Pruebas técnicas para avalar el cambio de fabricante de un principio activo (API) en un Registro Sanitario para un producto farmacéutico reconocido como Bioequivalente

Introducción:

La regulación chilena establece el cambio o ampliación de fabricante de API como una opción para la modificación del registro sanitario. Esta situación se aplica también a los productos que han sido reconocidos como bioequivalentes, de manera que es conveniente seguir una estrategia que demuestre que el API sintetizado por el "nuevo" fabricante es similar al "original" en cuanto a sus características físicas y químicas y que no altera el desempeño del proceso de manufactura ni el del producto final. Esta estrategia es especialmente importante para las formas farmacéuticas (FF) sólidas (como comprimidos y cápsulas) en que esas características pueden influir en la eficacia del medicamento.

Las indicaciones para la incorporación de un fabricante de API aparecen en la guía MOVAL y la forma de proceder se entregan en el formulario denominado "Presentación de resultados para la acreditación de modificaciones a procesos de manufactura post validación" (F-VPP 04) y en el Instructivo para completar el formulario (IT-FVPP 04). Esta presentación puede hacerse vía plataforma GICONA pagando el arancel correspondiente.

Metodología de trabajo:

Como un mismo API con diferente fabricante puede presentar forma y tamaño de partícula que difieren de aquel con que se hizo el desarrollo de la forma farmacéutica y se estableció la reproducibilidad del método de manufactura (validación) es necesario establecer una metodología de trabajo que oriente en estos aspectos. En esta nota técnica se presenta una estrategia para avalar el cambio de fabricante del API, la cual se puede contextualizar en tres categorías:

1. Caracterización del API en los aspectos químicos y físicos.
2. Caracterización de la mezcla para fabricar la FF.
3. Evaluación comparativa del desempeño del producto obtenido con el proceso, antes y después del cambio.

1. Caracterización del API:

Los estudios del comportamiento y de las propiedades del API en polvo son de considerable importancia. Características como pureza, forma y tamaño de partículas, área superficial, solubilidad, propiedades cristalinas y polimorfismo, estabilidad, flujo, higroscopicidad, flotabilidad, compresibilidad y propiedades organolépticas entre otros, son de gran utilidad para predecir cuál será la influencia que tendrán en la forma farmacéutica. En este contexto se sugiere utilizar el siguiente esquema:

1.1. Para determinar características químicas:

- Espectroscopia IR y UV entre otros para identificar grupos funcionales
- Perfil de impurezas (si lo amerita)

1.2. Para determinar características físicas:

- Difracción RX o Calorimetría Diferencial de Barrido para Cristalinidad y Polimorfismo
- Análisis de tamices, microscopía óptica o microscopía de barrido para tamaño y forma de partículas.
- Solubilidad (si lo amerita)

A continuación, se exponen algunos conceptos respecto de las metodologías para la caracterización física del API:

Métodos para determinar cristalinidad y polimorfismo:

Difracción de Rayos X (DRX): Se trata de una herramienta analítica de gran poder, ya que no existen formas cristalinas iguales, en las que los espacios tridimensionales de los planos en que se orientan los átomos sean idénticos en todas direcciones. El patrón de difracción se expresa como una serie de picos situados en diferentes ángulos de difracción; estos ángulos y su intensidad relativa, permiten la caracterización cristalográfica de cualquier muestra, de este modo, puede utilizarse como una prueba de identificación, comparando el perfil obtenido con una base de datos.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): La DSC pertenece a los métodos térmicos de análisis que son utilizados para determinar características como la pureza de un compuesto, el polimorfismo, solvatación, degradación, compatibilidad de excipientes o establecer interacciones principio activo-excipiente. Estas técnicas se basan en la aplicación programada de temperatura desde una fuente externa. Específicamente la DSC, permite la monitorización del flujo de calor necesario para mantener la muestra y la referencia a la misma temperatura. Esto se logra poniendo calefactores separados en las celdas de referencia y en la que se dispone la muestra. Al entregar un pulso de calor controlado se pueden medir la fusión, sublimación, vaporización, desolvatación de APIs y excipientes.

La importancia de la identificación del polimorfismo (capacidad de una sustancia para cristalizar en una o más formas cristalinas) radica en que:

- Los polimorfos presentan diferente color, dureza, solubilidad y punto de fusión entre otros.
- Un polimorfo metaestable tiene una mayor presión de vapor, alta energía libre, mayor solubilidad y un bajo punto de fusión que los polimorfos estables.
- El uso de un polimorfo metaestable es factible si la velocidad de transformación es lenta.
- Los polimorfos pueden ser terapéuticamente más efectivos debido a las diferencias entre solubilidad, coeficiente de partición y velocidad de disolución.

Métodos para determinar tamaño y forma de partícula:

- Tamización (tamaño)
- Sedimentación (tamaño)
- Difracción de luz Láser (tamaño)
- Microscopía óptica (forma y tamaño)
- Microscopía electrónica de barrido (forma y tamaño)

Tamaño y forma de partícula por microscopía:
La utilización de esta metodología implica establecer referencias que faciliten la expresión de la medición, las más frecuentes son:

- Diámetro de Feret: Distancia entre dos tangentes trazadas en la superficie de la partícula, perpendiculares a la dirección de medida.
- Diámetro de Martin: Distancia entre dos puntos extremos de la partícula medida en la misma dirección del ocular que divide a la partícula en dos partes iguales.
- Diámetro del círculo de superficie equivalente: Diámetro de un círculo que visualmente por microscopia se vea que es similar al de la partícula.

2. Caracterización del API en la mezcla para fabricar la FF:

Estos estudios son importantes para demostrar que el desempeño del proceso de manufactura se mantiene sin cambios. Con ese propósito se sugiere evaluar el flujo de la mezcla de polvos incluido el API del nuevo fabricante que se desea incorporar.

Flujo:

Entrega información sobre la capacidad que tienen los polvos para escurrir la que es función de la resistencia que oponen las partículas (fricción interparticular). Para evaluar este parámetro se sugiere obtener resultados a través de las siguientes metodologías: ángulo de reposo, velocidad de flujo, volúmenes y densidades:

2.1 Angulo de Reposo: Es una manifestación de la fricción entre las partículas y de la resistencia al movimiento. El ángulo de reposo es función de la forma y rugosidad de la

superficie de las partículas; por ej. las partículas esféricas de superficie lisa tienen las mejores propiedades de flujo.

2.2 Velocidad de flujo: Indica la fluidez de un polvo, en términos de tiempo. Se determina el tiempo que demora en escurrir una cantidad determinada de polvo a través de un embudo especial.

2.3 Densidad-Volúmenes: En un polvo se pueden considerar 3 tipos de densidad-volumen, ya que por su estructura existen poros internos y espacios capilares. Pueden distinguirse varios tipos:

- Densidad-Volumen verdadero (Vt): Considera la densidad real del polvo, excluyendo los espacios vacíos y los poros mayores que las dimensiones atómicas o moleculares en las estructuras cristalinas. Esta densidad se determina mediante el desplazamiento de gases (He) o líquidos a través del material.
- Densidad-Volumen granular (Vg): Es la densidad obtenida al considerar el polvo más los espacios menores a 10 micrones. Esta se determina mediante el desplazamiento de Hg el cual no penetra los poros internos de las partículas.
- Densidad-Volumen "bulk" o aparente (Vb): Corresponde al volumen ocupado por un peso determinado de polvos, incluye todos los espacios vacíos ubicados entre las partículas del polvo. Se determina poniendo en una probeta de 100 cc, 50 g de la muestra y midiendo el volumen ocupado por ésta.
- Densidad-Volumen de consolidación (Vc): Se determina poniendo en una probeta de 100 cc, 50 g del polvo, se golpea tres veces sobre una superficie dura desde una altura de 2,5 cm., con intervalos de 2 segundos. Posteriormente se divide el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta.

Con los valores obtenidos de la medición de los volúmenes-densidades pueden determinarse el flujo a través de los siguientes índices:

- Índice de compresibilidad:
  IC = ((1-(Vc/Vb)) *100)

- Índice Hausner:

$$I.H = \frac{Dc}{Db}$$

- Índice de Carr:

$$I.C. = \frac{(Dc - Db)}{Dc} \times 100$$

Propiedades de Flujo según Índice de Carr y Hausner

Escala de propiedad de Flujo		
Índice de Carr	Características de Flujo	Índice de Hausner
< 10	Excelente	1,00 - 1,11
11 - 15	Bueno	1,12 - 1,18
16 - 20	Adecuado	1,19 - 1,25
21 - 25	Pasable	1,26 - 1,34
26 - 31	Pobre	1,35 - 1,45
32 - 37	Muy Pobre	1,46 - 1,59
> 38	Demasiado Pobre	> 1,60

3. **Evaluación comparativa del desempeño del producto que contiene el API del nuevo fabricante con el producto que contiene el API del fabricante original:**

Deberá seguir las indicaciones de la guía MOVAL en cuanto a disolución y estabilidad.

- Estudio de perfil de disolución discriminativo: Para mantener la homogeneidad de los procesos regulatorios, los estudios de disolución deben seguir lo dispuesto por la autoridad sanitaria en las guías respectivas. El informe con los resultados debe seguir

en su estructura y lineamientos lo señalado en el formulario BIOF 07, disponible en la página electrónica www.ispch.cl.

- Estudio de estabilidad: Cuando amerite su presentación, el diseño y ejecución de este tipo de estudios debe cumplir con lo dispuesto por la autoridad sanitaria en las guías respectivas, incluyendo la información de respaldo (ver página electrónica www.ispch.cl).

  Es importante señalar, que al momento de presentar la solicitud se entiende que no se tienen los resultados completos del estudio de estabilidad a tiempo real, por lo que estos deben ser presentados al cumplir el año de iniciada la incubación hasta cumplir el periodo de eficacia aprobado.

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	**A**	**FECHA**	**CAMBIO EFECTUADO**
-	Versión 0.0	22-08-2019	Creación del documento.