Decretos 864 y 981: productos afectos, plazos y requerimientos

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Dr. Alexis Aceituno, PhD

Jefatura

Subdepartamento Biofarmacia y Bioequivalencia

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)

DM N° 500 (fusiona todas las anteriores resoluciones emitidas por el ISP)

- *Durante el 2012 el ISP propone al Ministerios dos nuevos listados*

- *I listado: corresponde a principios activos de anteriores resoluciones que no tenían cronograma de exigencia (12 p.a.) DM N° 864*
- *II listado: corresponde a una propuesta de ANAMED para aumentar la cobertura de principios activos incorporados en FFSO-LI (100 p.a.) DM 981*
- *Para los registros asociados a la exigencia se estableció los siguientes calendarios:*
- *DM 864: fecha tope para **entrega de resultados**, 31 de octubre de 2013*
- *DM 981: grupo A 31 de julio de 2013, grupo B 31 de diciembre de 2013, y grupo C 31 de diciembre de 2014*

Consideraciones en la calendarización: tipo potencial de estudio para la demostración de EQT, bioexenciones predominan en el grupo A por ejemplo

Criterios de selección de nuevas moléculas para ser incorporadas en exigencia de estudios de bioequivalencia

- ✓Uso
- ✓Inclusión en programas de salud (GES)
- ✓Riesgo sanitario (crónicos, MTF, etc)
- ✓Criterios que dependen del tipo de forma farmacéutica (solución, sólido convencional, liberación modificada, aerosol, etc)
- ✓Gasto en el sector público
- ✓Disponibilidad del producto comparador en el mercado nacional
- ✓Disponibilidad de alternativas equivalentes al producto comparador
- ✓Procesos productivos validados para los productos R y E.
- ✓Mayor énfasis en medicamentos accesibles en farmacias privadas

GRUPO A DEL DECRETO MINISTERIAL 981

✓Considerar propiedades fisicoquímicas del activo y del rendimiento de la forma farmacéutica

✓Evaluar primero el comportamiento in vitro del producto comparador (determinante de éxito de una bioexención)

✓Considerar propiedades farmacocinéticas como ventana terapéutica entre otras

✓Priorizar validación de procesos de productos sujetos a demostración en el grupo A, dadas las fechas establecidas para presentación de estudios

✓La presentación de protocolos es opcional, y de presentarse, éste debiera hacerse al menos con 4 meses de antelación a la presentación de estudios.

LAS FECHAS ESTABLECIDAS EN LOS DECRETOS SON PARA LA **PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS**, NO DE PROTOCOLOS!!!

BCS

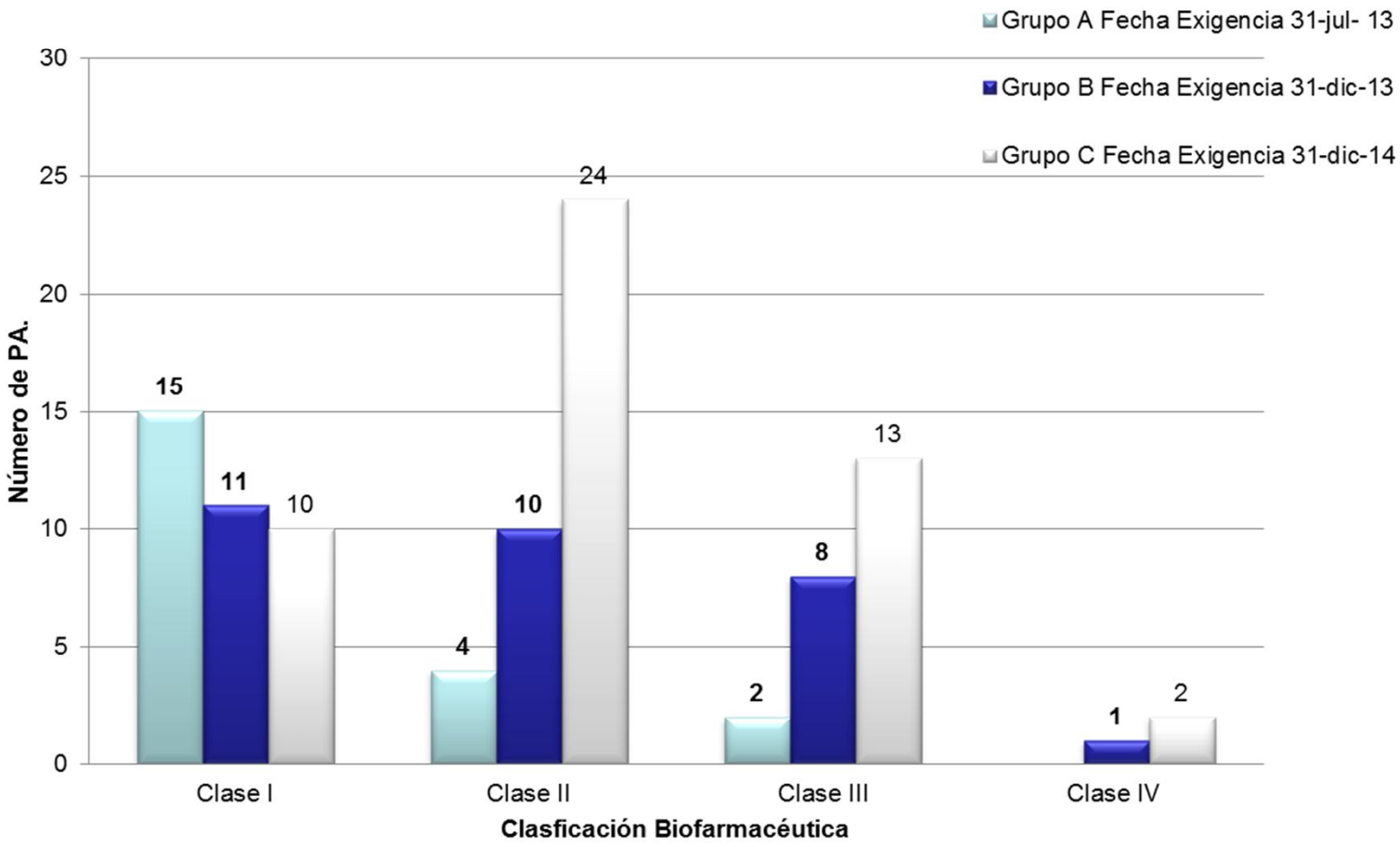
1. Categorías en base a solubilidad y permeabilidad (alta/baja)
2. Permite bioexenciones solamente para clase I y para tipo de productos que exhiben rápida disolución (al menos 85% disuelto en 30 minutos en 900 mL o menos, de medio HCl 0,1N (o fluido gástrico simulado), buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 (o fluido intestinal simulado)
3. Otros criterios:
    1. No NTI
    2. Excipientes no afectan velocidad o cuantía de absorción (excipientes normales que se encuentran en otras FFSLI aprobadas por FDA
    3. No diseñado para ser absorbido en cavidad oral
    4. No puede ser una prodroga

En esencia, la guía BCS, de la FDA es una extensión de la guía SUPAC, para fármacos clase I, independiente del tipo de cambio

Estudios de BD/BE para productos de administración oral

- ✓Bioexenciones para potencias más bajas/altas
- ✓Proporcionalidad de la dosis entre potencias
- ✓Tres opciones:
  - ✓Granulación común elaborada para varias potencias
  - ✓Suma de todas las diferencias en excipientes entre las formulaciones se halla dentro del 10% (dentro del nivel 2 de las SUPAC)
  - ✓Para API de potencia alta (≤ 5 mg/dosis) cuando el peso total de las dos potencias es el mismo, se emplean los mismo excipientes y las pequeñas diferencias en composición son compensadas por uno de los excipientes

BCS Principios activos Decreto N°981



CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA POTENCIAL Y PRINCIPIOS ACTIVOS DEL GRUPO A DECRETO 981

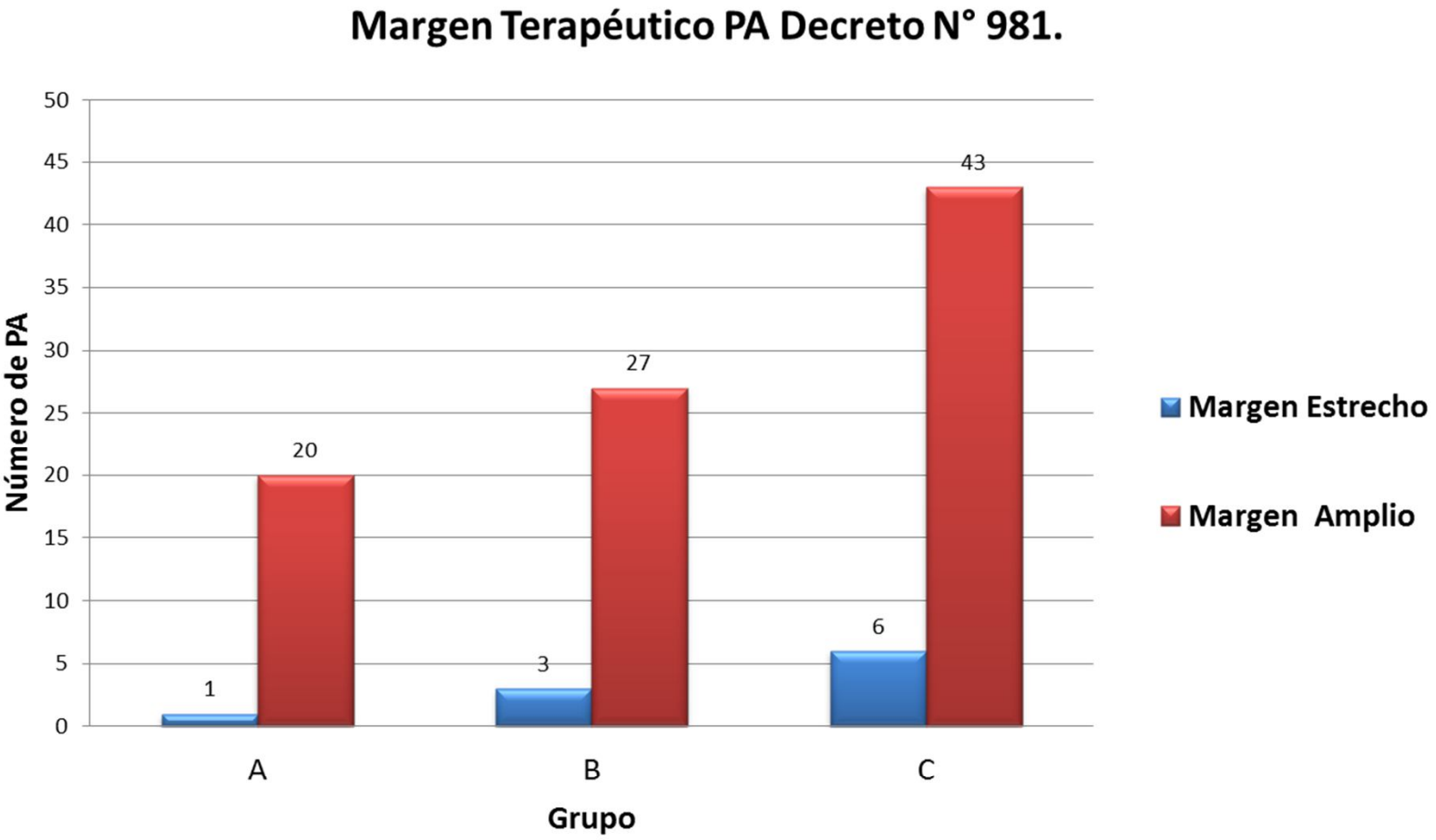
Principio Activo	Grupo	Clase	Margen Terapeutico
Amitriptilina	A	I	
Cetirizina	A	III	
Citalopram	A	I	
Desloratadina	A	I	
Diltiazem	A	I	NTI
Domperidona	A	II	
Donepezilo	A	II	
Doxazocina	A	I	
Escitalopram	A	I	
Fexofenadina	A	III	
Finasteride	A	I	
Loratadina	A	I	
Mirtazapina	A	I	
Paroxentina	A	I	
Rivastigmina	A	I	
Sertralina	A	I	
Sildenafil	A	I	
Terbinafina	A	II	
Trimebutino	A	II•	
Valaciclovir	A	I	
Zolpidem	A	I	

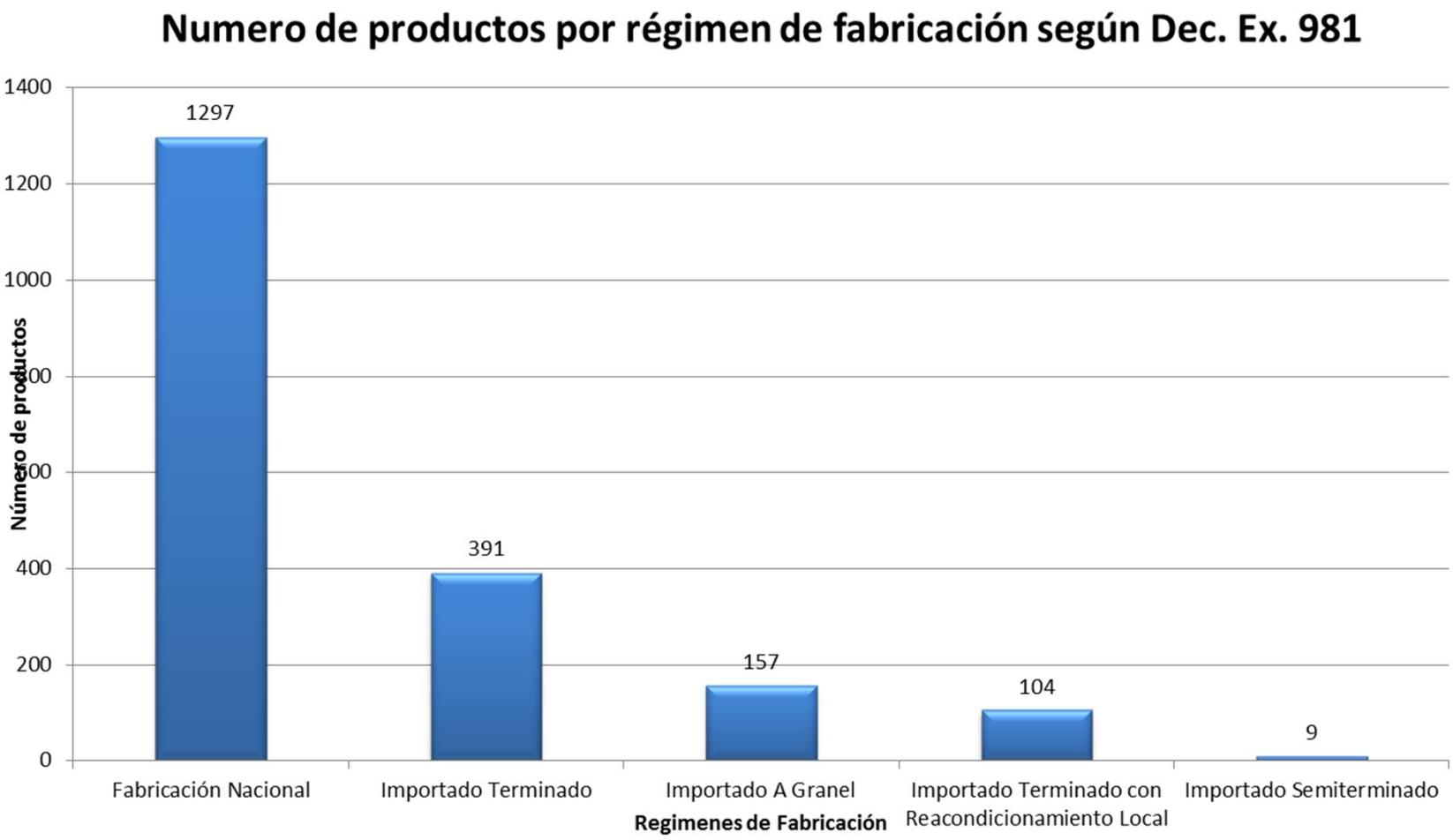
CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA POTENCIAL Y PRINCIPIOS ACTIVOS DEL GRUPO B DECRETO 981

Aciclovir	B	I	
Ácido acetil salicílico	B	I	
Ácido mefenámico	B	II	
Amiodarona	B	II	NTI
Amoxicilina + Clavulánico	B	III - III	
Azitromicina	B	II	
Cefuroxima	B	III	
Celecoxib	B	II	
Ciclobenzaprina	B	I	
Claritromicina	B	III	
Clorpromazina	B	II	
Clozapina	B	II	NTI
Estradiol	B	I	
Famotidina	B	III	
Gemfibrozilo	B	II	
Fluconazol	B	III	
Lorazepam	B	I	
Metamizol Sódico	B	III	
Metilfenidato	B	I	
Metronidazol	B	I	
Midazolam	B	I	
Montelukast	B	II	
Naproxeno	B	II	
Nitrofurantoina	B	IV	
Olanzapina	B	II	
Ondansetron	B	I	
Paracetamol	B	I	
Ranitidina	B	III	
Zidovudina + Lamivudina	B	III-III	
Zopiclona	B	I	

CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA POTENCIAL Y PRINCIPIOS ACTIVOS DEL GRUPO C DECRETO 981

Principio Activo	Grupo	Clase	Margen Terapeutico
Ácido ibandrómico	C	III	
Alendronato	C	III	
Alopurinol	C	II	
Aripiprazol	C	II	
Atomoxetina	C	I	
Betahistina	C	III*	
Bromazepam	C	I	
Bromocriptina	C	I	
Candersartan	C	II	
Carvedilol	C	II	
Cilostazol	C	II	
Cinarizina	C	I*	
Clopidogrel	C	II	Estrecho
Deflazacort	C	III*	
Flunarizina	C	II	
Gabapentina	C	III	
Haloperidol	C	II	
Hidroxicloroquina	C	II*	Estrecho
Hidroxiurea	C	III	
Isotretinoina	C	II	(*)
Ketokonazol	C	II	
Lamotrigina	C	I	
Leflunomida	C	II	
Levetiracetam	C	I	
Levonorgestrel	C	IV	
Levocetirizina	C	III	
Levofloxacino	C	III	
Lovastatina	C	II	
Medroxiprogesterona	C	IV	
Meloxicam	C	II	
Moxifloxacino	C	III	
Naratriptam	C	III	
Nebivolol	C	II*	
Nifedipino	C	II	estrecho
Nimodipino	C	II	
Nitrendipino	C	II	
Olmesartan	C	III	
Pioglitazona	C	II	
Piroxicam	C	II	
Pramipexol	C	III	
Pregabalina	C	I	
Quetiapina	C	I	
Risperidona	C	I	
Simvastatina	C	II	
Sulpirida	C	III	
Telmisartán	C	II	
Tibolona	C	II	
Topiramato	C	I	Estrecho.
Valsartan	C	II	

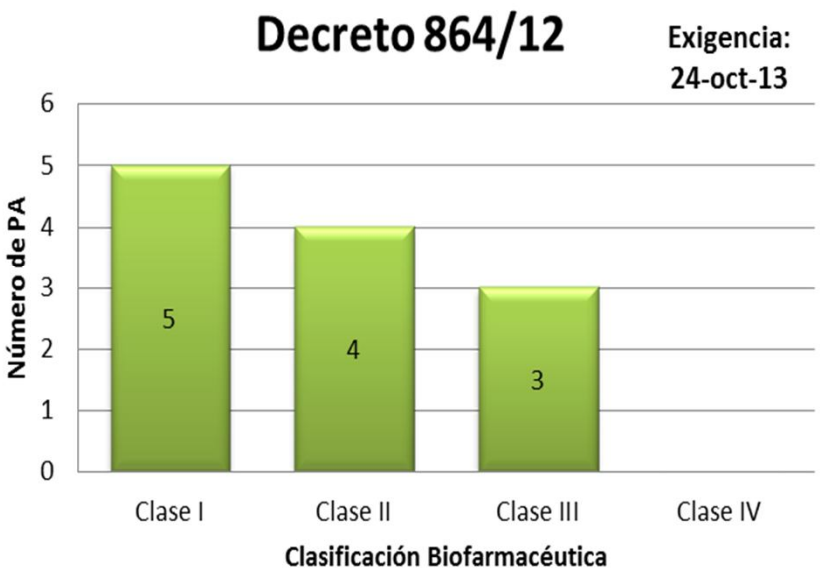

Margen Terapéutico PA Decreto N° 981.
Número de PA
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1
20
3
27
6
43
A
B
C
Grupo
Margen Estrecho
Margen Amplio


Numero de productos por régimen de fabricación según Dec. Ex. 981
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Número de productos
1297
391
157
104
9
Fabricación Nacional
Importado Terminado
Importado A Granel
Importado Terminado con Reacondicionamiento Local
Importado Semiterminado
Regimenes de Fabricación

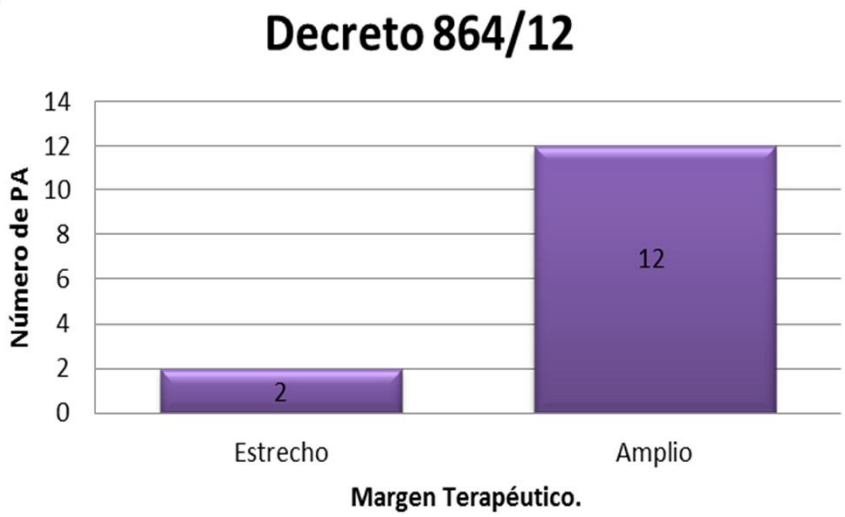
REGIMEN DE FABRICACION Y RESOLUCION 2274/12

Establece medios alternativos para demostrar validación de procesos productivos

TERCERO: Que la Norma Técnica Núm. 131 que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile, aprobada por Decreto Supremo Exento Núm. 27, de 18 de enero de 2012, del Ministerio de Salud, publicada en el Diario Oficial de 28 de enero de 2012, reconoce —además de los laboratorios autorizados por el Instituto de Salud Pública en Chile o en centros ubicados en el extranjero que sean reconocidos y acreditados por esta misma autoridad— a los centros reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, la Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud de Canadá, la Agencia Española de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo, el Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud, la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido, la Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia y la Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza (1.15 Norma Técnica Núm. 131);



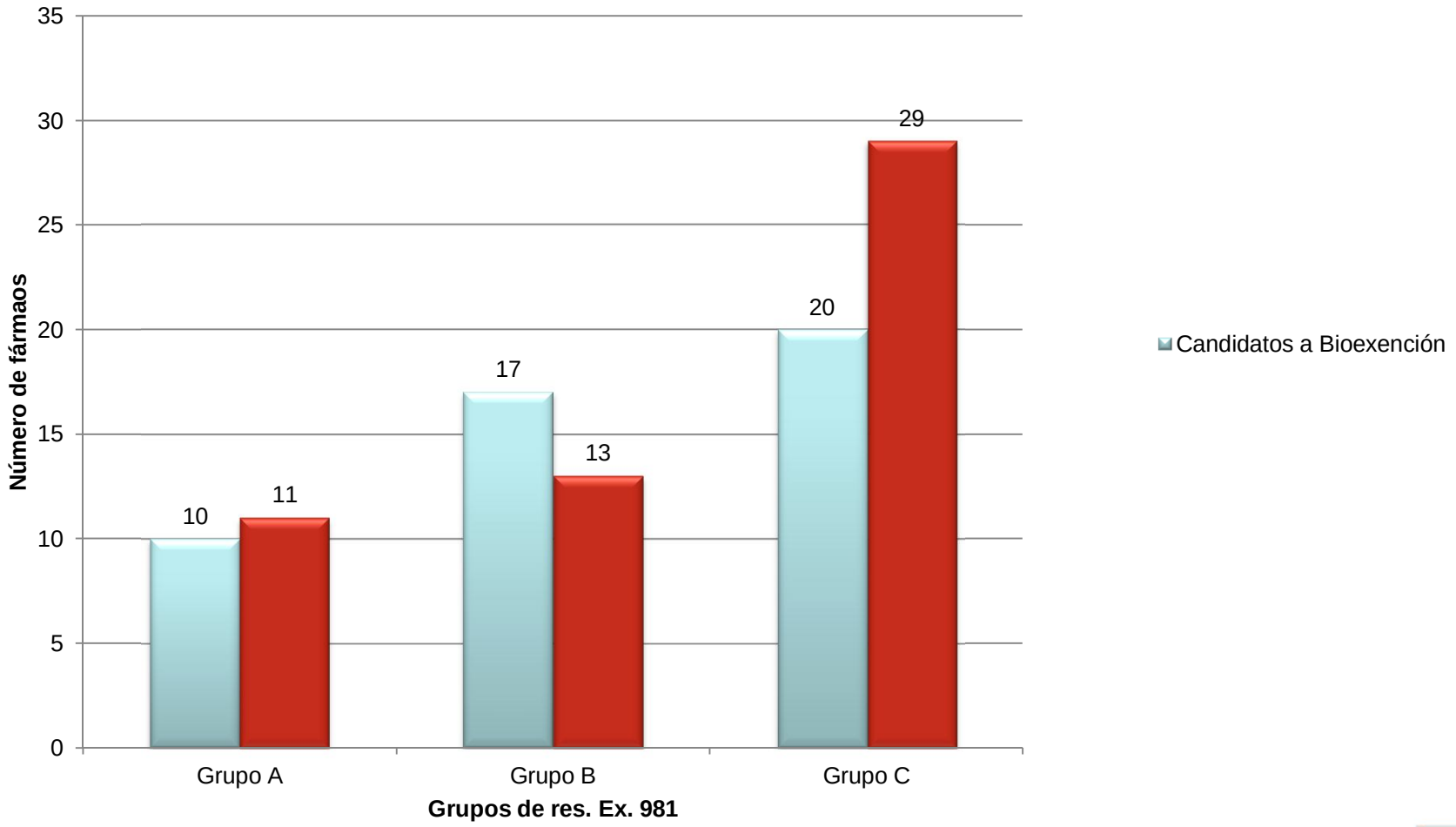
ANALISIS POR CLASIFICACION Y MARGEN TERAPEUTICOS DE PA INCLUIDOS EN EL DECRETO MINSAL 864/12



EXCIPIENTES QUE NO SE CONSIDERAN TRADICIONALES EN FORMULACIONES ORALES CONVENCIONALES

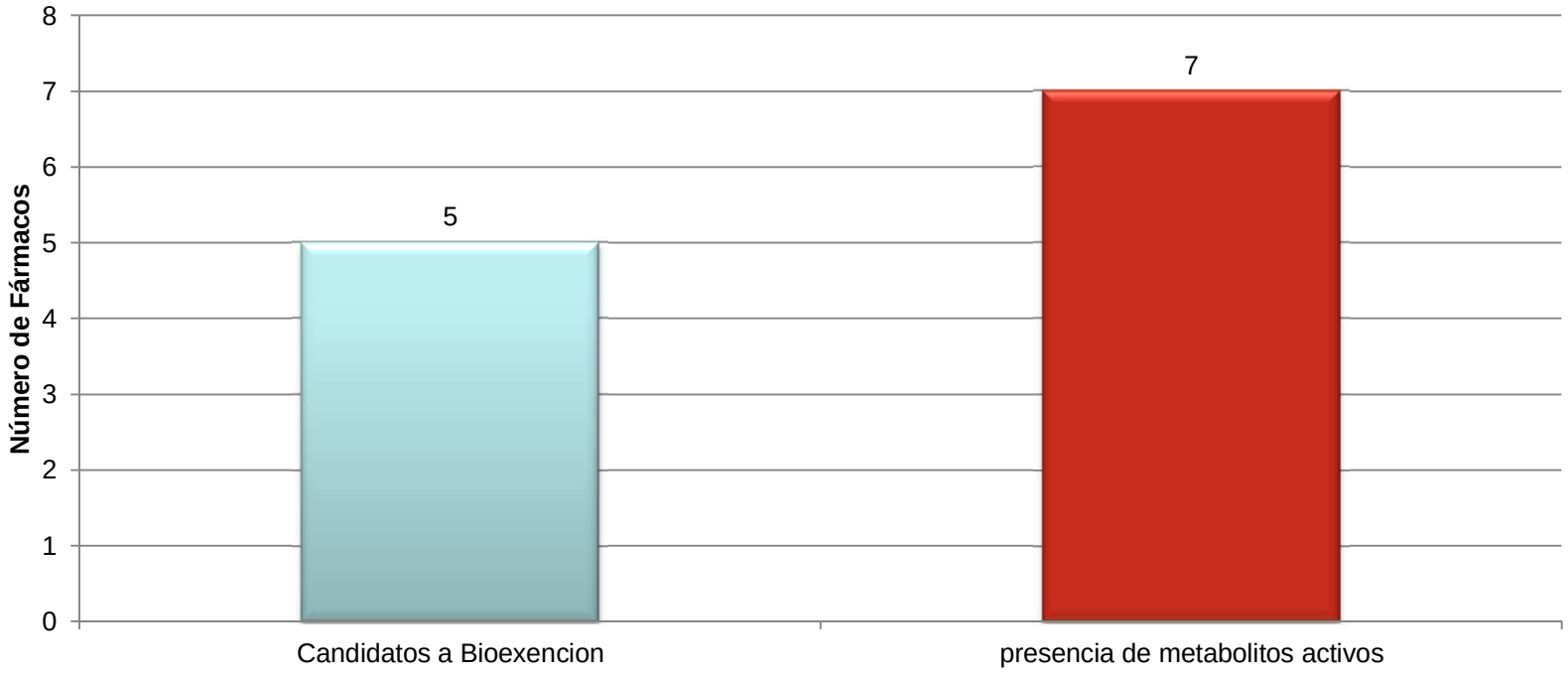
Sales de Magnesio.	En Formulaciones de Digoxina y Nutrofurantoina, usado como diluyente, puede adsorber el PA en el TGI disminuyendo su BD.
Sales de Calcio.	Usadas como diluyente en formulaciones de penicilaminas puede disminuir la absorción del PA disminuyendo su efecto.
Sales de Calcio.	Usadas como 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.
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
Polietinel Glicoles (PEG 400)	Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción
Pluronic P85	Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción
Sodium Acid Pyrophosphate	Disminuye el tiempo de transito intestinal, pudiendo afectar la absorción
Cremophor	Afecta función de Glicoproteína P aumentando la absorción

Número de fármacos que son o no candidatos a bioexcención de Dec. Ex. 981
Según SCB, Margen Terapéutico y Metabolitos activos.



Número de fármacos que son o no candidatos a bioexcención de Dec. Ex. 864

Según SCB, Margen Terapéutico y Metabolitos activos.



ALGUNAS ACLARACIONES FINALES

✓Todas las potencias convencionales de una forma farmacéutica están sujetas a demostrar bioequivalencia independiente del listado de comparadores

✓Si el producto es candidato a bioexención, se compara el perfil o velocidad de disolución, independiente de la potencia del comparador

✓Si el producto debe demostrar BE in vivo, las dosis administradas deben ser equivalentes

✓Si lo anterior no es posible, y la pk es lineal, se puede emplear un factor de corrección de los parámetros determinados in vivo

✓El éxito de una bioexención depende de las características del comparador, el cual puede no presentar la performance que exige una bioexención

✓Si el estudio es in vivo, y hay más potencias, existe la proporcionalidad de la dosis, en donde otras potencias se comparan con el BIOLOTE

✓La proporcionalidad de la dosis no aplica para estudios in vitro o bioexenciones

AGRADECIMIENTOS:

QF Sergio Muñoz, PhD

QF Patricia Carmona

Egresados de Química y farmacia:

-Danilo Neculman, P. Universidad Católica de Chile

-Juan Eduardo Suárez, Universidad de Valparaíso