

RED PARF: Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE)

ACTIVIDADES EDUCATIVAS

La preparación de actividades educativas auspiciadas por el GT/BE incluyeron los siguientes pasos:

1. La FDA, realizó un diagnóstico de situación sobre necesidades de actividades de educación y entrenamiento en Latinoamérica (ver diagnóstico inicial);
2. La FDA preparó una propuesta de contenido y metodología de seminarios educativos (ver);
3. Se analizó la propuesta en la 1ra reunión del GT/BE en Septiembre de 2001, con la participación de varios profesores de universidades latinoamericanas quienes serían los puntos de enlace en los países para la réplica de cursos que se desarrollarían en el marco de la Red PARF.
4. Se preparó el material en presentaciones power point sobre BE (ver)
5. Se inició la implementación de los seminarios

Seminarios Desarrollados

Países Andinos:

Lugar: Caracas, Venezuela

Fechas: 5-8 de diciembre de 2001

Cantidad de participantes: Oficina de regulación: 12
Académicos: 7
Industria: 4
Otros: 7

Profesores:

Alfredo Sancho, Ph.D. (FDA)
Lizzie Sánchez, Doctor en Farmacia (FDA)
Sandra Suárez-Sharp, Ph.D. (FDA)
Elizabeth Sanabria, M.Sc. Escuela de Farmacia, Venezuela)
Leda Orejarena, (Escuela de Farmacia, Venezuela)

Centroamérica:

Lugar: San José, Costa Rica

Fechas: 19-22 de febrero de 2002

Cantidad de participantes: Oficina de regulación: 6
Académicos: 5
Industria: 11
Otros: 6

Profesores:

Alfredo Sancho, Ph.D. (FDA)
Lizzie Sánchez, Farmacéutica (FDA)
Sandra Suárez-Sharp, Ph.D. (FDA)
Graciela Salazar, Ph.D. (Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas, Costa Rica)
Lidiette Fonseca González, M.Sc. (Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Costa Rica)

PERSONAL ACADÉMICO:

ALFREDO R. SANCHO, Ph.D.

Farmacólogo Clínico afiliado con la FDA desde 1998. Experto en el área de fármacos para Tomografía de Emisiones de Positrones (PET). Egresado de la Universidad de Sur California (USC) con un doctorado (Ph.D.) en el área de Farmacocinética de fármacos oncológicos usando nuevos y no-invasivos métodos radiológicos.

ANGÉLICA DORANTES, Ph.D.

Evaluadora Farmacocinética afiliada con la FDA desde 1991. Egresada de la Universidad de Texas, Austin con un doctorado (Ph.D) en el Ciencias Farmacéuticas. Evaluadora de aplicaciones de fármacos en las áreas Cardiovascular y Urogenital.

AUSPICIADO POR:



Pan American Health Organization (PAHO)

&

World Health Organization (WHO)

COLABORADORES:

- ❖ US Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research



- ❖ US Pharmacopoeia



- Universidad Central de Venezuela

- Instituto Nacional de Higiene

RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA

REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

(RED PARR)



Curso Regional de
Biodisponibilidad (BA)

y

Bioequivalencia (BE)
-Módulos 1 y 2-

05- 08 de Diciembre, 2001

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Farmacia

DESCRIPCIÓN DEL CURSO:

BASE HISTÓRICA:

Con la evolución del proceso de armonización en las Américas, se formuló a principios de 1999 la idea de establecer una base científica común en el área de Biodisponibilidad (BA) y Bioequivalencia (BE) entre los profesionales de industria, centros académicos y agencias regulatorias. Con este fin, se ha desarrollado un curso modular de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (BA/BE) que será impartido a través del continente.

El curso consta de cuatro módulos cubriendo temas regulatorios y científicos incluyendo Disolución, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, Estudios Clínicos, Métodos de Ensayo, Exenciones para estudios de BA y BE, Análisis Estadísticos y otros temas.

El curso será impartido en dos fases, con dos módulos por fase. Ambas fases de dicho curso serán impartidas en cada una de las cinco regiones de mercados comunes de las Américas, empezando en 2001. Módulos I y II son la primera fase de implementación del curso de BA/BE.

Módulo 1

Este módulo cubre la historia actualizada del proceso de armonización en las Américas, la evolución de la FDA (incluyendo las leyes y regulaciones referentes al proceso de evaluación de fármacos). También cubre en detalle el proceso de evaluación de las distintas aplicaciones de fármacos (INDs, NDAs, OTCs, y ANDAs) y los documentos relacionados a dicho proceso (Guías para la Industria, Orange Book, CDER Book). Por último, el módulo 1 discute los programas de vigilancia pos-aprobación de fármacos y las distintas farmacopeas en las Américas.

Módulo 2

Este módulo contiene tres secciones principales, Métodos de Disolución, Correlación in-vitro/in-vivo (IVIVC), y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). La sección de Disolución cubre la función y la utilidad de dichos métodos en la evaluación de fármacos desde el punto de vista regulatorio y farmacopéico. También describe como establecer especificaciones y exenciones. La sección de IVIVC incluye como establecer, validar y aplicar dicha correlación para obtener exenciones de los estudios in-vivo de BE. Por último, la sección de BCS provee las bases teóricas de este concepto así como también su importancia y aplicación regulatoria en la exención de los estudios in-vivo de BE. En todas las secciones se presentan casos actuales y pertinentes que serán la base para la discusión de los temas presentados.

REGISTRO:

CURSO REGIONAL DE BA/BE

FECHA: 19-22 septiembre, 2001

DURACIÓN: 4 días

LUGAR:

CUPO: Limitado a 30 participantes

CERTIFICADO: Se otorgará solo a los participantes que atiendan 100% de las sesiones. Representa créditos educativos otorgados por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

COSTO DE REGISTRO: US\$200.00 INCLUYE:

- Asistencia al curso durante los cuatro días,
- Un CD-ROM que contiene los módulos del curso con su material de apoyo y lista de referencias.
- Material escrito de las presentaciones del personal académico.

INSCRIPCIÓN: La inscripción se otorgará por orden de llegada de las solicitudes hasta llenar el cupo de participantes (30). Puede solicitar inscripción ANTES de la iniciación del curso a través de:

DRA. ROSARIO D'ALESSIO

ASESORA REGIONAL DE MEDICAMENTOS

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION

TEL: 202.974.3282

FAX: 202.974.3610

EMAIL: DALESSIR@PAHO.ORG

PERSONAL ACADÉMICO:

ALFREDO R. SANCHEZ, Ph.D.
Farmacólogo Clínico afiliado con la FDA desde 1998. Experto en el área de fármacos para Tomografía de Emisiones de Positrones (PET). Egresado de la Universidad de Sur California (USC) con un Doctorado (Ph.D.) en el área de Farmacocinética de fármacos oncológicos usando métodos radiológicos nuevos y no-invasivos.

SANDRA SUAREZ-SHARP, Ph.D.
Evaluadora en la División de Productos Farmacéuticos Administrados vía Inhalación en la FDA desde 1999. Egresada de la Universidad de Florida, Gainesville, donde recibió el doctorado en Ciencias Farmacéuticas (farmacocinética) en 1997.

LIZZIE SANCHEZ, PHARM. D.
Asistente del Director de la División de Bioequivalencia en la FDA desde 1998. Egresada de la Universidad de Maryland con un Doctorado en Farmacia (Pharm.D.). Coordinadora del proceso de evaluación de estudios de bioequivalencia en la Oficina de Fármacos Genéricos de la FDA.

GRACIELA SALAZAR, Ph.D.
Farmacóloga Jefe del Área de Investigación Farmacológica en Voluntarios Sanos, Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas, con un Doctorado (Ph.D.) en Farmacología de la Universidad de Barcelona, España en Farmacología con especialidad en Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Formas de Liberación Modificada y relaciones PK-PD.

LIDIETTE FONSECA GONZALEZ, M.Sc.
Licenciada en Farmacia, Universidad de Costa Rica. Maestría en Biofarmacia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Profesora de Biofarmacia y Farmacocinética en la Universidad de Costa Rica desde 1987, exdecana de dicha Facultad, actualmente directora del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR).

AUSPICiado POR:



Pan American Health Organization (PAHO) /

World Health Organization (WHO)

Ministerio de Salud de Costa Rica

DESARROLLADO POR:

- ❖ US Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research



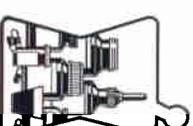
COLABORADORES:

- ❖ Universidad de Costa Rica (UCR)
Facultad de Farmacia



RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA

REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)



Taller Regional de Biodisponibilidad (BA) y Bioequivalencia (BE) -Módulos 1 y 2-

19 – 22 de febrero, 2002

Universidad de Costa Rica
Facultad de Farmacia
Instituto de Investigaciones Farmacéuticas
San José, Costa Rica
Tel: 506.207.3426
Fax: 506.225.3574

DESCRIPCIÓN DEL CURSO:

BASE HISTÓRICA:

Con la evolución del proceso de armonización en las Américas, se formuló a principios de 1999 la idea de establecer una base científica común en el área de Biodisponibilidad (BA) y Bioequivalencia (BE) entre los profesionales de industria, centros académicos y agencias reguladoras. Con este fin, se ha desarrollado un curso modular de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (BA/BE) que será impartido a través del continente.

El curso consta de cuatro módulos cubriendo temas regulatorios y científicos incluyendo Disolución, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, Estudios Clínicos, Métodos de Investigaciones, Exenciones para estudios de BA y BE, Análisis Estadísticos y otros temas.

El curso será impartido en dos fases, cada fase con dos módulos, y será replicado en cada uno de las cinco regiones de mercados comunes de las Américas, empezando en 2001. Los Módulos I y II son la primera fase de implementación del curso de BA/BE.

Módulo 1

Este módulo cubre la historia actualizada del proceso de armonización en las Américas, la evolución de la FDA (incluyendo las leyes y regulaciones referentes al proceso de evaluación de fármacos). También cubre en detalle el proceso de evaluación de las distintas aplicaciones de fármacos (INDs, NDAs, OTCs, y ANDAs) y los documentos relacionados a dicho proceso (Guías para la Industria, Orange Book, CDER Book). Por último, el módulo 1 discute los programas de vigilancia post-aprobación de fármacos y las distintas farmacopeas en las Américas.

Módulo 2

Este módulo contiene tres secciones principales, Métodos de Disolución, Correlación in-vitro/in-vivo (IVIVC), y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). La sección de Disolución cubre la función y la utilidad de dichos métodos en la evaluación de fármacos desde el punto de vista regulatorio y farmacopéico. También describe como establecer especificaciones y exenciones. La sección de IVIVC incluye como establecer, validar y aplicar dicha correlación para obtener exenciones de los estudios in-vivo de BE. Por último, la sección de BCS provee las bases teóricas de este concepto así como también su importancia y aplicación reguladoras en la exención de los estudios in-vivo de BE. En todas las secciones se presentan casos actuales y pertinentes que serán la base para la discusión de los temas presentados.

REGISTRO:

CURSO REGIONAL DE BA/BE

FECHA: 19-22 de febrero, 2002

DURACIÓN: 4 días

LUGAR: Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

CUPO: Limitado a 30 participantes

CERTIFICADO: Se otorgará solo a los participantes que asistan al 100% de las sesiones. Representa créditos educativos otorgados por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

COSTO DE REGISTRO: US\$200.00 **INCLUYE:**

- Asistencia al curso durante los cuatro días,
- Un CD-ROM que contiene los módulos del curso con su material de apoyo y lista de referencias.
- Material escrito de las presentaciones.

INSCRIPCIÓN: La inscripción se otorgará por orden de llegada de las solicitudes hasta llenar el cupo de participantes (30). Puede solicitar inscripción ANTES de la iniciación del curso a través de:

DRA. ROSARIO D'ALESSIO

ASESORA REGIONAL DE MEDICAMENTOS

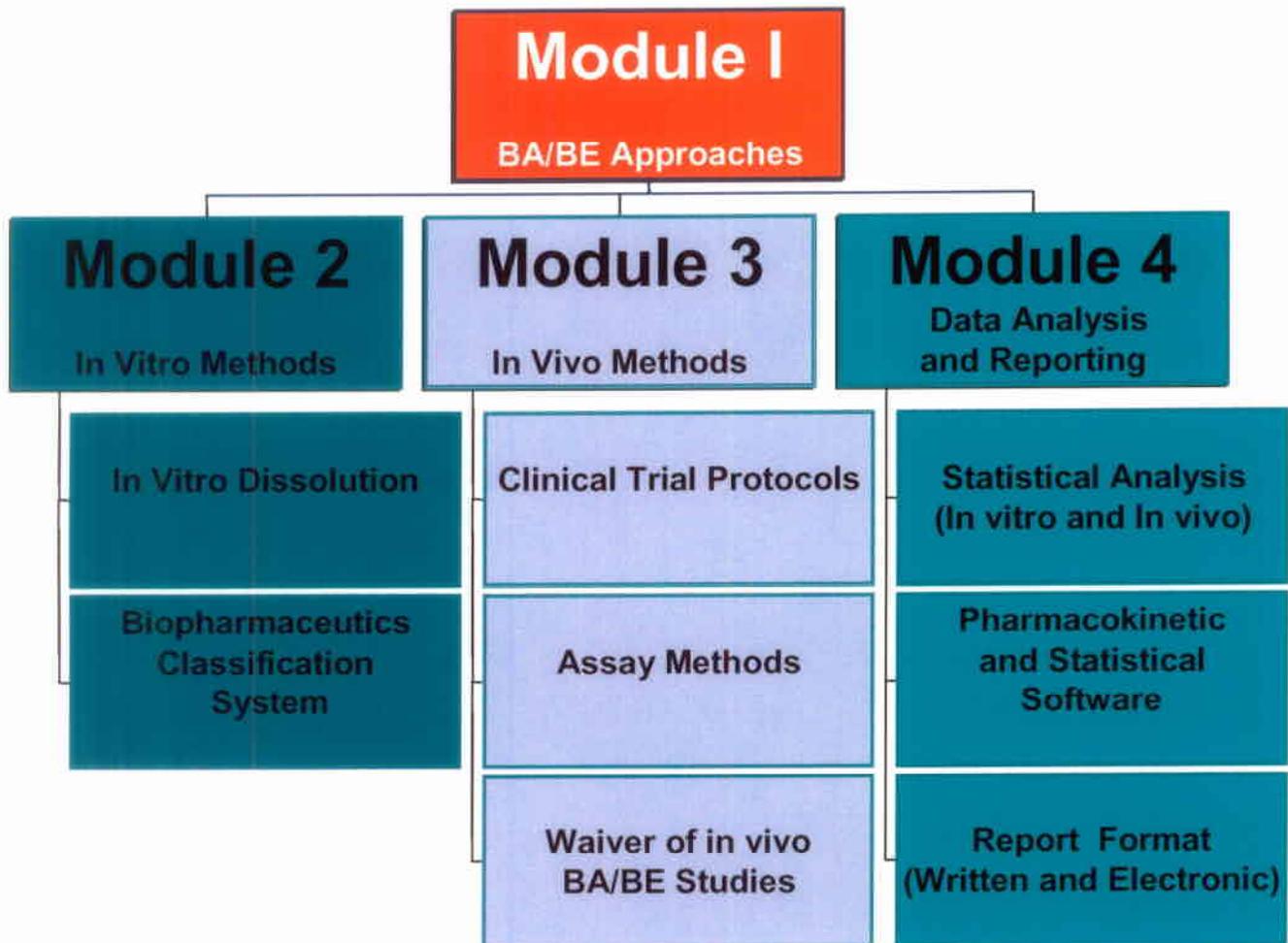
PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION

TEL: 202.974.3282

FAX: 202.974.3610

EMAIL: DALESSIR@PAHO.ORG

BA/BE TRAINING MODULES



PROPOSED COURSE OUTLINE

FDA-USP-PAHO INITIATIVE

Course Title: Drug Product Quality-Generics and Bioequivalence.

- Historical Perspective of Regulation in the United States of America
- 1. The Drug Development Process.
 - Pre-clinical Studies
 - Phase I
 - Phase II
 - Phase III
 - Phase IV Post Marketing Surveillance
- 2. The Application Process.
 - IND
 - NDA
 - ANDA
- 3. Definitions
 - Dose Response Curves
 - Potency
 - Efficacy
 - Safety Margin
 - Bioavailability
 - Absolute
 - Relative
 - Bioequivalence
 - Therapeutic Equivalence
 - Pharmaceutical Alternatives
 - Therapeutic Alternatives
 - Positive and Negative Formularies
 - The Orange Book
- 4. Drug Product Quality
 - The Why of Drug Product Quality
 - In Vitro Dissolution
 - Theoretical Concepts
 - Methodology
 - USP methods
 - Immediate Release Dosage Forms
 - High solubility
 - Low solubility
 - Use of surfactants
 - Controlled release solid dosage forms
 - Transdermal products
 - Suppositories
 - others
 - Validation of Dissolution Equipment
 - USP Calibrators
 - Analytical methods for in vitro dissolution studies.
 - Factors Affecting Dissolution
 - Aging of Formulations
 - Solubility Considerations

- Stability
- Formulation Factors
 - Lubricants
 - Glidants
 - Disintegrants
 - Binders
 - Additives
- In vivo- In vivo correlation
 - Convolution and deconvolution

5. What is Bioequivalence

- Purpose of Bioequivalence Studies
 - Average Bioequivalence
 - Population Bioequivalence
 - Individual Bioequivalence
- Statistical Considerations of Bioequivalence
 - Statistical Methods
 - Bioavailability metrics
 - Variance Considerations
 - Methods for declaring bioequivalence
 - Experimental Design of Bioequivalence Studies
 - Parallel
 - Crossover
 - Non replicated
 - Sequence effect
 - Subject(seq) effect
 - Formulation effect
 - Period effect
 - Carryover effect
 - Residual
 - Add on designs
 - Outliers

6. Single Versus Multiple Dose Studies

- Linear Kinetics
- Non linear kinetics

7. The Use of Metabolites in Bioequivalence

- Regulatory requirements
- Pharmacokinetic and Pharmacodynamic considerations
- Clinical significance.

8. Validation of Analytical Methods to Assess Bioequivalence

- Experimental Protocol
 - Limit of Sensitivity
 - Limit of Quantitation
 - Linearity
 - Accuracy
 - Precision
 - Robustness
 - Re-assay of Samples
 - Quality Control Samples
 - Calibration Curves
 - Record Keeping and Documentation
 - A how to example of analytical method validations with actual data.

9. Waiver of Bioequivalence Studies

- Biopharmaceutics Classification System
 - Solubility Considerations
 - Methods
 - Permeability Considerations
 - Methods
 - In vitro
 - Tissue cultures
 - Caco-2 Cell Monolayers
 - Other cell lines
 - In vivo
 - Portal Dogs
 - Human Permeability Studies
 - In situ
 - Intestinal Perfusion
 - In silico
 - theoretical
 - Gastrointestinal transit time
 - In vitro dissolution data in lieu of human bioequivalence data
 - SUPAC Immediate Release and Controlled Release

10. Use of Animals in Bioequivalence Studies

- Physiological and anatomical considerations
- Cytotoxic Drugs
 - Immediate versus controlled release formulations

11. Bioequivalence of topical preparations and non-absorbable drugs

- Aerosols and Meter Dose Inhalers
 - Solids for inhalation
 - Solutions for inhalation
- Creams and ointments
- Other dosage forms

12. Stereochemistry and Bioequivalence

- ADME Consideration
- Pharmacodynamic considerations

13. Harmonization of Bioequivalence Studies and Requirements in the Americas.

14. A real example of Bioequivalence data management and calculations

- Computer Programs
 - SAS
 - SPSS
 - WinNonlin
 - Others

15. Food Effects in Bioavailability and Bioequivalence

16. Bioequivalence of Biologics