DIRECTRICES PARA LA CATEGORIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS EN SOLUCIÓN ACUOSA QUE SE ENCUENTRAN EN EL ALCANCE DE LA NT 131

Introducción:

En Chile, para otorgar la condición de Equivalente Terapéutico a un producto farmacéutico, el solicitante debe presentar al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) antecedentes (resultados) para: acreditar que el proceso de fabricación es reproducible (validación), demostrar que el registro sanitario está actualizado (identidad de la fórmula unitaria y de las especificaciones del producto obtenido por el proceso validado con las del registro sanitario) y demostrar con un estudio farmacocinético comparativo (in vivo o in vitro) entre el producto comparador y el producto cuyo proceso ha sido validado que ambos son equivalentes en seguridad y eficacia. Sin embargo, como los medicamentos de síntesis química formulados en solución acuosa o en polvos para formar una solución acuosa tienen el principio activo disuelto o se disuelve en el momento del uso, no deben demostrar su efectividad mediante estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad comparativa, ya que son considerados biodisponibles "per se". Estos productos equivalen a los que la USFDA denomina *"self evident"* de acuerdo con la guía 21CFR320.22 letra b.

Para fijar el marco regulatorio vigente es necesario señalar que, en el año 2012 se emitió el Decreto Exento N°27, el cual aprobó la Norma Técnica N°131 que definió "los criterios destinados a establecer la Equivalencia Terapéutica en productos farmacéuticos en Chile". Durante el 2014 se emitió el Decreto Exento N°122 que modificó el N°27, sustituyendo el numeral 4.2 de la Norma Técnica N°131, incluyendo a las soluciones acuosas (que contienen

activos de síntesis química, no biológicos ni derivados de ADN recombinante) entre los productos farmacéuticos que deben demostrar bioequivalencia (BE), mediante la presentación de estudios para avalar la reproducibilidad (validación) del proceso de fabricación como un eje fundamental en la demostración de la calidad del producto.

En el alcance de la NT 131 se encuentran los siguientes casos:

a. Productos formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía inyectable", por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intratecal.
b. Productos formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía oral".
c. Productos formulados como "polvos para reconstituir como solución acuosa", y la solución resultante cumple con el criterio y requisitos antes señalados.
d. Productos formulados como gases medicinales.
e. Productos formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por vía "ótica" u "oftálmica" sin efecto sistémico.
f. Productos formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía tópica" sin efecto sistémico.
g. Productos formulados como soluciones acuosas para nebulización o aerosol nasal.

En el caso de las soluciones acuosas con ingredientes farmacéuticos activos (sigla en inglés API) para ser administrados por vía oral, debe demostrarse que los excipientes no modifican o alteran el tránsito gastrointestinal o la absorción del activo.

Categorización del universo de soluciones:

En la medida que ha aumentado la "casuística evaluativa" y considerando el punto de vista técnico, ha sido posible establecer varias categorías considerando las solicitudes presentadas para conseguir la condición de BE, entre las cuales pueden mencionarse:

1. Productos que son soluciones acuosas directamente o soluciones acuosas reconstituidas a partir de APIS en polvo liofilizado, para ser administradas por vía oral, inyectable, tópica, oftálmica, ótica o nasal.
2. Productos que son soluciones acuosas pero que el activo tiene una solubilidad en agua dependiente de la dosis, ejemplo de esta condición son Paclitaxel, Docetaxel y Bortezomib entre otros.
3. Productos que son soluciones o soluciones reconstituidas a partir de APIs en polvo liofilizado, usando solventes como alcohol, glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol solos o en mezcla.
4. Productos que son soluciones coloidales en que el solvente es un coloide y el activo es coloide o una macromolécula como por ejemplo el hierro sacarato.
5. Productos que son soluciones acuosas falsas o solubilizados y que usan tensioactivos para formar micelas. Los activos son liposolubles y pueden estar en forma líquida o como polvo liofilizado, como por ejemplo Latanoprost (solubilizado con cloruro de benzalconio) y anidalafungina (solubilizada con polisorbato 80), entre otros.
6. Productos que son soluciones concentradas no acuosas y que luego son diluidas en agua antes de ser administrada al paciente.

