



GABINETE DIRECTORAL
DEPARTAMENTO JURÍDICO.
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.
LÉR / HGE / T7A / AAA / FSM / CSL / CNA

APRUEBA GUÍA TÉCNICA DE LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS NO BIOLÓGICOS.

00511 19.03.2024

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 244, de 2023, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; la providencia 207, de 2023, del Director (S) del Instituto; el memorándum 85, de fecha 27 de enero de 2023, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; la providencia 123, de fecha 25 de enero de 2023, del Director (S) del Instituto; la providencia 88, de fecha 26 de enero de 2023, de la Jefa (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el memorándum 56, de fecha 18 de enero de 2023, de la Jefa (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el Oficio Ord. B35/N° 6042, de fecha 30 de diciembre de 2022, de la Subsecretaría de Salud Pública, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, conforme dispone el inciso tercero del artículo 57 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, *“el Instituto servirá de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional y desempeñará las demás funciones que le asigna la presente ley”*.

A su turno, el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario, *“el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos”*.

Por su parte, el inciso primero del artículo 97 del mismo Código establece que *“El Instituto de Salud Pública de Chile llevará un registro de todos los productos farmacéuticos evaluados favorablemente en cuanto a su eficacia, seguridad y calidad que deben demostrar y garantizar durante el período previsto para su uso. Ningún producto farmacéutico podrá ser distribuido en el país sin que haya sido registrado”*.

SEGUNDO: Que, como se observa, el Instituto de Salud Pública de Chile es el organismo encargado a nivel nacional del registro de productos farmacéuticos, siendo dicha institución *“un proceso de evaluación y estudio sistemático de sus propiedades farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas, destinado a verificar su calidad, seguridad y eficacia, que se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que mantiene el Instituto, que habilita y autoriza su distribución y uso en el país”*, conforme dispone el inciso primero del artículo 18 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud. Se traduce, en consecuencia, en un proceso de análisis complejo, eminentemente técnico, que aborda una serie de tópicos de la especialidad atendido el expertise técnico –aplicable a toda clase de productos farmacéuticos- del que se encuentra premunido este órgano de la Administración del Estado.

TERCERO: Que, dado lo anterior, esto es principalmente la complejidad del proceso de registro sanitario, que el Instituto ha considerado necesario entregar lineamientos técnicos que permitan a los interesados orientarse acerca de los antecedentes requeridos en la solicitud de registro sanitario, modificaciones y demostración de equivalencia terapéutica de aquellos productos denominados “productos farmacéuticos complejos no biológicos”.

Lo anterior resulta de relevancia para su consideración, ello dada la particularidad de este tipo de productos farmacéuticos, que corresponden a productos de síntesis química, de mayor peso molecular y complejidad estructural que la mayoría de ellos, motivo por los cuales se hace indispensable proporcionar lineamientos al respecto.

CUARTO: Que, por tanto, se ha elaborado la “Guía Técnica de lineamientos para el registro sanitario de productos farmacéuticos complejos no biológicos”, la que debe ser sancionada administrativamente para los fines referidos en las motivaciones que anteceden, de manera que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; en la Ley N° 19.880; en el Código Sanitario; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto 32, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE la “Guía Técnica de lineamientos para el registro sanitario de productos farmacéuticos complejos no biológicos”, cuyo tenor es el siguiente:

“GUÍA TÉCNICA:

LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS NO BIOLÓGICOS

1.- INTRODUCCIÓN.

El Instituto de Salud Pública (“ISP”), en el contexto de Agenda Regulatoria, ha considerado necesario entregar lineamientos técnicos a los interesados que permitan orientar acerca de los antecedentes requeridos en la solicitud de registro sanitario, modificaciones y demostración de equivalencia terapéutica de aquellos productos denominados “productos farmacéuticos complejos no biológicos” (PFCNB, o NBCD por su sigla en inglés).

Esto, para facilitar que el usuario realice una correcta presentación con información completa y actualizada, fundamentando y respaldando la solicitud en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia. Lo anterior es importante de considerar, dada la particularidad de este tipo de productos farmacéuticos, que corresponden a productos de síntesis química, de mayor peso molecular y complejidad estructural que la mayoría de ellos, motivo por los cuales se hace indispensable proporcionar lineamientos al respecto. Esta Guía Técnica y sus anexos, corresponden a documentos complementarios a la regulación sanitaria local, por lo que los estudios de estabilidad, aspectos de calidad farmacéutica, la validación de los procedimientos analíticos, la validación de procesos

productivos, entre otros, deben realizarse de acuerdo con la normativa sanitaria vigente en específico.

Los PFCNB, son productos en los cuales el principio activo es diferente de una estructura homomolecular, y consisten en diferentes estructuras estrechamente relacionadas, comprendiendo moléculas grandes, de alto peso molecular, siendo todo el complejo el principio activo y/o una formulación compleja, el que no puede aislarse ni cuantificarse completamente ni caracterizarse y/o ser descritos por completo mediante análisis fisicoquímicos.

Un proceso de fabricación robusto y bien controlado en este tipo de productos es fundamental para reproducir la seguridad, calidad y eficacia del medicamento. Cabe señalar que para optar a la equivalencia terapéutica será condición sine qua non a cumplir con los requisitos de calidad farmacéutica descritos para los niveles Q1, Q2 y Q3, siendo Q1: la misma composición cualitativa, esto es que el producto de prueba usa los mismos excipientes que el producto de referencia; y Q2: la misma composición cuantitativa, esto es que las concentraciones de los ingredientes inactivos utilizados en el producto de prueba están dentro de $\pm 5\%$ de las utilizadas en el producto de referencia. Y Q3, la microestructura o estudio de comparabilidad.

Dado que estos productos están compuestos con principios activos complejos y/o formulaciones complejas, la equivalencia terapéutica, atributos de calidad, y otros aspectos del registro, presentan un desafío a demostrar y es necesario establecer la comparabilidad e intercambiabilidad durante todo el ciclo de vida del producto debido a las variaciones causadas por las modificaciones, ampliación o las mejoras del proceso.

De acuerdo a la recopilación de antecedentes científicos realizada al efectuar la presente guía, se ha obtenido el siguiente listado de grupos categorizadas como medicamentos complejos no biológicos:

- Liposomales: Doxorubicina, Daunorrubicina, Bupivacaína
- Complejo de Hierro Carbohidrato: Hierro Sacarosa, Hierro Dextrano
- Glatiramoides: Glatiramer Acetato

Las anteriores constituyen las tres categorías principales de PFCNB, las que han ido ganando en el mundo, una mayor notoriedad desde una perspectiva regulatoria durante los últimos años y sobre los cuales esta guía, en específico, se referirá. Sin embargo, existen otros tipos de PFCNB que serán abordadas en un futuro como parte de los desafíos regulatorios por emprender y cuyas guías de actualización serán emitidas por este Instituto.

El presente documento recoge los lineamientos internacionales generales sobre los requisitos para el registro, incluyendo la demostración de la equivalencia terapéutica, y sus modificaciones, abarcando diferentes aspectos, que incluyen normas, guías, recomendaciones y también aquel conocimiento derivado de la experiencia práctica que surge de la tarea diaria en la evaluación de los estudios y antecedentes, por parte de este Instituto, como también en su ejecución por parte de los interesados. Es así que, vista la necesidad de generar directrices y de contar con criterios claros y lineamientos actualizados, se ha elaborado la presente guía, basada en documentos técnicos emitidos por otras Agencias Sanitarias de Alta Vigilancia, tales como EMA, US-FDA, entre otras.

En la Unión Europea (UE) se aplica un enfoque "caso por caso" para la regulación de estos productos. Es más, los PFCNB pueden seguir un procedimiento de autorización no centralizado, dejando las aprobaciones regulatorias a las autoridades nacionales. Por este motivo, se puede generar heterogeneidad en el enfoque regulatorio como en los resultados de la evaluación de los PFCNB, y este fenómeno, para algunas clases de productos, ha tenido implicancias en términos de seguridad

y eficacia, que ha requerido su precisión. Es por esto, que este Instituto se ha abocado a la tarea de elaborar esta guía con el fin de armonizar los requisitos para su evaluación.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta lo establecido en el presente documento y cada uno de sus anexos específicos, en particular, durante el desarrollo de medicamentos, que pueden conducir a la presentación de una solicitud de registro de un PFCNB o sus modificaciones.

2.- ABREVIATURAS.

1. PFCNB: Productos Farmacéuticos Complejos No Biológicos
2. EMA: European Medicines Agency
3. FDA: U.S. Food and Drug Administration
4. USP: United States Pharmacopeial
5. UE: Unión Europea
6. ISP: Instituto de Salud Pública de Chile
7. DMF: Drug Master File
8. PBPK: Modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente
9. BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio

3.- CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS NO BIOLÓGICOS (PFCNB).

3.1.- PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS LIPOSOMALES.

Esta guía analiza el tipo de información que se debe presentar en su solicitud de registro de un producto nuevo o similar para un medicamento liposomal.

La discusión aborda los siguientes temas para productos farmacéuticos liposomales: (A) química, manufactura y controles (CMC, por sus siglas en inglés) y (B) farmacocinética y biodisponibilidad humana o, en el caso de un producto similar, bioequivalencia.

Las recomendaciones de esta guía son complementarias a la normativa sanitaria general, se centran en los aspectos técnicos únicos de los productos farmacéuticos liposomales. Este documento no proporciona recomendaciones sobre estudios de seguridad y eficacia clínica; estudios pre-clínicos farmacológicos/toxicológicos; o complejos principio activo-lípidos (Los complejos principio activo-lípidos son definidos química y físicamente como asociaciones no vesiculares de principios activos con ciertos lípidos. Los complejos principio activo-lípido se forman al mezclar un principio activo con lípidos de tal manera que no son liposomas. Las recomendaciones de química, manufactura y controles, farmacocinética y biodisponibilidad para los complejos de lípidos y principios activos y los liposomas pueden ser similares).

Los liposomas son vesículas compuestas por una bicapa (unilamelar) y/o una serie concéntrica de múltiples bicapas (multilamelar) separadas por compartimentos acuosos formados por moléculas anfipáticas como los fosfolípidos que encierran un compartimento acuoso central. En un producto farmacéutico liposomal, el principio activo generalmente está contenido en el liposoma, la palabra "contenido" incluye tanto el principio activo encapsulado como el intercalado, "encapsulado" se refiere al principio activo dentro de un espacio acuoso e "intercalado" se refiere a la incorporación del principio activo dentro de una bicapa.

Por lo general, los principios activos solubles en agua están contenidos en los compartimentos acuosos y los principios activos hidrófobos están contenidos en la(s) bicapa(s) lipídica(s) de los

liposomas. La liberación de principio activo a partir de formulaciones liposomales, entre otras características como la eliminación de liposomas y la vida media en circulación, puede verse modificada por la presencia de polietilenglicol y/o colesterol u otros aditivos potenciales en el liposoma.

Una formulación de liposomas es diferente de:

- Una emulsión, que es un sistema disperso de aceite en agua, o agua en fases de aceite que contiene uno o más tensoactivos,
- Una microemulsión, que es un sistema de dos fases termodinámicamente estable que contiene aceite o lípido, agua y tensoactivos, y
- Un complejo principios activos-lípido.

3.1.1.- Química, manufactura y controles.

3.1.1.1.- Descripción y composición.

Debe incluir la siguiente información en su solicitud:

a) Los componentes del producto farmacéutico enumerados por sus nombres establecidos, como sigue:

- Principios activos
- Lípidos
- Componentes no lipídicos del liposoma
- Excipientes no liposomales (p. ej., componentes buffer)

b) Una expresión de la cantidad de cada componente lipídico utilizado en la formulación en función de la forma final del producto:

- Para solución/suspensión – mg/mL y mg/vial.
- Para polvo para reconstitución – mg/mL después de la reconstitución y mg/vial.
- Para semisólido – p/p (g/g).
- También se recomienda una expresión de la proporción molar de cada lípido individual al principio activo por cada lípido individual en la formulación final.

c) Una expresión de la cantidad de principio(s) activo(s) en la formulación:

Recomendamos expresar la composición del producto farmacéutico como miligramos de principio activo por mililitro de producto farmacéutico y también miligramos de principio activo por vial para productos farmacéuticos líquidos. Para polvos secos, solo se debe indicar la cantidad total del fármaco.

d) Rangos en la composición y/o atributos de los componentes:

Debido a que las propiedades farmacológicas y toxicológicas y la calidad de un producto liposomal pueden variar significativamente con los cambios en la formulación, incluida la composición de lípidos, los rangos deben especificarse en función de lo siguiente:

- Estudios de desarrollo de productos,
- Justificación de la selección de los rangos,

- Si la fuente de excipientes clave afecta la calidad del producto terminado y cómo la afecta.

Estos rangos deben estar vinculados a los factores que se analizaron durante el desarrollo del producto farmacéutico y respaldados por datos.

3.1.1.2.- Propiedades fisicoquímicas.

La estructura y la integridad de los liposomas son propiedades fisicoquímicas importantes y reflejan la capacidad de la formulación liposomal para contener y retener el principio activo dentro de la estructura del liposoma. Las siguientes propiedades son generalmente útiles para caracterizar una formulación de liposomas. La variabilidad en las siguientes propiedades puede conducir a cambios en la calidad del producto farmacéutico liposomal, incluida la salida del principio activo desde los liposomas. Las propiedades que se aplican al producto farmacéutico liposomal pueden ser entre otras las siguientes:

- Morfología de los liposomas incluyendo, si aplica, la determinación de lamellaridad.
- Características superficiales de los liposomas, según corresponda, por ejemplo, pegilación.
- Carga neta, típicamente medida como potencial zeta de los liposomas.
- Viscosidad del producto farmacéutico.
- Parámetros del principio activo contenido.

Por ejemplo, la eficiencia de encapsulación del principio activo (la cantidad de principio activo contenida dentro de los liposomas en comparación con la cantidad total de principio activo) y la carga del principio activo en los liposomas (la cantidad de principio activo contenida en relación con la cantidad de lípidos utilizados, que es la proporción de fármaco/lípido). Esta información debería estar respaldada por datos de desarrollo, incluidos los resultados de las pruebas en lotes de liposomas utilizados en los ensayos clínicos pivotaes o estudios de bioequivalencia.

- Tamaño de partícula (es decir, promedio y perfil de distribución), definido preferentemente sobre la base del volumen o la masa si se conoce la densidad de la partícula.
- Temperatura de transición de fase del liposoma.
- Liberación in vitro del principio activo a partir del producto farmacéutico liposomal en las condiciones experimentales indicadas/descritas con datos de apoyo e información con respecto a la elección de esas condiciones.
- Tasa/velocidad de fuga de principio activo de los liposomas a lo largo de la vida útil.
- Cambios en la integridad de los liposomas (p. ej., liberación, eficiencia de encapsulación y carga del principio activo en el liposoma y tamaño del liposoma) en respuesta a cambios en factores como la concentración de sal, el pH, la temperatura o la adición de otros excipientes, según corresponda.
- Estructura del liposoma evaluada por métodos espectroscópicos u otros métodos analíticos.

3.1.1.3.- Atributos críticos de calidad.

Los atributos críticos de calidad particulares de los productos farmacéuticos liposomales incluyen algunas de las propiedades fisicoquímicas descritas anteriormente, como el tamaño de vesícula/partícula y la distribución del tamaño y la morfología.

3.1.1.4.- Descripción y controles del proceso de fabricación.

Se debe incluir un diagrama de flujo del proceso detallado y una descripción de las operaciones unitarias con rangos para los parámetros y controles del proceso. Estos rangos deben estar justificados por estudios de desarrollo farmacéutico. Debe describirse en detalle el proceso y el mecanismo de carga del principio activo en el liposoma, así como la eliminación del principio activo libre (no incorporado) de la formulación liposomal mediante purificación. El proceso de fabricación debe validarse para demostrar la consistencia y la reproducibilidad del proceso de fabricación antes de la solicitud.

Los productos farmacéuticos liposomales son sensibles a los cambios de las condiciones de fabricación, incluidos los cambios en la escala (tamaño de los lotes). Se deben establecer controles de proceso apropiados durante el desarrollo del producto. El conocimiento previo se puede aprovechar y las técnicas de evaluación de riesgos se pueden utilizar para identificar los parámetros del proceso de fabricación que potencialmente afectan la calidad del producto terminado.

Algunos ejemplos de parámetros del proceso de fabricación que pueden afectar el desempeño de los productos farmacéuticos liposomales son la fuerza de corte, la presión, el pH, la temperatura, los tiempos de retención relacionados con el tamaño del lote, los parámetros de liofilización, etc., se debe proporcionar una justificación adecuada para la selección de los rangos operativos para diferentes tamaños de lotes.

La complejidad física y química de los productos farmacéuticos liposomales presenta desafíos únicos para el proceso de filtración esterilizante. Por ejemplo, los componentes de los liposomas podrían interactuar con la matriz del filtro y obstruirla. Por lo tanto, los métodos validados de purificación y esterilización específicos del producto deben demostrar la capacidad de los filtros esterilizantes para funcionar correctamente, sin comprometer la integridad y la estructura de los liposomas. El proceso de manufactura de estos productos debe estar validado.

3.1.1.5.- Control de componentes lipídicos.

La calidad de los componentes lipídicos, incluidos los lípidos modificados (p. ej., lípidos modificados con polietilenglicol (PEG), puede afectar la calidad y el desempeño del producto farmacéutico liposomal. En el caso de un nuevo componente lipídico o un componente que supere las cantidades habituales para la vía de administración prevista, el nivel de detalle proporcionado en la presentación debe ser comparable a la de un principio activo. Esta información debe proporcionarse en la solicitud o en un Archivo Maestro de Principio Activo (DMF, Drug Master File, por sus siglas en inglés). Además, se debe proporcionar la siguiente información específica de los componentes lipídicos:

a) Descripción y caracterización de los componentes lipídicos.

Si el lípido es sintético (p. ej., un lípido fabricado por síntesis química a partir de materias primas específicas) o semisintético (p. ej., un lípido fabricado por modificación de precursores naturales como la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), la diestearyl fosfatidilcolina (DSPC) o la dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), se debe proporcionar pruebas de la estructura, incluida la composición de ácidos grasos y la especificidad posicional. Se debe especificar la composición de lípidos (p. ej., porcentaje de cada lípido y ácido graso, especificidad posicional de las cadenas laterales de acilo y grado de insaturación de ácidos grasos).

En el caso de mezclas de lípidos de origen natural (p. ej., lecitina de huevo), se debe proporcionar la composición de lípidos como un rango de porcentajes para cada lípido declarado presente en la mezcla y su composición de ácidos grasos.

b) Fabricación de componentes lipídicos.

La información proporcionada sobre la fabricación de componentes lipídicos depende de si el lípido es sintético, semisintético o de origen natural. Para lípidos sintéticos y semisintéticos, se debe proporcionar la siguiente información:

- *Una descripción completa del proceso de síntesis y los procedimientos de purificación, según corresponda.*
- *Especificaciones para materiales de partida, materias primas, solventes y reactivos.*
- *Controles para pasos críticos e intermedios, incluidos los controles en proceso de fabricación que aseguran la especificidad posicional de las cadenas laterales de acilo, si corresponde.*
- *Para las mezclas de lípidos y cualquier material de origen natural que inicie el segmento sintético de un proceso semisintético, debe proporcionar la siguiente información:*
- *Fuente biológica (p. ej., huevos)*
- *País de origen del material animal, junto con certificado de EET/EEB (Encefalopatía Espongiforme Transmisible/ Encefalopatía Espongiforme Bovina).*
- *Proveedor y fabricante.*
- *Descripción de los procedimientos de extracción y purificación, según corresponda.*

Se deben describir los procedimientos para asegurar la prevención, eliminación y/o inactivación de proteínas y virus animales y cualquier otro agente infeccioso, cuando corresponda.

Se debe considerar la prevención y/o eliminación de material pirogénico y endotoxinas bacterianas mediante el establecimiento de controles apropiados durante el proceso de fabricación, e incluir esta información en la solicitud.

c) Especificaciones para componentes lipídicos.

Debe proporcionar la siguiente información para cada componente lipídico utilizado en la fabricación del medicamento:

- *La prueba de identidad capaz de distinguir el componente lipídico utilizado de las estructuras similares.*
- *La valoración basada en un procedimiento analítico indicador de estabilidad.*
- *Los procedimientos analíticos deben estar validados y acompañados de los datos de validación.*
- *Prueba de impurezas:*
 - *Ácidos grasos trans.*
 - *Ácido graso libre.*
 - *Peróxidos (asociados a ácidos grasos insaturados),*
 - *Lisofosfolípidos.*
 - *Disolventes y catalizadores utilizados en los procesos de síntesis o purificación.*
- *Otras pruebas:*
 - *Contenido de contraiones y límites de cationes divalentes, cuando corresponda.*
 - *El grado de instauración de las cadenas laterales de ácidos grasos (para mezclas de lípidos).*

Se debe proporcionar información sobre las impurezas, incluidos los subproductos sintéticos, cuando corresponda.

Las impurezas pueden justificar la identificación y calificación, dependiendo de lo siguiente:

- *La cantidad de la impureza en el producto farmacéutico liposomal final.*
- *Impurezas de toxicidad conocida.*
- *Alertas estructurales (impurezas genotóxicas, cancerígenas).*

Para lípidos sintéticos y semisintéticos, compare el lípido de prueba con el estándar o material de referencia utilizando un procedimiento analítico que sea capaz de distinguir los lípidos utilizados de sus impurezas (p. ej., HPLC, TLC).

Se debe proporcionar información sobre las condiciones de preparación, calificación y almacenamiento para cada estándar de referencia o material utilizado en las pruebas de componentes lipídicos.

d) Estabilidad de los componentes lipídicos.

Para cada lípido utilizado para fabricar el liposoma, debe proporcionar los resultados de los estudios de estabilidad y las pruebas de estrés por ejemplo después de la exposición a temperaturas altas como 50°C y bajas como -20°C, luz, pH y oxígeno, que se utilizaron para determinar el perfil de degradación, para desarrollar un procedimiento analítico indicador de estabilidad adecuado y para establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y los períodos de repetición de la prueba.

Se puede considerar en el diseño del estudio de estabilidad un período más allá del establecido por el fabricante del lípido o estudiar cuando el componente lipídico se exponga a temperaturas distintas a las de almacenamiento indicada en la etiqueta para garantizar el cumplimiento de su especificación antes de su uso en un producto farmacéutico.

3.1.1.6.- Especificación del producto farmacéutico.

Se debe proporcionar una especificación del producto farmacéutico que tenga en cuenta los atributos específicos de los liposomas.

Los siguientes son ejemplos de características o atributos específicos de la formulación de liposomas que deben incluirse en la especificación, entre otros:

- a) Parámetros fisicoquímicos del liposoma determinados como los atributos críticos de calidad del producto, por ejemplo, tamaño promedio de partícula y distribución de tamaño de los liposomas, osmolalidad, potencial zeta y estabilidad física.*
- b) Principio activo libre y el contenido en los liposomas.*
- c) Contenido total de principio activo.*
- d) Productos de degradación relacionados con los lípidos (por ejemplo, lisolípidos) o con el principio activo.*
- e) Contenido de lípidos (para demostrar la coherencia con la formulación prevista).*
- f) Solvente(s) residual(es), si se utiliza algún solvente(s) orgánico(s) en la fabricación del producto liposomal. Los criterios de aceptación de la concentración de solventes residuales deben basarse en el rendimiento del producto farmacéutico liposomal, así como en cuestiones de seguridad, y deben cumplir con los límites de concentración máximos permitidos indicados en farmacopeas reconocidas en nuestro país.*
- g) Liberación in vitro del principio activo a partir de los productos farmacéuticos liposomales.*

Debe establecerse un procedimiento analítico validado para la liberación in vitro, preferiblemente usando un medio fisiológico apropiado (p. ej., medio fisiológico simulado o plasma humano) con agitación adecuada. Cuando un producto farmacéutico liposomal es extremadamente estable en condiciones fisiológicas, se puede realizar una prueba de liberación de control de calidad (QC) in vitro en condiciones no fisiológicas para acelerar la liberación del principio activo de los liposomas. Para todos los productos farmacéuticos, se debe proporcionar información sobre cualquier relación o correlación entre la prueba de liberación de control de calidad in vitro y el perfil farmacocinético in vivo para justificar el uso de dicha prueba de control de calidad, según lo establecido a través de estudios de desarrollo de métodos analíticos. En algunos casos, puede ser apropiada una prueba que utilice cultivos celulares o modelos animales.

- h) Para productos farmacéuticos liposomales inyectables deben cumplir con las especificaciones propias de esta forma farmacéutica.*

3.1.1.7.- Estabilidad.

Los estudios de estabilidad deben abordar la estabilidad microbiológica, física y química del producto farmacéutico liposomal, incluida la integridad de los liposomas en el producto farmacéutico.

La estabilidad física de los productos farmacéuticos liposomales puede verse afectada por una serie de factores (por ejemplo, la integridad de los liposomas, la distribución del tamaño de las vesículas lipídicas y la insaturación de los grupos de ácidos grasos). Algunos liposomas son susceptibles de fusión (es decir, coalición irreversible de liposomas más pequeños para formar liposomas más grandes), agregación (es decir, conglomeración reversible o combinación de dos o más liposomas sin fusión) y fuga del principio activo contenido durante el almacenamiento. La fusión, la agregación o la fuga pueden verse afectadas por los componentes lipídicos del liposoma o por el contenido del principio activo. El estudio de estabilidad debe incluir pruebas para evaluar la distribución e integridad del tamaño de los liposomas.

Se debe evaluar la estabilidad química de los componentes lipídicos del liposoma, así como la estabilidad química del contenido del principio activo. Los lípidos con ácidos grasos insaturados están sujetos a degradación oxidativa, mientras que, tanto los lípidos saturados como los insaturados están sujetos a hidrólisis para formar lisolípidos y ácidos grasos libres. Puede ser apropiado realizar pruebas de estrés de los liposomas sin principio activo (liposomas vacíos) para evaluar la posible degradación u otros procesos de reacción exclusivos de los liposomas.

Al diseñar estudios de prueba de estrés y estabilidad acelerada, se debe tener en cuenta que los productos farmacéuticos liposomales se comportan de manera diferente, al estar próximos o por sobre la(s) temperatura(s) de la fase de transición.

Si el medicamento liposomal contiene los liposomas vacíos y el principio activo en contenedores separados, el programa de estabilidad debe incluir pruebas de los liposomas vacíos y el principio activo en sus sistemas de envase-cierre.

Si el producto liposomal está indicado para su uso después de la reconstitución con un co-enzasado u otro diluyente especificado, o está indicado para su uso después de mezclarlo con otros productos farmacéuticos aprobados (por ej., soluciones inyectables de gran volumen), en la solicitud se deben presentar datos de respaldo sobre la estabilidad del producto en las condiciones recomendadas. Esto debe incluir estudios físicos, químicos y microbiológicos. El intervalo específico de uso o almacenamiento se debe determinar mediante el estudio correspondiente, después del cual se debe desechar el producto liposomal mezclado y/o sin usar.

Los productos farmacéuticos liposomales son formulaciones complejas y sensibles, y la respuesta a los cambios de CMC es menos predecible que con formulaciones más convencionales. Los cambios deberán realizarse de acuerdo a la normativa vigente, y es posible que se necesiten estudios in vivo para evaluar los cambios que pueden afectar el rendimiento del producto farmacéutico.

3.1.2.- Estudio farmacocinético en humanos: Biodisponibilidad y bioequivalencia.

Existe una compleja interacción entre la liberación del principio activo del liposoma y la absorción tisular y/o celular del principio activo y/o del liposoma, una simple medición de la concentración total de éste en el plasma, que puede que no refleje su biodisponibilidad en el órgano objetivo previsto (es decir, el sitio de acción).

3.1.2.1.- Estudios de farmacología clínica:

a) Estudios farmacocinéticos y de balance de masas para productos farmacéuticos liposomales:

La información de los estudios farmacocinéticos es útil para establecer regímenes de dosificación y desarrollar relaciones dosis - concentración - respuesta. El diseño del estudio debe basarse en el régimen de dosificación anticipado en la población de pacientes prevista. Se recomienda utilizar un enfoque de farmacocinética poblacional, cuando corresponda.

Las medidas o parámetros farmacocinéticos deben incluir el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC), la concentración plasmática máxima (C_{max}), el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}), la vida media de eliminación, el volumen de distribución, clearance total, clearance renal y la acumulación tanto de la forma libre como del principio activo total, según corresponda. Para los estudios de balance de masas, se debe recolectar y analizar muestras de sangre (es decir, plasma o suero, según corresponda), orina y heces para determinar la fracción radio-marcada. Para estos estudios, debe controlarse y cuantificarse tanto el principio activo original como cualquier metabolito presente, según corresponda.

Deben determinarse los principales metabolitos asociados con los efectos terapéuticos y tóxicos del medicamento, para lo cual se deben realizar los siguientes estudios in vivo:

- Estudio de dosis múltiples que evalúa la farmacocinética del principio activo después de la administración del producto farmacéutico liposomal.
- Estudio de proporcionalidad de dosis sobre el rango de dosis terapéutica esperada del producto farmacéutico liposomal.
- Estudios de exposición-respuesta, si están disponibles.
- Dependiendo de la población de pacientes objetivo y de la indicación terapéutica propuesta para el medicamento, se debe considerar realizar estudios de interacciones medicamentosas en poblaciones específicas.

b) Comparación de estudios de farmacología clínica con productos farmacéuticos no liposomales.

Es probable que la disposición del principio activo y las vías de eliminación (incluida la distribución, el metabolismo y la excreción), así como varias medidas farmacocinéticas importantes (C_{max}, AUC) y parámetros (por ejemplo, clearance, volumen de distribución, vida media) de una formulación liposomal sean diferentes a los de una formulación no liposomal dada por la misma vía de

administración. Por ejemplo, una formulación de producto farmacéutico liposomal puede exhibir características de liberación prolongada en comparación con una formulación no liposomal con el mismo principio activo.

Si se han aprobado formulaciones no liposomales, recomendamos comparar el liposoma propuesto con la correspondiente formulación no liposomal aprobada para dilucidar las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La realización de un estudio de balance de masas de un principio activo marcado con un isótopo radiactivo (p. ej., ^{14}C , ^3H) en una formulación liposomal y en una no liposomal puede ser útil para comparar la distribución del principio activo en los órganos de interés.

Se deben realizar estudios comparativos para definir y evaluar las diferencias en ADME del principio activo entre los productos farmacéuticos liposomales y no liposomales cuando se presenten las siguientes condiciones:

- Dos productos farmacéuticos que tengan el mismo principio activo.
- Se administran dos productos farmacéuticos por la misma vía de administración.
- El producto farmacéutico no liposomal está aprobado y disponible para comparación.
- En un estudio farmacocinético de dosis única, se deben comparar los productos farmacéuticos liposomales y no liposomales utilizando un diseño de estudio cruzado o paralelo que emplee un número adecuado de sujetos teniendo en cuenta el principio activo del estudio, la indicación terapéutica, el uso en poblaciones específicas y otros factores que se apliquen. Dependiendo del principio activo en investigación, pueden ser apropiadas diferentes dosis de productos farmacéuticos liposomales y no liposomales.

3.1.2.2.- Estudios Biofarmacéuticos.

a) Características de liberación del principio activo.

Debe demostrar que las características de liberación del principio activo desde el producto farmacéutico liposomal cumple con lo declarado en el registro y debe describir cualquier diferencia de liberación entre el producto farmacéutico liposomal y no liposomal con el mismo principio activo.

b) Correlación in vitro/in vivo (IVIVC).

Si no es factible establecer una IVIVC completa, en lo posible, se deben establecer algunas relaciones in vitro/in vivo (IVIVR).

c) Métodos bioanalíticos.

Debe utilizar métodos bioanalíticos validados cuando evalúe la farmacocinética y la biodisponibilidad del principio activo libre y contenido en los liposomas (principio activo liberado del liposoma).

d) Interacción liposoma-proteína.

Según los tipos de lípidos utilizados en la formulación de liposomas, las interacciones entre la superficie del liposoma y las proteínas sanguíneas pueden afectar la liberación del principio activo y las propiedades farmacológicas de un producto farmacéutico liposomal in vivo. Tales interacciones pueden tener implicaciones de seguridad debido a la posibilidad de que ocurra "dose dumping", es decir, liberación abrupta del principio activo.

La presentación de información de estudios previos de interacciones proteína-liposoma puede ser suficiente para un nuevo producto farmacéutico liposomal si se aplica lo siguiente:

- *La composición de lípidos de los ingredientes de la formulación es la misma que en el producto farmacéutico liposomal estudiado previamente.*
- *Las características fisicoquímicas de los dos productos farmacéuticos liposomales son similares.*

Para productos específicos, consultar los siguientes anexos:

- Anexo: Daunorrubicina
- Anexo: Doxorrubicina
- Anexo: Bupivacaína

3.2.- PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS HIERRO CARBOHIDRATO.

Corresponde a una nanopartícula de hierro carbohidrato que consta de un núcleo de hidróxido de hierro (III) polinuclear rodeado de moléculas de azúcar. Aparte del gran tamaño, el potencial de reducción del hierro (III/II) y la fuerza de la interacción entre el núcleo de hierro y el azúcar circundante definen el perfil de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad del producto.

3.2.1.- Calidad.

Será necesario un amplio ejercicio de comparabilidad con un único medicamento de referencia para demostrar que el producto nanocoloidal a base de hierro tiene un perfil de calidad muy similar al del medicamento de referencia. Esto debe incluir análisis exhaustivos en paralelo del producto de prueba y de referencia utilizando métodos sensibles para determinar no sólo las semejanzas, sino también las posibles diferencias en los atributos de calidad. Cualquier diferencia detectada en los atributos de calidad deberá justificarse adecuadamente con respecto a su posible impacto en la seguridad y la eficacia. Si se confirman diferencias de calidad significativas, puede ser muy difícil afirmar la similitud con el medicamento de referencia y, por lo tanto, una solicitud de registro sanitario a través del procedimiento ordinario puede ser más apropiado.

La caracterización química y física es un medio importante para determinar la comparabilidad del producto de prueba con el producto de referencia. Existe la necesidad de garantizar una calidad constante de estos productos complejos a base de hierro mediante la combinación de un proceso de fabricación bien definido y controlado, y una caracterización integral del producto. Los resultados variarán dependiendo de los métodos utilizados y, siempre que sea posible, se deben utilizar dos o más métodos analíticos complementarios para demostrar la comparabilidad y garantizar la consistencia.

Los atributos de calidad de los productos a base de hierro de tamaño nanométrico que pueden tener un gran impacto en la eficacia y la seguridad incluyen:

a) Estabilidad del complejo hierro carbohidrato:

La fracción de hierro lábil liberada en el momento de la administración y la estabilidad a corto plazo en el plasma, ya que el hierro lábil tiene efectos tóxicos directos bien conocidos y puede influir en la farmacocinética y la distribución en el organismo.

Propiedades fisicoquímicas de la matriz de carbohidratos:

- Debido a el potencial de reacciones anafilácticas/anafilactoides
- Debido a la influencia en la farmacocinética y la distribución en el organismo.
- Debido a la formación de productos de degradación específicos del recubrimiento.

Propiedades fisicoquímicas del hierro y del complejo hierro carbohidrato:

- Núcleo de hierro y su tamaño
- Complejo hierro carbohidrato, su tamaño y la distribución de este.

3.2.2.- Caracterización de la calidad del producto de prueba.

La identificación correcta de los parámetros que definen las propiedades fisicoquímicas relevantes de un producto coloidal a base de hierro de tamaño nanométrico es crítico para garantizar su calidad. Los siguientes parámetros generales deben ser considerados en la solicitud de registro de todos los tipos de estos productos:

- Estándar de calidad para carbohidratos utilizados en la fabricación del principio activo y el producto terminado (descripción, fuente/origen y caracterización, fabricación, valoración, perfil de impurezas, y estabilidad)
- Estructura y composición de la matriz de carbohidratos.
- Propiedades espectroscópicas (por ejemplo, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, UV-VIS, MS, XRD).
- Identificación y control de intermediarios clave en el proceso de fabricación.
- Tamaño del núcleo de hierro.
- Cantidad de hierro lábil liberado del producto cuando se administra.
- Forma polimórfica del hierro que constituye el núcleo.
- Impurezas, por ej. proporción de hierro divalente y trivalente.
- Morfología, por ej. evaluación microscópica de la superficie.
- Relación/proporción de carbohidrato unido a hierro.
- Tamaño de partícula, distribución de tamaño de partícula, carga y propiedades superficiales de los complejos de hierro-carbohidrato.
- Ruta de degradación del complejo hierro-carbohidrato.
- Cuando corresponda, se debe desarrollar un método confiable y discriminatorio para determinar la cinética de degradación (por ej. se puede realizar degradación en ácido para algunos productos).
- Estabilidad del producto.
- Estabilidad en uso (incluyendo la reconstitución con los diluyentes recomendados para la administración) teniendo en cuenta las instrucciones de administración del folleto de información al profesional.

La calidad y pureza del carbohidrato como materia prima es esencial para la calidad del producto farmacéutico, por lo que la caracterización y especificación adecuadas de las materias primas se considera vital. En algunos casos, el carbohidrato como material de partida se modifica posteriormente. A menudo se activa para permitir la unión. Las altas temperaturas del proceso o la esterilización por calor húmedo del producto terminado pueden modificar la composición de la matriz de carbohidratos. Se debe controlar las diferentes especies de carbohidratos y los niveles en que están presentes. Los materiales de partida deberán cumplir con las farmacopeas oficialmente reconocidas, cuando exista tal monografía, y podrán requerirse especificaciones más estrictas para algunos parámetros a fin de ajustar el producto de prueba al referente. La incorporación de un fabricante adicional de materias primas requiere de estudios adicionales de caracterización y comparabilidad.

Debe definirse una lista de pruebas que se aplicarán de forma rutinaria al producto a base de hierro, teniendo en cuenta las monografías y capítulos generales de farmacopeas reconocidas. Esta lista debe basarse en los parámetros utilizados para caracterizar la formulación como se describe anteriormente. Los métodos analíticos utilizados en las pruebas de caracterización y control deben desarrollarse para garantizar que la integridad y la estabilidad del complejo de hierro se mantengan durante las pruebas analíticas, p. ej. cambio en el tamaño del complejo al diluir.

Con el fin de garantizar la seguridad de las preparaciones de hierro intravenoso con respecto al hierro lábil, es importante desarrollar métodos para determinar el hierro lábil in vitro como un medio para demostrar la similitud, entregar seguridad en la liberación de lotes y determinar el efecto de los cambios en los procesos de producción.

La medición del hierro lábil se puede realizar de varias maneras. Dos métodos indicativos de hierro lábil son los siguientes:

- Estudios cinéticos de reducción de hierro (III) por degradación ácida y medición UV. Estos estudios también deberían ser parte de las especificaciones para las preparaciones de hierro intravenoso. Los límites de aceptación (tanto superior como inferior) deben establecerse en función del desempeño de los lotes que se utilizan en estudios in vitro para liberar cantidades aceptables de hierro lábil.*
- Entrega de hierro lábil in vitro para medir la cesión directa de hierro lábil a transferrina in vitro mediante la adición de la preparación de hierro por vía intravenosa a una solución de transferrina o suero (humano o animal). Estos estudios pueden utilizarse como evidencia de comparabilidad con el innovador. Los estudios de entrega de hierro lábil in vitro deben incluirse en las especificaciones del producto farmacéutico inicialmente, permitiendo los intervalos de prueba reducidos en función del conocimiento del desempeño del producto.*

Establecimiento de la comparabilidad farmacéutica entre el producto de prueba y producto de referencia.

La composición cualitativa y cuantitativa del producto desarrollado debe ser idéntica o similar a la del producto de referencia. Se deben utilizar varios lotes diferentes del medicamento de referencia para proporcionar un análisis sólido y generar un perfil de calidad representativo. La fecha de fabricación de los diferentes lotes del medicamento de referencia también debe tenerse en cuenta al establecer el perfil de calidad objetivo.

La composición química del carbohidrato debe definirse y compararse con el producto de referencia como parte de la discusión sobre la similitud química del producto. Cualquier diferencia en la composición de la matriz de carbohidratos puede aumentar los requisitos de datos para demostrar la similitud entre el producto de prueba y el de referencia y podría ser motivo de preocupación regulatoria importante al considerar la similitud química.

Es de conocimiento que normalmente el solicitante no tendrá acceso a la información sobre el proceso de fabricación de este producto de referencia. Por lo tanto, se deben realizar estudios en profundidad utilizando métodos de caracterización de última generación a ambos productos en paralelo para demostrar con un alto nivel de seguridad que las características son comparables. Dichos estudios deben incluir todas las pruebas relevantes mencionadas en la sección "Caracterización de la calidad del producto de prueba" para caracterizar adecuadamente los productos de prueba y de referencia. Debe discutirse la relevancia de las pruebas seleccionadas para el desempeño equivalente del medicamento in vivo. Cualquier diferencia entre los productos

identificados en los estudios de comparabilidad debe abordarse y evaluarse minuciosamente, justificando las posibles implicaciones en la seguridad y eficacia.

Se requiere un proceso de fabricación bien definido con controles de proceso adecuados para asegurar que se produce un producto aceptable de manera consistente y reproducible (el proceso de fabricación debe estar validado). Los parámetros de proceso críticos de la manufactura deben definirse con una estrategia de control adecuada.

Algunas características críticas relacionadas con el desempeño in vivo no tienen una sola técnica disponible que mida este atributo con precisión (por ejemplo, tamaño de partícula, forma, área superficial y propiedades de la superficie). Para estos parámetros, y cuando sea posible, se debe considerar el uso de dos o más métodos analíticos complementarios, basados en principios diferentes para demostrar una mayor comparabilidad entre las dos formulaciones.

Además de los estudios de caracterización realizados en condiciones normales, se deben realizar estudios comparativos de pruebas de estrés de ambos productos para comparar la degradación física y química.

Todos los lotes del producto de referencia utilizados en los estudios de caracterización deben analizarse dentro de su período de vida útil y deben almacenarse en las condiciones de almacenamiento recomendadas antes del análisis.

Cualquier diferencia con el producto de referencia identificado en los estudios de comparabilidad debe abordarse e investigarse a fondo. De existir diferencias, se deben considerar los principios generales descritos en documentos técnicos nacionales para demostrar la similitud terapéutica de estos tipos de productos (de no existir estos documentos, se puede basar en la sección 1.4 de la guía ICH Q5E "Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological / biological products").

Los enfoques para determinar el impacto de cualquier cambio en el proceso variarán con respecto al proceso de fabricación específico, el producto, el grado de conocimiento y experiencia del fabricante con el proceso y los datos de desarrollo generados. Deben realizarse estudios comparativos cuando se introduce un cambio en el proceso de fabricación durante el desarrollo, pero también después de la obtención del registro sanitario, p. ej. escalamiento post autorización. También se deben realizar estudios comparativos cuando hay un cambio de sitio de fabricación, incluyendo las materias primas.

3.2.3.- Estudios Preclínicos.

3.2.3.1.- Métodos de análisis.

Para la comparación con un producto de referencia, serán necesarios métodos analíticos desarrollados y validados para cuantificar analitos en sangre/plasma y en tejidos. Se debe prestar especial atención al impacto de todos los procedimientos de procesamiento de muestras durante el desarrollo del método, empleando las metodologías para verificar la idoneidad e interpretabilidad de todos los resultados bioanalíticos.

Deben indicarse los límites inferiores de cuantificación y recuperación en plasma, tejidos y, cuando corresponda, en tejidos de interés concretos, por ejemplo, consulte la Tabla 1 a continuación.

3.2.4.- Estudios de biodistribución.

Los estudios preclínicos deben planificarse con la intención de mostrar la comparabilidad entre el producto de prueba y el producto de referencia. Los estudios deben realizarse en conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Los estudios preclínicos deben llevarse a cabo con el producto de prueba y el de referencia caracterizados adecuadamente. El producto de prueba se debe fabricar utilizando un proceso de fabricación definitivo/validado e idealmente debería ser el mismo lote utilizado para los estudios clínicos descritos en la sección clínica a continuación.

Cuando se administran por vía parenteral, generalmente se cree que las nanopartículas de hierro son reconocidas por el Sistema Reticuloendotelial, SRE, (hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, pulmones, etc.) y sufren fagocitosis por macrófagos, pero también pueden ser manipuladas por células endoteliales o epiteliales (como los hepatocitos) a través de la endocitosis. La internalización del hierro variará según las propiedades superficiales de las nanopartículas y la adsorción de proteínas (formación de corona). En consecuencia, se producirán diferentes formas y velocidades de fagocitosis mediada por un fenómeno similar a la opsonización, lo que muy probablemente dará como resultado una importante variabilidad entre especies.

Algunos aspectos farmacocinéticos de los productos de nanopartículas de hierro con respecto a su desempeño en humanos pueden modelarse mediante modelos animales y modelos basados en células. No obstante, los estudios de distribución en un modelo animal relevante son esenciales para evaluar la distribución, el metabolismo y la excreción de estas nanopartículas y de sus productos de degradación in vivo o productos de solubilización. Se debe hacer especial hincapié en la distribución, acumulación y retención en al menos tres compartimentos: plasma, SRE y tejidos/órganos diana (Tabla 1). Estos estudios deberían proporcionar evidencia fundamental de la comparabilidad de la disposición in vivo de los productos de nanopartículas de hierro, ya que no es posible explorar completamente la distribución en humanos sólo a partir de datos de sangre/plasma.

La distribución debe evaluarse en roedores comenzando con un estudio para establecer los niveles de dosis apropiados que puedan medirse con sensibilidad y exactitud adecuadas, y para determinar la mejor estrategia de tiempos de muestreo para reflejar el hierro entrante y la liberación de hierro de los respectivos tejidos. Se debe evaluar cuidadosamente los tiempos de muestreo y se deben seleccionar para cubrir todo el perfil de concentración-tiempo para todos los tejidos de interés. El conocimiento previo de la biodistribución del producto de referencia también se puede utilizar para el diseño del estudio. Deben incluirse puntos de muestreo tempranos (p. ej., menos de 24 horas) para garantizar la comparabilidad con respecto a la eliminación temprana por parte del SRE.

Puede ser suficiente con realizar un estudio de distribución principal que incluya uno o dos géneros animales con uno o dos niveles de dosis y una sola administración.

Tabla: “Compartimentos relevantes para la distribución de nanopartículas a base de hierro por vía intravenosa para la deficiencia de hierro”.

1. Plasma (o suero) y glóbulos rojos.
2. SRE: macrófagos, por ejemplo, en bazo, hígado (células de Kupffer).
3. Tejidos diana 3.1 Tejidos diana farmacológicos, por ejemplo, médula ósea; 3.2 Tejidos toxicológicos diana, por ejemplo, riñón, hígado (hepatocitos), pulmones y corazón.

La selección de órganos y tejidos diana para la medición de analitos debe incluir al menos los órganos identificados a partir del patrón de distribución del producto de referencia y el de prueba para los tres compartimentos anteriores. Para el compartimento SRE, el bazo es el órgano recomendado para la medición de las concentraciones de hierro. Se pueden aceptar otros métodos para medir la distribución, como, por ejemplo, el uso de tecnologías de imágenes.

Como las nanopartículas recubiertas se degradarán gradualmente, las mediciones de hierro total no reflejarán el nivel fisiológico del hierro ni su estado de oxidación. Sin embargo, la liberación del hierro, tiempo-dependiente, almacenado en un compartimento dado, refleja el proceso de degradación del producto y su relevancia biológica. Por lo tanto, la medición del contenido total de hierro en diferentes tejidos puede ser suficiente para reflejar el perfil de degradación de la nanopartícula.

En este contexto, la distribución del producto de prueba, en cada compartimento, debe entenderse al menos a nivel celular, además, de a nivel de tejido u órgano. Es importante considerar la distribución celular del hierro, por ejemplo, si la distribución en el hígado es hacia las células de Kupffer o a los hepatocitos.

La concentración de hierro en los tejidos se puede medir, por ejemplo, mediante espectrometría de masas (ICP-MS) o espectrometría de emisión de átomos (ICP-AES) o mediante fotometría. Además, puede considerarse como un enfoque adicional la detección histológica de hierro en los tejidos. No se requieren métodos extremadamente sensibles, ya que el aumento de hierro, debido a la administración intravenosa, es considerable. Se recomienda presentar los datos en términos de cantidades por gramo de tejido, como también la presentación de los datos en términos de porcentaje de la dosis (con una recuperación del balance de masa).

Se recomienda el desarrollo de análisis adicionales y más precisos del proceso de degradación de las nanopartículas. Por ejemplo, los sistemas de cultivo de células o tejidos podrían utilizarse con fines mecánicos para estudiar la absorción de las nanopartículas y sus productos de degradación o solubilización en el SRE, macrófagos o hepatocitos/células de Kupffer.

La estructura de los datos resultantes, de los estudios, deben ser completos (datos longitudinales para varios criterios de valoración en múltiples compartimentos). Se propone utilizar enfoques estadísticos cuantitativos desarrollados para demostrar la equivalencia. Además, se recomienda definir antes del estudio los criterios de comparabilidad en la distribución y depuración (clearance) en comparación con el producto de referencia de forma clara y justificada. Las implicaciones clínicas de cualquier diferencia observada en la distribución tisular entre el producto de prueba y el de referencia deben discutirse cuidadosamente.

Los datos de un estudio de biodistribución podrían estudiarse mediante un análisis no compartimental, teniendo en cuenta un muestreo reducido (destrutivo) para obtener los parámetros de resumen: C_{max} (o cantidad máxima), T_{max} (tiempo de cantidad o concentración máxima) y AUC (o área bajo la curva de cantidad-tiempo) para cada tejido, para los productos de prueba y de referencia. Se pueden utilizar modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente (PBPK) o modelos empíricos que también sirven para complementar el análisis no compartimental de datos de concentración (o cantidad) de líquido/tejido. Los parámetros de resumen (C_{max}, T_{max}, AUC) deben presentarse a partir de ambos tipos de análisis, análisis no compartimentales y derivados de modelos (consulte la nota "PBPK/modelo empírico").

Los estudios de toxicidad no son lo suficientemente sensibles para demostrar diferencias entre el producto de prueba y el de referencia. Por lo tanto, no son útiles para este propósito y darían lugar

a un uso innecesario de animales. En caso de haber problemas de seguridad específicos, los criterios de valoración de seguridad apropiados incluidos en el diseño del estudio de biodistribución pueden ser suficientes para abordar estos problemas.

3.2.5.- Estudios Clínicos.

3.2.5.1.- Estudios farmacocinéticos.

La farmacocinética del producto nanocoloidal a base de hierro siempre debe compararse con el producto de referencia. Se recomienda el diseño paralelo o cruzado de dosis única. Las variables principales son el AUC_{0-t} y C_{max} del hierro total y unido a la transferrina. Se recomienda realizar la corrección de la línea de base para disminuir la variabilidad interindividual. Además, se pueden incluir otros criterios de valoración que demuestren ser de apoyo. Los métodos analíticos deben desarrollarse y validarse para confirmar la ausencia de impacto de los procedimientos de procesamiento de muestras y emplear metodologías para verificar la idoneidad e interpretabilidad de todos los resultados bioanalíticos.

Si se aplica un diseño semi-replicado al producto de referencia o replicado, los rangos de aceptación para C_{max} pueden ampliarse como se describe en la normativa específica. De lo contrario, el intervalo de confianza al 90 % de los valores corregidos según la línea base debe encontrarse dentro del rango de 80,00 - 125,00 %. El período de muestreo debe ser lo suficientemente prolongado para demostrar que los niveles de hierro vuelven al nivel de referencia anterior. Los resultados deben discutirse en relación con las pruebas de control de calidad in vitro.

3.2.5.2.- Estudios de eficacia y seguridad.

Generalmente no es necesario realizar otros estudios para demostrar una eficacia y seguridad comparables, siempre que la totalidad de los datos, es decir, la comparación de calidad, los datos no clínicos y el estudio farmacocinético en humanos, demuestren similitud.

Las diferencias que pueden afectar la eficacia y la seguridad del producto de prueba en comparación con el producto de referencia son motivo de preocupación regulatoria.

Si hay diferencias importantes observadas en los estudios de calidad, no clínicos y farmacocinéticos en humanos indicarían una falta de similitud, y la evidencia adicional proporcionada por un estudio de equivalencia terapéutica no podría abordar estas deficiencias.

Si los resultados de cualquiera de estos estudios muestran diferencias menores entre los dos productos, podría ser necesario un estudio de equivalencia terapéutica adicional para abordar su impacto en la eficacia y la seguridad.

Al considerar un ensayo clínico para abordar estas diferencias, se recomienda que la elección de los criterios de valoración y el diseño del estudio sea justificada científicamente. Por ejemplo, un ensayo clínico que tenga una duración mínima de 3 meses, en un grupo de pacientes con una etiología similar para su anemia, tales como, pacientes con insuficiencia renal crónica. Los criterios de valoración clínica (ends points) a considerar incluyen:

- Ferritina
- Saturación de transferrina
- Hemoglobina
- Dosis total de hierro administrada durante el estudio

- *Dosis total de EPO (Eritropoyetina) administrada durante el estudio*

Los criterios de valoración clínica de seguridad en un estudio de este tipo deberán concentrarse en la seguridad a corto plazo, estudiando los eventos adversos observados comúnmente y también los marcadores que podrían indicar un perfil de seguridad adverso. Estos podrían incluir:

- *Tasa de reacción anafilactoide*
- *Hierro no unido a transferrina (NTBI)*
- *Tasas generales de eventos adversos*
- *Marcadores de estrés oxidativo y actividad de radicales libres.*
- *Farmacovigilancia/Plan de Manejo de riesgos (PMR)*

Las principales preocupaciones de seguridad de los productos de hierro intravenoso comprenden efectos agudos como reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoides), así como una sobredosis de hierro que conduce a daños en los órganos.

La tasa de reacciones de hipersensibilidad durante el breve período de un estudio farmacocinético no refleja la verdadera incidencia de estas reacciones en el período posterior a la autorización. Las reacciones de hipersensibilidad después de la administración de productos de hierro por vía intravenosa son de especial preocupación para la seguridad. Por lo tanto, se deben incluir medidas adicionales de minimización de riesgos en el Plan de Manejo de Riesgos (PMR) de todos los productos I.V. de hierro e incluir los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).

El riesgo de sobredosis de hierro que da lugar a daños en los órganos es inherente a todos los productos I.V. de hierro. Este riesgo puede mitigarse sustancialmente mediante el cumplimiento estricto de las indicaciones/ contraindicaciones terapéuticas, evitando el uso fuera de lo autorizado y evitando errores de medicación.

El PMR de un producto desarrollado respecto a un medicamento de referencia debe ser el mismo en cuanto a lo especificado en las preocupaciones de seguridad (riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante).

Nota: PBPK/modelo empírico.

Se debe proporcionar un informe completo que incluya evidencia de la calificación del modelo. El informe debe incluir gráficos de bondad de ajuste apropiados y una superposición de datos pronosticados y observados en cada fluido/tejido.

Deben presentarse los datos observados de animales individuales, además del valor de la media geométrica en cada punto de tiempo debido al uso del muestreo destructivo.

Cuando se utiliza un enfoque de modelo empírico, se debe justificar cualquier parámetro compartido entre los productos de prueba y de referencia. Adicionalmente, se puede construir un modelo que aborde directamente el tema de interés (es decir, la diferencia en la distribución de hierro en varios tejidos) y usar el modelo para estimar la magnitud de la diferencia.

Cuando se utilice el modelo PBPK, se debe proporcionar una descripción detallada y una justificación del modelo estructural y se deben enumerar los valores de los parámetros (tanto específicos del sistema como del hierro), con una cita de la fuente de cada valor y una discusión sobre la plausibilidad biológica y el nivel de certeza. Se debe incluir un análisis de sensibilidad para los parámetros clave (consulte también los documentos de orientación mencionados bibliografía).

Para productos específicos, consultar los siguientes anexos:

- Anexo: Complejo Hierro Sacarosa
- Anexo: Complejo Hierro Dextrano

3.3.- PRODUCTOS FARMACÉUTICOS GLATIRAMOIDES.

Los glatiramoides comprenden una familia de mezclas de copolímeros sintéticos que integran los cuatro aminoácidos, ácido L -glutámico, L - alanina, L -lisina y L -tirosina, en una relación molar definida. Cualquier cambio aun cuando este sea menor en el proceso de fabricación del principio activo como del producto terminado puede producir entidades alteradas que probablemente afecten significativamente la seguridad y la eficacia del producto.

El más común es el glatiramer acetato, una mezcla de cientos de miles de secuencias polipeptídicas con actividad inmunomoduladora para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La composición del glatiramer acetato depende en gran medida del proceso de fabricación. Además de su inherente complejidad composicional, el glatiramer acetato comprende una mezcla de polipéptidos de tamaño nanométrico con moléculas y estructuras moleculares que oscilan entre 1,5 y 550 nm de tamaño. Pueden ser considerados como proteínas, debido al tamaño, y se consideran una solución coloidal.

Su actividad biológica está relacionada con la inducción de citocinas y la inmunogenicidad es un parámetro clave de la calidad, seguridad y eficacia del principio activo, el cual es muy sensible a cualquier modificación de las características químicas y físicas.

Debe definirse una lista de pruebas que se aplicarán de forma rutinaria al producto, teniendo en cuenta las monografías y capítulos generales de farmacopeas reconocidas. Esta lista debe basarse en los parámetros utilizados para caracterizar la formulación, entre ellos resulta relevante la distribución del peso molecular. Los métodos analíticos utilizados en las pruebas de caracterización y control deben desarrollarse para garantizar que la integridad y la estabilidad se mantengan durante las pruebas analíticas.

El proceso de manufactura de estos productos debe estar validado.

Para estudiar lineamientos de producto específico, consultar el siguiente anexo:

- Anexo: Glatiramer Acetato

4.- MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS.

1. Código Penal.
2. Código Sanitario.
3. Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 1989, del Ministerio de Salud.
4. Decreto Exento N° 159, de 2013, del Ministerio de Salud, que actualiza Norma Técnica N° 127, nominada "Norma técnica de Buenas Prácticas de Manufactura".
5. Decreto Exento N° 27, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba Norma Técnica N° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile".
6. Decreto Exento N° 543, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba Norma Técnica N° 139 Sobre Buenas Prácticas de Laboratorio
7. Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

8. Resolución Exenta N° 460, de 2015, del Instituto de Salud Pública.
9. A. Gabizon, H. Sheemda, Y. Barenholz. Farmacocinética de la doxorubicina liposómica pegilada: revisión de estudios en animales y humanos. *Clin Pharmacokinet* 42(5): 419-436 (2003))
10. Balakrishnan VS, et al. Physicochemical Properties of Ferumoxytol, a New Intravenous Iron Preparation. *Eur J Clin Invest*. 2009 Jun; 39(6):489-96.
11. European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf
12. European Medicines Agency. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride concentrate for solution 2 mg/ml product-specific bioequivalence guidance. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pegylated-liposomal-doxorubicin-hydrochloride-concentrate-solution-2-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf
13. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf
14. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product". https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf
15. European Medicines Agency. Scientific guidelines. Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics. 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety-clinical-pharmacology-pharmacokinetics>
16. Food and Drug Administration. Drug Master Files. Guidance for Industry. Draft Guidance. 2019. <https://www.fda.gov/media/131861/download>
17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations 1997. <https://www.fda.gov/media/70939/download>
18. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. 2018. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070570.pdf>
19. Food and Drug Administration. Guidance on Budesonide. Draft. 2012. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Budesonide Inhalation Sus 20929 RC 09-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Budesonide%20Inhalation%20Suspension%20NDA%2020929%20RC%2009-12.pdf)
20. Food and Drug Administration. Guidance on Bupivacaine. Draft. 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Bupivacaine %20liposomal%20injection NDA%20022496 RC11-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Bupivacaine%20liposomal%20injection%20NDA%202022496%20RC11-17.pdf)
21. Food and Drug Administration. Guidance on Daunorubicin Citrate. Draft. 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/PSG 050704.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/PSG_050704.pdf)
22. Food and Drug Administration. Guidance on Doxorubicin Hydrochloride. Draft. 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/PSG 050718.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/PSG_050718.pdf)
23. Food and Drug Administration. Guidance on Glatiramer Acetate. Draft. 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Glatiramer%20acetate subcutane ous%20Injection NDA%20020622 RV07-18.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Glatiramer%20acetate%20subcutaneous%20injection%20NDA%202020622%20RV07-18.pdf)

24. Food and Drug Administration. Guidance on Iron Dextran. Draft. 2016. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Iron%20dextran injection RL D%20017441 RC09-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Iron%20dextran%20injection%20RLD%20017441%20RC09-16.pdf)
25. Food and Drug Administration. Guidance on Iron Sucrose. Draft. 2013. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Iron sucrose inj 21135 RV11-13.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psq/Iron%20sucrose%20inj%2021135%20RV11-13.pdf)
26. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. 2022 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
27. Food and Drug Administration. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development - Arranged by Active Ingredient. 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psq/index.cfm>
28. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11. 2012. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>
29. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Development And Manufacture Of Drug Substances (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities) Q11. 2009. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>
30. McCarthy DP, Richards MH, Miller SD "Modelos de ratón de esclerosis múltiple: "Encefalomiелitis autoinmune experimental y enfermedad desmielinizante inducida por el virus de Theiler". Métodos Mol. Biol. 2012, 900, 99. 381-401.
31. Miller SD, Karpus WJ, Davidson TS. "Encefalomiелitis autoinmune experimental en el ratón". Actual Protocolo inmunológico. 2007, Unidad-15.1.
32. Robinson AP, Harp CT, Noronha A., Miller SD "El modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE) de la EM: utilidad para comprender la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad". Manob. clin. Neurol. 2014, 122, págs. 173-189.
33. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, de Vlieger JS, Flühmann B, Mühlebach S, Gaspar R, Shah VP, Crommelin DJ. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. AAPS J. 2014 Jan;16(1):15-21. doi: 10.1208/s12248-013-9533-z. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065600; PMCID: PMC3889532.
34. Stern JNH, Illés Z., Reddy J., Keskin DB, Sheu E., Fridkis-Hareli M., Nishimura H., Brosnan CF, Santambrogio L., Kuchroo VK, Strominger JL, "Amelioration of Proteolipid Protein139-151-Encefalomiелitis inducida en ratones SJL por copolímeros de aminoácidos modificados y sus mecanismos". proc. nacional Academia ciencia USA 2004, 101 (32), págs. 11743-11748.
35. Teitelbaum D., Meshorer A., Hirshfeld T., Arnon R., Sela M., "Supresión de la encefalomiелitis alérgica experimental por un polipéptido sintético". EUR. J. Immunol. 1971, 1 (4), págs. 242-248.
36. Tesoro A, et al. Validated HPLC Assay for Iron Determination in Biological Matrices Based on Ferrioxamine Formation. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005 Sep 5;823(2):177-83.
37. Xu, X, Khan, M, and Burgess, D, 2012, A Quality by Design (QbD) Case Study on Liposomes Containing Hydrophilic API: II. Screening of Critical Variables, an Establishment of Design Space at Laboratory Scale, International Journal of Pharmaceutics, 423:543-553; and Liposomes as Carriers for Controlled Drug Delivery, Long Acting Injections and Implants, chapter 11, pages 195 to 220, ISBN 978-1-4614-0553-5, Publisher: Springer.

GUÍAS ESPECÍFICAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEJOS NO BIOLÓGICOS

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Liposomal

Anexo: Daunorrubicina

Principio activo: Daunorrubicina citrato

Forma farmacéutica, vía administración: inyectable, intravenosa

Estudios recomendados: 2 Estudios

Cuando los productos liposomales de prueba y de referencia:

- Tienen la misma composición del producto farmacéutico (cualitativamente (Q1) y cuantitativamente (Q2)).
- Se fabrican mediante un proceso de carga activa de liposomas con un gradiente de pH.
- Tienen características liposomales equivalentes, incluida la composición del liposoma, su entorno interno, la distribución del tamaño del liposoma, el número de laminillas, el potencial o la carga de la superficie eléctrica y las velocidades de liberación del principio activo in vitro.

Se consideran los siguientes estudios in vivo e in vitro para demostrar la bioequivalencia:

1.- Estudio de bioequivalencia in vivo:

Tipo de estudio: Ayuno*

Diseño: Dosis única, cruzado 2x2, in vivo

Concentración: EQ 2 mg base/mL (disponible como 50 mg/vial)

Dosis: 40 mg/m²

Sujetos: Pacientes con sarcoma de Kaposi asociados a VIH avanzado

* Si las condiciones de salud de los pacientes impiden el ayuno, se puede proporcionar una dieta de contenido no alto en grasas durante el estudio propuesto. Alternativamente, el tratamiento puede iniciarse 2 horas después de un desayuno estándar (sin alto contenido de grasas).

Comentarios adicionales:

- La daunorrubicina citrato liposomal inyectable es citotóxica. Por lo tanto, se debe garantizar la seguridad de los sujetos de prueba humanos.
- Los dos brazos del estudio cruzado no deben alterar ni retrasar el régimen de tratamiento; el estudio se llevará a cabo en dos de los días en que los pacientes están programados para recibir su terapia habitual.
- El régimen de tratamiento estándar no debe modificarse, excepto para aleatorizar a los pacientes a la terapia de prueba o de referencia en los días de dosificación especificados.
- Dado que la posología es cada 2 semanas, usar dos ciclos de tratamiento consecutivos para los dos periodos de tratamiento.
- Cualquier medicación concomitante debe ser la misma en ambos períodos del estudio.
- Evaluar la función cardíaca por medio de la historia clínica y el examen físico en la visita de selección (screening visit) y antes de cada dosis del tratamiento del estudio.
- La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés) debe realizarse con dosis acumuladas totales daunorrubicina citrato liposomal inyectable de 320 mg/m² y cada 160 mg/m².
- Los pacientes que han recibido tratamiento previo con antraciclinas (doxorrubicina > 300 mg/m² o equivalente), que tengan una enfermedad cardíaca preexistente o han recibido radioterapia previa que abarca el corazón pueden ser menos tolerantes "cardíacos" al tratamiento con daunorrubicina citrato liposomal inyectable. Por lo tanto, la monitorización de la LVEF a dosis acumuladas de daunorrubicina citrato liposomal inyectable debe realizarse en estos pacientes antes de la terapia y cada 160 mg/m² de daunorrubicina citrato liposomal inyectable.

- Realizar un hemograma completo antes de cada dosis y suspender la dosificación si el recuento absoluto de granulocitos es menor de 750 células/mm³.
- Cualquier paciente cuyo peso cambie durante el estudio que requiera un ajuste de dosis de $\pm 5\%$ debe interrumpir su participación en el estudio y ser excluido del análisis.
- El tratamiento del estudio debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.
- Criterios de inclusión (se puede agregar criterios adicionales):
 - Hombre o mujer ≥ 18 años ≤ 75 años.
 - Sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado.
 - Fracción de eyección cardíaca $> 45\%$ por ecocardiograma en la visita de selección.
 - Recuento de granulocitos $\geq 1500/uL$ o leucocitos $\geq 3500/uL$ en la visita de selección.
 - Recuento de plaquetas ≥ 75.000 y Hgb ≥ 10 g/dL en la visita de selección.
 - Pruebas de función hepática y renal sin anomalías clínicamente significativas en la visita de selección.
- Criterios de exclusión (se puede agregar criterios adicionales):
 - Mujer embarazada, amamantando o planificando un embarazo.
 - Mujer en edad fértil que no utilice un método de anticoncepción durante todo el estudio.
 - Enfermedad cardíaca, hepática o renal clínicamente significativa o inestable.
 - Dosis acumulada total de daunorrubicina cercana a 550 mg/m².
 - Paciente que recibe otros fármacos mielotóxicos.
 - Alergia conocida o reacción de hipersensibilidad a la daunorrubicina, daunorrubicina citrato, o cualquier excipiente del producto de referencia o producto de prueba.

Analitos a medir (en fluido biológico apropiado): Daunorrubicina libre y daunorrubicina encapsulada en liposomas.

Bioequivalencia basada en (IC del 90 %): AUC y Cmax para daunorrubicina libre y daunorrubicina encapsulada en liposomas.

2.- Estudios in vitro:

Tipo de estudio: Distribución del tamaño de los liposomas

Diseño: estudio de bioequivalencia in vitro en al menos tres lotes de productos de prueba y de referencia

Parámetros a medir: D10, D50, D90

Bioequivalencia basada en el intervalo de confianza del 95 %:

D50 y SPAN: $[(D90-D10)/D50]$ o índice de polidispersidad, usando el enfoque de bioequivalencia poblacional (PBE).

Solicitud de exención de pruebas in vivo: No es aplicable

La información sobre la disolución de este medicamento se puede encontrar en la base de datos de métodos de disolución de la FDA, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>, o en su defecto debe demostrar que las condiciones de disolución son discriminativas. Realice pruebas de disolución comparativas en 12 unidades de dosificación de cada una de las concentraciones de los productos de prueba y de referencia.

3.- Información adicional:

- Composición del producto farmacéutico:

Al ser un medicamento parenteral, la daunorrubicina genérica liposomal inyectable debe ser cualitativa y cuantitativamente igual que el medicamento de referencia, excepto las diferencias en buffers y antioxidantes, siempre que el solicitante identifique y caracterice estas diferencias y demuestre que éstas no afectan el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico. Actualmente, no hay recomendaciones sobre el tipo de estudios que serían necesarios para demostrar que las diferencias en los buffers, conservantes y antioxidantes no afectan el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico.

Los excipientes lipídicos son fundamentales en la formulación de liposomas. Los fabricantes deben obtener lípidos de la misma categoría de ruta de síntesis (natural o sintética) que se encuentran en el producto de referencia. La información sobre la química, la fabricación y el control de los componentes lipídicos se puede proporcionar de acuerdo a las recomendaciones de la presente guía técnica. Las especificaciones de excipientes lipídicos deben ser similares a las utilizados para producir el producto de referencia. Debe proporcionarse una caracterización comparativa adicional (más allá de cumplir con las especificaciones) de los excipientes lipídicos, incluida la distribución de las especies moleculares.

- *Proceso de carga activa de liposomas con gradiente de pH*

Para cumplir con la equivalencia de composición y otras pruebas de equivalencia, se esperaría que se utilice un proceso de carga activa con un gradiente de pH. Los pasos principales incluyen:

- *formación de liposomas que contienen ácido cítrico y sacarosa,*
- *reducción del tamaño de los liposomas,*
- *creación de un gradiente de pH y*
- *carga activa del principio activo.*

La reducción de tamaño y la carga del principio activo deben realizarse a una temperatura superior a la temperatura de transición de fase de los lípidos. Un proceso de carga activa utiliza un gradiente de pH entre el interior del liposoma y el entorno exterior para impulsar la difusión de daunorrubicina en los liposomas.

Se debe utilizar un enfoque adecuado para identificar los atributos críticos de los materiales y los parámetros críticos del proceso, y guiar la optimización del proceso.

Se recomienda identificar los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos del material mediante la evaluación de la sensibilidad de las características de los liposomas a los cambios en los parámetros y atributos del proceso. Los valores óptimos de los parámetros críticos del proceso deben seleccionarse en función de la comparación de las características de los liposomas resultantes con las del producto de referencia.

- *Características de los liposomas*

La caracterización de liposomas in vitro debe realizarse en al menos tres lotes de productos de prueba y de referencia (al menos un lote de prueba debe producirse mediante un proceso a escala industrial y usarse en el estudio de bioequivalencia in vivo). Los atributos que se deben caracterizar son:

- *Composición de liposomas*

Debe medirse la composición de los liposomas, incluido el contenido de lípidos, el principio activo libre y encapsulado, la concentración interna y total de ácido cítrico y la concentración de sacarosa. La proporción de principio activo/lípido y el porcentaje de encapsulación del principio activo se pueden calcular a partir de los valores de composición de los liposomas.

- *Ambiente interno*

El ambiente interno del liposoma de daunorrubicina incluye el volumen interno, el pH, la concentración de citrato y sacarosa, y el estado del citrato de daunorrubicina. A diferencia de la sal de doxorubicina en su producto de referencia, es poco probable que la daunorrubicina forme precipitados en los liposomas. Por lo tanto, se recomiendan las mediciones de las concentraciones de volumen interno, pH, citrato y sacarosa para demostrar un ambiente interno de liposomas equivalente entre los productos de prueba y de referencia.

- *Morfología de los liposomas y número de laminillas*

Deben determinarse la morfología y lamelaridad de los liposomas, ya que la carga, la retención y la velocidad de liberación del principio activo de los liposomas probablemente estén influenciadas por la lamelaridad.

- *Transiciones de fase de la bicapa lipídica*

La equivalencia en las transiciones de fase de la bicapa lipídica contribuirá a demostrar la equivalencia en la fluidez y uniformidad de la bicapa. Los perfiles de transición de fase de los liposomas y excipientes lipídicos deben ser comparables a los del producto de referencia.

- *Distribución del tamaño de los liposomas*

La distribución del tamaño de los liposomas es fundamental para garantizar una orientación pasiva equivalente. Se debe seleccionar el método de análisis de tamaño de partícula más apropiado para determinar su distribución de tamaño de partícula en el producto de prueba y de referencia. El número de viales de productos liposomales a estudiar no debe ser inferior a 30 para cada uno de los productos de prueba y de referencia (es decir, no menos de 10 por cada uno de los tres lotes). Consulte el estudio in vitro recomendado anteriormente para obtener detalles sobre las pruebas de equivalencia estadística recomendadas.

- *Carga o potencial eléctrico superficial*

Se recomienda medir la carga superficial de los liposomas, debido a que puede afectar la eliminación, la distribución tisular y la captación celular.

- *Fuga del principio activo, in vitro, bajo múltiples condiciones*

Se deben realizar pruebas de fuga de principio activo in vitro para caracterizar el estado físico de la bicapa lipídica y de la daunorrubicina encapsulada, para respaldar que no ocurra una fuga descontrolada en una variedad de condiciones fisiológicas y la administración equivalente de principio activo a las células tumorales. A continuación, se muestran algunos ejemplos de las condiciones propuestas.

Tabla: "Ejemplos de condiciones de fuga de principio activo, in vitro, de liposomas de daunorrubicina".

Condición de fuga de principio activo in vitro	Finalidad	Justificación
A 37°C en plasma humano al 50% durante 24 horas.	Evaluar la estabilidad de los liposomas en la circulación sanguínea.	El plasma simula principalmente las condiciones de la sangre.
A 37°C con valores de pH 5,5, 6,5 y 7,5 durante 24 horas en buffer	Imitar la liberación del principio activo en los tejidos normales, alrededor o dentro de las células cancerosas	Tejidos normales: pH 7,3 Tejidos cancerosos: pH 6,6 Dentro de las células cancerosas (endosomas y lisosomas): pH 5-6.
En un rango de temperaturas (43°C, 47°C, 53°C, 60°C) en buffer de pH 6,5 hasta 12 horas o hasta su liberación completa	Evaluar la integridad de la bicapa lipídica	La temperatura de transición de fase (Tm) de los lípidos está determinada por las propiedades de la bicapa lipídica, como la rigidez, la inelasticidad y la composición química. Las diferencias en la liberación en función de la temperatura (por debajo o por encima de la Tm) reflejarán pequeñas diferencias en propiedades de los lípidos
A 37°C bajo ultrasonidos de baja frecuencia (20 kHz) durante 2 horas o hasta su completa liberación.	Evaluar el estado del principio activo encapsulado en el liposoma.	El ultrasonido de baja frecuencia (20 kHz) interrumpe la bicapa lipídica a través de una introducción transitoria de defectos similares a poros y hará que la liberación de la daunorrubicina sea controlada por la disolución del gel dentro del liposoma.

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Liposomal
Anexo: Doxorubicina

Principio activo: Doxorubicina clorhidrato
Forma de dosificación, vía: inyectable, liposomal; inyección
Estudios recomendados: Estudio de bioequivalencia in vivo y un estudio in vitro de distribución de tamaño de liposomas.

Para ser elegible para los estudios de bioequivalencia recomendados en esta guía, el producto de prueba debe cumplir con los siguientes criterios:

- Cualitativamente (Q1) y cuantitativamente (Q2) igual que el medicamento de referencia.
- (Q1 (igualdad cualitativa) significa que el producto de prueba utiliza los mismos excipientes que el producto de referencia. Q2 (Igualdad cuantitativa) significa que las concentraciones de los excipientes utilizados en el producto de prueba están dentro del ± 5 % de los utilizados en el producto de referencia).
- Fabricado mediante un proceso de carga de liposomas activos con un gradiente de sulfato de amonio.
- Al menos un lote del producto de prueba debe producirse mediante el proceso a escala industrial y usarse en el estudio de bioequivalencia in vivo.
- Características de liposomas equivalentes, incluida la composición de liposomas, estado del principio activo encapsulado en liposomas, entorno interno del liposoma, distribución del tamaño del liposoma, número lamelar, PEG (polietilenglicol) injertado en la superficie del liposoma, carga o potencial eléctrico superficial y tasa de fuga in vitro comparables con el producto de referencia.

1.- Estudio de bioequivalencia in vivo:

*Tipo de estudio: Ayuno**

Diseño: Dosis única, cruzado 2x2, in vivo

Concentración: 2 mg/mL

Dosis: 50 mg/m²

Sujetos: Pacientes.

Por ejemplo: i. pacientes con cáncer de ovario cuya enfermedad progresó o reapareció después de la quimioterapia basada en platino y que ya están recibiendo o están programadas para comenzar una terapia con doxorrubicina clorhidrato (liposomal). ii. pacientes estables con cáncer de mama.

Comentarios adicionales:

- *El estudio pivotal de bioequivalencia debe realizarse utilizando el producto de prueba producido por el proceso de fabricación a escala industrial propuesto.*
- *La doxorrubicina es un fármaco citotóxico, por lo cual se debe garantizar la seguridad de los sujetos de prueba humanos.*
- *Los dos brazos del estudio cruzado no deben alterar ni retrasar el régimen de tratamiento; el estudio se llevará a cabo en dos de los días en que los pacientes están programados para recibir su terapia habitual.*
- *El régimen de tratamiento estándar no debe modificarse, excepto para aleatorizar a los pacientes a la terapia de prueba o de referencia en los días de dosificación especificados.*
- *Dado que la dosificación es cada 4 semanas, se deben utilizar dos ciclos de tratamiento consecutivos para los dos períodos de tratamiento.*
- *Cualquier medicación concomitante debe ser idéntica en ambos períodos del estudio.*
- *Debido a las preocupaciones sobre la toxicidad cardíaca, el estado cardíaco debe documentarse al inicio del estudio.*
- *Cualquier paciente con cambios de peso durante el estudio que requiera un ajuste de dosis de ± 5 % debe retirarse del estudio y excluirse del análisis.*

Criterios de exclusión:

- *Pacientes con exposición previa a la doxorrubicina que resultaría en una exposición total de por vida de 550 mg/m² o más después de cuatro ciclos de tratamiento.*
- *Pacientes con función hepática significativamente alterada.*
- *No deben participar del estudio pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a una formulación convencional de doxorrubicina clorhidrato o a los componentes del producto de referencia.*
- *Las pacientes mujeres no deben estar embarazadas ni amamantando.*
- *Pacientes menores de 18 años o mayores de 75 años.*
- *Pacientes con infección oportunista activa por micobacterias, citomegalovirus, toxoplasma, P. carinii u otro microorganismo si están en tratamiento con fármacos mielotóxicos.*
- *Pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o enfermedad renal.*

** Si las condiciones de salud de los pacientes impiden el ayuno, se puede proporcionar una dieta sin alto contenido de grasas durante el estudio propuesto. Alternativamente, el tratamiento puede iniciarse 2 horas después de un desayuno estándar (sin alto contenido de grasas).*

Analitos a medir: Doxorrubicina libre y doxorrubicina encapsulada en liposomas.

Bioequivalencia basada en (IC del 90 %): AUC y Cmax para doxorrubicina encapsulada en liposomas. AUC y Cmax de doxorrubicina libre sirven como datos de apoyo.

2.- Estudio in vitro:

Estudio de distribución de tamaño de liposomas in vitro:

Tipo de estudio: Distribución de tamaño de liposomas

Diseño: Estudio de bioequivalencia in vitro en al menos tres lotes del producto de prueba y de referencia. Al menos un lote del producto de prueba debe ser producido por el proceso de fabricación a escala industrial propuesto.

Parámetros a medir: D10, D50, D90

Bioequivalencia basada en el límite superior de confianza del 95%: D50 y SPAN: $[(D90-D10)/D50]$, usando el enfoque de bioequivalencia poblacional (PBE).

Prueba de disolución y tiempos de muestreo: La información sobre la disolución de este medicamento se puede encontrar en la base de datos de métodos de disolución de la FDA, <http://www.Accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution>, o en su defecto debe demostrar que las condiciones de disolución son discriminativas. Realice pruebas de disolución comparativas en 12 unidades de dosificación de cada una de las concentraciones de los productos de prueba y de referencia.

Información adicional:

Composición del medicamento: Al ser un fármaco parenteral, un producto genérico de inyección liposomal de doxorubicina clorhidrato debe ser Q1/Q2 igual que el producto de referencia, excepto por las diferencias en buffers, conservantes y antioxidantes; con la condición de que el solicitante identifique y caracterice estas diferencias y demuestre que las diferencias no afectan el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico. Actualmente, no hay recomendaciones sobre el tipo de estudios que serían necesarios para demostrar el impacto del uso de diferentes buffers, conservantes o antioxidantes en el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico.

Los excipientes lipídicos son fundamentales en la formulación de liposomas. Los fabricantes deben obtener lípidos de la misma categoría de ruta de síntesis (natural o sintética) que se encuentran en el producto de referencia. La información sobre la química, la fabricación y el control de los componentes lipídicos se puede proporcionar de acuerdo a las recomendaciones de la presente guía técnica.

Las especificaciones de excipientes lipídicos deben ser similares a las utilizados para producir el producto de referencia. Debe proporcionarse una caracterización comparativa adicional (más allá de cumplir con las especificaciones) de los excipientes lipídicos, incluida la distribución de las especies moleculares.

Proceso de carga activa de liposomas con un gradiente de sulfato de amonio:

Para cumplir con la equivalencia de composición y otras pruebas de equivalencia, se esperaría que se utilice un proceso de carga activa con un gradiente de sulfato de amonio. Los pasos principales incluyen:

- *Formación de liposomas que contienen sulfato de amonio,*
- *Reducción del tamaño de los liposomas,*
- *Creación de un gradiente de sulfato de amonio y*

- *Carga de principio activo. Un proceso de carga activa utiliza un gradiente de concentración de sulfato de amonio entre el interior del liposoma y el entorno exterior para impulsar la difusión de doxorubicina en los liposomas.*

3.- Atributos críticos de calidad:

Se debe utilizar un enfoque adecuado para identificar los atributos críticos de los materiales y los parámetros críticos del proceso, y guiar la optimización del proceso. Se recomienda identificar los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos del material mediante la evaluación de la sensibilidad de las características de los liposomas a los cambios en los parámetros y atributos del proceso. Los valores óptimos de los parámetros críticos del proceso deben seleccionarse en función de la comparación de las características de los liposomas resultantes con las del producto de referencia.

Características de los liposomas:

Se deben realizar estudios de caracterización fisicoquímica comparativa en al menos tres lotes de productos de prueba y de referencia, al menos un lote de prueba debe producirse mediante el proceso a escala industrial y usarse en el estudio de bioequivalencia in vivo, y debe incluir:

- *Composición de los liposomas: Debe medirse la composición de los liposomas, incluido el contenido de lípidos, el principio activo libre y encapsulado, la concentración interna y total de sulfato y amonio, la concentración de histidina y la concentración de sacarosa. La proporción de principio activo/lípido y el porcentaje de encapsulación del principio activo se pueden calcular a partir de los valores de composición de los liposomas.*
- *Estado del principio activo encapsulado: la doxorubicina se encuentra principalmente en forma cristalina de sulfato de doxorubicina dentro del liposoma. El producto de prueba propuesto debe contener sulfato de doxorubicina cristalino comparable dentro del liposoma, tal como el producto de referencia.*
- *Ambiente interno (volumen, pH, sulfato y concentración de iones de amonio): El ambiente interno del producto de prueba de liposomas debe ser comparable al producto de referencia, incluido su volumen, pH, sulfato y concentración de amonio que mantiene el sulfato de doxorubicina en forma cristalina.*
- *Morfología del liposoma y número de laminillas: la morfología y lamellaridad del liposoma deben ser comparables a las del producto de referencia en cuanto a carga de principio activo, retención de principio activo y velocidad de liberación del principio activo de los liposomas es probable que estén influenciados por el grado de lamellaridad.*
- *Transiciones de fase de la bicapa lipídica: la equivalencia en las transiciones de fase de la bicapa lipídica contribuirá a demostrar la equivalencia en la fluidez y uniformidad de la bicapa. El perfil de transición de fase del producto de prueba liposomal debe ser comparable al producto de referencia.*
- *Distribución del tamaño de liposomas: se debe seleccionar el método de análisis de tamaño de partícula más apropiado para determinar la distribución de tamaño de partícula de los productos de prueba y de referencia. El número de viales de productos de liposomas a estudiar no debe ser inferior a 30 para cada uno de los productos de prueba y referencia (es decir, no menos de 10 de cada uno de los tres lotes). Consulte el punto 2. Estudio in vitro (arriba) para obtener detalles sobre las pruebas de equivalencia estadística recomendadas.*
- *PEG injertado en la superficie del liposoma: el recubrimiento de polímero de metoxipolietilenglicol (MPEG) unido a la superficie protege los liposomas de la eliminación por parte del sistema de fagocitos mononucleares (MPS) y aumenta el*

tiempo de circulación sanguínea. Se sabe que el grosor de la capa de PEG está termodinámicamente limitado y se estima que es del orden de varios nanómetros. El grosor de la capa de PEG debe ser comparable al producto de referencia.

- *Carga o potencial eléctrico superficial: la carga superficial de los liposomas puede afectar la eliminación, la distribución tisular y la captación celular. La carga superficial de los liposomas debe ser comparable al producto de referencia.*
- *Fuga del principio activo, in vitro, bajo múltiples condiciones: se deben investigar las pruebas de fuga del principio activo in vitro para caracterizar el estado físico de la bicapa lipídica y la doxorubicina encapsulada para respaldar que no ocurra una fuga descontrolada en una variedad de condiciones fisiológicas y la administración equivalente de principio activo a las células tumorales. A continuación, se muestran algunos ejemplos de las condiciones propuestas.*

Tabla: “Ejemplos de condiciones de fuga de doxorubicina, in vitro, desde los liposomas”.

Principio activo in vitro Condición de fuga	Finalidad	Justificación
A 37°C en plasma humano al 50 % durante 24 horas	Evaluar la estabilidad de los liposomas en circulación sanguínea	El plasma debe simular las condiciones sanguíneas.
A 37°C con valores de pH de 5,5; 6,5 y 7,5 durante 24 horas en buffer	Simular la liberación del principio activo en tejidos normales, alrededor o dentro de células cancerosas	Tejidos normales: pH 7,3 Tejidos cancerosos: pH 6,6 Células cancerosas internas (endosomas y lisosomas): pH 5-6 (el endosoma y los lisosomas de las células cancerosas pueden participar en la captación de liposomas e inducir la liberación del principio activo).
En un rango de temperaturas (43°C, 47°C, 52°C, 57°C) en buffer de pH 6,5 durante 12 horas o hasta que la liberación se complete.	Evaluar la integridad de la bicapa lipídica	La temperatura de transición de fase (Tm) de los lípidos está determinada por las propiedades de la bicapa lipídica, como la rigidez, la inelasticidad y la composición química. Diferencias en la liberación en función de la temperatura (por debajo o por encima de Tm) refleja pequeñas diferencias en las propiedades lipídicas.
A 37°C bajo ultrasonido de baja frecuencia (20 kHz) durante 2 horas o hasta la liberación completa.	Evaluar el estado del principio activo encapsulado en el liposoma.	El ultrasonido de baja frecuencia (20 kHz) interrumpe la bicapa lipídica a través de una introducción transitoria de defectos similares a poros y hará que la liberación de doxorubicina sea controlada por la disolución del gel dentro del liposoma.

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Liposomal
Anexo: Bupivacaína

Principio activo: Bupivacaína

Forma de dosificación, vía: inyectable, liposomal; inyección
Estudios recomendados: un estudio

Cuando los productos de liposomas multivesiculares de prueba y referencia:

- *Tienen la misma composición del producto farmacéutico y*
- *Tienen características de liposomas equivalentes, incluida la composición de los liposomas, la cantidad de principio activo libre y encapsulado, el ambiente interno del liposoma, la estructura y morfología de las partículas liposomales, la distribución del tamaño de los liposomas, la carga o el potencial eléctrico superficial y las tasas de liberación in vitro.*

1.- Estudio in vivo de bioequivalencia (PK):

*Tipo de estudio: Ayuno**

Diseño: Dosis única, cruzado 2x2, in vivo

Concentración: 266 mg/20 mL

Sujetos: Población general sana, las mujeres no embarazadas.

Comentarios adicionales:

Se administra mediante infiltración subcutánea local en el área del flanco. Se debe utilizar una técnica de aguja móvil para la administración. El tratamiento de estudio en el Período 2 debe administrarse al menos 20 días después del tratamiento del Período 1.

**Alternativamente, se puede proporcionar una dieta con bajo contenido de grasas durante el estudio propuesto o el tratamiento puede iniciarse 2 horas después de un desayuno estándar (con bajo contenido de grasas).*

Analitos a medir (en fluido biológico apropiado): Bupivacaína en plasma

Bioequivalencia basada en (IC 90 %): Bupivacaína

Exención de pruebas in vivo (bioexención): No aplicable

Nota: el estudio pivotal de bioequivalencia debe realizarse utilizando el producto de prueba producido por el proceso de fabricación a escala industrial propuesto.

2.- Información adicional:

- *Composición del producto farmacéutico: Al ser un medicamento parenteral, una inyección liposomal de bupivacaína genérica debe ser cualitativa y cuantitativamente igual al producto de referencia, excepto las diferencias en buffers, conservantes y antioxidantes, siempre que se identifique y caracterice estas diferencias y se demuestre que estas no afectan el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico. Actualmente, no se tiene recomendaciones sobre el tipo de estudios que serían necesarios para demostrar que las diferencias en los buffers, conservantes y antioxidantes no afectan el perfil de seguridad/eficacia del producto farmacéutico.*

Los excipientes lipídicos son críticos en los liposomas multivesiculares. El producto de prueba debe poseer lípidos de la misma categoría de ruta de síntesis (natural o sintética) que se encuentran en la formulación del producto de referencia. La información sobre la química, la fabricación y el control de los componentes lipídicos se puede proporcionar de acuerdo a las recomendaciones de la presente guía técnica.

Características de los liposomas: Al igual que con otros productos de acción local con requisitos complejos de bioequivalencia (como aerosoles nasales y productos de inhalación), la caracterización de liposomas in vitro debe realizarse en al menos tres lotes del producto de prueba y tres lotes del producto de referencia (al menos un lote del producto de prueba debe ser producido a escala industrial para ser utilizado en el estudio de bioequivalencia in vivo).

Los atributos que deben incluirse en las caracterizaciones comparativas entre los productos de prueba y de referencia son los siguientes:

Composición de los liposomas: contenido en lípidos, principio activo libre y encapsulado.

- *Ambiente acuoso interno del liposoma.*
- *Estructura y morfología de las partículas liposomales: a diferencia de los liposomas tradicionales, los liposomas multivesiculares consisten en una estructura de panal no laminar. Esta estructura y morfología únicas son importantes para la propiedad de liberación sostenida. La estructura y la morfología de los productos de prueba y de referencia deben ser comparables, incluida la estructura interna de panal.*
- *Tasa de liberación de principio activo in vitro: la metodología utilizada para las pruebas de liberación de principio activo in vitro debe ser capaz de discriminar el efecto de la variabilidad del proceso en la producción de la formulación de prueba.*

3.- Método de prueba de disolución y tiempos de muestreo:

No aplicable.

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Hierro Carbohidrato Anexo: Complejo Hierro Sacarosa

Principio activo: Hierro sacarosa

Forma, vía: inyectable; intravenoso

Estudios recomendados: 2 estudios

1.- Estudio in vivo:

Tipo de estudio: Ayuno

Diseño: estudio in vivo paralelo, aleatorizado, dosis única

Potencia: 100mg/5mL (Dosis 100 mg)

Sujetos: hombres y mujeres sanos, población general

Comentarios adicionales: Los productos deben administrarse sin diluir como una dosis de inyección intravenosa de 100 mg durante 5 minutos.

Analitos a medir:

1. *[Hierro total] en suero, y*
2. *[Hierro unido a transferrina] en suero.*

Bioequivalencia basada en (90% Intervalo de Confianza (IC):

- *Valor máximo de la diferencia de concentración entre Hierro Total y Hierro unido a transferrina en todos los puntos de tiempo medidos; y*
- *Diferencia en AUC entre hierro total y hierro unido a transferrina (AUC de hierro total y AUC de hierro unido a transferrina deben calcularse por separado para maximizar el número de puntos de datos utilizados en caso de faltar datos en los perfiles de tiempo/concentración*

de hierro transferido y hierro total. Además, no hay necesidad de realizar la corrección de línea base de hierro total y hierro unido a transferrina).

2.- Estudio in vitro:

Tipo de estudio: Distribución del tamaño de partículas

Diseño: Pruebas in vitro en al menos tres lotes de productos de prueba y de referencia.

Parámetros a medir: D10, D50, D90

Bioequivalencia basada en: D50 y SPAN [es decir, (D90-D10) / D50] o índice de polidispersidad utilizando el enfoque estadístico de bioequivalencia poblacional.

Solicitud de bioexención en otras potencias: 50 mg/2,5 mL, 65 mg/3,25 mL y 200 mg/10 mL, según (i) estudios de bioequivalencia aceptables en la concentración de 100 mg/5 mL; y (ii) similitud proporcional de las formulaciones en todas las concentraciones.

Método de prueba de disolución y tiempos de muestreo: No aplicable.

3.- Consideraciones especiales:

- *El medicamento parenteral propuesto debe ser cualitativamente (Q1) y cuantitativamente (Q2) igual que el producto de referencia. Se deben establecer la equivalencia de las razones estequiométricas de hierro, sacarosa y otros componentes pertinentes.*
- *Es necesario establecer la igualdad en las propiedades fisicoquímicas. Deben realizarse las caracterizaciones in vitro en al menos tres lotes del producto de prueba y el de referencia.*
 - *Los atributos que se deben incluir en la caracterización son:*
 - *Caracterizaciones de núcleos de hierro que incluyen, entre otros, determinación del tamaño del núcleo, estructura cristalina de óxido de hierro y ambiente de hierro (iron environment).*
 - *Composición de la cubierta de carbohidratos y propiedades de la superficie.*
 - *Morfología de partículas.*
 - *Determinación de hierro lábil en condiciones fisiológicamente relevantes. Las pruebas pueden ser realizadas con el sistema de hemodiálisis in vitro 1, el ensayo de bleomicina catalítica de muestras de suero humano enriquecidas, la medida espectrofotométrica de reducción de Fe u otros métodos cuya exactitud y precisión estén validadas.*

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Hierro Carbohidrato Anexo: Complejo Hierro Dextrano

Principio activo: Hierro dextrano

Forma farmacéutica, vía: inyectable; intravenoso

Estudios recomendados: 2 estudios

1.- Estudio in vivo:

Tipo de estudio: Ayuno

Diseño: Estudio in vivo, paralelo, aleatorizado, dosis única, Potencia: 100 mg por vial (Eq 50 mg/mL de hierro)

Sujetos: Pacientes masculinos o femeninos con anemia por deficiencia de hierro, con indicación de tratamiento inicial con hierro dextrano parenteral y que no hayan recibido suplementos de hierro parenteral en el pasado.

Comentarios adicionales:

- El hierro dextrano se puede administrar por vía intravenosa o por vía intramuscular. Debe elegir una vía de administración y utilizar la misma vía de administración para todos los sujetos.
- La dosis total de tratamiento de hierro dextrano debe administrarse en el transcurso de varios días. Sin embargo, solo las muestras del perfil farmacocinético obtenidas después de la primera dosis deben incluirse en el análisis estadístico. La dosis del primer día debe incluir la misma dosis fija de hierro dextrano para todos los pacientes y las dosis subsiguientes (si es necesario) incluiría el resto de la dosis total calculada para cada individuo para alcanzar su dosis total.

La dosis total de hierro dextrano para cada sujeto debe calcularse de acuerdo con el valor declarado en el rótulo del producto de referencia. Todos los sujetos deben recibir la misma dosis (máximo de 2 mL) el primer día de tratamiento (Día 1). La segunda dosis (si corresponde) debe administrarse no antes de los 5 días posteriores a la primera dosis. El muestreo farmacocinético debe realizarse a partir del primer día hasta la segunda dosis. Se debe obtener un número suficiente de muestras para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético del hierro dextrano, antes de administrar la segunda dosis. No se requiere muestreo después de la administración de la segunda dosis o dosis subsiguientes.

Se debe proponer la dosis del primer día, junto con la justificación adecuada para su selección, como parte del protocolo de estudio. La dosis del primer día debe dividirse para incluir una dosis de prueba (0,5 mL) del producto que se administrará a un ritmo gradual durante al menos 30 segundos de acuerdo con la información del producto y los sujetos deben ser monitoreados durante al menos una hora. El resto de la dosis del Día 1 se puede administrar si no se presentan reacciones adversas.

Analitos a medir:

- [Hierro total] en suero
- [Hierro unido a transferrina] en suero

Bioequivalencia basada en (90% IC): Valor máximo de la diferencia de concentración entre Hierro Total y Hierro unido a transferrina en todos los puntos de tiempo medidos, y diferencia en AUC entre hierro total y hierro unido a transferrina. AUC de hierro total y AUC de hierro unido a transferrina deben calcularse por separado para maximizar el número de puntos de datos utilizados en casos de datos faltantes en los perfiles de tiempo de concentración de Hierro unido a transferrina y Hierro total. No hay necesidad de realizar corrección de la línea base de hierro total y hierro unido a la transferrina.

2.- Estudios in vitro:

Tipo de estudio: Distribución del tamaño de partículas

Diseño: Pruebas in vitro en al menos tres lotes de productos de prueba y de referencia. Los tres lotes del producto de prueba deben fabricarse utilizando tres lotes diferentes de principio activo. Uno de los tres lotes del producto de prueba debe ser fabricado mediante el proceso a escala industrial y utilizado en el estudio de bioequivalencia in vivo.

Parámetros a medir: Diámetro de partícula promedio armónico ponderado (Harmonic intensity-weighted average particle diameter) e índice de polidispersidad (Polydispersity index, por sus siglas en inglés PDI).

Bioequivalencia basada en límite de confianza superior al 95%: diámetro de partícula promedio armónico ponderado y PDI utilizando el enfoque estadístico de bioequivalencia poblacional. Se debe realizar la caracterización del tamaño de partículas en diferentes condiciones de dilución y utilizar una muestra suficientemente diluida para asegurar que la viscosidad de la muestra de medición sea similar a la del dispersante.

3.- Consideraciones especiales:

- El medicamento parenteral propuesto debe ser cualitativamente (Q1) y cuantitativamente (Q2) igual que el producto de referencia. Se deben establecer la equivalencia de las razones estequiométricas de hierro, dextrano, cloruro de sodio y otros componentes pertinentes.
- Es necesario establecer la igualdad en las propiedades fisicoquímicas. Las caracterizaciones in vitro deben realizarse en al menos tres lotes del producto de prueba y de referencia. Los tres lotes del producto de prueba deben fabricarse utilizando tres lotes diferentes de principio activo. Además, al menos uno de los tres lotes del producto de prueba debe ser fabricado por el proceso a escala industrial y utilizado en el estudio de bioequivalencia in vivo.

Los siguientes atributos deben incluirse en la caracterización, pero no se limitan solo a estas pruebas:

- Caracterizaciones de núcleos de hierro que incluyen, pero no se limitan a, determinación del tamaño del núcleo, morfología del núcleo, estructura cristalina de oxihidróxido férrico, núcleo de hierro en el ambiente y contenido de Fe(II).
- Caracterización de la cubierta de carbohidratos, incluida la composición, las interacciones entre carbohidratos y núcleo de hierro y carga superficial.
- Caracterización comparativa de dextrano aislado de productos de prueba y de referencia incluyendo el peso molecular promedio y la distribución del peso molecular, el grado de ramificación y porcentaje de diferencia de enlaces glucosídicos.
- Propiedades fisicoquímicas de las partículas de coloides de hierro, incluida las proporciones estequiométricas de hierro, dextrano libre y ligado y otros excipientes, y la distribución del peso molecular promedio y peso molecular
- Determinación de hierro lábil en condiciones fisiológicamente relevantes. Las pruebas pueden realizarse con un sistema de hemodiálisis in vitro, ensayo de hierro quelable u otros métodos cuya exactitud y precisión están validadas.

Guía Específica de Producto Farmacéutico Complejo Glatiramoide Anexo: Glatiramer Acetato

Principio activo: Glatiramer acetato

Forma de dosificación, vía: solución inyectable, subcutánea

Descripción general:

Esta guía específica proporciona recomendaciones para el desarrollo de productos genéricos para la solución inyectable de glatiramer acetato. Se debe demostrar la similitud del principio activo. Dado que el producto de referencia es una solución parenteral, si el producto genérico (de prueba) propuesto cumple con los siguientes criterios para demostrar la similitud de principio activo y que es igual en términos cualitativos (Q1) y cuantitativos (Q2) de principio activo y excipientes tal como el producto de referencia, será posible solicitar la bioexención de la presentación de un estudio de bioequivalencia in vivo (BE).

1.- Recomendaciones para demostrar la similitud de API:

El glatiramer acetato es una mezcla de copolímeros peptídicos que contienen cuatro aminoácidos específicos en una proporción definida. Los aminoácidos que componen el glatiramer acetato son ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina con una relación molar promedio de 0,141; 0,338; 0,427 y 0,095 respectivamente. La similitud del principio activo se puede establecer mostrando la equivalencia entre el producto de prueba y el producto de referencia en cuanto a los cuatro criterios que se describen en detalle a continuación. Se recomienda que realicen estudios comparativos en paralelo utilizando el principio activo del producto de prueba y el principio activo obtenido del producto de referencia. Se recomienda caracterizar al menos tres lotes del principio activo de prueba y tres lotes del principio activo del producto de referencia para evaluar la uniformidad y robustez del principio activo en el proceso de fabricación. Los siguientes cuatro criterios deben usarse para demostrar la similitud del principio activo:

- *Equivalencia del esquema de reacción principal;*
- *Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluida la composición;*
- *Equivalencia de huellas estructurales (structural signatures) para polimerización y despolimerización; y*
- *Equivalencia de los resultados de los ensayos biológicos.*

a) Equivalencia del esquema de reacción principal:

El esquema de reacción principal para la fabricación de glatiramer acetato presenta la reacción de polimerización de los aminoácidos activados y el iniciador, seguida de una despolimerización parcial de los copolímeros intermedios. Es posible cumplir este primer criterio de similitud del principio activo usando los mismos (o equivalentes):

(1) NCA-aminoácidos e iniciador de polimerización para producir el copolímero intermedio; y (2) reactivo(s) químico(s) para condiciones de escisión catalizadas por ácido.

Los elementos de un esquema de reacción principal para fabricar glatiramer acetato pueden determinarse y confirmarse utilizando información disponible sobre el proceso de síntesis junto con el análisis de diagnóstico del referente mediante mediciones analíticas ortogonales.

b) Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluida la composición:

Las propiedades fisicoquímicas, como la composición de aminoácidos, la distribución del peso molecular y las huellas dactilares espectroscópicas pueden proporcionar caracterizaciones amplias e importantes para confirmar la similitud y la equivalencia del principio activo en los esquemas de reacción subyacentes. Se deben realizar caracterizaciones fisicoquímicas comparativas del principio activo del producto de prueba y de referencia. Se deben realizar las siguientes caracterizaciones fisicoquímicas para demostrar la similitud del principio activo:

- *Contenido de aminoácidos y pureza óptica de los cuatro aminoácidos;*
- *Distribución del peso molecular, incluidos los momentos de masa molar (M_n , M_w y M_z) y polidispersidad (I_p);*
- *Huellas dactilares espectroscópicas, incluidas, entre otras, espectroscopia infrarroja por Transformadas de Fourier (FT-IR), espectros de resonancia magnética nuclear (1H NMR y ^{13}C NMR) y dicroísmo circular (CD).*

c) Equivalencia de huellas estructurales para polimerización y despolimerización:

La diversidad de composición y secuencia de copolímeros peptídicos en glatiramer acetato se rige por la cinética de reacción de polimerización y despolimerización utilizada en la síntesis. Las huellas estructurales se refieren a ciertas características en el principio activo resultante de las reacciones subyacentes, como la química de iniciación de las cadenas peptídicas, el acoplamiento entre los diversos pares de aminoácidos durante la propagación y cualquier escisión preferente de la despolimerización.

Una característica importante del paso de polimerización es que las fracciones molares de cada uno de los cuatro aminoácidos en la cadena del copolímero intermedio varían a lo largo de la cadena sintetizada, lo que se conoce como cambio de propagación. Se debe identificar y analizar las huellas estructurales que son atributos químicos del glatiramer acetato y se correlacionan tanto con el paso de polimerización (incluida la cinética de iniciación y el cambio de propagación) como con el paso de división de la despolimerización parcial. Se debe respaldar la validez de las huellas estructurales propuestas y los métodos correspondientes, que pueden ser respaldados, por ejemplo, por:

- *una comprensión mecánica del proceso sintético,*
- *literatura publicada,*
- *estudios de desarrollo farmacéutico que vinculen los cambios en el proceso de fabricación del producto en estudio con las correspondientes huellas estructurales,*
- *estudios de control negativo que introducen variaciones en el proceso y variaciones correspondientes al producto resultante y huellas estructurales y*
- *el rango de equivalencia propuesto/criterios de aceptación deben basarse en variaciones lote a lote del producto de referencia.*

(1) Huellas estructurales para el inicio de la polimerización.

Deben describirse dos características:

- *la distribución de los cuatro aductos del iniciador de aminoácidos;*
- *el contenido de iniciador en el copolímero.*

(2) Huellas estructurales para el cambio de propagación durante la polimerización.

Se debe identificar las propiedades de la secuencia de aminoácidos relevantes y los procedimientos analíticos correspondientes, que pueden medir cuantitativamente el cambio de propagación en los productos de prueba y de referencia, y demostrar que el cambio de propagación resultante de su proceso es el mismo (o equivalente) que el cambio de propagación presente en el producto de referencia.

(3) Huellas estructurales para reacciones de escisión en despolimerización parcial.

Se debe caracterizar cualquier sitio de escisión preferente y el número promedio de escisiones para una cadena de copolímero intermedio. Por ejemplo, se debe realizar un análisis detallado de los extremos N y C de los copolímeros y la proporción de extremos C "desprotegidos" formados por la reacción de escisión frente a extremos C "protegidos" producidos por la reacción de iniciación en el principio activo del producto de prueba y de referencia.

d) Equivalencia de los resultados de los ensayos biológicos:

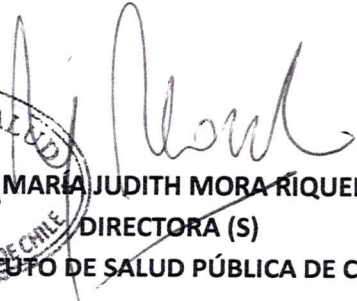
Un ensayo biológico puede servir como prueba de confirmación de equivalencia y proporcionar una confirmación complementaria de la similitud del principio activo. Se recomienda que realicen al menos los siguientes dos ensayos experimentales de encefalomiелitis autoinmune (EAE):

- *Dosificación profiláctica en el modelo de ratón C57BL/6 activo inducido por inmunización con péptido de glicoproteína de oligodendrocitos de mielina 35-55 en adyuvante, y*

- Dosificación terapéutica en el modelo de ratón SJL pasivo inducido por transferencia adoptiva de células T encefalitogénicas activadas in vitro con el péptido de lipoproteína proteolipídica 139 – 151”.

2.- PUBLÍQUESE el texto íntegro del presente acto administrativo en el sitio web institucional www.ispch.cl y un extracto del mismo en el Diario Oficial.

Anótese y comuníquese



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE




Transcrito Fielmente
Ministro de FE

Mariana Ramírez Eneiros

07/03/2024
 Resol. A1/N° 207
 Ref., S/R
 ID N° 1012832

Distribución:

- Departamento Jurídico.
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Subdepartamento de Autorizaciones y Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos.
- Subdepartamento de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes.
- Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional.
- Gestión de Trámites.