



APENDICE 1

Guía Técnica G-BIOF 01

Lineamientos para la demostración de equivalencia terapéutica de otras formas farmacéuticas de administración oral con acción sistémica.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1 Introducción

El presente anexo tiene por objetivo entregar lineamientos generales con respecto a los estudios comparativos requeridos para demostrar equivalencia terapéutica de productos de administración oral de acción sistémica, que correspondan a otras formas farmacéuticas, distintas a los comprimidos y cápsulas de liberación convencional. Se ha recogido y adaptado la información y experiencia de agencias tales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

2 Requisitos de estudios de bioequivalencia para diferentes tipos de formulaciones y para formas farmacéuticas específicas de liberación inmediata

Cuando el producto a comparar (similar, genérico) contiene diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados de un principio activo con respecto al producto de referencia correspondiente, la bioequivalencia debe ser demostrada con estudios *in vivo*. No obstante, cuando el principio activo es idéntico tanto en el producto de prueba como en el de referencia (o contienen sales con propiedades similares) podrían no requerirse estudios *in vivo*. Para más detalles de bioexención se recomienda revisar la G-BIOF 02.

3 Formas farmacéuticas de liberación inmediata con acción sistémica

3.1 Suspensiones

Para las suspensiones orales, en general se requieren los mismos estudios de bioequivalencia que para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, de acuerdo a la guía G-BIOF 01, a menos que se pueda aplicar una bioexención (G-BIOF 02). Los productos deben ser administrados tal y como se recomienda en el folleto aprobado.

Se incluyen en este punto las formas farmacéuticas orales que están diseñadas para convertirse en suspensiones homogéneas luego de ser dispersadas en el solvente correspondiente.

Para suspensiones de liberación modificada aplican los mismos requisitos de las formulaciones sólidas orales de liberación modificada.

3.2 Comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables (en inglés *orodispersable tablet*, ODT) están formulados para dispersarse rápidamente en la boca. La administración y el tiempo de contacto luego de su aplicación pueden ser factores críticos en los casos en los que el principio activo se disuelve en la boca y puede ser absorbido a través de la mucosa bucal. Dependiendo de la formulación, también habrá absorción en el tracto gastrointestinal (TGI) luego de deglutir la forma farmacéutica. Si se puede demostrar que el principio activo no se absorbe en la cavidad oral, sino que debe ser ingerido para ser absorbido a lo largo del TGI, entonces el producto podría ser candidato a una bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), siempre y cuando la indicación de administración recomiende ingerir con agua y cumpla los requisitos de las bioexenciones por SCB. Si no se cumple lo anterior, entonces debe demostrar la bioequivalencia *in vivo*.

3.2.1 Si el producto ODT es una extensión de otra formulación oral de liberación convencional, es decir, busca el mismo objetivo farmacocinético, pero mediante con otra forma farmacéutica:

En este caso se recomienda realizar un estudio de 3 periodos para poder evaluar la administración del producto ODT con y sin ingesta de líquidos. No obstante, si se demuestra bioequivalencia entre el referente con agua y el producto prueba sin agua en un diseño de dos periodos, se puede asumir la bioequivalencia del producto de prueba con ingesta de agua.

3.2.2 Si el producto ODT proviene de una solicitud de registro simplificado, es decir, es un producto genérico o genérico de marca de un producto ODT de referencia, aplican las siguientes recomendaciones para el diseño del estudio:

- Si el producto de referencia indica que se puede ingerir con o sin agua, la bioequivalencia debe ser demostrada sin agua, ya que esta condición se asemeja al uso destinado de la formulación. Esto es de particular importancia si el principio activo es susceptible de disolverse y absorberse

parcialmente en la cavidad bucal. Si se demuestra bioequivalencia cuando se ingiere sin agua, se puede asumir que habrá bioequivalencia si el producto es administrado con agua.

- Si el producto de referencia se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) se deberá demostrar bioequivalencia en dicha condición.
- Si el producto de referencia se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) y el producto de prueba se administrará adicionalmente de otra forma (por ejemplo, sin agua), deberán compararse ambos métodos con la forma de administración convencional (3 tratamientos, 3 periodos, diseño de 6 secuencias). En los estudios de productos ODT sin agua se recomienda humedecer la cavidad bucal ingiriendo 20 mL de agua directamente antes de colocar el producto sobre la lengua. Se recomienda no permitir la ingesta de agua por lo menos hasta 1 hora después de la administración del medicamento.
- Otras formulaciones tales como láminas bucodispersables, comprimidos o láminas bucales, tabletas sublinguales y entre otros deben ser abordados de manera similar a los ODT. Los estudios de bioequivalencia deben ejecutarse de acuerdo al uso y administración aprobados para el producto.
- Para comprimidos masticables, si la etiqueta indica que el comprimido debe ser masticado antes de tragar, el estudio de BE debe realizarse de dicha forma. Si se indica que el producto puede ser tanto masticado como deglutido inalterado, en los estudios de BE el producto deberá ingerirse de esta última forma con 240 mL de agua. Cabe añadir que en los estudios de disolución *in vitro* a ejecutar, deberá utilizar los comprimidos masticables intactos y enteros.
- Se debe registrar la información general respecto a la experiencia sensorial del sujeto (aceptación del sabor, sensación durante y después de la permanencia del medicamento en la boca) y facilidad de deglución, para los casos en los que el comprimido masticable no haya sido bien masticado.
- Conviene recalcar que las tabletas masticables (intactas) deben someterse a la prueba de disolución, como una prueba de desempeño del producto,

debido a que podrían ser tragadas por un paciente sin haberlas masticado apropiadamente. En general, las condiciones de la prueba de disolución para tabletas masticables deben ser las mismas que para las tabletas no masticables de la misma fracción o ingrediente activo.

4 Productos de referencia

Los productos de referencia a utilizar en los estudios de bioequivalencia han sido establecidos por la autoridad. En caso de no estar indicado en los listados de exigencia, se evaluará caso a caso.

5 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Draft Guidance. 2013. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>

Food and Drugs Administration (FDA). Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets - Guidance for Industry. 2018. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM507098.pdf>