

	<b>DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS</b>  <b>SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES</b>  <b>SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD</b>	<b>Versión: 3.0</b>  <b>Emisión: Mayo 2018</b>  <b>Actualización: 23-07-2024</b>  <b>Página: 1 de 4</b>
---	--	---

## GUÍA PARA EL USUARIO

### F-BIOF 05:

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

Códigos arancelarios asociados:  
4150048

### 1. CADA PROTOCOLO DE ESTUDIO DE BIOEXENCIÓN POR SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DEBE INCLUIR:

- 1.1. 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. Identificación del (los) centro(s) biofarmacéutico(s): Nombre, dirección.
  - e. Fecha de ejecución de cada etapa;
  - f. Nombre del investigador responsable;
  - g. Nombre de la empresa titular o patrocinador y responsable del informe del estudio dentro de la empresa, que firma el informe.
  - h. Fecha del reporte.
- 1.2. Sinopsis del protocolo del estudio de Bioexención.
- 1.3. Objetivos del estudio: Breve descripción de los objetivos del estudio.
- 1.4. Cronograma del estudio: fechas inicio y término, duración prevista del estudio.
- 1.5. Antecedentes generales recabados en literatura, indicando referencias bibliográficas, sobre el (los) principio(s) activo(s) referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, farmacocinéticos. Debe incluir evaluación del perfil de seguridad del fármaco.
- 1.6. Identificación de productos a investigar:
  - 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. Fechas de fabricación y vencimiento.
  - e. Valoración de los productos.
  - f. Fabricante de API utilizado en la fabricación del producto (producto prueba).
  - g. En el caso de referentes extranjeros debe indicar la procedencia del producto y la agencia de alta vigilancia sanitaria que lo declaró como tal.
- 1.7. Evaluación de fórmula:
  - a. Evaluación crítica de los excipientes de la formulación en estudio, con su función y posible impacto sobre la absorción y/o tránsito gastrointestinal, con respecto al

	<b>DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS</b>  <b>SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES</b>  <b>SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD</b>	<b>Versión: 3.0</b>  <b>Emisión: Mayo 2018</b>  <b>Actualización: 23-07-2024</b>  <b>Página: 2 de 4</b>
---	--	---

producto de referencia seleccionado. La discusión de este apartado debe fundamentarse en información científica.

1.8. Antecedentes de solubilidad:

- a. Información de literatura que dé cuenta sobre la solubilidad del principio activo (tamaño de partícula, polimorfismos, pKa, otros).
- b. Descripción del método utilizado para la determinación de la solubilidad (agitación de matraces/ potenciométrico).
- c. Descripción de las condiciones del ensayo, incluyendo 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, comprobación de pH al final del ensayo, diluciones. Debe incluir el fundamento para la selección de los tiempos de muestreo.
- d. Descripción del método analítico de cuantificación a emplear.
- e. Descripción de los parámetros a validar de la metodología de análisis para solubilidad.
- f. Descripción del método de cálculo de D0 o cálculo del volumen necesario para solubilizar la potencia máxima u otro cálculo.

1.9. Antecedentes de permeabilidad.

- 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 en publicaciones 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:

- a. 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.
- b. Composición de las soluciones tampón, tiempos de incubación y muestreo, diluciones, concentración de fármaco y su justificación, volumen de muestreo y temperatura de ensayo.
- c. Descripción y resultados de estudios de *screening* utilizados para ajustar o modificar el diseño experimental del estudio, si aplica.
- d. Esquema gráfico de la placa con ubicaciones de muestras incluidas en cada inserto.
- e. Método analítico de cuantificación a utilizar, indicando criterios para aceptar los valores obtenidos.
- f. Tabla con los parámetros a validar de la metodología de análisis para permeabilidad y sus criterios de aceptación.
- g. Métodos de cálculos, hipótesis y análisis estadístico a emplear.

	<b>DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS</b>  <b>SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES</b>  <b>SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD</b>	<b>Versión: 3.0</b>  <b>Emisión: Mayo 2018</b>  <b>Actualización: 23-07-2024</b>  <b>Página: 3 de 4</b>
---	--	---

- h. Descripción de los criterios de aceptación para evaluar similitud en ensayo permeabilidad
- 1.1. Estudio de liberación-disolución:
- a. Indicar: Aparato de disolución seleccionado, volumen y medios de disolución (indicar composición), velocidad de agitación, temperatura del 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 llevará a cabo el estudio completo, desde la preparación de los medios (incluyendo desaireación), recolección, tratamiento, filtración, diluciones, y método de cuantificación.
  - c. Descripción de las pruebas de aptitud del sistema de disolución:
    - Describir el procedimiento que se empleará para la calificación mecánica mejorada, o
    - Describir el procedimiento que se empleará para la calificación mecánica según procedimiento farmacopeico y calificación de desempeño con tabletas de referencia farmacopeicas (calibración química).
  - d. Descripción de la forma de validar la metodología de análisis, los parámetros a validar y los criterios que se utilizarán para cada uno. 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](http://www.ispch.cl).
  - e. Descripción del ensayo de aptitud del sistema cromatográfico a realizar, previo a la cuantificación de las muestras.
  - f. Criterios de aceptación/rechazo de las corridas analíticas.
  - g. Descripción del análisis de datos (metodología, pruebas, software a utilizar).
  - h. Descripción de los criterios de aceptación para evaluar similitud de perfiles de disolución.

## **2. PROTOCOLO DE ESTUDIO BIOEXENCIÓN POR PROPORCIONALIDAD DE LA POTENCIA**

- 2.1. Evaluación de las fórmulas:
- a. Evaluación de la proporcionalidad de la fórmula del producto en estudio y del producto comparador, entendiéndose este como aquel producto que ya ha demostrado la EQT *in vivo* o se encuentra en evaluación por parte de este instituto.
- 2.2. Antecedentes sobre la linealidad de la farmacocinética.
- 2.3. Estudio de Liberación-Disolución:
- a. Indicar: condiciones de disolución a utilizar, si corresponden a las recomendadas por FDA, condiciones EMA, o propias (discriminatorias), aparato de disolución seleccionado, volumen y medios de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo (ej: 5, 10, 15, 20, 30 min), número de vasos. Debe incluir obligatoriamente el tiempo 15 minutos.

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

- b. Descripción de la forma en la cual se llevará a cabo el estudio completo, desde la preparación de los medios (incluyendo desaireación), recolección, tratamiento, filtración, diluciones, y método de cuantificación.
- c. Descripción de las pruebas de aptitud del sistema de disolución:
  - Describir el procedimiento que se empleará para la calificación mecánica mejorada, o
  - Describir el procedimiento que se empleará para la calificación mecánica según procedimiento farmacopeico y calificación de desempeño con tabletas de referencia farmacopeicas (calibración química).
- d. Descripción de la forma de validar la metodología de análisis, los parámetros a validar y los criterios que se utilizarán para cada uno. 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](http://www.ispch.cl).
- e. Descripción de ensayo de aptitud del sistema cromatográfico a realizar, previo a la cuantificación de las muestras.
- f. Criterios de aceptación/rechazo de las corridas analíticas.
- g. Descripción del análisis de datos (metodología, pruebas, software a utilizar).
- h. Descripción de los criterios de aceptación para evaluar similitud de perfiles de disolución.

### 3. ANEXOS

- 3.1. Comprobante de pago de la solicitud.
- 3.2. Certificado de cumplimiento de Normas de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante del producto en estudio.
- 3.3. Declaración jurada del investigador de conducir el estudio, en concordancia con la normativa vigente en el país.
- 3.4. Compromiso de participación y de respeto a lo establecido en el Protocolo, del investigador principal y de los co-investigadores que participarán en el estudio.

### CONTROL DE CAMBIOS

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