DISPOSICION 4844/2005
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)

Salud pública -- Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad, Bioequivalencia -- Aprobación.
Fecha de Emisión: 31/08/2005; Publicado en: Boletín Oficial 05/09/2005

VISTO la Ley Nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios nros. 9763/64, 150/92 y 177/93, la Ley 24.766, la Resolución Conjunta Nº 988/92 (EX - M.E. y O. Y SP.) y Nº 748/92 (Ex - M.S. y A.S.), las Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99, 3311/01, y complementarias, y el Expediente nº 1-47-1110-1211/05-0 del Registro de esta Administración Nacional; y
CONSIDERANDO:
Que el advenimiento de principios activos cada vez más eficaces, así como la existencia de medicamentos similares y las características farmacocinéticas de ciertas drogas, han generado la necesidad de adoptar medidas en aras de la salud de la población.
Que toda agencia regulatoria de medicamentos tiene como misión asegurar que éstos posean eficacia, (capacidad de lograr un efecto beneficioso para la salud del individuo), seguridad (nivel de efectos o reacciones adversas tolerables de acuerdo a cada tipo de droga, objetivada por la relación beneficio/riesgo), y calidad farmacéutica, (cumplimiento de los estándares internacionalmente aceptados).
Que esta Administración ha procedido cronológicamente con una idea rectora, partiendo de la exigencia del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, adoptándose las normas de la Organización Mundial de la Salud, (OMS), rigiendo en la actualidad la Disposición ANMAT nº 2819/04, por la que se aprueban los lineamientos generales de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control, para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos y sus Anexos.
Que la fiscalización de los establecimientos productores, importadores y distribuidores de Especialidades Medicinales, a través de inspecciones técnicas, es un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad con que llegan al mercado los productos que elaboran, importan y distribuyen dichos establecimientos.
Que en ese marco y en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, se abordó la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos, todo ello respetando las prescripciones de la Disposición ANMAT nº 5330/97.
Que en tal sentido y luego de un exhaustivo análisis de todas las variables posibles esta Administración adoptó el criterio para la exigencia de dichos estudios teniendo en cuenta el riesgo sanitario de cada droga, dictando al efecto la Disposición ANMAT Nº 3185/99, por la que se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia.
Que los estudios de bioequivalencia comprenden tres etapas sucesivas: clínica, analítica y estadística.
Que la etapa analítica es altamente crítica, habida cuenta que con los resultados en ella obtenidos se realizará el análisis estadístico sobre el cual se tomará la decisión de aceptación de bioequivalencia entre el producto test y el producto de referencia.

Que por lo establecido en el párrafo anterior se hace necesario normatizar todos los procesos contenidos en la referida etapa analítica.
Que por ende es necesario incorporar a la Disposición ANMAT nº 2819/04, el Anexo correspondiente a las normas aplicables para la realización de la etapa analítica de los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia.
Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y el Decreto nº 197/02.
Por ello;
EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS
Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo1º - Apruébase la normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, la que obra como Anexo de la presente Disposición.
Art.2º - Incorpórase como Anexo XII de la Disposición (ANMAT) Nº 2819/04, la normativa aprobada por el artículo 1º de la presente.
Art.3º - Regístrese, comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación; Cumplido, archívese PERMANENTE.
Manuel R. Limeres.

