

**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica**

**ESPECIALIDADES MEDICINALES**

**Disposición 556/2009**

**Apruébase la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores al Registro de Medicamentos Sujetos a Demostración de Bioequivalencia.**

Bs. As., 5/2/2009

VISTO la Ley Nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 y 177/93, el Decreto Nº 1490/92, la Resolución ex Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias Nº 46/03, las Disposiciones ANMAT nros. 5330/97, 3185/99, 229/00, 3311/01, 2807/02, 4290/02, 5318/02, 7062/02 y 2446/07; y el Expediente Nº 1-47-1110-676-08-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que las precitadas normas, y las disposiciones complementarias dictadas en su consecuencia, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla al amparo de los preceptos generales establecidos por la Ley Nº 16.463.

Que la aplicación de las normas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la lectura objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

Que por Disposición ANMAT Nº 3185/99 se aprobaron las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia contenidas en el documento denominado: "Cronograma para exigencia de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo".

Que es necesario establecer requisitos para la solicitud y posterior aprobación de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia in vivo/in vitro, según corresponda, en los casos de cambios específicos respecto de: la composición del producto, el lugar de manufactura, la escala de manufactura (aumento o disminución) y/o en la elaboración (proceso y equipos), de una formulación oral de liberación inmediata.

Que todo cambio que soliciten los titulares de registro debe ser documentado y debidamente autorizado.

Que es necesario determinar los parámetros que permitan asegurar la continuidad de la calidad y del comportamiento de los productos medicinales en una forma farmacéutica oral sólida de liberación inmediata, para aquellos cambios antes señalados, que sean posteriores a su autorización en medicamentos comprendidos en las Disposiciones Nros. 3185/99, 3311/01, 2807/02, 229/00, 2446/07 y en todas aquellas que se establezca la obligatoriedad de demostración de Bioequivalencia.

Que a tales fines es necesario adoptar una Guía para aplicar a los Cambios de Escala y Cambios Posteriores al Registro de aquellos medicamentos, cuyos principios activos estén sujetos a la demostración de bioequivalencia, en las formas farmacéuticas de sólidos orales de liberación inmediata.

Que el procedimiento de declaración juratoria para solicitar la aprobación de un cambio de excipiente, previsto en la Disposición (ex Subsecretaría de Regulación y Control) N° 853/89, resulta insuficiente para autorizar los cambios específicos señalados para los casos de formulaciones sólidas orales de liberación inmediata, comprendidas en el párrafo anterior.

Que tales solicitudes quedarán sujetas a la presente Disposición.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado intervención en el ámbito de sus competencias.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 253/08.

Por ello;

EL INTERVENTOR  
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS  
Y TECNOLOGIA MEDICA  
DISPONE:

**Artículo 1°** — Apruébase la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores a las condiciones de autorización en el Registro de Especialidades Medicinales de aquellos productos cuyos principios activos están sujetos a demostración de Bioequivalencia en las formas farmacéuticas de Sólidos Orales de Liberación Inmediata, que figura como Anexo I de la presente Disposición, y forma parte integrante de la misma.

**Art. 2°** — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación; notifíquese a las entidades y organizaciones profesionales correspondientes.  
Cumplido, archívese PERMANENTE. — Ricardo Martínez.

ANEXO I

Guía para aplicar a  
CAMBIOS DE ESCALA Y CAMBIOS POSTERIORES AL  
REGISTRO DE MEDICAMENTOS SUJETOS A  
DEMOSTRACION DE BIOEQUIVALENCIA.

Formas Farmacéuticas Sólidas Orales de Liberación Inmediata  
Índice

I. PROPOSITO DE LA GUIA

II. GLOSARIO

III. CAMBIOS EN LA COMPOSICION

IV. CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACION

V. CAMBIOS DE TAMAÑO DE LOTE (AUMENTO O DISMINUCION DE ESCALA)

VI. CAMBIOS EN LA ELABORACION

VII. REQUISITOS PARA CAMBIOS MULTIPLES

VIII. DISOLUCION IN VITRO

IX. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

X. SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA

XI. PRINCIPIOS ACTIVOS DE ESTRECHO RANGO TERAPEUTICO (Ejemplos)

XII. CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA DE ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS SUJETOS A REQUERIMIENTOS DE BIOEQUIVALENCIA