7. Productos en polvo con activos de baja solubilidad formulados como compuestos de inclusión que son reconstituidos usando agua para inyectables ejemplo Voriconazol complejado con sulfobutil -alfa o beta- ciclodextrina.

<u>Directrices para considerar al producto como solución acuosa en el alcance de la NT 131:</u>

Al igual que en las versiones anteriores, la Sección Calidad y Validación de Productos Bioequivalentes (SECAVAL) del Sub-Departamento de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes, entrega las siguientes directrices para contribuir a la adecuada clasificación de estos productos y facilitar tanto la presentación como la evaluación de antecedentes y resultados.

1. **Casos en que la validación del proceso de manufactura es suficiente para solicitar la condición de Equivalente Terapéutico (EQT) (productos incluidos en el alcance de la NT 131):**

- Productos con el activo en solución en que el agua es el único solvente.
- Productos en que el activo está en polvo, obtenidos por liofilización y que se reconstituyen solo con agua para formar soluciones verdaderas.

2. **Casos de productos que se encuentran fuera del alcance de la NT 131:**

- Productos fabricados como soluciones no acuosas o como polvos liofilizados para reconstituir usando solventes como alcohol, glicerina, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol entre otros, ya sea solos o en mezcla.

- Productos en solución acuosa sin activos con acción farmacológica. En esta categoría se encuentran entre otros las soluciones de rehidratación (sueros), laxantes osmóticos, soluciones de desinfectantes tópicos y las soluciones utilizadas como lágrimas artificiales.
- Productos en solución que contienen vitaminas o mezcla de vitaminas.
- Productos formulados como soluciones coloidales.
- Productos formulados como soluciones micelares o en polvo formulados como micelas.
- Productos en que el activo se encuentra como un compuesto de inclusión.
- Productos formulados como soluciones concentradas no acuosas, aunque en forma previa a la administración sean diluidas en agua o con en soluciones acuosas salinas.
- Productos en solución acuosa que contienen activos biológicos o derivados de biotecnología (ADN recombinante).
- Productos declarados como solución y que no tienen agua ni otros solventes en la formulación, porque el activo es líquido volátil.
- Productos formulados como gránulos para reconstituir soluciones.
- Productos en comprimidos o polvos efervescentes para formar soluciones.
- Productos formulados como solución acuosa y que corresponden a dispositivos médicos.

NOTA: En los casos descritos, si los solicitantes quieren obtener la condición de EQT para el producto farmacéutico, deberán presentar un estudio farmacocinético in vivo, adquiriendo el carácter de una solicitud voluntaria, dado que en la práctica NO están afectos a la exigencia de EQT.

3. **Casos de productos con activos cuya solubilidad en agua dependa de la dosis o del pH:**

   Para estos productos el solicitante deberá demostrar con datos de literatura o experimentales que la dosis del activo en la formulación del producto se mantiene soluble en agua. Esta particular condición puede significar que para un mismo activo algunos productos se encuentren en el alcance de la NT 131 y otros no.

4. **Casos de productos para administración oral que contienen excipientes que alteran o modifican el tránsito gastrointestinal o la absorción del activo:**

   Para estos productos el solicitante deberá aportar información con el detalle de las etapas de fabricación del proceso y demostrar con datos de literatura o experimentales, que los excipientes que alteran o modifican el tránsito gastrointestinal o la absorción del activo en las cantidades incluidas en la fórmula no impactan en el desempeño terapéutico del producto.

<u>Estudio de la fórmula de cada producto en forma previa a la presentación:</u>

Cada solicitante deberá realizar una evaluación exhaustiva de la formulación de su producto para decidir si se encuentra en el alcance de la NT 131. Para esto, es necesario señalar que la característica predominante debe ser la solubilidad del principio activo en agua, esto significa que las propiedades físicas y químicas sean consistentes con la formulación del producto como una solución acuosa y que no existan excipientes que modifiquen favoreciendo la solubilidad del API, tales como los tensoactivos. En los anexos 2 y 3 que se encuentran al final de esta Nota

Técnica, se indican algunos fundamentos técnicos que deben tenerse en cuenta para decidir si existen reguladores del pH y/o cosolventes presentes en la formulación y por lo tanto que influyan en la decisión sobre si el producto puede clasificarse como una solución acuosa.

Será responsabilidad del solicitante aplicar estas directrices y solicitar las rectificaciones pertinentes.

Anexos:

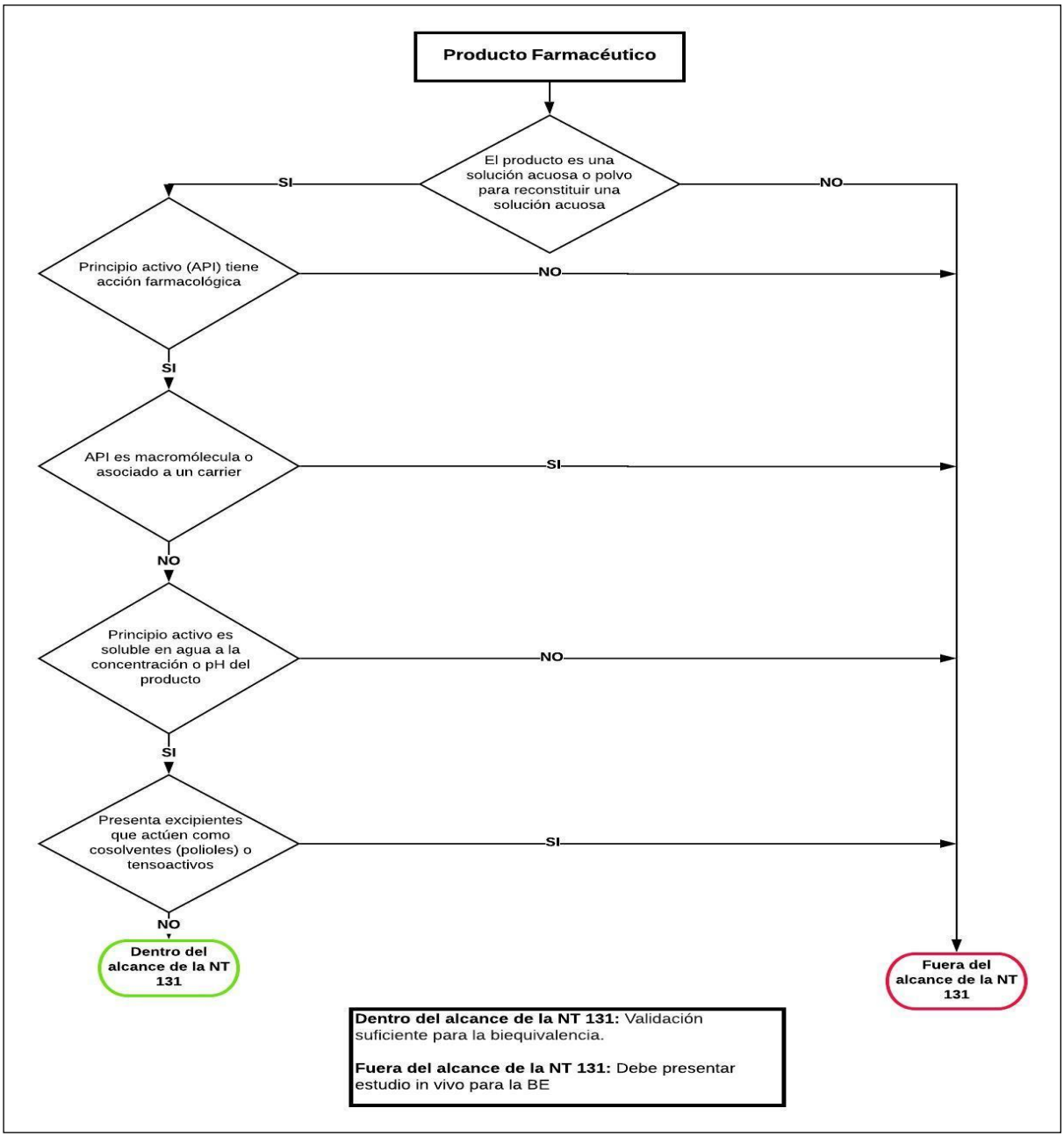
ANEXO 1.- Diagrama para discriminar las formulaciones de productos en que la validación del proceso de manufactura es suficiente para solicitar BE.

ANEXO 2.- Alcance del pH en la definición de una solución como acuosa.

ANEXO 3.- Alcance del cosolvente en la definición de una solución como acuosa.

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	**A**	**FECHA**	**CAMBIO EFECTUADO**
-	Versión 0.0	04-06-2019	Creación del documento.
Versión 0.0	Versión 1.0	12-09-2019	Se agrega un anexo diagrama de decisión.
Versión 1.0	Versión 2.0	04-08-2020	Se agrega anexo 2 y anexo 3.
Versión 2.0	Versión 3.0	25-07-2022	Se mejoran criterios y se precisa la redacción del documento de acuerdo al estado del arte actual.

<u>ANEXO 1.-</u> Diagrama para decidir si la fórmula de un producto se encuentra en el alcance de la NT 131 y si la validación del proceso de manufactura es suficiente para solicitar EQT.



<u>ANEXO 2.-</u> Alcance del pH en la definición de una solución como acuosa

A continuación, se encuentran diferentes fundamentos técnicos y sugerencias que deben tenerse en cuenta para decidir si en el producto existen reguladores de pH presentes y si puede clasificarse como una solución acuosa:

1. Verificar si la solubilidad del API es dependiente del pH.
2. Comprobar que la dosis del API sea soluble al pH del producto.
3. Identificar a los excipientes que actúan como tampones o reguladores del pH.
4. Identificar las razones por las que el regulador del pH se encuentra presente en el producto.
5. Recordar que el aumento de la solubilidad del activo con el manejo del pH tiene límites.

<u>Nota:</u> Si el pH de la formulación favorece la solubilidad del principio activo, entonces el producto farmacéutico podría estar dentro del alcance de la NT N°131.

<u>ANEXO 3.-</u> Alcance del cosolvente en la definición de una solución como acuosa

A continuación, se encuentran diferentes fundamentos técnicos y sugerencias que deben tenerse en cuenta para decidir si existen cosolventes presentes y si el producto puede clasificarse como una solución acuosa:

1. Considerar **la solubilidad del API en mg/mL y NO de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.**
2. Verificar la solubilidad del API en agua.
3. Comprobar que la dosis del API en el producto sea soluble en agua.
4. Identificar la presencia de cosolventes y recordar que quedan fuera del alcance de la NT 131, siempre que actúen sobre la disolución del API.
5. Identificar la presencia de **<u>estabilizantes</u>** y explicar claramente cuál es su función.
6. Identificar la presencia de polioles en el producto (manitol, sorbitol y maltitol, entre otros) y la función tecnológica que tienen, la cual es dependiente de la concentración.
7. Si la cantidad de polialcoholes o polioles en el producto es igual o superior al 50% v/v se considera como una solución NO acuosa, aun cuando el API sea soluble en agua. En este escenario el solvente en la solución ya no sería el agua.
8. Evaluar el diagrama de flujo del proceso, para identificar la presencia de cosolventes, si los excipientes líquidos se agregan después de la disolución del API entonces no actúan como cosolventes.