



# ***Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Post-Registro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica***

## **CONTENIDOS:**

1. INTRODUCCIÓN
  2. OBJETIVO
  3. ASPECTOS GENERALES
    - 3.1. Condiciones de referencia
    - 3.2. Métodos oficiales
    - 3.3. Cambios no incluidos en la guía
    - 3.4. Cambios múltiples
  4. CAMBIOS EN LA FORMULACIÓN
    - 4.1. Formulaciones de liberación inmediata
    - 4.2. Formulaciones de liberación modificada
      - 4.2.1. Excipientes que no controlan la liberación del principio activo
      - 4.2.2. Excipientes que sí controlan la liberación del principio activo
  5. CAMBIOS EN EL SITIO DE FABRICACIÓN
  6. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE
  7. CAMBIOS EN LA MANUFACTURA
    - 7.1. Cambios en el proceso de manufactura
    - 7.2. Cambios en el equipo de manufactura
- GLOSARIO
- REFERENCIAS
- ANEXO I. METODOS DE DISOLUCION
- ANEXO II. TABLAS

TABLA I. NIVELES DE CAMBIO DE EXCIPIENTES  
Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

TABLA II. CAMBIO NIVEL 1, 2, 3 COMPOSICION  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

TABLA III. NIVELES DE CAMBIO PARA EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO. Formas orales de liberación modificada

TABLA IV. CAMBIOS NIVEL 1, 2, 3. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

TABLA V. CAMBIOS NIVEL 1, 2, 3. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

TABLA VI. CAMBIOS NIVEL 1, 2, 3. SITIO DE FABRICACION  
Estudios y documentación para formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

TABLA VII. NIVEL 1, 2. TAMAÑO DE LOTE  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

TABLA VIII. CAMBIOS DE NIVEL 1, 2, 3. PROCESO DE MANUFACTURA  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata y modificada

TABLA IX. CAMBIOS DE NIVEL 1, 2 EQUIPO  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

## 1. INTRODUCCIÓN

El Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica (Decreto N° 32470-S y sus actualizaciones), establece las directrices que deben cumplir en materia de Equivalencia Terapéutica los *medicamentos multiorigen e innovadores de origen alterno*, que contienen en su formulación uno o más de los principios activos contenidos en el Listado Priorizado de Principios Activos con requisito de pruebas comparativas respecto a un producto de referencia oficial.

Si bien, todo cambio que se realice a un medicamento tras su aprobación por la autoridad sanitaria debe ser documentado en el expediente de registro, particularmente, para aquellos medicamentos con pruebas preliminares aprobadas (Perfiles de Disolución Comparativos) o con aprobación como Equivalentes Terapéuticos por parte del Ministerio de Salud, es necesario asegurar que las condiciones de calidad e intercambiabilidad con las que fueron aprobados se mantengan íntegras durante la vigencia del registro sanitario.

Con el fin de realizar el control de los cambios post-aprobación para estos productos, es necesario adoptar la presente Guía de Cambios Post-Registro (GCPO) que incluye los aspectos fundamentales que el titular del producto debe considerar en la solicitud que presente a las autoridades sobre los cambios que propone implementar en el producto de manera que permita determinar al Ministerio de Salud si el medicamento mantiene la equivalencia terapéutica después del cambio, o bien, precisa de nuevos estudios para demostrar su Equivalencia Terapéutica. Lo anterior según el tipo, número y magnitud del cambio post-registro propuesto.

En la presente guía se consideran fundamentalmente los siguientes 4 tipos de cambios en el registro del producto:

- 1) Cambios Cualitativos o Cuantitativos de la Formulación;
- 2) Cambios del Sitio de Manufactura;
- 3) Cambios en la Escala de Manufactura (aumento o disminución), y/o,
- 4) Cambios en la Manufactura (proceso y equipos).

Según corresponda para cada tipo, la guía define hasta 3 niveles de cambio, así como las pruebas requeridas para cada nivel: los análisis fisicoquímicos, pruebas analíticas, pruebas de fabricación y controles, pruebas de disolución, perfiles de disolución comparativos (PDC) y/o los estudios de bioequivalencia, así como la documentación que debe respaldar el cambio correspondiente.

Los cambios post-aprobación relacionados al principio activo, su fabricante, manufactura (equipo y proceso) de la materia prima, especificaciones y otras propiedades que impacten en su biodisponibilidad, serán tratados en una guía complementaria.

## 2. OBJETIVO

Establecer los criterios y la información requerida para las solicitudes de cambios posteriores a la aprobación de condiciones requeridas de manera preliminar o posterior a la aprobación de la Equivalencia Terapéutica según corresponda a los cambios especificados a fin de asegurar la integridad del producto.

## 3. ASPECTOS GENERALES

Para efecto de evaluación de los cambios entre el producto original y el propuesto, el interesado debe observar los siguientes criterios de aplicación:

### 3.1 Condiciones de Referencia

Las únicas condiciones de *elaboración y composición* autorizadas por el Ministerio de Salud serán las consignadas en el expediente de registro del *medicamento aprobado originalmente* como Equivalente Terapéutico o Producto de referencia, según corresponda, y NO basada en los cambios precedentes:

*Producto multiorigen:* los cambios serán comparados con las condiciones del Biolote utilizado en el estudio de Bioequivalencia con el cual se aprobó la equivalencia terapéutica.

*Producto de referencia:* Los cambios serán comparados con las condiciones vigentes en el momento de la designación como Producto de Referencia por parte del Ministerio.

*Producto innovador de origen alterno:* los cambios serán comparados con las condiciones aprobadas para el Producto de Referencia vigente.

### 3.2 Métodos Oficiales

Por métodos oficiales, se debe interpretar los métodos farmacopeicos y aquellos aceptados en el momento del registro sanitario.

### 3.3 Cambios No Incluidos en la Guía

Los solicitantes deberán seguir las guías pertinentes establecidas o contactar al Ministerio de Salud para obtener información acerca de la factibilidad y documentación necesaria.

### 3.4 Cambios Múltiples

Se entiende por cambios múltiples a las modificaciones en la escala y/o cambios posteriores al registro de medicamentos multiorigen e innovadores de origen con requisito de Equivalencia Terapéutica, presentados en forma sucesiva o simultánea.

El Nivel correspondiente al cambio de excipiente y/o de tamaño de lote presentado, se determinará en forma acumulativa tomando como referencia la información consignada en el expediente de registro del producto en el Ministerio de Salud.

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

## 4. CAMBIOS EN LA FORMULACIÓN

### 4.1 Formulaciones de Liberación Inmediata

Esta sección incluye los cambios en excipientes y no incluye cambios en el principio activo, ya que éstos involucran un nuevo registro. Los cambios en la composición que tienen el efecto de agregar o eliminar un excipiente se definen en el Nivel 3. Para excipientes multifuncionales se le asignará la categoría funcional con el menor porcentaje de cambio permitido.

#### Cambios de Nivel 1:

Son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación.

#### Ejemplo:

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

Cambios en excipientes, expresados como un porcentaje (p/p) de la formulación total, menores o iguales a los porcentajes indicados en el Nivel 1 de la Tabla I.

#### Cambios de Nivel 2:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y comportamiento de la formulación.

Los estudios y documentación requerida para la presentación de un cambio de Nivel 2 depende de tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad del principio activo. Ejemplo:

Cambios en la calidad técnica o las especificaciones de un excipiente.

Cambios en los excipientes expresados como porcentajes (p/p) de la formulación total, mayores que los establecidos para un cambio de Nivel 1, pero menores o iguales que los indicados en el Nivel 2 de la Tabla I.

#### Cambios de Nivel 3:

Son aquellos con alta probabilidad de un impacto significativo en la calidad del producto y comportamiento de la formulación.

Los estudios y documentación requerida dependen de tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad del principio activo. Ejemplo:

Cambios cualitativos y/o cuantitativos en los excipientes, mayores a los valores indicados en el Nivel 1 de la Tabla I, para un producto que contiene un principio activo de margen terapéutico estrecho, baja permeabilidad y baja solubilidad o cambios en excipientes mayores a los rangos establecidos en el Nivel 1 de la Tabla I.

Todos los productos que no cumplen el criterio de disolución establecido para el Nivel 2 en la Tabla II.

Todo cambio en excipientes mayores a los establecidos en el Nivel 2 de la Tabla I.

## 4.2 Formulaciones de Liberación Modificada

Esta sección incluye los cambios en excipientes y no incluye cambios en el principio activo, ya que éstos involucran un nuevo registro.

### 4.2.1 Excipientes Que No Controlan la Liberación del Principio Activo

Esta sección de la guía se enfoca en los excipientes que No controlan la liberación del principio activo. El fabricante debe adjuntar la documentación que justifique técnicamente la función de los excipientes y su no intervención en el control de la liberación del principio activo en la formulación de liberación modificada.

Niveles de cambio:

#### Cambios de Nivel 1:

Son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación.

Ejemplos:

Eliminación parcial o total de un ingrediente, cuya función es modificar el sabor o color del medicamento, o el cambio de un ingrediente de la tinta de impresión por otro aprobado.

Cambios en excipientes que no controlan la liberación del principio activo, expresados en porcentaje (p/p) de la formulación total, menores o iguales a los porcentajes indicados en la Tabla III en el Nivel 1.

El peso total de la forma dosificada debe estar dentro del rango aprobado en la fórmula original.

#### Cambios de Nivel 2:

Son aquellos que podrían tener impacto en la calidad de la formulación y comportamiento de la formulación. Ejemplos:

Cambios en la calidad técnica o especificaciones de un excipiente, que no controla la liberación del principio activo.

Cambios en los excipientes que no controlan la liberación, expresados en porcentaje (p/p) de la fórmula total, mayores que los establecidos en la Tabla III en el Nivel 1 pero no mayores que los indicados en la columna correspondiente al Nivel 2 de la Tabla III.

El peso total de la forma dosificada puede estar o no dentro del rango aprobado en la fórmula original.

#### Cambios de Nivel 3:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad del producto y comportamiento de la formulación.

Ejemplos:

Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los excipientes, de magnitud mayor a los valores indicados en la Tabla III, en el Nivel 2.

Agregar excipientes nuevos o eliminar por completo un excipiente, con excepción de ingredientes cuya función sea proporcionar sabor o color al medicamento, o el cambio de un ingrediente de la tinta de impresión por otro aprobado.

El peso total de la forma dosificada puede o no estar dentro del rango aprobado en la fórmula original.

### 4.2.2 Excipientes que Sí Controlan la Liberación del Principio Activo

Esta sección de la guía se enfoca en los excipientes que controlan la liberación del principio activo. El fabricante debe adjuntar la documentación que justifique técnicamente (Ejemplo: mecanismo de liberación y proceso de fabricación) la función de cada excipiente implicado y su papel en el control de la liberación del principio activo en la forma de liberación modificada.

Niveles de cambio:

#### Cambios de Nivel 1:

Son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación.

Ejemplo:

Cambios en excipientes que controlan la liberación del principio activo, expresados como un porcentaje (p/p) del total de excipientes que controlan la liberación, menores o iguales en valor absoluto al 5 %p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original.

El peso total de la forma dosificada debe estar dentro del rango de aprobación con que se registró.

#### Cambios de Nivel 2:

Son aquellos que podrían tener impacto significativo en la calidad de la formulación y comportamiento de la formulación. Las pruebas y documentación varían si se considera que el producto tiene un margen terapéutico estrecho. Ejemplos:

Cambio en la calidad técnica o especificaciones de los excipientes que controlan la liberación del principio activo.

Cambios en los excipientes que controlan la liberación del principio activo, mayores al 5 %p/p pero menores o iguales en valor absoluto al 10 %p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original.

El peso total de la forma dosificada puede estar o no dentro del rango aprobado en la fórmula original.

Cambios de Nivel 3:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad del producto o su efecto terapéutico. Ejemplos:

Agregar o eliminar excipientes que controlan la liberación del principio activo (polímeros, plastificantes, entre otros).

Cambios en excipientes que controlan la liberación del principio activo, mayores al 10 %p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original.

El peso total de la forma dosificada puede o no estar dentro del rango aprobado.

## **5. CAMBIOS EN EL SITIO DE FABRICACIÓN**

Los cambios en el sitio de fabricación, consisten en cambios en la ubicación del sitio de manufactura para instalaciones, tanto de propiedad de la empresa como contratadas, y que no incluyen ningún cambio de escala, cambio de manufactura (incluyendo el proceso y/o los equipos) ni cambios en la composición. Los nuevos sitios de fabricación deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

Cambios de Nivel 1:

Son aquellos cambios de sitio dentro del mismo edificio o área, pero que utilizan los mismos equipos, procedimientos estándares de operación, condiciones ambientales (Ej: temperatura, humedad), controles de proceso, formulación, tamaño de lote, registro de los lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde el personal es común a ambos sitios o posee experiencia en el proceso manufactura.

Cambios de Nivel 2:

Son aquellos cambios a otro edificio dentro de un área colindante o cuerdas urbanas adyacentes, sin cambios en el equipo, procedimientos estándares de operación, condiciones ambientales, controles de proceso, formulación, tamaño de lote, registro de lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde además se emplea personal común a ambos sitios de manufactura.

Cambios de Nivel 3:

Consisten en cambios a otro edificio en otra ciudad u otro país con cambios en equipos y personal, pero manteniendo el mismo proceso, formulación, tamaño de lote, registro de lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde los cambios en los procedimientos son sólo por aspectos de legislación o de idioma.

## **6. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE**

Esta sección de la guía está dirigida hacia los cambios del tamaño o escala (aumento o disminución) de un lote posterior a la aprobación de un registro del Equivalente Terapéutico, respecto al Biolote utilizado en el estudio de Bioequivalencia o PDC para efectos de Bioexención. La disminución de escala por debajo de las 100.000 unidades posológicas no está contemplada en esta guía.

Se podrá realizar ajustes en parámetros como tiempo y velocidad de mezcla para ajustar el proceso a las características de equipos de mayor o menor escala de manera que permita mantener las mismas características de calidad con que el producto fue registrado.

Todo incremento o disminución en el tamaño del lote debe ser validado de acuerdo a la normativa existente y ser sujeto a inspección por parte de la autoridad.

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Cambio en escalas hasta 10 veces el tamaño original del Biolote utilizado en la demostración de bioequivalencia o estudios de PDC para efectos de Bioexención (según corresponda).

Cambios de Nivel 2:

Cambios en escalas mayores de 10 veces el tamaño original.

Para ambos niveles, debe garantizarse que:

- El equipo utilizado tenga el mismo diseño y principios operativos.
- Los lotes se elaboran en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.
- Se utilizan los mismos procedimientos operativos estándares y controles
- Se utiliza la misma formulación y procedimientos de manufactura utilizados en el Biolote del estudio de Bioequivalencia.

## 7. CAMBIOS EN LA MANUFACTURA

Los cambios de manufactura pueden implicar tanto a equipos utilizados en el proceso como al proceso en sí.

### 7.1. Cambios en el proceso de manufactura

Si el titular del producto aprobado como Equivalente Terapéutico por el Ministerio de Salud, pretende utilizar un proceso de manufactura que no es idéntico, en todo aspecto, al del proceso empleado originalmente, debe realizar estudios de validación apropiados para demostrar que el nuevo proceso es similar al proceso original, de manera que evidencie que el producto se mantiene dentro de las especificaciones de calidad. Cuando se trata de formas dosificadas de liberación modificada se debe demostrar si el cambio en el proceso de manufactura, es o no crítico para la liberación del principio activo.

Para fines de clasificación del nivel de cambio, se podrá considerar que un cambio de proceso sólo afecta un excipiente que controla la liberación cuando ambos tipos de excipientes (Ej: que no controlan y que controlan la liberación) están presentes en la operación unitaria sometida a cambio.

Niveles de cambio:

#### Cambios de Nivel 1:

Son aquellos cambios en el proceso de elaboración, ya sea en tiempos de mezcla, velocidades o temperaturas operativas dentro de los rangos de las especificaciones del proceso originalmente empleado.

En el caso de formas de liberación modificada, se trata de cambios que afecten los excipientes, ya sea que controlen o no la liberación del principio activo. Por ello, el titular del producto deberá justificar las funciones del (os) excipiente (s) y su impacto sobre la liberación del principio activo en las formulaciones de liberación modificada.

#### Cambios de Nivel 2:

Son aquellos cambios de proceso de elaboración, ya sea en tiempos de mezcla, velocidades o temperaturas operativas *fuera* de los rangos de las especificaciones del proceso originalmente empleado.

#### Cambios de Nivel 3:

Son aquellos cambios del tipo de proceso utilizado en la fabricación del producto, tales como, el cambio de granulación húmeda a compresión directa del polvo seco.

### 7.2. Cambios en el equipo de manufactura

Si el titular del producto aprobado como Equivalente Terapéutico por el Ministerio de Salud, pretende utilizar un equipo(s) de manufactura que sea idéntico (s), en todo aspecto, a los equipos de fabricación empleados en el proceso original, debe realizar estudios de validación apropiados para demostrar para cada nuevo equipo(s) que es (son) similar(es) al equipo(s) del proceso original. Cuando se trata de formas dosificadas de liberación modificada se debe demostrar si el cambio de equipo(s) en el proceso de fabricación, es o no crítico para la liberación del principio activo. Se recomienda para la aplicación de este apartado en la presente Guía, consultar la Guía de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos de América: "*SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum, 1999*"; y sus actualizaciones.

Niveles de cambio:

#### Cambios de Nivel 1:

Comprende los siguientes cambios:

- 1) Cambios de equipos no automatizados o no mecánicos a equipos automatizados o mecánicos para mover los ingredientes
- 2) Cambios a equipos alternativos con el mismo diseño y principios operativos de una capacidad igual o distinta.

#### Cambios de Nivel 2:

Comprende cambios en los equipos a un diseño distinto y principios operativos distintos.

## GLOSARIO

### **Área colindante o cuadras adyacentes:**

Sitio continuo o sin interrupciones o un conjunto de edificios en cuadras urbanas adyacentes.

### **Aumento de escala:**

Proceso de aumentar el tamaño del lote.

### **Autoridad sanitaria:**

Entidad facultada legalmente que tiene la responsabilidad de regular sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en cada país. Esto incluye la revisión de los estudios, la revisión de las conclusiones de los estudios, la definición de qué laboratorios pueden hacer estudios de bioequivalencia y la realización de inspecciones y auditorías.

### **Biodisponibilidad:**

La velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente activo o la fracción activa de una forma farmacéutica y se hace disponible en el sitio de acción.

### **Bioequivalencia:**

Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y cuya biodisponibilidad en términos de velocidad y magnitud, después de ser administrados a la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado, que sus efectos serían esencialmente los mismos.

### **Bioexención:**

El término bioexención se aplica a un proceso reglamentario de aprobación de medicamentos en el que se aprueba el expediente (solicitud de aprobación) teniendo en cuenta datos probatorios de equivalencia que no hayan sido obtenidos mediante pruebas de equivalencia *in vivo*.

### **Biolote (del inglés biobatch):**

Lote del producto formulado con el propósito de realizar una evaluación farmacocinética en un estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia. Las muestras del producto prueba deben ser obtenidas de un lote escala 1:10 o un lote industrial de 100,000 unidades, el que sea mayor. Debe cumplir con la norma oficial de Buenas Prácticas de Manufactura.

### **Calidad técnica de un excipiente:**

Conjunto de atributos y/o especificaciones evaluados a través de procedimientos de caracterización química, física y microbiológica. Puede abarcar parámetros con posible impacto en la calidad y comportamiento de la forma farmacéutica, que no sean habitualmente determinados en el control de calidad de la materia prima en cuestión.

### **Cambio de calidad técnica:**

Cualquier cambio en alguno de los atributos o especificaciones que la definen. Quedan

expresamente excluidos los cambios de un procedimiento analítico que sea equivalente o superior al modificado sin ampliación de los límites de aceptabilidad, así como los cambios derivados de la actualización de una monografía de Farmacopea.

### **Correlación *in vitro/in vivo*:**

Modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma posológica oral (por lo general la velocidad o la medida de la disolución o liberación del fármaco) y una respuesta relevante *in vivo* (p.ej., concentración del fármaco en el plasma o cantidad de fármaco absorbido). Para formas posológicas de liberación modificada, los cambios en los excipientes que controlan la liberación en la formulación deberán estar dentro del rango de excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.

### **Equipos:**

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

### **Disminución de escala:**

Proceso de disminuir el tamaño del lote.

### **Lote piloto:**

La elaboración de un medicamento, por medio de un procedimiento plenamente representativo, que simula el utilizado para la escala industrial. Para formas farmacéuticas orales sólidas, el tamaño del lote piloto deberá ser, como mínimo, la décima parte de la escala industrial, o 100.000 comprimidos o cápsulas, es decir, el número que resulte mayor.

### **Excipientes multifuncionales:**

Son aquellos que cumplen funciones múltiples en una determinada formulación.

### **Formulación:**

Listado de los ingredientes y composición de la forma farmacéutica.

### **Liberación:**

Proceso mediante el cual un principio activo presente en una forma de dosificación llega a estar disponible para su absorción. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas o en aquellas en las que el medicamento no está de antemano disuelto, el proceso de liberación comprende la desintegración de las primeras y, en ambas, la disolución del principio activo en los fluidos corporales. En cualquier caso el principio activo debe estar en condiciones aptas para su absorción.

**Liberación controlada:**

Término que describe, con poca especificidad, la liberación del principio activo de cualquier formulación diseñada con el objeto de lograr un patrón cinético predeterminado para la cesión del principio activo.

**Liberación convencional o inmediata:**

Aquella que caracteriza a las formas tradicionales de dosificación, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.

**Liberación extendida:**

Este tipo de liberación representa una categoría de Liberación Modificada, la cual es suficientemente lenta para poder extender el intervalo de dosificación por un factor de dos o más veces.

**Liberación modificada:**

Término propuesto para referirse a cualquier forma de dosificación en la cual las características temporales de la liberación del principio activo y/o su ubicación son seleccionadas para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia o comodidad para el paciente. Los mismos no son ofrecidos por las formas de dosificación convencional, tales como soluciones, ungüentos, o formas de dosificación de rápida disolución.

**Liberación prolongada:**

Es una forma de liberación Extendida que difiere de otras formas de liberación sostenida, puesto que en ella no se incluye una porción del principio activo que juegue un papel de una dosis inicial.

**Liberación repetida:**

La que caracteriza a aquellas formas de dosificación de liberación Extendida que liberan fracciones del principio activo en determinados intervalos de tiempo; la primera, tan pronto como son administradas y las otras, posteriormente. En este caso, el perfil de la concentración plasmática del principio activo es formalmente igual a la característica de la administración repetida de formas de dosificación convencionales, esto es, patrones de máximas y mínimas. Con frecuencia este tipo de cesión se logra a través de una forma de dosificación dotada de un doble núcleo.

**Liberación retardada:**

Aquella que requiere, para el inicio de la absorción del principio activo, del transcurso de un determinado período después de la administración de la forma de dosificación, como por ejemplo, la liberación del principio activo de una tableta con recubrimiento entérico.

**Liberación sostenida:**

Constituye una liberación Extendida, la cual se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del principio activo, seguida de una liberación gradual de

la dosis remanente por un período de tiempo prolongado. Esta cesión evita los patrones de máximas y mínimas característicos de la administración sucesiva de formas convencionales y de la liberación repetida y es típica de cápsulas que contienen gránulos recubiertos en los cuales se encuentra el principio activo.

**Lote:**

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

**Mecanismo operativo:**

Reglas o conceptos que gobiernan la operación del sistema.

**Medicamento o producto farmacéutico:**

Toda sustancia de origen natural, sintético o semisintético, y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades, síntomas o estados físicos anormales, así como para restablecer o modificar funciones orgánicas en las personas o animales.

**Proceso:**

Conjunto de acciones seguidas para llegar al resultado esperado.

**Rango:**

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

**Margen terapéutico estrecho:**

Se define como: a) el cociente entre la Dosis letal media (DL50) y la Dosis efectiva media (DE50) menor de 2, b) el cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración efectiva media menor de 2.

**Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):**

Es un marco científico para clasificar los principios activos sobre la base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta los tres factores principales que rigen la

magnitud y velocidad de absorción de los principios activos (exposición) a partir de las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, y administradas por vía oral: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.

**Validación analítica:**

Es el establecimiento de la evidencia documental sobre la cual un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

## REFERENCIAS

Decreto Ejecutivo N° 35994-S Reglamento técnico sobre buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica, productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano, publicado en la Gaceta N° 91 del 12 de mayo del 2010.

ANMAT. Disposición N° 556/2009 “Apruébese la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores al Registro de Medicamentos Sujetos a Demostración de Bioequivalencia”, 2009.

Decreto Ejecutivo No.34480-COMEX-SALUD-MEIC Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Resolución No. 214-2007 (COMIECO-XLVII), publicado en La Gaceta N° 85 del 05 de mayo de 2008.

Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Ministerio de Salud, Costa Rica, 2008.

Decreto Ejecutivo N° 33850-S Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud, publicado en La Gaceta N° 133 del 11 de julio del 2007.

Decreto Ejecutivo No. 33725-COMEX-SALUD-MEIC Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 142-2005 (COMIECO-XL), publicado en La Gaceta N° 80 del 26 de abril de 2007.

WHO Technical Report Series-40th Report. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, 2006.

WHO Technical Report Series-40th Report. Annex 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms, 2006.

Decreto Ejecutivo N° 32470-S Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica, publicado en la Gaceta N° 149 del 04 de agosto del 2005

Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Lindenberg M. et al. Eur, 2004.

Decreto Ejecutivo N°28466-S. Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos y sus actualizaciones, publicado en La Gaceta N° 42 del 29 de febrero del 2000.

SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum.1999.

SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; *In vitro* Dissolution Testing and *In vivo* Bioequivalence Documentation. 1997.

SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, *In vitro* Dissolution Testing, and *In vivo* Bioequivalence Documentation. 1995.

## ANEXO I

### MÉTODOS DE DISOLUCIÓN

Los siguientes métodos deben ser utilizados de acuerdo a la forma farmacéutica y al tipo de cambio realizado. Para los estudios de Perfiles de Disolución Comparativos *entre el producto prueba y el original correspondientes para el tipo de cambio*, ambas formulaciones deben evidenciar resultados similares aplicando la ecuación  $f_2$ , y obtenerse valores entre 50 y 100%, como se indica en la *Guía Técnica para la Presentación y Evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos* vigente en el Ministerio de Salud.

#### FORMAS DE LIBERACION INMEDIATA:

##### Método A:

Determinar al producto de prueba el porcentaje disuelto (Q) de principio activo en 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, utilizando el aparato #1 a 100 rpm o el aparato #2 a 50 rpm de la Farmacopea de los Estados Unidos, para comprobar una Q igual a 85% en 15 minutos.

##### Método B:

Realizar un Perfil de Disolución Comparativo en el medio de disolución definido en el método oficial, tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos o hasta que se alcance la meseta tanto para la formulación original como para la nueva formulación.

##### Método C:

Realizar un Perfil de Disolución Comparativo en los siguientes medios: agua, ácido clorhídrico 0.1 N y un medio de buffer USP a un pH de 4.5, 6.5 y 8.5 para el producto cambiado y el original. Tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se disuelva el 90% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

#### FORMAS DE LIBERACION MODIFICADA:

##### Método D:

Perfiles de Disolución Comparativos en diferentes medios: agua, ácido clorhídrico 0.1N, y un medio buffer USP de pH 4.5 y 6.8. Tomando muestras a la 1, 2, 4 horas y sucesivamente cada dos horas hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

##### Método E:

Perfiles de Disolución Comparativos, en un medio buffer en el rango de pH de 4.5 a 7.5, después de estar dos horas en ácido clorhídrico 0.1N. Realizar tres pruebas, utilizando el método indicado al registrar el producto y dos velocidades de agitación adicionales, si se utiliza el aparato de disolución 1, las velocidades de rotación deben ser 50, 100 y 150 revoluciones por minuto, si se utiliza el aparato de disolución 2, las velocidades de rotación deben ser 50, 75 y 100 revoluciones por minuto. Tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos desde el momento en que se colocó la forma dosificada en el buffer y hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

##### Método F:

Perfil de Disolución Comparativo en el medio de disolución del método oficial, tomando muestras a la 1, 2, 4 horas y sucesivamente cada dos horas hasta que se disuelva el 80% del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

##### Método G:

Perfiles de disolución Comparativos en un medio buffer, de acuerdo al método oficial de la USP para pruebas de disolución de formas de liberación modificada (extendida o retardada). Se debe tomar muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos desde el momento en que se colocó la forma dosificada en el buffer y hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

Los perfiles de disolución del producto cambiado y original deben ser similares, aplicando la ecuación  $f_2$  deben obtenerse valores entre 50% y 100%, como se indica en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud.

## ANEXO II. TABLAS

Tabla I. NIVELES DE CAMBIO DE EXCIPIENTES  
Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

Excipientes (categorías y tipo)	Porcentaje de excipiente (p/p) en el peso total de la forma farmacéutica	
	Nivel 1	Nivel 2
<b>Desintegrantes</b>		
Almidón	± 3	± 6
Otros	± 1	± 2
<b>Aglutinantes</b>	± 0,5	± 1
<b>Lubricantes</b>		
Estearato calcio	± 0,25	± 0,5
Estearato magnesio	± 0,25	± 0,5
Otros	± 1	± 2
<b>Deslizantes</b>		
Talco	± 1	± 2
Otros	± 0,1	± 0,2
<b>Diluyente</b>	± 5	± 10
<b>Recubrimiento<sup>(1)</sup></b>	± 1	± 2
<b>Totales absolutos<sup>(2)</sup></b>	No mayor al 5%	No mayor al 10%

### Notas:

Los datos muestran el %p/p de excipientes comparado con el peso total de la forma dosificada.

<sup>(1)</sup> Se refiere a películas de recubrimiento o cubierta azucarada.

<sup>(2)</sup> Estos porcentajes representan el efecto total de todos los cambios en forma de un valor aditivo. Ejemplo: Si se cambia la cantidad, se elimina o se adiciona un componente, la suma de los cambios no puede ser mayor que los porcentajes totales y absolutos establecidos (Nivel 1: 5%, Nivel 2: 10%).

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

Tabla II. CAMBIO NIVEL 1. COMPOSICION  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Reporte Final de la Prueba de Disolución (Método A), o, Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro.	No se requieren.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Presentar para un Lote Industrial elaborado con la formulación cambiada, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(2)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requieren.

Tabla II. CAMBIO NIVEL 2. COMPOSICION  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Reporte Final de la Prueba de Disolución (Método A), o, Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (B, C).	Presentar los Estudios indicados bajo los Métodos A, B o C, según la Clasificación Biofarmacéutica del principio activo <sup>(1)</sup> , y según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de un Lote Piloto para el producto propuesto. b) Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(2)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Presentar el estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto únicamente si el producto no cumple la disolución con los Métodos A, B o C, solicitados en el Nivel 2, ya que el cambio será considerado como de Nivel 3.

Tabla II. CAMBIO NIVEL 3. COMPOSICION

Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Reporte Final de la Prueba de Disolución (Método A), o, Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (B, C).	Presentar Estudios indicados bajo Método B, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto para el producto propuesto. b) Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para un Lote Industrial elaborado con el producto propuesto hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(2)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro.

Notas:

(1) Metodología de disolución aplicable a productos evaluados dentro del Nivel 2 de cambio.

Casos	Clasificación BBiofarmacéutica	Método disolución
A	Alta permeabilidad / Alta Solubilidad	Aplicar método A si el producto falla se aplica el método B o C
B	Baja permeabilidad / Alta Solubilidad	Aplicar método B
C	Alta permeabilidad / Baja solubilidad	Aplicar método C

(2) A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales de un lote industrial del producto propuesto, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

TABLA III. NIVELES DE CAMBIO PARA EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO. Formas orales de liberación modificada

Excipientes (Categorías y tipo)	Porcentaje de excipiente (p/p) en el peso total de la forma farmacéutica	
	Nivel 1	Nivel 2
<b>Desintegrantes</b>		
Almidón	± 3	± 6
Otros	± 1	± 2
<b>Aglutinantes</b>	± 0,5	± 1
<b>Lubricantes</b>		
Estearato calcio	± 0,25	± 0,5
Estearato magnesio	± 0,25	± 0,5
Otros	± 1	± 2
<b>Deslizantes</b>		
Talco	± 1	± 2
Otros	± 0,1	± 0,2
<b>Diluyente</b>	± 5	± 10
<b>Recubrimiento <sup>(1)</sup></b>	± 1	± 2
<b>Totales absolutos <sup>(2)</sup></b>	No mayor al 5%	No mayor al 10%

Notas:

Los datos muestran el porcentaje peso por peso (p/p) de excipientes comparado con el peso total de la forma dosificada.

<sup>(1)</sup> Se refiere a películas de recubrimiento o cubierta azucarada.

<sup>(2)</sup> Estos porcentajes representan el efecto total de todos los cambios en forma de un valor aditivo. Ejemplo: Si se cambia la cantidad, se elimina o se adiciona un componente, la suma de los cambios no puede ser mayor que los porcentajes totales y absolutos establecidos (Nivel 1: 5%, Nivel 2: 10%).

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

TABLA IV. CAMBIOS NIVEL 1. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro.	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Presentar para un Lote Industrial elaborado con la formulación cambiada, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(2)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA IV. CAMBIOS NIVEL 2. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos D,E).	Presentar, de acuerdo al siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original del medicamento:  <u>Liberación Extendida:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.  <u>Liberación Retardada:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	a) Presentar <i>con la solicitud</i> un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de un Lote Piloto para el producto cambiado.  b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA IV. CAMBIOS NIVEL 3. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos F, G).	Presentar, de acuerdo al siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original del medicamento:  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	a) Presentar <i>con la solicitud</i> un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto para el producto cambiado.  b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo – In Vitro.

Notas:

<sup>(1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales de un lote industrial del producto propuesto, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto.

TABLA V. CAMBIOS NIVEL 1. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos D,E,F,G).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA V. CAMBIOS NIVEL 2. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los resultados de las pruebas indicadas en los métodos oficiales.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos D, E).	<p>Presentar, de acuerdo al margen terapéutico del principio contenido y al tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original:</p> <p>Margen Terapéutico NO Estrecho: Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Principio Activo de Margen Terapéutico Estrecho: Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.</p>
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	<p>Presentar, de acuerdo al margen terapéutico del principio contenido en la formulación cambiada:</p> <p>Margen Terapéutico NO estrecho: a) Presentar <i>con la solicitud</i> un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de un Lote Piloto para el producto cambiado.</p> <p>b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p> <p>Margen Terapéutico Estrecho: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto para del producto cambiado.</p> <p>b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p>

5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	<p>Presentar, de acuerdo al margen terapéutico del principio contenido en el producto cambiado:</p> <p>Margen terapéutico No Estrecho: No se requieren.</p> <p>Margen terapéutico estrecho: Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presente estudios que demuestre una Correlación In Vivo - In Vitro, y siempre que los cambios de los excipientes estén dentro del rango aceptado para la correlación establecida.</p>
---	--	---

TABLA V. CAMBIOS NIVEL 3. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO  
Estudios y documentación requerida para formas dosificadas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos F,G).	Presentar, de acuerdo al siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original:  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto para el producto cambiado.  b) Presentar para los primeros tres Lotes Industriales elaborados con el producto cambiado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro, y siempre que los cambios de los excipientes estén dentro del rango aceptado para la correlación establecida.

Notas:

<sup>(1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales de un lote industrial del producto propuesto, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

TABLA VI. CAMBIOS NIVEL 1. SITIO DE FABRICACION  
Estudios y documentación para formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos D,E,F,G).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Liberación Inmediata No se requiere  Formas de Liberación modificada *** Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto del nuevo sitio, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA VI. CAMBIOS NIVEL 2. SITIO DE FABRICACION  
Estudios y documentación para formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos D,E).	Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación cambiada:  Liberación Inmediata: No se requiere  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	De acuerdo al tipo de liberación de la formulación cambiada:  Liberación Inmediata: Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto del nuevo sitio, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .  Formas de Liberación modificada*** a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de un Lote Piloto elaborado en el nuevo sitio.  b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto del nuevo sitio, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere.

TABLA VI. CAMBIOS NIVEL 3. SITIO DE FABRICACION  
Estudios y documentación para formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los resultados de las pruebas indicadas en los métodos oficiales.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos B, F, G).	Presentar, de acuerdo al y tipo de liberación de la formulación cambiada:  Liberación Inmediata: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al método de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	De acuerdo al tipo de liberación de la formulación cambiada:  Liberación Inmediata: a) Presentar con la solicitud, un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto del producto fabricado en el nuevo sitio.  b) Presentar para un Lote Industrial elaborado con el producto del nuevo sitio, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .  Formas de Liberación modificada*** a) Presentar con la solicitud, un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses de tres Lotes Piloto del producto fabricado en el nuevo sitio.  b) Presentar para los primeros tres Lotes Industriales elaborados en el nuevo sitio, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Liberación Inmediata: No se requieren.  Formas Liberación modificada: Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto fabricado en ambos sitios. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro.

Notas:

<sup>(1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales de un lote industrial en el nuevo sitio, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

\*\*\*. Formas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

TABLA VII. NIVEL 1. TAMAÑO DE LOTE

Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado en el lote escalado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos B, D, E).	
4	Reporte de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata y Formas de Liberación Modificada *** : Presentar para el primer lote escalado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA VII. NIVEL 2. TAMAÑO DE LOTE

Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado en el lote escalado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos B, D, E).	<p>Liberación Inmediata: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el lote escalado de acuerdo al método de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el lote escalado de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el lote escalado de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.</p>
4	Reporte de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	<p>Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación en el lote escalado:</p> <p>Liberación Inmediata: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a tres meses del lote escalado. b) Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para el lote escalado, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p> <p>Formas de liberación Modificada***: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses para tres lotes piloto escalados. b) Presentar para los tres primeros lotes de producción escalados, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p>
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

Notas:

<sup>(1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales del lote escalado, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos, vigente en el Ministerio de Salud*, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

\*\*\*. Formas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

TABLA VIII. CAMBIOS DE NIVEL 1. PROCESO DE MANUFACTURA  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIO REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro.	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
4	Reporte de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada***:  Presentar para el primer lote de producción elaborado con el proceso modificado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA VIII. CAMBIOS DE NIVEL 2. PROCESO DE MANUFACTURA  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIO REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos B, D, E).	Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación:  Liberación Inmediata: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación:  Liberación Inmediata: Presentar para el primer lote de producción elaborado con el proceso modificado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .  Formas de liberación Modificada***: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses para un lote piloto elaborado con el proceso modificado.  b) Presentar para el primer lote de producción elaborado con el proceso modificado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.

TABLA VIII. CAMBIOS DE NIVEL 3. PROCESO DE MANUFACTURA  
Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas orales de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIO REQUERIDOS
1	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2	Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos B, F, G).	Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación:  Liberación Inmediata: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1.  Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo al método de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
4	Reporte de Estabilidad según lo establecido en la reglamentación vigente.	Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación:  Liberación Inmediata: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a seis meses para tres lotes piloto elaborados con el proceso modificado.  b) Presentar para los primeros tres lotes de producción elaborados con el proceso modificado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .  Formas de liberación Modificada***: a) Presentar con la solicitud un Estudio de Estabilidad Acelerada a tres meses para tres lotes piloto elaborados con el proceso modificado.  b) Presentar para los primeros tres lotes de producción elaborados con el proceso modificado, un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales cada año, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	Tanto para formas de liberación inmediata como modificada***: Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto fabricado con el proceso original de manufactura utilizado en para el Biolote, y el producto con el proceso modificado. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro.

Notas:

<sup>(1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales del lote con el nuevo proceso, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto con el proceso original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

\*\*\*. Formas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

TABLA IX. CAMBIOS DE NIVEL 1. EQUIPO

Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS	
		Nivel 1	Nivel 2
	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.	
	Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto..	
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro.	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.	
4	Reporte de estudio de Estabilidad.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada***:  Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para el primer Lote elaborado con el nuevo equipo, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup> .	
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.	

TABLA IX. CAMBIOS DE NIVEL 2. EQUIPO

Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS		ESTUDIOS REQUERIDOS	
		Nivel 1	Nivel 2
	Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Equivalencia Terapéutica.	Presentar formulario llenado en su completitud de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.	
	Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo a lo aprobado en el expediente del producto.	
3	Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los métodos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Postregistro (Métodos C, D, E).	<p>Presentar, de acuerdo al tipo de liberación de la formulación:</p> <p>Liberación Inmediata: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo equipo(s) de manufactura, de acuerdo al método de disolución C*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo equipo(s), de acuerdo al método de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1.</p> <p>Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto del Biolote y el producto elaborado con el nuevo equipo (s), de acuerdo al método de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.</p>	
4	Reporte de estudio de Estabilidad.	<p>Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada***:</p> <p>a) Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para los tres primeros lotes del producto elaborados con el nuevo equipo, hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p> <p>b) Presentar cada año un Reporte del Estudio de Estabilidad en condiciones naturales para los tres primeros lotes elaborados con el nuevo equipo(s), hasta concluir con el periodo de vida útil aprobado por el Ministerio de Salud <sup>(1)</sup>.</p>	
5	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.	

Notas:

<sup>1)</sup> A partir de la aprobación del cambio por parte de del Ministerio de Salud, el titular debe remitir Reportes Anuales de Estabilidad en condiciones naturales del lote con el nuevo proceso, hasta concluir el periodo de vida útil aprobado para la formulación original.

\* Si el producto con el proceso original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

\*\* Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en la *Guía Técnica para la presentación y evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos*, vigente en el Ministerio de Salud, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

\*\*\*. Formas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.