XIII. FORMULARIO DE CARACTERIZACION DE PRODUCTO CON BIOEQUIVALENCIA/BIODISPONIBILIDAD DEMOSTRADA (INCLUYE AL PRODUCTO DE REFERENCIA DESIGNADO POR ANMAT)

XIV. REFERENCIAS

CAMBIOS DE ESCALA Y CAMBIOS POSTERIORES AL REGISTRO DE  
MEDICAMENTOS SUJETOS A DEMOSTRACION DE BIOEQUIVALENCIA

Formas Farmacéuticas Sólidas Orales de Liberación Inmediata

I. PROPOSITO DE LA GUIA

Esta guía establece los criterios y detalla la información requerida para las solicitudes de cambio posteriores a la aprobación del estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia in vivo/in vitro, según corresponda, en cuanto a:

- 1) Cambio en la composición;
- 2) Cambio del lugar de manufactura;
- 3) Cambio en la escala de manufactura (aumento o disminución) y/o
- 4) Cambio en la elaboración (proceso y equipos) de una formulación oral de liberación inmediata.

Las únicas condiciones de elaboración y composición autorizadas por la Autoridad Sanitaria serán las consignadas en el Formulario de Caracterización de Producto (Anexo XIII) En el caso del producto test, corresponderán a las del biolote. Para los productos de referencia, corresponderán a las vigentes al momento de su designación por ANMAT Cualquier cambio debe ser documentado y debidamente autorizado.

Se definen:

- 1) los niveles de cambio;
- 2) los ensayos químicos recomendados para cada nivel de cambio;
- 3) los ensayos de disolución in vitro y/o los ensayos de bioequivalencia in vivo para cada nivel de cambio y
- 4) la documentación que debería respaldar el cambio solicitado.

Este documento enuncia la información que debería proporcionarse a la ANMAT en la solicitud, para asegurar la continuidad de la calidad y comportamiento del producto en una forma farmacéutica oral sólida de liberación inmediata, para los cambios especificados posteriores a la aprobación.

No afecta ningún cambio posterior a la aprobación fuera de los especificados. Para los cambios no tratados en esta guía, los solicitantes deberán contactar a la ANMAT/INAME para obtener información acerca de la factibilidad y documentación necesaria.

Para cambios posteriores a la aprobación de la bioequivalencia de formas farmacéuticas de liberación inmediata que afectan a la composición, cambios de escala, cambios de sitio de elaboración y cambios en los procesos o equipos de manufactura esta guía reemplaza a la Disposición (SRyC) N° 853/89 únicamente en aquellos medicamentos comprendidos en las Disposiciones Nros. 3185/99, 3311/01, 2807/02, 229/00, 2446/2007 y en toda aquella que establezca obligatoriedad de demostración de bioequivalencia.

Se incluyen en el alcance de esta Guía a los Productos de referencia establecidos por ANMAT que sufrieran cambios posteriores a la emisión de la respectiva Disposición.

Los productos de referencia establecidos actualmente por ANMAT deberán aportar la información que cumplimente el formulario del Anexo XIII.

## II. GLOSARIO

**Biolote:** Lote con el cual se realizó el estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia aprobado.

**Calidad técnica de un excipiente:** Conjunto de atributos y/o especificaciones evaluados a través de procedimientos de caracterización química, física (por ejemplo granulometría, hábito cristalino, etc.) y microbiológica. Puede abarcar parámetros con posible impacto en la calidad y comportamiento de la forma farmacéutica, que no sean habitualmente determinados en el control de calidad de la materia prima en cuestión.

**Cambio de calidad técnica:** Cualquier cambio en alguno de los atributos y/o especificaciones que la definen. Quedan expresamente excluidos los cambios de un procedimiento analítico que sea equivalente o superior al modificado sin ampliación de los límites de aceptabilidad, así como los cambios derivados de la actualización de una monografía de Farmacopea.

**Equipos:** Utensilios, instrumentos y aparatos, automatizados o no automatizados, mecánicos o no mecánicos, utilizados para elaborar el medicamento, incluyendo los utilizados para su envasado.

Escala:

Aumento de escala: Proceso de aumentar el tamaño del lote.

Disminución de escala: Proceso de disminuir el tamaño del lote.

Escala piloto: La elaboración de un medicamento, por medio de un procedimiento plenamente representativo, que simula el utilizado para la escala industrial.

Para formas farmacéuticas orales sólidas, el tamaño del lote piloto deberá ser de, como mínimo, la décima parte de la escala industrial, o 10.000 comprimidos o cápsulas, el número que resulte mayor.

Estabilidad acelerada: Cuando la guía solicita estabilidad acelerada, deberán presentarse datos de un estudio de tres meses realizado sobre la formulación aprobada, y de 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio que se está solicitando. Las condiciones del estudio deberán ser:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ .

La frecuencia de análisis será de 0, 1, 2 y 3 meses. La evaluación de los datos se realizará en base al porcentaje de caída del principio activo y/o al aumento de sustancias relacionadas.

Excipientes multifuncionales: Son aquellos que cumplen funciones múltiples en una determinada formulación. Por ejemplo: Almidón como diluyente y desintegrante.

Formulación: Listado de los ingredientes y composición de la forma farmacéutica.

Información relevante: Es la información de estabilidad histórica en aquellas especialidades medicinales que posean más de tres años de experiencia comercial del producto registrado.

Lote: Cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma tal que sea homogénea.

A fines de control del producto terminado, un lote de un producto farmacéutico comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de materiales, y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado. Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista.

Mecanismo operativo: Reglas o conceptos que gobiernan la operación del sistema.

Medicamento: Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra. (F.A.VII)

Principio activo: Toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana. (F.A.VII)

Proceso: Conjunto de acciones seguidas para llegar al resultado esperado.

Rango: Medida, o límites entre los cuales las variaciones son aceptables.

Rango terapéutico estrecho o estrecha ventana terapéutica: Definición según Disposición (ANMAT) N° 3185/99.

Validación: Acción documentada, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipamientos, materiales, actividades o sistemas conducen realmente a los resultados previstos.

### III. CAMBIOS EN LA COMPOSICION

Esta sección de la guía enfoca los cambios de excipientes del medicamento. Esta guía no considera cambios referidos al principio activo. Los cambios en la composición que tienen el efecto de agregar o eliminar un excipiente, se definen en el Nivel 3. Para excipientes multifuncionales<sup>1</sup>[1] se le asignará la categoría funcional con menor porcentaje de cambio permitido. (Ej. Almidón como diluyente y desintegrante, tendrá un porcentaje de cambio máximo permitido del 3% en Nivel 1).

#### A. Cambios de Nivel 1

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 1 son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación.

Ejemplos:

a. Eliminación total o parcial de un ingrediente, cuyo propósito es afectar el color o el sabor del medicamento; o un cambio en el ingrediente de la tinta de impresión por otro ingrediente aprobado.

b. Cambios en excipientes, expresados como un porcentaje (p/p) de la formulación total, menores o iguales a los siguientes rangos:

EXCIPIENTE	PORCENTAJE DE EXCIPIENTE (P/P) EN EL PESO TOTAL DE LA FORMA FARMACEUTICA
Diluyente	± 5
Desintegrante	
Almidón	± 3
Otro	± 1
Aglutinante	± 0,5
Lubricante	
Estearato de Calcio (ca)	± 0,25
Estearato de Magnesio (mg)	± 0,25
Otro	± 1
Deslizante	
Talco	± 1
Otro	± 0,1
Cubierta	± 1

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que la droga en el producto está formulada al 100% de lo declarado o de la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes no deberá superar el 5%. Ejemplo:

En un producto que consiste en el ingrediente activo A, lactosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio; la lactosa y la celulosa microcristalina no deberán variar más de un 5% del total absoluto (por ejemplo, la lactosa aumenta un 2,5% y la celulosa microcristalina disminuye un 2,5%) en relación con el peso de la forma farmacéutica, si ha de quedar dentro del rango del Nivel 1.

Para establecer los porcentajes del cambio de excipientes propuesto se tomará como referencia la composición cuali-cuantitativa aprobada del lote que fue utilizado para la demostración de bioequivalencia/ y no la resultante de un cambio.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

a. Ficha de modificaciones.

b. Declaración de la función que cumple en la formulación cada uno de los excipientes.

c. Porcentaje de cambio de excipientes, individual y total, respecto del peso total de la forma farmacéutica, que justifiquen la inclusión en Nivel 1.

d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

e. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

f. Registro Maestro.

g. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con la nueva formulación propuesta, con seguimiento por el lapso de vida útil.

B. Cambios de Nivel 2

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 2 son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y el comportamiento de la formulación.

Los ensayos y la documentación para la presentación de un cambio de Nivel 2, varían según tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad.

El capítulo XI contiene a modo de ejemplo un listado de principios activos de estrecho rango terapéutico incluidos en las Disposiciones que requieren bioequivalencia. La solubilidad y la permeabilidad se definen como "alta" o "baja" según el Capítulo X.

Ejemplos:

a. Cambio en la calidad técnica de un excipiente. Ejemplo Celulosa microcristalina PH102 vs. Celulosa microcristalina PH 200.

b. Cambios en los excipientes, expresados como porcentajes (p/p) de la formulación total, mayores que los que figuran anteriormente para un cambio de Nivel 1, pero menores o iguales a los siguientes rangos porcentuales (que representan un aumento dos veces mayor que los cambios de Nivel 1).

EXCIPIENTE	PORCENTAJE DE EXCIPIENTE (P/P) EN EL PESO TOTAL DE LA FORMA FARMACEUTICA
Diluyente	± 10
Desintegrante	
Almidón	± 6
Otro	± 2
Aglutinante	± 1
Lubricante	
Estearato de Calcio (ca)	± 0,5
Estearato de Magnesio (mg)	± 0,5
Otro	± 2
Deslizante	
Talco	± 2
Otro	± 0,2
Cubierta	± 2

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que el principio activo en el producto está formulado al 100% de lo declarado o de la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes no deberá superar el 10%.

Para establecer los porcentajes del cambio de excipientes propuesto se tomará como referencia la composición cuali-cuantitativa aprobada del lote que fue utilizado para la demostración de bioequivalencia y no la resultante de cambios anteriores de composición ya sea de Nivel 1 o Nivel 2.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

a. Ficha de modificaciones

b. Declaración de la función que cumple en la formulación cada uno de los excipientes.

c. Porcentaje de cambio de excipientes, individual y total, respecto del peso total de la forma farmacéutica, que justifiquen la inclusión en Nivel 2.

d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado

e Documentación de Disolución

e 1 Drogas de alta permeabilidad y alta solubilidad. Clase I

Caso A: Según Capítulo VIII. DISOLUCION IN VITRO

Disolución del 85% a los 15 minutos, en 900 mL de HCl 0,1N.

Si un medicamento no cumple con este criterio, el solicitante deberá realizar los ensayos descriptos para el Caso B y de no cumplirlos, los del Caso C.



#### e.2 Drogas de baja permeabilidad y alta solubilidad. Clase III

Caso B: Según Capítulo VIII. DISOLUCION IN VITRO Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

#### e.3 Drogas de alta permeabilidad y baja solubilidad. Clase II

Caso C: Según Capítulo VIII. DISOLUCION IN VITRO: Perfiles múltiples. Se deberá realizar un muestreo apropiado a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, hasta que se disuelva el 90% de la droga o hasta que se logre una asíntota. Se puede utilizar un tensioactivo siempre que su uso se justifique apropiadamente.

Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y propuestas, deberán ser similares.

#### f. Registro Maestro.

g. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad de un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

h. Documentación de Bioequivalencia: Ninguna. De no cumplirse con lo requerido como caso A,

B o C de Disolución, deberá cumplimentarse lo solicitado en Bioequivalencia para Nivel 3.

#### 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con la nueva formulación propuesta, con seguimiento por el lapso de vida útil.

#### C. Cambios de Nivel 3

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 3 son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y comportamiento de la formulación. La documentación a presentar varía según los siguientes factores: rango terapéutico solubilidad y permeabilidad.

Ejemplos:

a. Todo cambio cualitativo y cuantitativo en los excipientes que acompañan a una droga de estrecho rango terapéutico, más allá de lo señalado en la Sección III.A.1.b.

b. Cualquier producto que no cumpla las exigencias de disolución bajo la Sección III.B.2.e

c. Cambios en excipientes de drogas de baja solubilidad y baja permeabilidad, más allá de los rangos señalados en la Sección III.A.1.b.

d. Cambios en excipientes de todas las drogas, más allá de los rangos señalados en la Sección III.B.1.b.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

a. Ficha de modificaciones.

b. Declaración de la función que cumple en la formulación cada uno de los excipientes.

c. Porcentaje de cambio de excipientes, individual y total, respecto del peso total de la forma farmacéutica.

d. Registro Maestro.

e. Documentación de Disolución.

Caso B: Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

f. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

g. Documentación de Bioequivalencia: Estudio completo de bioequivalencia in vivo o in vitro según corresponda

El estudio de bioequivalencia podrá ser obviado cuando exista una correlación in vivo/in Vitro aceptable, que haya sido verificada.

h. Documentación de estabilidad:

h.1. Información relevante disponible: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

h.2 Información relevante no disponible: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 3 lotes con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial con la nueva formulación, por el lapso de vida útil.

#### IV. CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACION

Los cambios de sitio de elaboración, consisten en cambios en la ubicación del lugar de manufactura para instalaciones, tanto de propiedad de la empresa, como contratadas, y no incluyen ningún cambio de escala, cambio de manufactura (incluyendo el proceso y/o los equipos) ni cambios en la composición. La Sección V de esta guía trata los aumentos de escala. Los nuevos sitios de elaboración deberán tener una inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) satisfactoria.

## A. Cambios de Nivel 1

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 1 consisten en cambios de sitio de elaboración dentro de un establecimiento único, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos operativos estándar (POEs), condiciones ambientales (ejemplo: temperatura y humedad) y controles, así como personal común a ambos sitios de elaboración o que posean experiencia adecuada con el proceso de elaboración, y donde no se realiza ningún cambio en los batch records, excepto la información administrativa y la ubicación del establecimiento.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio

- a. Ficha de modificaciones y aclaración sobre la naturaleza del cambio propuesto.
- b. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- c. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- d. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere

## B. Cambios de Nivel 2

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 2 consisten en traslados o mudanzas a otro establecimiento, donde se utilizan los mismos equipos, POEs, condiciones ambientales (ejemplo: temperatura y humedad) y controles, así como personal común a ambos sitios de manufactura, y donde no se realiza ningún cambio en los batch records, excepto información administrativa y la ubicación del establecimiento.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

- a. Ficha de modificaciones. Ubicación del nuevo sitio.
- b. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- c. Registro Maestro.
- d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- e. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

3. Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria

- a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado en el nuevo sitio, con seguimiento por el lapso de vida útil.

## C. Cambios de Nivel 3

1. Definición de Nivel: Los cambios de Nivel 3 consisten en traslados o mudanzas a otro establecimiento, donde se utilizan diferentes equipos y personal.

La modificación en los equipos y procesos no deberá ser mayor a la establecida en el Nivel 1 de.

## VI. Elaboración.

### 2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio

a. Ficha de modificaciones.

b. Habilitación del nuevo sitio de elaboración.

c. Registro Maestro actualizado.

d. Informe detallado del cambio de equipos y/o procesos.

e. Documentación de Disolución:

Caso B Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución en las condiciones actuales y las propuestas deberán ser similares.

f. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

g. Documentación de estabilidad:

g.1 Información relevante disponible: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

g.2 Información relevante no disponible: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 3 lotes con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

h- Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado en el nuevo sitio, con seguimiento por el lapso de vida útil.

## V. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (CAMBIOS DE ESCALA)

Esta sección de la guía enfoca los cambios referentes al tamaño de un lote, ya sea aumento o disminución del mismo, respecto al lote utilizado en la demostración de bioequivalencia/equivalencia in vitro (según corresponda). La disminución de escala por debajo de las 10.000 unidades posológicas no está contemplada en esta guía.

Todos los aumentos de escala deberán ser debidamente validados y, en caso de ser necesario, inspeccionados por personal de la Autoridad Sanitaria.

### A. Cambios de Nivel 1

1. Definición de Nivel: Cambio en tamaño de lote, hasta un factor de 10 veces el tamaño del lote utilizado en la demostración de bioequivalencia/equivalencia in vitro (según corresponda), donde:

- a. Los equipos utilizados tienen el mismo diseño y principios operativos.
- b. Los lotes se elaboran en pleno cumplimiento de las GMP vigentes, y
- c. Se utilizan los mismos POEs y controles, así como la misma formulación y procedimientos de elaboración.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

- a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de escala.
- b. Registro Maestro.
- c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- e. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere..

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

- a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial con el nuevo tamaño, con seguimiento por el lapso de vida útil.

B. Cambios de Nivel 2

1. Definición de Nivel: Cambio en tamaño de lote, más allá de un factor de 10 veces el tamaño del lote utilizado en la demostración de bioequivalencia, donde:

- a. Los equipos utilizados tienen el mismo diseño y principios operativos;
- b. los lotes se elaboran en pleno cumplimiento de las GMP vigentes, y
- c. se utilizan los mismos POEs y controles, así como la misma formulación y procedimientos de elaboración utilizados en el lote empleado en la demostración de bioequivalencia.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

- a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de escala.
- b. Registro Maestro actualizado.
- c. Documentación de Disolución:

Caso B: Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de los lotes de diferente tamaño deberán ser similares.

- d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

e. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad de un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

f Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con el nuevo tamaño, con seguimiento por el lapso de vida útil.

## VI. CAMBIOS EN LA ELABORACION

Los cambios de elaboración podrán afectar tanto a los equipos utilizados en el proceso de manufactura como al proceso en sí.

### A. Cambios de Nivel 1

1. Defunción de Nivel: Esta categoría comprende:

a. Cambios de proceso de elaboración, ya sea en tiempos de mezcla o de velocidades de operación, y/o

b. Cambios a equipos alternativos, con el mismo diseño y principios operativos, y con igual o distinta capacidad.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:

a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de proceso y/o equipo

b. Registro Maestro.

c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

e. Documentación de Bioequivalencia: Ninguna.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

### B. Cambios de Nivel 2

1. Definición de Nivel: Esta categoría comprende:

a. Cambios diferentes a tiempos de mezcla o de velocidades de operación en el proceso de elaboración, que no impliquen un cambio en el tipo de proceso, y/o

b. cambio en el diseño y/o en los principios operativos de los equipos utilizados.

Los ensayos y la documentación para la presentación de un cambio de Nivel 2, varían según tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad.

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio.

a. Ficha de modificaciones con la información detallada del cambio propuesto.

b. Registro Maestro actualizado.

c. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad de un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

d. Documentación de Disolución:

d.1 Drogas de alta permeabilidad y alta solubilidad.

Caso A: Disolución del 85% a los 15 minutos, en 900 mL de HCl 0,1N.

Si un medicamento no cumple con este criterio, el solicitante deberá realizar los ensayos descritos para el Caso B o C.

d.2 Drogas de baja permeabilidad y alta solubilidad.

Caso B: Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

d.3 Drogas de alta permeabilidad y baja solubilidad.

Caso C: Se deberá realizar un muestreo apropiado a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, hasta que se disuelva el 90% de la droga o hasta que se logre una asíntota. Se puede utilizar un tensioactivo siempre que su uso se justifique apropiadamente. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y propuestas, deberán ser similares.

e. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

f. Documentación de Bioequivalencia: Ninguna. De no cumplirse con lo requerido como caso A, B o C de Disolución, deberá cumplimentarse lo solicitado en Bioequivalencia para Nivel 3.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

C. Cambios de Nivel 3

1. Definición de Nivel: Esta categoría comprende:

a. Cambios en el tipo de proceso utilizado en la elaboración del producto (ejemplo: granulado por vía húmeda vs. compresión directa).

- b. Cualquier producto que no cumpla las exigencias de disolución bajo la Sección V.B.2
- c. Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de baja solubilidad y baja permeabilidad, más allá de lo admitido en Nivel 1 (VI. A)
- d. Modificaciones en la elaboración de productos con principios activos de rango terapéutico estrecho, más allá de lo admitido en Nivel 1 (VI. A)

2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:

- a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de proceso y/o equipo.
- b. Registro Maestro actualizado.
- c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- d. Documentación de estabilidad:

d.1 Información relevante disponible: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 1 lote con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

d.2 Información relevante no disponible: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada de la formulación aprobada y 3 lotes con 3 meses de estabilidad acelerada, de la formulación con el cambio solicitado.

e. Documentación de Disolución.

Caso B: Se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en el medio aprobado o codificado, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, o hasta que se logre una asíntota. Los perfiles de disolución de las formulaciones actuales y de las propuestas deberán ser similares.

f- Documentación de Bioequivalencia: Estudio completo de bioequivalencia in vivo o in vitro según corresponda. El estudio de bioequivalencia podrá ser obviado cuando exista una correlación in vivo /in vitro aceptable, que haya sido verificada.

3- Documentación disponible en el Laboratorio para la Autoridad Sanitaria

a. Documentación de estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de un lote industrial elaborado con los cambios propuestos, con seguimiento por el lapso de vida útil.

## VII. REQUISITOS PARA CAMBIOS MÚLTIPLES

Se entiende por cambios múltiples a las modificaciones en la escala y/o cambios posteriores al registro de Especialidades Medicinales sujetas a demostración de bioequivalencia, presentados en forma sucesiva o simultánea.

El Nivel correspondiente al cambio de excipiente y/o de tamaño de lote presentado, se determinará en forma acumulativa tomando como referencia la información consignada en el Formulario de Caracterización de Producto.



La documentación y ensayos exigibles para un cambio múltiple serán los correspondientes al de mayor exigencia entre los cambios individuales que lo componen.

#### VIII. DISOLUCION IN VITRO

Esta Guía recomienda la comparación de perfiles de disolución, realizados en condiciones idénticas, utilizando el Factor de Similitud  $f_2$  para aprobar los diversos niveles de cambio y documentar la similitud entre el producto de prueba posterior al cambio y el de referencia anterior al cambio

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{n-1} [R(t) - T(t)]^2}{n}} \right]$$

donde  $R_t$  y  $T_t$  representan el porcentaje disuelto a cada tiempo y  $n$  es el número de puntos de toma de muestra durante el ensayo de disolución. ( $n$  debe ser al menos igual a 3 y no debe incluir el tiempo cero).

Procedimiento para determinar  $f_2$

- 1 - Determinar el perfil de disolución de los productos de prueba (posterior al cambio) y referencia (anterior al cambio) utilizando 12 unidades de cada uno.
- 2 - Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal calcular el factor de similitud  $f_2$ .
- 3 - Un valor  $f_2$  comprendido entre 50 y 100, indica que los dos perfiles de disolución son similares.

Las mediciones de disolución tanto para el producto de prueba como para el de referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los tiempos de muestreo deberán ser los mismos.

Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de cada uno de ellos.

El coeficiente porcentual de variación en los puntos de toma de muestra más tempranos (Por ej. 15 min) no deberá ser mayor al 20%, y en los otros puntos no deberá ser mayor al 10%.

Ensayos de disolución

Caso A: Disolución de  $Q \geq 85\%$  a los 15 minutos en 900 mL de HCl 0,1N usando el Aparato 1 de la USP <711> a 100 rpm, o el Aparato 2 a 50 rpm.

Caso B: Perfil de disolución de puntos múltiples realizados únicamente con el método aprobado en el Registro o el codificado (\*), a intervalos regulares hasta que se logre una asíntota para la formulación propuesta y la aprobada. Aplicar Factor de Similitud  $f_2$ .

Caso C: Perfiles de disolución de puntos múltiples realizados en HCL 0,1N y en buffers USP de pH 4,5 y 6,8 tres perfiles distintos, para las formulaciones propuestas y actualmente aceptadas. Se deberá realizar un muestreo apropiado, por ejemplo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, hasta que se disuelva el 90% de la droga o hasta que se logre una asíntota. Se puede utilizar un tensioactivo siempre que su uso sea justificado apropiadamente.

(\*) Si la prueba de disolución ha sido incluida en ediciones de FA o USP posteriores al Registro, se evaluará individualmente la metodología empleada.

## IX. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los estudios de bioequivalencia in vivo/in vitro según corresponda, se realizarán de acuerdo a los procedimientos descriptos en la Disposición ANMAT N° 3185/99 o en la que su defecto la reemplace y/o complemente, utilizando como comparador el producto elaborado antes del cambio propuesto.

## X. SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA

En formas farmacéuticas de administración oral, los parámetros fundamentales que controlan la velocidad y cantidad de principio activo absorbido, son la solubilidad acuosa y la permeabilidad gastrointestinal. El sistema de clasificación biofarmacéutica (Biopharmaceutic drug classification system (BCS)) clasifica los principios activos en cuatro categorías de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad. Para determinar si una droga es de alta o baja solubilidad, se establece la relación entre la concentración posológica mayor del fármaco y la menor solubilidad de la droga dentro del rango fisiológico de pH 1,2 a 6,8 (Ref. 4) y en el de temperatura ( $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ ). Las drogas de alta solubilidad son aquellas con un volumen resultante de dividir la dosis máxima por la solubilidad mínima, que sea menor o igual a 250 mL. Ejemplo: La solubilidad más baja del compuesto A (1,0 mg/mL), ocurre a  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  y a pH 6,8; y se encuentra en el mercado en concentraciones de 100 mg, 200 mg y 400 mg. Esta droga se consideraría de baja solubilidad, ya que su volumen de dosis/solubilidad es mayor de 250 mL ( $400 \text{ mg}/1,0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$ ). La permeabilidad,  $P_e$  (cm/seg), se define como la permeabilidad eficaz de la pared del yeyuno humano a una droga; e incluye una resistencia aparente al transporte de masa hacia la membrana intestinal. Una droga se considera altamente permeable cuando la fracción de absorción es igual o mayor al 85% de la dosis administrada, dato obtenido por un estudio de balance de masas o en comparación a una administración intravenosa en humanos, alternativamente otros métodos pueden ser utilizados.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
Clase I	Alta	Alta
Clase II	Baja	Alta
Clase III	Alta	Baja
Clase IV	Baja	Baja

Se tendrán en cuenta todas las actualizaciones de este SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA que surjan de la Farmacopea Argentina.

#### XI PRINCIPIOS ACTIVOS DE ESTRECHO RANGO TERAPEUTICO (Ejemplos)

Ref: (5)

Carbamazepina
Ciclosporina
Digoxina
Etosuximida
Fenitoína
Carbonato de litio
Quinidina
Tacrolimus
Teofilina
Tolbutamida
Acido valproico
Warfarina

El rango o ventana terapéutica de principios activos no listados se evaluará en la presentación de Solicitud de cambios según lo descrito en la Disp. 3185/99

#### XII. CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA DE ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS SUJETOS A REQUERIMIENTOS DE BIOEQUIVALENCIA

Droga	Solubilidad	Permeabilidad	BCS
Zidovudina	Alta	Alta	1
Stavudina	Alta	Alta	1
Lamivudina	Alta	Alta	1
Indinavir	Baja	Baja	4
Nelfinavir	Baja	Baja	4
Ritonavir	Baja	Baja	4
Saquinavir	Baja	Baja	4
Didanosina	Alta	Baja	3
Nevirapina	Baja	Alta	2
Efavirenz	Baja	Baja/alta	2 ó 4

Las drogas para cuya clasificación no se dispone actualmente de bibliografía, se evaluarán en la presentación de Solicitud de cambios en función de la documentación o métodos alternativos que se aporten, basados en Farmacopea Argentina, OMS o las fuentes bibliográficas reconocidas internacionalmente, procediéndose oportunamente a la actualización del Listado precedente.

#### XIII- FORMULARIO DE CARACTERIZACION DEL PRODUCTO CON BIOEQUIVALENCIA/ BIODISPONIBILIDAD DEMOSTRADA - INCLUYE AL PRODUCTO DE REFERENCIA DESIGNADO POR ANMAT

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL		
TITULAR DEL CERTIFICADO		
FORMA FARMACEUTICA		
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA	FORMULA UNITARIA	FORMULA LOTE
LUGAR DE ELABORACION (De todas las etapas)		
TAMAÑO DE LOTE		
METODO ELABORACION	Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos. Se completará al recibir el Batch Record.	
LISTADO DE EQUIPOS USADOS		
ENVASE PRIMARIO		
CERTIFICADO AUTORIZACION N°		

Documentación complementaria: Metodología analítica que incluya Test de disolución.

#### XIV. REFERENCIAS

1. Scale-up and Post Approval Changes Guidance for Immediate Release Products (SUPAC-IR) US Food and Drug Administration-Centre for Drug Evaluation and Research 1995.
2. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Lindenberg M. et al. Eur. J.of Pharm. and Biopharm.58:265-278, 2004.
3. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. Kasim N. et al. Mol. Pharmac. 1:85-95, 2003.
4. WHO Technical Report Series-40th Report-Anexo 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms.
5. Japanese Regulation: Guideline for bioequivalence studies for formulation changes of oral dosage forms. February 2000.