

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 1 de 6
---	--	---

GUÍA PARA EL USUARIO

F-BIOF 06:

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS "*IN VITRO*" PARA OPTAR A BIOEXENCIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA "*IN VIVO*", PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (EQT)

Códigos arancelarios asociados:
4150051

- La presente guía contiene los requisitos y documentación que se requiere presentar junto a la solicitud de F-BIOF 06: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS "*IN VITRO*" PARA OPTAR A BIOEXENCIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA "*IN VIVO*", PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (EQT).
- La solicitud de revisión de estudio de bioexención debe estar acompañada de la validación de proceso productivo y sus formularios correspondientes.
- Esta guía aplica para todos los productos que presentan F-BIOF 06, ya sea de productos en trámite de registro o de productos ya registrados.
- En caso de productos registrados, el registro sanitario debe encontrarse actualizado en cuanto a fórmula cualicuantitativa y fabricantes (principio activo, semielaborado, semi-terminado, producto terminado, etc) al momento de la presentación de la solicitud de evaluación de bioequivalencia.

CADA SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE BIOEXENCIÓN DEBE CONTENER LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN:

1. DOCUMENTACIÓN GENERAL

1.1 Información del producto en estudio - Trazabilidad del biolote:

Presentar en módulo 3.2.R del CTD, según nota técnica N°15.

- 1.1.1 Documentos que permitan evaluar la trazabilidad del lote del estudio de bioexención como es la planilla de fabricación del lote de producto prueba usado en el estudio de bioexención. En ella debe ser posible verificar el tamaño del lote, la fórmula cualicuantitativa, lote de API utilizado en la fabricación, el proceso productivo;
- 1.1.2 Planilla de fabricación actual/ vigente del producto con las mismas características del punto anterior;
- 1.1.3 En caso de no haber lotes de fabricación actual/ vigente, debe adjuntar carta del fabricante que indique el estado actual del producto;
- 1.1.4 Documentos que permitan trazar el fabricante del principio activo utilizado en la fabricación del lote de bioexención, correspondientes a certificados del principio

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 2 de 6
---	--	---

activo, emitido por el fabricante del producto terminado (*in house*) y certificado de análisis de origen del fabricante de principio activo;

1.1.5 Los cambios que existan desde la fabricación del biolote a la actualidad deben ser evaluados de acuerdo a los criterios de la guía técnica G-Moval 01 (D.E. 17/19).

1.1.6 Información del centro de bioequivalencia:

(Ubicar antecedentes en módulo 1.6.)

- a. Certificado de autorización del centro de bioequivalencia en todas sus etapas por el ISP o alguna agencia reconocida como competente para estas autorizaciones (decreto exento Minsal n°634/13), vigente al momento del estudio;
- b. En caso de no contar con lo anterior debe presentar informe de auditoría al centro en un periodo de \pm 12 meses de realizado el estudio. Este punto aplica para las etapas clínica y bioanalítica.

2. REPORTE DE ESTUDIO DE BIOEXENCIÓN **Adjuntar en M5 (5.3.1.)**

2.1 Página de portada

- a. Título del estudio;
- b. Código del protocolo, versión y fecha de aprobación;
- c. Nombre del producto y del principio activo en estudio;
- d. Fecha de ejecución de cada parte del estudio;
- e. Nombre del investigador responsable;
- f. Nombre de la empresa titular o patrocinador y responsable del informe del estudio dentro de la empresa, que firma el informe;
- g. Fecha del reporte.

2.2 Sinopsis del estudio de bioexención

- Debe incluir resumen del estudio, de las etapas ejecutadas y resultados obtenidos.

2.3 Índice de contenidos

- Indicar dónde encontrar cada sección con número de página y listado de anexos necesarios para la evaluación del estudio.

2.4 Listado de abreviaturas y definición de términos

2.5 Estructura administrativa del estudio

- Debe describir brevemente la estructura administrativa del estudio (p. ej., investigador principal, investigador coordinador, analistas, estadístico;

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 3 de 6
---	--	---

- Debe indicarse el (los) autor (es) del reporte, incluyendo el responsable estadístico.

2.6 Objetivos del estudio

- Debe establecer el objetivo general del estudio.

2.7 Identificación de los productos en investigación (test y referente)

- a. Nombre del producto, registro sanitario (si aplica), fabricante del producto terminado.
- b. Lote de los productos usados en el estudio.
- c. Tamaño del lote (producto prueba).
- d. Fabricante y dirección del producto test y referente.
- e. Fechas de fabricación y vencimiento (test).
- f. Valoración de los productos.
- g. Fabricante de API utilizado en la fabricación del producto (producto prueba).
- h. En el caso de referentes extranjeros debe indicar la procedencia del producto y la agencia de alta vigilancia sanitaria que lo declaró como tal.

2.8 Antecedentes generales

- a. Datos recabados en literatura, indicando referencias bibliográficas, sobre el (los) principio(s) activo(s) referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, farmacocinéticos.
- b. Debe incluir la indicación terapéutica y la potencia máxima utilizada en el mercado nacional;
- c. Antecedentes del perfil de seguridad del fármaco y evaluación del margen terapéutico de este.

2.9 Evaluación de las fórmulas

- a. Evaluación crítica de los excipientes de las formulaciones indicando su función, tanto del producto prueba como referente.
- b. Identificar los excipientes presentes en cualquiera de los productos con efectos conocidos sobre los procesos de absorción in vivo.
- c. Se debe incluir un resumen basado en la literatura del mecanismo por el cual se sabe que ocurren estos efectos y, si corresponde, adjuntar una discusión completa.
- d. Identificar todas las diferencias cualitativas (y cuantitativas, si están disponibles) entre las composiciones de los productos de prueba y de comparación. Debe adjuntar la fórmula cualitativa en el caso de un referente extranjero.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 4 de 6
---	--	---

- e. Discutir el posible impacto sobre la absorción y/o tránsito gastrointestinal de las diferencias encontradas, con respecto al producto de referencia seleccionado. La discusión de este apartado debe fundamentarse en información científica. Ver criterios detallados para esta evaluación en G-BIOF 02 vigente.

2.10 Evaluación y resultados del ensayo de solubilidad, debe detallar

- a. Caracterización del principio activo, tipo de sal (si aplica), polimorfo, características fisicoquímicas como pKa.
- b. Proveedor/ fabricante de principio activo, número de lote utilizado, valoración del lote (certificado de análisis del lote utilizado).
- c. Método utilizado para la determinación de la solubilidad y las condiciones del ensayo utilizadas, número de réplicas por pH, número de mediciones por ensayo, volumen de medio en el que se realiza el ensayo, la composición de las soluciones buffer, descripción de *screening* (si aplica), tiempo de agitación, tiempos de muestreo hasta alcanzar el equilibrio, diluciones.
- d. Método analítico de cuantificación empleado, indicar los resultados de la aptitud del sistema y criterios para aceptación de las corridas analíticas.
- e. Tabla de resultados del ensayo de solubilidad expresados en mg/mL por cada pH estudiado. Debe informar los valores individuales de cada replicado y el promedio y desviación estándar de los resultados a cada pH. Debe indicar el pH observado al final del ensayo.
- f. Gráfico del perfil de solubilidad en función del pH.
- g. Tabla con los parámetros de validación de la metodología de análisis para solubilidad, sus resultados y conclusiones.
- h. Resultados del cálculo de D0 o cálculo del volumen necesario para solubilizar la potencia máxima u otro cálculo.
- i. Conclusión del estudio y clasificación de solubilidad.

2.11 Antecedentes de permeabilidad, debe detallar la siguiente información:

- a. Información sobre la permeabilidad G.I. del principio activo, mecanismos de transporte involucrados en su absorción y su clasificación biofarmacéutica (literatura).
- b. Método utilizado para determinar la permeabilidad y su aplicabilidad para concluir sobre la permeabilidad gastrointestinal humana del fármaco.

En caso de presentar un estudio de permeabilidad en monocapas celulares, debe detallar al menos, según nota técnica N°16:

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 5 de 6
---	--	---

- a. Procedencia de las células y/o certificado de análisis, número de lote y pasaje de las células empleadas en el ensayo.
- b. Condiciones del ensayo, incluyendo condiciones de cultivo y crecimiento celular (medios empleados, densidad de sembrado, temperatura, tiempo de cultivo), número de insertos, controles de calidad del ensayo
- c. Composición de las soluciones tampón, tiempos de incubación y muestreo, diluciones, concentración de fármaco y su justificación, volumen de muestreo y temperatura de ensayo.
- d. Descripción y resultados de estudios screening utilizados para ajustar o modificar el diseño experimental del estudio, si corresponde.
- e. Esquema gráfico de la placa con ubicaciones de muestra incluida en cada inserto.
- f. Método analítico de cuantificación empleado, indicando criterios para aceptar los valores obtenidos.
- g. Tabla con los parámetros validados de la metodología de análisis para permeabilidad, sus resultados y conclusiones.
- h. Métodos de cálculo empleados.
- i. Gráficos de cantidad permeada en el tiempo con su respectiva regresión lineal, de todos los fármacos en estudio y controles internos del ensayo.
- j. Resultados de los análisis y cálculos, incluyendo tablas resumen de los resultados obtenidos para los fármacos en estudio y controles de calidad del ensayo.
- k. Interpretación/ evaluación de los resultados con fines de bioexención, se debe explicar las desviaciones en los resultados obtenidos, discutir la consistencia del sistema de ensayo contrastando con resultados previos o descritos en bibliografía.
- l. Discusión crítica de los resultados, tomando en consideración las limitaciones propias del sistema celular y la posibilidad de subestimar o sobrestimar el efecto extrapolado al escenario in vivo.
- m. Reporte estadístico
- n. Conclusión del estudio comparativo de formulaciones o de clasificación de permeabilidad

2.12 Estudio de disolución – Debe detallar la siguiente información

- a. Condiciones utilizadas: Aparato de disolución seleccionado, volumen y medios de disolución (indicar composición), velocidad de agitación, temperatura del

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 6 de 6
---	--	---

medio, tiempos de muestreo (ej: 5, 10, 15, 20, 30 min), número de vasos. Debe incluir obligatoriamente el tiempo 15 minutos.

- b. Descripción de la forma en la cual se prepararon los medios incluyendo desaireación de estos, recolección, tratamiento, filtración, diluciones, y método de cuantificación.
- c. Descripción del ensayo de aptitud del sistema cromatográfico realizado, previo a la cuantificación de las muestras, criterios de aceptación/rechazo de las corridas analíticas.
- d. Fórmula de cálculo utilizada para obtener los porcentajes disueltos.
- e. Tabla con los resultados de disolución a cada pH, donde se indique resultados individuales por cada vaso (n=12), resultados promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.
- f. Gráficos de porcentajes disueltos en función del tiempo de cada producto, para cada pH estudiado.
- g. Resultados de la comparación de perfiles de disolución entre producto prueba y referencia mediante f2 u otro. Indicar software utilizado. Conclusiones sobre la similitud de estos.
- h. Tabla de resultados de la validación de la metodología de análisis. Se debe incluir los parámetros validados y sus criterios de aceptación. Debe estar alineado con lo descrito en la Res. Ex N°201 del 20-01-2015, "Guía para la realización de validación de métodos de ensayo", en www.ispch.cl.

3. ANEXOS

- Certificado de análisis del lote del producto de prueba utilizado en los perfiles de disolución.
- Certificado de análisis del lote del producto de referencia utilizado en los perfiles de disolución.
- Certificados de análisis del lote estudiado de materia prima de principio activo.
- Certificado de análisis de los estándares utilizados.
- Evidencia de la fórmula del producto de referencia en caso de ser un referente extranjero.
- Reporte completo de la validación de metodología analítica de cada etapa.
- Datos crudos editables (archivo Excel), con los datos de solubilidad, permeabilidad y disolución, cuando corresponda.
- Todos los cromatogramas/boletines de absorbancias del estudio ejecutado.
- Cromatogramas/boletines de absorbancias representativos de la Validación de la metodología analítica.
- Breve resumen de la calificación del equipo disolutor, indicando fecha de calificación y resultados.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 7 de 6
---	--	---

CONTROL DE CAMBIOS

Versión modificada	V2.0
Fecha de modificación	23-07-2024
Numeral modificado	Descripción general de cambios
Todos	Actualización del documento