterse a la prueba de disolución, como una prueba de desempeño del producto,



debido a que podrían ser tragadas por un paciente sin haberlas masticado apropiadamente. En general, las condiciones de la prueba de disolución para tabletas masticables deben ser las mismas que para las tabletas no masticables de la misma fracción o ingrediente activo.

4 Productos de referencia

Los productos de referencia a utilizar en los estudios de bioequivalencia han sido establecidos por la autoridad. En caso de no estar indicado en los listados de exigencia, se evaluará caso a caso.

5 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Draft Guidance. 2013. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>

Food and Drugs Administration (FDA). Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets - Guidance for Industry. 2018. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM507098.pdf>



Guía Técnica G-BIOF 03

Lineamientos para la demostración de equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas de administración oral con acción local en el tracto gastrointestinal

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1 ÍNDICE

1	ÍNDICE	2
2	Introducción	3
2.1	Marco legal	3
2.2	Alcance	4
2.3	Consideraciones generales	4
3	Estudios de unión en equilibrio y cinéticos	4
3.1	Estudio de unión en equilibrio	5
3.1.1	Tratamiento de datos	5
3.1.2	Parámetros a reportar	6
3.2	Estudios de unión cinéticos	7
3.2.1	Tratamiento de datos	7
3.2.2	Parámetros a reportar	7
3.3	Criterios para determinar bioequivalencia	7
4	Estudios farmacocinéticos in vivo en conjunto de estudios disolución in vitro	8
4.1	Estudios farmacocinéticos	8
4.2	Estudios disolución in vitro	9
5	Estudios farmacodinámicos	9
5.1	Criterios de aceptación	10
6	Referencias	10



2 Introducción

La Equivalencia terapéutica es un requisito normativo (DS 3/10) de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples, que asegura eficacia y seguridad similar a la del producto de referencia. Este último corresponde, generalmente, al producto innovador del mercado farmacéutico, es decir, aquel para el cual la seguridad y eficacia ha sido demostrada mediante estudios clínicos propios.

De esta manera la aprobación de los estudios de bioequivalencia (BE) permite que productos genéricos y genéricos de marca sean considerados medicamentos intercambiables con el producto de referencia, una vez otorgada la condición de equivalencia terapéutica, a menos que esta autoridad señale que no se pueden intercambiar, por razones justificadas. La necesidad de contar con productos intercambiables se encuentra establecida en la política nacional de medicamentos del año 2004 y busca que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población chilena (Res. Ex. N° 515, 2004).

2.1 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley N° 725/1967 – MINSAL**
Aprueba el Código Sanitario.
- **Decreto supremo N° 3/2010 – MINSAL**
Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.
- **Decreto Exento N°27/2012 - MINSAL**
Aprueba norma técnica n° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile".
- **Decreto Exento N°543/12 – MINSAL**
Aprueba norma técnica N° 0139 de Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **Resolución 460/15 - ISP**
Aprueba Guía de Buenas Prácticas Clínicas elaborada por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.

- **Otras disposiciones legales vigentes y técnicas que puedan aplicar.**

2.2 Alcance

Este documento aplica para el desarrollo de estudios para demostración de equivalencia terapéutica para aquellas formas farmacéuticas de administración oral de acción local en el tracto gastrointestinal.

2.3 Consideraciones generales

El enfoque actual de demostración de equivalencia terapéutica mediante estudios de biodisponibilidad comparativa se considera insuficiente para medicamentos de uso oral que actúan localmente a nivel gastrointestinal (GI), ya que las concentraciones locales de fármacos no pueden medirse directamente.

La recomendación del método de bioequivalencia más apropiado depende de la capacidad, sensibilidad y reproducibilidad del método para comparar el medicamento de prueba y de referencia, teniendo en cuenta el sitio y el mecanismo de acción del medicamento, su absorción sistémica, las propiedades fisicoquímicas específicas, el diseño del producto, y perfiles de seguridad y eficacia.

Cabe señalar que aplican los mismos lineamientos generales de la Norma Técnica de Bioequivalencia (DE N°27/12) y la Guía GBIOF-01 para el caso de la realización de estudios in vivo. Para estudios in vitro aplican los lineamientos de Buenas Prácticas de Laboratorio.

3 Estudios de unión en equilibrio y cinéticos

Los estudios de unión en equilibrio y cinéticos se realizan in vitro a medicamentos que presentan poca o nula absorción sistémica, pero presentan mecanismos de acción de adsorción. La adsorción se define como la tendencia de un componente del sistema a concentrarse en la interfase, por la acción de fuerzas intermoleculares entre el soluto y el sólido (adsorbato). En farmacología el proceso de adsorción se aplica directamente al concepto de

afinidad, entendida como la capacidad de unión del fármaco al sitio de acción, donde la isoterma de Langmuir es uno de los modelos fenomenológicos más relevantes y descriptivos del proceso de adsorción, puesto que la unión al sitio de acción puede medirse cuantitativamente.

3.1 Estudio de unión en equilibrio

El estudio de unión en equilibrio se realiza con el producto test y de referencia, a intervalos de tiempo fijos, en medios adecuados a 37°C, al menos con 8 concentraciones diferentes de adsorbato y bajo diferentes condiciones de pH, al menos 2.

El objetivo es comparar las constantes de unión de la afinidad (k_1) y la capacidad de adsorción de sales del principio activo (k_2), respecto de un producto test versus la formulación de referencia en condiciones experimentales idénticas, utilizando la aproximación de Langmuir.

3.1.1 Tratamiento de datos

La cantidad de sales adsorbidas por el principio activo se obtendrá determinando la diferencia entre la concentración inicial de sales introducida en el sistema y la concentración presente en el filtrado al final del estudio. La adsorción monomolecular de las moléculas de adsorbato (sal) de la solución a temperatura constante, en un adsorbente (principio activo) se describe mediante la siguiente ecuación de tipo Langmuir,

Ecuación 1:

$$x/m = k_1 k_2 C_{eq} / (1 + k_1 C_{eq})$$

Después de reorganizar, se obtiene la ecuación 2:

$$C_{eq} / (x/m) = (1 / k_1 k_2) + (C_{eq} / k_2)$$

Dónde:

C_{eq} = Concentración del adsorbato (Sal) restante en la solución de equilibrio;

x = La cantidad de adsorbato unido al adsorbente (Principio activo); y

m = La cantidad de adsorbente utilizado.

La constante, **k1**, se define como el coeficiente de adsorción o constante de afinidad y se relaciona con la magnitud de las fuerzas involucradas en el proceso de unión.

La constante de capacidad de Langmuir **k2**, indica la cantidad máxima aparente de adsorbato que puede ser adsorbido por unidad de peso de adsorbente.

A partir de la concentración de adsorbato en la solución en equilibrio, se puede calcular la cantidad de adsorbato (expresada en milimoles y como porcentaje) unida al medicamento (una unidad posológica). A partir de esto, se calcula la cantidad de adsorbato unido por mg de principio activo, la relación x / m . Una gráfica de $C_{eq} / (x / m)$ versus C_{eq} en coordenadas rectilíneas debe producir una línea recta. La aplicación del análisis de regresión producirá una pendiente (a) y una intersección (b) de la línea.

La constante de afinidad, **k1**, y la constante de capacidad, **k2**, se calculan a partir de la pendiente y la intersección de la siguiente manera:

$$k1 = a / b$$

$$k2 = 1/a$$

3.1.2 Parámetros a reportar

- Milimoles de adsorbato unidos a los miligramos de principio activo en cada uno de los medios a distinta concentración. Se debe presentar datos tabulados y graficados [(x / m) vs. C_{eq}];
- Constante de afinidad, **k1**;
- Constante de capacidad, **k2**;
- Coeficiente de determinación, r^2 , cuando se usa regresión lineal para determinar **k1** y **k2**.

3.2 Estudios de unión cinéticos

Los estudios de unión cinéticos se consideran datos de apoyo para los estudios de equilibrio y se realizarán bajo dos concentraciones constantes de adsorbato (la concentración menor y mayor utilizada en el estudio de equilibrio de unión) a diferentes tiempos de muestreo (al menos 8).

El objetivo del estudio de cinética es comparar la cinética de la unión del adsorbato al principio activo respecto de un producto test versus la formulación de referencia en condiciones experimentales idénticas.

3.2.1 Tratamiento de datos

La cantidad de adsorbato unido al principio activo se calcula a partir de la diferencia de la concentración inicial de adsorbato introducida en el sistema y las concentraciones de adsorbato presente en los tiempos de muestreos designados. Sobre la base de estos valores, se calculará la cantidad de adsorbato unido a los mg unidad posológica expresado como porcentaje y en milimoles en cada punto de tiempo.

3.2.2 Parámetros a reportar

- La concentración de adsorbato en relación a los mg de principio activo en cada punto de tiempo de muestreo, será presentada tanto en tabla como en gráfica.
- El porcentaje de unión de adsorbato en relación a los mg de principio activo en cada uno de los medios. Tanto en tabla como en gráfica

3.3 Criterios para determinar bioequivalencia

- La relación producto Test / Referencia debe calcularse para **k1**
- El intervalo de confianza del 90% debe calcularse para **k2** con el criterio de aceptación de 80% a 120%.

4 Estudios farmacocinéticos in vivo en conjunto de estudios disolución in vitro

Este tipo de estudios se realiza cuando el principio activo si bien son de acción local poseen nivel plasmático cuantificable, pero es necesario caracterizar la liberación del activo.

En este caso los estudios de farmacocinética permiten detectar las diferencias de formulación y proporcionan información sobre la disponibilidad local del principio activo pero estos tipos de estudios se consideran poco sensibles para discriminar el patrón de liberación del fármaco entre los productos.

Por ello, hacer estudios adicionales de los perfiles de disolución en múltiples medios (que sean representativos de las condiciones esperadas en el tracto GI) usando el Factor de similitud f_2 permite demostrar que poseen una liberación in vitro equivalente.

Por lo tanto, cuando dos productos tienen una liberación in vitro equivalente (bajo diferentes condiciones de pH) y perfiles farmacocinéticos, se puede concluir que la disponibilidad del medicamento en esos sitios de acción es la misma.

4.1 Estudios farmacocinéticos

En este tipo de estudio lo ideal realizar estudios en voluntarios sanos debido a que al realizar el estudio en pacientes aumenta la variabilidad interindividual debido a diferencias propias de las patologías. Se recomienda realizar 2 estudios, uno en ayuno y otro con alimentación, siguiendo el siguiente diseño

- Dosis única
- Parcial o totalmente replicado

Todas las recomendaciones generales para realizar este tipo de estudios se encuentran en la G-BIOF 01 Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica.

4.2 Estudios disolución in vitro

Comparación de perfiles de disolución

La evaluación de similitud de perfiles de disolución debe considerar un mínimo de 12 unidades del producto en estudio y 12 unidades del producto de referencia. Es recomendado el uso de un solo lote productivo para el producto prueba y un solo lote para el producto de referencia, con el objetivo de disminuir al mínimo la variabilidad de los resultados. Las alícuotas de las muestras recolectadas deben ser en un número suficiente de tiempos para caracterizar completamente el perfil de liberación-disolución.

Todas las recomendaciones generales para realizar este tipo de estudios se encuentran en la G-BIOF 02 Guía para optar a bioexención de estudios de biodisponibilidad comparativa.

5 Estudios farmacodinámicos

Este tipo de estudios se utilizan cuando existe poca o nula absorción sistémica, pero existe un efecto visible, estos estudios farmacodinámicos de punto final son fácilmente medibles y altamente sensibles.

El diseño para evaluar criterios farmacocinéticos corresponde a uno de tipo cruzado en voluntarios parcial o totalmente replicado siempre teniendo en consideración que debe existir al menos dos dosis del producto de referencia y al menos una dosis del producto test.

Todas las recomendaciones generales para realizar este tipo de estudios se encuentran en la G-BIOF 01 Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica.

El estudio primeramente define la relación entre la dosis (DR) y la respuesta observada (ER) del producto de referencia sigue un modelo de Emax (Ecuación de Hill):

$$E_R = E_{0R} + \frac{E_{\max R} * D_R}{ED_{50R} + D_R}$$

donde:

- ER = Respuesta
- DR = dosis administrada
- E0R = Respuesta de referencia en ausencia del medicamento
- EmaxR = Efecto máximo medicamento
- ED50R = Dosis requerida para producir el 50% del efecto máximo ajustado.

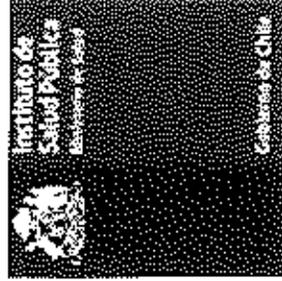
5.1 Criterios de aceptación

Punto final del estudio farmacodinámico (PD): El porcentaje de excreción de grasa fecal expresada como una proporción de la cantidad de excreción de grasa durante un período de 24 horas en estado estacionario en relación con la cantidad de grasa ingerida diariamente.

Rangos de aceptación de bioequivalencia (BE): Los parámetros para establecer la bioequivalencia es fundamental comparar los datos del estudio PD in vivo deben ser analizados estadísticamente comparando ER de ambos productos con el 90% de confianza.

6 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal. 2019. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf



Guía Técnica G-BIOF 04

Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en formas farmacéuticas de administración tópica.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

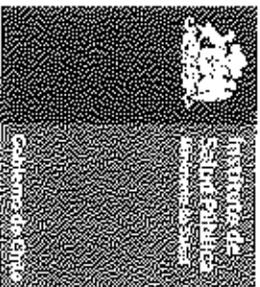


ÍNDICE

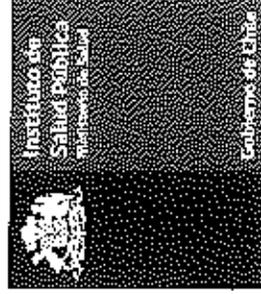
1	Introducción	6
2	Alcance	7
3	Marco legal	7
4	Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica	8
5	Condiciones generales	8
5.1	Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar	8
5.2	Condiciones generales sobre la demostración de Equivalencia Terapéutica de productos tópicos	9
5.3	Diseño de estudios clínicos	10
5.4	Otros modelos	10
5.5	Demostración de seguridad mediante pruebas de bioequivalencia.	11
6	Equivalencia terapéutica <i>per se</i>	12
7	Productos tópicos cutáneos	13
8	Calidad de los productos tópicos que demuestran equivalencia terapéutica	13
8.1	Descripción y composición del producto farmacéutico:	13
8.2	Desarrollo farmacéutico	14
8.2.1	Objetivos terapéuticos y diseño del producto tópico	14
8.2.2	Principio activo	15
8.2.3	Excipientes	16
8.2.4	Desarrollo de la formulación	17
8.2.5	Caracterización del Producto	19
8.2.6	Administración	21
8.2.7	Desarrollo del proceso de fabricación y su aplicación	21
8.2.8	Sistema de cierre de envases	22



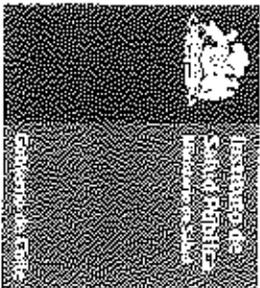
8.2.9	Atributos microbiológicos	22
9	Equivalencia de productos tópicos	23
9.1	Equivalencia con respecto a la calidad (equivalencia farmacéutica extendida)	24
9.1.1	Criterios	25
9.2	Equivalencia con respecto a la eficacia	27
9.2.1	Estudios de cinética de permeación	27
9.2.2	Estudios farmacodinámicos	27
9.2.3	Consideraciones generales	28
9.3	Equivalencia con respecto a la seguridad	31
9.4	Protocolos específicos de equivalencia de productos tópicos	32
9.4.1	Bioexención	33
9.4.2	Bioexención por proporcionalidad de la potencia	34
10	Cambios post-aprobación	34
11	Consideraciones especiales para otros productos farmacéuticos de administración tópica en mucosas y de acción local	35
11.1	Oftálmicos y óticos	35
11.1.1	Oftálmicos	35
11.1.2	Óticos	41
11.2	Nasales	41
11.2.1	Gotas nasales y aerosoles nasales líquidos	41
11.2.2	Polvos nasales	43
11.2.3	Semisólidas tales como geles o ungüentos	44
11.2.4	Consideraciones según el sitio de acción	44
11.3	Preparados Rectales	44
11.4	Preparados Vaginales	46
Anexo I Prueba de liberación in vitro (IVRT)		48
1	Alcance de la IVRT	48
2	Justificación de la IVRT	48



3	Diseño del estudio	49
3.1	Elección de membrana	49
3.2	Elección del medio receptor	49
3.3	Definir condiciones experimentales	50
3.4	Descripción de la cantidad y método de aplicación de la formulación	50
3.5	Métodos analíticos	50
4	Validación del método	50
4.1	Condiciones discriminativas	50
5	Presentación de los datos	51
	Anexo II Estudios de permeación en piel in vitro (IVPT)	52
1	Ámbito de aplicación y justificación de la IVPT	52
2	Diseño del estudio	52
2.1	Elección de la membrana cutánea	52
2.2	Elección del medio receptor	53
2.3	Tiempos de muestreo	53
2.4	Dosis recomendada	53
2.5	Identificar fuentes de contaminación y/o interferencia	54
2.6	Procedimiento de cegamiento	54
2.7	Métodos analíticos	54
2.8	Estabilidad del principio activo	54
3	Validación del método	54
4	Presentación de datos	55
	Anexo III Estudio in vivo sobre el estrato córneo (Tape Stripping)	57
1	Introducción	57
2	Desarrollo y optimización del método	57
3	Diseño del estudio	59
3.1	Protocolo	60
3.2	Sujetos	61



3.3	Área de tratamiento	61
3.4	Número de sujetos	61
3.5	Número de réplicas	61
3.6	Aplicación	61
3.7	Sitios de aplicación	61
3.8	Condiciones de oclusión	62
3.9	Eliminación	62
3.10	Descapado	62
3.11	Número de cintas	62
3.12	Cuantificación masa eliminada	62
3.13	Cuantificación analito	62
4	Validación del método	63
5	Análisis de datos y criterios	64
	Anexo IV Estudio Farmacodinámico de corticoides dermatológicos	66
1	Introducción	66
2	Alcance	66
3	Consideraciones para la realización de estudio piloto de efecto farmacodinámico	66
3.1	Diseño del estudio	67
3.2	Métodos de aplicación y eliminación	68
3.3	Restricciones del estudio	70
3.4	Voluntarios	70
3.4.1	Criterios de inclusión de los sujetos	70
3.4.2	Selección de sujetos respondedores	70
3.4.3	Criterios de exclusión	70
3.5	Medición de la respuesta vasoconstrictora	71
3.6	Análisis de datos y modelamiento farmacodinámicos	71
3.6.1	Datos colorimétricos	71



4	Estudio fundamental (<i>pivotal</i>) equivalencia terapéutica en corticoides	72
4.1	Diseño del estudio	72
4.2	Datos y análisis estadístico.	74
12	Referencias	75



1 Introducción

La equivalencia terapéutica es un requisito normativo (DS 3/10), que asegura la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos comercializados en nuestro país, para su posterior intercambiabilidad respecto a un referente.

La necesidad de contar con productos intercambiables se encuentra establecida en la Política Nacional de Medicamentos del año 2004 y busca que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (Res. Ex. N° 515, 2004).

El presente documento recoge las recomendaciones internacionales para demostrar la equivalencia terapéutica abordando normativas, guías, sugerencias y también las derivadas de la experiencia tanto teórica como práctica, y se alinea como apoyo para enfrentar los requerimientos que surgen día a día tanto en la evaluación de estudios por parte de esta agencia, como en la ejecución por parte de los interesados.

Las principales limitantes y dificultades para demostrar la equivalencia terapéutica en formas farmacéuticas de administración local y acción local es la imposibilidad de medir analitos en sangre puesto que el efecto farmacológico no se produce a nivel sistémico.

Dentro de este grupo de productos, para los productos tópicos, según la definición de la OMS, se incluyen la acción local y dérmica cutánea, pero la variabilidad que existe entre los diferentes principios activos, formas farmacéuticas, el efecto farmacológico esperado, el rango de condiciones que deben tratarse y la gran variedad de pacientes, con diversas necesidades y patologías, se traducen en la existencia de diferentes metodologías para evaluar la equivalencia terapéutica, las que serán dependientes de cada una de las variables antes mencionadas, debido a que, por ejemplo, un cambio en la formulación, en la forma de dosificación o en las propiedades físicas del principio activo o excipientes, podría cambiar el grado de penetración de un fármaco produciendo variabilidad en la respuesta o incluso un efecto no deseado, como es la acción a nivel sistémico.

Por lo tanto, esta guía no pretende presentar un sólo procedimiento para abordar dicha diversidad, sino que, en su lugar, proporciona lineamientos



generales. Estos deben aplicarse a productos de uso tópico de acción local, en base a un análisis caso a caso.

2 Alcance

Esta guía establece los lineamientos para demostrar la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos tópicos formulados con un objetivo terapéutico local y de administración local, y se consideran las formas farmacéuticas de administración ocular, ótica, rectal, vaginal, nasal y cutánea o dérmica. Las formulaciones que se administran localmente con un objetivo terapéutico a nivel sistémico están fuera del alcance de esta guía.

3 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley N° 725/1967 – MINSAL**
Aprueba el Código Sanitario.
- **Decreto supremo N° 3/2010 – MINSAL**
Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.
- **Decreto Exento N° 27/2012 – MINSAL**
Aprueba norma técnica N° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile"
- **Decreto Exento N° 543/12 – MINSAL**
Aprueba norma técnica N° 0139 de Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **Resolución 460/15 - ISP**
Aprueba guía de Buenas Prácticas Clínicas elaborada por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.
- **Otras disposiciones legales vigentes y técnicas que puedan aplicar.**



4 Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica

Esta autoridad sanitaria reconoce el trabajo que han realizado otras autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria en relación al desarrollo de lineamientos generales y guías específicas por producto para la demostración de equivalencia terapéutica atendiendo a la diversidad existente en los métodos de demostración, dependiendo de los principios activos, formas farmacéuticas, las vías de administración, el efecto farmacológico esperado, rango de condiciones que deben tratarse y la gran variedad de pacientes con diversas necesidades y patologías. Las principales autoridades reguladoras que han trabajado en estos lineamientos y guías específicas son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US-FDA). Por ende, para la demostración de equivalencia terapéutica de este tipo de formulaciones de acción local y aplicación local, se considera que es pertinente basarse en este conocimiento para el diseño de los protocolos de estudios de equivalencia terapéutica, según sea el caso de cada principio activo y forma farmacéutica. Los documentos técnicos reconocidos, por lo tanto, para el diseño y desarrollo de estudios de Equivalencia Terapéutica, son las versiones actualizadas de:

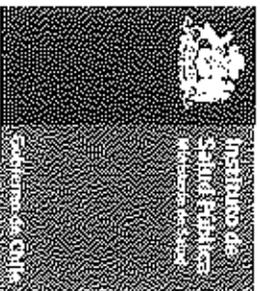
- "Product-Specific Guidances for Generic Drug Development"
- "EMA's Scientific Guidelines"

Estas entregan directrices y la metodología necesaria para la demostración de equivalencia terapéutica basados en el principio activo, forma farmacéutica y vía de administración.

5 Condiciones generales

5.1 Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar

El perfil de calidad del producto tópico debe considerar la aceptabilidad del producto por parte del paciente, la facilidad en la extracción del producto desde el envase y en la administración, las propiedades estéticas generales, como la apariencia, la capacidad de extensión, la sensación, las propiedades microestructurales / físicas, la evaporación de los excipientes volátiles y la oclusión, si corresponde. Estos elementos deben caracterizarse y, cuando sea



necesario, controlarse como atributos críticos de calidad (CQA).

La formulación de un producto tópico debe desarrollarse utilizando conocimientos sólidos, fundamentos científicos y pruebas establecidas previamente, para garantizar una calidad consistente a través del ciclo de vida del producto farmacéutico. Los productos, a lo largo de su vida útil, deben tener la misma calidad que aquellos lotes para los cuales se ha demostrado, con evidencia satisfactoria, la eficacia y seguridad o equivalencia. Estos lotes deben haber sido fabricados mediante un proceso debidamente validado, asegurando así la reproducibilidad del proceso en el tiempo, debiendo haber sido fabricados bajo los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

La estabilidad del producto tópico se demuestra cuando los lotes, tanto al momento de su liberación como al final del tiempo de su vida útil, mantienen sus características físicas, químicas y microbiológicas, incluyendo las pruebas de desempeño *in vitro*, según sus especificaciones de producto.

La estrategia de control de calidad debe garantizar que el producto sea adecuado para el propósito previsto y que cumpla con los estándares basados en los requisitos mínimos a declarar según las farmacopeas vigentes y series de informes técnicos del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud y el Título 21 del "Code of Federal Regulations" (C.F.R.), punto 1.1 de los Estados Unidos de Norteamérica, señaladas en el Artículo 33° del D.S. 3/10 Minsal, no pudiendo justificar un inadecuado desarrollo del producto o su inadecuada calidad con referencia a los ensayos clínicos.

5.2 Condiciones generales sobre la demostración de Equivalencia Terapéutica de productos tópicos

Tal como en el caso de los productos de acción sistémica, para los productos de acción local es necesario demostrar que el producto de prueba es terapéuticamente equivalente al producto de referencia, es decir, que ambos productos son "equivalentes" respecto a la eficacia y seguridad, de modo que los datos generados para el producto "Innovador" (es decir, un producto con un expediente de investigación preclínica y clínica completa) también se aplican al producto de prueba.



Se ha reconocido que los principales factores que determinan que la respuesta clínica sea similar entre medicamentos de administración tópica y que contienen el mismo principio activo son la similitud en la liberación del fármaco y la disponibilidad en el sitio de acción.

Para demostrar la equivalencia terapéutica de estos productos de administración tópica, en principio son necesarios ensayos clínicos, especialmente para preparaciones tópicas dermatológicas aplicados en mucosas con un objetivo terapéutico local, pero se pueden usar o desarrollar otros modelos, los que se describen de modo general más adelante.

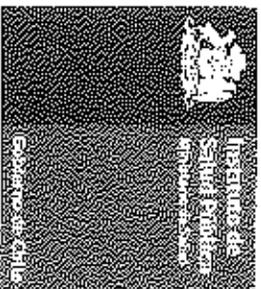
5.3 Diseño de estudios clínicos

Es importante tener en cuenta que los criterios y las normas de "equivalencia" deben definirse de antemano y que el número de pacientes debe determinarse en el protocolo antes del ensayo utilizando métodos estadísticos apropiados. Los límites entre los cuales un producto se define como "equivalente" dependen del compuesto a estudiar y de los parámetros utilizados.

Además, para mostrar la equivalencia terapéutica no es suficiente demostrar una diferencia con el placebo como tal. Dependiendo de la respuesta esperada al placebo y de la necesidad de un control "negativo", los estudios de 3 brazos que comparan el placebo, el nuevo producto y el producto ya aprobado pueden ser necesarios, aunque los estudios comparativos de dos brazos podrían ser suficientes. La elección de la configuración del estudio debe estar justificada.

5.4 Otros modelos

La demostración de equivalencia haciendo referencia a la calidad de un producto normalmente no es suficiente para predecir la equivalencia terapéutica. Pero, bajo ciertos criterios y tipos de formulaciones, la equivalencia con respecto a la calidad puede, según corresponda, establecerse de forma comparativa con el medicamento de referencia, lo que comprende la forma farmacéutica; composición cualitativa y cuantitativa, la microestructura / propiedades físicas de el o los principios activos y excipientes; el desempeño del producto y el método de administración. Esto, para los fines de esta guía, se denomina "equivalencia farmacéutica extendida".



La equivalencia con respecto a la eficacia requiere de estudios de cinética de permeación y, cuando sea posible, de estudios farmacodinámicos con el medicamento de referencia. Los métodos cinéticos de permeación adecuados son los de permeación en piel humana *in vitro* (IVPT) y el muestreo *in vivo* del estrato córneo (SC) en voluntarios humanos (*tape stripping*) y la bioequivalencia farmacocinética. Los estudios farmacodinámicos adecuados incluyen el ensayo de vasoconstricción *in vivo* para corticoides y estudios de descolonización microbiana *in vivo* para antisépticos realizados en voluntarios humanos. Si la cinética de permeación y los estudios farmacodinámicos no son aplicables o se consideran insuficientes para predecir la respuesta clínica se requerirán datos de eficacia clínica mediante estudios clínicos clásicos.

La bioexención de estudios de equivalencia de permeabilidad cinética o farmacodinámica se describen sólo para formulaciones simples, es decir, en casos donde la demostración de equivalencia, respecto sólo a la calidad, sería suficiente.

La guía contiene lineamientos generales para desarrollar protocolos específicos de demostración de equivalencia terapéutica de un producto tópico, pero debe considerarse la obtención de asesoramiento científico, según sea necesario.

Si en lugar de ensayos clínicos, se elige otro modelo para acreditar la equivalencia terapéutica, se debe demostrar y justificar la relevancia de aquel, es decir, se debe validar el modelo demostrándose en particular su relación con la situación terapéutica. Actualmente se han desarrollado bastantes modelos por producto, los que están disponibles en las agencias de alta vigilancia sanitaria FDA y EMA (ver sección 4).

5.5 Demostración de seguridad mediante pruebas de bioequivalencia.

En general, independientemente del modelo utilizado para demostrar la equivalencia terapéutica, la seguridad y la tolerancia locales pueden garantizarse mediante el conocimiento del principio activo y la elección adecuada de excipientes cuyas características están bien establecidas, utilizando además, como referencia, los excipientes presentes en el producto de referencia.



Además, la seguridad debe ser abordada mediante estudios de biodisponibilidad comparativa en relación al referente estableciendo si, a nivel sistémico, se producen concentraciones plasmáticas cuantificables según el avance de las técnicas analíticas, y que pueden provocar un efecto farmacológico no deseado y riesgo de reacciones adversas. Para ello se debe demostrar que la fracción absorbida del producto de prueba, que llega a circulación sistémica, no es mayor a la del producto de referencia, es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90% no debe exceder el límite superior de aceptación de bioequivalencia (125 %).

6 Equivalencia terapéutica per se

En el caso de soluciones acuosas, si el producto contiene la misma concentración del mismo principio activo que el medicamento al cual se asimila como referente, puede ser aceptable la exención a la necesidad de proporcionar datos de equivalencia mediante estudios clínicos, tal como lo establece el DE N°27/12 y sus modificaciones, en relación a lo que concierne a los productos farmacéuticos que se presentan en formas líquidas acuosas. Estas formas consideran polvos para reconstituir como solución acuosa de aplicación tópica y los productos que están formulados como soluciones acuosas para ser administrados por vía ótica u oftálmica, nasal, tópica cutánea, sin efecto sistémico, como por ejemplo gotas oftálmicas, gotas nasales o soluciones cutáneas

En este caso, cualquier diferencia cualitativa o cuantitativa en los excipientes debe justificarse satisfactoriamente en relación a su influencia en la equivalencia terapéutica. El método y los medios de administración también deben ser los mismos que los del producto de referencia. Podría ser aceptable, que se presentaran diferencias menores en la composición de los excipientes, respecto al producto de referencia, si las propiedades farmacéuticas de calidad relevantes del producto de prueba y del producto de referencia son idénticas o esencialmente similares y no se modifica, por ejemplo, la deposición o penetración del fármaco.

Para lo anterior, debe considerarse las características propias de cada vía de administración: tópica cutánea o tópica a aplicar en mucosas o anexos a la piel. Por ejemplo, en el caso de aerosoles y gotas nasales formulados como solución, deben proporcionarse datos de comparabilidad entre el producto de



prueba y el producto de referencia, de la distribución de tamaño de gota utilizando un método validado, como también de los dispositivos de administración.

La demostración de la equivalencia mediante este método también es aplicable a soluciones oleosas, formuladas exclusivamente en una fase, aportando los antecedentes con sustento científico-técnico necesarios, para tal exención. Esto no aplica para formulaciones de más de una fase, por ejemplo, una emulsión.

7 Productos tópicos cutáneos

La piel es una barrera importante para la entrada de microorganismos, agentes químicos y físicos en el cuerpo. La permeación de los medicamentos en o a través de la piel es controlada por el estrato córneo, el cual tiene la propiedad de funcionar como barrera. Por lo tanto, los productos aplicados por esta vía tienen como finalidad el actuar sobre los receptores de la piel y no deberían producir un efecto sistémico significativo.

La vía tópica cutánea o dérmica es la principal vía en la cual se administran los medicamentos que tienen como efecto el tratamiento de una patología sobre esta zona, evitando así reacciones adversas a nivel sistémico, las cuales pueden ser perjudiciales para el paciente, por lo que el uso de esta vía conlleva un aumento en la adherencia a un tratamiento por parte del paciente y la disminución de los fallos terapéuticos.

La importancia de demostrar equivalencia terapéutica en este tipo de formulación se genera por la necesidad de otorgar medicamentos seguros y eficaces a la población. Dentro de las formulaciones que se aplican sobre esta vía se incluyen; las pomadas, las emulsiones (cremas) líquidas y semisólidas, los geles y las pastas.

8 Calidad de los productos tópicos que demuestran equivalencia terapéutica

8.1 Descripción y composición del producto farmacéutico:

La composición del producto farmacéutico y las funciones de los excipientes deben estar descritas en detalle en el desarrollo de este. Debe indicarse explícitamente cuando un excipiente contribuye de manera multifuncional al



diseño y propósito del producto farmacéutico, como por ejemplo, propilenglicol, que actúa como humectante, potenciador de la penetración y solubilizante.

Los nombres de los excipientes deben ser específicos y distintivos en cuanto a su grado técnico, peso molecular, marca (comercial, si corresponde) o cualquier otra característica que implique un impacto en el desempeño del producto y/o se requiera mantener la reproducibilidad en la fabricación y calidad del producto. En el caso de productos ya registrados, la última fórmula aprobada del registro sanitario debe ser idéntica a la fórmula declarada en los lotes que se usaron para la validación de proceso, incluyendo los solventes utilizados y luego eliminados del proceso, componentes de ajuste o excipientes utilizados en cantidad suficiente para, y grado técnico de los excipientes. Y, por ende, se debe primero regularizar la fórmula y luego acreditar la equivalencia terapéutica, pues es de su naturaleza tener definida con anterioridad la fórmula del medicamento.

Debe indicarse la dosis aplicada en términos de masa de principio activo por unidad de área, según las instrucciones para uso, y la dosis máxima diaria.

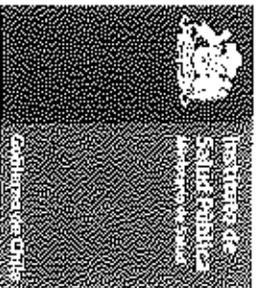
Se debe describir el envase primario y, si fuese necesario, el envase secundario u otros materiales o componentes requeridos por razones de estabilidad o administración, como el caso de dispositivos de administración, por ejemplo, en aquellos productos de administración nasal.

8.2 Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico debe ser realizado con una base científica sólida y es una etapa crítica para conseguir un producto con un objetivo terapéutico, uso previsto y diseño del producto tópico, determinado. Este debe proporcionar una descripción clara del desarrollo del producto e incluir toda la información relevante de éste.

8.2.1 Objetivos terapéuticos y diseño del producto tópico

El perfil de calidad del producto objetivo (QTPP, por sus siglas en inglés) debe identificar los objetivos terapéuticos y el uso previsto del producto farmacéutico y explicar cómo el diseño logra estos objetivos. Se debe considerar un enfoque



centrado en el paciente: indicación y estado de enfermedad de la piel; edad en que su uso es apropiado, aceptabilidad por parte del paciente, forma de administración y utilización, sitio de administración; eficacia en términos de potencia del producto y posología, estatus del soluto del principio activo, biodisponibilidad y / o potenciación de la penetración; emolencia; seguridad en términos de toxicidad de los excipientes, sustancias relacionadas, subproductos sintéticos, impurezas del proceso, impurezas orgánicas o inorgánicas o productos de degradación, compuestos relacionados o de degradación, calidad microbiana; y calidad en términos de estabilidad física y química, atributos de calidad críticos y cumplimiento con los requisitos farmacéuticos y reglamentarios.

Se debe identificar el sitio de acción local, debiendo explicarse los medios y la cinética de permeación por los cuales el principio activo llega al sitio de acción local. Según corresponda, esto debe abordar la administración, el estado de solución de la sustancia activa, la disolución, la liberación del producto y la difusión a través de la piel humana. En algunos casos es apropiado considerar sólo el método de administración, por ejemplo, en soluciones cutáneas antisépticas para la piel. En otros, por ejemplo, cremas antiinflamatorias no esteroideas (AINE), todos los elementos deben ser considerados.

La inclusión de excipientes para mejorar la biodisponibilidad y la emolencia debe explicarse y justificarse. La elección de la formulación, por ejemplo, gel acuoso, crema, pomada, etc., debe explicarse y justificarse, en términos de su equivalencia con el producto de referencia. Si corresponde, se debe discutir la proporcionalidad de las diferentes potencias.

8.2.2 Principio activo

Deben identificarse y discutirse las propiedades fisicoquímicas del principio que son importantes para la biodisponibilidad, la formulación, el desempeño y la estabilidad del producto farmacéutico. Dichas propiedades pueden incluir peso molecular, coeficiente de partición, punto de fusión (punto de ebullición, si corresponde), pKa, sensibilidad a la luz, aire o humedad, rutas de degradación, solubilidad y efectos con el pH, así como el tamaño de partícula y polimorfismos, si el principio activo está presente en como sólido en el medicamento. Los atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés)



deben identificarse y controlarse a través de la inclusión de estos en la especificación del principio activo.

8.2.3 Excipientes

Los excipientes utilizados en productos tópicos a menudo muestran variaciones, por ejemplo: composición homóloga de cadenas de hidrocarburos, grados de insaturación, peso molecular, polimorfismo. Esto a su vez puede llevar a una variabilidad imprevista en las propiedades reológicas del producto, microestructura / propiedades físicas, cristalización de la sustancia activa u otro ingrediente, estabilidad o biodisponibilidad. La elección y la cantidad de cada excipiente, y los atributos críticos de calidad relevantes, deben discutirse y justificarse en relación con su(s) función(es), incluida una función emoliente, si corresponde. Se debe tener en consideración y abordar al momento del desarrollo del producto, estas fuentes de variación, antes mencionadas.

Debe especificarse el grado técnico del excipiente cuando la biodisponibilidad del principio activo, la capacidad de fabricación y / o la calidad del producto se modifican si se utilizan otros grados. Los CQAs de los excipientes deben ser controlados en sus especificaciones y sus límites deben estar justificados.

Se debe incluir información detallada sobre aquellos excipientes que podrían influir en la permeación y biodisponibilidad del principio activo, por ejemplo, solubilizante, potenciador de la penetración, incluyendo la capacidad del excipiente para aportar a la función prevista y al diseño del producto farmacéutico en desarrollo.

En el caso de los excipientes que sean presentados como una mezcla de compuestos, debe proporcionarse los detalles de la composición en términos cualitativos y cuantitativos y caracterizarse, inclusive, las propiedades reológicas, si corresponde.

Para excipientes novedosos se deben proporcionar los detalles sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de proceso, además de proporcionar las referencias de los datos de seguridad como respaldo.



8.2.4 Desarrollo de la formulación

Se debe describir el desarrollo del producto farmacéutico con respecto al QTPP definido empleando pruebas adecuadas para caracterizar y controlar los CQA, los factores que afectan la facilidad de administración y la duración del uso, y el desempeño del producto, por ejemplo, disolución in vitro de la liberación del fármaco y si es apropiado un método in vitro de permeación de la piel, debe ser demostrado proporcionando evidencia de la idoneidad de los métodos de prueba y los criterios de aceptación utilizados para evaluar el producto.

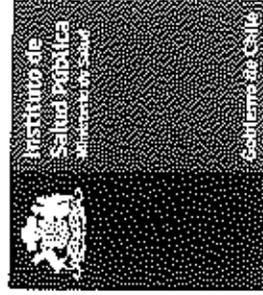
La presentación del principio activo en el producto farmacéutico, por ejemplo, que el principio activo se encuentre en solución o en suspensión, y/o el grado de saturación son CQAs, deben justificarse en términos de eficacia y seguridad del producto, proporcionando como respaldo la evidencia de cómo se obtienen durante la fabricación y se mantienen durante el almacenamiento, su uso previsto, según el objetivo terapéutico

Deben evaluarse los riesgos de precipitación / crecimiento de partículas / cambio del estado cristalino u otros cambios en las características del principio activo que puedan afectar la biodisponibilidad y/o estabilidad.

Debe describirse y discutirse la liberación del principio activo al sitio de acción. Se pueden usar solventes y potenciadores para ayudar al transporte a través de las diferentes capas de la piel. Los ungüentos pueden funcionar para ocluir la piel y facilitar así la permeación. El gradiente de concentración del principio activo entre el producto farmacéutico y el lugar de acción es una fuerza que resulta en la liberación y por lo tanto, puede ser crucial lograr un estado saturado del principio activo en el producto farmacéutico.

Se debe considerar la aceptabilidad del producto farmacéutico por parte del paciente y la facilidad en su uso, por ejemplo, la facilidad en la administración y extensión, pueden ser importantes para la dosificación por área de superficie, así como la sensación al tacto (seco u oleoso).

Debe identificarse el tipo de la forma farmacéutica, por ejemplo, ungüento hidrofóbico (base de hidrocarburo, base de absorción), ungüento emulsionante acuoso, ungüento hidrofílico.



Debe explicarse la microestructura/ propiedades físicas del producto, que pueden ser complejas para productos semisólidos, así como los mecanismos responsables de su formación durante el proceso. Por ejemplo, en términos de interacciones de excipientes, la variación de los lotes y el aumento de escala, así como los aspectos del proceso de fabricación que pueden ser optimizados para dar un producto de calidad reproducible.

Debería discutirse la transformación del producto farmacéutico tópico durante la administración, particularmente en los casos donde la evaporación de solventes volátiles y excipientes, u otros fenómenos, son necesarios para la liberación efectiva del fármaco al sitio de acción.

Debe estar bien descrita la formulación del lote utilizada en el ensayo clínico y/o estudios comparativos y debe existir trazabilidad entre los lotes de los estudios clínicos y/o de comparabilidad con la fórmula y proceso de fabricación que se comercializará. Cualquier cambio debe ser justificado con resultados de estudios comparativos de equivalencia farmacéutica extendida, estudios in vitro o estudios in vivo.

Cuando se decida la composición de la formulación se puede iniciar la etapa de escalamiento del proceso de fabricación, identificando y controlando los parámetros críticos del proceso. Durante este período, es razonable esperar que se realicen los ajustes necesarios para alcanzar y optimizar la producción a escala industrial. Estos ajustes pueden ser cambios en la composición, procesos de fabricación, equipo o sitio de fabricación. En algunos casos, será necesario abordar el impacto potencial de estos ajustes en las funciones del producto farmacéutico, por ejemplo, con respecto a la biodisponibilidad y usabilidad, lo cual debe evaluarse según análisis de riesgo y lineamientos internacionales que existan al respecto, como por ejemplo SUPAC-SS (Guidance for Industry, Non-sterile Semisolid Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation).

Debe existir una relación entre el QTPP, los CQA y la especificación del producto, lo cual debe ser discutido en el desarrollo.

Cuando el vehículo del producto farmacéutico contiene solventes volátiles inflamables, por ejemplo: alcohol isopropílico o etanol, el punto de inflamación



debe determinarse de acuerdo con las normas ISO relevantes e incluir las advertencias apropiadas en la información del producto. Los medicamentos con un vehículo de parafina no son inflamables en sí mismos, pero cuando la ropa de vestir, la ropa de cama y los vendajes se impregnan con este vehículo, tal material actúa como una mecha y la parafina actúa como un acelerador, cuando se enciende. Los riesgos para el paciente deben ser evaluados e incluir las advertencias adecuadas en la información del producto.

8.2.5 Caracterización del Producto

Se debe desarrollar una caracterización detallada del producto farmacéutico para facilitar la gestión del ciclo de vida y, cuando corresponda, respaldar una declaración de equivalencia con respecto a los medicamentos de referencia.

Los datos de caracterización deben derivarse de un número representativo de lotes teniendo en cuenta las probables variaciones observadas con sistemas dispersos en comparación con soluciones simples, no debiendo ser menos de tres lotes.

Para permitir la evaluación estadística, el número de muestras debe ser representativo con al menos 12 unidades por lote para cada prueba. También se debe tener en cuenta la variabilidad entre lotes, por ejemplo, debido al tamaño del lote, la fecha de fabricación y el periodo de almacenamiento.

Se debe proporcionar evidencia de la caracterización de la forma farmacéutica en términos del estado de solubilización del principio activo, fases dispersas e inmiscibles y tipo de forma de dosificación. Por ejemplo, el principio activo está en solución, vehículo monofásico (ejemplo: solución cutánea o gel monofásico o pomada); o el principio activo está en suspensión, vehículo monofásico (ejemplo: suspensión cutánea); o el principio activo está en solución, vehículo bifásico (ejemplo: Crema o/w, principio activo disuelto en fase oleosa); o el principio activo está en suspensión, vehículo bifásico (ej: Crema o/w, principio activo insoluble en ambas fases de la suspensión). Se debe incluir microfotografías en el desarrollo.

Para las suspensiones se requiere una caracterización adicional en términos de distribución del tamaño de partícula del principio activo y polimorfos. Para formulaciones de fase inmisible, se requiere una caracterización adicional en



términos de distribución del tamaño de los glóbulos y apariencia. Se debe incluir microfotografías en el desarrollo.

Se puede utilizar diversas metodologías para determinar el tamaño de partícula y su distribución, como por ejemplo, difracción de láser, espectroscopia en Raman (*Raman chemical Imaging spectroscopy*), así como microscopia, siendo aquello similar al producto de referencia.

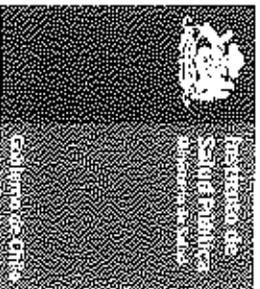
En el caso de formas farmacéuticas nasales, es relevante el tamaño de partícula aerodinámico y evitar que ingresen a la corriente de aire y exponer al pulmón, por lo que el tamaño de partículas debe estar entre 10 a 20 μm , siendo la distribución del tamaño de partícula similar a la del producto de referencia.

El aspecto del producto debe caracterizarse visualmente y con microfotografía, especialmente para sistemas dispersos.

Se debe describir las propiedades de microestructura/propiedades físicas, en términos de CQA físicos que influyen en la biodisponibilidad, la facilidad en el uso, o que puedan dar cuenta de variabilidad en el proceso de fabricación e inestabilidad del producto. Por ejemplo, para soluciones y suspensiones: pH; capacidad amortiguadora, viscosidad, densidad, tensión superficial, osmolaridad; para formulaciones semi-sólidas: pH, densidad, comportamiento reológico. El comportamiento reológico no newtoniano se debe caracterizar utilizando un reómetro absoluto e incluye: curva de viscosidad aparente (relación entre esfuerzo de corte o cizalla o viscosidad versus velocidad de corte o cizalla), pruebas de deformación elástica y pruebas de fluencia de rendimiento; respuesta lineal viscoelástica (módulo de almacenamiento y módulo de pérdida en función de la frecuencia).

Se deben presentar los reogramas y el comportamiento del producto debe clasificarse de acuerdo con los efectos de cizalla y tiempo, por ejemplo, pseudoplástico, dilatante, tixotrópico y se debe caracterizar con mediciones apropiadas. La caracterización adecuada de las propiedades reológicas puede permitir la identificación o el diseño de pruebas más simples a utilizar en las especificaciones de producto.

En relación al desempeño del producto deben desarrollarse pruebas adecuadas para caracterizarlo, como la disolución de suspensiones y la liberación *in vitro* en



piel humana del medicamento (IVTP).

8.2.6 Administración

Los folletos de información del producto deben incluir instrucciones para su uso y las advertencias necesarias para que este sea seguro. Cuando sea relevante, se debe describir la transformación del producto farmacéutico durante la administración. Debe considerarse lo siguiente: Sitio de administración; la necesidad de evitar la piel dañada o no dañada; los requisitos de pre-tratamiento de la piel; efecto de la exposición a condiciones ambientales extremas de calor, frío, luz solar; efecto del comportamiento humano normal, como el lavado, las duchas, el uso de protectores solares y humectantes; cualquier restricción necesaria, por ejemplo, evitar la oclusión; las condiciones de almacenamiento, entre otras.

8.2.7 Desarrollo del proceso de fabricación y su aplicación

En productos farmacéuticos dispersos, por ejemplo, emulsiones de dos fases, los cambios en la formulación o el proceso de fabricación pueden influir en la eficacia y/o seguridad del producto y por lo tanto es importante evaluarlo y controlarlos. El orden en la adición de los diferentes componentes de la formulación puede tener importancia, así como los parámetros del proceso, tales como la temperatura y las condiciones de homogeneización como, por ejemplo, la velocidad y la duración.

En un proceso de fabricación típico, los puntos críticos son generalmente la formación de un sistema de dos o más fases a partir de sistemas de una fase y el punto en el que se agrega el principio activo.

Dado que la velocidad de liberación del fármaco, las propiedades microestructurales / físicas y los perfiles reológicos del producto farmacéutico pueden ser susceptibles a efectos de escalamiento, es particularmente importante que estas propiedades se verifiquen a escala industrial.

Se deben incluir los parámetros de proceso tanto críticos como no críticos, los que deben estar suficientemente detallados y deben ser justificados en referencia al desarrollo del proceso de fabricación realizado.



El tiempo y las condiciones de almacenamiento de las soluciones y materiales intermedios deben declararse y justificarse con el apoyo de estudios de estabilidad apropiados y otros datos relevantes.

Muchos productos tópicos a granel exhiben engrosamiento por cizallamiento en los días posteriores a la fabricación. Por lo tanto, puede que el tiempo entre la fabricación del producto y el envasado necesite ser optimizado.

También debe evaluarse la idoneidad de los envases de los productos intermedios y de los productos a granel de acuerdo al medio de transporte.

8.2.8 Sistema de cierre de envases

Debe presentarse el sistema de cierre de los envases, justificando su idoneidad. Esto debería incluir la elección de los materiales, la protección contra la humedad, el oxígeno y la luz cuando aplique, la compatibilidad con el producto farmacéutico, la dosificación, la facilidad de uso y la seguridad.

Los medicamentos que tienen requisitos estériles deben envasarse en recipientes de un solo uso.

Si resulta necesario el uso de un dispositivo para facilitar, por ejemplo, la medición o la aplicación del producto, el dispositivo debe ser adecuado en cuanto a su función y seguridad. Debe demostrarse la compatibilidad entre el dispositivo y el medicamento y, si se trata de un dispositivo de medición, se debe demostrar la precisión de la dosis con el producto aplicado.

8.2.9 Atributos microbiológicos

Los aspectos microbiológicos deben considerarse de la misma manera que para otras vías de administración. Para ello, es útil referirse a las condiciones descritas en los capítulos generales de las farmacopeas reconocidas por este Instituto, según el artículo 33° del DS N°3/10 Minsal, para la calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas no estériles.

Se requiere que el producto farmacéutico sea estéril si se va a usar en heridas grandes abiertas o profundas o en heridas severas o si se utilizan antes de procedimientos invasivos (por ejemplo, antiséptico preoperatorio para la piel) y también en preparaciones para irrigación, así como los de uso óptico y oftálmico.



En el caso de productos farmacéuticos no estériles que se envasan en recipientes de dosis múltiple, se debe abordar y justificar la necesidad de incluir preservantes. En tal caso, la concentración utilizada debe estar en el nivel más bajo posible. Se recomienda referirse a las condiciones descritas en los capítulos generales de las farmacopeas reconocidas por este Instituto, para revisar la eficacia de la preservación antimicrobiana. Para formulaciones de varias fases, se debe considerar la solubilidad del conservante en las diferentes fases.

9 Equivalencia de productos tópicos

Esta sección aborda las pruebas de equivalencia de productos tópicos para respaldar su solicitud de equivalencia terapéutica respecto al producto de referencia, como alternativa a la realización de ensayos clínicos. Se discuten aspectos relacionados con la calidad, la eficacia y la seguridad.

Para formulaciones simples (por ejemplo, soluciones monofásicas, geles, pomadas), la demostración de la equivalencia con respecto a la calidad, es decir, la equivalencia farmacéutica extendida, puede ser suficiente, si se cumplen los requisitos propuestos.

Para formulaciones más complejas, o aquellas que contienen excipientes que pueden modificar el desempeño del producto, se requiere, adicionalmente, realizar estudios de cinética de permeación, adicionalmente, y si es posible, estudios de equivalencia farmacodinámica.

La formulación y la potencia del producto farmacéutico también deben ser tales que las pruebas de equivalencia y los métodos analíticos asociados sean suficientemente sensibles, discriminativos, precisos y exactos para cuantificar las muestras de un estudio de cinética de permeación o estudio farmacodinámico, es decir que estén adecuadamente validados

Este enfoque no es aplicable y, en principio, se requieren estudios clínicos de equivalencia terapéutica para los siguientes medicamentos:

- Aquellos con índice terapéutico estrecho.
- Aquellos con toxicidad sistémica relacionada con la dosis, excepto en los casos en los que los estudios de bioequivalencia farmacocinética convencional muestran una exposición sistémica equivalente al referente.



- Aquellos para los cuales no se comprende o no se puede establecer los mecanismos, por los cuales el principio activo alcanza el sitio de acción local, por ejemplo, disolución, liberación, difusión y cinética de permeación.
- Aquellos para los cuales el método de administración no es el mismo.
- Aquellos que no son completamente caracterizables respecto a los atributos de calidad, debido, por ejemplo, a que es una formulación compleja y/o hay limitaciones metodológicas.
- Aquellos para los cuales no es posible cuantificar una cinética de permeación o estudio farmacodinámico, por ejemplo, debido a una difusión limitada o pruebas insensibles.
- Aquellos para los cuales los estudios de cinética de permeación *in vitro* e *in vivo* y estudios farmacodinámicos no son aplicables o se consideran que no son suficientemente predictivos en relación a la respuesta clínica, por ejemplo, productos indicados para el tratamiento con heridas abiertas y úlceras.

9.1 Equivalencia con respecto a la calidad (equivalencia farmacéutica extendida)

La equivalencia requiere que los datos de calidad sean comparables al producto de referencia, por lo que debe realizarse un estudio comparativo de las características de cada producto, en términos de los CQA físicos que influyen en la biodisponibilidad, la facilidad en el uso, o que puedan dar cuenta de variabilidad en el proceso de fabricación e inestabilidad del producto, descritos en las secciones 8.2.5 y 9.4).

Debe compararse la forma farmacéutica, la composición cualitativa y cuantitativa, las propiedades de microestructura / físicas, el desempeño del producto, por ejemplo, disolución, pruebas de liberación *in vitro* en piel humana (IVTP) y el método de administración. Para productos tópicos con base de solventes volátiles, también se debe comparar la transformación del producto durante la administración.

La equivalencia en la calidad del producto se debe realizar con lotes



representativos del producto que se comercializará y del proceso de fabricación, es decir, los lotes deben estar fabricados en, o cercanos a, escala de producción industrial. Alternativamente, los lotes a escala piloto, de al menos 1/10 de la escala de producción se pueden usar para propósitos de caracterización y comparación, si no hay cambios en el proceso de fabricación y equipos, y existe evidencia de que el escalamiento no afectará la calidad del producto.

Se reconoce que en el momento de la solicitud puede haber un número limitado de lotes representativos disponibles, pero se deben comparar al menos tres lotes diferentes del producto de prueba y referencia.

Para una evaluación estadística adecuada, el número de muestras debe ser de al menos 12 unidades por lote para cada prueba.

También se requiere demostrar, con resultados, que las características del producto permanecen constantes y equivalentes a lo largo de la vida útil del producto.

9.1.1 Criterios

Los criterios de aceptación de la Equivalencia Farmacéutica Extendida entre el medicamento de prueba y de referencia son:

- Forma farmacéutica: deben ser de la misma forma farmacéutica con el mismo estado de disolución del principio activo en las mismas fases inmiscibles.
- Composición cualitativa y cuantitativa: El contenido de principio activo y su forma de la sal deben ser iguales. En general, la composición cualitativa de los excipientes, incluyendo el grado técnico, si es necesario, y la composición cuantitativa de los excipientes, debe ser la misma, aunque se permiten algunas excepciones. En particular, los excipientes cuya función influyen en la solubilidad del principio activo, actividad termodinámica o biodisponibilidad y desempeño del producto, deben ser cualitativamente iguales. La composición cuantitativa nominal de los excipientes debe ser la misma o las diferencias no deben ser mayores al $\pm 5\%$. Por ejemplo, para un excipiente presente en el medicamento de referencia al 2% p/p, el rango permitido en el producto de prueba es de 1.9 - 2.1% p / p.



Se permite una excepción de diferencias cualitativas en los excipientes cuando:

Su función principal no está relacionada con el desempeño del producto o la administración, es decir, antioxidantes, preservantes, colorantes, y no tienen otras funciones o efectos que influyan en la solubilidad del principio activo, la actividad termodinámica o la biodisponibilidad y el rendimiento del producto.

Se deben emplear excipientes bien establecidos en cantidades usuales y se debe considerar las posibles interacciones que afectan la biodisponibilidad del fármaco y/o las características de solubilidad.

Los excipientes homólogos de parafina pueden ser aceptables para los excipientes cuya función se relaciona con el vehículo o la emoliencia, y no influyen en la solubilidad del principio activo, la actividad termodinámica o biodisponibilidad y el desempeño del producto.

Se permite, como excepción, diferencias cuantitativas de no más de $\pm 10\%$:

- Para excipientes cuya función solo se relaciona con las propiedades de vehículo o emoliencia.
- Para excipientes cuya función no está relacionada con el desempeño o la administración del producto, es decir, antioxidantes, conservantes antimicrobianos, colores.

Para ello, debe demostrarse que los excipientes no tienen ninguna otra función o efecto que influya en la solubilidad del principio activo, la actividad termodinámica o la biodisponibilidad y desempeño del producto.

- **Criterios de aceptación:** Para las características cuantitativas de calidad, el intervalo de confianza del 90% para la diferencia de las medias, de los productos de prueba y de referencia, debe estar incluido dentro de los criterios de aceptación de $\pm 10\%$ de la media del producto de referencia, suponiendo una distribución normal de datos.

Las características cualitativas de calidad deben ser esencialmente las



mismas.

- **Administración:** El método y los dispositivos de administración deben ser similares y lograr la misma dosis en la aplicación.

Si corresponde, cuando se produce la transformación del producto después de la administración, los residuos del producto de prueba y referente deben ser equivalentes con respecto a la calidad, es decir, en términos de equivalencia farmacéutica extendida.

9.2 Equivalencia con respecto a la eficacia

Los siguientes métodos se consideran adecuados para las pruebas de equivalencia terapéutica, en lugar de un estudio clínico:

9.2.1 Estudios de cinética de permeación

- Permeabilidad *in vitro* en piel humana (IVTP)
- Muestreo del estrato córneo (*tape stripping*) *in vivo*
- Bioequivalencia farmacocinética

Estos estudios proveen un medio para medir la equivalencia en la cinética de permeación del principio activo de los productos farmacéuticos aplicados a piel intacta. Los estudios de bioequivalencia en seres humanos son apropiados cuando el principio activo tiene una biodisponibilidad sistémica cuantificable. Las pruebas de permeación de la piel *in vitro* son adecuadas cuando el principio activo se difunde a través de la piel para permitir la cuantificación en la célula receptora. El muestreo del estrato córneo (*tape stripping*) es adecuado para cuando hay suficiente difusión cuantificable del medicamento a través del estrato córneo.

Otras técnicas, como microdiálisis y la espectroscopia confocal de Raman, aún no están suficientemente establecidas para proporcionar datos de equivalencia, pero pueden ser de apoyo.

9.2.2 Estudios farmacodinámicos

Estos estudios proporcionan un medio para medir la equivalencia



farmacodinámica del principio activo en medicamentos aplicados a piel intacta.

- Ensayo de vasoconstricción para los corticoides.
- Estudios de antisépticos y antiinfecciosos.

Los estudios farmacodinámicos para otros medicamentos no están suficientemente establecidos para proporcionar datos de equivalencia pivote, pero pueden ser de apoyo. El modelo debe estar validado científicamente para demostrarse su relación con la equivalencia terapéutica.

9.2.3 Consideraciones generales

9.2.3.1 Gestión de la variabilidad

Las condiciones de prueba deben estandarizarse para minimizar la variabilidad de todos los demás factores involucrados, además de los productos que se están probando. Se recomienda realizar un estudio piloto para desarrollar y optimizar los procedimientos.

Debido a que los estudios son de dosis única, la aplicación del producto es una fuente importante de variabilidad. El procedimiento de aplicación de la dosis (y el procedimiento de extracción para el muestreo del estrato córneo (*tape stripping*) debe estar cuidadosamente descrito y debe ser realizado, de acuerdo con el folleto del producto de referencia, y estrictamente controlado, por ejemplo, hacer uso de planillas de administración o contar con ayuda de una segunda persona durante la administración, por lo que debe contar con un número adecuado de personal capacitado. El procedimiento debe permitir la determinación de la dosis real aplicada, y debe estar validado.

La duración del estudio debe ser suficiente para permitir la observación cuantitativa de la difusión y, a la vez, el menor posible para minimizar los cambios que pueden ocurrir naturalmente en las condiciones de la prueba, por ejemplo, descamación, pérdida de la integridad de la piel, difusión por detrás, pérdida accidental o transferencia de la dosis aplicada, los cuales introducen un sesgo en los perfiles cinéticos.

Los métodos implican múltiples y complejas etapas. Los estudios deben llevarse a cabo siguiendo protocolos, contando con personal capacitado que tenga



experiencia y con un sistema de aseguramiento de la calidad.

Los estudios de permeación de la piel *in vitro* y de muestreo del estrato córneo (*tape stripping*) deben incluir controles negativos, que no son equivalentes a los productos de prueba y de referencia.

La variabilidad intersujeto o variabilidad inter-donantes de la piel debe minimizarse mediante un diseño de estudio cruzado.

Para los estudios de permeación de la piel *in vitro* y de muestreo del estrato córneo (*tape stripping*), la formulación de la prueba, la de referencia y la de control negativo deben probarse en el mismo conjunto de sujetos voluntarios o de piel de donantes.

Cuando se presentan fuentes de variación importantes, como ocurre en productos farmacéuticos de baja potencia, de difusión limitada, y/o que las muestras obtenidas contengan una baja concentración de principio activo, se deben usar métodos analíticos que sean sensibles, específicos, exactos y precisos, para superar esas fuentes de variación, por ejemplo, cromatografía acoplada a sistemas de espectroscopia de masas. Los métodos analíticos deben cumplir con la Guía Técnica G-VMB 01 "Guía para la realización de la validación de la metodología bioanalítica de estudios de bioequivalencia *in vivo*".

9.2.3.2 Dosis

La dosis, en términos de cantidad de principio activo (a), área de aplicación (b), y masa o volumen de producto farmacéutico aplicado (c), debe especificarse y basarse en los folletos de información del producto de referencia.

El área de aplicación debe ser suficiente para lograr resultados cuantificables. Si es necesario, el área puede ser mayor que lo indicado normalmente si no hay problemas de seguridad.

Para estudios *in vivo*, el sitio de aplicación debe estar justificado.

9.2.3.3 Tamaños de muestra

El número de sujetos voluntarios humanos debe basarse en un cálculo de tamaño de muestra apropiado y de no menos de 12.



Para estudios de permeación de la piel *in vitro*, el número de donantes puede ser inferior a 12, si está justificado.

Para los estudios de permeación de la piel *in vitro* y de toma de muestras de estrato córneo (*tape stripping in vitro*), se requiere un diseño replicado. El número mínimo de experimentos para cada uno de los productos de prueba, referencia y control, no debe ser inferior a 24.

El número y la frecuencia de los puntos de tiempo de muestreo, por sujeto o replica, debe ser suficiente para caracterizar el perfil cinético del principio activo y determinar los parámetros de equivalencia.

9.2.3.4 Criterios de aceptación

El criterio de aceptación para los parámetros de equivalencia es que el intervalo de confianza del 90% de la relación de las medias de los productos de prueba y referencia, debe estar incluido dentro del intervalo de aceptación de 80 a 125%, a menos que esté justificado.

Se puede considerar ampliar el criterio de aceptación del intervalo de confianza al 90%, hasta un máximo de 69,84 - 143,19%, en el caso de que exista una alta variabilidad intrasujeto o intradonante, observada con productos farmacéuticos de baja potencia y de difusión limitada, y en un caso clínico justificado.

9.2.3.5 Estudios cinéticos de permeación

Se dispone de orientación específica para cada uno de los tres métodos:

- Cinética de permeación *in vitro* cutánea (Anexo II de esta guía)
- Muestreo de estrato córneo (*tape stripping*) (Anexo III de esta guía)
- Decreto Exento N° 27/12 Norma Técnica N° 131 Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile”

9.2.3.6 Estudios farmacodinámicos

- **Corticoides:** El ensayo de vasoconstricción para corticoides se acepta



para pruebas de equivalencia. El estudio debe cumplir con la metodología descrita en el Anexo IV Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en corticoides dermatológicos.

- **Antisépticos:** Los antisépticos para la piel deben cumplir con el capítulo general de las Farmacopeas reconocidas por este Instituto en relación a la determinación de la actividad bactericida, fungicida o levuricida de medicamentos antisépticos.

Cuando el método de administración no esté bien definido o éste sea nuevo, se deberán realizar pruebas *in vivo* en voluntarios.

En el caso de los antisépticos para la piel para uso previo a procedimientos invasivos, es aceptable un estudio que cumpla con la norma ATSM E1173 - 15 "*Standard Test Method for Evaluation of Pre-operative, Pre-catheterization, or Pre-injection Skin Preparations*" es aceptable.

- **Medicamentos antimicrobianos:** Para antimicrobianos, los estudios *in vitro* de equivalencia de descolonización y de infección cutánea, si se validan satisfactoriamente, pueden ser aceptables para proporcionar una garantía de equivalencia en la eficacia, junto con otros estudios de equivalencia.

9.3 Equivalencia con respecto a la seguridad

En general, la seguridad y la tolerancia local pueden garantizarse mediante el conocimiento del principio activo y la elección de excipientes bien establecidos.

La equivalencia con respecto a la calidad, cuando se demuestra, proporciona una garantía de seguridad y tolerancia local.

Además, la equivalencia observada con los estudios de equivalencia cinética de permeación mostraría que se espera que la misma cantidad de principio activo llegue al sitio de acción y/o la circulación sistémica, en relación al producto de referencia.

Para los productos tópicos, con un sitio de acción regional en que el principio activo tiene una biodisponibilidad sistémica, los estudios de bioequivalencia



proporcionan evidencia tanto de eficacia como de seguridad.

Como se señaló al inicio de la sección 9, los medicamentos con toxicidad sistémica relacionada con la dosis están fuera de alcance de esta guía y requieren estudios de tolerancia clínica y seguridad local. Sin embargo, si la exposición sistémica es medible, un estudio de bioequivalencia que muestre un perfil farmacocinético sistémico similar, sería suficiente para llegar a la conclusión de que la exposición sistémica no es más alta para el producto de prueba que para el producto de referencia.

9.4 Protocolos específicos de equivalencia de productos tópicos

El desarrollo de los protocolos de equivalencia específicos de productos tópicos y la elección de pruebas de equivalencia deben considerar los siguientes factores clave: forma farmacéutica; formulación del producto; disolución del fármaco y liberación; difusión del fármaco en la piel y sitio de acción.

Se debe realizar un protocolo de equivalencia específica para productos tópicos, con los métodos de prueba y sus criterios de aceptación, claramente definidos. El protocolo debe estar aprobado antes de comenzar los estudios. El protocolo debe incluir todos los datos disponibles, positivos y negativos. La equivalencia puede concluirse si los resultados cumplen con los criterios de aceptación especificados en el protocolo a priori.

En general, el protocolo de equivalencia del producto debe incluir:

- Justificación para no realizar un estudio clínico de equivalencia terapéutica; y que el producto farmacéutico está dentro del alcance de la Sección 9.
- Justificación de la ausencia de estudios de seguridad descritos en la Sección 9.3.
- Estudios de equivalencia farmacéutica extendida y equivalencia en el método de administración (Sección 9.1).
- Un estudio apropiado de equivalencia cinética de permeación, si la difusión a través de la piel es relevante para la eficacia (Sección 9.2.1) y proporcionar la justificación de la elección del estudio o los estudios.



Alternativamente, si aplica, justificar la ausencia de estudios de equivalencia cinética.

- Deben también realizarse estudios farmacodinámicos, si es posible y relevante.

9.4.1 Bioexención

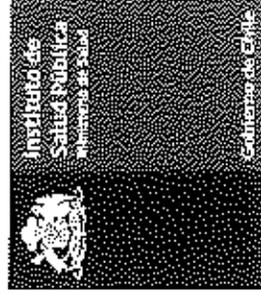
Una excepción a la necesidad de proporcionar cinética de permeación o datos de equivalencia farmacodinámica puede ser aceptable en principio para:

- Formulaciones simples con una base monofásica en la que la sustancia activa está en solución o suspensión, por ejemplo, soluciones cutáneas, geles monofásicos y ungüentos; suspensiones cutáneas.
- Si el objetivo y uso previsto del producto farmacéutico es solo la administración de la sustancia activa a la superficie de la piel (ver sección 8.2.1), entonces aplica la equivalencia farmacéutica extendida (ver sección 9.1), incluyendo ensayos de liberación *in vitro* del principio activo para geles, pomadas y suspensiones y, normalmente, debería ser suficiente la equivalencia en la administración.

Estudios de equivalencia con respecto a la eficacia (ver sección 9.2), se requieren siempre que la formulación:

- Incluya excipientes cuya función es influir en la biodisponibilidad del principio activo, el desempeño del producto o mejorar la penetración del medicamento;
- Incluya excipientes complejos donde diferentes fabricantes o calidades de estos pueden afectar el desempeño o la estabilidad *in vivo* de la sustancia activa;
- Tenga una composición cualitativa de excipientes diferente a la del producto de referencia (vea la sección 9.1.1, Composición cualitativa y cuantitativa).

Deben presentarse estudios de bioequivalencia si los productos tienen un sitio de acción regional, donde el principio activo tiene una biodisponibilidad



sistémica cuantificable.

9.4.2 Bioexención por proporcionalidad de la potencia

Si se solicita demostrar la equivalencia de varias potencias de un producto de prueba, puede ser suficiente establecer una equivalencia en solo una potencia, que debe ser la más sensible para detectar posibles diferencias entre las formulaciones.

Se deben cumplir los siguientes requisitos:

- a) Que las diferentes potencias de los productos de prueba se fabrican mediante el mismo proceso de fabricación.
- b) Que las diferentes potencias de los productos de prueba tienen la misma composición cualitativa.
- c) Que las composiciones cualitativas y cuantitativas de las diferentes concentraciones de los productos de prueba sean equivalentes a las diferentes concentraciones de los productos de referencia.
- d) Que la equivalencia farmacéutica extendida (sección 9.1) se demuestre entre el producto de prueba y el de referencia para todas las concentraciones.

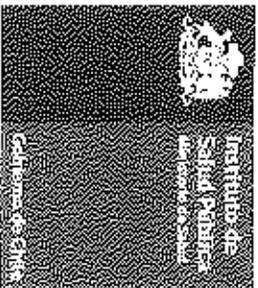
10 Cambios post-aprobación

Para cualquier cambio propuesto se debe realizar un análisis de riesgos para determinar su impacto en la calidad, la seguridad o la eficacia del producto.

Los riesgos que surgen de la acumulación de cambios sobre el producto de formulación inicial también deben considerarse.

Se considera que los siguientes cambios tienen un impacto potencialmente significativo para la seguridad, la calidad o la eficacia del producto farmacéutico:

- Un cambio en el estado fisicoquímico y/o la actividad termodinámica del principio activo;
- Un cambio que afecte la disolución, la liberación *in vitro*, las



características de cinética de permeación *in vitro* del producto farmacéutico.

- Un cambio en el proceso de fabricación, por ejemplo, un cambio en un parámetro crítico del proceso.

El producto de referencia a ser utilizado en estudios de equivalencia deberá corresponder al autorizado en el registro como equivalente en cuanto a su fórmula, proceso de fabricación, envasado, etc.

Si el cambio propuesto cumple con los criterios de aceptación de equivalencia farmacéutica extendida (sección 9.1.1) para la forma farmacéutica y la composición cualitativa y cuantitativa, la equivalencia debe demostrarse de acuerdo con esta guía utilizando un protocolo de equivalencia específica del producto, con métodos de prueba justificados y criterios de aceptación (Sección 9.4).

Si el cambio propuesto no cumple con los criterios de aceptación de equivalencia farmacéutica extendida (sección 9.1.1) en cuanto a la forma farmacéutica o la composición cualitativa y cuantitativa, la equivalencia debe demostrarse utilizando un estudio clínico apropiado.

En todos los casos, el cambio debe estar respaldado con datos adecuados del lote original en relación a los atributos críticos de calidad.

11 Consideraciones especiales para otros productos farmacéuticos de administración tópica en mucosas y de acción local

11.1 Oftálmicos y óticos

11.1.1 Oftálmicos

Los productos oftalmológicos son productos estériles que están diseñados para su aplicación a cualquier estructura ocular, incluido cualquier espacio adyacente a una estructura ocular y sus espacios circundantes inmediatos.

Las vías de administración de los productos oftalmológicos se dividen en tres categorías generales: tópica, inyecciones intraoculares y extraoculares. Los medicamentos de uso tópico están destinados a ser administrados a un



componente de la superficie ocular, como el párpado, la conjuntiva o la córnea, y pueden producir efectos locales o sistémicos. El alcance de los lineamientos de esta guía es para productos oftálmicos tópicos de acción local. En relación a la demostración de equivalencia terapéutica de las otras categorías y vías de administración ocular y/o de acción sistémica existen lineamientos específicos por productos, desarrollados por autoridades de alta vigilancia sanitaria, según se indicó en la sección 4, aplicables para demostrar equivalencia terapéutica.

Para productos oftálmicos en solución de administración tópica se considera como requisito, primero la equivalencia cualitativa, significa que el producto de prueba utiliza los mismos excipientes que el producto de referencia y, segundo igualdad cuantitativa, lo que significa que las concentraciones de los excipientes utilizados en el producto de prueba están dentro de $\pm 5\%$ de las utilizadas en el producto de referencia, para la consideración de una exención del estudio in vivo. Cualquier desviación cualitativa o cuantitativa del referente debe ir acompañada de un estudio o estudios in vivo o in vitro apropiados, según se señala en las guías específicas de cada producto.

Para las soluciones oftálmicas también es fundamental completar e incluir en la solicitud la tabla de comparabilidad de las características de calidad farmacéutica de tipo físico-químicas de la solución oftálmica, para respaldar aún más la solicitud de exención.

Esta tabla contiene información relevante, tanto para el producto de prueba como para el producto de referencia. Se debe analizar al menos tres lotes, que deben ser al menos 1/10 del tamaño del lote industrial/comercial, y el proceso de fabricación usado para los tres lotes de muestra debe reflejar el proceso usado para fabricar lotes industriales o comerciales.

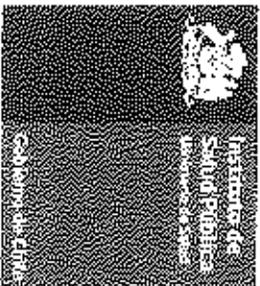


Tabla 1: Ejemplo de análisis comparabilidad de las características fisicoquímicas de productos oftálmicos en solución.

¿Es un producto oftálmico?	SI / NO									
Si es un producto oftálmico, complete la siguiente tabla										
Propiedades Físico-Químicas	Resultados									
	Producto de Prueba					Producto de Referencia				
	Lote #	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#	Lote#
pH										
Viscosidad										
Peso específico										
Osmolalidad										
Capacidad buffer										
Otras según sea apropiado										

En el caso de suspensiones, emulsiones y semisólidos como pomadas y ungüentos oftálmicos de administración tópica y acción local, existe la posibilidad de bioexención como primera opción cuando el producto de prueba



tiene una fórmula cualitativa y cuantitativamente equivalente a la del referente. Cuando no se cumple lo anterior, la solicitud debe estar acompañada de un estudio in vivo o estudios de bioequivalencia apropiados. Esto se describe para productos específicos en las guías mencionadas en la sección 4.

1.1.1.1.1 Gotas oftálmicas en suspensión:

Cuando aplica la bioexención y la realización de estudios in vitro, se debe realizar:

- Una caracterización fisicoquímica comparativa, de los productos de prueba y de referencia. El estudio comparativo debe realizarse al menos en tres lotes de muestra tanto del producto de prueba como del producto de referencia y debe incluir:
 - Si corresponde la forma polimórfica del principio activo.
 - Aspecto, pH, peso específico, osmolaridad, tensión superficial, capacidad de amortiguación y viscosidad.
 - Fracción soluble comparativa del principio activo en el producto farmacéutico final.
 - Concentración de dosis comparativa (una gota por dosis) del principio activo de un mínimo de diez unidades de tres lotes, cada uno de los productos de prueba y de referencia al inicio, en la mitad y al final de la unidad. La concentración de la dosis debe compararse utilizando el procedimiento estadístico de bioequivalencia poblacional (PBE) (límite de confianza superior del 95%).
 - Distribución comparativa del tamaño de partícula del fármaco. La distribución del tamaño de partícula debe compararse utilizando PBE (95% de confianza superior) basado en D_{50} y SPAN [($D_{90}-D_{10}$) / D_{50}]]. El solicitante debe proporcionar no menos de diez conjuntos de datos de tres lotes diferentes de los productos de prueba y de referencia para el análisis de PBE. También se deben



enviar los perfiles completos de las distribuciones de tamaño de partícula para todas las muestras analizadas.

- Estudio comparativo de la liberación in vitro del principio activo a partir de las formulaciones de prueba y referencia. La metodología utilizada para las pruebas de liberación de fármaco in vitro debe poder discriminar, en el producto de prueba, el efecto de la variabilidad del proceso.

- Evaluar de forma comparativa la tasa de muerte antimicrobiana in vitro del producto de prueba y de referencia. Se debe realizar un estudio in vitro de la tasa de muerte microbiana para evaluar la porción de antibiótico de un producto de asociación.

11.1.1.2 Emulsiones oftálmicas:

Cuando aplica la bioexención y la realización de estudios in vitro, se debe realizar:

- Caracterización físicoquímica comparativa entre las formulaciones de prueba y referencia. El estudio comparativo debe realizarse en al menos tres muestras, tanto del producto de prueba como del producto de referencia. Parámetros a medir: Distribución del tamaño de los glóbulos, perfil de viscosidad en función de la cizalla o corte aplicado, pH, potencial zeta, osmolaridad y tensión superficial. También se debe presentar información sobre la distribución del fármaco en las diferentes fases dentro de la formulación, tal como se solicitaba en productos tópicos en la sección 8.2.5.

- Bioequivalencia basada en (límite de confianza superior al 95%): bioequivalencia poblacional (PBE) basada en D_{50} y SPAN (alternativamente el diámetro de partícula promedio ponderado de intensidad armónica y el índice de polidispersidad derivado del análisis acumulativo de la distribución de tamaño de la intensidad), sólo para la distribución de tamaño de glóbulo (los otros parámetros no requieren análisis de PBE). Se debe proporcionar no menos de diez conjuntos de datos de tres lotes de cada uno de los productos de prueba y referencia que se utilizarán en el análisis de PBE. Se debe comparar el parámetro



de tamaño, tras una dilución en serie (si corresponde), de los productos de Prueba y Referencia, y proporcionar histogramas de datos de distribución de tamaño de cada muestra diluida.

- Perfiles in vitro comparativos similares de la tasa de liberación del fármaco entre las formulaciones de prueba y de referencia. La metodología utilizada, para las pruebas de liberación de fármaco in vitro, debe poder discriminar, en el producto de prueba, el efecto de la variabilidad del proceso.

11.1.1.3 Semisólidos:

Cuando aplica la bioexención y la realización de estudios in vitro se debe realizar una comparación sobre las características fisicoquímica de las formulaciones de prueba y de referencia.

- El estudio comparativo debe realizarse con al menos en tres lotes de muestra de productos de prueba y de referencia y debe incluir:
 - Aspecto.
 - Acidez y alcalinidad de la base de pomada.
 - Propiedades reológicas comparativas que incluyen el estrés de corte y viscosidad. Se debe caracterizar la viscosidad en un rango de velocidades de corte.
 - Tamaño de partícula del principio activo. También se deben enviar los perfiles completos de la distribución del tamaño de partícula para todas las muestras analizadas.
 - Tasas de liberación del principio activo in vitro comparativas entre el producto de prueba y el de referencia. La metodología utilizada para la prueba de liberación de fármacos in vitro debe poder discriminar el efecto de la variabilidad del proceso en la producción de la formulación de prueba.
 - En el caso de la similitud de la equivalencia cuali-cuantitativa de los excipientes no se deberían hacer cambios en relación al origen, grado



técnico, etc. a la estructura que forma el excipiente en el producto para lotes comerciales, a menos que se proporcionen datos de respaldo adecuados y una evaluación de riesgos para demostrar que los cambios no afectarán el desempeño ni la calidad del producto.

11.1.2 Óticos

Son preparados farmacéuticos en los cuales el principio activo está en solución, en preparaciones semisólidas o sólidas destinadas a la instilación, pulverización, insuflación, aplicación al conducto auditivo o al lavado ótico. Pueden distinguirse varias categorías de preparaciones óticas: gotas y aerosoles óticos; preparaciones óticas semisólidas de aplicación cutánea; polvos óticos de aplicación cutánea.

Para soluciones acuosas se permiten diferencias con respecto a excipientes, siempre que estas diferencias estén identificadas y caracterizadas y que se presente información que demuestre que estas diferencias no afectan la seguridad o eficacia del medicamento analizado o evaluado.

Para preparados semisólidos y polvos aplican los lineamientos de equivalencia de productos tópicos señalados desde la sección 7.

11.2 Nasales

Son preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas que contienen uno o más principios activos. Están destinadas a la administración en las fosas nasales con objeto de ejercer un efecto local o sistémico. Las preparaciones nasales no son irritantes y no ejercen efectos indeseables sobre las funciones de la mucosa nasal y de sus cilios, en lo posible. Las preparaciones nasales acuosas son habitualmente isotónicas. Las preparaciones nasales están acondicionadas en envases multidosis o unidosis provistos, si es necesario, de un dispositivo de dispensación apropiado, que puede estar diseñado para evitar la introducción de contaminantes. Pueden distinguirse varios tipos de preparaciones nasales:

11.2.1 Gotas nasales y aerosoles nasales líquidos

Son disoluciones, emulsiones o suspensiones destinadas a ser instiladas o pulverizadas en las fosas nasales. Las gotas nasales se suministran



habitualmente en envases multidosis provistos de un aplicador adecuado; los aerosoles nasales líquidos se suministran en envases provistos de un dispositivo pulverizador, o en envases a presión provistos de un adaptador adecuado, con o sin válvula dosificadora.

Para productos nasales cuyo objetivo terapéutico y uso previsto es la acción local, se debe tomar en cuenta lo antes descrito para productos tópicos y en particular lo siguiente:

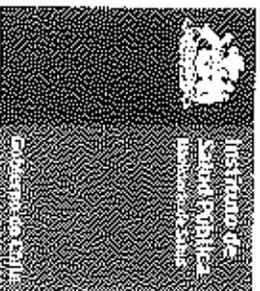
Para aerosoles nasales con pulverizador no presurizados o gotas nasales con instilador, en los que el principio activo está en solución, aplican las observaciones de la sección 6 y deben proporcionarse datos de comparabilidad entre el producto de prueba y el producto de referencia respecto de la distribución de tamaño y volumen de la gota, utilizando un método validado, como la difracción láser y del dispositivo con el que se administra.

Cualquier diferencia más allá de la variabilidad analítica normal debe estar justificada en relación a que las diferencias no resultaron en características diferentes de deposición y/o absorción.

Los aerosoles nasales en suspensión con la misma composición cualitativa y cuantitativa en los excipientes podrían eximirse de realizar estudios clínicos si, además de la batería de pruebas *in vitro* a las que se hace referencia anteriormente, se demuestra que las partículas en suspensión tienen la misma estructura cristalográfica y distribución similar del tamaño de partícula, así como comparabilidad en cualquier otra prueba *in vitro* apropiada, por ejemplo, disolución.

Los aerosoles nasales en suspensión con diferencias cualitativas y cuantitativas en la composición de los excipientes podrían eximirse de estudios clínicos si además de la batería de pruebas *in vitro* mencionadas anteriormente las diferencias en los excipientes se deben revisar críticamente, en cuanto a que estos puedan afectar el desempeño de la formulación en términos de biodisponibilidad local del fármaco, según sus propiedades y funciones de tales excipientes, en comparación con el producto de referencia.

En el caso de las gotas nasales en las que el principio activo está en suspensión con la misma composición cualitativa y cuantitativa que el producto



comparador, estas podrían ser eximidos de presentar estudios clínicos si se demuestra que las partículas en suspensión tienen la misma estructura cristalográfica y una distribución de tamaño de partícula similar a la del producto de referencia, así como la comparabilidad en cualquier otra prueba *in vitro* apropiada, por ejemplo, disolución.

Si las gotas nasales en las que el principio activo está en suspensión presentan diferencias cualitativas o cuantitativas en la composición del excipiente con respecto al producto de referencia, podrían eximirse de los estudios clínicos si además de los requisitos definidos en el punto anterior la diferencia en la composición del o los excipiente no afecta la eficacia y la seguridad, por ejemplo, un conservante diferente puede afectar el perfil de seguridad debido a una mayor irritación de las fosas nasales, una viscosidad o propiedad de tixotropía diferente puede afectar el tiempo de residencia en el sitio de acción y por tanto la absorción. Por lo tanto, cualquier diferencia en los excipientes debe revisarse críticamente en el desarrollo del producto.

En el caso de las suspensiones nasales antes mencionadas, cualquier diferencia más allá de la variabilidad analítica normal debe estar justificada, en relación a que las diferencias no resultaron en características diferentes de deposición y/o absorción.

11.2.2 Polvos nasales

Son polvos destinados a ser aplicados por insuflación en la fosa nasal mediante un dispositivo adecuado, los cuales deben cumplir con las exigencias de la monografía de polvos para aplicación cutánea. Estos deben satisfacer las exigencias de equivalencia terapéuticas ya descritas para los productos tópicos cutáneos de la sección 7 en adelante.

En los polvos nasales se debe comparar la dosis administrada, el tamaño de partículas de los polvos nasales debe ser comparable al referente, para que puedan depositarse en la fosa nasal y no entren a la vía pulmonar (10-20 μm), lo que se comprueba mediante los métodos adecuados para la determinación del tamaño de las partículas.



11.2.3 Semisólidas tales como geles o ungüentos

Estos deben satisfacer las exigencias de equivalencia terapéutica ya descritas para los productos tópicos cutáneos de la sección 7 en adelante.

Se debe verificar que los envases están adaptados de modo que permitan la liberación del producto en el lugar de aplicación de forma comparable al producto de referencia.

11.2.4 Consideraciones según el sitio de acción

Para los productos nasales que afirman ser esencialmente similares a un producto de referencia, los estudios requeridos para demostrar la equivalencia terapéutica pueden depender del sitio de acción previsto del principio activo (local o sistémica).

En ambos casos, independiente de su objetivo terapéutico o la forma farmacéutica del preparado nasal, los productos deben ser desarrollados en base a estos puntos y cumplir con los requerimientos de calidad de los productos nasales según la guía de especificaciones de producto terminado, capítulos generales para preparados nasales y monografías específicas de las farmacopeas oficiales reconocidas por este Instituto.

En el caso de que el objetivo terapéutico y uso previsto sea sistémico aplican también los lineamientos para productos específicos según se indicó en la sección 4, y estudios farmacocinéticos de bioequivalencia, según la norma técnica de bioequivalencia DE N°27/12.

11.3 Preparados Rectales

Existe una gran variedad de formas farmacéuticas de administración rectal y acción local, por ejemplo, enemas en solución o suspensión, supositorios, geles, espumas, entre otras. En cuanto a las preparaciones rectales semisólidas como pomadas, cremas o geles y el caso de las espumas, están incluídas en lo indicado para equivalencia de productos tópicos cutáneos desde la sección 7 en adelante. Para los preparados rectales, tales como soluciones, se debe tener en cuenta lo expuesto en la sección 6. Los preparados rectales con un objetivo terapéutico sistémico deben seguir los lineamientos de Decreto Exento N° 27/12 "Norma Técnica N° 131 Norma que define los criterios



destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile”.

En el caso de productos rectales de acción local que no están formulados como soluciones se describe lo siguiente para demostrar equivalencia:

Si el producto de prueba no es una solución (por ejemplo, una forma de dosificación sólida) la demostración de la liberación equivalente del fármaco y la disponibilidad en los sitios de acción se puede considerar como un sustituto de la equivalencia terapéutica. (Ejemplo suspensiones, mediante estudios de disolución, estudio cristalográfico o polimorfos, y tamaño de partículas del principio activo).

En aquellos casos en que se observa biodisponibilidad sistémica, se requiere un estudio de bioequivalencia farmacocinético para abordar la seguridad sistémica, a menos que se justifique lo contrario. En tales casos, los niveles en plasma también podrían usarse como un sustituto de la equivalencia en eficacia para productos que actúan localmente en el recto y el colon (por ejemplo, enemas) si el fármaco se absorbe desde los sitios de acción, debido a que los niveles plasmáticos reflejan la liberación y la disponibilidad del medicamento cerca de los sitios de acción. La comparación de los niveles de fármaco en las heces puede ser necesaria.

En cualquier caso, la composición de los excipientes debe revisarse críticamente, ya que los excipientes pueden afectar la tolerancia, la absorción sistémica, el tiempo de residencia local (por ejemplo, la tensión superficial, la viscosidad, etc.), la solubilidad in vivo (por ejemplo, los co-solventes) o la estabilidad in vivo de la sustancia activa. Se debe realizar un estudio de equivalencia, a menos que las diferencias en las cantidades de estos excipientes se justifiquen adecuadamente respecto a los datos del producto de referencia.

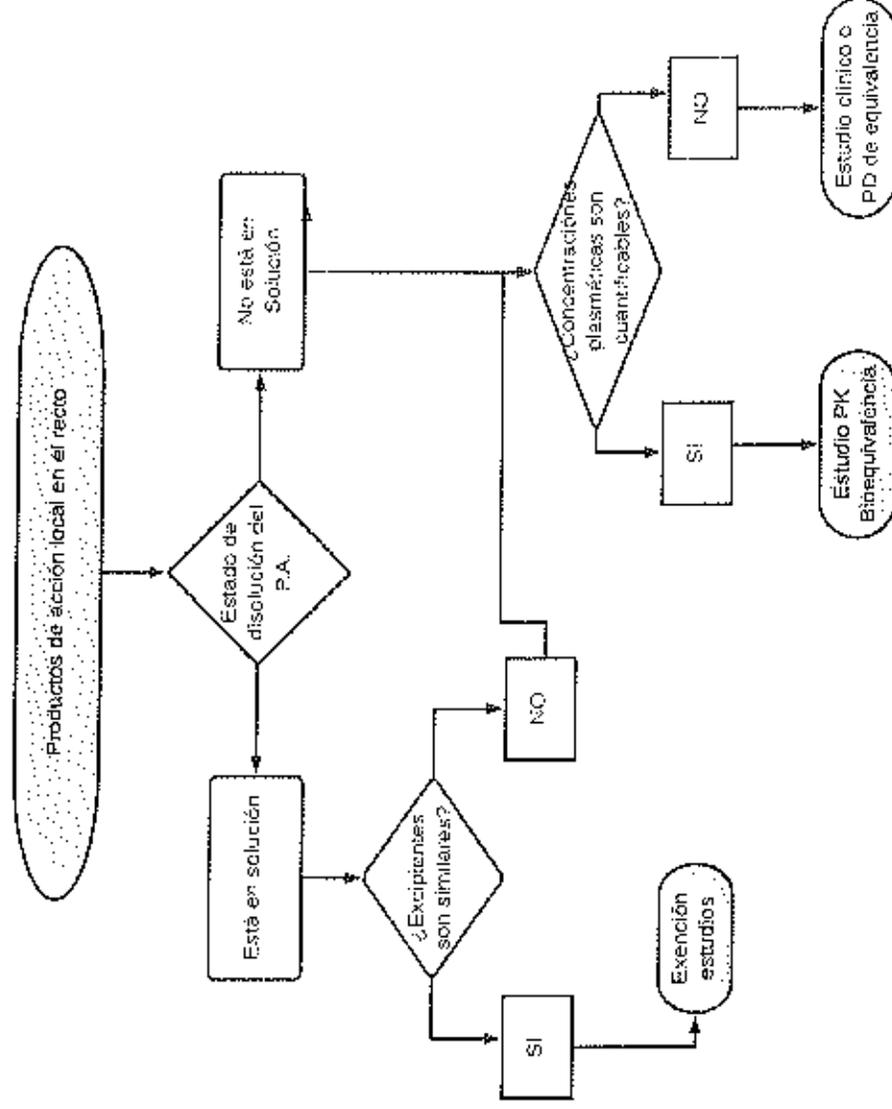
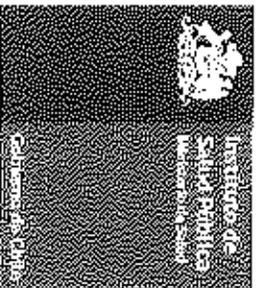


Figura 1: árbol de decisión de demostración de equivalencia terapéutica en productos de administración rectal y acción local.

11.4 Preparados Vaginales

Son preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas destinadas a ser administradas por vía vaginal, generalmente con el propósito de lograr una acción local, pudiendo contener uno o más principios activos en una base adecuada.

Las preparaciones vaginales tópicas semisólidas tales como geles o ungüentos deben satisfacer las exigencias de equivalencia terapéutica ya descritas para los productos tópicos cutáneos de la sección 7 en adelante. Y también aplica



para los productos de la vía vaginal los lineamientos dados para la vía rectal de acción local, ver sección 11.3.

Se analiza lo siguiente a modo general respecto al producto de referencia:

- a.** Si contienen la misma fórmula cuali-cuantitativa.
- b.** La seguridad y tolerancia local de los excipientes.
- c.** Características in vitro de desempeño:
 - Mismo perfil de disolución / difusión
 - Viscosidad: tiempo de contacto
- d.** Misma biodisponibilidad sistémica, si existe.

En el caso de antisépticos y antimicrobianos los productos están al alcance de las secciones 9.2.2. y 9.2.3.7.

En el caso de que el objetivo terapéutico y uso previsto sea sistémico aplican también los lineamientos de bioequivalencia por medio de estudios farmacocinéticos según la norma técnica de bioequivalencia DE N°27/12.

Para los productos administrados por vía vaginal existen también lineamientos específicos por fármaco, según se indicó en la sección 4, y que deben ser considerados al momento de realizar el protocolo, siendo recomendados cuando es necesario evaluar un objetivo terapéutico (*end point*) específico además de estudio(s) farmacocinético(s).



Anexo I Prueba de liberación in vitro (IVRT)

1 Alcance de la IVRT

Este anexo proporciona información para la realización de estudios *in vitro* de liberación (IVRT) de productos farmacéuticos semisólidos (por ejemplo, cremas, geles o pomadas) y suspensiones líquidas.

Los siguientes tipos de productos tópicos están fuera del alcance de la IVRT, pero otras pruebas *in vitro* pueden ser aplicables: soluciones líquidas simples, polvos tópicos y otras formulaciones tópicas no estándar (como espumas).

2 Justificación de la IVRT

Una IVRT con dosificación pseudo infinita, utilizando células de difusión, evalúa la velocidad y el grado de liberación de un principio activo en la formulación propuesta.

Se deben determinar los siguientes parámetros:

- Velocidad de liberación del fármaco (R): la pendiente de la cantidad acumulada de principio activo liberada frente a la raíz cuadrada del tiempo para la parte lineal del perfil de liberación del fármaco. Si una parte lineal del perfil de liberación del fármaco no puede obtenerse, el IVRT no es válido.
- La cantidad acumulada (A) de principio activo liberado, generalmente expresada en unidades de masa por área de superficie hasta el último tiempo de muestreo de la porción lineal.
- Tiempo de latencia (si está presente): se define como el tiempo requerido para que un sistema, que involucre el paso de una sustancia a través de una membrana, alcance el equilibrio.

Aunque la prueba no modela el desempeño *in vivo*, la velocidad de liberación (R) es un CQA que debe estar en las especificaciones de producto terminado de vida útil, a menos que se justifique lo contrario.

Los límites de liberación *in vitro* deberían justificarse en base a la liberación *in vitro* observada con lotes clínicos para los cuales se ha demostrado una eficacia o



equivalencia satisfactoria.

Los límites normalmente deben ser los mismos, a menos que las razones de las diferencias sean explicadas satisfactoriamente por motivos de calidad y se justifiquen en base a los lotes clínicos, estableciéndose límites más estrictos en la liberación para garantizar que el producto se mantendrá dentro la especificación de la vida útil.

Se requiere que la prueba de liberación *in vitro* para respaldar la equivalencia farmacéutica extendida esté validada.

3 Diseño del estudio

Se recomienda realizar un estudio piloto de IVRT que compare los productos de prueba y de referencia para confirmar la idoneidad de la membrana elegida y validar las condiciones experimentales.

Las condiciones experimentales deben justificarse con respecto a lo siguiente:

3.1 Elección de membrana

La membrana debe garantizar que el producto y el medio receptor permanezcan separados para asegurar que la formulación probada permanezca sin cambios durante todo el período de prueba. La membrana no debe limitar la velocidad de la liberación del principio activo.

La membrana debe ser compatible con la formulación del producto farmacéutico y no debe unirse al principio activo.

3.2 Elección del medio receptor

Las condiciones *sink* deben ser confirmadas. Una condición *sink* aceptable es aquella en la que la concentración máxima del principio activo, alcanzada durante el experimento, no excede el 30% de su solubilidad máxima en el medio receptor. Las condiciones *sink* normalmente ocurren en un volumen de medio que es al menos 3-10 veces el volumen de saturación.

Se debe minimizar la difusión retrograda o negativa del medio receptor para evitar la transformación del producto farmacéutico aplicado. El pH del medio receptor debe permanecer constante a lo largo de la prueba de liberación *in vitro*.



3.3 Definir condiciones experimentales

Se debe definir el tiempo de muestreo (al menos cada una hora) y las condiciones experimentales (como aparatos, temperatura, velocidad de mezcla). La duración de la IVRT debe ser suficiente para caracterizar el perfil de liberación, debiendo alcanzar al menos el 70% del principio activo respecto a lo aplicado. Se debe obtener al menos 6 puntos temporales en la parte lineal del perfil de liberación del fármaco, incluyendo la primera muestra obtenida inmediatamente después de que la difusión del fármaco haya alcanzado un estado estable.

3.4 Descripción de la cantidad y método de aplicación de la formulación

La cantidad y el método de aplicación del producto farmacéutico deben describirse, ser consistentes (\pm 5% entre muestras) y validarse para garantizar una distribución homogénea de la formulación sobre la membrana y las condiciones de dosis pseudoinfinitas. Los efectos de la evaporación de la formulación deben minimizarse.

3.5 Métodos analíticos

Los métodos analíticos deben ser lo suficientemente sensibles para cuantificar la cantidad de fármaco en la solución del medio receptor en varios tiempos de muestreo y siempre estar validados.

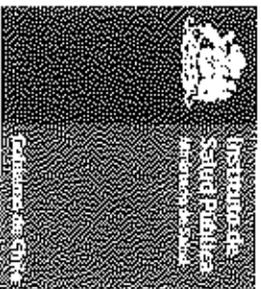
4 Validación del método

Se debe incluir evidencia documentada de que el IVRT ha sido validado y que es una prueba adecuada también para el control de calidad del producto farmacéutico. Se debe proporcionar un resumen del desarrollo de la IVRT. Se deben elegir condiciones discriminativas para la prueba.

4.1 Condiciones discriminativas

Demostrar, con evidencia, condiciones discriminativas satisfactorias respecto a los siguientes puntos:

- Se debe investigar la velocidad de liberación en función de la concentración del fármaco (al menos tres concentraciones) en la formulación. La linealidad ($r^2 > 0,90$) de la correlación de la concentración de la formulación con la



velocidad de liberación del fármaco (R) debe confirmarse cuando el fármaco esté completamente disuelto. Para las suspensiones la relación entre la concentración del fármaco y la velocidad de liberación del fármaco (R) también debe entenderse y discutirse.

- El poder discriminativo del método propuesto debe demostrarse con formulaciones de productos de prueba con cambios en los atributos de críticos de calidad (CQA) (por ejemplo: la distribución de tamaño de la partícula del principio activo o el perfil reológico del producto farmacéutico), las variables de fabricación críticas o la composición cuantitativa de excipientes; no se admite la omisión completa de uno o más excipientes específicos de la formulación del producto alterada.

5 Presentación de los datos

Se debe usar un mínimo de 12 muestras por lote para la validación inicial del método o para demostrar la equivalencia. Para el control de calidad de rutina se aceptarían un mínimo de 6 muestras.

Los datos de los perfiles de liberación *in vitro* del fármaco se deben proporcionar en formatos tabulares y gráficos. Para los perfiles de liberación de fármaco debe informarse la cantidad de principio activo liberado en unidades de masa por unidad de área en un tiempo determinado. Los datos crudos de la cuantificación de las muestras, junto a sus cálculos en formato editable, pruebas de adecuabilidad del sistema, estándares utilizados y resultados de muestras de control de calidad, durante la corrida de cuantificación deben ser presentados también.

Para pruebas de equivalencia farmacéutica extendida:

- La cantidad acumulada de sustancia activa liberada frente a la raíz cuadrada del tiempo debe ser lineal.
- El parámetro R debe ser significativamente diferente de cero.
- El intervalo de confianza del 90% para la relación de las medias de los productos de prueba y de referencia, para los parámetros (R) y (A) deben estar dentro del intervalo de aceptación de 90 - 111%.
- El tiempo de latencia (t_{lag}) debe ser el mismo ($\pm 10\%$), si se presenta.



Anexo II Estudios de permeación en piel in vitro (IVPT)

1 Ámbito de aplicación y justificación de la IVPT

El establecimiento del perfil de permeación característico del producto farmacéutico, mediante el uso de una prueba discriminativa de permeación *in vitro* (IVPT), tiene valor en el control de cambios durante la gestión del ciclo de vida del producto y es una prueba cinética de permeación aceptable para demostrar equivalencia bajo ciertos requisitos discutidos en la guía. Para los estudios de equivalencia se comparan los productos de prueba y de referencia, junto con un control negativo, como una formulación con el 50% de la potencia del producto.

2 Diseño del estudio

Para minimizar el riesgo de sesgo, el protocolo del estudio debe especificar métodos de cegamiento y aleatorización, en línea con lineamientos de ICH E8. Se recomienda realizar un estudio piloto de IVPT que compare los productos de prueba y de referencia, para confirmar que el principio activo permea a través de la piel, para validar las condiciones experimentales (como los aparatos, la cantidad de dosis, los tiempos de muestreo, la velocidad de agitación, etc.) y para estimar el tamaño de muestra requerido para el estudio pivotal.

Las condiciones experimentales deben justificarse con respecto a lo siguiente:

2.1 Elección de la membrana cutánea

Es recomendable el uso de piel humana de adulto *ex vivo*. El protocolo del estudio debe especificar los criterios de inclusión/exclusión para las secciones de piel, la región anatómica, la condición y la duración del almacenamiento de piel. Se debe excluir la piel con tatuajes, cualquier signo de anomalía dermatológica o que muestre una densidad significativa de vello terminal.

Se pueden utilizar diferentes técnicas de preparación de la piel. Se debe proporcionar evidencia para demostrar que la técnica de preparación y almacenamiento de la piel no introduce artefactos o sesgos, ni altera la función de barrera de la piel. El uso de una piel de grosor completo puede retrasar artificialmente la permeación del medicamento y debe evitarse a menos que se justifique lo contrario. Describir espesor de la piel y técnica de separación.



La integridad de la piel debe verificarse antes y después de cada experimento. Se debe explicar la elección de la prueba de integridad de la piel y sus criterios de aceptación. Se pueden proponer diferentes criterios de aceptación para antes y después del experimento, estos criterios de aceptación deben ser justificados y consistentes en todos los experimentos paralelos.

Se debe elegir la piel de diferentes donantes. Las formulaciones de prueba, referencia y control negativo deben probarse utilizando la misma piel del donante, idealmente en sitios adyacentes, por réplica. El número de donantes de piel no debe ser inferior a 12, con al menos 2 repeticiones por cada uno.

El aparato debe garantizar un control constante de la temperatura durante todo el experimento. La temperatura de la superficie de la piel debe ser estable a $32\pm 1^{\circ}\text{C}$.

2.2 Elección del medio receptor

Las condiciones *sink* deben confirmarse como se describe con el IVRT (Anexo I). El medio receptor debe ser un tampón acuoso, a menos que se justifique lo contrario. La evidencia debe ser en relación a que el medio receptor elegido no comprometa la integridad de la barrera de la piel a lo largo de la prueba. La inclusión de un agente antimicrobiano en el medio receptor para mitigar la posible descomposición bacteriana de la membrana de la piel es aceptable, pero no debe interferir con las propiedades de la piel o del ensayo.

2.3 Tiempos de muestreo

El número de puntos de tiempo de muestreo debe ser suficiente para obtener perfiles significativos, es decir, que capturen la tasa máxima de absorción y una disminución en la tasa de absorción posterior, con un muestreo más frecuente durante el período de mayor cambio. La duración de la prueba debe ser de 24 horas. Si la duración del estudio es superior a 24 horas, se debe demostrar que la integridad y la función de la barrera de la piel se mantienen adecuadamente.

2.4 Dosis recomendada

La dosis recomendada debe estar en un rango de 2-15 mg/cm², basado en la posología del folleto de información al paciente y profesional, a menos que se justifique lo contrario. La aplicación de la dosis debe validarse para garantizar la



reproducibilidad ($\pm 5\%$) y una aplicación homogénea del producto sobre la membrana de la piel. El compartimiento donador no debería ser ocluido a menos que se especifique lo contrario en el folleto de información al paciente y del profesional.

2.5 Identificar fuentes de contaminación y/o interferencia

Para identificar contaminación y / o interferencias, se recomienda recolectar muestras pre-dosis de cada celda de difusión y en paralelo de un experimento con piel control (blanco sin dosificación).

2.6 Procedimiento de cegamiento

Se debe proporcionar una descripción detallada del procedimiento de cegamiento en el protocolo del estudio y en el informe final. El envase de los productos de prueba, referencia y control negativo debe tener un aspecto similar para mantener el cegamiento adecuado. El método de aleatorización debe ser descrito en el protocolo y se debe proporcionar la aleatorización.

2.7 Métodos analíticos

Los métodos analíticos deben ser lo suficientemente sensibles como para cuantificar la cantidad de medicamento en la solución del receptor en varios puntos de tiempo y estar debidamente validados, incluso para fármacos de baja potencia.

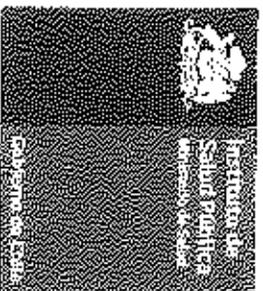
2.8 Estabilidad del principio activo

Debe estudiarse la estabilidad del principio activo al menos en la solución receptora, durante el tiempo del estudio IVPT y el almacenamiento de la muestra antes del análisis.

3 Validación del método

La solicitud debe incluir evidencia documentada de que el IVPT ha sido validado y es adecuado para la comparación de productos farmacéuticos.

Debe demostrarse la idoneidad de las condiciones de prueba, para lo que se utilizarán lotes con atributos de calidad diferentes (un control negativo), como una formulación con el 50% de la potencia del producto de prueba, la que se



muestra estadísticamente diferente y no equivalente al producto de referencia.

Para lograr esto, se deben fabricar lotes con los cambios significativos aplicados en comparación al producto terminado. Dichos cambios pueden estar relacionados con la formulación cuantitativa, los atributos críticos de calidad (CQA) y/o el uso de parámetros de proceso ligeramente modificados. Se debe considerar el conocimiento actual de las características derivadas del principio activo y de la formulación del producto terminado, al momento de elegir los atributos de calidad a cambiar. No se admite la omisión completa de uno o más excipientes específicos de la formulación (ej: potenciador de la penetración, conservantes).

4 Presentación de datos

Los datos de la IVPT deben proporcionarse en formatos tabulares y gráficos. Se deben enumerar todos los datos y parámetros individuales por formulación, junto con estadísticas de resumen. Se deben proporcionar gráficos de la cantidad acumulada permeada por unidad de área (unidad de masa / cm^2) en función del tiempo y de la tasa de absorción (unidad de masa/ cm^2/h) en función del tiempo para caracterizar el perfil de liberación.

Se deben determinar y comparar los parámetros relevantes de permeación, por ejemplo, la tasa máxima de absorción (J_{max}) y la cantidad total permeada al final del experimento (A_{Total}).

En el caso de un diseño replicado, los resultados obtenidos en los sitios duplicados del mismo donante deben promediarse (media geométrica) antes de un análisis adicional.

Los criterios de aceptación para los parámetros de equivalencia (J_{max}) y (A_{Total}) son:

- El intervalo de confianza del 90% para la relación de las medias de los productos de prueba y de referencia debe estar dentro del intervalo de aceptación de 80 a 125 %, a menos que esté justificado.
- Se pueden aceptar límites más amplios del intervalo de confianza del 90%, hasta un máximo de 69,84 - 143,19, en el caso de alta variabilidad observada con productos farmacéuticos de baja potencia y difusión limitada, y si está clínicamente justificado se debe seguir el procedimiento



de medicamentos o productos farmacéuticos altamente variables, como se ha descrito en la Guía Técnica GBIOF-01.

Además, para que la prueba sea válida, los criterios de aceptación para los parámetros de equivalencia (J_{mex}) y (A_{Total}):

- El intervalo de confianza del 90% para la relación de medias de los productos de prueba y *control negativo* debe estar completamente fuera del intervalo de 80 a 125 %.
- El intervalo de confianza del 90% para la relación entre las medias del producto de referencia y el *control negativo* debe estar completamente fuera del intervalo de 80 a 125 %.

También deben informarse los parámetros de permeación adicionales, como el tiempo de velocidad máxima de absorción (t_{max}) y tiempo de latencia (t_{lag}). Los tiempos de latencia entre el producto de prueba y el producto de referencia deben ser los mismos ($\pm 10\%$), si están presentes. Cualquier diferencia en los parámetros de permeación debe ser discutida apropiadamente con respecto a la equivalencia.

Se debe realizar el balance de masa. Deben presentarse; la cantidad acumulada de principio activo permeado al medio receptor (A_{Total}), la cantidad total de principio activo retenido (S_{Total}) en las muestras de piel y la cantidad de principio activo retenido en el lavado o equipo del ensayo (R_{Total}). Es aceptable una recuperación global de principio activo de un 90-110% sin justificación, una variación mayor debe justificarse y explicarse completamente.

La cantidad de principio activo retenido en las diferentes capas de la piel (como el estrato córneo y la epidermis) puede analizarse por separado para comprender la distribución del principio activo en la piel humana.

Se deben adjuntar a la solicitud los datos crudos de la cuantificación de las muestras, junto a sus cálculos en formato editable, pruebas de adecuabilidad del sistema, estándares utilizados y resultados de muestras de control de calidad durante la corrida de cuantificación.



Anexo III Estudio *in vivo* sobre el estrato córneo (*Tape Stripping*)

1 Introducción

Este anexo proporciona información para realizar estudios *in vivo* sobre el estrato córneo (*Tape Stripping* o extracción de cinta (TS)) como un tipo de estudio de cinética de permeación.

El estudio de muestreo del estrato córneo TS es una técnica poco invasiva de eliminación secuencial de la capa cutánea más externa (estrato córneo (SC)), mediante cintas adhesivas, después de la aplicación de una formulación que contiene un fármaco determinado. La cantidad de fármaco que permea al SC depende principalmente de tres procesos: el reparto del fármaco en el SC, la difusión del fármaco a través del SC y el reparto del fármaco en los tejidos viables del SC. Una de las principales ventajas de la prueba TS es que se realiza *in vivo* con una microcirculación cutánea en funcionamiento, y donde la eliminación del fármaco de la piel no está impedida.

Los datos del TS proporcionan mediciones directas e información sobre la biodisponibilidad local de productos farmacéuticos semisólidos que actúan sobre o en el SC, por ejemplo, productos antifúngicos. En los casos en que los sitios de acción objetivo están más allá del SC, los datos de TS son un sustituto adecuado para caracterizar la velocidad y alcance de la absorción del fármaco a los tejidos subyacentes. Los estudios *in vivo* de TS, sólo son aplicables para productos en los que hay difusión del fármaco en y a través del SC. Por lo tanto, el TS no debe utilizarse para probar productos farmacéuticos que se aplican en piel dañada, por ejemplo, heridas abiertas, quemaduras, o en la piel del recién nacido prematuro. Además, no es adecuado para cualquier producto que contenga fármacos volátiles o esté dirigido principalmente a los apéndices cutáneos, por ejemplo, folículos pilosos, glándulas sebáceas.

2 Desarrollo y optimización del método

Un estudio de TS no es un proceso automatizado y es vital considerar el diseño experimental cuidadosamente. Las condiciones experimentales del estudio pivotal deben evaluarse individualmente para los productos en cuestión y deben establecerse realizando un estudio piloto de TS. Se debe proporcionar un resumen del desarrollo y la optimización del método TS.



Deben establecerse y verificarse las siguientes condiciones experimentales durante el estudio piloto:

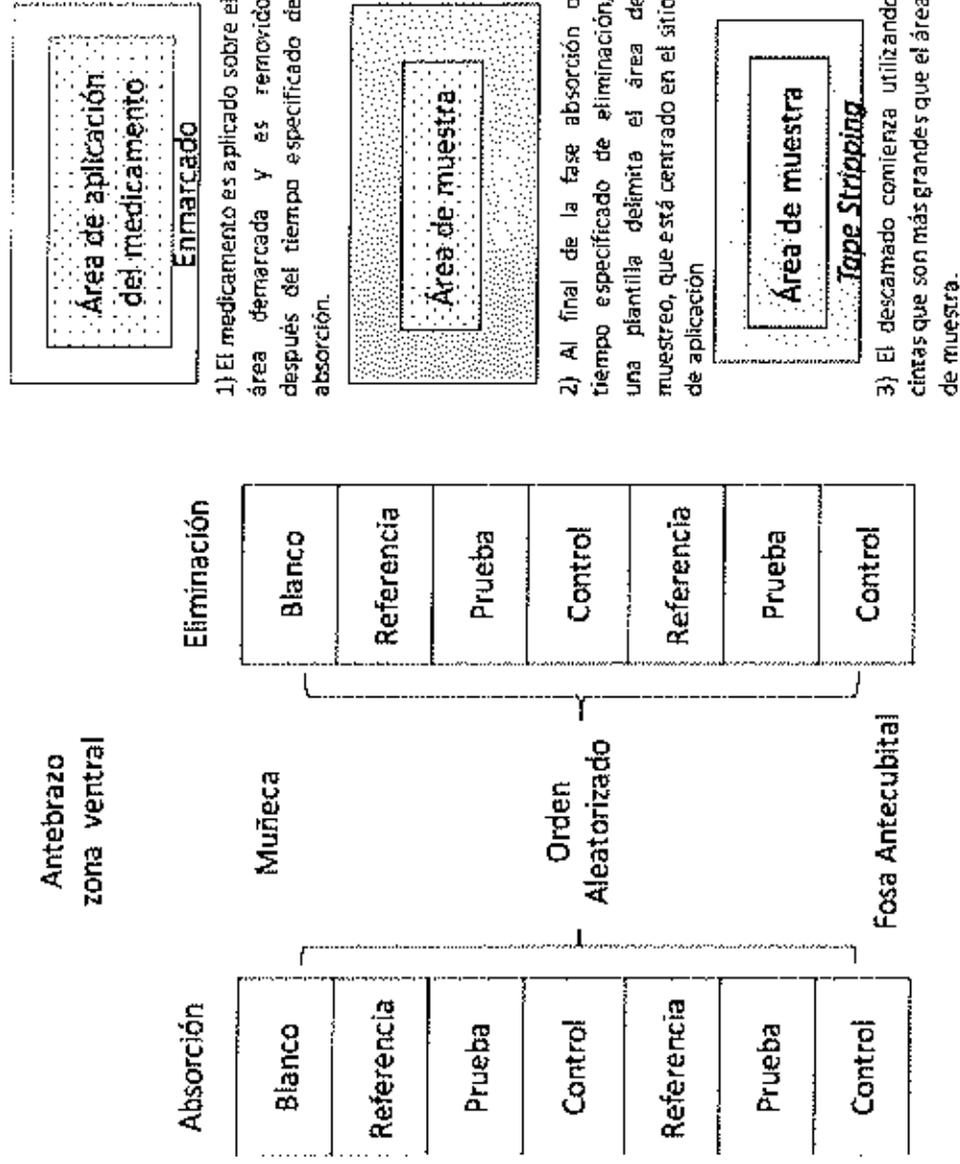
- El estudio TS debe realizarse en áreas de la piel del antebrazo (ventral) sanas, con una adecuada función de barrera cutánea. Se deben definir los criterios de inclusión / exclusión para las condiciones de la piel. Se debe excluir la piel con tatuajes, signos de anomalías dermatológica o con densidad significativa de vellos terminales. Los procedimientos de preparación y limpieza, antes del ensayo, deben estar establecidos y estos sitios no deben ser dañados por estos procesos.
- La integridad de la piel se debe determinar antes y después del experimento. Esto se realiza mediante la medición de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), aunque otras técnicas pueden ser aplicables, justificadamente. Los criterios de aceptación deben ser discutidos y justificados.
- Debido a la variabilidad entre los sujetos, los productos a comparar deben aplicarse en el mismo sujeto. Debe incluirse un control negativo que no sea equivalente al producto de referencia, para demostrar el poder discriminativo. Para minimizar el sesgo, se recomienda realizar cegamiento, al menos para el investigador responsable de la aplicación de la formulación y de la extracción de las cintas.
- La cantidad aplicada debe determinarse en base al folleto de información. Durante el estudio piloto, la dosis y el área de aplicación deben verificarse para lograr una masa cuantificable en el SC. La técnica de dosificación, el cegamiento y los procedimientos de aleatorización deben estar previamente establecidos en el protocolo.
- Se debe seguir un enfoque de dosis única, es decir, el decapado de la piel se realiza después de una única aplicación de los productos de prueba y de referencia.
- Es necesario que los productos se comparen en dos tiempos de muestreo (una en la absorción (uptake), uno en la eliminación (clearance)) para cada sujeto. Se deben determinar, durante el estudio piloto, los tiempos óptimos de absorción y eliminación, los que dependen de las características propias de los fármacos y productos formulados. Idealmente y cuando sea relevante, el tiempo de absorción debe ser lo suficientemente largo para que el fármaco haya alcanzado el estado estable de difusión. Esto se puede

- establecer probando en múltiples tiempos de absorción y, a partir de ese momento, la cantidad de fármaco recuperado del SC permanece constante. El tiempo de depuración o eliminación debe ser lo suficientemente largo como para permitir la transferencia cuantificable del fármaco desde el SC a la piel viable y a través de ella, pero no debe superar las 48 horas para evitar cualquier efecto de descamación de la piel. Se prefiere el tiempo de depuración que proporciona al menos una disminución del 25% en la cantidad de fármaco recuperado del SC con respecto a la de la fase de absorción. En todos los casos, los tiempos de muestreo deben ser cuidadosamente considerados y justificados.
- El medicamento debe eliminarse de la superficie de la piel, después del tiempo de absorción especificado. El procedimiento de limpieza debe establecerse para garantizar que la formulación residual se elimine eficientemente de los sitios de tratamiento antes de la extracción.
 - La cinta adhesiva elegida debe cumplir los siguientes requisitos: a) no perder masa cuando se aplica y frota contra la superficie de la piel; b) pérdida de peso y ganancia mínimas durante el almacenamiento; c) que el fármaco se extraiga fácilmente del SC adherido a la cinta; d) que el adhesivo u otros componentes de la cinta no interfieran con la cuantificación analítica del medicamento; e) que el poder adhesivo sea tal que la mayoría del SC se elimine con un número suficientemente bajo de cintas (por ejemplo, no más de 30 cintas).
 - El procedimiento de TS seguido debe garantizar que la mayor parte del SC ($\geq 75\%$) se muestree para cada sitio de piel. El número mínimo y máximo de cintas debe establecerse según el criterio TEWL (u otro criterio relevante), por ejemplo, un incremento de ocho veces sobre el valor de línea base, valor de detención por seguridad.
 - Más comúnmente, el fármaco se extrae primero de las cintas y luego se cuantifica en el solvente(s) de extracción. Se pueden usar métodos alternativos de extracción / cuantificación si están justificados. Se debe demostrar una eficiencia satisfactoria para el método de extracción propuesto.

3 Diseño del estudio

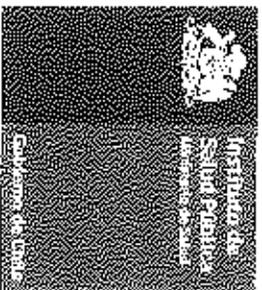
Se deben preparar procedimientos operativos estándar detallados para la realización de estudios de TS para garantizar un control preciso de la

dosificación, limpieza, descamado, extracción, cuantificación y otras variables de estudio o fuentes potenciales de sesgo experimental. Los criterios de inclusión / exclusión deben estar predefinidos y claramente enunciados en el protocolo. Se recomienda el siguiente diseño de estudio para los estudios de TS.



3.1 Protocolo

El protocolo final desarrollado para cada caso específico debe estar justificado, en cuanto a:



3.2 Sujetos

Los estudios de TS deben realizarse en voluntarios sanos. Los sujetos deben ser examinados para determinar si son adecuados de acuerdo con los principios de los estudios de bioequivalencia.

3.3 Área de tratamiento

La piel sana del área ventral antebrazo es suficiente para alojar al menos seis sitios de aplicación por antebrazo. La integridad de la piel debe verificarse, por ejemplo, mediante medición TEWL. El mismo número de sitios de aplicación debe asignarse a cada antebrazo.

3.4 Número de sujetos

La elección del número de sujetos debe justificarse en función de la variabilidad estimada a partir de los estudios piloto y que se ha demostrado que es estadísticamente relevante. Se debe considerar un mínimo de 12 sujetos para demostrar equivalencia.

3.5 Número de réplicas

Al menos dos sitios de aplicación por producto (prueba, referencia y un control negativo) por antebrazo. Se debe usar un antebrazo para las muestras de absorción y el otro para el de eliminación.

3.6 Aplicación

Los productos deben aplicarse en dosis predeterminadas ($\pm 5\%$) y repartirse uniformemente en los sitios de aplicación completamente demarcados. Se deben recolectar muestras en blanco de las áreas adyacentes para verificar la ausencia de niveles basales del fármaco u otros compuestos que puedan interferir con la cuantificación del fármaco en el SC tratado.

3.7 Sitios de aplicación

Los sitios de aplicación deben ser aleatorios para evitar sesgos. El tiempo de aplicación debe ser escalonado para permitir el tiempo de muestreo SC.



3.8 Condiciones de oclusión

Se debe realizar en condiciones no ocluidas, a menos que se recomiende la oclusión en la información del producto, o que se justifique de otra manera, por ejemplo, para evitar la eliminación involuntaria de la formulación.

3.9 Eliminación

La formulación debe eliminarse de todos los sitios de tratamiento (absorción y eliminación) al final de la fase de absorción. El tiempo total de limpieza debe reducirse al mínimo para evitar cualquier artefacto debido a la difusión de más fármaco. La integridad de la piel del área tratada debe verificarse antes del descapado con la cinta.

3.10 Descapado

Los sitios de "absorción" deben ser descapados con cinta, inmediatamente después de retirar la formulación. Los sitios de 'eliminación' deben ser descapados con cinta en los tiempos predefinidos.

3.11 Número de cintas

El número exacto de cintas requeridas debe determinarse en base a las mediciones TEWL del área descamada y los criterios de detención establecidos a partir del estudio piloto;

3.12 Cuantificación masa eliminada

La masa de SC eliminada por cinta debe determinarse utilizando un método gravimétrico pesando las tiras de cinta antes y después de la extracción. Se puede utilizar métodos alternativos de cuantificación del SC, si se describe y justifica adecuadamente.

3.13 Cuantificación analito

Se deben analizar todas las cintas recolectadas de cada sitio de tratamiento. Las primeras dos cintas deben analizarse por separado de las cintas restantes, por lo que se puede evaluar su contribución a la cantidad total de medicamento recuperado. Para mejorar la detectabilidad analítica, las cintas subsiguientes se pueden combinar en grupos (por ejemplo, cada grupo que



posee el contenido mínimo requerido de SC) para la extracción. La masa total de fármaco en el SC debe calcularse como la suma extraída de todas las muestras de cintas. El balance de masa, incluido el contenido de fármaco retirado de la superficie por limpieza, debe determinarse para cada sitio de tratamiento. Es aceptable una recuperación total del 90-110% sin justificación, pero una variación mayor debería explicarse completamente.

4 Validación del método

Es importante la limpieza de la superficie de la piel al final del período de aplicación y antes de la extracción de la cinta, debiendo ser capaz de eliminar el exceso de formulación (es decir, el fármaco no absorbido) de manera eficiente, sin que ingrese fármaco inadvertidamente hacia la barrera. El procedimiento de limpieza generalmente implica una limpieza rápida y suave de la piel con toallitas de papel húmedas/ secas, hisopos de algodón y/o toallitas de alcohol frescas. Debe conocerse que los componentes de limpieza no influyen en la difusión del fármaco en y a través del SC. Se debe realizar una cuidadosa evaluación y validación del procedimiento de limpieza eficiente de la piel, antes del estudio pivotal, por ejemplo, demostrando una recuperación satisfactoria (> 90%) del retiro de la formulación aplicada a la superficie de la piel y la recuperación del contenido de fármaco, por descapado de la piel limpia, inmediatamente después de la aplicación, es insignificante (<10%). Se pueden utilizar otras formas de validación si se justifica adecuadamente.

Debe validarse el método bioanalítico empleado para la cuantificación de fármaco en las cintas de muestreo. La eficiencia de los procedimientos de extracción (incluida la extracción desde las cintas, en grupo) debe establecerse y demostrarse que es consistente, antes del estudio fundamental.

Se debe demostrar el poder discriminativo del método TS para lotes con atributos de diferente calidad (un control negativo), como una formulación con $\pm 50\%$ de la potencia del producto de prueba propuesto, que se muestra estadísticamente diferente y no equivalente a los productos de prueba y de referencia. Los métodos analíticos para determinar el contenido de principio activo en las cintas con descapado del SC deben validarse de acuerdo con la Guía para la Validación de Métodos Bioanalíticos.



5 Análisis de datos y criterios

Se deben informar los datos de todos los sujetos e informar sobre la validez y variabilidad de los resultados. Todos los sujetos tratados y los sitios de aplicación deben incluirse en el análisis estadístico. Deben especificarse, previamente en el protocolo, las razones permitidas para la exclusión de datos. La exclusión de datos basada en análisis estadísticos o solo por razones cinéticas no es aceptable.

Para cada producto se debe informar el espesor de SC, el número de cintas utilizadas y el valor final de TEWL medido, tanto en los tiempos de absorción como de eliminación. Cualquier diferencia en estos parámetros entre los productos de prueba y de comparación debe discutirse con respecto a la equivalencia.

Se debe presentar un gráfico del perfil del contenido de medicamento en el SC para cada sitio de aplicación, por ejemplo, el contenido de fármaco de cada cinta con SC (individual o agrupada) en función de la profundidad del SC.

Las mediciones duplicadas para cada producto, en cada sujeto, deben promediarse (media geométrica de la población) antes del análisis.

Para la comparación de productos deben considerarse los siguientes parámetros de equivalencia: masa de fármaco recuperado de la absorción ($M_{L_{50\%ke}}$) y eliminación ($M_{clearance}$), deben compararse estadísticamente, de acuerdo con los lineamientos de bioequivalencia.

Los criterios de aceptación para los parámetros de equivalencia ($M_{J_{50\%ke}}$) y eliminación ($M_{clearance}$) son:

- El intervalo de confianza del 90% de la relación de las medias entre los productos de prueba y de referencia está dentro del intervalo de aceptación de 80 a 125 %, a menos que esté justificado.
- Se pueden aceptar límites de intervalo de confianza más amplios del 90%, hasta un máximo de 69,84 - 143,19, en el caso de existir una alta variabilidad observada en productos farmacéuticos de baja potencia, de difusión limitada y si se justifica clínicamente. Se debe seguir el



procedimiento de bioequivalencia para medicamentos o fármacos de alta variabilidad.

Además, para que la prueba sea válida, los criterios de aceptación de los parámetros de equivalencia ($M_{upk\%e}$) y ($M_{clearance}$):

- El intervalo de confianza del 90% para la relación de medias de los productos de prueba y control negativo debe estar completamente fuera del intervalo de 80 a 125%.
- El intervalo de confianza del 90% para la relación entre las medias del producto de referencia y el control negativo debe estar completamente fuera del intervalo de 80 a 125 %.
- El intervalo de confianza del 90% para la relación entre las medias de la eliminación del producto de prueba ($M_{clearance}$) y ($M_{upk\%e}$) del producto de referencia debe estar completamente por debajo de 1,0.
- El intervalo de confianza del 90% para la relación entre las medias de la eliminación del producto de referencia ($M_{clearance}$) y ($M_{upk\%e}$) del producto comparador debe estar completamente por debajo de 1,0.

Deben proporcionarse las conclusiones generales del estudio. Esto debe estar respaldado por una sólida discusión científica e interpretación de los datos de TS.



Anexo IV Estudio Farmacodinámico de corticoides dermatológicos

1 Introducción

Este anexo presenta los lineamientos para la demostración de equivalencia terapéutica *in vivo* de corticoides dermatológicos administrados por vía tópica, los cuales se realizan mediante estudios farmacodinámicos basados en la propiedad que tienen los corticoides para producir “blanqueamiento” o vasoconstricción en la microvasculatura de la piel como indicativo de la cantidad de medicamento que atraviesa la barrera de la piel.

Es necesaria la realización de dos estudios *in vivo*, un estudio piloto realizado con el producto de referencia mediante el análisis dosis duración-respuesta y un estudio *pivotal* en el cual se realizará la comparación del producto de prueba (T) con el producto de referencia (R) para establecer equivalencia terapéutica.

2 Alcance

Estos lineamientos técnicos aplican para el desarrollo de estudios para establecer equivalencia terapéutica en medicamentos corticoides dermatológicos.

3 Consideraciones para la realización de estudio piloto de efecto farmacodinámico

El estudio piloto se caracteriza por la relación de la dosis duración-respuesta para el producto de referencia en términos del modelo E_{max} , el cual expresa la relación entre la dosis (D) y el efecto (E)

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D}$$

El desarrollo de una curva estándar de dosis-respuesta es esencial para la determinación de los siguientes parámetros:

- **ED₅₀**: unidad de medida hora (h).
- **D₁**: identificando este valor como 0,5 veces el valor de ED₅₀, unidad de medida hora(h).



- **D₂**: identificando este valor como 2 veces el valor de ED₅₀, unidad de medida hora(h).

Estos datos servirán para la realización del estudio pivotal, el cual se realiza con una dosis duración-respuesta aproximadamente igual a la población de ED₅₀ que se determina en este estudio.

3.1 Diseño del estudio

El estudio de dosis duración-respuesta se basa sólo en el producto de referencia, con aleatorización de la dosis duración-respuesta en los sitios de la piel. Para los productos corticoides que se encuentran en más de una concentración, se deberá realizar el estudio con la de mayor potencia.

Los procedimientos de preparación y limpieza antes del ensayo deben estar establecidos y estos sitios no deben ser dañados por estos procesos. El sitio de aplicación será en el antebrazo (ventral) y esta área debe estar libre de cualquier suciedad de partículas que pueda interferir con la aplicación correcta del producto o la evaluación de la respuesta farmacodinámica. La limpieza se debe realizar a lo menos 2 horas antes de la aplicación del producto. Los sitios de la piel no deben estar a menos de 3 a 4 cm de la fosa antecubital o de la muñeca.

Se determinarán 8 zonas de aplicación con el producto de referencia, 4 en cada brazo, más 4 zonas no tratadas consideradas como control no tratado (CNT), 2 por brazo. Estos 12 sitios en total se deben determinar de manera aleatoria.

La cantidad de producto aplicado podrá ser de 2 a 8 mg/cm² de área de superficie con 1 cm de diámetro y cada uno de los sitios deben estar separados por 2,5 cm de centro a centro. Si existe alguna superposición de los sitios a evaluar se debe excluir el sujeto del estudio.

La aplicación del producto de referencia se realizará a las 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0 y 6,0 horas y los CNT, que será una zona delimitada a la cual no se aplicará el producto, pero que se realizará el muestreo a modo de determinar la línea de base BL. Tal como se ejemplifica en el esquema a continuación:

Nº de sitios	Brazo izquierdo	Brazo derecho
1	R	R
2	R	R
3	CNT	CNT
4	CNT	CNT
5	R	R
6	R	R

Luego se realiza una medición colorimétrica de la respuesta farmacodinámica al corticoide en diversos periodos de tiempo, después de la aplicación de cada dosis y la eliminación.

Los datos de la dosis duración-respuesta deben modelarse utilizando un modelo de efectos mixtos no lineales o un método de datos combinados para determinar el valor ED_{50} .

3.2 Métodos de aplicación y eliminación

Se pueden utilizar dos métodos de aplicación y eliminación en los estudios piloto y pivote;

- a. Aplicación escalonada con eliminación sincronizada, en la que el medicamento se aplica a los sitios de la piel en diferentes momentos y se elimina al mismo tiempo.

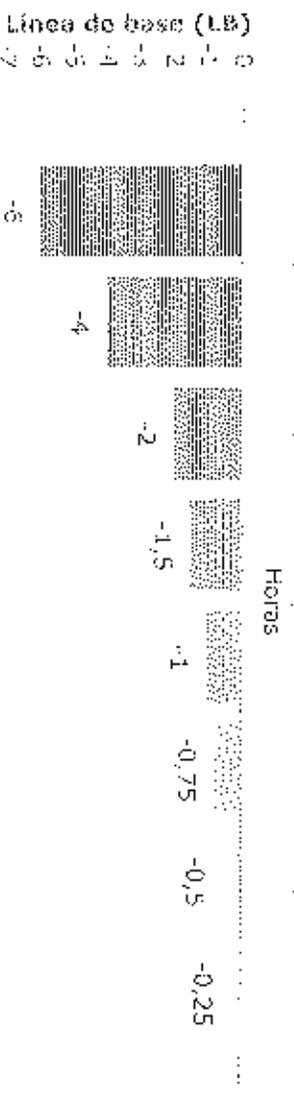
Se realiza la aplicación del producto en diferentes periodos de tiempo y al tiempo 0 se realiza la eliminación del producto y posteriormente la medición con un colorímetro a los tiempos 0, 2, 4, 6, 19 y 24 horas.

Ejemplo N°1: Aplicación escalonada con eliminación sincronizada:



APLICACIÓN ESCALONADA

- Aplicación 1 ■ Aplicación 2 ■ Aplicación 3 ■ Aplicación 4
- Aplicación 5 ● Aplicación 6 ● Aplicación 7 ● Aplicación 8

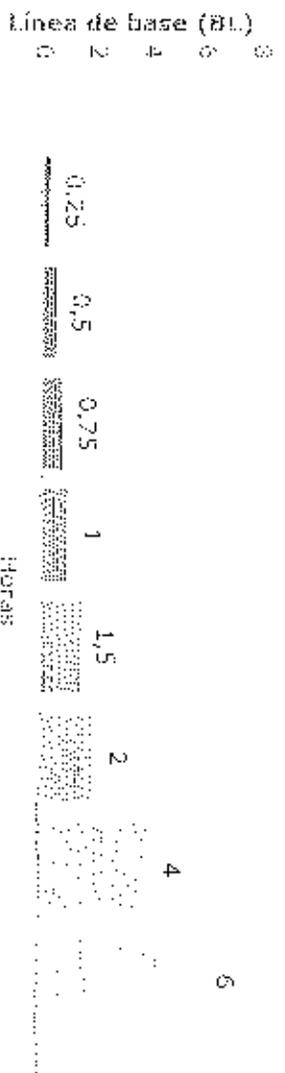


- b. Aplicación sincronizada con eliminación escalonada, en la que el medicamento se aplica a los sitios de la piel al mismo tiempo y se elimina en diferentes momentos.

Ejemplo N°2 Aplicación sincronizada con eliminación escalonada:

ELIMINACIÓN ESCALONADA

- Eliminación 1 ■ Eliminación 2 ■ Eliminación 3 ■ Eliminación 4
- Eliminación 5 ● Eliminación 6 ● Eliminación 7 ● Eliminación 8



Se aplica el producto en un mismo tiempo (t_0) y posteriormente se realiza la eliminación del producto en diferentes periodos de tiempo. La medición colorimétrica se realizará a partir de las 6 horas continuando con 8, 11, 24 y 28 horas.



3.3 Restricciones del estudio

No se deben realizar actividades físicas, ya que el sudor puede generar un error en la medición del colorímetro.

Los sujetos no se deben bañar o duchar durante los períodos de aplicación del producto y la evaluación de la coloración de la piel.

No se permite la utilización de cremas, emolientes o productos similares en los antebrazos durante las 24 horas previas y durante el estudio.

3.4 Voluntarios

3.4.1 Criterios de inclusión de los sujetos

Se deben seleccionar 12 sujetos sanos, los cuales deben demostrar una vasoconstricción adecuada a los corticoides, y que serán conocidos como sujetos "respondedores".

3.4.2 Selección de sujetos respondedores

La inclusión de sujetos "no respondedores" reduce la capacidad del estudio para detectar diferencias entre los productos de prueba y de referencia.

Un sujeto "respondedor" se define como un sujeto que muestra una respuesta a una dosis-duración identificada mediante el cociente de AUCE D_1 / AUCE D_2 , donde la respuesta farmacodinámica debe cumplir con el valor mínimo específico ($>1,25$) y se debe realizar en tanto para el estudio piloto como para el estudio pivote. Los criterios para la identificación de los respondedores, incluida la duración de la dosis, la magnitud de la respuesta y el sitio de la piel analizados, deben incluirse en el informe del estudio.

3.4.3 Criterios de exclusión

Sujetos que presenten y/o tengan hábitos de;

- Hipertensión clínicamente significativa o alguna patología circulatoria, la cual tendrá efecto sobre la vasoconstricción de la microvasculatura.
- Fumadores.
- Consumo de cafeína 500 mg por día antes o durante el estudio.



- Antecedentes clínicamente significativos de alcoholismo o drogadicción.
- El uso de la terapia tópica dermatológica en los antebrazos ventrales, incluida la administración previa de un corticosteroide dentro de un mes antes del estudio.
- Reacciones adversas a los corticoides tópicos o sistémicos.
- Cualquier patología como dermatitis activa o cualquier otra afección dermatológica, que pueda afectar significativamente la respuesta farmacodinámica.
- Necesidad de afeitarse los antebrazos ventrales.
- El uso de cualquier medicamento vasoactivo (constrictor o dilatador) que pueda modular el flujo sanguíneo.
- Cualquier diferencia obvia en el color de la piel entre los brazos.

3.5 Medición de la respuesta vasoconstrictora

La medición mediante un colorímetro para detectar eritema (Ej.: *Chroma meter 200* ó *300*) ofrece una medida objetiva y cuantificable para ser aplicado en estudios para demostrar equivalencia terapéutica en corticoides.

3.6 Análisis de datos y modelamiento farmacodinámicos

3.6.1 Datos colorimétricos

Se deben ajustar los datos en bruto del colorímetro de cada respuesta de vasoconstricción de los sitios de la piel en función del perfil de tiempo.

Las áreas bajo la curva del efecto (AUCE) se calculan usando la regla trapezoidal, para la duración de la dosis corregida en el sitio de control, sin tratamiento BL:

- $AUCE_{(0-24)}$ para la aplicación escalonada con método de eliminación sincronizada, o
- $AUCE_{(6-28)}$ para la aplicación sincronizada con método de eliminación escalonada. En el caso general, se calcula la ABCE desde la duración de la dosis más larga hasta 28 horas después de la aplicación del producto farmacológico.



No es aceptable ajustar los datos promediando los sujetos en cada duración de la dosis. Los datos deben ajustarse utilizando todas las observaciones de todos los sujetos individuales simultáneamente. El paquete estadístico debe proporcionar valores ED_{50} y E_{max} para los datos agrupados de 12 sujetos.

Los siguientes métodos son aceptables:

- Ajuste basado en la suposición de un modelo de efecto mixto no lineal (modelo de población) con la utilización de un software. La técnica estadística de efectos mixtos explica la variabilidad dentro y entre los sujetos.
- Ajuste basado en regresión de mínimos cuadrados no lineal, agrupando observaciones individuales de todos los sujetos.

Es necesario determinar la ED_{50} , correspondiente a aproximadamente al 33% y el 67%, respectivamente de la respuesta máxima, y representan la porción sensible de la curva de duración-respuesta de la dosis.

Es necesario determinar D_1 y D_2 .

4 Estudio fundamental (*pivotal*) equivalencia terapéutica en corticoides

El propósito del estudio *pivotal* es documentar la equivalencia terapéutica *in vivo* del producto T vs el producto R. Se especifica la relación de duración dosis-respuesta mínima que deben cumplir los sujetos individuales para su inclusión en el análisis de datos.

4.1 Diseño del estudio

Utilizando los datos obtenidos en el estudio piloto, se debe realizar un estudio de dosis única entre el producto T y el producto R.

Se deben incluir y distribuir al azar, los sitios de aplicación en los antebrazos, de los productos T, R y CNT.

Se debe realizar una selección de 40 a 60 sujetos respondedores.

Ejemplo de aplicación en la zona del antebrazo:

T: producto T, evaluado al tiempo de ED₅₀, dos sitios por brazo.

R: producto R, evaluado al tiempo de ED₅₀, dos sitios por brazo.

D₁: un sitio por brazo.

D₂: un sitio por brazo.

CNT: dos sitios por brazo.

El número total de sitios son 16, ocho sitios por brazo:

Nº de medición	Brazo izquierdo	Brazo derecho
1	D2	D1
2	R	T
3	CNT	CNT
4	T	R
5	CNT	CNT
6	R	T
7	D1	D2
8	T	R

En base a una relación AUCE D₁ / AUCE D₂ para la selección de los sujetos "respondedores" se considerará aceptable los valores de área AUCE del producto de referencia. El valor mínimo de la relación debe ser mayor o igual a 1,25.



4.2 Datos y análisis estadístico.

Se debe realizar un ajuste de cada respuesta de blanqueamiento de piel en función del tiempo (sitios con producto T o R y sitios de CNT), por el valor de la línea base del sitio, con los datos crudos del colorímetro.

Se debe realizar un análisis del AUCE de cada dosis duración-respuesta corregida por los sitios CTN ajustados a la línea base.

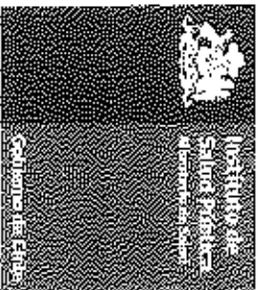
- AUCE ⁽⁰⁻²⁴⁾ para la aplicación escalonada con método de eliminación sincronizada, o
- AUCE desde el tiempo D₂ hasta 28 horas, AUCE ⁽⁰²⁻²⁸⁾, para la aplicación sincronizada con método de eliminación escalonada.

Los sujetos respondedores deben incluirse en el análisis de datos.

La comparación de equivalencia terapéutica debe basarse en los valores AUCE calculados en la dosis duración-respuesta, que corresponde aproximadamente a la DE₅₀ para T y R.

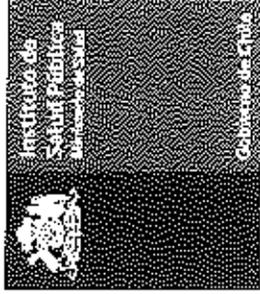
Todos los datos del estudio, incluidos los datos de los "no respondedores", deben enviarse. Cualquier dato no utilizado en la evaluación de equivalencia terapéutica debe estar justificado científica y técnicamente (por ejemplo, "no respondedor", superposición del efecto vasoconstrictor debido a un sitio adyacente, etc.).

Se debe calcular el intervalo de confianza al 90% para la relación entre la respuesta promedio de AUCE del producto de prueba y la respuesta promedio de AUCE del producto de referencia debe estar dentro del intervalo de 80-125%.



12 Referencias

- European Medicines Agency. *Draft guideline on quality and equivalence of topical products*. 2018. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf]
- European Medicines Agency. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. 2010. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf]
- European Medicines Agency. *Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents*. 1995. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-requirements-locally-applied-locally-acting-products-containing-known_en.pdf]
- European Medicines Agency. *Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract*. 2018. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf]
- Food and Drug Administration. *Product-Specific Guidances for Generic Drug Development - Arranged by Active Ingredient*. [Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>]
- Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence*. 1995. [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070234.pdf>]
- Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. ANDA Submissions - Refuse-to-Receive Standards*. 2016. [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm370352.pdf>]



Food and Drug Administration. Model Bioequivalence Data Summary Tables- Table 17 Comparative Physiochemical Data of Ophthalmic Solution Drug Products- Technical Specifications Document. 2017. [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm120957.pdf>]

World Health Organization. Annex 6 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Republication of Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7 with a new Appendix 2. [Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23245en/s23245en.pdf>]



Guía técnica G-BIOF 05

Lineamientos para la realización de estudios para la demostración de equivalencia terapéutica en sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1	Introducción	4
1.1	Alcance	4
1.2	Glosario.....	4
1.3	Abreviaturas	5
2	Consideraciones para llevar a cabo un estudio de bioequivalencia. 6	
2.1	Diseño del estudio	6
2.2	Tiempo de lavado (<i>wash out</i>)	7
2.3	Número de sujetos	7
2.4	Zona de aplicación	8
2.5	Elección de la tasa de liberación	8
2.6	Tiempo de muestreo	8
2.7	Parámetros por evaluar	8
2.8	Criterio para establecer equivalencia terapéutica	8
2.9	Fármacos de alta variabilidad intrasujeto	8
3	Exención de la prueba de bioequivalencia para otras potencias	9
3.1	Condiciones que se deben cumplir	9
3.2	Método de prueba in vitro	9
3.3	Criterio de aceptación	9
4	Consideraciones para llevar a cabo un estudio de adhesividad	9
4.1	Diseño del estudio	10
4.2	Sujetos	10
4.3	Muestreo	10
4.4	Respuesta.....	10
4.5	Resultados.....	11
4.6	Consideraciones para los análisis estadísticos.....	11



5 Consideraciones para llevar a cabo un estudio de sensibilidad e irritación	12
5.1 Diseño del estudio	12
5.2 Sujetos	12
5.3 Elección de la tasa de liberación	14
5.4 Fases del estudio	14
5.5 Respuesta dérmica	15
5.6 Observador.....	16
5.7 Resultados.....	16
5.8 Consideraciones para los análisis estadísticos	16
5.9 STT del vehículo y STT de control positivo	17
6 Referencias	18

1 Introducción

La eficacia de los medicamentos formulados como sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local depende de la velocidad de liberación del fármaco a partir del sistema, del tiempo de duración de la liberación y del área superficial.

Para asegurar la eficacia y seguridad, el fármaco deberá ser liberado a la piel a una tasa de liberación adecuada y no debe ser irritante o sensibilizar la misma. De igual forma los excipientes no deben tener efectos adversos sobre la piel y/o los disolventes no deben interactuar con los componentes del sistema.

Lo anteriormente descrito pone de manifiesto la importancia de asegurar que los productos farmacéuticos cumplan con las pruebas que avalen la condición de equivalente terapéutico.

La presente guía proporciona recomendaciones para el diseño y la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en este tipo de medicamentos, para los cuales es necesario demostrar por medio de estudios de bioequivalencia, potencial de irritación, sensibilización y ensayos de adhesión.

1.1 Alcance

Esta guía técnica aplica para el desarrollo de estudios para establecer equivalencia terapéutica en sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local.

1.2 Glosario

Vehículo: Soporte de la sustancia o sustancias activas en una preparación líquida compuesto por uno o más excipientes.

Parches transdérmicos: Son preparaciones farmacéuticas flexibles de tamaños variable, que contienen uno o varios principios activos. Están destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el principio o principios activos en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea. El parche no debe ser irritante ni sensibilizar la piel, incluso tras aplicaciones repetidas.

Vía transdérmica: el fármaco se deposita sobre la piel, concretamente la capa dérmica, para que acceda a la circulación sistémica a través de los

capilares sanguíneos que están bajo la piel. Esta vía no presenta primer paso hepático.

Potencia: Actividad terapéutica de un producto farmacéutico para producir un efecto dado, verificada por ensayos de laboratorio apropiados o por datos clínicos controlados, obtenidos a través de la administración del producto en las condiciones de empleo prescritas, recomendadas y aprobadas, la que se expresa, conforme a la concentración de los principios activos que constituyen la fórmula del producto, en las relaciones peso/peso, peso/volumen, unidad de dosis/volumen o en unidades referidas a un estándar reconocido internacionalmente.

Adhesividad: La adhesividad ocurre en el momento en el que el adhesivo entra en contacto con la superficie que se va a pegar. La adhesividad se refiere a la rapidez con la que se debe producir una unión adhesiva.

Irritación: Reacción de un órgano o de una parte del cuerpo, caracterizada por inflamación, enrojecimiento o dolor.

Tasa de liberación: cantidad de principio activo que se libera en un periodo de tiempo determinado.

Estado estacionario: estado que ocurre cuando se establece un equilibrio entre lo que ingresa y lo que egresa, produciéndose fluctuaciones plasmáticas en un régimen continuo. Cuando se administra un fármaco, cada vida media se produce un proceso de acumulación, este estado se alcanza después de 4 ó 5 vidas medias.

1.3 Abreviaturas

- **STT:** Sistema terapéutico transdérmico.
- **PT:** Parche tópico.
- **BPC:** Buenas prácticas clínicas.
- **BPM:** Buenas prácticas de manufactura.
- **ABC:** Área bajo la curva.
- **ABC_{0-Tau}:** Área bajo la curva en el estado estacionario.
- **C_{máx}:** concentración máxima.
- **API:** principio activo.
- **Producto R:** producto de referencia.
- **Producto T:** producto test.
- **Wash out:** periodo de lavado.

- **PMI:** puntuación media de irritación.

2 Consideraciones para llevar a cabo un estudio de bioequivalencia

Para estos productos se realizan estudios de bioequivalencia, potencial de irritación, sensibilización y ensayos de adhesión.

En conjunto a la prueba de bioequivalencia se puede realizar la prueba de adhesión, no así la prueba del potencial de irritación y sensibilización, ya que se debe someter al producto a condiciones adversas y estresantes.

Los sujetos no deben aplicar maquillaje, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en el área de la piel donde se instalará el STT o PT ya que podrían afectar el rendimiento del adhesivo. Además, el cabello en el sitio de la aplicación debe recortarse (no afeitarse) antes de la aplicación, el sitio debe prepararse de manera consistente con el uso etiquetado del STT o PT.

2.1 Diseño del estudio

El estudio se llevará en dosis única empleando un diseño aleatorio cruzado de dos periodos y dos secuencias. En el caso de que los sistemas y parches presenten diferentes mecanismos de liberación (depósito vs sistema matricial), se podrá realizar un diseño replicado para determinar la interacción sujeto formulación.

Los solicitantes deben asignar al azar a los sujetos para recibir el producto T o R en un período de estudio determinado. Cuando sea posible, el STT o PT administrado en el segundo período de estudio se debe aplicar en el mismo sitio anatómico que en el primer período de estudio, pero en el lado contralateral del cuerpo.

Los solicitantes no deben aplicar una superposición o una cubierta para el pegamiento ya que pueden afectar el rendimiento del producto.

No se debe restringir a los sujetos en estudio la realización de actividades cotidianas, ya que el producto debe tener la propiedad de adherirse a la superficie permitiendo que los pacientes desempeñen sus labores considerando el tiempo en el cual se utiliza el producto, ejemplo un producto que dura 24 horas se debe dejar que los sujetos tomen duchas de manera rutinaria durante el estudio, considerando las indicaciones en el folleto informativo del producto.

Un STT o parche que se tenga un área separada o parcialmente adherida no se debe volver aplicar presión o reforzar la adhesión. Estas acciones deben estar

documentadas en el protocolo para evitar que se generen, ya que podrían afectar los resultados del estudio.

2.2 Tiempo de lavado (*wash out*)

El periodo de *wash out* debe ser mínimo de 7 vidas medias, con un mínimo de 7 días.

2.3 Número de sujetos

El número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe, considerando las posibles retiradas de los sujetos, frente a lo cual se deberá estimar por programas estadísticos apropiados como R o referencias bibliográficas. El resultado debe ser un número par, por lo tanto, se debe realizar una aproximación al valor superior.

El cálculo se determina considerando un error tipo I (alfa) menor o igual a un 5% y una potencia estadística no menor a un 80%, con un intervalo de confianza del 90% de la razón de las medias geométricas dentro de los límites de equivalencia.

2.3.1 Criterios de inclusión

Los sujetos serán preferentemente voluntarios sanos a menos que se especifique lo contrario, considerando los efectos farmacológicos del API.

En algunos casos, será necesario llevar a cabo estudios en dosis múltiples, lo cual deberá ser justificado y sustentado.

2.3.2 Criterio de exclusión

Se tomará como criterio de exclusión el consumo de medicamentos o patologías que puedan afectar o exacerbar las reacciones adversas del API en estudio y puedan poner en riesgo la vida del paciente.

El criterio de exclusión será dependiente de cada API y se deberá justificar adecuadamente en el protocolo del estudio.

2.4 Zona de aplicación

La zona de aplicación se seleccionará de acuerdo con lo establecido en el folleto de información al paciente del producto de referencia, y se deberá aplicar de igual manera para el producto test.

2.5 Elección de la tasa de liberación

La elección de la tasa de liberación con la cual se realizará el estudio para demostrar equivalencia terapéutica será designada por la autoridad sanitaria, en base a estudios clínicos previos, indicando el nombre producto de referencia y la tasa de liberación.

2.6 Tiempo de muestreo

Los tiempos de muestreo deben diseñarse de tal manera que se pueda caracterizar el perfil de concentración plasmática vs tiempo, así como los parámetros farmacocinéticos: ABC (caracterización el 80%) y $C_{máx}$.

2.7 Parámetros por evaluar

Los parámetros por evaluar para establecer que el medicamento de referencia con el producto test son equivalentes terapéuticos serán: $C_{máx}$ ($C_{máx}$ en el caso de estudios al estado estacionario) como indicativo de velocidad de absorción y ABC (ABC_{-t_r} , $ABC_{-t_{90\%}}$) como indicativo de la cantidad absorbida.

2.8 Criterio para establecer equivalencia terapéutica

El criterio para establecer bioequivalencia entre el producto test y el de referencia, son los intervalos de confianza al 90% de las medias geométricas de los cocientes (T/R) de los parámetros $C_{máx}$ y ABC, los cuales se deben encontrar en el rango de 80.00 y 125.00%.

2.9 Fármacos de alta variabilidad intrasujeto

Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada, el rango de aceptación para el IC al 90% de las medias geométricas del cociente T/R para $C_{máx}$ podrá ampliarse previa justificación.

3 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras potencias

Los resultados del estudio de equivalencia terapéutica pueden ser extrapolables para las otras potencias a excepción de las formulaciones con API hormonales como los anticonceptivos, los cuales deben demostrar equivalencia terapéutica en todas las potencias.

3.1 Condiciones que se deben cumplir

- Un estudio de bioequivalencia aceptable en el producto a comparar.
- Similitud proporcional de la formulación del sistema terapéutico y/o parche en todas las potencias con el producto a comparar.
- Pruebas de disolución in vitro en todas las concentraciones del producto referente con los productos de prueba.

3.2 Método de prueba in vitro

Las pruebas de disolución comparativas se llevarán a cabo en 12 unidades de dosificación, para todas las potencias del producto test y el producto de referencia. El método debe ser recomendado bibliográficamente siendo el adecuado para cada API y el sistema de liberación.

Considerando el tipo de formulación se podrán utilizar los aparatos 5,6 y 7 USP.

3.3 Criterio de aceptación

Para establecer la condición de equivalencia terapéutica se debe realizar el cálculo de factor de similitud f_2 para comparar los perfiles de disolución, dando un valor mayor a 50.

$$f_2 = 50 \log \left\{ 1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right\}$$

4 Consideraciones para llevar a cabo un estudio de adhesividad

La cantidad de fármaco administrado en y a través de la piel del paciente desde un STT o PT depende, en parte, del área de la superficie dosificada. Se espera que toda el área de superficie de contacto de un STT o PT, permanezca adherida de manera constante y uniforme a la piel del paciente durante las condiciones que se presentan en el folleto informativo del producto. Cuando un

STT o PT pierde su adherencia durante el uso, se reduce la cantidad de medicamento administrado al paciente.

4.1 Diseño del estudio

Seguir punto 2.1 de la presente guía

4.2 Sujetos

Seguir paso 2.3 de la presente guía

4.3 Muestreo

El tiempo de muestreo se determinará por medio del período de aplicación del producto R indicado en el folleto informativo y los tiempos se deben distribuir de manera equitativa ya que la puntuación media de adhesión que se calcula a partir de las evaluaciones individuales y debe ser representativa de todo el período de aplicación.

La siguiente tabla muestra los tiempos de muestreo empleados para realizar el estudio de adherencia:

Periodo de aplicación	Tiempos de muestreo
7 días	24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas
72 horas	12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas
12-24 horas	Evaluar cada 4 horas
Menor a 12 horas	Evaluar cada 1 hora

4.4 Respuesta

Para la evaluación comparativa de adherencia, los solicitantes deben usar la siguiente escala de adherencia, en la que cada punto corresponde a un rango específico de área de superficie adherida para el STT o PT:

Puntaje	% de adherencia	Comentarios
0	≥ 90% adherido	El STT esencialmente no se levanta de la piel.
1	≥ 75% a <90%	Solo algunos bordes del STT levantan la piel.

2	≥ 50% a <75%	Menos de la mitad del TDS levantada de la piel.
3	0% a <50%	El STT no se separa, pero más de la mitad se levanta de la piel sin caerse.
4	0%	El STT se separa y queda completamente fuera de la piel, se encuentra despegado.

Al registrar las mediciones de la adhesión del STT o PT, se debe registrar evidencia fotográfica que muestre el STT a medida que transcurre el tiempo de muestreo.

4.5 Resultados

Los solicitantes deben usar la puntuación de adherencia media, \bar{x} , como criterio de valoración principal para evaluar la adhesión del STT o parche tópico. El puntaje de \bar{x} , se calcula por medio de los puntajes de adhesión individuales en cada tiempo de muestreo, excepto el tiempo de línea de base, t_0 .

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n \frac{X_i}{n}$$

4.6 Consideraciones para los análisis estadísticos

Los sujetos seleccionados para el análisis estadístico deben estar especificados en el protocolo del estudio y se debe tomar en consideración incluir a todos los STT o PT analizados, excluyendo a los que se eliminaron al principio del estudio por alguna reacción de irritación. También se restarán los sujetos que se les retiró el STT o PT por no cumplir con las condiciones del protocolo. Esta información se debe explicar claramente dentro del informe del estudio, identificando los motivos de la exclusión.

Se debe realizar una comparación de las medias del puntaje por grupo de tratamiento para los productos T y R, considerando la mayor puntuación en un tiempo determinado.

Los solicitantes deben comparar la puntuación media global para los productos T y R, basándose en el método no paramétrico Hodges-Lehmann utilizando softwares estadísticos apropiado para el método como SAS® o SPSS®, con una significancia de 0,05 y un intervalo de confianza 95%.

5 Consideraciones para llevar a cabo un estudio de sensibilidad e irritación

Los estudios de piel de sensibilidad e irritación están diseñados para comparar el potencial de los productos de prueba y de referencia para causar reacciones de irritación y/o sensibilización. Aquel debe llevarse a cabo en condiciones estresantes, por ejemplo, con la eliminación reiterada y re-aplicación del SST o de un parche en el mismo sitio anatómico para maximizar el potencial de aparición de una reacción de irritación y sensibilización.

Los cambios en la temperatura o humedad ambiental, incluida la exposición diaria del sistema terapéutico transdérmico al calor y al agua durante las duchas de rutina, pueden afectar la velocidad de liberación y penetración del API en la piel.

Los solicitantes deben considerar las condiciones de uso encontradas en el folleto informativo del producto de R que pueda afectar una reacción de irritación, como la exposición a tomar una ducha para los STT o PT con un periodo de aplicación de 24 horas.

Las reacciones pueden surgir de la naturaleza corrosiva o inmunomoduladora de los componentes de la formulación o de la respuesta farmacodinámica de la piel a la oclusión por el STT o PT, la piel también puede irritarse en respuesta a los ataques físicos que pueden ocurrir durante la eliminación de un STT o PT. Si las propiedades adhesivas del producto pueden eliminar partes del estrato córneo durante la eliminación, el daño puede provocar irritación en el sitio de eliminación, lo que puede aumentar la posibilidad de una reacción de sensibilización.

5.1 Diseño del estudio

Estudio aleatorizado multicéntrico, ciego para el evaluador, para respaldar su evaluación comparativa de las características de irritación y sensibilización de la piel de los productos T y R.

5.2 Sujetos

El número de voluntarios debe considerar una potencia estadística no menor a un 80% y debe tomar en cuenta el criterio utilizado para el estudio de Bioequivalencia.

5.2.1 Criterios de inclusión

Sujetos sanos de sexo masculino y femenino (no embarazadas, no lactantes) entre 18 y 65 años.

Las mujeres en edad fértil deben estar preparadas para abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo confiable.

5.2.2 Criterios de exclusión

- 1.-Estar embarazada o en periodo de lactancia.
- 2.-Historial médico de enfermedades o afecciones dermatológicas significativas, como atopia, psoriasis, vitiligo o afecciones que alteran la apariencia de la piel o la respuesta fisiológica (por ejemplo, diabetes o porfiria).
- 3.-Historial médico de una afección que podría influir significativamente en la respuesta inmune (p. Ej., Inmunodeficiencias primarias o adquiridas, como el VIH o el SIDA; enfermedades alérgicas como la anafilaxia, el asma o la reacción generalizada a medicamentos, neoplasias como el linfoma o leucemia, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico)
- 4.-Historial médico de cánceres dermatológicos significativos (por ejemplo, melanoma o carcinoma de células escamosas).
- 5.-Dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento del estudio, el uso de medicamentos o tratamientos que: influyan o exageren las respuestas al producto T y R, alteren la respuesta inflamatoria o inmunitaria al producto (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, corticosteroides sistémicos o tópicos, fármacos citotóxicos, globulina inmune, Bacillus Calmette-Guerin, anticuerpos monoclonales o radioterapia)
- 6.-Dentro de las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento del estudio, el uso de antihistamínicos o el uso de medicamentos tópicos en el sitio de STT.
- 7.-El sujeto tiene una diferencia obvia en el color de la piel entre los brazos o la presencia de una afección de la piel, vello excesivo en los sitios de aplicación, tejido cicatricial, tatuajes, úlceras abiertas, quemaduras de sol recientes o perforaciones en el cuerpo que podrían interferir con la colocación de la prueba.
- 8.-Cualquier patología o condición clínica que se pueda ver exacerbada con el medicamento como una potencial reacción adversa.

5.3 Elección de la tasa de liberación

La tasa de liberación a estudiar debe ser la misma del estudio de bioequivalencia, a menos que por temas de seguridad se decida realizar el estudio con un vehículo respecto de un vehículo + control positivo (Ver punto 5.9).

5.4 Fases del estudio

El estudio recomendado consta de las tres fases siguientes:

5.4.1 Fase de inducción

Los productos T y R deben aplicarse en ubicaciones contralaterales del mismo sitio anatómico. Los solicitantes deben seleccionar el sitio anatómico según las recomendaciones del folleto informativo del producto de referencia.

Durante 21 días consecutivos los STT o PT se deben usar, quitar y reemplazar por una nueva unidad. Cada duración debe ser representativa del período de aplicación, señalado en el producto de referencia, por ejemplo, si un STT o PT tiene una vida útil de 3 días se deberá eliminar cada 3 días y volver aplicar en el mismo sitio de piel, por un total de 21 días.

Los solicitantes deben evaluar la respuesta de irritación en el sujeto por cada cambio de STT o PT, evaluando con las escalas; "respuesta dérmica" y "otros efectos".

5.4.2 Fase de descanso

Después de la fase de inducción se dejará un período de descanso de 2 semanas a ambos grupos, durante el cual no se aplicará ningún STT o PT.

5.4.3 Fase de desafío

Durante la fase de desafío los solicitantes deben aplicar simultáneamente las unidades de STT o PT a cada sujeto. Los productos se deben aplicar en ubicaciones contralaterales del mismo sitio anatómico y se aplicarán durante un período de 48 horas en un sitio de piel que no haya recibido un tratamiento previo y luego retirarse.

Los solicitantes deben evaluar la reacción cutánea a los 30 minutos, 24, 48 y 72 horas después de la eliminación del producto.

5.5 Respuesta dérmica

Durante la fase de inducción y la fase de desafío los solicitantes deben calificar las respuestas de la piel de los sujetos de acuerdo a escalas que se muestran a continuación:

Escala 1. Respuesta dérmica

Apariencia de la piel	Puntuación
No hay evidencia de irritación.	0
Eritema mínimo apenas perceptible.	1
Eritema definitivo que es fácilmente visible y edema mínimo o respuesta papular mínima	2
Eritema y pápulas	3
Edema definido	4
Eritema, edema y pápulas.	5
Erupción vesicular	6
Fuerte reacción de propagación más allá del sitio de aplicación.	7

Escala 2. Otros efectos

Observación	Puntaje (Equivalente numérico)
Apariencia ligeramente acristalada	A (0)
Apariencia marcadamente acristalada	B (1)
Acrystalamiento con descamación y agrietamiento	C (2)
Acrystalamiento con fisuras.	F (3)
Película de exudados serosos secos que cubren todo o parte del sitio de TDS	G (3)
Pequeñas erosiones y / o costras petequiales.	H (3)

Se debe considerar evidencias fotográficas de las evaluaciones en cada punto de muestreo.

5.6 Observador

Un observador calificado deberá evaluar las reacciones de la piel que producen el STT o PT en cada eliminación. Se debe considerar que el evaluador debe tener conocimientos en el área de la dermatología con el fin de poder reconocer las diferentes respuestas de irritación otorgando la puntuación de las escalas "efecto dérmico" y "otros efectos". La opinión sobre las reacciones de sensibilización que tiene el investigador debe documentarse, y debe poder determinar si existe la sensibilización por contacto. Se debe asegurar de ser posible el mismo observador para garantizar que las observaciones sean consistentes, de no ser así, deberá justificarse.

5.7 Resultados

El criterio de valoración principal recomendado para evaluar la irritación es la puntuación media de irritación (PMI). Los solicitantes deben evaluar a cada sujeto y cada producto con las escalas descritas anteriormente. El PMI se debe calcular como la suma de las puntuaciones combinadas en los tiempos designados, dividido por el número total de evaluaciones.

5.8 Consideraciones para los análisis estadísticos

5.8.1 Análisis de irritación

Para un análisis de irritación, los solicitantes deben definir en el protocolo la población seleccionada para realizar el análisis estadístico. Debe seleccionarse a todos los pacientes que hayan cumplido con el protocolo prueba de inducción de 21 días sin desviaciones, esto quiere decir, sin desprendimiento o eliminación por irritación excesiva. Se debe realizar después de la revisión clínica al final del estudio y posteriormente el desenmascaramiento para evitar sesgos.

Los solicitantes deben comparar la media global del PMI por sujeto para los productos T y R. Se debe realizar un análisis comparativo por medio de un método paramétrico, por ejemplo, T-student, con un intervalo de confianza al 95% y una significancia de 0,05.

5.8.2 Análisis de sensibilización

Para cada unidad de STT o PT, cada sujeto con una puntuación combinada de 2 o mayor a las 48 o 72 horas después de la eliminación durante la fase de

desafío debe evaluarse individualmente para la sensibilización potencial. Los solicitantes deben considerar a los sujetos potencialmente sensibilizados si se cumplen los siguientes criterios:

- a. Si tiene al menos un punto de tiempo de evaluación que ocurre más de 24 horas (por ejemplo, a las 48 o 72 horas) después de la eliminación de la fase de desafío STT o parche.
- b. Si tiene una puntuación de irritación combinada de al menos 2 en su última evaluación durante la fase de desafío.

Las reacciones cutáneas que se resuelven antes de las 48 horas se consideran causadas por irritación en lugar de sensibilización.

Los solicitantes deben informar el número de sujetos considerados potencialmente sensibilizados a los productos T y R, además deben proporcionar estadísticas descriptivas que comparen tanto el número como la proporción de sujetos potencialmente sensibilizados a cada unidad de STT o PT.

5.9 STT del vehículo y STT de control positivo

Si la seguridad del producto impide los estudios comparativos habituales, que incluyen el uso de los productos T y R al mismo tiempo, estos pueden realizarse probando un STT del vehículo del producto test, frente a un STT con un control positivo que produce irritación leve (por ejemplo, $\leq 0,1\%$ de laurilsulfato de sodio). El STT del vehículo debe contener todos los ingredientes inactivos en el producto T y ser idéntico al producto T en todos los aspectos, excepto en la ausencia del ingrediente activo.

6 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). Guideline on quality of transdermal patches. 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf

Food and Drug Administration (FDA). Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM622672.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). Assessing Adhesion with Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs. Draft Guidance. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM504157.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). Product-Specific Guidances for Generic Drug Development

Food and Drug Administration (FDA). ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards. Guidance for Industry. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm370352.pdf>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). - Intercambiabilidad de medicamentos genéricos en presentación de parches transdérmicos de acción sistémica. 2015. Disponible en: <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias.html>



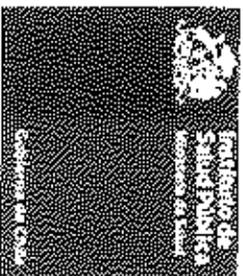
Guía Técnica G-BIOF 06

Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019



ÍNDICE

1	Introducción	4
2	Alcance	4
3	Marco legal	5
4	Dispositivos Inhalatorios	5
4.1	Inhaladores presurizados de dosis medidas	6
4.1.1	Inhaladores de dosis medidas que no son operados por la respiración	6
4.1.2	Inhaladores de dosis medidas operados por la respiración	6
4.1.3	Espaciadores y cámaras de retención.	7
4.2	Inhaladores de dosis medidas no presurizados	8
4.3	Soluciones y suspensiones para nebulización.	8
4.4	Inhaladores de polvo seco	10
5	Investigación de varias potencias	11
6	Nuevos propelentes y excipientes	11
7	Exigencias para demostración de equivalencia	11
7.1	Consideraciones generales para la conducción del estudio de equivalencia	12
7.2	Criterios de equivalencia del dispositivo	13
7.3	Criterios de equivalencia del producto	14
7.4	Criterios de equivalencia en el funcionamiento in vitro.	14
7.4.1	Inhaladores de dosis medida	14
7.4.2	Dispositivos con polvo para inhalación	15
8	Desarrollo de equivalencia in vivo	15
8.1	Deposición pulmonar	15
8.1.1	Estudios Farmacocinéticos	16
8.1.2	Estudios de imagen	17
8.2	Estudios farmacodinámicos	18
8.2.1	Consideraciones generales	18
8.2.2	Requisitos para estudios clínicos en pacientes con asma	19



9	Categorías terapéuticas: consideraciones específicas en la investigación de la equivalencia terapéutica	22
9.1	Broncodilatadores	22
9.1.1	SABAs y LABAs	22
9.1.2	Anticolinérgicos	23
9.2	Glucocorticosteroides	24
10	Productos combinados	29
11	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	30
12	Niños y adolescentes	30
12.1	Criterios de eximición de estudios clínicos en niños	31
12.2	Adolescentes	33
13	Seguridad de los nuevos excipientes	33
14	Referencias	34



1 Introducción

En la actualidad la vía inhalatoria es la forma de tratamiento preferible y la más utilizada para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ambos casos, el uso de agentes antiinflamatorios y broncodilatadores está indicado. Esta vía contempla la administración del fármaco dirigido al sitio de acción, de tal modo que se puedan obtener los mayores efectos benéficos con la menor incidencia de eventos adversos. Debido a la gran complejidad de estos medicamentos en cuyo desempeño no solo interviene la formulación del producto farmacéutico, sino también el dispositivo de administración, es necesario considerar la totalidad de los componentes a la hora de evaluar la intercambiabilidad.

2 Alcance

La presente guía está dirigida para la demostración de equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria.

Esta guía aborda los aspectos que dependen del rendimiento del dispositivo del que se obtiene el principio activo, obtenido mediante pruebas *in vitro* y controles de su desempeño, pero no procura proporcionar detalles de cada prueba en específico, por lo que deberá ser complementada con otros documentos disponibles en la literatura científica (guías técnicas del Instituto de Salud Pública de Chile, farmacopeas, monografías, guías clínicas de agencias de alta vigilancia sanitaria o documentos de consenso de sociedades o expertos).

También incluye pautas para la evaluación del rendimiento clínico, a fin de evaluar la eficacia y seguridad de estos productos.

Los productos administrados por vía inhalatoria que se incluyen en el alcance de esta guía son:

- Inhaladores de dosis medida presurizados PMDI
- Inhaladores de dosis medida operados por la respiración
- Inhaladores de dosis medida presurizados con espaciadores o cámaras de retención
- Inhaladores de dosis medidas no presurizados



- Soluciones y suspensiones para nebulización
- Inhaladores de polvo seco (DPI) que utilizan un reservorio o una dosis pre-dispensada (multidosis o monodosis)

3 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley N° 725/1967 – MINSAL**

Aprueba el Código Sanitario.

- **Decreto supremo N° 3/2010 – MINSAL**

Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.

- **Decreto Exento N°27/2012 - MINSAL**

Aprueba norma técnica n° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile"

- **Decreto Exento N°543/12 - MINSAL**

Aprueba norma técnica N° 0139 de Buenas Prácticas de Laboratorio.

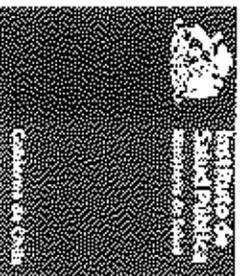
- **Resolución 460/15 - ISP**

Aprueba guía de Buenas Prácticas clínicas elaborada por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.

- **Otras disposiciones legales vigentes y técnicas que puedan aplicar.**

4 Dispositivos Inhalatorios

Los dispositivos inhalatorios, generadores de aerosol, presentan diferentes características, como la deposición pulmonar dependiente del flujo inspiratorio del paciente, la manipulación de estos dispositivos y la formulación del preparado. Por lo tanto, algunas consideraciones generales relativas a los requisitos para la caracterización in vitro y documentación clínica en relación con estos dispositivos se presentan a continuación.



4.1 Inhaladores presurizados de dosis medidas

4.1.1 Inhaladores de dosis medidas que no son operados por la respiración

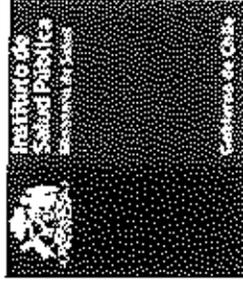
Los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) contienen diferentes propulsores y otros excipientes, utilizan diferentes sistemas de administración, los cuales pueden resultar en diferentes resultados clínicos. El pMDI estándar requiere la coordinación de la actuación del dispositivo con la inspiración. Cuando un pMDI es utilizado por un niño es necesario el uso de espaciadores, que reducen la necesidad de dicha coordinación. Estos productos deben tener datos apropiados para apoyar el uso de un espaciador, los cuales se deben ser presentados en los antecedentes para evaluación.

4.1.2 Inhaladores de dosis medidas operados por la respiración

Un peak mínimo de flujo inspiratorio (PIF) se requiere para activar un inhalador operado por la respiración (BOI), por lo que si el paciente no puede lograr este PIF mínimo, el uso de este tipo de inhaladores no tendrá éxito. Por lo tanto, el programa clínico debe incluir datos relevantes con respecto al PIF requerido para desencadenar el BOI (estos datos pueden generarse usando un dispositivo placebo) y una discusión de los grupos de pacientes que normalmente podrían producir un PIF suficiente para activar el dispositivo y aquellos grupos de pacientes que pueden tener problemas (por ejemplo, pacientes con obstrucción grave del flujo de aire, pacientes que sufren un ataque agudo de asma, niños pequeños, etc.).

La población de pacientes debe investigarse adecuadamente y, con posterioridad, definirse claramente para que el profesional que lo recete.

Algunos inhaladores tienen dos métodos de accionamiento, aquellos operados manualmente y los operados por respiración. Los pacientes que usan estos inhaladores necesitan explicaciones en el folleto de información al profesional y al paciente acerca de cómo reconocer una inhalación inadecuada operada manualmente o por respiración y sobre cuándo es posible que se deba cambiar de un método de actuación a otro. Los dos modos de acción deben compararse utilizando los parámetros que se describen a continuación.



4.1.3 Espaciadores y cámaras de retención.

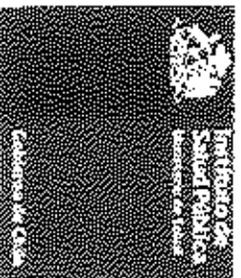
Los espaciadores efectivos facilitan la inhalación a través de un pMDI no operado por respiración (estándar) y disminuyen la cantidad de medicamento depositado en la boca y la faringe, el que luego se traga. El uso de un espaciador es recomendado para todos los pacientes, pero particularmente para aquellos que encuentran difícil la coordinación de la actuación del pMDI con la inspiración de la respiración (por ejemplo, niños y ancianos) y para los pacientes tratados con glucocorticosteroides inhalados.

Los espaciadores suelen aumentar la deposición pulmonar, por lo que no se puede asumir que la distribución y respuesta a una sustancia activa sean equivalentes si se usa un espaciador diferente o si se utiliza un pMDI diferente con el mismo espaciador. El desarrollo de un pMDI siempre debe incluir la prueba de al menos un espaciador denominado específico para su uso con el pMDI particular que contiene una sustancia activa particular. Este espaciador debe ser apropiado para la población de pacientes prevista.

El comportamiento del espaciador dependerá del volumen y del material de la cámara de retención, de las propiedades electrostáticas de la superficie interna de la cámara y de la forma en que se utiliza el dispositivo. Por lo tanto, las pruebas in vitro deben llevarse a cabo preparando el espaciador y configurando el aparato de una manera clínicamente relevante que pueda influir en el rendimiento del producto, como por ejemplo, incluyendo un retraso de tiempo entre la activación y la inhalación para simular la respiración corriente. Es importante que el lavado y la preparación del espaciador antes y durante el uso se realicen siguiendo las instrucciones del fabricante del espaciador.

Si el producto se va a administrar con y sin un espaciador, el uso del producto solo y el uso del producto con un espaciador deben estar respaldados por datos apropiados in vitro o in vitro y clínicos.

Si no hay recomendaciones específicas para el uso de un espaciador específico en el folleto de información al profesional y al paciente, para el producto de referencia, el producto de prueba usado con y sin un espaciador, debe compararse con el producto de referencia usado sin un espaciador. Si un espaciador específico se menciona en el folleto de información para el producto de referencia, el producto de referencia debe usarse de acuerdo con el espaciador específico como se indica.



Si el espaciador se va a reemplazar posteriormente por un espaciador alternativo se deben presentar los datos apropiados in vitro o in vitro y clínicos. Si la determinación comparativa in vitro utilizando un método validado no muestra equivalencia, se requerirá el desarrollo clínico. El desarrollo clínico debe incluir una evaluación de la seguridad sistémica a través de la investigación de equivalencia basada en datos farmacocinéticos o datos farmacodinámicos. La dosis más alta recomendada debe administrarse cuando se evalúa la seguridad mediante la equivalencia farmacodinámica.

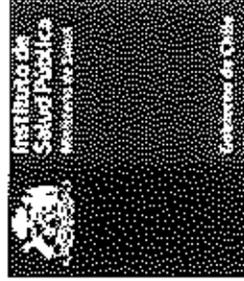
Si se va a usar un pMDI no operado por respiración (estándar) en niños, debe desarrollarse para ser utilizado junto con un espaciador específico, el que debe ser mencionado en el folleto y eventualmente también en la etiqueta del producto.

4.2 Inhaladores de dosis medidas no presurizados

Los inhaladores de dosis medida no presurizados son dispositivos portátiles, de administración de inhalación de reservorio activados por bomba que contienen una solución acuosa, suspensión o emulsión, que administra una dosis en una o más actuaciones. En los inhaladores de dosis medida no presurizados la velocidad de la pluma disminuye y, por lo tanto, la manobra de inhalación lleva más tiempo que la de los pMDI (sin usar un espaciador) y los inhaladores de polvo. Para administrar una cantidad suficiente de sustancia activa el paciente debe inhalar un volumen específico del aerosol. En todos los pacientes, pero especialmente en aquellos con una capacidad de inhalación limitada (niños, por ejemplo), se debe demostrar que el volumen requerido para producir el efecto clínico deseado no excede la capacidad de inhalación del paciente.

4.3 Soluciones y suspensiones para nebulización.

En circunstancias específicas (por ejemplo, bebés y niños pequeños, el paciente gravemente enfermo, los ancianos, los discapacitados), la inhalación de medicamentos a través de un sistema de nebulización es una opción de tratamiento para los pacientes con asma y EPOC. Actualmente están disponibles los tipos de sistemas de nebulización de malla, ultrasonidos y de malla vibrante. En general, los sistemas de nebulización se venden por separado de las soluciones y suspensiones que contienen sustancias activas para la nebulización y, por lo tanto, estas formulaciones a menudo se inhalan a través de un sistema de nebulización disponible en



lugar del sistema de nebulización utilizado durante el desarrollo del medicamento para la nebulización.

Actualmente las diferencias en los aerosoles entregados entre los sistemas nebulizadores disponibles son significativas, por consiguiente, un medicamento formulado para la nebulización debe caracterizarse utilizando un sistema de nebulización específico y estandarizado. Deben considerarse sistemas representativos de nebulización para sistemas por chorro, ultrasónicos y de malla vibrante. El sistema utilizado debe describirse en el protocolo en términos de:

- Tipo de nebulizador
- Elección de la conducción de gas
- Conducción de la presión de gas
- Conducción del caudal de gas
- Volumen de llenado nebulizador
- Tiempo de nebulización
- Volumen de soluto residual
- Accesorios

Él o los sistemas de nebulización estudiados en el programa de desarrollo deben describirse en el folleto. Se deben incluir advertencias en los textos informativos para indicar que no hay información disponible con respecto a la inhalación pulmonar y los patrones de deposición en los sistemas de nebulizadores que no se hayan estudiado en el programa de desarrollo. El uso de un sistema nebulizador alternativo no probado puede alterar la deposición pulmonar de la sustancia activa, lo que a su vez puede alterar la eficacia y la seguridad del producto, y puede ser necesario ajustar la dosis. Si un producto de prueba se ha evaluado con una variedad de sistemas de nebulización debe indicarse claramente si alguno de estos sistemas afecta el rendimiento de forma adversa en comparación con aquel observado al administrar con otros sistemas de nebulización de la gama estudiada.



Cuando las soluciones para la nebulización tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa que el producto de referencia, los estudios clínicos pueden ser eximidos por estudios in vitro.

En el caso de las suspensiones para nebulización, la equivalencia terapéutica debe demostrarse mediante estudios in vivo, a menos que se proporcione una justificación para el uso de otros tipos de estudios para demostrar la equivalencia.

4.4 Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco (DPIs), presurizados y no presurizados, a menudo muestran una alta dependencia del flujo en sus características de deposición. Por lo tanto, se debe presentar la caracterización de la dependencia de la tasa de flujo en las poblaciones de pacientes en las que se utilizará el DPI.

El expediente presentado debe incluir suficientes datos in vitro, de modo que puedan describirse las características de deposición de flujo de los productos dentro del rango de caídas de presión / límites de flujo clínicamente relevantes.

Para la comparación de un DPI propuesto con una alta dependencia del caudal (el rendimiento del producto depende en gran medida del caudal durante el uso) con un producto de referencia con una baja dependencia de aquel (el rendimiento del producto no se ve afectado en gran medida por el caudal durante el uso) la autorización de comercialización sólo puede otorgarse para el uso en las poblaciones de pacientes estudiadas. La extrapolación a poblaciones de pacientes que no sean las estudiadas no es apropiada y las autorizaciones de comercialización se restringirán en ese sentido. Para todos los DPI, la población de pacientes en la que se puede usar el inhalador (es decir, los pacientes que pueden generar un PIF suficiente para usar el producto) debe definirse cuidadosamente.

El uso de un DPI dependiente de alta velocidad de flujo como producto de referencia puede plantear problemas con respecto a las conclusiones que se pueden extraer con respecto a la equivalencia terapéutica, a menos que las características de deposición y las velocidades de flujo inspiratorias estén estandarizadas. Por lo tanto, la equivalencia debe evaluarse en un rango de capacidades inspiratorias (caídas de presión/caudales) que representen la



población de pacientes cubierta por la autorización para el producto de referencia.

5 Investigación de varias potencias

La linealidad de la dosis debe investigarse *in vitro* tanto para la prueba como para el producto de referencia en todas las potencias propuestas. Si esta se demuestra al analizar diferentes potencias de una sustancia activa, sería suficiente establecer la equivalencia terapéutica con solo una de ellas. Si se demuestra la linealidad a través de todas las potencias propuestas del producto de prueba, pero no con el producto de referencia, los dos productos no pueden considerarse terapéuticamente equivalentes. Por lo tanto, el producto de prueba debe ser modificado de manera que coincida con el producto de referencia en términos de linealidad.

Si se desarrolla una potencia adicional de un producto, se debe demostrar un balance aceptable de riesgo/beneficio para el producto.

6 Nuevos propelentes y excipientes

Cuando se introduce un nuevo propulsor, excipiente o mezcla de excipientes, se debe estudiar el posible impacto en la eficacia y seguridad clínica. Se debe evaluar la tolerabilidad local y buscar evidencia de irritabilidad bronquial aumentada o broncoespasmo paradójico. Puede ser necesario evaluar cualquier efecto que el nuevo propelente o excipiente pueda tener en el aclaramiento mucociliar.

7 Exigencias para demostración de equivalencia

La demostración de equivalencia en ciertos casos puede ser a través de datos comparativos *in vitro*, obtenidos con un método aceptado (por ejemplo, impactador de cascada), y puede considerarse aceptable si el producto cumple con los siguientes criterios (en comparación con el producto de referencia):

El producto contiene la misma sustancia activa (misma sal, éster, solvato o hidrato, etc

La forma de dosificación farmacéutica es idéntico (por ejemplo, pMDI, MDI no presurizado, DPI, etc

La sustancia activa está en el estado sólido (polvo, suspensión); las diferencias en la estructura cristalina y / o forma polimórfica no deben influir en las características de disolución, el rendimiento del producto o el comportamiento de las partículas de aerosol.

Cualquier diferencia cuantitativas y/o cualitativa en excipientes no deben influir en el rendimiento del producto (por ejemplo, uniformidad de dosis dispensada, dinámica de la pluma y su geometría) y ser susceptible de afectar el comportamiento de inhalación del paciente (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula que afecta la sensación a la boca / garganta o el efecto "colé feon").

Cualquier diferencia cualitativa y / o cuantitativa en excipientes no deben cambiar el perfil de seguridad del producto.

El volumen inhalado a través del dispositivo para permitir que una cantidad suficiente de la sustancia activa en los pulmones debe ser similar (dentro de +/- 15%).

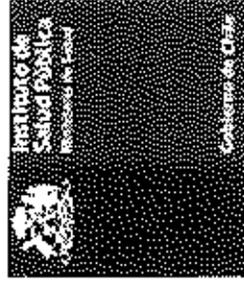
La manipulación de los dispositivos de inhalación para el producto de prueba y el de referencia con el fin de liberar la cantidad requerida de la sustancia activa, deben ser similares.

El dispositivo de inhalación tiene la misma resistencia al flujo del aire (dentro de +/- 15%).

La dosis entregada debe ser similar (dentro de +/- 15%).

7.1 Consideraciones generales para la conducción del estudio de equivalencia

- ✓ Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado de análisis en el que se señalen las pruebas de control de calidad que se les realizaron.
- ✓ Las pruebas de control de calidad tanto para los medicamentos de prueba y de referencia, deben realizarse siguiendo los métodos descritos en farmacopeas reconocidas internacionalmente, empleando métodos validados.



7.2 Criterios de equivalencia del dispositivo

El dispositivo del producto de prueba debe tener el mismo principio de funcionamiento del producto de referencia, es decir, que las condiciones de uso sean semejantes.

La comparación que se debe realizar entre los dispositivos es la siguiente:

- a) Tamaño externo del dispositivo
- b) Apariencia externa
- c) Forma de operación

i. Por ejemplo en el caso de MDI:

- Accionado con la aspiración o no.

ii. Por ejemplo en el caso de DPI:

- Multidosis o unidosis.
- Necesidad o no de precargado.

d) Número de dosis

e) Sistema de recuento de dosis

i. Contador de dosis (numérico o visual).

ii. Bloqueo final

f) Otros: (por ejemplo, requerimientos de limpieza)

Se debe presentar la documentación que sustente lo anteriormente expuesto, incluyendo gráficos de geometría interior del dispositivo. Un aspecto importante a tomar en cuenta es que las condiciones de uso de los productos deberán ser semejantes para que se puedan considerar intercambiables, como por ejemplo, un producto unidosis no es intercambiable a uno multidosis. Toda la información generada de esta comparación se debe incluir en los antecedentes del estudio de equivalencia realizado.



7.3 Criterios de equivalencia del producto

El medicamento de prueba deberá ser equivalente al de referencia, con base a la forma farmacéutica y principio/s activo/s.

Además de las características descritas anteriormente, se deben presentar los resultados de calidad del producto según lo descrito en farmacopeas internacionales u otras guías técnicas de agencias de alta vigilancia sanitaria reconocidas por el Instituto de Salud Pública de Chile. Esta información se deberá incluir en el informe final del estudio de equivalencia.

En ningún caso se considerarán similares entre sí una formulación en suspensión o solución (MDI) y una formulación en polvo seco (DPI).

7.4 Criterios de equivalencia en el funcionamiento in vitro.

Las pruebas mínimas que se deberán presentar en el estudio de equivalencia para el producto de prueba y el producto de referencia son las siguientes:

Las pruebas de control de calidad podrán realizarse en cualquiera de los aparatos reconocidos por farmacopeas internacionales.

7.4.1 Inhaladores de dosis medida

- Uniformidad de la dosis liberada
 - a) A tres niveles del número de dosis: inicio, medio y final
 - b) Nivel de flujo inspiratorio: 30 L/min
 - c) Linealidad de la dosis, en las dosis propuestas para su uso
 - Distribución del tamaño de partícula de la masa aerodinámica
 - d) Deberán presentarse los datos individuales de cada etapa
 - e) Deberán justificarse las agrupaciones entre etapas
 - f) Las etapas correspondientes a la fracción respirable deben ser siempre comparadas
 - Patrón de rocío
 - Geometría de pluma



- Contenido por actuación (disparo)
- Carga y recarga

7.4.2 Dispositivos con polvo para inhalación

- Uniformidad de dosis (como se describió anteriormente)
- Distribución del tamaño de partícula aerodinámico, evaluado a tres niveles de flujo inspiratorio: 30, 60 y 90 L/min.

De los resultados obtenidos se debe indicar y justificar el máximo permitido en la diferencia in vitro y debe encontrarse en +/- 15%.

Para la evaluación de la eficacia y la seguridad del medicamento in vitro se debe proporcionar los datos del perfil completo de distribución de tamaño de partículas del aerosol generado por el producto en estudio y de referencia para las etapas que representan la masa de partículas finas, así como las etapas superiores del impactador de cascada.

La comparación debe realizarse por etapas en un impactador o grupo de etapas justificadas. Se esperan al menos 4 grupos de etapas. La justificación debe basarse en los sitios de deposición esperados en el pulmón. Se deben probar al menos tres lotes consecutivos del producto de prueba y tres lotes del producto de referencia.

Se deben calcular los intervalos de confianza del 90% para las diferencias observadas in vitro el que debe estar en el rango 80% - 125%, para cada etapa del impactador o grupo de etapas justificadas por el solicitante.

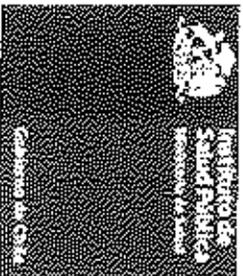
Si el producto no cumple con todos estos criterios farmacéuticos de equivalencia, se deben realizar estudios in vivo para verificar la equivalencia.

8 Desarrollo de equivalencia in vivo

8.1 Deposición pulmonar

La deposición pulmonar investiga la extensión y el patrón de deposición de una sustancia activa inhalada.

Si el producto en estudio no muestra una equivalencia con el producto de referencia basado en datos in vitro, una forma de demostrar una eficacia equivalente puede ser a través de una comparación de la deposición pulmonar.



Diferentes excipientes, dispositivos o características de desempeño del aerosol de productos de inhalación que contienen el mismo principio activo, pueden tener un impacto en la deposición pulmonar, lo que podría resultar en un impacto clínicamente relevante en la eficacia y la seguridad.

Los estudios de deposición pulmonar se diseñan como estudios doble ciego, cruzados y deben llevarse a cabo utilizando la dosis y potencia(s) clínicamente relevantes del producto (que pueden determinarse a partir de los datos *in vitro*). Estos estudios deben realizarse en la población de pacientes prevista.

La comparación de la deposición pulmonar puede ser investigada mediante la realización de estudios farmacocinéticos o de imagen.

8.1.1 Estudios Farmacocinéticos

Este tipo de estudios posee la capacidad de poder determinar la deposición pulmonar (eficacia) y seguridad sistémica del fármaco administrado.

Los estudios farmacocinéticos son más fáciles de realizar, y aunque proporcionan datos indirectos del plasma o la orina, pueden demostrar relaciones de dosis-respuesta lineales más fácilmente, son más seguros al no utilizar radiación como es el caso de los estudios de imagen y, por ende, evitan el riesgo de alterar la formulación del producto.

Dentro de las limitaciones de los estudios farmacocinéticos es su incapacidad para diferenciar la distribución del fármaco dentro de las diferentes zonas del pulmón después de la inhalación y, en algunos casos, las concentraciones plasmáticas/urinarias no son medibles a dosis clínicas o están cerca del límite inferior de cuantificación, por lo que los resultados pueden ser altamente variables.

Se puede usar un estudio farmacocinético para determinar la deposición pulmonar, pero también se puede investigar la seguridad sistémica.

- **Eficacia**

Un estudio farmacocinético diseñado para evaluar la deposición pulmonar debe ser capaz de excluir la absorción del activo del tracto gastrointestinal (por ejemplo, mediante el uso de carbón vegetal que impide la absorción del fármaco a nivel estomacal). Para sustancias con absorción gastrointestinal despreciable el estudio farmacocinético para evaluar la



deposición pulmonar podría ser suficiente en la evaluación de la equivalencia terapéutica.

- **Seguridad**

En la investigación de la seguridad sistémica, la exposición sistémica total debe medirse en la población de pacientes prevista y, por lo tanto, el estudio debe incluir la medición de la cantidad del activo absorbido a través del pulmón y el tracto gastrointestinal, pudiendo compararse si el producto de prueba presenta un rango aceptable de exposición frente al producto de referencia.

Si se realizan estudios farmacocinéticos en niños para evaluar la seguridad sistémica, el principio activo debe medirse en plasma.

- **Análisis estadístico**

De acuerdo con los métodos estándar aceptados para la evaluación de bioequivalencia, se debe comparar la concentración máxima (C_{max}), el área bajo la curva (ABC) y el tiempo hasta la C_{max} (T_{max}).

La deposición pulmonar y la seguridad sistémica equivalente de dos productos inhalados pueden concluirse si el intervalo de confianza del 90% para cada parámetro farmacocinético se encuentra dentro del rango de aceptación de entre 80 y 125%.

Sin embargo, en algunas circunstancias, por ejemplo, para sustancias activas con un margen terapéutico estrecho, el IC del 90% puede requerir límites más estrictos al evaluar la seguridad sistémica. A la inversa, para productos con alta variabilidad puede ser aceptable si se cumplen ciertas condiciones, ampliar el rango de aceptación de C_{max} a 75 y 133%.

8.1.2 Estudios de imagen

La deposición pulmonar equivalente demostrada a través de estudios de imagen debe considerarse dato de apoyo cuando se utiliza en la evaluación de la equivalencia terapéutica con respecto a la eficacia. Si se demuestra una deposición pulmonar equivalente a través de estudios de imagen, esto debe ser seguido por estudios farmacocinéticos apropiados o estudios clínicos apropiados para evaluar la eficacia terapéutica. Si se utilizan estudios de imagen en lugar de estudios farmacocinéticos para evaluar la



eficacia terapéutica, los motivos por los cuales se utilizan los estudios deben estar plenamente justificados.

La cuantificación regional de la deposición pulmonar de dos productos se puede realizar midiendo la radioactividad en los diferentes segmentos del pulmón. Se pueden utilizar métodos gammagráficos bidimensionales (2D). Se debe medir el porcentaje de deposición pulmonar total del fármaco, así como la proporción depositada en la zona pulmonar central, intermedia y periférica, orofaringe, boquilla, actuador y filtro de exhalación.

La deposición pulmonar equivalente se puede concluir si el intervalo de confianza del 90% de la radiactividad en cada área está dentro del intervalo de 80-125%.

Debe garantizarse que el radio-marcado de los productos inhalados no tenga una influencia significativa sobre las características de deposición de los principios activos.

Los estudios de imagen en niños no son apropiados.

8.2 Estudios farmacodinámicos

8.2.1 Consideraciones generales

La equivalencia terapéutica demostrada mediante estudios clínicos apropiados utilizando diseños validados para efectuar la comparación del producto de prueba con el producto de referencia, es obligatoria cuando no se demuestra *in vitro* y no es convincente por estudios de deposición pulmonar y seguridad sistémica.

Se recomienda que el producto de prueba y el de referencia se inhalen de la misma forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, tanto la prueba como el producto de referencia deben administrarse a través de un PMDI o de un DPI) siempre que sea posible, al evaluar la equivalencia terapéutica.

Si el producto de referencia tiene una indicación autorizada que incluye tanto el asma como EPOC, es posible que solo se necesiten estudios de equivalencia terapéutica en una de las poblaciones de pacientes. Tales estudios son más fáciles de realizar en pacientes con asma. Sin embargo, si se demuestra la equivalencia terapéutica con el producto de referencia (con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad) en una indicación clínica, como asma, se deben proporcionar datos comparativos *in vitro* para demostrar que la prueba y el producto de referencia producen una



distribución de tamaño de partículas equivalentes, que incluya todas las indicaciones terapéuticas enumeradas para el producto de referencia.

8.2.2 Requisitos para estudios clínicos en pacientes con asma

Existen dos métodos farmacodinámicos aceptables para investigar la equivalencia con respecto a la eficacia de los fármacos inhalados:

- Estudios de broncodilatación
- Estudios de broncoprotección

Se puede usar uno u otro o ambos de estos tipos de estudio para satisfacer los requisitos de la evaluación de la eficacia comparativa.

Independientemente del tipo de estudio, se debe llevar a cabo en pacientes con asma que demuestren reversibilidad de la función de las vías respiratorias. En adultos, la reversibilidad de la función de las vías respiratorias se evalúa mediante la medición del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) el cual debe presentar una mejora de $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml de VEF1 en 15 minutos después de la administración de un agonista $\beta 2$ -adrenérgico de acción corta (SABA). En niños de 6 años de edad y mayores, la reversibilidad de la función de las vías respiratorias se evalúa mediante la medición del FEV1 con una demostración de mejora de $\geq 12\%$ en el FEV1, 15 minutos después de la inhalación de un agonista adrenérgico $\beta 2$ de acción corta, y en niños de 5 y hasta 3 años, donde es factible la espirometría, VEF0.5 o VEF0.75 puede ser una mejor medida que VEF1, sin embargo, el diagnóstico de asma es un desafío en el grupo de edad más joven y puede que deba basarse en el juicio clínico, la evaluación de los síntomas y los hallazgos físicos. Todos los pacientes reclutados para un estudio deben poder demostrar una respuesta clínicamente relevante al tratamiento.

Se recomiendan dos enfoques para realizar la comparación de este tipo de estudios.

El primero mediante la comparación de la potencia relativa, definida como la relación entre la potencia del producto de prueba y la del producto de referencia, es una forma de resumir la relación entre las curvas dosis respuesta de los productos de prueba y referencia, y la segunda opción es la demostración de equivalencia para al menos dos niveles de dosis en el punto final farmacodinámico.



Para que cualquier enfoque sea aceptable, se requiere como requisito mínimo que estos sean sensibles.

Se recomienda que, a menos que se justifique lo contrario, se estudien más de una dosis de los productos de prueba y de referencia. Sin embargo, es esencial que se estudien las dosis en la parte empinada de la curva de dosis respuesta. Si se elige una dosis demasiado baja en la curva de dosis respuesta, demostrar la equivalencia entre dos productos no es convincente, ya que esta dosis podría ser sub-terapéutica. Igualmente, si se incluye una dosis en la parte superior de la curva, se pueden observar efectos similares para dosis mucho más altas que las estudiadas y, por lo tanto, demostrar la equivalencia a este nivel de dosis tampoco sería convincente.

La equivalencia con respecto a la seguridad se debe demostrar mediante la investigación de la equivalencia basada en datos farmacocinéticos, parámetros cardiovasculares, bioquímicos y fisiológicos relevantes, y el monitoreo de eventos adversos. La dosis más alta recomendada debe administrarse cuando se evalúa la seguridad mediante parámetros farmacodinámicos. Sin embargo, las evaluaciones de seguridad también deben incluirse en los estudios de eficacia, independientemente de la dosis que se esté estudiando.

Dos productos se considerarán equivalentes si se cumplen completamente los siguientes criterios:

- **Eficacia**

La comparación entre productos debe realizarse de dos maneras. Un enfoque es calcular la potencia relativa. Un segundo enfoque es comparar los resultados para el criterio de valoración clínica de los productos de prueba y de referencia en cada nivel de dosis estudiado.

Deben presentarse los resultados utilizando ambos enfoques. En ambos casos, los intervalos de confianza observados que comparan el producto de prueba y el de referencia deben estar dentro de los márgenes de equivalencia elegidos para proporcionar evidencia convincente de equivalencia. Para ambos enfoques, los márgenes de equivalencia elegidos deben ser pre-especificados y debidamente justificados. Los criterios de aceptación para la potencia relativa deben estar completamente dentro del 67-150%. Seguridad



Siempre que sea posible, la equivalencia se debe demostrar a través de un estudio de seguridad farmacocinético. De lo contrario, debe demostrarse la equivalencia con respecto a las variables de seguridad farmacodinámicas relevantes. No debe haber evidencia de que el producto de prueba sea peor que el producto de referencia con respecto a los cambios en los signos vitales, los parámetros bioquímicos y la frecuencia de los eventos adversos.

8.2.2.1 Estudios de broncodilatación

Estudio capaz de evaluar la eficacia midiendo el efecto broncodilatador del producto prueba y el producto de referencia a través de criterios de valoración primarios y secundarios apropiados, determinados al igual que la duración del estudio por la clase terapéutica del producto a evaluar. La sensibilidad del estudio puede aumentar con la inclusión de pacientes con asma estable, medianamente controlados y pacientes con asma controlada.

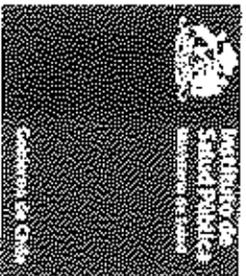
El asma medianamente controlada puede ser evaluada de acuerdo a sus síntomas, incluidos los nocturnos, la actividad física y/o el requerimiento diario de medicación. El diseño del estudio debe incorporar al menos dos niveles de dosis. En general, casi siempre debería ser posible un diseño de estudio doble ciego y de doble simulación.

8.2.2.2 Estudios de broncoprotección

Corresponde a un estudio que evalúa la protección de un fármaco frente a un desafío bronquial, ya sea por provocación directa con metacolina, histamina, acetilcolina o provocación indirecta con monofosfato de adenosina (AMP) o manitol.

Este tipo de estudios requiere un alto grado de estandarización y selección de pacientes (por ejemplo, elección de provocación, generación del aerosol, procedimiento de inhalación, aspectos físicos del paciente, exclusión de la variación diurna, aumento de al menos 4 veces de la PC20 y VEF1 después del tratamiento, etc.). Se recomienda utilizar como referencia la directriz emitida por la ATS (American Thoracic Society) para la realización de la prueba.

En general, se recomienda un diseño de estudio doble ciego, doble simulación, que incorpore al menos dos niveles de dosis.



El resultado del ensayo se basa en la concentración o dosis administrada del provocador bronquial que produce una caída del 20% del PC20VEF1 o PD20VEF1, que deben medirse en el momento del efecto máximo esperado del fármaco.

9 Categorías terapéuticas: consideraciones específicas en la investigación de la equivalencia terapéutica

9.1 Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalados se dividen en tres categorías: agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta (SABAs), agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) y anticolinérgicos. Se recomienda utilizar un diseño cruzado con un tiempo de lavado adecuado entre tratamientos, previamente definido y justificado.

Se deben realizar mediciones basales de cada período de tratamiento y estas deben documentarse para poder evaluar cualquier posible efecto de arrastre.

9.1.1 SABAs y LABAs

Los estudios de dosis única que evalúen la broncodilatación o broncoprotección son diseños de estudios aceptables para la evaluación de la equivalencia con respecto a la eficacia.

Para el caso de los LABAs, el inicio de la acción, la respuesta máxima y la mayor duración del efecto deben tenerse en cuenta en el diseño del estudio.

En adultos, las variables primarias apropiadas en el modelo de broncodilatación son el VEF1ABC (medición de la broncodilatación en al menos el 80% de la duración de la acción después de una sola inhalación) y el cambio en el VEF1 (en un tiempo apropiado y definido).

En el estudio de broncoprotección, la variable principal es PC20VEF1 o PD20VEF1.

En niños de 6 años de edad y mayores, las variables primarias apropiadas en el modelo de broncodilatación son variables espirométricas (por ejemplo, cambio en VEF 1 o VEF1/CVF, (capacidad vital forzada) (en un tiempo apropiado y definido) y/o VEF1ABC (medición de la broncodilatación en al menos el 80% de la duración de la acción después de una sola inhalación)); en niños preescolares donde la espirometría es factible (en niños de 3 a 6



años), VEF0.5 o VEF0.75 puede ser una mejor medida que VEF1, en estos casos, y la resistencia específica de las vías respiratorias (sRaw), medida por pletismografía u otros métodos validados, combinados con puntuaciones de síntomas clínicas se puede utilizar en niños de 2 a 6 años. El FEM (flujo espiratorio máximo) debe medirse y registrarse solo como una variable de eficacia secundaria.

Para el caso de los LABAs la variable primaria más apropiada en los estudios de broncodilatación en niños de 6 años y mayores es VEF1ABC.

Por ejemplo, en los estudios de broncoprotección, la estimulación con metacolina o la estimulación con ejercicios, se puede usar en niños de 6 años de edad o más, y la estimulación con aire seco y frío, o la hiperventilación eucápnica se pueden usar en niños en edad preescolar.

La variable primaria puede ser PC20VEF1 metacolina o PD20VEF1 metacolina, o el porcentaje de cambio de la medida basal con la resistencia específica de la vía aérea (sRaw) (medido por pletismografía).

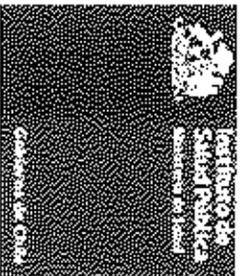
La seguridad de los SABAs y LABAs debe evaluarse a través de estudios farmacocinéticos, si es posible, después de la administración de una dosis única. Si no se puede concluir una seguridad comparativa mediante este tipo de estudio, los datos de seguridad deben proporcionarse a partir de un estudio farmacodinámico. El perfil de seguridad debe investigarse luego de la administración de la dosis máxima recomendada.

Se requerirá el registro de los eventos adversos y la evaluación de cualquier broncoespasmo, el registro de los signos vitales y un ECG con la medición del intervalo QTc, y la medición de los parámetros de laboratorio (incluidas las mediciones en suero de potasio y glucosa plasmática).

En niños, la seguridad de los SABAs y LABAs debe investigarse a través de estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos, estos últimos después de la administración de la dosis máxima recomendada, como se indicó anteriormente para los adultos.

9.1.2 Anticolinérgicos

La investigación de la equivalencia terapéutica de estos medicamentos es similar a la de SABAs y LABAs. Sin embargo, las diferentes características que presentan deben tenerse en cuenta, particularmente en relación con el



inicio de la acción y la duración del efecto. La seguridad de los fármacos anticolinérgicos debe investigarse de la forma anteriormente descrita.

9.2 Glucocorticosteroides

La demostración de la eficacia equivalente de los glucocorticosteroides inhalados es difícil. Un estudio de equivalencia de eficacia requiere la demostración de una relación dosis-respuesta significativa con el estudio de al menos dos dosis del producto en estudio en comparación con dos dosis del producto de referencia. Las dosis estudiadas deben estar en la parte empinada de la curva de dosis/respuesta y se requerirá evidencia de esto.

El diseño de estudio más utilizado es la comparación de grupos paralelos, aleatorizado, del producto en estudio y el producto de referencia. Si el diseño del estudio elegido difiere de éste, los motivos deben ser justificados por el solicitante.

Una alternativa es el estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, un diseño de estudio que tiene la ventaja potencial de la capacidad de estudiar una población más pequeña. Sin embargo, se deben tener en cuenta las preocupaciones con respecto a una transferencia desigual de los efectos de estos productos dentro de los sujetos entre los períodos de tratamiento y la posible diferencia en las líneas base al comienzo de los dos períodos de tratamiento. En el protocolo se debe definir y justificar un período de lavado apropiado entre tratamientos para controlar el impacto de cualquier efecto de arrastre. El uso de este tipo de estudio debe estar justificado.

Hay dos modelos farmacodinámicos diferentes que pueden considerarse en la investigación de la eficacia terapéutica equivalente:

- Estudios de broncodilatación

En estos estudios, los pacientes reclutados deben tener espacio demostrable para que la mejora de la función pulmonar, responda de manera diferente a las dos dosis/potencias del glucocorticosteroide inhalado y debe ser sintomático. La población incluida debe responder a los productos inhalados y ser lo más homogénea posible.

En adultos y niños mayores de 6 años, la variable principal de eficacia debe ser una medida de la función pulmonar y preferiblemente el VEF1 medido regularmente (bajo la supervisión de un padre o cuidador para el caso de los niños), y si es posible mediciones diarias en el hogar. El flujo espiratorio



máximo (PEF) debe medirse y registrarse diariamente en el hogar como una variable de eficacia secundaria. Si no es posible realizar una medición regular del VEF1 en el hogar, la PEF matutino medido y registrado diariamente en el hogar debe aceptarse como la principal variable de eficacia. Las mediciones de VEF1 al menos cada dos semanas en la clínica siempre deben incluirse como una variable de eficacia secundaria.

En los niños en edad preescolar, donde la espirometría es factible entre los 3 a 6 años de edad, se debe utilizar como variable primaria VEF0.5 o VEF0.75, que puede ser una mejor medida que VEF1. sRaw medido por pletismografía u otros métodos validados, combinados con puntuaciones de síntomas clínicos, se puede usar en niños de 2 a 6 años.

Es conveniente el registro (tanto en adultos como en niños) de todos los datos obtenidos luego de sus mediciones.

La duración de los períodos de tratamiento debe ser de al menos ocho (sino doce) semanas, cualquier período de tratamiento más corto debe estar justificado

La población estudiada debe ser representativa de la población objetivo.

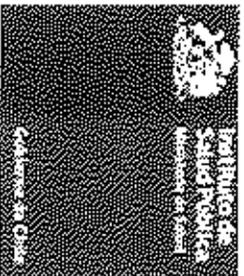
- Estudios de Broncoprotección

Este método alternativo compararía los glucocorticosteroides inhalados después de la dosificación crónica.

El diseño del estudio debe incorporar al menos dos dosis/potencias del producto en estudio y el producto de referencia. Cada nivel de dosis se debe inhalar durante al menos 4 semanas, a menos que se justifique lo contrario.

En adultos, la variable principal de eficacia es el cambio observado en la concentración o dosis provocativa de, por ejemplo, monofosfato de adenosina (AMP) que produce una caída del 20% del VEF1 (PC20VEF1AMP o PD20VEF1AMP).

En niños de 6 años de edad y mayores, el desafío con metacolina, por ejemplo, puede usarse para evaluar el cambio en la hiperreactividad de las vías respiratorias; la variable principal es el cambio visto en PC20VEF1 o PD20VEF1.



En el preescolar, se puede utilizar el desafío de aire seco y frío o hiperventilación eucápnica; la variable principal es el cambio porcentual desde la línea de base en sRaw (medido por pletismografía). También se pueden utilizar otros puntos finales validados.

La población estudiada debe ser representativa de la población objetivo, pero con el reclutamiento de pacientes con asma leve e hiperreactividad bronquial conocida.

El uso de este tipo de estudio debe estar justificado y debe apoyarse a través de los datos publicados.

Con ambos modelos, y tanto en adultos como en niños, las puntuaciones de los síntomas, el porcentaje de días sin síntomas, la frecuencia de uso del medicamento de alivio / rescate y las exacerbaciones deben registrarse como criterios de valoración secundarios.

Otras variables de eficacia que pueden considerarse son:

- Expiración de óxido nítrico (FeNO)
- Eosinófilos en esputo, entre otros

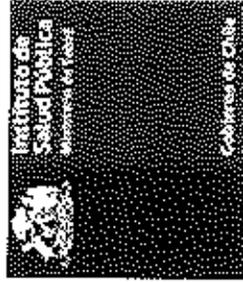
Respecto a la seguridad, esta también debe demostrarse.

El monitoreo de seguridad apropiado dentro de los estudios de eficacia terapéutica debe incluir el registro de los efectos adversos locales y cualquier evidencia de broncoespasmo paradójico y la evaluación de los efectos sistémicos.

En adultos, se recomienda demostrar la seguridad sistémica a través de estudios farmacocinéticos. Si la seguridad no se puede evaluar de esta manera, se requerirá la evaluación de la seguridad sistémica después de la inhalación del régimen de dosis diaria total máxima recomendada, junto con la evaluación de un régimen de dosis más bajo, regularmente a lo largo del tiempo, a través de la medición de los parámetros farmacodinámicos relacionados con los parámetros farmacocinéticos será requerido.

Se recomienda para la evaluación farmacodinámica de los efectos sistémicos de estos productos, las siguientes variables:

- Efecto sobre el eje hipotalámico hipofisario adrenocortical (HPA)



Se evalúa el cambio en el cortisol plasmático de 24 horas, medido por el ABC (variable primaria) y la Cmax.

La duración del tratamiento en dicho estudio debe estar justificada y garantizar que se haya alcanzado un nivel estable para poder evaluar y comparar los posibles efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, tanto para el producto en estudio como el de referencia.

El estudio debe llevarse a cabo en pacientes con asma y todas las mediciones deben realizarse en un entorno controlado.

En niños, los datos de seguridad no pueden extrapolarse a partir de datos generados en adultos con asma o de una población adulta sustituta.

La seguridad sistémica debe demostrarse mediante la equivalencia farmacodinámica utilizando dos pruebas diferentes, pero relevantes, o mediante la equivalencia farmacocinética si esto es posible y si es justificable.

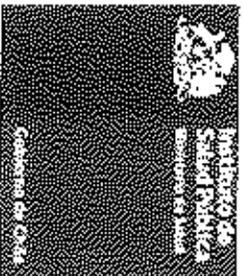
El uso de los datos farmacocinéticos dependerá del fármaco y de la calidad del análisis, y debe considerarse solo si hay suficiente información publicada sobre los efectos sistémicos del producto de referencia en el eje HPA en niños. Si el uso de datos farmacocinéticos se puede justificar completamente, los datos farmacocinéticos por sí solos pueden ser suficientes en la evaluación de la seguridad sistémica equivalente en niños.

La seguridad sistémica en niños debe demostrarse realizando:

- dos pruebas farmacodinámicas de seguridad: una evaluación de los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides en el eje HPA y una evaluación del crecimiento óseo de la parte inferior de la pierna como un marcador sustituto para el crecimiento.
- una evaluación farmacocinética si es posible y si es justificable.

En niños se pueden considerar las siguientes pruebas de la función del eje HPA:

- La evaluación repetida del cambio en el cortisol plasmático de 12 horas medido por el ABC (como variable principal) y la Cmax. La duración del tratamiento en dicho estudio debe estar justificada y debe garantizar que se haya alcanzado un estado estacionario para



poder evaluar y comparar los posibles efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, tanto del producto en estudio, como el de referencia. El estudio debe llevarse a cabo en una población de niños con asma y, si es posible, todas las mediciones deben realizarse en un ambiente controlado.

- El cortisol libre en orina de 24 horas es una variable que se puede usar, aunque es una prueba mucho mejor para la medición de niveles urinarios altos de cortisol que niveles bajos. Siempre se encuentran dificultades en la recolección de muestras de orina, que a menudo son incompletas, por lo que los datos son muy difíciles de interpretar y, posteriormente, pueden ser de poco valor. La orina debe recolectarse en un ambiente controlado.

Sin embargo, la evaluación del eje HPA usando la secreción espontánea de cortisol puede identificar solo a los niños con anomalías bastante profundas del eje HPA que son evidentes en la condición de no esfuerzo. Más comúnmente, los niños tratados con glucocorticosteroides inhalados tienen perfiles de cortisol normales en el estado sin estrés, pero no pueden aumentar de manera adecuada el cortisol sérico en momentos de estrés (es decir, infección, traumatismo, etc.). Estos niños pueden no ser identificados mediante la medición de cortisoles en plasma o en orina como se describió anteriormente. Por lo tanto, es importante que la evaluación de la seguridad sistémica en los niños siempre incluya dos pruebas farmacodinámicas de seguridad diferentes, y las pruebas que se elijan deben estar justificadas.

La evaluación del crecimiento no debe considerarse como la medida individual más adecuada de los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides. El crecimiento en un niño puede ser normal, pero el eje HPA puede ser suprimido. Sin embargo, las siguientes evaluaciones de crecimiento deben considerarse junto con la evaluación de los efectos en el eje HPA cuando la seguridad sistémica se demuestra a través de la equivalencia farmacodinámica:

- Lo ideal es que el crecimiento lineal se mida por estadiometría estándar durante 12 meses o más; el peso debe ser registrado.
- La kremenometría no es una medida de crecimiento lineal, pero es una medida farmacodinámica sensible de la exposición sistémica a los esteroides y demostrará un efecto agudo de los corticosteroides inhalados en la tasa de crecimiento del hueso de la pierna inferior.



Los cambios a corto plazo observados en la tasa de crecimiento óseo de la parte inferior de la pierna durante 4-8 semanas, medidos por la knemometría, parecen tener una correlación pobre con las mediciones de crecimiento lineal y pueden sobrestimar cualquier efecto potencial sobre el crecimiento, y la extrapolación a los posibles efectos sobre el crecimiento lineal y la altura final son no apropiados. Sin embargo, la knemometría es una técnica sensible y es útil como marcador sustituto del crecimiento si el producto de prueba se compara con un producto de referencia bien conocido con un perfil de seguridad bien definido. Utilizado de esta manera, la knemometría podría ser un indicador de equivalencia. Si la duración del estudio es menos de 4 semanas, debe justificarse.

Si se realizan estudios farmacocinéticos en niños para evaluar la seguridad sistémica, el principio activo debe medirse en plasma.

Independientemente de los métodos de evaluación de los efectos sistémicos que se utilicen en adultos o niños, se debe analizar en detalle y justificar en los antecedentes que se presenten.

10 Productos combinados

La equivalencia terapéutica debe ser demostrada por cada principio activo presente en el producto y el diseño dependerá de los componentes que este presente.

Por ejemplo, la eficacia y la seguridad de la combinación de un glucocorticosteroide y un LABA podrían investigarse en un estudio en el que se incluyan medidas de resultado capaces de evaluar ambos componentes activos por separado (las variables primarias con respecto a la eficacia deberán definirse e incluirse, para cada componente). El diseño del estudio debe incluir dos dosis de cada producto de la combinación para mostrar una relación estadísticamente significativa de dosis-respuesta. Además, establecer la equivalencia terapéutica para las combinaciones de un glucocorticosteroide y un LABA podría ser a través de estudios separados que evalúen cada activo por separado.

La evaluación de la seguridad de los productos combinados es como para las sustancias activas individuales.

En niños, el desarrollo de productos combinados debe ser como se describe anteriormente, a menos que se justifique lo contrario.



11 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Si se desean realizar estudios clínicos en pacientes con EPOC, las propuestas de estudio discutidas anteriormente pueden no ser adecuadas. Se recomienda a recurrir a guías emitidas por otras agencias específicas para esta patología.

12 Niños y adolescentes

Se considerará que en el desarrollo de productos inhalados por vía oral para uso en niños y adolescentes en que debe demostrarse la equivalencia terapéutica entre dos productos inhalados, es probable que se requieran estudios farmacocinéticos y / o farmacodinámicos y/o clínicos. Dichos estudios pueden ser necesarios en todo el rango de edad de la infancia y deben realizarse por separado para cada subgrupo: menos de 2 años, de 2 a 5 años y de 6 a 12 años. El desarrollo clínico también puede incluir estudios en adolescentes. Se deberá justificar la elección de los grupos a estudiar.

Los datos emanados de los estudios de equivalencia terapéutica realizados en adultos no pueden ser correlacionados para niños. Los productos pueden ser equivalentes en adultos, pero pueden no ser equivalentes en niños.

La vía aérea en el niño es más pequeña y difiere de la vía aérea en el adulto y la cantidad de la dosis de un medicamento inhalado que llega a la vía aérea inferior en un bebé, y en un niño pequeño, diferirá de la cantidad que alcanzaría la vía aérea inferior en un adulto. El niño muestra diferentes patrones de respiración, tienen diferente geometría de las vías respiratorias, etc., en comparación con los adultos. La resistencia y el flujo inspiratorio difieren entre el niño mayor/adolescente y el niño más pequeño.

Las características del dispositivo de entrega pueden ser tales que el dispositivo sea más difícil de usar para un niño que para un adulto y, por lo tanto, el primero es menos capaz de usar el dispositivo correctamente o pudliere utilizarlo de manera diferente a un adulto. Tales diferencias en el manejo del producto pueden resultar en una relación de riesgo/beneficio diferente.

El riesgo y las preocupaciones sobre los efectos adversos difieren entre los diferentes grupos de edad. Los niños y los adultos jóvenes son más susceptibles a los efectos adversos sistémicos y, en particular, a los efectos potencialmente mortales de los glucocorticosteroides que los adultos



mayores. Por lo tanto, cuando se comparan dos productos que han demostrado ser equivalentes en adultos con respecto a la seguridad sistémica, las diferencias en la susceptibilidad a los efectos adversos sistémicos en niños se vuelven relevantes. Por el contrario, los efectos adversos locales son mucho menos comunes en niños que en adultos. Las diferencias que puedan existir entre el producto en estudio y el producto de referencia que pueden ser clínicamente irrelevantes en adultos pueden ser clínicamente relevantes en niños.

Por lo tanto, si un nuevo producto se va a utilizar en niños, este debe presentar estudios que avalen su eficacia y seguridad para el grupo en estudio. El rango de dosis para uso en niños debe ser definido y el límite más bajo del rango de dosis para el producto de referencia autorizado para su uso en niños debe ser alcanzable con el nuevo producto. A veces se requerirá el desarrollo de una nueva potencia más baja. Si el producto de referencia no está autorizado para su uso en niños, se requerirá el desarrollo clínico completo del nuevo producto en niños, que debe incluir la determinación del rango de dosis, el intervalo de dosificación, la dosis mínima efectiva y la dosis diaria total máxima. Además de garantizar la eficacia, se debe proporcionar que el perfil de seguridad no se modifique o mejore en comparación con el del medicamento de referencia, en particular con respecto a la seguridad sistémica en la parte superior del rango de dosis propuesto.

12.1 Criterios de eximición de estudios clínicos en niños

- a) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, y el dispositivo de inhalación del producto en estudio es idéntico al del producto de referencia que está aprobado en la población pediátrica prevista o la forma de dosificación farmacéutica del producto en estudio es un pMDI con el mismo espaciador recomendado para su uso con el producto de referencia cuando se administra a través de un pMDI, y está aprobado en la población pediátrica prevista, no se requerirán estudios clínicos en niños
- b) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, pero el dispositivo de inhalación del producto de prueba no es idéntico al del producto de referencia; sin embargo, el producto de referencia está aprobado en la población pediátrica prevista y el dispositivo de inhalación del producto de prueba está aprobado en la población

pediàtrica prevista que contenga otra sustancia activa, es posible que no se requieran estudios clínicos en niños.

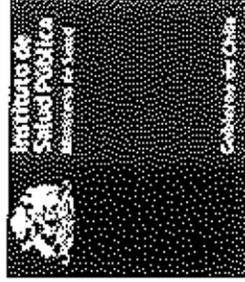
Si hay diferencias en la dependencia de la tasa de flujo entre el producto de prueba y los productos de referencia, la equivalencia terapéutica en niños debe demostrarse mediante estudios apropiados.

- c) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, pero el dispositivo de inhalación del producto de prueba no es idéntico al del producto de referencia aprobado en la población pediátrica prevista y el dispositivo de inhalación del producto de prueba está aprobado para su uso en adultos, pero no está aprobado en la población pediátrica prevista (es un dispositivo nuevo para uso en niños), se requerirán estudios clínicos.

Se requerirá un estudio de manejo en este grupo de edad para garantizar que, por ejemplo, el niño pueda generar un flujo inspiratorio mínimo para activar el dispositivo de inhalación. Un estudio de este tipo debe estar respaldado por datos comparativos in vitro para demostrar que el producto en estudio y de referencia produce una distribución de tamaño de partícula comparable a través del rango de flujo y la caída de presión y el volumen de aire que son clínicamente aplicables a los niños. Si hay diferencias en la dependencia de la tasa de flujo, la equivalencia terapéutica en niños debe demostrarse mediante estudios apropiados.

Si nada de lo anterior se aplica, se requerirá el desarrollo clínico del producto en niños. Se requerirá la demostración de equivalencia terapéutica con respecto a la eficacia y la seguridad. La eficacia equivalente debe demostrarse mediante estudios farmacodinámicos y/o de eficacia clínica apropiados. Se deben evaluar las variables de eficacia clínicamente validadas y dependientes de la edad (tanto primarias como secundarias, según sea necesario). Se debe proporcionar una justificación para apoyar las variables de eficacia elegidas. También debe demostrarse una seguridad equivalente. La seguridad sistémica debe demostrarse mediante la equivalencia farmacocinética si esto es posible y si es justificable, o mediante la equivalencia farmacodinámica.

Si se incluyen diferentes grupos de edad de los niños dentro de un único estudio clínico, la estratificación por grupo de edad debe llevarse a cabo dentro del estudio.



Se debe tener en cuenta que, si se debe demostrar la equivalencia terapéutica en un punto final clínico, los márgenes de equivalencia no deben simplemente extrapolarse de los utilizados en adultos. La justificación de los márgenes elegidos debe tener en cuenta la edad de los sujetos y la gravedad de su asma.

12.2 Adolescentes

Para adolescentes de 12 a 17 años la interpolación a partir de datos generados en estudios en adultos puede ser posible si se han realizado estudios específicos en niños menores de 12 años. Si esto no es posible, se debe reclutar a un número suficiente de adolescentes para los estudios en adultos, de modo que se haya estudiado todo el rango de edad del uso previsto (desde los 12 años hasta los ancianos). No se requiere necesariamente la estratificación en un grupo de edad de 12 a 17 años y de 18 años o más; sin embargo, los datos generados (datos de eficacia y seguridad) de los dos grupos de edad deben documentarse y analizarse por separado, si es posible.

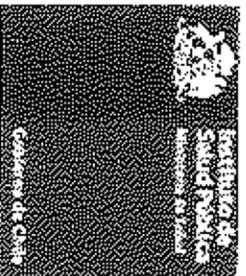
Si no se han realizado estudios en niños (menores de 12 años), la autorización en adolescentes puede requerir la generación de datos clínicos en el adolescente como una subpoblación específica.

13 Seguridad de los nuevos excipientes

El uso de nuevos excipientes donde no se ha investigado previamente la seguridad en el hombre después de la inhalación, como también cualquier posible interacción entre estos nuevos excipientes y las sustancias farmacológicas activas, interacciones que podrían aumentar la toxicidad de las sustancias activas, pueden llevar a problemas potenciales de seguridad. Un cambio en los excipientes podría dar lugar a cambios en los patrones de deposición del fármaco dentro del pulmón que podrían afectar la absorción y la seguridad sistémica. Se habrá completado una toxicología animal completa para cada nuevo excipiente, pero dichos datos no eliminarán la necesidad de estudios de seguridad clínica en el hombre.

Los objetivos de un programa de seguridad en esta situación son dos:

- i. Para determinar la seguridad de un nuevo excipiente en un medicamento formulado.



ii. Para evaluar las interacciones que pueden producirse entre un fármaco activo y un nuevo excipiente o una nueva combinación de excipientes que podría provocar cambios en la seguridad del medicamento.

La evaluación de un nuevo excipiente o una nueva combinación de excipientes solo debe abordarse una vez, pero la evaluación de las interacciones será necesaria para cada sustancia farmacológica combinada con ese nuevo excipiente o nueva combinación de excipientes.

14 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. 2009.

Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). *Guía de Estudios de Intercambiability de Medicamentos Administrados por vía Inhalatoria. 2017.*

Disponible en:

http://www.cfs.gov.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiability/guias/2017/Guxa_Intercambiability-Inhalatoria_23-Agosto-2017.pdf

Héctor León-Molina, Francisco Javier Flores-Murrieta. *Estrategias para evaluar la intercambiability de fármacos inhalados. Neumología y Cirugía de Toráx, Vol. 68, No. 2, 2009.*



Guía Técnica G-BIOF 07

Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica de medicamentos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1	Introducción	3
2	Alcance	3
3	Marco legal	3
4	Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica	4
5	Medicamentos complejos no biológicos	5
5.1	Definición	5
5.2	Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar	6
6	Criterios de evaluación de bioequivalencia de productos que presenten: Albumina (unida a nanopartículas), Amfotericina B Liposomal, Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal) y Complejo de Hierro-Azúcar	6
6.1	Cuantificación del activo	6
6.2	Distribución del tamaño	8
7	Glatiramoides	9
7.1	Equivalencia de esquema fundamental de reacción	9
7.2	Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluyendo composiciones	9
7.3	Equivalencia de secuencias distintivas estructurales para polimerización y despolimerización	9
7.4	Equivalencia de resultados de ensayos biológicos	10
8	Referencias	11



1 Introducción

La Equivalencia Terapéutica es un requisito normativo (DS 3/10), que asegura la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos comercializados en nuestro país, para su posterior intercambiabilidad respecto a un referente.

La necesidad de contar con productos intercambiables se encuentra establecida en la Política Nacional de Medicamentos del año 2004 y busca que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (Res. Ex. N° 515, 2004).

El presente documento recoge las recomendaciones internacionales para demostrar la equivalencia terapéutica abarcando normativas, guías, sugerencias y también las derivadas de la experiencia tanto teórica como práctica, y se alinea como apoyo para enfrentar los requerimientos que surgen día a día tanto en la evaluación de estudios por parte de esta agencia, como en la ejecución por parte de los interesados.

Visto la necesidad de contar con criterios claros y lineamientos actualizados basados en la trayectoria y experiencia que poseen otras agencias sanitarias de alta vigilancia, tales como EMA, FDA, entre otras, es que se ha considerado apropiado generar una nota aclaratoria respecto a los criterios con que se evalúan los estudios de bioequivalencia medicamentos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

2 Alcance

Esta guía establece los lineamientos para demostrar la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos de fármacos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

3 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley N° 725/1967 – MINSAL**
Aprueba el Código Sanitario.
- **Decreto supremo N° 3/2010 – MINSAL**



Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.

- **Decreto Exento N° 27/2012 - MINSAL**

Aprueba norma técnica N° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile"

- **Decreto Exento N° 543/12 - MINSAL**

Aprueba norma técnica N° 0139 de Buenas Prácticas de Laboratorio.

- **Resolución 460/15 - ISP**

Aprueba guía de Buenas Prácticas Clínicas elaborada por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.

- **Otras disposiciones legales vigentes y técnicas que puedan aplicar.**

4 Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica

Esta autoridad sanitaria reconoce el trabajo que han realizado otras autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria en relación al desarrollo de lineamientos generales y guías específicas por producto para la demostración de equivalencia terapéutica. Lo anterior atendiendo a la diversidad existente en los métodos de demostración, dependiendo de los principios activos, formas farmacéuticas, las vías de administración, el efecto farmacológico esperado, rango de condiciones que deben tratarse y la gran variedad de pacientes con diversas necesidades y patologías. Las principales autoridades reguladoras que han trabajado en estos lineamientos y guías específicas son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US-FDA). Por ende, para la demostración de equivalencia terapéutica de este tipo de formulaciones de fármacos complejos no biológicos, que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral, se considera que es pertinente basarse en este conocimiento para el diseño de los protocolos de estudios de equivalencia terapéutica, según sea el caso de cada principio activo y forma farmacéutica. Los documentos técnicos reconocidos, por lo tanto, para



el diseño y desarrollo de estudios de Equivalencia Terapéutica, son las versiones actualizadas de:

- *"Product-Specific Guidances for Generic Drug Development"*
- *"EMA's Scientific Guidelines"*

Las que entregan directrices y la metodología necesaria para la demostración de equivalencia terapéutica basados en el principio activo, forma farmacéutica y vía de administración.

5 Medicamentos complejos no biológicos

5.1 Definición

Un medicamento complejo no biológico consiste en diferentes estructuras (estrechamente relacionadas y a menudo nanoparticuladas) que no pueden aislarse y cuantificarse por completo, caracterizarse y / o ser descritas por medios analíticos fisicoquímicos de vanguardia y donde se desconoce el significado clínico de las diferencias. La composición, la calidad y el rendimiento in vivo de los fármacos complejos no biológico (sigla en inglés NBCD) dependen en gran medida de los procesos de fabricación tanto del principio activo como, en la mayoría de los casos, de la formulación.

Estos productos están formulados con ingredientes activos complejos y/o formulaciones complejas, razón por lo cual, tanto la equivalencia terapéutica como la bioequivalencia son difíciles de demostrar.

De acuerdo a la recopilación de antecedentes científicos, se ha obtenido el siguiente listado provisorio de moléculas que son categorizadas como medicamentos complejos no biológicos:

- Albumina (unida a nanopartículas)
- Amfotericina B Liposomal
- Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal)
- Complejo de Hierro-Azúcar
- Glatiramer Acetato



5.2 Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar

Para optar a la equivalencia terapéutica será condición *sine qua non* cumplir con los requisitos de calidad farmacéutica descritos para los niveles Q1, Q2 y Q3 propuestos por la agencia FDA, siendo Q1: la misma composición cualitativa, esto es que el producto de prueba usa los mismos excipientes que el producto de referencia; y Q2: la misma composición cuantitativa, esto es que las concentraciones de los ingredientes inactivos utilizados en el producto de prueba están dentro de $\pm 5\%$ de las utilizadas en el producto de referencia. Y la microestructura o estudio de comparabilidad de liposomas.

Para mayor detalle se sugiere revisar los lineamientos y guías específicas por producto de la FDA.

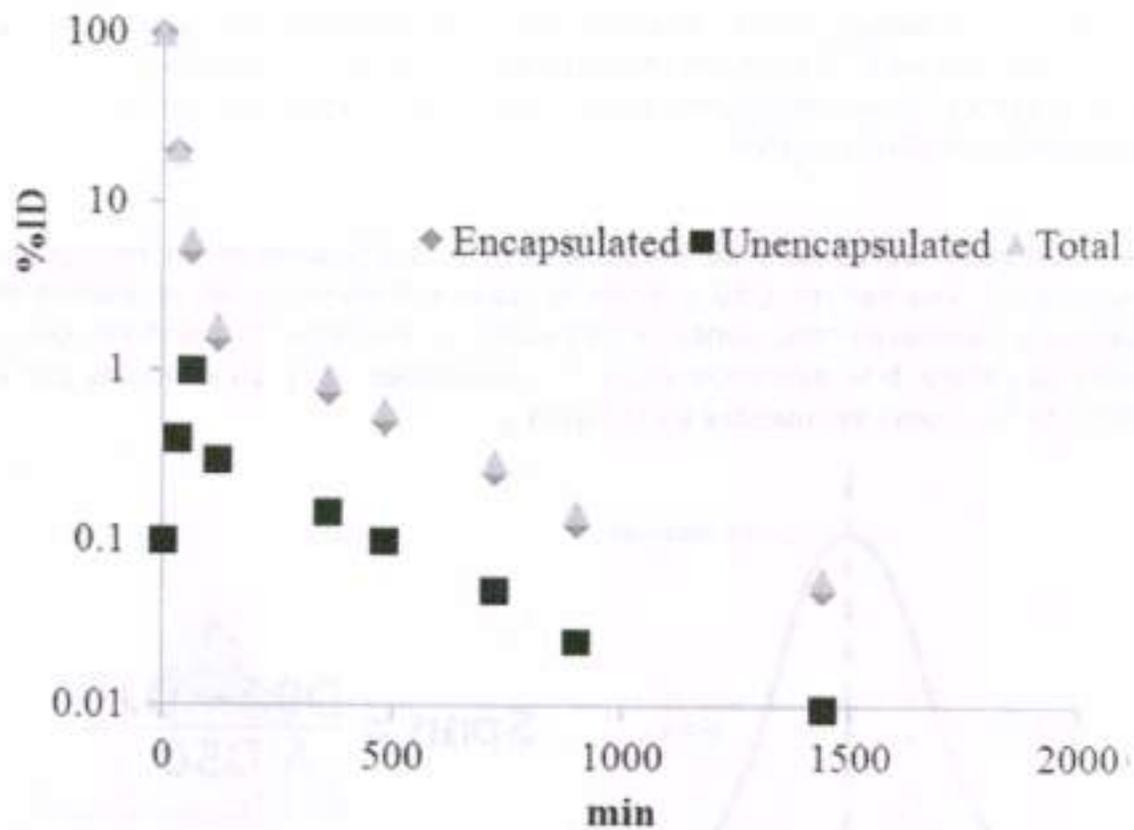
6 Criterios de evaluación de bioequivalencia de productos que presenten: Albumina (unida a nanopartículas), Amfotericina B Liposomal, Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal) y Complejo de Hierro-Azúcar

Deben demostrar los siguientes parámetros de evaluación:

6.1 Cuantificación del activo

Respecto a la bioequivalencia de NBCD, la liberación de estos fármacos es una propiedad crítica debido a que la cuantificación debe realizarse para el perfil total de NBCD, encapsulado y no encapsulado.

La medición de la liberación de fármacos a partir de formulaciones NBCD administradas por vía intravenosa está limitada por la disponibilidad de métodos analíticos que puedan cuantificar con precisión las fracciones encapsuladas y no encapsuladas del NBCD en medios fisiológicamente relevantes, como la sangre y el plasma. La mayoría de los métodos analíticos actualmente disponibles para la medición de la liberación de fármacos NBCD se adaptan de técnicas utilizadas convencionalmente para muestras biológicas de pequeñas moléculas o evaluación de unión de proteínas de moléculas pequeñas.



Fuente: Crommelin & Vlieger (2015).

Figura 1: El perfil farmacocinético (PK) típico de NBCD: El perfil PK del principio activo (API) total, a menudo está dominado por la fracción encapsulada NBCD, que se limita al espacio vascular. Los perfiles de concentración en plasma versus tiempo, se expresan como el porcentaje de dosis inyectada (% ID). ◊API encapsulada, ■ API no encapsulada, ▲ API total

El estudio de bioequivalencia debe estar basada en (90% CI), límites de aceptación clásico: 80 - 125 %

6.2 Distribución del tamaño

La distribución del tamaño de partículas (PSD, del inglés *particle size distribution*) es una propiedad importante de las partículas en los productos farmacéuticos. En la evaluación de medicamentos genéricos o genéricos de marca, formulados como suspensiones, emulsiones y liposomas, las comparaciones de PSD entre un producto de genéricos o genéricos de marca y el producto de innovador pueden proporcionar información útil con respecto al rendimiento *in vitro* e *in vivo*.

La distribución de tamaño de partícula (PSD) es típicamente un histograma monomodal. Los valores D50 y SPAN se usan comúnmente en el análisis de PSD para bioequivalencia, donde la D50 refleja el percentil 50, mientras que el SPAN se refiere a la diferencia entre los percentiles 90 y 10 divididos por el percentil 50. Como se muestra en la figura 2.

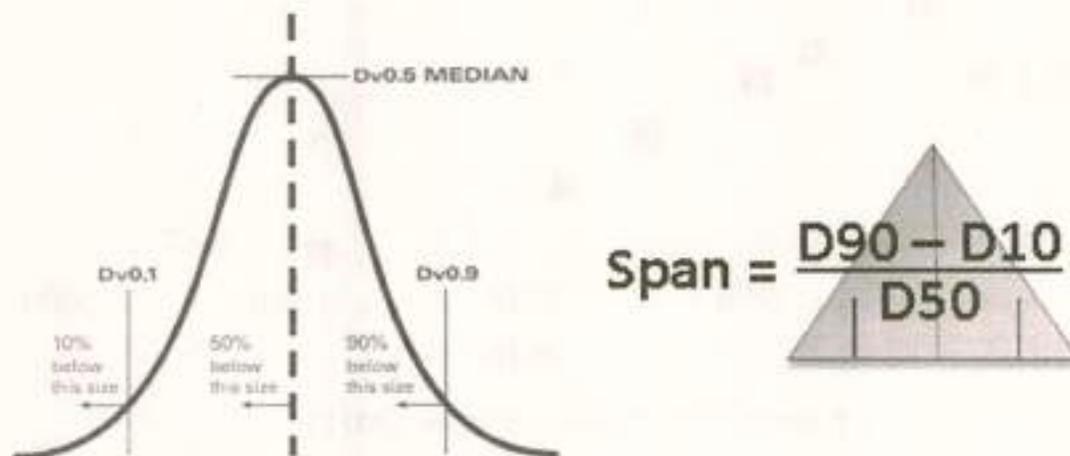


Figura 2: Distribución de tamaño de partícula SPAN

El estudio de bioequivalencia de la distribución del tamaño de partículas basada en (95% IC) respecto al D50 y SPAN.



7 Glatiramoides

Marco modelo propuesto para establecer la uniformidad de los ingredientes activos entre el acetato de glatiramer genérico y el acetato de glatiramer innovador según 4 criterios principales:

7.1 Equivalencia de esquema fundamental de reacción

El cual corresponde a que el principio activo del producto genérico o genérico de marca debe producirse mediante un esquema de reacción fundamental equivalente, utilizando los mismos (o equivalentes) materiales de partida, reactivos y pasos químicos básicos similares en el producto innovador.

7.2 Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluyendo composiciones

Las propiedades fisicoquímicas del producto genérico y del producto innovador deben ser equivalentes para confirmar, en cuanto a la igualdad del principio activo, la equivalencia de los procesos de reacción subyacentes.

7.3 Equivalencia de secuencias distintivas estructurales para polimerización y despolimerización

Corresponde a atributos específicos del producto que son directamente atribuibles y sensibles a los procesos químicos de polimerización y despolimerización.

Secuencias distintivas estructurales para el inicio de la polimerización: proporciones de iniciador de aminoácidos y contenido total de iniciador en copolímero.

Secuencias distintivas estructurales para el cambio de propagación durante la polimerización: Secuencia de aminoácidos N-terminal.



7.4 Equivalencia de resultados de ensayos biológicos

Corresponde a la evaluación de las funciones biológicas del Acetato de Glatiramoides para demostrar la equivalencia con respecto a la función biológica agregada y aspectos clave de su biología.



8 Referencias

European Medicines Agency. *Scientific guidelines. Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics*. 2014. [Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety-clinical-pharmacology-pharmacokinetics>]

European Medicines Agency. *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product*. 2013. [Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf]

European Medicines Agency. *Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride concentrate for solution 2 mg/ml product-specific bioequivalence guidance*. 2018. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pegylated-liposomal-doxorubicin-hydrochloride-concentrate-solution-2-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf]

Food and Drug Administration. *Product-Specific Guidances for Generic Drug Development - Arranged by Active Ingredient*. [Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>]

Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride*. 2010. [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM199635.pdf>]

Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation*. 2018. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070570.pdf>]

Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*. 2014. [Disponible en:



<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM401695.pdf>]

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials. Draft. 2017. [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM588857.pdf>]

Food and Drug Administration. Guidance on Amphotericin B. Draft. 2016. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM384094.pdf>]

Food and Drug Administration. Guidance on Doxorubicin Hydrochloride. Draft. 2018. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM199635.pdf>]

Food and Drug Administration. Guidance on Paclitaxel. Draft. 2012. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320015.pdf>]

Food and Drug Administration. Guidance on Iron Sucrose. Draft. 2013. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM297630.pdf>

Food and Drug Administration. Guidance on Glatiramer Acetate. Draft. 2018. [Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495029.pdf>]