



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1 **GUÍA PARA CAMBIOS DE ESCALA Y CAMBIOS POSTERIORES AL**
2 **REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES SUJETAS A**
3 **DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA PARA FORMAS FARMACÉUTICAS**
4 **SOLIDAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA.**

5

6

ÍNDICE

7

8 **I. PROPÓSITO DE LA GUÍA**

9 **II. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN:EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN**
10 **LA LIBERACIÓN**

11 **III. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN:EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA**
12 **LIBERACIÓN**

13 **IV. CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACIÓN**

14 **V. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE**

15 **VI. CAMBIOS EN LA ELABORACIÓN**

16 **VII. CAMBIOS MULTIPLES**

17 **VIII. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

18 **IX. GLOSARIO**

19 **X. REFERENCIAS**

20 **XI. FORMULARIO DE CARACTERIZACIÓN**

21



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

22

23

24 **I. PROPÓSITO DE LA GUÍA**

25

26 La guía detalla los requisitos que deben cumplir los titulares de las especialidades
27 medicinales de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada,
28 para solicitar cambios posteriores a la aprobación de la bioequivalencia, en
29 cuanto a:

30 1) Cambios en la composición

31 2) Cambios de sitio de elaboración

32 3) Cambios en el tamaño de lote

33 4) Cambios en la elaboración

34 5) Cambios múltiples

35

36 Para cambios posteriores a la aprobación de la bioequivalencia de formas
37 farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada que afectan la composición,
38 la escala, el sitio de elaboración y/o los procesos o equipos de manufactura, esta
39 guía reemplaza a la Disposición (SRyC) N° 853/89 únicamente en aquellas
40 especialidades medicinales comprendidas en las Disposiciones ANMAT N°
41 3185/99, 3311/01, 2807/02, 2446/07, 3113/10, 4788/12, Resolución S.P. y R.S.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

42 N° 229/00, sus suplementarias, complementarias y modificatorias y en toda
43 aquella que establezca obligatoriedad de demostración de bioequivalencia.

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

47 Las únicas condiciones de elaboración y composición autorizadas por la Autoridad
48 Sanitaria serán las consignadas en el Formulario de Caracterización del Producto
49 (**Sección XI**). En el caso del producto en estudio (E), corresponderán a las del
50 biolote. Para las especialidades medicinales establecidas como producto de
51 referencia, corresponderán las condiciones vigentes al momento de su
52 designación por ANMAT.

53 Cualquier cambio debe ser documentado y debidamente autorizado.

54 Los cambios referidos a ingredientes farmacéuticos activos (IFA) no resultan
55 alcanzados por este documento. Para los cambios no específicamente tratados,
56 los solicitantes deberán contactar a la ANMAT/INAME para obtener información
57 acerca de la factibilidad y documentación necesaria.

58 En las secciones **II** y **III** de Cambios en la Composición, se hace referencia a los
59 cambios de excipientes de la especialidad medicinal. Para establecer los
60 porcentajes del cambio de excipientes propuesto se tomará como referencia la
61 composición cuali-cuantitativa aprobada del lote que fue utilizado para la
62 demostración de bioequivalencia y no la resultante de un cambio posterior



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

63 aprobado. Para excipientes multifuncionales se le asignará la categoría funcional
64 con menor porcentaje de cambio permitido (Ej. Almidón como diluyente y
65 desintegrante, tendrá un porcentaje de cambio máximo permitido del 3% en
66 Nivel 1).

67

68

69 **II. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN: EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN**
70 **LA LIBERACIÓN**

71

72 Los porcentajes de cambio consignados en los distintos niveles de cambio, se
73 expresan como porcentaje p/p del peso total de la especialidad medicinal.

74

75 **A. Cambios de Nivel 1**

76 1. Definición de nivel:

77 Los cambios de nivel 1 son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto
78 detectable en la calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal.

79 Ejemplos:

80 a. Eliminación total o parcial de un excipiente, cuyo propósito es afectar el color
81 o el sabor de la especialidad medicinal; o un cambio en el excipiente de la tinta
82 de impresión.

83



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

84

85 b. Cambios en excipientes que no controlan la liberación, expresados como un
86 porcentaje (p/p) de la formulación total, menores o iguales a los siguientes
87 rangos:

88

89 **Tabla 1**

90	Excipientes que no controlan la liberación	Porcentaje de excipiente
91		(p/p) en el peso total
92		de la forma farmacéutica
93	Diluyente	± 5
94	Desintegrante:	
95	Almidón	± 3
96	Otro	± 1
97	Aglutinante	$\pm 0,5$
98	Lubricante:	
99	Estearato de Calcio (Ca) o Magnesio (Mg)	$\pm 0,25$
100	Otro	± 1
101	Deslizante:	
102	Talco	± 1
103	Otro	$\pm 0,1$
104	Cubierta	± 1
105		

106 El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes que no controlan la
107 liberación no deberá superar el 5%.

108 Ejemplo:

109 En una especialidad medicinal que consta de un IFA A, lactosa, celulosa
110 microcristalina y estearato de magnesio; la lactosa y la celulosa microcristalina
111 no deberán variar más de un 5% del total absoluto (por ejemplo, la lactosa



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

112 aumenta un 2,5% y la celulosa microcristalina disminuye un 2,5%) en relación
113 con el peso total de la forma farmacéutica, para ser categorizado como Cambio
114 de Nivel 1.

115

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

120

121

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

123 a. Ficha de modificaciones.

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

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

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

129 e. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para el producto
130 terminado.

131 f. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

132 g. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

133

134 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

135 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
136 elaborado con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el lapso
137 de vida útil aprobado.

138 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio de
139 excipientes propuesto.

140

141 **B. Cambios de Nivel 2**

142 1. Definición de nivel:

143 Los cambios de nivel 2 son los que podrían tener un impacto significativo en la
144 calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal.

145 Ejemplos:

146 a. Cambio en la calidad técnica y/o las especificaciones de un excipiente que no
147 controla la liberación, por ejemplo: Avicel PH102 vs. Avicel PH200.

148 b. Cambios en los excipientes que no controlan la liberación, expresados como
149 porcentajes (p/p) de la formulación total, mayores que los detallados para Nivel
150 1, pero menores o iguales a los siguientes rangos porcentuales:

151

152

153



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

154 **Tabla 2**

155 Excipiente que no controla la liberación	Porcentaje de excipiente (p/p) en
	el peso total de la forma
	farmacéutica
156	
157	
158 Diluyente	± 10
159 Desintegrante:	
160 Almidón	± 6
161 Otro	± 2
162 Aglutinante	± 1
163 Lubricante:	
164 Estearato de Calcio (Ca) o Magnesio (Mg)	± 0,5
165 Otro	± 2
166 Deslizante:	
167 Talco	± 2
168 Otro	± 0,2
169 Cubierta	± 2
170	

171 El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes que no controlan la
172 liberación no deberá superar el 10%.

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

177

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

179 a. Ficha de modificaciones.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

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

185 e. Documentación de Disolución:

186 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
187 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
188 medicinal. Adicionalmente se deberán realizar tres perfiles de disolución
189 comparativos entre la especialidad medicinal con la composición aprobada y el
190 producto elaborado con los cambios propuestos. Deberán emplearse tres medios
191 alternativos, por ejemplo agua, HCl 0,1N y soluciones reguladoras con un pH de
192 4,5 y de 6,8. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4
193 horas, y después cada dos horas hasta se libere el 80% del IFA o se logre una
194 asíntota. Si se demostrara la necesidad del uso de un surfactante, deberá
195 justificarse también la concentración elegida.

196 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
197 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
198 medicinal. Adicionalmente deberán presentarse tres perfiles de disolución
199 comparativos diferentes, usando una etapa ácida de 2 horas (HCl 0,1N), y una
200 segunda etapa con una solución reguladora seleccionada entre pH 4.5 y 7.5, y
201 tres velocidades de agitación diferentes (Aparato I Farmacopea Argentina 7^{ma}
202 Edición a 50, 100 y 150 rpm ó Aparato II Farmacopea Argentina 7^{ma} Edición a



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

203 50, 75 y 100 rpm). Durante la etapa en la solución reguladora, se deberá
204 obtener perfiles de disolución de puntos múltiples, realizando un muestreo
205 adecuado, por ejemplo: a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el
206 80% del IFA o se logre una asíntota. Las pruebas comparativas deberán
207 realizarse entre la especialidad medicinal elaborada con la composición aprobada
208 y el producto elaborado con los cambios propuestos.

209 *Todas las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:* Cuando
210 se hubiera documentado una correlación *in vivo/in vitro*, sólo será necesario
211 presentar los resultados del Ensayo de Disolución aprobado, para el producto
212 elaborado con los cambios propuestos. Los perfiles de disolución de la
213 especialidad medicinal elaborada con la composición aprobada y del producto
214 elaborado con los cambios propuestos deberán ser similares, luego de calcular el
215 factor de similitud f_2 u otro método estadístico adecuado.

216 f. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
217 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el
218 cambio de excipientes propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

219 g. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

220 h. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

221

222 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

223 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
224 elaborado con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el lapso
225 de vida útil aprobado.

226 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio de
227 excipientes propuesto.

228

229 **C. Cambios de Nivel 3**

230 1. Definición de nivel:

231 Los cambios de nivel 3 son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto
232 significativo en la calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal.

233 Ejemplo:

234 a. Cambios cuantitativos de un excipiente que no controla la liberación, mayores
235 a los señalados para Nivel 2 (**Tabla 2**).

236 b. Cambio que consiste en la adición o eliminación de un excipiente.

237

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

239 a. Ficha de modificaciones.

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

242 c. Porcentaje de cambio de excipientes, respecto del peso total de la forma
243 farmacéutica.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

244 d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
245 En el caso de un cambio consistente en la incorporación de un nuevo excipiente,
246 deberán aportarse las metodologías de control de materia prima
247 correspondientes.

248 e. Documentación de Disolución:

249 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
250 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
251 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos
252 múltiples en las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
253 elaborada con la composición aprobada y el producto elaborado con los cambios
254 propuestos. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4
255 horas, y después cada dos horas hasta que se libere el 80% del IFA o se logre
256 una asíntota.

257 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
258 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
259 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos
260 múltiples utilizando las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
261 con la composición aprobada y la elaborada con los cambios propuestos. Se
262 deberá realizar un muestreo adecuado en la etapa de solución reguladora, por
263 ejemplo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o
264 se logre una asíntota.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

265 f. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio de
266 excipientes propuesto.

267 g. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
268 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el
269 cambio de excipientes propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses

270 h. Documentación de Bioequivalencia:

271 Se deberá realizar un nuevo estudio de bioequivalencia. En aquellos casos donde
272 se ha establecido una correlación *in vivo/in vitro*, el estudio mencionado no será
273 requerido.

274 i. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

275

276 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

277 Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los 3 primeros
278 lotes elaborados con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el
279 lapso de vida útil aprobado.

280

281 **III. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN: EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA**
282 **LIBERACIÓN**

283

284 Esta sección se refiere a cambios cuantitativos en los excipientes que controlan
285 la liberación del IFA en la especialidad medicinal. Deberá informarse aquellos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

286 excipientes que controlan la liberación, detallando el mecanismo de liberación y
287 la metodología de elaboración de la especialidad medicinal. Los porcentajes de
288 cambio consignados en los distintos niveles de cambio, se expresan como
289 porcentaje p/p del contenido total de excipientes que controlan la liberación en la
290 especialidad medicinal.

291

292 **A. Cambios de Nivel 1**

293 1. Definición de nivel:

294 Los cambios de nivel 1 son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto
295 detectable en la calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal.

296 Ejemplos:

297 Cambios en los excipientes que controlan la liberación, menores o iguales al 5%
298 p/p (respecto al contenido total de excipientes que controlan la liberación en la
299 especialidad medicinal). El efecto aditivo absoluto total de todos los cambios de
300 excipientes que controlan la liberación no deberá superar el 5%. Ejemplo: Una
301 especialidad medicinal X contiene el IFA A, y etilcelulosa y un plastificante como
302 excipientes que controlan la liberación. El contenido de etilcelulosa se reduce un
303 2,5% y el contenido del plastificante se incrementa un 2,5% con respecto a la
304 suma total del peso de etilcelulosa y plastificante. El efecto aditivo total absoluto
305 es de 5% y el cambio puede categorizarse como de Nivel 1.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

306 Para establecer los porcentajes del cambio de excipientes propuestos se tomará
307 como referencia la composición cuali-cuantitativa del lote empleado en la
308 demostración de bioequivalencia, y no la resultante de un cambio.

309

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

311 a. Ficha de modificaciones.

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

314 c. Porcentaje de cambio de excipientes, respecto del peso total de excipientes
315 que controlan la liberación, que justifiquen la inclusión en Nivel 1.

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

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

319 f. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

320 g. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

321

322 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

323 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
324 elaborado con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el lapso
325 de vida útil aprobado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

326 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio de
327 excipientes propuesto.

328

329 **B. Cambios de Nivel 2**

330 1. Definición de nivel:

331 Los cambios de nivel 2 son aquellos que podrían tener un impacto significativo en
332 la calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal. La documentación
333 para acreditar un cambio de nivel 2 variará según si el IFA puede considerarse o
334 no de estrecho rango terapéutico.

335 Ejemplos:

336 a. Cambio en la calidad técnica y/o las especificaciones de los excipientes que
337 controlan la liberación (por ej.: Eudragit RS-100 vs Eudragit RL-100).

338 b. Cambios en los excipientes que controlan la liberación, mayores a los
339 señalados para Nivel 1 pero menores o iguales al 10% p/p (respecto al contenido
340 total de excipientes que controlan la liberación en la especialidad medicinal).

341 El efecto aditivo absoluto total de todos los cambios de excipientes que controlan
342 la liberación no deberá superar el 10%. Para establecer los porcentajes del
343 cambio de excipientes propuesto se tomará como referencia la composición cuali-
344 cuantitativa del lote empleado en la demostración de bioequivalencia, y no la
345 resultante de un cambio.

346



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 347 2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:
- 348 a. Ficha de modificaciones.
- 349 b. Declaración de la función que cumple en la formulación cada uno de los
- 350 excipientes.
- 351 c. Porcentaje de cambio de excipientes, respecto del peso total de excipientes
- 352 que controlan la liberación, que justifiquen la inclusión en Nivel 2.
- 353 d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- 354 e. Documentación de Disolución:
- 355 e.1 IFAs de amplio rango terapéutico:
- 356 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
- 357 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
- 358 medicinal. Adicionalmente se deberán realizar tres perfiles de disolución
- 359 comparativos entre la especialidad medicinal elaborada con la composición
- 360 aprobada y el producto elaborado con los cambios propuestos. Deberán
- 361 emplearse tres medios alternativos, por ejemplo agua, HCl 0,1N y soluciones
- 362 reguladoras con un pH de 4,5 y de 6,8. Se deberá realizar un muestreo
- 363 adecuado, por ejemplo: 1,2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta se libere
- 364 el 80% del IFA o se logre una asíntota. Si se demostrara la necesidad del uso de
- 365 un surfactante, deberá justificarse también la concentración elegida.
- 366 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
- 367 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

368 medicinal. Adicionalmente deberán presentarse tres perfiles de disolución
369 comparativos diferentes, usando una etapa ácida de 2 horas (HCl 0,1N), y una
370 segunda etapa con una solución reguladora seleccionada entre pH 4.5 y 7.5, y
371 tres velocidades de agitación diferentes (Ap I F.A. 7^{ma} a 50, 100 y 150 rpm ó Ap
372 II F.A. 7^{ma} a 50, 75 y 100 rpm). Durante la etapa en la solución reguladora, se
373 deberá obtener perfiles de disolución de puntos múltiples, realizando un
374 muestreo adecuado, por ejemplo: a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que
375 se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Las pruebas comparativas
376 deberán realizarse entre la especialidad medicinal elaborada con la composición
377 aprobada y el producto elaborado con los cambios propuestos.

378 *Todas las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:* Cuando
379 se hubiera documentado una correlación *in vivo/in vitro*, sólo será necesario
380 presentar los resultados del Ensayo de Disolución aprobado, para el producto
381 elaborado con los cambios propuestos. Los perfiles de disolución de la
382 especialidad medicinal elaborada con la composición aprobada y del producto
383 elaborado con los cambios propuestos deberán ser similares, luego de calcular el
384 factor de similaridad f2 u otro método estadístico adecuado.

385 e.2 IFAs de estrecho rango terapéutico:

386 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
387 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
388 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

389 múltiples en las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
390 elaborada con la composición aprobada y el producto elaborado con los cambios
391 propuestos. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4
392 horas, y después cada dos horas hasta que se libere el 80% del IFA o se logre
393 una asíntota.

394 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
395 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
396 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos
397 múltiples utilizando las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
398 elaborada con la composición aprobada y el producto elaborado con los cambios
399 propuestos. Se deberá realizar un muestreo adecuado en la etapa de solución
400 reguladora, por ejemplo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el
401 80% del IFA o se logre una asíntota.

402 f. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio de
403 excipientes propuesto.

404 g. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
405 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el
406 cambio de excipientes propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

407 h. Documentación de Bioequivalencia:

408 · IFAs de amplio rango terapéutico: No se requiere.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

409 · IFAs de estrecho rango terapéutico: Se deberá realizar un nuevo estudio de
410 bioequivalencia. En aquellos casos donde se ha establecido una correlación *in*
411 *vivo/in vitro*, el estudio mencionado no será requerido.

412 i. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

413

414 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria

415 Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los 3 primeros
416 lotes elaborados con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el
417 lapso de vida útil aprobado.

418

419 **C. Cambios de Nivel 3**

420 1. Definición de nivel:

421 Los cambios de nivel 3 son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto
422 significativo en la calidad y el comportamiento de la especialidad medicinal.

423 Ejemplos:

424 a. Adición o eliminación de excipientes que controlan la liberación (p.ej.,
425 polímero/plastificante que controla la liberación).

426 b. Cambios cuantitativos en los excipientes que controlan la liberación, mayores
427 a los señalados para Nivel 2, mayores al 10% p/p (respecto al contenido total de
428 excipientes que controlan la liberación en la especialidad medicinal).

429



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 430 2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:
- 431 a. Ficha de modificaciones.
- 432 b. Declaración de la función que cumple en la formulación cada uno de los
433 excipientes.
- 434 c. Porcentaje de cambio de excipientes, respecto del peso total de excipientes
435 que controlan la liberación, que justifiquen la inclusión en el Nivel 3.
- 436 d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
437 En el caso de incorporar nuevos excipientes, se deberá aportar la metodología de
438 análisis de materia prima correspondiente.
- 439 e. Documentación de Disolución:
- 440 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
441 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
442 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos
443 múltiples en las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
444 elaborada con la composición aprobada y el producto elaborado con los cambios
445 propuestos. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4
446 horas, y después cada dos horas hasta que se libere el 80% del IFA o se logre
447 una asíntota.
- 448 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva composición solicitada
449 deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad
450 medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

451 múltiples utilizando las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal
452 elaborada con la composición aprobada y el producto elaborado con los cambios
453 propuestos. Se deberá realizar un muestreo adecuado en la etapa de solución
454 reguladora, por ejemplo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el
455 80% del IFA o se logre una asíntota.

456 f. Registro de lote: Registro del biolote y del lote elaborado con el cambio de
457 excipientes propuesto.

458 g. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
459 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 3 lotes con los
460 cambios solicitados, en estabilidad acelerada por 3 meses.

461 h. Documentación de Bioequivalencia:

462 Se deberá realizar un nuevo estudio de bioequivalencia. En aquellos casos donde
463 se ha establecido una correlación *in vivo/in vitro*, el estudio mencionado no será
464 requerido.

465 i. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

466

467 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

468 Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los 3 primeros
469 lotes elaborados con el cambio de excipientes propuesto, con seguimiento por el
470 lapso de vida útil aprobado.

471



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

472 **IV. CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACIÓN**

473

474 Los cambios de sitio de elaboración, consisten en cambios en la ubicación del
475 lugar de fabricación, ya sea en establecimientos propios como en
476 establecimientos contratados. No incluyen ningún cambio de escala, cambio de
477 elaboración (incluyendo el proceso y/o los equipos), ni cambios en la
478 composición. Los nuevos sitios de fabricación deberán contar con una inspección
479 de verificación de buenas prácticas de fabricación y control satisfactoria vigente.

480

481 **A. Cambios de Nivel 1**

482 1. Definición de nivel:

483 Los cambios de nivel 1 consisten en cambios de sitio de elaboración dentro del
484 mismo establecimiento, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos
485 operativos estándar (POEs), condiciones ambientales (ejemplo: temperatura y
486 humedad) y controles, así como personal común a ambos sitios de elaboración o
487 que posean experiencia adecuada con el proceso de elaboración, y donde no se
488 realiza ningún cambio en los Registros de Elaboración, excepto la información
489 administrativa y la ubicación del área.

490

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

492 a. Ficha de modificaciones y aclaración sobre la naturaleza del cambio propuesto.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 493 b. Certificado de Habilitación vigente que contemple el cambio de estructura
494 realizado en las áreas afectadas a la elaboración de la especialidad medicinal.
495 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
496 d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto
497 terminado.
498 e. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.
499 f. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

500

501 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria.

502 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
503 elaborado con el cambio de sito de elaboración propuesto, con seguimiento por el
504 lapso de vida útil aprobado.

505 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
506 propuesto.

507

508 **B. Cambios de Nivel 2**

509 1. Definición de nivel:

510 Los cambios de nivel 2 consisten en traslados o mudanzas a otro
511 establecimiento, donde se utilizan los mismos equipos, POEs, condiciones
512 ambientales (ejemplo: temperatura y humedad) y controles, así como personal
513 común a ambos sitios de manufactura, y donde no se realiza ningún cambio en



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

514 los Registros de Elaboración, excepto información administrativa y la ubicación
515 del establecimiento.

516

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

518 a. Ficha de modificaciones. Ubicación del nuevo sitio.

519 b. Certificado de habilitación vigente.

520 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

521 d. Documentación de Disolución:

522 *Liberación prolongada:* El producto elaborado en el nuevo sitio deberá cumplir
523 con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad medicinal.

524 Adicionalmente se deberán realizar tres perfiles de disolución comparativos entre
525 la especialidad medicinal elaborada en el sitio aprobado y el producto elaborado

526 en el nuevo sitio propuesto. Deberán emplearse tres medios alternativos, por
527 ejemplo agua, HCl 0,1N y soluciones reguladoras con un pH de 4,5 y de 6,8. Se

528 deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4 horas, y después
529 cada dos horas hasta se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Si se

530 demostrara la necesidad del uso de un surfactante, deberá justificarse también la
531 concentración elegida.

532 *Liberación retardada:* El producto elaborado en el nuevo sitio deberá cumplir con
533 el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad medicinal. Adicionalmente

534 deberán presentarse tres perfiles de disolución comparativos diferentes, usando



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

535 una etapa ácida de 2 horas (HCl 0,1N), y una segunda etapa con una solución
536 reguladora seleccionada entre pH 4.5 y 7.5, y tres velocidades de agitación
537 diferentes (Ap I F.A. 7^{ma} a 50, 100 y 150 rpm ó Ap II F.A. 7^{ma} a 50, 75 y 100
538 rpm). Durante la etapa en la solución reguladora, se deberá obtener perfiles de
539 disolución de puntos múltiples, realizando un muestreo adecuado, por ejemplo: a
540 los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o se logre
541 una asíntota. Las pruebas comparativas deberán realizarse entre la especialidad
542 medicinal elaborada en el sitio aprobado y el producto elaborado en el nuevo
543 sitio propuesto.

544 *Todas las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:* Cuando
545 se hubiera documentado una correlación *in vivo/in vitro*, sólo será necesario
546 presentar los resultados del Ensayo de Disolución aprobado, para el producto
547 elaborado en el nuevo sitio propuesto. Los perfiles de disolución de la
548 especialidad medicinal elaborada en el sitio aprobado y del producto elaborado
549 en el nuevo sitio propuesto deberán ser similares, luego de calcular el factor de
550 similaridad f_2 u otro método estadístico adecuado

551 e. Declaración jurada de que los equipos, POEs, condiciones ambientales
552 (ejemplo: temperatura y humedad) y controles son los mismos que en el biolote,
553 así como personal es común a ambos sitios de elaboración, y donde no se realiza
554 ningún cambio en el Registro Maestro, excepto información administrativa y la
555 ubicación del establecimiento.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

556 f. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
557 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el
558 cambio de sitio de elaboración propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

559 g. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

560 h. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

561

562 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

563 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
564 elaborado con el cambio de sitio de elaboración propuesto, con seguimiento por el
565 lapso de vida útil aprobado.

566 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
567 propuesto.

568

569 **C. Cambios de Nivel 3**

570 1. Definición de nivel:

571 Los cambios de nivel 3 consisten en traslados o mudanzas a otro
572 establecimiento, donde se utilizan diferentes equipos y personal.

573 Cuando el cambio de equipo lleve implícito un cambio de procesos, este cambio
574 no deberá ser mayor al establecido en el Nivel 1 de Cambios en la Elaboración.

575

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 577 a. Ficha de modificaciones.
- 578 b. Certificado de habilitación del nuevo sitio de elaboración.
- 579 c. Informe detallado del cambio de equipos y/o procesos.
- 580 d. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- 581 e. Documentación de Disolución:
- 582 *Liberación prolongada:* El producto elaborado en el nuevo sitio deberá cumplir
- 583 con el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad medicinal.
- 584 Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples en
- 585 las condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal elaborada en el
- 586 sitio aprobado y el producto elaborado en el nuevo sitio propuesto. Se deberá
- 587 realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4 horas, y después cada dos
- 588 horas hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota.
- 589 *Liberación retardada:* El producto elaborado en el nuevo sitio deberá cumplir con
- 590 el Ensayo de Disolución aprobado para la especialidad medicinal. Adicionalmente
- 591 se deberá realizar un perfil de disolución de puntos múltiples utilizando las
- 592 condiciones de aprobación entre la especialidad medicinal elaborada en el sitio
- 593 aprobado y el producto elaborado en el nuevo sitio propuesto. Se deberá realizar
- 594 un muestreo adecuado en la etapa de solución reguladora, por ejemplo a los 15,
- 595 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una
- 596 asíntota.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

597 f. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
598 propuesto.

599 g. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
600 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 3 lotes con el
601 cambio de sitio de elaboración propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

602 h. Documentación de Bioequivalencia:

603 Se deberá realizar un nuevo estudio de bioequivalencia. En aquellos casos donde
604 se ha establecido una correlación *in vivo/in vitro*, el estudio mencionado no será
605 requerido.

606 i. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

607

608 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

609 Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los primeros 3
610 lotes elaborados con el cambio de sitio de elaboración propuesto, con
611 seguimiento por el lapso de vida útil aprobado.

612

613

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

615

616 Esta sección de la guía enfoca los cambios referentes al tamaño de lote, ya sea
617 aumento o disminución del mismo, respecto al lote utilizado en la demostración



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

618 de bioequivalencia. Incluye eventuales modificaciones en tiempos de mezclado y
619 velocidades para adaptar la elaboración a la nueva escala. La disminución de
620 escala por debajo de las 10.000 unidades posológicas no está contemplada en
621 esta guía.

622 Todos los cambios de escala deberán ser debidamente validados y estar
623 disponibles en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.

624

625 **A. Cambios de Nivel 1**

626 1. Definición de nivel:

627 Cambio en el tamaño de lote, hasta un factor de 10 veces el tamaño del lote
628 utilizado en la demostración de bioequivalencia, siempre que:

629 a. los equipos utilizados tengan el mismo diseño y principios operativos, aunque
630 puedan tener distinta capacidad

631 b. los lotes se elaboren en pleno cumplimiento de las Buenas Prácticas de
632 Fabricación y Control vigentes; y

633 c. se utilicen los mismos POEs y controles, así como la misma formulación y
634 procedimientos de elaboración.

635

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

637 a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de escala.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 638 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
639 propuesto.
- 640 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- 641 d. Documentación de Disolución: Especificaciones aprobadas para producto
642 terminado.
- 643 e. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.
- 644 f. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

645

646 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

- 647 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
648 elaborado con el nuevo tamaño de lote propuesto, con seguimiento por el lapso
649 de vida útil aprobado.
- 650 b. Documentación de validación de proceso.

651

652 **B. Cambios de Nivel 2**

653 1. Definición de nivel:

654 Cambio en tamaño de lote, más allá de un factor de 10 veces el tamaño del lote
655 utilizado en la demostración de bioequivalencia, donde:

- 656 a. los equipos utilizados pueden tener distintas capacidades, pero tienen el
657 mismo diseño y principios operativos;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 658 b. los lotes se elaboran en pleno cumplimiento de las Buenas Prácticas de
659 Fabricación y Control vigentes, y
- 660 c. se utilizan los mismos POEs y controles, así como la misma formulación y
661 procedimientos de elaboración utilizados en el lote empleado en la demostración
662 de bioequivalencia.
- 663
- 664 2. Documentación a ser presentada en la solicitud de cambio:
- 665 a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de escala.
- 666 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
667 propuesto.
- 668 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.
- 669 d. Documentación de Disolución:
- 670 *Liberación prolongada*: El producto elaborado con el nuevo tamaño de lote
671 propuesto deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la
672 especialidad medicinal. Adicionalmente se deberán realizar tres perfiles de
673 disolución comparativos entre la especialidad medicinal elaborada con el tamaño
674 de lote aprobado y el producto elaborado con el nuevo tamaño de lote propuesto.
675 Deberán emplearse tres medios alternativos, por ejemplo agua, HCl 0,1N y
676 soluciones reguladoras con un pH de 4,5 y de 6,8. Se deberá realizar un
677 muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas
678 hasta se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Si se demostrara la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

679 necesidad del uso de un surfactante, deberá justificarse también la concentración
680 elegida.

681 *Liberación retardada:* El producto elaborado con el nuevo tamaño de lote
682 propuesto deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la
683 especialidad medicinal. Adicionalmente deberán presentarse tres perfiles de
684 disolución comparativos diferentes, usando una etapa ácida de 2 horas (HCl
685 0,1N), y una segunda etapa con una solución reguladora seleccionada entre pH
686 4.5 y 7.5, y tres velocidades de agitación diferentes (Ap I F.A. 7^{ma} a 50, 100 y
687 150 rpm ó Ap II F.A. 7^{ma} a 50, 75 y 100 rpm). Durante la etapa en la solución
688 reguladora, se deberá obtener perfiles de disolución de puntos múltiples,
689 realizando un muestreo adecuado, por ejemplo: a los 15, 30, 45, 60 y 120
690 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Las pruebas
691 comparativas deberán realizarse entre la especialidad medicinal elaborada con el
692 tamaño de lote aprobado y el producto elaborado con el nuevo tamaño de lote
693 propuesto.

694 *Todas las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:* Cuando
695 se hubiera documentado una correlación *in vivo/in vitro*, sólo será necesario
696 presentar los resultados del Ensayo de Disolución aprobado, para el producto
697 elaborado con el nuevo tamaño de lote propuesto. Los perfiles de disolución de la
698 especialidad medicinal elaborada con el tamaño de lote aprobado y del producto



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

699 elaborado con el nuevo tamaño de lote propuesto deberán ser similares, luego de
700 calcular el factor de similaridad f_2 u otro método estadístico adecuado.

701 e. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
702 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el nuevo
703 tamaño de lote propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

704 f. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

705 g. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

706

707 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

708 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
709 elaborado con el nuevo tamaño de lote propuesto, con seguimiento por el lapso
710 de vida útil aprobado.

711 b. Documentación de validación de proceso.

712

713 **VI. CAMBIOS EN LA ELABORACION**

714

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

717 Todos los cambios en la elaboración deberán ser debidamente validados y estar
718 disponibles en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.

719



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

720 **A. Cambios de Nivel 1**

721 1. Definición de nivel:

722 Los cambios de nivel 1 consisten en:

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

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

727

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

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

730 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
731 propuesto.

732 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

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

735 e. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

736 f. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

737

738 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

739 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso del primer lote
740 elaborado con el cambio de elaboración propuesto, con seguimiento por el lapso
741 de vida útil aprobado.

742 b. Documentación de validación de proceso.

743

744 **B. Cambios de Nivel 2**

745 1. Definición de nivel:

746 Los cambios de nivel 2 consisten en:

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

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

750

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

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

753 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
754 propuesto.

755 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

756 d. Documentación de Disolución:

757 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con la nueva metodología y/o

758 equipos de elaboración deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado

759 para la especialidad medicinal. Adicionalmente se deberán realizar tres perfiles



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

760 de disolución comparativos entre la especialidad medicinal elaborada con la
761 metodología y/o equipos de elaboración aprobados y el producto elaborado con
762 los cambios propuestos. Deberán emplearse tres medios alternativos, por
763 ejemplo agua, HCl 0,1N y soluciones reguladoras con un pH de 4,5 y de 6,8. Se
764 deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4 horas, y después
765 cada dos horas hasta se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Si se
766 demostrara la necesidad del uso de un surfactante, deberá justificarse también la
767 concentración elegida.

768 *Liberación retardada:* El producto elaborado con la nueva metodología y/o
769 equipos de elaboración deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado
770 para la especialidad medicinal. Adicionalmente deberán presentarse tres perfiles
771 de disolución comparativos diferentes, usando una etapa ácida de 2 horas (HCl
772 0,1N), y una segunda etapa con una solución reguladora seleccionada entre pH
773 4.5 y 7.5, y tres velocidades de agitación diferentes (Ap I F.A. 7^{ma} a 50, 100 y
774 150 rpm ó Ap II F.A. 7^{ma} a 50, 75 y 100 rpm). Durante la etapa en la solución
775 reguladora, se deberá obtener perfiles de disolución de puntos múltiples,
776 realizando un muestreo adecuado, por ejemplo: a los 15, 30, 45, 60 y 120
777 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota. Las pruebas
778 comparativas deberán realizarse entre la especialidad medicinal elaborada con la
779 metodología y/o equipos de elaboración aprobados y el producto elaborado con
780 los cambios propuestos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

781 *Todas las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:* Cuando
782 se hubiera documentado una correlación *in vivo/in vitro*, sólo será necesario
783 presentar los resultados del Ensayo de Disolución aprobado, para el producto
784 elaborado con la metodología y/o equipos de elaboración nuevos propuestos. Los
785 perfiles de disolución de la especialidad medicinal elaborada con la metodología
786 y/o equipos de elaboración aprobados y del producto elaborado con los cambios
787 propuestos deberán ser similares, luego de calcular el factor de similaridad f_2 u
788 otro método estadístico adecuado.

789 e. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
790 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 1 lote con el
791 cambio de elaboración propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

792 f. Documentación de Bioequivalencia: No se requiere.

793 g. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

794

795 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

796 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los 3
797 primeros lotes elaborados con el cambio de elaboración propuesto, con
798 seguimiento por el lapso de vida útil aprobado.

799 b. Documentación de validación de proceso.

800

801 **C. Cambios de Nivel 3**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

802 1. Definición de nivel:

803 Los cambios de nivel 3 consisten en:

804 Cambios en el tipo de proceso utilizado en la elaboración de la especialidad
805 medicinal (ejemplo: granulado por vía húmeda vs. compresión directa).

806

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

808 a. Ficha de modificaciones detallando el cambio de proceso y equipos.

809 b. Registros de lote: Registro del Biolote y del lote elaborado con el cambio
810 propuesto.

811 c. Documentación Química: Especificaciones aprobadas para producto terminado.

812 d. Documentación de Disolución:

813 *Liberación prolongada:* El producto elaborado con el cambio de elaboración
814 solicitado deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la
815 especialidad medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución
816 de puntos múltiples en las condiciones de aprobación entre la especialidad
817 medicinal elaborada con los equipos y metodología aprobada y el producto
818 elaborado con el cambio de elaboración propuesto. Se deberá realizar un
819 muestreo adecuado, por ejemplo: 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas
820 hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota.

821 *Liberación retardada:* El producto elaborado con el cambio de elaboración
822 solicitado deberá cumplir con el Ensayo de Disolución aprobado para la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

823 especialidad medicinal. Adicionalmente se deberá realizar un perfil de disolución
824 de puntos múltiples utilizando las condiciones de aprobación entre la especialidad
825 medicinal elaborada con los equipos y metodología aprobada y el producto
826 elaborado con el cambio de elaboración propuesto. Se deberá realizar un
827 muestreo adecuado en la etapa de solución reguladora, por ejemplo a los 15, 30,
828 45, 60 y 120 minutos hasta que se libere el 80% del IFA o se logre una asíntota.

829 e. Documentación de Estabilidad: Resultados de ensayos indicativos de
830 estabilidad, con registros representativos, correspondientes a 3 lotes con el
831 cambio de elaboración propuesto, en estabilidad acelerada por 3 meses.

832 f. Documentación de Bioequivalencia:

833 Se deberá realizar un nuevo estudio de bioequivalencia. En aquellos casos donde
834 se ha establecido una correlación *in vivo/in vitro*, el estudio mencionado no será
835 requerido.

836 g. Nuevo formulario de caracterización propuesto (Sección XI).

837

838 3- Documentación disponible en el laboratorio para la Autoridad Sanitaria:

839 a. Documentación de Estabilidad: Estudio de estabilidad en curso de los 3
840 primeros lotes elaborados con el cambio de elaboración propuesto, con
841 seguimiento por el lapso de vida útil aprobado.

842 b. Documentación de validación de proceso.

843



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

844 **VII. REQUISITOS PARA CAMBIOS MÚLTIPLES**

845

846 Por cambios múltiples se entiende toda aquella modificación posterior a la
847 aprobación de bioequivalencia que comprenda más de un tipo de cambio
848 combinado (de Composición, de Sitio de Elaboración, de Tamaño de lote y/o de
849 Elaboración), presentados en forma simultánea, o sucesivas en un corto período
850 de tiempo (menos de un año).

851 Para aquellos cambios múltiples en los que se acumulara más de uno de los
852 siguientes niveles de cambio: Nivel 2 de Excipientes que Controlan la Liberación,
853 Nivel 2 de Excipientes que no controlan la Liberación, y Nivel 2 de Elaboración, la
854 documentación y ensayos exigibles corresponderán a los detallados para Nivel 3
855 de Elaboración. Para el resto de los casos de Cambios Múltiples, la
856 documentación y ensayos exigibles serán los correspondientes al de mayor
857 exigencia entre los cambios individuales que lo componen.

858

859

860

861 **VII. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

862 Cuando en la presente guía se recomiende llevar a cabo perfiles de disolución
863 comparativos para demostrar la equivalencia entre la especialidad medicinal
864 aprobada y el producto elaborado con los cambios propuestos, deberán



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

865 emplearse los equipos codificados en la Farmacopea Argentina y los métodos,
866 accesorios y medios de disolución que se indican en cada Nivel de Cambio. En
867 cada disolución comparativa deberán utilizarse 12 unidades del producto en
868 estudio y 12 unidades de la especialidad medicinal utilizada como referencia.

869 Los tiempos de muestreo deberán ser los mismos tanto para el producto en
870 estudio como para la especialidad medicinal de referencia, y deberán ser por lo
871 menos tres, incluyendo al menos uno correspondiente a una etapa temprana de
872 la liberación, otro al promediarla y otro después de superar el 80%. Sólo se
873 deberá considerar una medición después de la disolución del 85%. Para
874 especialidades medicinales de liberación retardada, los perfiles se determinarán
875 con al menos tres tiempos de muestreo durante la etapa de la solución
876 reguladora. Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del
877 85%.

878 *Selección de los lotes a utilizar en el perfil comparativo:* El lote a emplear como
879 referencia deberá seleccionarse entre los tres últimos elaborados en base a los
880 resultados del Ensayo de Disolución. Se optará por aquel con el que se obtengan
881 valores intermedios. Del mismo modo se procederá para la selección del
882 producto en estudio entre tres lotes elaborados.

883 Para comparar los perfiles de disolución se recomienda emplear el Factor de
884 Similitud f_2 , calculado con valores obtenidos de perfiles llevados a cabo en
885 condiciones idénticas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

886

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{t=n} (R_t - E_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

888

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

892

893 **Procedimiento para determinar f_2**

894 1 - Determinar el perfil de disolución del producto en estudio con el cambio
895 solicitado y la especialidad medicinal de referencia utilizando 12 unidades de
896 cada uno.

897 2 - Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo
898 temporal calcular el factor de similitud f_2 .

899 3 - Las especialidades medicinales se consideran similares si el valor de f_2
900 calculado se encuentra entre 50 y 100, y la diferencia en el valor de porcentaje
901 disuelto promedio, a cada tiempo de muestreo no es mayor a 15 % entre la
902 especialidad medicinal y el producto con los cambios propuestos.

903

904

905 **IX. GLOSARIO**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

906 **Biolote:** Lote con el cual se realizó el estudio de Biodisponibilidad/
907 Bioequivalencia aprobado.

908

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

915

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

921

922 **Correlación *in vivo/in vitro*:** Modelo matemático predictivo que describe la
923 relación entre una propiedad *in vitro* de una forma farmacéutica sólida oral
924 (p.ej., la velocidad o la medida de la disolución o liberación del IFA) y una
925 respuesta relevante *in vivo* (p.ej., concentración del IFA en el plasma o cantidad
926 de IFA absorbido). Cuando se haya demostrado adecuadamente una correlación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

927 *in vivo/in vitro* para la especialidad medicinal, bastará la simple verificación de
928 resultados de disolución del producto sometido a un cambio, para asegurar la
929 continuidad en el desempeño del producto.

930

931 **Diseño:** Propiedades, forma, distribución e interrelación de los materiales con
932 que está construido un equipo.

933

934 **Equipos:** Utensilios, instrumentos y aparatos, automatizados o no
935 automatizados, mecánicos o no mecánicos, utilizados para elaborar una
936 especialidad medicinal, considerando también los utilizados para acondicionar
937 dicha especialidad.

938

939 **Especialidad Medicinal:** todo medicamento, designado por un nombre
940 convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre
941 genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado
942 uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa
943 definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción
944 terapéutica comprobable.

945

946 **Estabilidad acelerada:** Cuando la guía solicita estabilidad acelerada, las
947 condiciones del estudio deberán ser de $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ y $(75 \pm 5) \% \text{ HR}$, y la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

951

952 **Estudios de bioequivalencia para una especialidad medicinal de**
953 **liberación modificada:** El estudio de bioequivalencia debe realizarse según el
954 régimen de Buenas Prácticas para la realización de estudios de Biodisponibilidad
955 / Bioequivalencia establecido por las Disposiciones ANMAT N° 5040/06 y
956 1746/06, y las que en un futuro complementen o reemplacen. Se debe utilizar
957 como producto de referencia a la especialidad medicinal seleccionada por ANMAT
958 para estudios de Bioequivalencia, y como producto en estudio a la especialidad
959 medicinal que ha sido sometida a un cambio posterior a la aprobación.

960

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

964

965 **Excipiente que controla la liberación:** Es aquel cuya función primaria es
966 modificar el momento y/o duración de la liberación del IFA desde la forma
967 farmacéutica.

968



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

969 **Excipiente que no controla la liberación:** Es aquel cuya función principal no
970 incluye modificar el momento y/o duración de la liberación del IFA desde la
971 forma farmacéutica.

972

973 **Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata:** Son aquellas
974 formas farmacéuticas formuladas de manera tal que el IFA se libere al tracto
975 gastrointestinal de manera rápida, ya que su diseño no contempla la lentificación
976 de la cesión del IFA.

977

978 **Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada:** Son
979 aquellas formas farmacéuticas diseñadas para que el IFA se libere desde la
980 matriz de excipientes en tiempo y/o sitio diferentes a lo esperado para las
981 formas farmacéuticas convencionales de liberación inmediata. Incluye tanto
982 formas farmacéuticas de liberación retardada como las de liberación prolongada.

983

984 **Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación prolongada:** Son
985 aquellas formas farmacéuticas diseñadas de tal manera que el IFA se libere
986 durante un período prolongado de tiempo después de la toma. Las expresiones
987 como liberación extendida, acción sostenida, acción controlada, liberación
988 programada, entre otras, también se emplean para describir las formas
989 farmacéuticas de liberación prolongada.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

990

991 **Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación retardada:** Son aquellas
992 formas farmacéuticas formuladas de manera tal de demorar la liberación del IFA
993 hasta después de su pasaje por el estómago. Las formas farmacéuticas
994 denominadas como entéricas se incluyen en esta definición.

995

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

998

999 **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA):** Toda sustancia química o mezcla de
1000 sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto
1001 farmacológico específico, se emplea en medicina humana.

1002

1003 **Lote:**

1004 - Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto,
1005 elaborada en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.

1006 - Un lote de un producto comprende todas las unidades producidas a partir de la
1007 misma masa inicial de material y que ha sufrido una única serie de operaciones
1008 de fabricación.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1009 Nota: Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario
1010 dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote
1011 final homogéneo.

1012

1013 **Mecanismo de liberación:** Es el proceso físico/químico por el cual se libera el
1014 IFA desde la forma farmacéutica.

1015

1016 **Medicamento:** toda preparación o producto farmacéutico empleado para la
1017 prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico,
1018 o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le
1019 administra.

1020

1021 **Principio operativo:** Reglas o conceptos que rigen el funcionamiento del
1022 sistema. Incluye tanto las leyes y propiedades que rigen los procesos que se
1023 realizan en él, como las propiedades, forma, distribución e interrelación de los
1024 materiales con que está construido, es decir, su diseño. Modo particular en que
1025 un equipo puede cumplir con sus funciones.

1026

1027 **Proceso:** secuencia de operaciones, acciones y/o controles dispuestos de una
1028 manera lógica para lograr un resultado específico, en este caso una especialidad
1029 medicinal.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1030

1031 **Producto:** a los fines de esta guía se define como producto a la Especialidad
1032 Medicinal elaborada con los cambios propuestos sujetos a ser aprobados por la
1033 Autoridad Sanitaria.

1034

1035 **Rango terapéutico estrecho o estrecha ventana terapéutica:** Se define
1036 como:

1037 a) El cociente entre la Dosis letal media (DL50) y la Dosis eficaz media (DE50),
1038 es menor de 2.

1039 b) El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz
1040 mínima es menor de 2.

1041 c) El uso eficaz y seguro de las especialidades medicinales que contienen el IFA
1042 en cuestión, requiere cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente.

1043

1044 **Registro de Lote / Documentación de Lote:** Documentos asociados a la
1045 elaboración de un lote de granel o producto terminado. Proveen la historia de
1046 cada lote del producto y todos los resultados pertinentes de control de calidad en
1047 proceso y del producto final. Se acepta como sinónimo las palabras en inglés
1048 *batch record*.

1049



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1050 **Registro Maestro:** Documento o conjunto de documentos que sirven de base
1051 para el registro/documentación del lote.

1052

1053 **Validación:** Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de
1054 Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad
1055 o sistema produce realmente el resultado previsto. La evidencia de validación se
1056 obtiene mediante la recolección y evaluación de datos, preferentemente desde la
1057 fase de desarrollo del proceso y continuando con la fase de producción. La
1058 validación incluye necesariamente la calificación del performance (la calificación
1059 de los materiales, equipos, sistemas, edificios y personal), así como también
1060 incluye el control de todos los procesos completos para lotes o ciclos repetidos.

1061

1062 **X. REFERENCIAS**

1063

1064 **-Disposición N° 853/89**

1065 Especialidades medicinales, cambio de excipiente o envase.

1066 Presentación que se deberá efectuar para solicitar la aprobación de un cambio de
1067 excipiente o de envase.

1068 **- Disposición ANMAT N° 5904/96**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1069 Definiciones y lineamientos generales acerca del modo en que deberá incluirse la
1070 información que deben contener los prospectos de especialidades medicinales
1071 cuya condición de expendio sea la de venta bajo receta en sus tres categorías.

1072 - **Disposición ANMAT N° 3185/99**

1073 Apruébanse las recomendaciones técnicas contenidas en el documento
1074 "cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de
1075 riesgo sanitario significativo".

1076

1077 - **Resolución Secretarial N° 229/00**

1078 Inclusión en el Cronograma de Bioequivalencia de Piridostigmina.

1079 - **Disposición ANMAT N° 3311/01**

1080 Establécense las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de
1081 bioequivalencia/biodisponibilidad de las especialidades medicinales que
1082 contengan como principio activo individual uno de los antirretrovirales utilizados
1083 para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana,
1084 tanto para las actualmente en comercialización, como las registradas y no
1085 comercializadas.

1086 - **Disposición ANMAT N° 2807/02**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 1087 Incorporación de la Droga Isotretinoína al Cronograma de Bioequivalencia.
- 1088 Selección de productos comparadores para estudios de bioequivalencia, para las
- 1089 drogas Carbamazepina, Oxcarbazepina, Valproato, Ciclosporina, Teofilina,
- 1090 Verapamilo, Digoxina e Isotretinoína.
- 1091 - **Disposición ANMAT N° 3598/02**
- 1092 Adóptanse los criterios básicos de categorización de establecimientos
- 1093 asistenciales, incluidos en la resolución del ex- ministerio de salud y acción social
- 1094 N° 282/94, en relación con la presentación de la declaración jurada del
- 1095 investigador principal de los centros de estudios de
- 1096 bioequivalencia/biodisponibilidad.
- 1097 - **Disposición ANMAT N° 2819/04**
- 1098 Apruébense los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para
- 1099 Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.
- 1100 - **Disposición ANMAT N° 5040/06**
- 1101 Apruébase el Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de
- 1102 Biodisponibilidad/ Bioequivalencia.
- 1103 - **Disposición ANMAT N° 2446/07**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1104 ESPECIALIDADES MEDICINALES Incorpóranse determinados principios activos
1105 (Serolimus, Everolimus, Tacrolimus y Micofenolato) a la exigencia de realización
1106 de estudios de Bioequivalencia/ Biodisponibilidad, establecidos por la Disposición
1107 N° 3185/99.

1108 - **Disposición ANMAT N° 556/09**

1109 Apruébase la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores
1110 al Registro de Medicamentos Sujetos a Demostración de Bioequivalencia.

1111

1112

1113 - **Disposición ANMAT N° 758/09**

1114 Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos
1115 sólidos orales de liberación inmediata.

1116 - **Disposición ANMAT N° 5743/09**

1117 La evaluación de la información relacionada con los métodos de control,
1118 elaboración, ensayos farmacotécnicos, estudios de estabilidad, capacidad
1119 operativa para elaborar y/o de control incluida en las solicitudes de inscripción en
1120 el registro de especialidades medicinales, se realizará mediante la verificación
1121 técnica de dicha información, debiendo cumplimentarse los requisitos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1122 establecidos en la Disposición ANMAT N° 2819/2004 o la que en el futuro la
1123 reemplace y las especificaciones de calidad establecidas en la farmacopea
1124 argentina, farmacopea brasileña y/u otra farmacopea internacionalmente
1125 reconocida. modifícase el artículo 5° del modelo de disposición autorizante de
1126 inscripción en el registro, aprobado por Disposición ANMAT N° 5755/96.

1127 - **Disposición ANMAT N° 3113/10**

1128 Incorpóranse a la exigencia de realización de estudios de Bioequivalencia /
1129 Biodisponibilidad, establecidos por la Disposición (ANMAT) N° 3185/99, a los
1130 ingredientes farmacéuticos activos Lamotrigina y Topiramato.

1131

1132 - **Disposición ANMAT N° 6677/10**

1133 Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología
1134 Clínica.

1135 - **Disposición ANMAT N° 1263/12**

1136 Establécese que, a los fines de la realización del estudio de bioequivalencia o
1137 equivalencia "in vitro", según corresponda, el laboratorio patrocinante deberá
1138 proponer alguna de las tres opciones siguientes: a) tres lotes vigentes, de escala
1139 industrial, idénticos al producto a comercializarse, b) tres lotes pilotos de tamaño
1140 no menor a las 100.000 unidades o c) tres lotes pilotos sin establecer un tamaño



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1141 mínimo de unidades; las opciones b) o c) solo serán aceptables siempre que los
1142 lotes se elaboren en equipos de escala industrial que se encuentren calificados
1143 para ese tamaño de lote y que sean idénticos en capacidad y principio de
1144 funcionamiento a los que se emplearan para producir los lotes a comercializar.

1145 - **Disposición ANMAT N° 4132/12**

1146 Exigencia de demostración de bioequivalencia establecida en la Disposición
1147 ANMAT N° 3185/99, a todas las concentraciones comercializadas y/o a
1148 comercializarse de una especialidad medicinal, de forma farmacéutica sólida oral,
1149 que contenga alguno de los Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en la
1150 normativa nacional sobre estudios de bioequivalencia y en disposiciones
1151 complementarias posteriores de exigencia de bioequivalencia.

1152 - **Disposición ANMAT N° 4788/12**

1153 Incorpóranse a las exigencias de realización de estudios de
1154 Bioequivalencia/Biodisponibilidad, establecidas por Disposición (ANMAT) N°
1155 3185/99, a los ingredientes farmacéuticos activos que figuran en el Anexo I de la
1156 presente disposición, que forma parte integrante de la misma.

1157 - **Disposición ANMAT N° 1918/13**

1158 Establécense los criterios para la selección de una especialidad medicinal como
1159 producto de referencia para los estudios de Bioequivalencia y Equivalencia *In-*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1160 *Vitro* que figuran en el Anexo I de la presente disposición, que forma parte
1161 integrante de la misma.

1162 - **Disposición ANMAT N° 4394/13**

1163 Apruébase la Normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio Aplicable a los
1164 Centros Bioanalíticos para Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, que
1165 figura como Anexo I de la presente Disposición y forma parte integrante de la
1166 misma.

1167 - **Disposición ANMAT N° 6766/16**

1168 Las solicitudes de Bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con
1169 Requerimiento de Bioequivalencia deberán efectuarse de acuerdo a la "Guía para
1170 la solicitud de Bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con
1171 Requerimiento de Bioequivalencia" que como Anexo forma parte integrante de la
1172 presente Disposición.

1173 - **Disposición ANMAT N° 11247/16**

1174 Establécense los productos de referencia para las especialidades medicinales que
1175 contengan ingredientes farmacéuticos activos sujetos a estudios de
1176 Bioequivalencia que figuran como ANEXO de la presente disposición.

1177 - **FDA 1997**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1178 SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and
1179 Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro
1180 Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation.

1181

1182 **XI. FORMULARIO DE CARACTERIZACION DEL PRODUCTO**

1183

1184 NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1185 TITULAR DEL CERTIFICADO

1186 FORMA FARMACEUTICA

1187 FORMULA CUALI-CUANTITATIVA / FORMULA UNITARIA / FORMULA DE

1188 LOTE

1189 LUGAR DE ELABORACION (De todas las etapas)

1190 TAMAÑO DE LOTE

1191 METODO ELABORACION

1192 LISTADO DE EQUIPOS USADOS

1193 ENVASE PRIMARIO

1194 CERTIFICADO AUTORIZACION N°

1195 Documentación complementaria: Metodología analítica que incluya Test de
1196 Disolución.