ANEXO
Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios
de Biodisponibilidad - Bioequivalencia
INTRODUCCION:
La calidad y la confiabilidad de los resultados analíticos de las muestras obtenidas en los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia constituye uno de los factores más críticos en el desarrollo de los mismos ya que requiere de la determinación de bajas concentraciones de drogas en matrices complejas.
Los laboratorios que participen en estos estudios deberían adecuarse a las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) de manera de generar resultados técnicamente válidos.
El aseguramiento integral de la calidad de los estudios de bioequivalencia constituye un elemento crucial para acreditar la confianza en la exactitud, validez y credibilidad de los resultados obtenidos.
La implementación de procedimientos de inspección y auditoría que controlen el cumplimiento de los protocolos, la selección de los sujetos, la verificación del cumplimiento del diseño del estudio, así como la recolección, manipulación y almacenamiento de las muestras biológicas y la validación de los métodos analíticos junto con los procedimientos estadísticos, constituye la mejor manera de lograr el nivel de confianza requerido.
1. Estándares.
El uso de sustancias químicas de alto grado de pureza es fundamental para asegurar la calidad de los datos analíticos en la cuantificación de los fármacos y/o de sus metabolitos.
Para tal fin y de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), se debería trabajar con estándares desarrollados por USP, BP, INAME o de otros organismos internacionales reconocidos. De igual manera, se podrán utilizar estándares secundarios o de trabajo siempre y cuando estén bien caracterizados de acuerdo al Anexo IV del documento de GMP.
En el caso de los estándares de metabolitos (los que usualmente no se encuentran comercialmente disponibles) el centro deberá demostrar, a través de certificados de análisis

del proveedor o por ensayos realizados en el propio centro, que este presenta un grado de pureza definido y adecuado para ser utilizado como estándar de trabajo.
Los estándares internos deberán presentar un grado analítico p. A. o superior, de manera de no interferir en el análisis del analítico de interés.
En todos los casos, los estándares deberán ser trazables y contar con protocolos analíticos, así como ser almacenados conforme a las instrucciones del proveedor. Frecuentemente, éstos deben ser conservados en un lugar fresco, al abrigo de la luz, con baja humedad y siempre en frascos bien cerrados a los fines de resguardar su identidad durante todo el período de vida útil del mismo.
Se debe llevar la planilla de stock de estándares en la que debería figurar la cantidad disponible de cada uno, masa utilizada y período de validez.
El centro debe contar con un POE donde se describa la forma de conservación de los estándares y de que manera se llevará un stock de los mismos de manera de contar con estándares que se encuentren dentro del período de validez.
2. Solventes y Reactivos.
Los solventes y reactivos utilizados en los ensayos no deben interferir con los resultados y deben ser controlados a través de ensayos protocolizados.
Se deben establecer procedimientos de control de proveedores de manera de asegurar que los solventes y reactivos adquiridos tengan la calidad deseada.
Asimismo, se deberá solicitar a los proveedores certificados analíticos de los insumos adquiridos y mantenerlos archivados y disponibles.
El laboratorio debe contar con una infraestructura tal que permita tanto el correcto almacenamiento de estos insumos como el manejo seguro de las áreas de trabajo a los fines de evitar posibles accidentes.
Los solventes y reactivos se deben rotular apropiadamente indicando, como mínimo: procedencia, identidad, lote, grado de pureza, período de validez (de ser aplicable) e instrucción específicas de uso y almacenamiento.
El centro debe contar con procedimientos operativos (POE) para la preparación y rotulado de las soluciones, como así también la forma de descarte de las mismas.
3. Agua.
El agua utilizada en los ensayos debe ser de una calidad tal que no interfiera con los resultados analíticos. Esta podrá ser: deionizada, destilada, bi-destilada, ultrapura.
La pureza de la misma debe ser comprobada analíticamente mediante un protocolo previamente definido de acuerdo a las necesidades del ensayo.
En el caso que el centro cuente con equipo productor de agua, deberá redactar un POE de manejo del equipo, mantenimiento y limpieza del mismo como así también de los ensayos a ser realizados en el agua y la frecuencia de dichos ensayos.
4. Pipetas.
El centro debe contar con un POE para utilización, limpieza y conservación de las pipetas automáticas y toda verificación de la performance y calibraciones externas deben ser registradas y archivadas.
Los ensayos para determinar exactitud y precisión de las pipetas mecánicas de volumen fijo se deben realizar con
masa de agua cada tres meses.
En el caso de pipetas de volumen variable también se debe verificar la exactitud y la precisión usando una masa de agua por lo menos cada tres meses pero en dos puntos distintos.
5. Material de vidrio.
La medida precisa del volumen es tan importante en muchos métodos analíticos como la medida de la masa. Por ello, es preciso considerar algunos puntos para la medición exacta de un determinado volumen, tales como verificación, calidad y calibración periódica de dichos materiales.
Se podrán verificar los volúmenes dispensados por estos materiales utilizando una masa de agua y estos controles deberán ser documentados y archivados.
En todos los materiales de vidrio se debe mantener un nivel de limpieza tal que permitan el

desplazamiento uniforme de un film de líquido. Para ello, el centro debe contar con un POE para la limpieza de estos materiales de vidrio.

