

# DECRETO N° 122/14

## ANTECEDENTES A PRESENTAR



Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Declaración de fórmula  
Especificaciones de producto terminado

Q.F. Patricia Carmona S.  
11 y 13/08/2014

# NORMA TÉCNICA N° 131 NOMINADA "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE"

## **Productos farmacéuticos para los cuáles no son necesarios los estudios de Equivalencia.**

Son equivalentes terapéuticos los siguientes tipos de productos si cumplen con las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Especificaciones de Calidad aprobadas en el registro sanitario, poseen una rotulación apropiada y además cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- a) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía parenteral”, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal u otros, y contienen el mismo principio activo en igual dosis,
- b) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía oral” y contienen el mismo principio activo en igual dosis y que no contenga un excipiente respecto del cual exista evidencia de que modifica el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo,

# NORMA TÉCNICA N° 131 NOMINADA "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE"

- c) Los productos son gases medicinales de igual composición,
- d) Los productos están formulados como “polvos para reconstituir como solución acuosa”, y la solución resultante cumple con el criterio a) antes señalado,
- e) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por vía “ótica” u “oftálmica”, y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
- f) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía tópica”, sin efecto sistémico y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
- g) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados como “inhaladores o aerosoles nasales” y contienen el mismo principio activo en la misma dosis,

# Decreto N° 122/14

- a) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía parenteral", por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, o intratecal,
- b) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía oral" y que no contenga un excipiente respecto del cual exista evidencia de que modifica el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo,
- c) Los productos son gases medicinales de igual composición,
- d) Los productos están formulados como "polvos para reconstituir como solución acuosa", y la solución resultante cumple con el criterio y requisitos antes señalados en las letras a) o b),
- e) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por vía "ótica" u "oftálmica",
- f) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía tópica", sin efecto sistémico,
- g) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados como "inhaladores o aerosoles nasales".

# Decreto N° 122/14

1. Hoja resumen conteniendo las especificaciones de calidad del producto terminado, aprobadas en el respectivo registro sanitario.
2. Declaración suscrita por el Director o Asesor Técnico respectivo, indicando a qué categoría, señalada en el numeral 4.2 de esta norma, corresponde su producto farmacéutico. Asimismo, deberá además incluir un breve informe respecto de si la formulación del producto contiene o no excipientes que **modifiquen el tránsito gastrointestinal** o **la absorción del principio activo**, según proceda.

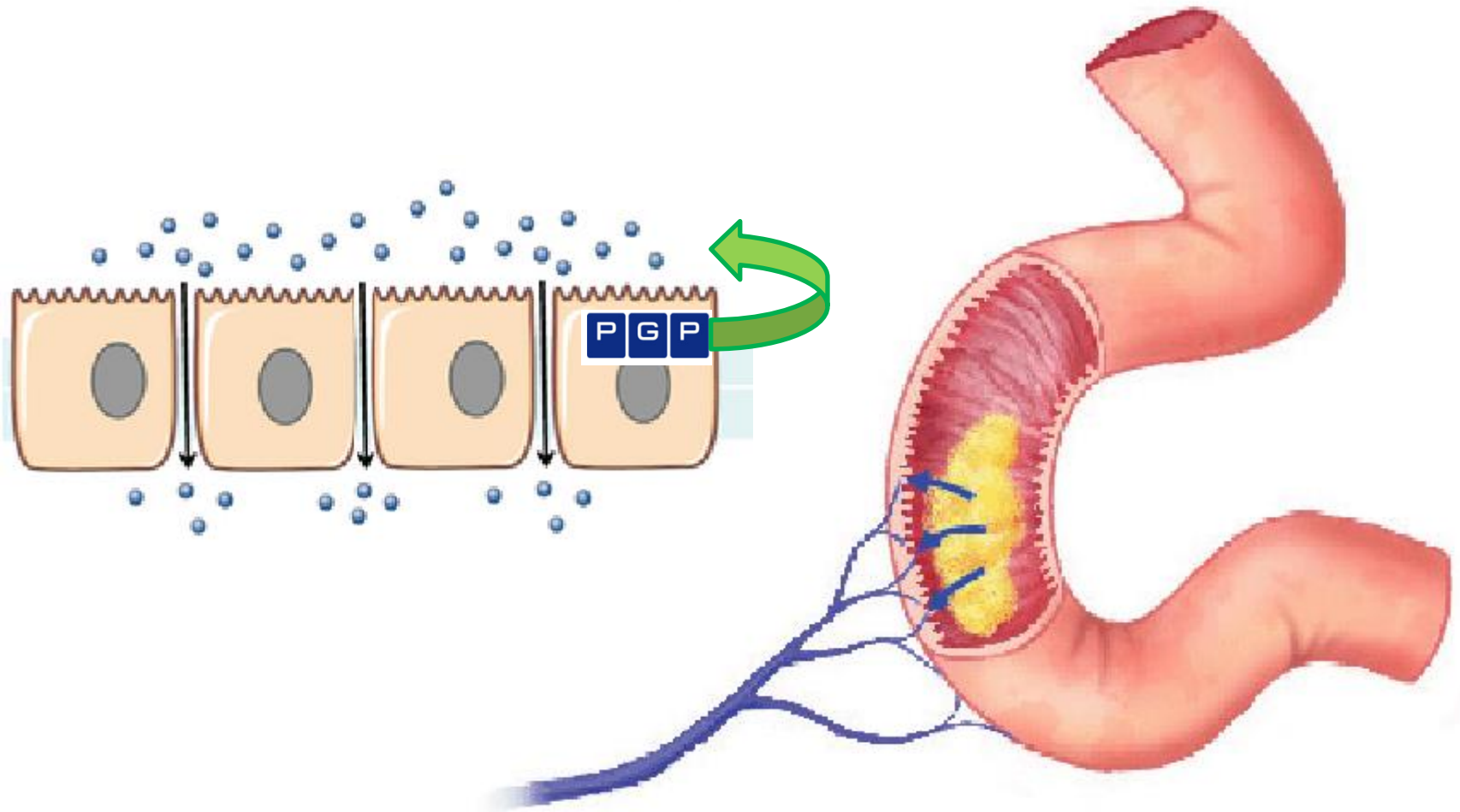
# Decreto N° 122/14

## Soluciones orales

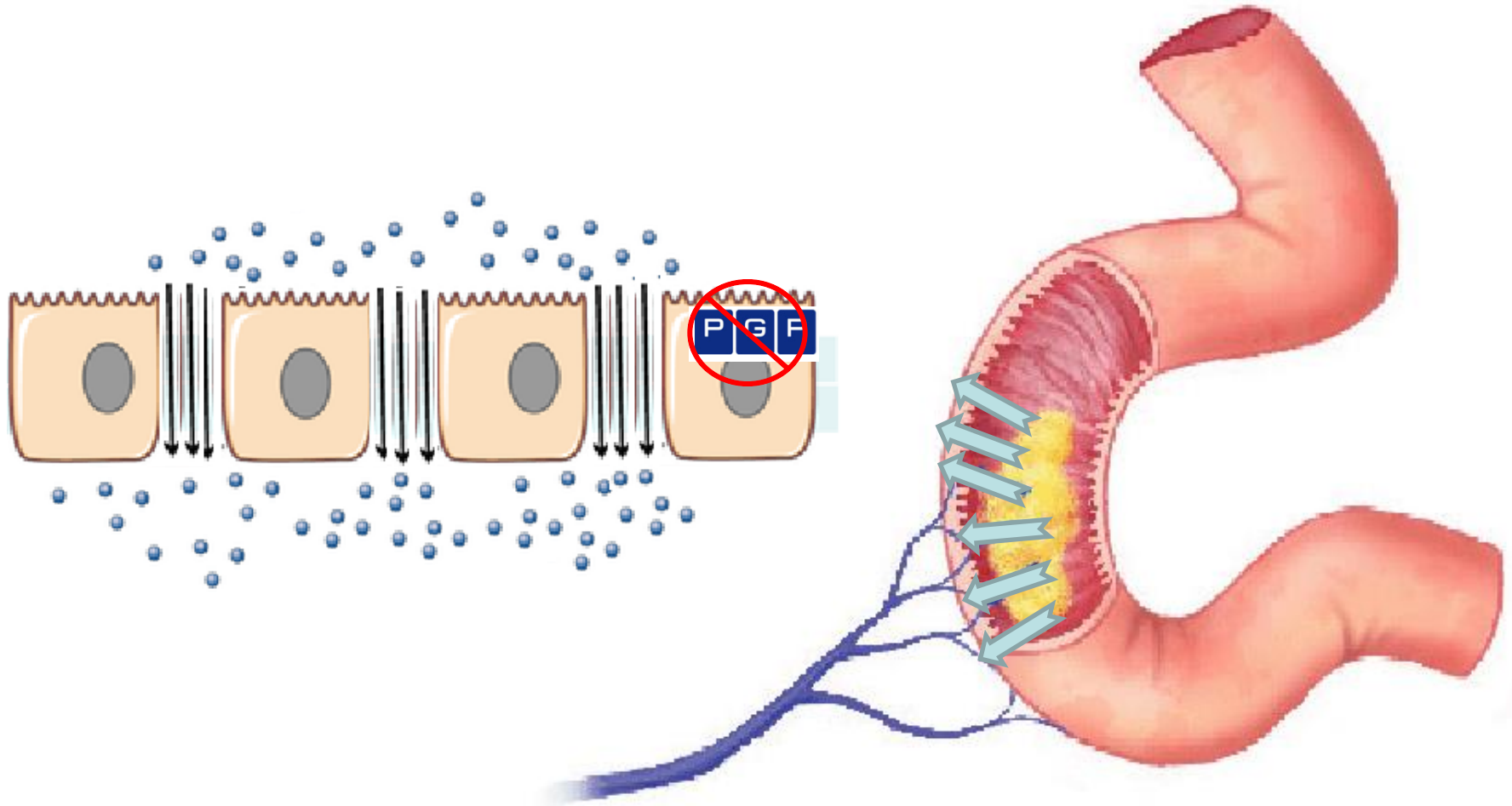
Extracto:

b) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía oral" y que **no contenga un excipiente respecto del cual exista evidencia de que modifica el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo,**

d) Los productos están formulados como "polvos para reconstituir como solución acuosa", y la solución resultante cumple con el criterio y requisitos antes señalados en las letras a) o **b),**

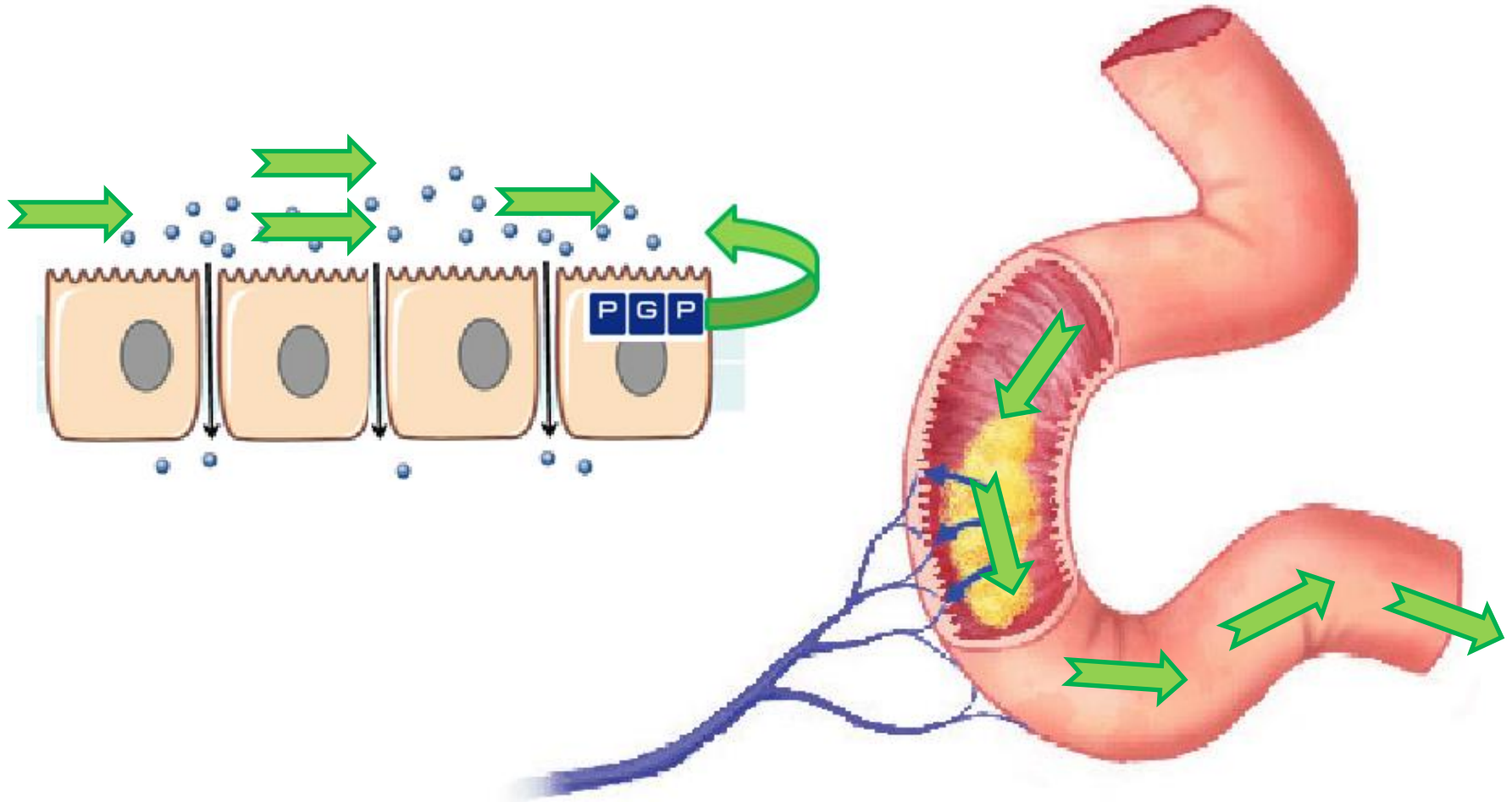


# Modifican la absorción





# Modifican el tránsito gastrointestinal



# Excipientes que modifican la absorción o el tránsito gastrointestinal

Sales de Magnesio: En Formulaciones de Digoxina y Nutrofurantoína, usado como diluyente, puede adsorber el PA en el TGI disminuyendo su BD.

Sales de Calcio: Usadas como diluyente en formulaciones de penicilaminas puede disminuir la absorción del PA disminuyendo su efecto.

Sales de Calcio: Usadas como diluyente en formulaciones de antibióticos de amplio espectro como tetraciclinas puede disminuir la absorción de la droga a nivel del TGI.

Sorbitol: Disminuye la biodisponibilidad de fármacos con baja permeabilidad intestinal (Evitar en formulaciones de PA de Clase III).

Manitol: Disminuye la biodisponibilidad de fármacos con baja permeabilidad intestinal (Evitar en formulaciones de PA de Clase III).

EDTA: Aumenta la absorción de fármacos vía paracelular ya que esta sustancia expande el espacio intercelular.

Pirofosfato de sodio: aumenta la motilidad gastrointestinal

Bentonita: Usado como agente aglomerante en formulaciones de rifampicina, disminuye la absorción del PA al formar complejos no absorbibles.

Lauril Sulfato de Sodio: Aumenta absorción de fármacos

Labrasol®: Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Peceol®: Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Gelucire®: Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Polietilen Glicoles: (PEG 400) Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Pluronic P85: Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Pirofosfato sódico: Disminuye el tiempo de tránsito intestinal, pudiendo afectar la absorción

Cremophor: Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

# Jarabes que contienen un fármaco clase I

JARABE 1	SORBITOL	15 g		
JARABE 2	SORBITOL	30 g		
JARABE 3	SORBITOL	40 g		
JARABE 4	SORBITOL	40 g		
JARABE 5	SORBITOL	40 g		
JARABE 6	SORBITOL	75 g		
JARABE 7	SORBITOL	75 g		
JARABE 8	SORBITOL	13 g	sacarosa	42 g
JARABE 9	SORBITOL	10 g	sacarosa	60 g
JARABE 10	SORBITOL	15 g	sacarosa	49 g
JARABE 11	SORBITOL	15 g	sacarosa	49 g
JARABE 12	SORBITOL	15 g	sacarosa	49 g
JARABE 13	SORBITOL	15 g	sacarosa	49 g
JARABE 14	SORBITOL	20 g	sacarosa	45 g
JARABE 15	SORBITOL	25 g	sacarosa	38 g
JARABE 16	SORBITOL	25 g	sacarosa	38 g
JARABE 17			SACAROSA	50 g
JARABE 18			SACAROSA	50 g
JARABE 19			SACAROSA	50 g

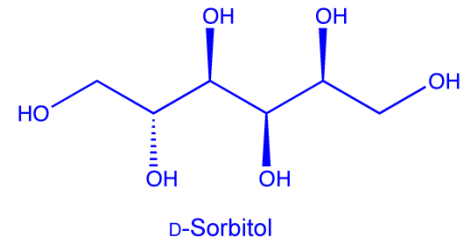
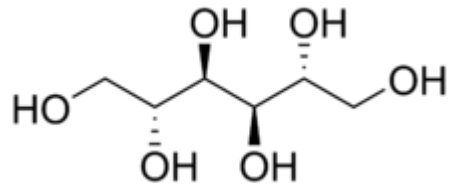
# Excipientes que modifican la absorción o el tránsito gastrointestinal

Sorbitol: Disminuye la biodisponibilidad de fármacos con baja permeabilidad intestinal (Evitar en formulaciones de PA de Clase III).

Manitol: Disminuye la biodisponibilidad de fármacos con baja permeabilidad intestinal (Evitar en formulaciones de PA de Clase III).

EDTA: Aumenta la absorción de fármacos vía paracelular ya que esta sustancia expande el espacio intercelular.

Polietilenglicoles: (PEG 400) Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción. Aumenta motilidad gastrointestinal.



Un comprimido de cimetidina (baja permeabilidad) que contiene 2,3 g de manitol se comparó con un comprimido con igual cantidad de sacarosa.

Razones de promedios de ABC, C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> fueron, respectivamente: 71%, 46%, and 167%

- Sparrow et al. J. Pharm. Sci. 84: 1405-1409, 1995)

Aproximadamente 10 g de sorbitol no tuvo o tuvo un efecto mínimo en la biodisponibilidad (C<sub>max</sub> y ABC) de teofilina (alta permeabilidad)

- Fassihi et al. Int. J. Pharm. 72: 175-178, (1991)

# Fórmula y resumen



1. Declarar fórmula cuali-cuantitativa.
2. Indicar excipientes de los cuales existe evidencia que modifica la absorción y/o el tránsito gastrointestinal.
3. Breve discusión sobre las cantidades de dichos excipientes respecto a lo revelado en el estado del arte.

## Lauril sulfato de sodio

Among the tested concentrations, sodium lauryl sulfate at 4% concentration i.e. 0.04 mg/ml significantly increased permeability of acyclovir. The increased permeability was found due to the ability of permeation enhancer (sodium lauryl sulfate) to promote permeability in the absorptive direction by opening the tight junctions and/or by inhibiting the active efflux system

Indian J.Pharm. Educ. Res. 44(2), Apr-Jun, 2010, In-vitro Absorption Studies of Mucoadhesive Tablets of Acyclovir; Remeth Dias, Sfurti Sakhare and Kailas Mali

The presence of 0.1 and 0.17 mg/mL SLS compromise the Caco-2 cell monolayer integrity.

POSTER: Biowaivers for BCS Class III Drugs; Authors: PQRI Biopharmaceutics Technical Committee; (Will Brown, Mark McGinn, Jim Polli, Alan Parr, and Lawrence Yu)

# Especificaciones de producto terminado

Especificaciones de producto terminado

Paracetamol comprimidos 500 mg

	Especificación		Módulo
	Libros de	Vida del	
Descripción			
Observaciones			
Fecha			Documento XXX
Mantención	Positivo para .....	Positivo para .....	BPLC
Validación	500 mg comprimidos Límite: 495 - 505 mg/compr.	500 mg comprimidos Límite: 495 - 505 mg/compr.	BPLC
Resolución y referencias	444-2018-Resolución	444-2018-Resolución	BPLC
Difusión	Q: N° % a las 17:00 horas	Q: N° % a las 17:00 horas	Apartado N° 2, 3º piso, Ministerio de Salud Pública
Calidad de datos			BPLC
Descripción de versión			

- Enviar copia de las especificaciones de producto terminado vigentes (aprobadas en el ISP).
- Si no están vigentes, se enviará oficio para regularizar.
- Revisión prioritaria. Aprobación.



# Referencias

1. Br J clin Pharmac 1995; 39: 381-387, The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit, D. A. ADKIN', S. S. DAVIS", R. A. SPARROW, P. D. HUCKLE, A. J. PHILLIPS & I. R. WILDING.
2. Pharm Res. 1995 Mar;12(3):393-6. The effect of different concentrations of mannitol in solution on small intestinal transit: implications for drug absorption. Adkin DA1, Davis SS, Sparrow RA, Huckle PD, Phillips AJ, Wilding IR.
3. The effect of mannitol on the oral bioavailability of cimetidine, D A Adkin, S S Davis, R A Sparrow, P D Huckle, I R Wilding.
4. Pharmaceutical Research, Vol. 18, No. 8, 2001, The Effect of Polyethylene Glycol 400 on Gastrointestinal Transit: Implications for the Formulation of Poorly-Water Soluble Drugs, Abdul W. Basit, J. Michael Newton, Michael D. Short, Wendy A. Waddington, Peter J. Ell, and Larry F. Lacey.
5. International Journal of Pharmaceutics 395 (2010) 9–16, The transit of dosage forms through the small intestine, Kah-Hay Yuen.
6. Navarro-Fontestad Carmen, González-Álvarez Isabel, Casabó Vicente, Merino Virginia, Bermejo Marival, Médicas ULS revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander, Correlación entre modelos in vitro, in situ e in vivo en estudios de absorción.
7. J. Excipients and Food Chem. 1 (3) 2010, Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review, Sonali S. Bharate, Sandip B. Bharate and Amrita N. Bajaj

# Gracias



**Instituto de  
Salud Pública**  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile