



MINISTERIO DE SALUD  
SUBSECRETARIA DE SALUD  
DIVISION JURIDICA

**MODIFICA DECRETO EXENTO Nº 27 DE 2012, DEL MINISTERIO DE SALUD, QUE APROBÓ LA NORMA TÉCNICA Nº 131, NOMINADA "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE".**

EXENTO Nº 858 /

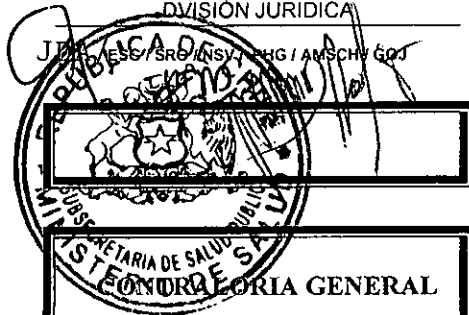
SANTIAGO, 13 AGO. 2013

**VISTO:** Lo dispuesto en el artículo 4º del Libro I del decreto con fuerza de ley Nº 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley 2.763, de 1979 y de las leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones de los incisos 2º y 3º del artículo 221º, del decreto supremo Nº 3 de 2010, también del Ministerio de Salud y mediante el cual se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano; La necesidad de contar con lineamientos técnicos para la realización estudios de bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica en formas farmacéuticos sólidas orales de liberación no convencional; la propuesta elaborada por el Instituto de Salud Pública en relación a la materia indicada, comunicada mediante el Oficio Ordinario Nº 1469 de fecha 01 de julio 2013 y la evaluación técnica que sobre dicha propuesta realizó la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, informada mediante su Memo B35 Nº 0765 de fecha 06 de agosto de 2013; y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo Nº 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente,

**DECRETO:**

**ARTÍCULO PRIMERO.-** Modificase el Decreto Exento Nº 27, de fecha 18 de enero de 2012, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 28 del mismo mes y año, mediante el cual se aprobó la Norma Técnica Nº 131, nominada "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE", en la forma que a continuación se indica:

- 1.- Incorpórese un "ANEXO I"; denominado "Estudios de bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación no convencional".



<b>SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA</b>		
<b>TEORÍA GENERAL</b>		
<b>TOMA DE RAZON</b>		
<b>RECEPCION</b>		
Depart. Jurídico		
Dep. T.R. y Regist.		
Depart. Contabil.		
Sub.Dep. C. Central		
Sub.Dep. E. Cuentas		
Sub.Dep. C.P. y B.N.		
Depart. Auditoría		
Depart. VOPU y T		
Sub. Dep. Munip.		
<b>REFRENDACION</b>		
Ref. por \$.....		
Imputación.....		
Anot. por .....		
Imputación.....		
Deduc.Dcto.....		

**ARTICULO SEGUNDO.-** Un texto actualizado de la norma, conteniendo el ANEXO I, consistente en un documento de 7 páginas debidamente visado por el Subsecretario de Salud Pública y que mediante la modificación que se aprueba en este Decreto se incorpora, se mantendrá en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesionales Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl), para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan guarden estricta concordancia con el texto aprobado.

**ARTÍCULO TERCERO.-** Las disposiciones de este Decreto regirán desde la publicación del mismo en el Diario Oficial.

**ANOTESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE.-  
POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA**





**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**  
**DEPTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS (ANAMED)**  
**SUBDEPTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA**

**ANEXO I:**

**Estudios de bioequivalencia para establecer  
Equivalencia terapéutica en formas farmacéuticas  
sólidas orales de liberación no convencional**

Año 20





## ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE LIBERACION MODIFICADA

### A. DEFINICIONES

**Formas farmacéuticas de liberación modificada.** Son medicamentos cuya velocidad y/o lugar de liberación de la sustancia o las sustancias activas son diferentes a los de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Esta modificación en la liberación se consigue con una formulación particular o por un método de fabricación especial. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen aquellas de liberación prolongada, de liberación entérica y de liberación pulsátil, entre otros mecanismos.

La formulación es diseñada con el objeto de lograr un patrón cinético de liberación predeterminado, permitiendo características temporales de la liberación del principio activo.

Liberación Modificada (o controlada):

A.- Liberación extendida

- 1.- Liberación Prolongada
- 2.- Liberación Sostenida
- 3.- Liberación Repetida

B.- Liberación retardada (por ejemplo, entérica).

C.- Otros tipos de liberación modificada: liberación pulsátil y liberación acelerada, Liberación Rápida o Inmediata (fast).

La mayoría de los productos de liberación modificada son formas farmacéuticas que permiten una reducción en la frecuencia de la dosificación en comparación con el fármaco presente en una forma farmacéutica de liberación inmediata. Este tipo de productos fue desarrollado para evitar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco durante la terapia. Los productos de liberación modificada pueden incluir capsulas, comprimidos, gránulos, pellets y suspensiones. Si alguna de las partes de un producto





farmacéutico incluye un componente de liberación modificada, aplicarán las siguientes normativas para demostración de biodisponibilidad y bioequivalencia.

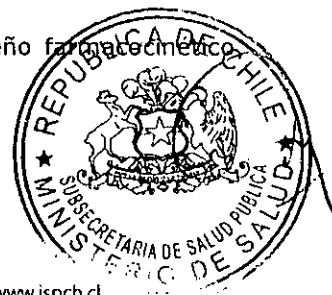
## **B. APLICACIONES REGLAMENTARIAS PARA ESTUDIOS DE BD/BE**

Los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia son requisito para las solicitudes de registro ordinario cuando se trata de: una entidad molecular nueva que no haya sido previamente aprobada por la Agencia, una sal o éster nuevos, un profármaco u otros derivados no covalentes de una entidad molecular nueva previamente registrada, un producto formulado como de liberación modificada.

La solicitud de registro del primer medicamento de liberación modificada de un producto previamente registrado con liberación convencional, se ejecutará bajo la categoría de registro ordinario. La solicitud de registro de un producto de liberación modificada que sea equivalente farmacéutico a uno ya registrado se hará bajo la modalidad de registro simplificado y deberá demostrar equivalencia terapéutica respecto al producto establecido como comparador a proposición del Instituto de Salud Pública.

El propósito de un estudio de biodisponibilidad para el cual se indica un mecanismo de liberación modificada es determinar si se cumplen todas las siguientes condiciones:

- a. El producto cumple con las características de liberación modificada que declara.
- b. El perfil de biodisponibilidad establecido para el producto farmacéutico descarta la ocurrencia del fenómeno de "dumping".
- c. El desempeño del producto farmacéutico en el estado estacionario es equivalente al del producto farmacéutico de liberación modificada o no modificada, que contiene el mismo ingrediente activo o entidad terapéutica ("moiety") y que está sujeto a un procedimiento de registro ordinario.
- d. La formulación del producto farmacéutico proporciona un desempeño farmacéutico consistente entre las unidades de dosificación individuales.





La forma farmacéutica de referencia para un estudio de biodisponibilidad de este tipo debe ser escogida de manera que permita una evaluación científica apropiada de las declaraciones de liberación modificada hechas para el producto farmacéutico, tales como:

- Una solución o suspensión del ingrediente activo o "moiety" terapéutico.
- Un producto farmacéutico de liberación no modificada actualmente comercializado que contiene el mismo ingrediente activo o entidad terapéutica y se administra de acuerdo a las recomendaciones del rotulado.
- Un producto farmacéutico de liberación modificada actualmente comercializado registrado mediante un proceso de registro ordinario que contiene el mismo ingrediente activo o entidad terapéutica y se administra de acuerdo a las recomendaciones del rotulado.

### C. REQUISITOS SOBRE EL TIPO DE ESTUDIO A REALIZAR

Los siguientes tipos de estudios de biodisponibilidad deberán ser ejecutados para productos de liberación modificada que soliciten registro al Departamento ANAMED del ISP:

#### 1. Solicitud de registro ordinario:

- Para comprimidos y cápsulas, n estudio en ayunas de dosis única para cada potencia. Cuando se trate de cápsulas con microgránulos, se requiere sólo estudio para la potencia más alta.

- Un estudio de dosis única sobre el efecto de la dieta, en la potencia más alta.

- Un estudio en el estado estacionario sobre la potencia más alta.

Adicionalmente, deberán realizarse estudios de bioequivalencia cuando hayan ocurrido cambios sustanciales en los componentes o composición y/o métodos de manufactura entre el producto de liberación modificada para el cual se solicite nuevo registro y el producto para el cual se ejecutaron los ensayos clínicos.





## 2. Solicitud de registro simplificado:

Para productos de liberación modificada que soliciten registro simplificado, deberán ejecutarse los siguientes estudios:

(1) un estudio en ayunas, no replicado, de dosis única en donde se compare la potencia más alta de un medicamento de prueba o test y el producto de referencia establecido por decreto ministerial y

(2) un estudio no replicado sobre el efecto de los alimentos, de la potencia más alta del producto de prueba con el producto de referencia establecido por decreto ministerial.

Debido a que los estudios de dosis única se consideran más sensibles para evaluar la interrogante primaria de bioequivalencia (a saber, la liberación del principio activo desde el producto farmacéutico hacia la circulación sistémica), no se recomiendan los estudios de dosis múltiple, incluso en aquellos casos en donde claramente se reconozca una cinética de tipo no lineal para el medicamento.

## 3. Bioexenciones a los estudios de bioequivalencia: solicitudes ordinarias y simplificadas:

### a. Cápsulas con microgránulos – potencias menores

Para cápsulas con microgránulos de liberación modificada en donde la potencia solamente difiera por el número de microgránulos que contienen el ingrediente activo, deberá ejecutarse un estudio de bioequivalencia de dosis única en ayunas sólo con la potencia más alta, y podrá someterse a bioexención de los estudios *in vivo* a las potencias menores en base a la comparación de los perfiles de disolución. Un perfil de disolución puede ser generado para cada potencia empleando un medio de disolución recomendado. El método del factor de similitud  $f_2$  puede ser usado para comparar los perfiles de las distintas potencias del producto. Un valor de  $f_2 \geq 50\%$  puede considerarse como criterio para confirmar que estudios *in vivo* adicionales no son necesarios para potencias evaluadas *in vitro*.





b. Comprimidos – potencias menores

Para comprimidos de liberación modificada, cuando el producto farmacéutico se halla en la misma forma farmacéutica pero en diferentes potencias, y es proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos, y cuando posee igual mecanismo de liberación, la determinación de bioequivalencia de una o más de las potencias menores puede ser subrogada en base a la comparación de los perfiles de disolución, con la potencia mayor del producto farmacéutico para la cual se demostró equivalencia terapéutica *in vivo*. La similitud de los perfiles de disolución entre la potencia más alta y las potencias menores se demuestra mediante el cálculo del factor de similitud  $f_2$  en al menos tres medios de disolución (por ejemplo, pH 1,2; 4,5; 6,8).

c. Productos con recubrimiento entérico

Para el caso de productos farmacéuticos y alternativas farmacéuticas de liberación modificada, cuyo patrón de liberación sea sólo consecuencia del recubrimiento entérico que posee, es posible establecer la similitud con el producto de referencia establecido, por comparación de los perfiles de liberación-disolución desde los núcleos respectivos, toda vez que el producto haya cumplido satisfactoriamente la fase de resistencia ácida del ensayo (menos del 10% de liberación de principio activo a pH ácido).

En este caso, la comparación de los perfiles de disolución-liberación desde los núcleos de los productos con recubrimiento entérico, deberá realizarse por medio del cálculo del factor de similitud  $f_2$  el cual debe ser igual o superior a 50 para que el perfil sea considerado comparable respecto del producto de referencia. Los criterios para la comparación de los núcleos corresponden a los utilizados para formas farmacéuticas de liberación convencional; es decir basado en el sistema de clasificación biofarmacéutico o en la proporcionalidad de la dosis, de acuerdo a lo señalado en la norma N° 131 aprobada mediante Decreto exento N° 27/12 que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.







#### D. CAMBIOS POST APROBACION DEL REGISTRO (MODIFICACIONES)

Cuando, una vez aprobados los resultados de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia y otorgado el registro sanitario o la condición de equivalente terapéutico, se pretenda realizar modificaciones a:

- 1) la formulación del producto farmacéutico
- 2) el sitio de fabricación;
- 3) tamaño de lotes; y/o
- 4) la fabricación del producto (proceso o equipos)

Se debe establecer el nivel de cambio de dichas modificaciones en función del impacto en la calidad y en el desempeño del producto.

Para establecer el nivel de cambio, que permite definir los estudios a realizar, se puede recurrir a la guía de FDA para la industria, titulada SUPAC-MR: modified release solid oral dosage forms: Scale up and Post Approval Changes: Chemistry, manufacturing and controls. *In vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation. En aquellos casos en que se recomiende las comparaciones de los perfiles de disolución entre el producto antes y después del cambio, se puede emplear el factor de similitud  $f_2$ . Cabe recordar que la mencionada guía aplica a modificaciones únicas. Es decir, cuando se realiza múltiples modificaciones a un producto (puntos 1 a 4), se debe realizar nuevos estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.