6. Balanzas.

Las balanzas analíticas deben ser instaladas en un local adecuado, niveladas, libre de corriente de aire, en mesadas exclusivas para las mismas y estables. Siempre que se pueda, estarán dispuestas en ambientes con temperatura controlada.

Las balanzas deben ser acondicionadas después de su uso. Debe haber un programa de mantenimiento que incluya el mantenimiento y la calibración periódica (como mínimo, anualmente) con toda la información registrada y archivada.

En el caso de balanzas electrónicas que no posean sistema de auto-calibración, la verificación debe ser hecha diariamente, antes de su utilización, con pesas certificadas.

El registro de verificación de las balanzas debe figurar como mínimo: fecha, datos de la verificación diaria (en el caso de que la balanza no cuente con auto-calibración), nombre del operador y datos de la pesada.

Todos los registros deben ser archivados y las pesas utilizadas en las verificaciones deben ser re-certificadas anualmente.

El centro debe contar con un POE con la información básica sobre el uso y funcionamiento de la balanza, limpieza, mantenimiento y calibración de la misma.

7. Freezers y refrigeradores.

Las muestras biológicas de los estudios de bioequivalencia deben ser conservadas y almacenadas en freezers o refrigeradores destinados a tal fin y de acceso restricto. De no poseer un freezer o refrigerador dedicado se destinará un espacio exclusivo con un rótulo claro que indique la existencia de dichas muestras.

Se deberá controlar y registrar diariamente la temperatura de los freezers y refrigeradores. Se recomienda el uso de dispositivos de registro continuo de temperatura. El lugar más adecuado para colocar el termómetro es la parte central interna del equipo. Los instrumentos de medición deben ser calibrados en forma periódica.

En el caso de equipamientos que tengan registro automático de temperatura, éstos deben permitir una verificación diaria de la temperatura y los datos impresos o anotados deberán ser archivados.

El centro debe contar con POE describiendo la operatoria y frecuencia de limpieza y registro de temperatura.

8. Peachímetro (pHmetro).

El procedimiento para la utilización del aparato debe contener información básica sobre el uso, cuidados de mantenimiento, limpieza y almacenamiento de los electrodos.

La eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente. En cuanto a la calibración ésta debe ser realizada antes del uso y deberán usarse por lo menos dos soluciones buffer con un pH por encima y otro debajo del valor medido.

Se deben registrar dichas calibraciones en el manual o planilla de uso del equipo.

9. Centrífugas.

El centro debe contar con un procedimiento operativo para el correcto uso de la centrífuga (balanceo, capacidad máxima), procedimientos de limpieza y de decontaminación de la misma.

Se debe registrar todo mantenimiento realizado en la centrífuga sea de rutina o no.

10. HPLC y otros equipos destinados a la cuantificación.

Todos los equipos deben contar con un programa escrito de mantenimiento y calibración periódica. Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada.

Para el caso de las columnas cromatográficas éstas deben contar con planilla de uso donde se registre como mínimo el tipo de columna, con qué droga fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en esa columna. De usarse una fase móvil crítica, esta información también deberá asentarse en dicha planilla.

11. Sistema de evaporación de muestras.

El centro debe contar con un POE describiendo el correcto uso, limpieza y mantenimiento de rutina del evaporador.

Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada.

12. Recibo de las muestras.
A los fines de evitar confusiones y facilitar la trazabilidad de las muestras recibidas desde el centro clínico, las
mismas deben ser asentadas en un libro de ingreso de muestras con indicación de la identidad de cada una y en el estado en el que arribaron al centro.
Se debe redactar un POE que describa en qué casos las muestras serán rechazadas.
13. Descarte de las muestras.
El centro debe contar con un POE sobre decontaminación de materiales y desecho de las muestras biológicas. Se debe archivar el comprobante de recolección de los residuos líquidos y sólidos llevado a cabo por una empresa habilitada para tal fin.
14. DEL METODO BIOANAUTICO.
Introducción:
Teniendo en cuenta que los estudios de bioequivalencia involucran voluntarios humanos, el centro analítico donde se cuantificarán las muestras biológicas, debe asegurar que el método bioanalítico ha sido debidamente validado de manera de obtener resultados confiables y consistentes.
La realización de una búsqueda bibliográfica es la primera etapa para encontrar un método bioanalítico. De encontrarse uno, éste debe ser ensayado en cuanto a su reproducibilidad. De no hallarse un método adecuado, se deberá desarrollar un método específico para la droga de interés.
En el desarrollo de un método es necesario verificar toda la metodología analítica, la que involucra, la preparación de la muestra con los procesos de extracción y/o separación, purificación, identificación y cuantificación de la droga en la matriz biológica.
Los parámetros fundamentales para la validación de un método bioanalítico son: exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad, linealidad, recuperación y estabilidad de corta y larga duración.
En la validación la matriz biológica utilizada debe ser preferentemente la misma matriz objeto de estudio. De no disponer de la matriz de estudio se deberá justificar el uso de otra matriz biológica.
14.1. Selectividad
La selectividad es la propiedad de un método analítico para diferenciar y cuantificar una droga en presencia de otros componentes de la muestra.
Para la selectividad, se deben analizar muestras "blanco" de matriz biológica (plasma, orina u otra matriz) obtenidas de por lo menos, seis fuentes distintas. Cada muestra blanco debe ser ensayada de interferentes y se debe asegurar la selectividad en el límite de cuantificación.
Para verificar las interferencias se trabajará con la adición de la solución patrón de la droga en tres concentraciones (alta, media y baja) y por lo menos por triplicado.
Cuando se utiliza plasma como matriz biológica, se recomienda que se ensayen cuatro plasmas normales, un plasma lipémico y un plasma hemolizado.
14.2. Recuperación.
La recuperación de una droga desde una matriz biológica es la cantidad de droga obtenida después de los procesos de purificación/extracción. Los ensayos de recuperación deben ser llevados a cabo comparando los resultados analíticos de muestras a las cuales se les agregó la droga de interés en tres concentraciones (baja, media y alta) con soluciones patrón de la droga en las mismas concentraciones representando éstas últimas, el 100% de recuperación.

La recuperación indica la eficiencia de todos los procesos envueltos en el método analítico y debe ser tratada dentro de un límite de variabilidad.
La recuperación no necesita ser del 100%, pero la cantidad recuperada de droga y de estándar interno debe ser consistente, precisa y reproducible. Cuanto más próxima al 100% sea la recuperación más efectivo es el método de purificación/extracción.
14.3. Exactitud.
La exactitud de un método analítico describe la proximidad de los resultados obtenidos por el método en estudio con relación a un valor verdadero.

La exactitud se debe determinar por el análisis de tres concentraciones (baja, media y alta) por quintuplicado.
El valor medido debe ser mayor o igual al 85% del valor real, excepto para el límite de cuantificación, el cual no debe ser menor del 80%.
14.4. Precisión.
La precisión de un método analítico describe la proximidad entre las diferentes medidas individuales de una droga. Se deberá determinar la precisión intra e interdía con un mínimo de tres concentraciones (alta, media y baja) por quintuplicado.
El coeficiente de variación (CV) de la precisión determinada a cada nivel de concentración no debe exceder el 15% entre los replicados, excepto para el límite de cuantificación donde el CV no debe ser mayor del 20%.
14.5. Límite de cuantificación.
La respuesta de la droga en el límite de cuantificación debe ser por lo menos cinco veces mayor que la respuesta comparada con el blanco.
La señal del analito debe ser discreta y reproducible con una precisión del 20% y una exactitud del 80-120%.
14.6. Linealidad.
Una curva de respuesta patrón es la relación entre la respuesta del instrumento y la concentración conocida de la droga. Se debe generar una curva de respuesta para cada analito de la muestra. Una cantidad suficiente de muestras deben ser usadas para definir adecuadamente la relación entre concentración y respuesta.
La curva de linealidad debe ser preparada en la misma matriz biológica que las muestras a analizarse, adicionando a la matriz concentraciones conocidas de la droga. El rango de concentraciones utilizado para la construcción de la curva de linealidad será función de los valores analíticos esperados en el estudio.
La curva de calibración debe consistir en una muestra "blanco" (muestra procesada sin estándar interno), una muestra cero (si corresponde) con estándar interno y seis o más muestras que cubran la franja de valores esperados incluido el límite de cuantificación.
Los puntos de la curva no deben exceder en un 15% el valor nominal y en un 20% para el límite de cuantificación.
14.7. Estabilidad.
La estabilidad de la droga en la matriz biológica es función de las condiciones de almacenamiento, propiedades químicas de la droga, de la matriz y del material de acondicionamiento o contenedor de la muestra.
La estabilidad de una droga en una matriz particular y en un material de acondicionamiento no puede ser extrapolada a otras matrices, materiales de acondicionamiento o condiciones de almacenamiento diferentes.
Las condiciones experimentales de los ensayos de estabilidad deben reflejar las situaciones a ser encontradas durante el manejo, almacenamiento y análisis de las muestras. También debe evaluarse la estabilidad de las soluciones patrón.
14.7.a - Ciclos de congelamiento - descongelamiento.
La estabilidad del analito debe ser determinada después de por lo menos tres ciclos de congelado-descongelado, en un mínimo de tres alícuotas por cada concentración (baja y alta). Se debe conservar durante 24 horas a la temperatura de almacenamiento pretendida y descongelada a temperatura ambiente. Una vez descongelado totalmente, las muestras se deben re-congelar por 12 ó 24 horas en las mismas condiciones. Los ciclos de congelamiento-descongelamiento deben ser repetidos por tres veces y analizados en el tercer ciclo.
Si el analito es inestable a la temperatura de almacenamiento ensayada, se deberá analizar la estabilidad del mismo a -70ºC con tres ciclos de congelado-descongelado.
14.7.b - Estabilidad a corto plazo.
Tres muestras de concentraciones alta y baja deben ser descongeladas a temperatura ambiente y mantenidas a esa temperatura durante 4 a 24 horas (basándose en el tiempo durante el cual las muestras a ser analizadas serán mantenidas a temperatura ambiente) y luego analizadas.

14.7.c - Condiciones de análisis.
Se debe determinar la estabilidad de las muestras procesadas, incluyendo el tiempo de residencia en el automuestreador. Tres muestras de cada concentración (alta y baja) deben ser descongeladas a temperatura ambiente y dejadas a la temperatura del ensayo durante el tiempo que lleve el análisis del total de las muestras de ese lote.
14.7.d - Estabilidad de la solución patrón.
Debe ensayarse la estabilidad de la droga y del estándar interno durante todo el tiempo de análisis del lote de muestras, incluidas las posibles interrupciones.
Se debe determinar que tanto la droga como el estándar interno, disueltos en un sistema de solventes, son estables a factores como calor, humedad, luz y exposición al aire.
La estabilidad de la solución patrón de la droga y del estándar interno debe ser ensayada por lo menos seis horas a temperatura ambiente y durante el tiempo de almacenamiento en freezer o refrigerador. Los resultados se deberán comparar con soluciones de reciente preparación.
14.7.e - Estabilidad a largo plazo.
El tiempo de almacenamiento en el estudio de estabilidad a largo plazo debe exceder el tiempo de almacenamiento de las muestras del estudio de bioequivalencia, teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de la primera muestra hasta el momento del análisis de la última muestra.
La estabilidad a largo plazo debe ser determinada en un mínimo de tres alícuotas de cada concentración (alta, media y baja) con las mismas condiciones, de almacenamiento que las muestras de estudio. Los resultados deben ser comparados con las medidas obtenidas en muestras analizadas a tiempo cero del estudio de estabilidad a largo plazo.

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos