



**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

**RESOLUCIÓN NÚMERO 00001124 DE 2016**

( 5 ABR 2016 )

Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen

**EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas en el numeral 9 del artículo 2° del Decreto Ley 4107 de 2011 y en desarrollo de los Decretos 677 de 1995 y 1505 de 2014 y,

**CONSIDERANDO**

Que el artículo 245 de la Ley 100 de 1993 creó el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, cuyo objeto es la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de productos de su competencia, entre los cuales se incluyen los medicamentos.

Que el artículo 22 del Decreto 677 de 1995 modificado por el Decreto 1505 de 2014, exige a los interesados dentro del trámite de expedición de registros sanitarios de medicamentos, en la etapa de evaluación farmacéutica, aportar los resultados de los estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia.

Que el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de Salud y Protección Social, mediante Resolución 1400 de 2001 modificada por la Resolución 1890 del mismo año, estableció la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos.

Que el artículo 2 de la Resolución 1890 de 2001 determinó que la presentación de estudios de Biodisponibilidad absoluta o Bioequivalencia, se definirá por parte del INVIMA, previo concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

Que la Resolución 3619 de 2013 *“Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones”*, dispuso en el numeral 2 y en el párrafo 1° del artículo 3 como parte de las actividades de control de calidad de productos farmacéuticos a desarrollar por los laboratorios, la realización el análisis cuali-cuantitativos de principios activos en muestras procedentes de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, por lo que es necesario que se adapten a los requisitos aquí previstos.

Que la Política Farmacéutica Nacional formulada en el CONPES- 155 de 2012 establece un diagnóstico nacional sobre la situación real de nuestro país en este aspecto, indicando, en su aparte sobre las dificultades en la rectoría y en la vigilancia, que *“se han identificado debilidades en los procesos de registro y en las herramientas y metodologías de evaluación de la seguridad y la eficacia de los medicamentos y en la exigencia de pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia comparativa como parte de los procesos de registro sanitario. La norma vigente no establece el proceso para la presentación de estos estudios, ni criterios taxativos para identificar los productos que las requieran. Adicionalmente los desarrollos científicos y tecnológicos asociados a la producción de los medicamentos biológicos, y las técnicas analíticas para su caracterización, avanzan aceleradamente y deben ser incorporados a la normatividad sobre registro sanitario y vigilancia.”*

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

Que el Decreto 1505 de 2014 modificó el literal f) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, señalando que el Ministerio de Salud y Protección Social establecerá los criterios y requisitos de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y definirá los medicamentos que deberán presentarlos así como los requisitos que deben acatar las instituciones que realicen dichos estudios, quienes deberán obtener previamente una certificación de cumplimiento por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.

Que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, en conceptos contenidos en las Actas 19 de 2002, numeral 2.3.13, 05 de 2014, numeral 3.11.1 y 10 de 2015, numeral 3.11.1 recomendó las formas farmacéuticas, grupos terapéuticos y principios activos que deben presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Que la Organización Mundial de la Salud –OMS-, en 2015 actualizó la guía con recomendaciones para productos farmacéuticos multifuente (genéricos) anexo 7 del informe 40, la cual se tuvo como base en la realización de la Guía contenida en el Anexo 1 de la presente resolución.

Que en atención a las recomendaciones del CONPES efectuadas en la Política Farmacéutica Nacional y con el fin de contar con una normativa actual que regule el proceso para la presentación de estos estudios y criterios para identificar los productos que requieran pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, se hace necesario establecer las guías para la presentación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE), los requisitos que deben cumplir las instituciones interesadas en desarrollar los estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE), así como definir los medicamentos que serán objeto de presentación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE).

Que se emitió el concepto de abogacía de la competencia de que trata el artículo 2.2.2.30.2. del Decreto 1074 de 2015 por parte del Superintendente Delegado para la Protección de la Competencia de la Superintendencia de Industria y Comercio mediante radicado de esa Entidad 16-44209 del 28 de marzo de 2016, en el que recomendó "Evaluar la posibilidad de ampliar el alcance del artículo 5º del proyecto de resolución remitido, con el fin de permitir al INVIMA que acepte estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de países, diferentes de los listados que demuestren sus altos estándares de vigilancia en niveles similares a los de Colombia".

Que frente a lo anterior, es del caso señalar que este Ministerio se aparta de la recomendación, toda vez que las agencias sanitarias listadas en el artículo 5 de la presente resolución, cuentan con guías de verificación para los centros que adelantan estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), que han sido desarrolladas conforme con los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), al igual que por lo que se consideran de alta vigilancia sanitaria y de referencia para Colombia en esta materia, permitiendo el desarrollo de dichos estudios en centros certificados y/o reconocidos por estas Agencias Sanitarias.

Que igual situación se da con las Agencias Sanitarias que certifica la Organización Panamericana de la Salud –OPS- como Agencias de Referencia Nacional nivel IV, toda vez que la herramienta que se utiliza para la certificación de estos países por parte de ese Organismo, verifica la existencia de normatividad relacionada con estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) de medicamentos.

Que en tal contexto, aquellos países diferentes a los que refieren los anteriores considerandos, podrán adelantar estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), certificándose con las Agencias listadas en el presente acto administrativo (Artículo 5) o ante la Organización Panamericana de la Salud –OPS- o directamente ante el

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en el marco de sus competencias vigentes.

En mérito de lo expuesto,

## RESUELVE

### Capítulo I Disposiciones generales

**Artículo 1. Objeto.** La presente resolución tiene por objeto establecer la Guía de Presentación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); los requisitos que deben cumplir las instituciones interesadas en desarrollar los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); y definir los medicamentos que serán objeto de presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).

**Artículo 2. Ámbito de aplicación.** Las disposiciones previstas en la presente resolución se deberán cumplir por parte de los interesados que adelanten trámites de registro sanitario para los medicamentos que requieran pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia al momento de la evaluación farmacéutica y por las Instituciones que realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); igualmente a los medicamentos de síntesis química que contengan al menos uno de los principios activos señalados en el anexo técnico 2 que hace parte integral de la presente resolución y estén en trámite de renovación o presenten solicitudes de registro sanitario nuevo, renovaciones y/o modificaciones que puedan afectar el comportamiento farmacocinético.

**Parágrafo.** Quedan excluidos de los contenidos de la presente resolución, los medicamentos de origen biológico tales como vacunas, sueros de origen animal, productos derivados de la sangre humana y de plasma y productos fabricados por biotecnología.

**Artículo 3. Definiciones.** Para efectos de la aplicación de la presente resolución se adoptan las siguientes definiciones:

**Biodisponibilidad (BD).** La velocidad y extensión a la que la fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se convierte en disponible en el sitio(s) de acción. Por lo general no es posible realizar una medición fiable de la concentración de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) en el sitio(s) de acción. Sin embargo se considera que la sustancia en la circulación sistémica está en equilibrio con la sustancia en el sitio (s) de acción. Por lo tanto, la biodisponibilidad (BD) puede ser definida como la velocidad y extensión a la que el IFA o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Con base en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, en general se acepta que en el mismo sujeto una concentración plasmática vs tiempo esencialmente similar, resultará en una concentración vs tiempo similar en el sitio(s) de acción.

**Bioequivalencia (BE).** Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas (equivalentes farmacéuticos) y sus biodisponibilidades, en términos de tasa (Cmax y Tmax) y extensión de la absorción (área bajo la curva (AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares.

**Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Es el acto administrativo que expide el INVIMA a las instituciones que desarrollen los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) en el que consta que cumple con las condiciones para la realización de dichos estudios.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

**Instituciones donde se realizan estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Instituciones responsables del desarrollo de al menos una de las siguientes etapas: i) la clínica o ii) la analítica de un estudio de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).

## Capítulo II

### Guía de presentación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

**Artículo 4. Guía de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Adóptese la Guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) de Productos Farmacéuticos que se encuentra dispuesta en el Anexo Técnico No 1 que hace parte integral de la presente resolución.

**Artículo 5. Aceptación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por el INVIMA, o en centros certificados y/o reconocidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medic) y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA).

**Parágrafo.** Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por aquellas Agencias Sanitarias que certifique la Organización Panamericana de la Salud –OPS- como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.

**Artículo 6. Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Todo estudio *in vivo* que se vaya a desarrollar en Colombia para cumplir con lo dispuesto en la presente resolución, debe ser aprobado por el INVIMA, previo concepto del Comité de Ética de las instituciones investigadoras y de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

**Parágrafo 1.** Cualquier cambio o enmienda en el estudio inicialmente presentado, debe ser previamente autorizado por el Comité de Ética de la institución investigadora responsable y aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA antes de su implementación, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato que pueda afectar a un sujeto del ensayo. Igualmente, dicho cambio deberá ser reportado al INVIMA.

**Parágrafo 2.** El INVIMA se reservará el derecho de verificar el desarrollo de los estudios en las instalaciones de las instituciones Investigadoras, cuando así lo estime conveniente.

**Artículo 7. Interrupción de estudios.** El INVIMA, en cualquier momento, podrá ordenar el cese de la realización de un estudio o exigir la introducción de modificaciones en su proyecto, en los siguientes casos:

- 7.1. Alteración de las condiciones de autorización.
- 7.2. Incumplimiento de las Buenas Prácticas de *Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)* previstas en la *Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia* y de las normas relacionadas con el tema.
- 7.3. Como medida de protección a los voluntarios participantes del estudio.

**Artículo 8. Comunicación de resultados de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Los resultados de los estudios de *Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)* deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

finalización o abandono. Esta comunicación deberá suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.

**Artículo 9. Responsabilidad respecto a la participación de voluntarios en los estudios.** El patrocinador es responsable de garantizar la seguridad del voluntario que se encuentre participando en el estudio dentro de los términos establecidos por la Resolución 8430 de 1993 de este Ministerio o la norma que la modifique o sustituya.

### Capítulo III

#### Listado de los medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia

**Artículo 10. Listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE).** Los medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) son los señalados en el Anexo Técnico No 2, el cual se adopta en la presente resolución.

**Artículo 11. Productos comparadores de referencia.** Los comparadores de referencia son los que se encuentran establecidos en el Anexo Técnico No 2 que hace parte integral de la presente resolución.

**Artículo 12. Revisión y Actualización del listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia.** El INVIMA, previo concepto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, actualizará de forma gradual el listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia dispuestos en el anexo técnico No 2 que hace parte integral de la presente resolución, de acuerdo con la evaluación del nivel del riesgo sanitario, para lo cual tendrá en cuenta las recomendaciones de la OPS y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF).

### Capítulo IV

#### Certificación de instituciones en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

**Artículo 13. Certificación de instituciones en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Las instituciones donde se realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán contar con el certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), previo cumplimiento de los requisitos exigidos en la presente resolución, especialmente los señalados en el anexo técnico No 3, el cual se adopta en la presente resolución. Dicha certificación deberá ser solicitada ante el INVIMA, de acuerdo con el procedimiento que para el efecto establezca el mencionado Instituto.

**Parágrafo 1.** El certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) tendrá una vigencia de tres (3) años, contados a partir de la ejecutoria del acto que lo concede.

**Parágrafo 2.** No les será exigible obtener el Certificado en Buenas Prácticas Clínicas, a aquellas instituciones interesadas en certificarse exclusivamente en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).

**Artículo 14. Renovación de la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** La renovación de la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) se realizará siguiendo el mismo procedimiento de su expedición por primera vez. La solicitud de renovación

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

deberá presentarse ante el INVIMA con al menos tres (3) meses de anterioridad al vencimiento de la certificación.

**Artículo 15. Cancelación de la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).** Si el INVIMA, en uso de las facultades de inspección, vigilancia y control, encuentra que el establecimiento al cual se le otorgó la certificación de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) ha incumplido los requisitos con los cuales se le otorgó dicha certificación, se procederá a la cancelación de la misma mediante acto administrativo debidamente motivado, contra el cual procederá recurso de reposición de acuerdo con lo previsto en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, sin perjuicio de la aplicación de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones a que haya lugar.

#### Capítulo V Disposiciones finales

**Artículo 16. Medidas sanitarias de seguridad y sanciones.** El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución dará lugar a la aplicación de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

**Artículo 17. Transitorio.** Aquellos titulares de registros sanitarios cuya renovación sea tramitada y otorgada dentro los seis (6) meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución, contarán con un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la ejecutoria del acto administrativo que otorgue la renovación para la presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Vencido el plazo otorgado en el presente inciso sin que se presenten los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), el registro sanitario se suspenderá mediante acto administrativo por parte del INVIMA.

Aquellas solicitudes de registro sanitario nuevo que se tramiten dentro de los seis (6) meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución, contarán con un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la radicación del trámite para la presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), sin que dicho requisito sea requerido en el trámite de registro sanitario durante el término descrito. Vencido el plazo otorgado en el presente inciso sin que se presenten los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), si se ha otorgado el registro sanitario respectivo, éste se suspenderá mediante acto administrativo motivado por parte del INVIMA.

Las instituciones investigadoras en Colombia, que a la entrada en vigencia de la presente resolución se encuentren realizando estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) tendrán un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente resolución, para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).

**Artículo 18. Vigencia y derogatorias.** La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación y deroga las Resoluciones 1400 de 2001, 1890 de 2001 y el numeral segundo y el parágrafo 1° del artículo 3° de la Resolución 3619 de 2013.

#### PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dado en Bogotá, D. C., a los

  
ALEJANDRO GAVIRIA URIBE  
Ministro de Salud y Protección Social

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

## ANEXO TÉCNICO 1

### GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS<sup>1</sup>

1. Introducción
2. Glosario
3. Documentación de equivalencia para autorización de comercialización
4. Cuándo no son necesarios los estudios de bioequivalencia (BE)
5. Cuando son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados
  - 5.1. Estudios in vivo
  - 5.2. Estudios in vitro
6. Estudios de equivalencia en humanos
  - 6.1. Consideraciones generales
    - 6.1.1. Consideraciones para estudios en humanos
    - 6.1.2. Justificación de los estudios de bioequivalencia (BE) en humanos
    - 6.1.3. Selección de los investigadores
    - 6.1.4. Protocolo del estudio
7. Estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (BD) comparativa (bioequivalencia) en humanos
  - 7.1. Diseño de los estudios farmacocinéticos
    - 7.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes
    - 7.1.2. Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas
    - 7.1.3. Consideraciones para estudios de dosis múltiples
    - 7.1.4. Consideraciones para productos de liberación modificada
  - 7.2. Sujetos/participantes
    - 7.2.1. Número de sujetos
    - 7.2.2. Abandonos y retiros
    - 7.2.3. Exclusión de datos
    - 7.2.4. Selección de los sujetos
    - 7.2.5. Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio
    - 7.2.6. Consideraciones para fenotificación genética
  - 7.3. Producto en investigación
    - 7.3.1. Producto farmacéutico multifuente
    - 7.3.2. Elección del producto de referencia
  - 7.4. Desarrollo del estudio
    - 7.4.1. Selección de la concentración
      - 7.4.1.1. Farmacocinética no lineal
    - 7.4.2. Estandarización del estudio
    - 7.4.3. Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis
      - 7.4.3.1. Formulaciones de liberación inmediata
      - 7.4.3.2. Formulaciones de liberación modificada
    - 7.4.4. Período de lavado
    - 7.4.5. Tiempos de muestreo
    - 7.4.6. Recolección de muestras
    - 7.4.7. Parámetros a ser evaluados
    - 7.4.8. Estudios de metabolitos
    - 7.4.9. Determinación de enantiómeros individuales
  - 7.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo
  - 7.6. Análisis estadístico
    - 7.6.1. Diseños secuenciales de dos etapas

<sup>1</sup> Esta guía fue adaptada del documento "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Annex 7, WHO Technical Report Series 992, 2015".

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- 7.7. Rangos de aceptación
- 7.8. Informe de resultados
- 7.9. Consideraciones especiales
- 7.9.1. Productos de combinación en dosis fijas (CDF)
- 7.9.2. Variaciones clínicas importantes en biodisponibilidad (BD)
- 7.9.3. Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables
- 8. Estudios de equivalencia farmacodinámicos
- 9. Estudios clínicos de equivalencia
- 10. Estudios de equivalencia in vitro
- 10.1. Pruebas de equivalencia in vitro en el contexto del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
- 10.1.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
- 10.1.1.1. Alta solubilidad
- 10.1.1.2. Alta permeabilidad
- 10.1.2. Determinación de las características de disolución de productos de fuentes múltiples en la consideración de una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS
- 10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida
- 10.1.2.2. IFAs de disolución rápida
- 10.2. Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS
- 10.2.1. Criterios de disolución para bioexenciones basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS según las propiedades de los ingredientes farmacéuticos activos
- 10.3. Pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones
- 10.3.1. Formulaciones proporcionales
- 10.3.2. La clasificación de bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones
- 10.3.2.1. Comprimidos de liberación inmediata
- 10.3.2.2. Comprimidos y cápsulas de liberación retardada
- 10.3.2.3. Comprimidos y cápsulas de liberación extendida
- 10.3.3. Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en proporcionalidad de dosis de las formulaciones
- 10.4. Pruebas de equivalencia in vitro para formas de dosificación no orales
- 10.5. Pruebas de bioequivalencia in vitro para escalonamiento y para modificaciones post aprobación.
- 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación perfiles de disolución comparativos

#### Referencias

### 1. Introducción

Esta guía proporciona requisitos para estudios in vivo e in vitro, para asegurar bioequivalencia de productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia del producto farmacéutico.

El punto de partida es asegurar que todos los productos farmacéuticos se ajusten a las normas aceptables de seguridad, eficacia y calidad, y que todas las premisas y las prácticas empleadas en la fabricación, almacenamiento y distribución de estos productos cumplen con las normas de buenas prácticas de manufactura (BPM) con el fin de garantizar la conformidad continua de los productos hasta que se entregan al usuario final.

La OMS recomienda que las autoridades reguladoras exijan la documentación de un producto farmacéutico multifuente para cumplir con lo siguiente:

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- Buenas Prácticas de Manufactura
- Especificaciones de control de calidad
- Intercambiabilidad del producto farmacéutico.

Los productos farmacéuticos multifuentes tienen que cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad requeridos para el producto de innovador (de referencia). Además, debe existir evidencia razonable de que el producto multifuente es terapéuticamente equivalente con el producto de referencia. Para algunas clases de productos, entre ellos las soluciones parenterales acuosas, la bioequivalencia se puede garantizar adecuadamente por la evaluación de la composición, la implementación de las BPM y la evidencia del cumplimiento de las especificaciones apropiadas, incluidas las de la farmacopea. Para una amplia gama de productos farmacéuticos los conceptos y enfoques cubiertos por estas directrices permitirán decidir si un producto multifuente puede ser aprobado.

Las recomendaciones contenidas en esta guía son aplicables a productos multifuentes administrados por vía oral, así como a los productos farmacéuticos administrados por otras vías que requieran demostrar bioequivalencia (BE) (por ejemplo, sistemas de entrega transdérmicos y ciertos parenterales, productos farmacéuticos rectales y nasales). Parte de la información de este documento también es aplicable para productos de acción local.

Para otras clases de productos, entre ellos productos biológicos tales como vacunas, sueros de origen animal, productos derivados de la sangre humana y de plasma y productos fabricados por biotecnología, así como productos complejos no biológicos, el concepto de bioequivalencia plantea cuestiones que están fuera del alcance de este documento y estos productos son en consecuencia excluidos de consideración.

Entre los tipos de estudios comparativos de equivalencia in vivo se incluyen estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos y estudios clínicos.

La demostración directa de la equivalencia terapéutica a través de un ensayo clínico comparativo es raramente una opción práctica ya que estos ensayos tienden a ser insensibles a las diferencias en la formulación y por lo general requieren un número muy grande de pacientes. Además, este tipo de estudios en humanos son costosos, a menudo innecesarios y pueden ser poco éticos. Por estas razones, la ciencia de las pruebas de bioequivalencia (BE) se ha desarrollado en los últimos 50 años. De acuerdo con los principios de esta ciencia, la equivalencia terapéutica puede ser asegurada cuando el producto multifuente es a la vez farmacéuticamente equivalente y bioequivalente.

Suponiendo que en el mismo sujeto, una concentración plasmática similar en el curso del tiempo resultará en concentraciones esencialmente similares en el sitio(s) de acción y por lo tanto en un resultado terapéutico similar, los datos farmacocinéticos se pueden usar en lugar de los resultados terapéuticos. Además, en casos específicos, una comparación in vitro de los perfiles de disolución del producto multifuente con los del producto de referencia puede ser suficiente para establecer la equivalencia.

Cabe señalar que el término bioequivalencia incluye la equivalencia en la forma de dosificación, así como de las indicaciones e instrucciones de uso.

## 2. Glosario

**Alternativas farmacéuticas.** Los productos son alternativa farmacéutica(s) si contienen el mismo IFA pero difieren en forma de dosificación (por ejemplo tabletas frente cápsulas), la concentración, o la especie química (por ejemplo, diferentes sales o ésteres). Ellos pueden o no ser bioequivalente o terapéuticamente equivalente al producto de comparación.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

**Bioexención.** El término bioexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia (BE) basado en evidencia diferente a una prueba in vivo.

**Cantidades cuantitativamente similares (concentraciones) de excipientes.** Se considera que la cantidad relativa de excipientes presente en dos productos farmacéuticos sólidos orales es cuantitativamente similar si las diferencias en la cantidad se encuentran dentro de los límites que se muestran en la Tabla 1.

Si un excipiente tiene múltiples funciones (por ejemplo, celulosa microcristalina como diluyente y como disgregante), entonces se recomienda aplicar el límite más conservador (en este caso se debería aplicar  $\pm 1,0\%$  para la celulosa microcristalina). La concentración relativa de un excipiente presente en dos soluciones acuosas en un producto farmacéutico se considera similar si la diferencia es  $\leq 10\%$ .

Tipo de excipiente	% de diferencia p/p fuera de producto total
Diluyente	5.0
Desintegrante	
Almidón	3.0
Otro	1.0
Aglutinante	0.5
Lubricante	
Estearato de calcio o magnesio	0.25
Otro	1.0
Deslizante	
Talco	1.0
Otro	0.1

**Tabla 1.** Límites sobre la diferencia relativa en la cantidad de excipiente en dos productos farmacéuticos terminados (sólidos orales) para los productos que se deben considerar cuantitativamente similar en esos excipientes.

**Combinación en dosis fijas.** Una combinación de dos o más IFA(s) en una relación de dosis fijas. Estas combinaciones corresponden a productos independientes administrados concomitantemente o como un producto farmacéutico terminado (PFT).

**Ensayo de disolución para equivalencia in vitro:** Un ensayo de equivalencia in vitro es una prueba que incluye la comparación del perfil de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia, típicamente en al menos tres soluciones tampón: pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8.

**Ensayo de disolución in vitro para control de calidad.** Un procedimiento de ensayo de disolución identificado en la farmacopea para control de calidad de rutina de los lotes de productos. Generalmente es un ensayo de disolución de un punto de tiempo para productos de liberación inmediata y un ensayo de disolución de tres más puntos de tiempo para los productos de liberación modificada.

**Equivalencia farmacéutica:** Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos IFAs en la misma forma farmacéutica, si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser administrados por la misma vía. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del IFA, los excipientes y /o en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto.

**Equivalencia terapéutica.** Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios in vitro.

**Forma farmacéutica.** La forma del producto farmacéutico terminado, por ejemplo, tableta, cápsula, elixir o supositorio.

**Producto de referencia.** El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el cual se ha establecido eficacia, seguridad (por medio de estudios clínicos) y calidad y frente al cual debe compararse el producto multifuente.

**Producto farmacéutico terminado en combinación de dosis fijas.** Un producto farmacéutico que contiene dos o más IFAs (CDF).

**Producto farmacéutico innovador.** Generalmente el producto farmacéutico innovador es el que fue autorizado por primera vez para la comercialización, con base de la documentación completa de calidad, seguridad y eficacia.

**Productos farmacéuticos multifuentes:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes.

**Requisitos de equivalencia.** Requerimientos de evaluación de estudios in vivo y/o in vitro para la autorización de comercialización de un producto farmacéutico multifuente.

**Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.** El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) es un marco científico para la clasificación de un IFA con base en su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. El BCS tiene en cuenta los principales factores que determinan la tasa y grado de absorción del IFA (exposición) a partir de las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata: los excipientes, la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.

### 3. Documentación de equivalencia para autorización de comercialización

La equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos de origen múltiple, puede demostrarse directa o indirectamente. Los métodos más usuales son:

- Los estudios farmacocinéticos comparativos en seres humanos, en los que el IFA y/o su metabolito(s) se miden como una función del tiempo en un fluido biológico accesible tal como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y Cmax que reflejan la exposición sistémica;
- Estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos;
- Ensayos clínicos comparativos;
- Ensayos comparativos in vitro.

La aplicabilidad de cada uno de estos cuatro métodos se discute a continuación. Se presenta información detallada sobre la evaluación de los estudios utilizando mediciones farmacocinéticas y métodos in vitro, que actualmente son los métodos más utilizados para documentar equivalencia para la mayoría de productos administrados por vía oral para exposición sistémica.

La aceptación de un procedimiento de evaluación de la equivalencia entre dos productos farmacéuticos depende de muchos factores, incluyendo las características del IFA y el producto farmacéutico. Cuando un IFA produce concentraciones medibles en un fluido biológico accesible, como el plasma, se pueden realizar estudios farmacocinéticos comparativos. Este tipo de estudio se considera el estándar de oro en las pruebas de

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

equivalencia; sin embargo, las pruebas in vitro, por ejemplo, bioexenciones basados en BCS para productos farmacéuticos de liberación inmediata, también pueden asegurar la equivalencia entre el producto multifuente y el producto de referencia en casos específicos (ver secciones 5 y 10). Cuando un IFA no produce concentraciones medibles en un fluido biológico accesible y una bioexención basado en BCS no es una opción, los estudios farmacodinámicos comparativos pueden ser un método alternativo para la documentación de equivalencia. Además, en ciertos casos cuando no es posible evaluar la equivalencia a través de otros métodos, los ensayos clínicos comparativos se pueden considerar apropiados.

Los criterios que indican cuando son necesarios los estudios de equivalencia se discuten en las secciones 4 y 5 de esta guía.

#### **4. Cuando no son necesarios los estudios de equivalencia**

En las siguientes circunstancias, los productos farmacéuticos multifuente se consideran equivalentes sin necesidad de una documentación adicional:

- a. Cuando el producto farmacéutico está diseñado para ser administrado por vía parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contiene el mismo IFA en la misma concentración molar que el producto de referencia y los mismos o similares excipientes en concentraciones comparables a los del producto de referencia. Ciertos excipientes (por ejemplo, tampones, conservantes y antioxidantes) pueden ser diferentes, siempre que se pueda demostrar que el cambio en estos excipientes no afectaría la seguridad y/o eficacia del producto farmacéutico. Los mismos principios son aplicables para soluciones oleosas parenterales pero, en este caso, es esencial el uso del mismo vehículo oleoso. Del mismo modo, para las soluciones micelares, las soluciones que contienen agentes acomplejantes o soluciones que contienen cosolventes deben tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de los excipientes funcionales con el fin de evitar un estudio de equivalencia, el cambio de otros excipientes deben ser revisados críticamente.
- b. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son soluciones para uso oral (por ejemplo, jarabes, elixires y tinturas), contienen el IFA en la misma concentración molar que el producto de referencia, los mismos excipientes funcionales en concentraciones similares (si el IFA es BCS Clase I) y los mismos excipientes (no solo el funcional) en concentraciones similares (para IFAs de otras clases del BCS);
- c. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes están en forma de polvos para reconstitución a solución acuosa y la solución resultante cumple con cualquiera de los criterios (a) (b) anteriores;
- d. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son gases;
- e. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas y contienen el mismo IFA(s) en la misma concentración molar y los mismos excipientes en concentraciones similares. Ciertos excipientes (por ejemplo, conservante, tampón, sustancia para ajustar la tonicidad o agente viscosante) puede ser diferente siempre que no se espere que su uso para afectar a la biodisponibilidad (BD), la seguridad y/o eficacia del producto;
- f. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son productos tópicos preparados como soluciones acuosas y contienen el mismo IFA(s) en la misma concentración molar y los mismos excipientes en concentraciones similares (tenga

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

en cuenta que una exención no sería aplicable a otras formas de dosificación tópicas como geles, emulsiones o suspensiones, pero podría ser aplicable a soluciones oleosas si la composición del vehículo es suficientemente similar);

- g. Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son soluciones acuosas para nebulización o gotas nasales, destinadas a ser administradas con esencialmente el mismo dispositivo, contienen el mismo IFA (s) en la misma concentración y contienen los mismos excipientes en concentraciones similares (nótese que esta bioexención no se aplica a otras formas de dosificación como suspensiones para nebulización, gotas nasales donde el IFA se encuentra en suspensión, aerosoles nasales en solución o suspensión, inhaladores de polvo seco o inhaladores presurizados de dosis medida en solución o suspensiones). El producto farmacéutico puede incluir diferentes excipientes si demuestra que no afectan la biodisponibilidad (BD), la seguridad y/o eficacia del producto.

Para las situaciones b., c., e., f. y g. descritas anteriormente, corresponde al solicitante demostrar que los excipientes en el producto equivalente farmacéutico son los mismos y que se encuentran en concentraciones similares a aquellos en el producto de referencia o, en su caso (es decir, a., e. y g.), que no se espera que su uso pueda afectar a la biodisponibilidad (BD), la seguridad y / o eficacia del producto. En el caso de que el solicitante no pueda proporcionar esta información o no tenga acceso a los datos pertinentes, corresponde al solicitante llevar a cabo los estudios apropiados para demostrar que las diferencias en los excipientes o dispositivos no afectan el desempeño del producto.

#### **5. Cuándo son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados**

A excepción de los casos discutidos en la sección 4, todos los productos multifuente deben demostrar equivalencia frente al producto de la referencia. Los estudios deben llevarse a cabo utilizando el producto destinado a la comercialización (ver también la sección 7.3).

##### **5.1. Estudios in vivo**

Para ciertos IFA(s) y formas de dosificación, la documentación de equivalencia in vivo se considera especialmente importante, ya sea a través de un estudio farmacocinético de biodisponibilidad (BD) comparativa [bioequivalencia (BE)], un estudio farmacodinámico comparativo o un ensayo clínico comparativo. La demostración de bioequivalencia (BE) in vivo es necesaria cuando hay un riesgo de que posibles diferencias en la biodisponibilidad (BD) pueden resultar en falta de equivalencia terapéutica (2). A continuación se presentan algunos ejemplos:

- a. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 10;
- b. Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar sistémicamente (tal como parches transdérmicos, supositorios, goma de mascar de nicotina, el gel de testosterona y anticonceptivos insertados en la piel);
- c. Los productos farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 10;
- d. Productos de combinación de dosis fija con acción sistémica (FDC), en el que al menos uno de los IFA requiere un estudio in vivo (3);

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- e. Los productos farmacéuticos que no son soluciones, diseñados para uso no sistémico (por ejemplo, para la administración oral, nasal, ocular, dérmica, aplicación rectal o vaginal), destinados a actuar sin absorción sistémica.

En el caso de los productos farmacéuticos no soluciones, para uso no sistémico, la equivalencia se establece, por ejemplo a través de estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos, estudios sobre la disponibilidad local y/o en estudios in vitro.

En ciertos casos, la medición de la concentración del IFA puede ser necesaria por razones de seguridad, es decir, a fin de evaluar la absorción sistémica no deseada.

## **5.2. Estudios in vitro**

Para ciertos IFAs y formas farmacéuticas, la demostración de equivalencia in vitro puede ser apropiada. Los requisitos para productos orales de acción sistémica se presentan en la sección 10.

## **6. Estudios de bioequivalencia (BE) in vivo en humanos**

### **6.1. Consideraciones generales**

#### **6.1.1. Consideraciones para estudios en humanos**

Los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y los ensayos clínicos comparativos son estudios en humanos y por lo tanto deben ser llevados a cabo de conformidad con las disposiciones y requisitos que sean establecidas para este tipo de estudios (4, 5).

Toda la investigación en seres humanos debe llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos contenidos en la versión actual de la Declaración de Helsinki, incluyendo el respeto por las personas, beneficencia ("maximizar los beneficios y minimizar los daños y males") y no maleficencia ("no hacer daño"), tal como se definen en las Directrices Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos emitidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), y lo establecido en la resolución 8430 de 1993 para investigación en humanos.

#### **6.1.2. Justificación de los estudios de bioequivalencia (BE) humanos**

La mayoría de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica de equivalencia son estudios no terapéuticos en los que el sujeto no recibe ningún beneficio clínico directo.

En la preparación de cualquier ensayo de un medicamento con seres humanos es importante que los objetivos específicos, los problemas, riesgos y beneficios propuestos en el estudio se consideren a fondo y que el diseño tenga unas bases científicas y éticas plenamente justificadas.

Las personas involucradas en la planificación de un estudio deben conocer las teorías farmacocinéticas subyacentes de biodisponibilidad (BD) y de estudios de bioequivalencia (BE). El diseño general del estudio de bioequivalencia (BE) debe basarse en el conocimiento de la farmacocinética, la farmacodinámica y la terapéutica del IFA. Además es necesario establecer si el producto investigado tiene la calidad adecuada a través de la información sobre los procedimientos de fabricación y los datos de prueba realizados en el lote de producto para ser utilizado en el estudio.

#### **6.1.3. Selección de los investigadores**

El investigador debe tener la formación y conocimientos adecuados, la experiencia y las competencias necesarias para llevar a cabo el estudio propuesto. Antes del ensayo, el

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

investigador y el patrocinador deben llegar a un acuerdo sobre el protocolo, el seguimiento, la auditoría, los procedimientos operativos estándar y la asignación de responsabilidades relacionadas. Se deben establecer las responsabilidades individuales en el estudio y la seguridad de los sujetos participantes en el estudio. La logística y el sitio del centro de ensayo deben cumplir con los requisitos para la realización segura y eficiente del mismo.

#### **6.1.4. Protocolo del estudio**

Un estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo según un protocolo acordado y estar firmado por el investigador y el patrocinador. El protocolo y sus anexos y/o apéndices deben indicar el objetivo del estudio y los procedimientos que se realizarán, los motivos para proponer el estudio en seres humanos, la naturaleza y grado de los riesgos conocidos, la metodología de evaluación, los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE), los grupos de los que se propone que se seleccionarán los sujetos del ensayo y los medios para garantizar que estén debidamente informados, antes de dar su consentimiento. El investigador es responsable de asegurar que el protocolo se siga estrictamente. Cualquier cambio requerido debe ser acordado y firmado por el investigador y el patrocinador y se adjuntará como enmienda, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato o peligro aparente que pueda afectar a un sujeto del ensayo.

El protocolo, archivos adjuntos y apéndices deben ser evaluados científica y éticamente por uno o más órganos de revisión, (por ejemplo, junta de revisión, el comité de revisión de pares, los comités de ética institucional o quien haga sus veces) constituidos adecuadamente para estos fines e independiente del investigador y el patrocinador.

El protocolo del estudio fechado y firmado debe ser aprobado por el INVIMA antes de comenzar el estudio.

### **7. Estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (BD) comparativa (bioequivalencia) en humanos**

#### **7.1. Diseño de los estudios farmacocinéticos**

Los estudios de bioequivalencia (BE) están diseñados para comparar el desempeño in vivo de un producto multifuente con el de un producto de referencia. Tales estudios sirven para dos propósitos:

- Como sustituto (subrogado) de la evidencia clínica de la seguridad y la eficacia del producto multifuente;
- Como una medida in vivo de calidad farmacéutica.

El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los productos, minimizar la variabilidad que no es causada por los efectos de formulación y en la medida de lo posible, eliminar sesgos. Las condiciones del ensayo deben reducir la variabilidad dentro y entre los sujetos. En general, para un estudio de bioequivalencia (BE) que implica un producto multifuente y un producto de referencia, el diseño más común corresponde a uno de dos periodos, de dos secuencias, de dosis única, aleatorizado y cruzado realizado con voluntarios sanos. En este diseño cada sujeto recibe el producto multifuente y el producto de referencia en un orden aleatorio.

Debe existir un período de lavado adecuado entre la administración de cada producto.

Cabe señalar, sin embargo, que bajo ciertas circunstancias bien establecidas, diseños alternativos estadísticamente apropiados, pueden ser más adecuados.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

#### **7.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes**

Para IFAs que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor dosis a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el IFA en una dosis menor en voluntarios sanos. Para los IFA (s) que muestran efectos farmacológicos inaceptables en voluntarios sanos, incluso a dosis menores, puede ser necesario un estudio realizado en pacientes. Dependiendo de la posología de dosificación puede requerirse de un estudio de dosis múltiple, es decir, un estudio en el estado estacionario. Como el anterior, en este tipo de estudios deben emplearse un diseño cruzado, si es posible. Sin embargo, en algunas situaciones un diseño de grupos paralelos puede ser necesario. El uso de un diseño de estudio alternativo, debe estar plenamente justificado por el patrocinador y debe incluir pacientes cuyo proceso de la enfermedad sea estable durante la duración del estudio de bioequivalencia (BE), en la medida de lo posible.

#### **7.1.2. Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas**

Para un producto administrado por vía oral con una vida media de eliminación prolongada, se prefiere un estudio de bioequivalencia (BE) cruzado y de dosis única, asegurando un periodo de lavado adecuado entre las administraciones de los tratamientos. El intervalo entre las jornadas del estudio debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior.

Idealmente, el intervalo no debe ser inferior a cinco vidas medias de eliminación del compuesto activo o metabolito, si se mide este último. Si el estudio cruzado es problemático debido a que el IFA tiene una vida media de eliminación muy larga, puede ser más apropiado un diseño de bioequivalencia (BE) paralelo. Este diseño paralelo también puede ser necesario cuando se comparan formulaciones de depósito.

En el diseño tanto de los estudios cruzados como en los estudios paralelos para productos orales, el tiempo de recolección de la muestra debe ser adecuado para garantizar el tránsito del producto farmacéutico a través del tracto gastrointestinal (GI) (aproximadamente 2-3 días) y la absorción del IFA. La recolección de las muestras de sangre debe llevarse a cabo hasta 72 horas después de la administración. Para los productos de liberación inmediata generalmente no es necesario un muestreo más allá de este tiempo.

El número de sujetos debe ser derivado de cálculos estadísticos, pero en general se necesitan más sujetos para un diseño de estudio paralelo que para un diseño de estudio cruzado.

#### **7.1.3. Consideraciones para estudios de dosis múltiple**

En ciertas situaciones los estudios de dosis múltiple pueden ser apropiados. Los estudios de dosis múltiples en pacientes son más útiles en los casos en los que el IFA que se está estudiando es demasiado potente y/o tóxico para ser administrado en voluntarios sanos, incluso en dosis únicas (véase también la sección 7.1.1). En este caso puede llevarse a cabo un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes, sin interrumpir la terapia.

El régimen de dosificación utilizado en los estudios de dosis múltiples debe seguir las recomendaciones de dosificación habituales. Otras situaciones en las que pueden ser apropiados estudios de dosis múltiples son los siguientes:

- Los casos en los cuales la sensibilidad analítica es demasiado baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de una sola dosis;

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- Para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular (en adición a los estudios de dosis única).

En los estudios en el estado estacionario, el lavado de la última dosis del tratamiento previo puede enmascararse con el estado estacionario del segundo tratamiento, por eso el período de lavado debe ser suficientemente largo (al menos 5 veces la vida media terminal). Se debe administrar una dosis adecuada y el muestreo debe llevarse a cabo de tal forma que permita asegurar que se alcanzó el estado de equilibrio.

#### 7.1.4. Consideraciones para productos de liberación modificada

Los productos de liberación modificada incluyen las formas farmacéuticas de liberación extendida y las de liberación retardada. Los productos de liberación extendida son conocidos indistintamente como de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida.

Debido a que los productos de liberación modificada tienen una naturaleza más compleja que productos de liberación inmediata, se requieren datos adicionales para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos productos de liberación modificada. Deben tenerse en cuenta factores como la co-administración de los alimentos, lo que influye en la biodisponibilidad (BD) del IFA y en algunos casos en la bioequivalencia (BE). La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del producto por influir en la liberación de la IFA de la formulación y causando cambios fisiológicos en el tracto GI. En este sentido una preocupación es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del IFA que lleva a "liberación abrupta (dose dumping)". Esto podría manifestarse como un aumento prematuro e irregular en el perfil de concentración plasmática. Por lo tanto, para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.

A menos que estudios de dosis única no sean posibles por razones tales como las discutidas en la sección 7.1.1, se pueden llevar a cabo estudios de bioequivalencia (BE) cruzados bajo las dos condiciones (ayuno y con alimento) y con la mayor dosis. Se prefieren los estudios de dosis única frente a los de dosis múltiples porque proporcionan una medición más sensible de la liberación de IFA desde el producto farmacéutico a la circulación sistémica. Además de los estudios de dosis única, los estudios de dosis múltiples pueden ser considerados para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular, por ejemplo, cuando después de una sola dosis de la concentración más alta la AUC extrapolada hasta el infinito cubre menos del 90%.

El producto de comparación en estos estudios debe un ser producto de liberación modificada equivalente farmacéutico. Los criterios de bioequivalencia para productos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para las formas de dosificación de liberación convencional, excepto que dentro de los criterios de aceptación también se debe aplicar  $C_{min}$  ( $C_{tau}$ ) en el caso de estudios de dosis múltiple. Cuando los mecanismos de liberación de los productos farmacéuticos se vuelven más complejos, por ejemplo, productos con una liberación inmediata y el componente de liberación modificada, parámetros adicionales, tales como medidas de AUC parciales pueden ser necesarias para asegurar la bioequivalencia de dos productos.

El estudio de bioequivalencia en condiciones postprandiales debe llevarse a cabo después de la administración de una comida estándar adecuada en un momento determinado (por lo general no más de 30 minutos) antes de tomar el producto farmacéutico. Se debe administrar una comida que promueva el mayor cambio en las condiciones del tracto gastrointestinal en relación con el estado de ayuno. Vea la sección 7.4.3 para más recomendaciones sobre el contenido de la comida. La composición de la

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

comida debe considerar la dieta y costumbres locales. La composición y el contenido calórico de la comida deberán indicarse el protocolo del estudio e informe.

## **7.2. Sujetos**

### **7.2.1. Número de sujetos**

El número de sujetos necesarios para un estudio de bioequivalencia (BE) se determina por:

- La varianza del error (coeficiente de variación) asociado con los parámetros primarios a estudiar y estimado a partir de un experimento piloto, a partir de estudios previos o de los datos publicados;
- El nivel de significancia elegido (5%);
- La potencia estadística deseada;
- La desviación media del producto de comparación compatible con bioequivalencia (BE) y con seguridad y eficacia;
- La necesidad de que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica esté dentro de los límites de bioequivalencia (BE), normalmente 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente.

El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado [vea, por ejemplo, Julious 2004 (7)]. Además, una serie de individuos adicionales debe ser reclutada y dosificada (y sus muestras analizadas) con base en la tasa de abandonos y retiradas, que a su vez depende del perfil de seguridad y tolerabilidad del IFA. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio. Como mínimo se requiere de 12 sujetos.

En algunas situaciones, puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. En tales situaciones, un diseño de estudio secuencial de dos etapas puede ser empleado como una alternativa a la realización de un estudio piloto (véase la sección 7.6.1 para más información).

### **7.2.2. Abandonos y retiros**

Los patrocinadores deben seleccionar un número suficiente de sujetos de estudio considerando posibles abandonos o retiros. Debido a que la sustitución de los sujetos durante el estudio podría complicar el modelo estadístico y el análisis, en general, no se deben reemplazar los abandonos y deben ser reportadas las razones de la retirada (por ejemplo, reacciones adversas o razones personales). Si un sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma / suero del sujeto deben ser proporcionados.

Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que en la pre-dosificación exhiban concentraciones superiores al 5% de la correspondiente  $C_{max}$  deben excluirse del análisis estadístico. Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que exhiban concentraciones pre-dosis igual o menor que 5% de la correspondiente  $C_{max}$  deben ser incluidos en el análisis estadístico sin corrección.

### **7.2.3. Exclusión de datos**

Los valores extremos pueden tener un impacto significativo en los datos del estudio de bioequivalencia (BE), debido al número relativamente pequeño de sujetos normalmente involucrados; sin embargo, rara vez es aceptable excluir los datos. Las razones potenciales para la exclusión de los datos y el procedimiento a seguir deben ser incluidas en el protocolo de estudio. La exclusión de los datos por razones estadísticas o

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

farmacocinéticas por sí sola no es aceptable. No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.

#### 7.2.4. Selección de los sujetos

Los estudios de bioequivalencia (BE) en general se deben realizar con voluntarios sanos. En el protocolo del estudio se deben establecer criterios claros para la inclusión y la exclusión. Si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio. El riesgo potencial de las mujeres debe ser considerado en forma individual y, si es necesario, deben ser advertidas de los posibles peligros para el feto si queda embarazada.

Los investigadores deben asegurarse de que las voluntarias no están embarazadas o que no puedan quedar embarazadas durante el estudio. La confirmación debe obtenerse por pruebas de orina justo antes de la administración de la primera y última dosis del producto en estudio.

Generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años de edad y su peso debe estar dentro del rango normal, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg / m<sup>2</sup>. Los sujetos no deben tener antecedentes de problemas de alcoholismo o abuso de drogas, y deben ser preferiblemente no fumadores.

Los voluntarios deben ser examinados mediante pruebas de laboratorio estándar, historia clínica y un examen físico. Si es necesario, investigaciones médicas especiales pueden llevarse a cabo antes y durante los estudios, en función de la farmacología del IFA que está siendo investigado, por ejemplo, un electrocardiograma si tiene un efecto cardíaco. La capacidad de los voluntarios para entender y cumplir con el protocolo de estudio tiene que ser evaluada. Los sujetos que están siendo o han sido previamente tratados por problemas gastrointestinales o trastornos convulsivos, depresivos o hepáticos, y en los que existe un riesgo de una recurrencia durante el período de estudio, deben ser excluidos.

Si se planea un estudio de diseño paralelo, la normalización de los dos grupos de sujetos es importante, con el fin de minimizar la variación no atribuible a los productos de investigación (ver apartado 7.2.6).

Si el objetivo del estudio de bioequivalencia (BE) es abordar cuestiones específicas [por ejemplo, la bioequivalencia (BE) en una población especial] los criterios de selección deben ser ajustados de acuerdo a lo planteado.

#### 7.2.5. Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio

De acuerdo con las BPC (4) la salud de los voluntarios debe ser monitoreada durante el estudio por lo que la aparición de efectos secundarios, toxicidad o cualquier enfermedad debe ser registrada y tomar las medidas adecuadas. Hay que indicar la incidencia, la gravedad, y la duración de cualquier evento adverso observado durante el estudio. La probabilidad de que un evento adverso se deba al medicamento debe ser evaluada por el investigador.

Antes, durante y después del estudio debe llevarse a cabo monitoreo de los participantes bajo la supervisión de un médico calificado con licencia en el país.

#### 7.2.6. Consideraciones para la fenotipificación genética

La fenotipificación de la actividad metabólica puede ser importante para los estudios de IFAs con altas tasas de aclaramiento que son metabolizados por enzimas sujetas a polimorfismo genético, por ejemplo, propranolol. En tales casos los metabolizadores lentos tendrán una mayor biodisponibilidad (BD) del IFA mientras que la biodisponibilidad

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

(BD) de los posibles metabolitos activos será menor. La fenotipificación de los individuos puede ser considerada para el estudio de los IFA que muestran el metabolismo ligado al fenotipo y cuando se va a utilizar un diseño de grupos paralelos, ya que permite que los metabolizadores rápidos y lentos sean distribuidos en partes iguales entre los dos grupos de sujetos. La fenotipificación también podría ser importante por razones de seguridad, en la determinación de tiempos de muestreo y para establecer períodos de lavado en los estudios cruzados.

### **7.3. Producto en investigación**

#### **7.3.1. Producto farmacéutico multifuente**

El producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los productos deben ser fabricados siguiendo las normas de BPM. Se deben presentar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad del producto multifuente.

Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

#### **7.3.2. Elección del producto de comparación**

El producto farmacéutico innovador suele ser el producto de comparación más lógico para un producto farmacéutico multifuente porque su calidad, seguridad y eficacia deben haber sido bien evaluadas y documentadas en los estudios previos a la comercialización y a través de esquemas de monitoreo postmercado. Se prefiere el producto innovador disponible en el mercado en el estudio de productos de fuentes múltiples para la aprobación nacional y regional. Sin embargo, cuando esto no sea factible será necesario importar el producto de referencia.

Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia. El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de  $\pm 5\%$ . Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del producto de comparación, no es posible encontrar lotes con potencias de  $\pm 5\%$  de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE).

### **7.4. Desarrollo del estudio**

#### **7.4.1. Selección de la dosis**

En los estudios de bioequivalencia (BE) se debe utilizar una dosis molar equivalente para el producto multifuente y para el de referencia.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

En el estudio de bioequivalencia (BE) de una serie de dosis que se pueden considerar proporcionales (véase la numeral 10.3) se debe administrar la dosis que permita la mayor sensibilidad para determinar la bioequivalencia (BE). Esta es usualmente la dosis más alta comercializada. Cuando existen dificultades analíticas se puede emplear más de una unidad de dosificación. En este caso, la dosis total no debe exceder la dosis diaria máxima del régimen de dosificación. En ciertos casos, un estudio realizado con una concentración inferior puede considerarse aceptable por razones de seguridad o si el IFA es altamente soluble y su farmacocinética es lineal en el rango terapéutico.

#### **7.4.1.1. Farmacocinética no lineal**

Cuando en una serie de dosis de formulaciones proporcionales, el IFA(s) exhibe una farmacocinética no lineal en ese rango de concentraciones, es necesaria una consideración especial para la selección de la o las concentraciones a las cuales se debe realizar el estudio.

Para los IFAs que exhiben una farmacocinética no lineal en el rango de dosis que resultan en aumentos más que proporcionales en AUC con el aumento de la dosis, el estudio de biodisponibilidad (BD) comparativa debe realizarse en al menos la dosis más alta comercializada.

Para los IFA con una farmacocinética no lineal en el rango de dosis debido a la absorción saturable y resultando en incrementos menos que proporcionales en la AUC con aumento de la dosis, el estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo en por lo menos la concentración más baja (o una dosis en el rango lineal).

#### **7.4.2. Estandarización del estudio**

La estandarización de las condiciones de estudio es importante para minimizar la variabilidad debida a factores externos a los productos farmacéuticos. La estandarización de las condiciones de los diferentes períodos del estudio es fundamental, y debe cubrir condiciones como el ejercicio, la dieta, la ingesta de líquidos y la postura, así como la restricción de la ingesta de alcohol, cafeína, ciertos jugos de frutas y medicamentos concomitantes durante un período determinado antes y durante el estudio.

Los voluntarios no deben tomar ningún otro medicamento, bebidas alcohólicas y suplementos dietarios durante un período establecido antes o durante el estudio. En caso de emergencia, el uso de cualquier medicamento diferente al evaluado debe ser reportado (dosis y tiempo de administración).

La actividad física y la postura deben estar estandarizados tanto como sea posible para limitar sus efectos sobre el flujo sanguíneo y la motilidad gastrointestinal. El mismo patrón de postura y de actividad debe mantenerse durante cada día del estudio. Se debe especificar la hora del día a la que el producto de estudio se va a administrar.

#### **7.4.3. Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis**

El medicamento es generalmente administrado después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y a los participantes se les permite el acceso libre al agua. En la mañana del estudio se restringe el consumo de agua durante una hora antes de la administración del medicamento. La dosis se debe tomar con un volumen estándar de agua (por lo general 150 a 250 mL). Dos horas después de la administración del medicamento, el agua se permite de nuevo tantas veces como se desee. Cuatro horas después de la administración se recibe una comida estándar. Todas las comidas deben ser estandarizados y la composición declarada en el protocolo del estudio e informe.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

Hay situaciones en las que los productos en investigación deben administrarse tras el consumo de una comida (en condiciones postprandiales). Estas situaciones se describen a continuación:

#### **7.4.3.1. Formulaciones de liberación inmediata**

Los estudios en estado de ayuno son los más comunes, sin embargo, cuando se conoce que el producto causa alteraciones gastrointestinales si se administra en ayunas, o si el etiquetado del producto de referencia restringe la administración a sujetos en el estado postprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.

Para los productos con características específicas de formulación (por ejemplo microemulsiones, dispersiones sólidas), se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno y como postprandiales, a menos que el producto sólo sea administrado en una de las dos condiciones (ayuno o alimentación).

Normalmente, las recomendaciones composición de la comida identificados en la sección 7.4.3.2 debe ser empleado en estudios en condiciones postprandiales. La composición exacta de la comida puede depender de la dieta y costumbres locales.

Para los estudios llevados a cabo con productos de liberación inmediata puede haber situaciones en las que sea necesario administrar una comida pre-dosis con un contenido calórico/grasa diferente a lo descrito en la sección 7.4.3.2. La comida de prueba debe ser consumida 30 minutos antes de la administración del medicamento en evaluación.

#### **7.4.3.2. Formulaciones de liberación modificada**

Para las formulaciones de liberación modificada, además de un estudio llevado a cabo en condiciones de ayuno, se necesitan estudios para evaluar el efecto de los alimentos, con el fin de asegurar que la interacción entre las condiciones variables en el tracto gastrointestinal y las formulaciones de productos no producen un impacto diferencial entre el desempeño del producto multifuente y el producto de comparación. La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del producto por influir en la liberación del IFA de la formulación y por causar cambios fisiológicos en el tracto GI. Una preocupación importante con respecto a los productos de liberación modificada es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del IFA que lleva a "dose dumping" o liberación abrupta.

En estos casos, el objetivo es seleccionar una comida que desafíe la solidez de la nueva formulación multifuente frente a los efectos prandiales sobre la biodisponibilidad (BD). Para lograr esto, se emplea una comida que ocasione la máxima perturbación al tracto GI en relación con el estado de ayuno. Se recomienda por ejemplo, una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 50% del contenido calórico total de la comida) o alta en calorías (aproximadamente 800 a 1000 kilocalorías). La comida seleccionada debe tener en cuenta las costumbres y la dieta local. El desglose calórico de la comida empleada debe ser proporcionado en el informe del estudio.

El sujeto debe empezar a comer 30 minutos antes de la administración del medicamento y terminar la comida antes de recibir el producto.

#### **7.4.4. Período de lavado**

El intervalo entre las dosis (período de lavado) de cada formulación debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior del cuerpo. El período de lavado debe ser el mismo para todos los sujetos y, normalmente, debería ser más de cinco veces la vida media del IFA. En algunas situaciones se debería considerar la posibilidad de ampliar este periodo, por ejemplo, si se producen metabolitos

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

activos con vidas medias más prolongadas o si la velocidad de eliminación del IFA tiene una alta variabilidad entre los sujetos.

En este segundo caso, un período de lavado más largo debe ser considerado para permitir la eliminación en sujetos con tasas de eliminación más bajas. Justo antes de la administración del tratamiento durante el segundo período de estudio, se recogen muestras de sangre y se analizan para determinar la concentración del IFA o sus metabolitos. El período mínimo de lavado debe ser de siete días a menos que se justifique un período más corto si el IFA tiene una vida media corta. El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre-dosis del IFA en el segundo período de estudio y la concentración encontrada debe ser inferior a 5% de la C<sub>max</sub> observada.

#### **7.4.5. Tiempos de muestreo**

Las muestras de sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente para evaluar la C<sub>max</sub>, AUC y otros parámetros. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de C<sub>max</sub>, 2 puntos alrededor de la C<sub>max</sub> y 3 ó 4 puntos en la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al menos siete puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos necesarios.

Para la mayoría de IFAs el número de muestras necesarias será mayor para compensar diferencias entre sujetos en la absorción y la velocidad de eliminación y de este modo permitir la determinación precisa de la concentración máxima de la IFA en la sangre (C<sub>max</sub>) y la velocidad de eliminación en todos los sujetos. En general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-∞ pueda ser determinado pero generalmente no es necesario tomar muestras por más de 72 horas. La duración exacta de la recogida de muestras depende de la naturaleza del IFA y la función de entrada de la forma de dosificación administrada.

#### **7.4.6. Recolección de muestras**

En circunstancias normales la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones del IFA. En la mayoría de los casos, el IFA o sus metabolitos son determinados en suero o plasma. Si no es posible medir el IFA en la sangre, plasma o suero, el IFA se excreta sin cambios en la orina y existe una relación proporcional entre las concentraciones en plasma y orina, la orina puede ser muestreada con el propósito de estimar la exposición. El volumen de cada muestra de orina debe ser medido inmediatamente después de la recolección, y las medidas deben ser incluidas en el informe. El número de muestras debe ser suficiente para permitir la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso exclusivo de los datos de excreción de orina se debe evitar, ya que no permite la estimación de la t<sub>max</sub> y la concentración máxima. Sangre, plasma, suero y muestras de orina deben ser procesados y almacenados en condiciones que han demostrado no causar la degradación de los analitos. Los detalles de estas condiciones deben ser incluidos en el informe de validación analítica (ver sección 7.5). La metodología de recogida de muestras se debe especificar en el protocolo de estudio.

#### **7.4.7. Parámetros a ser evaluados**

En estudios de biodisponibilidad (BD), la forma y el área bajo la curva de la concentración plasmática vs tiempo se utilizan principalmente para evaluar la tasa (C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>) y la extensión (AUC) de la exposición. Los puntos de muestreo deben ser elegidos de tal manera que la concentración frente al perfil de tiempo esté suficientemente definido para permitir el cálculo de los parámetros pertinentes. Para los estudios de dosis única, los siguientes parámetros deben ser medidos o calculados:

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- Área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre, plasma o suero desde tiempo cero hasta el tiempo  $t$  ( $AUC_{0-t}$ ), donde  $t$  es el último punto de muestreo con una concentración medible del IFA en la formulación evaluada. El método de cálculo de los valores de AUC se debe especificar. Los métodos no compartimentales se deben utilizar para los cálculos farmacocinéticos en los estudios de bioequivalencia (BE);
- $C_{max}$  es la concentración máxima que representa la exposición pico del IFA (o metabolito) en el plasma, suero o sangre total entera.  
Por lo general,  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE). Además, se recomienda que se estimen los siguientes parámetros:
- El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ), que representa la exposición total, donde  $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_{last} / K_e$ ;  $C_{last}$  es la última concentración medible de analito y  $K_e$  es la constante de velocidad de eliminación terminal o calculado de acuerdo con un método apropiado;
- $t_{max}$  es el tiempo después de la administración del PFT en la que  $C_{max}$  se observa.  
Para obtener información adicional de los parámetros de eliminación se pueden calcular:  
 $t_{1/2}$ : es la vida media en el plasma (suero, sangre completa).

Para los estudios de dosis múltiples realizados con productos de liberación modificada, se deben calcular los siguientes parámetros:

- AUCT es AUC en uno de los intervalos de dosificación ( $\tau$ ) en estado estacionario;
- $C_{max}$ ;
- $C_{min}$  ( $C_{\tau}$ ) es la concentración al final de un intervalo de dosificación;
- fluctuación pico-valle es la diferencia porcentual entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$ .

Cuando los mecanismos de liberación de los productos farmacéuticos se vuelven más complejos, por ejemplo, productos con una liberación inmediata y un componente de liberación modificada, pueden ser necesarios parámetros adicionales, tales como medidas parciales de AUC para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos productos.

Cuando se utilizan muestras de orina, la recuperación urinaria acumulativa ( $A_e$ ) y la tasa máxima de excreción urinaria se emplean en lugar de AUC y  $C_{max}$ .

#### 7.4.8. Estudios de metabolitos

Generalmente la evaluación de la bioequivalencia (BE) se basará en la medida de concentración del IFA liberado de la forma farmacéutica, en lugar de determinar concentraciones del metabolito. El perfil de concentración vs tiempo del IFA es más sensible a cambios en el desempeño de la formulación que el de un metabolito ya que este último es más un reflejo de su formación y de los procesos de distribución y eliminación.

En casos raros puede ser necesario medir las concentraciones de un metabolito activo primario en lugar de las del IFA si las concentraciones del IFA son demasiado bajas para permitir una medición analítica fiable en sangre, plasma o suero durante un período adecuado de tiempo, o cuando el compuesto original es inestable en la matriz biológica.

Es importante decidir de antemano y registrar en el protocolo del estudio, cuáles entidades químicas se analizarán (IFA o metabolito) en las muestras, e identificar el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar bioequivalencia (BE).

*Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"*

Hay que tener en cuenta que la medición de un analito, IFA o metabolito, conlleva el riesgo de cometer un error tipo-1 (riesgo del consumidor) para mantener el nivel del 5%. Sin embargo, si la selección de uno o más analitos se realiza retrospectivamente como determinante de bioequivalencia (BE), entonces los riesgos tanto para el consumidor como para el productor cambian (9), por tanto el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar la bioequivalencia (BE) no se puede cambiar de forma retrospectiva. Al medir los metabolitos activos, el lavado del periodo y los tiempos de muestreo puede necesitar ser ajustado para permitir la caracterización adecuada del perfil farmacocinético del metabolito.

#### **7.4.9. Determinación de enantiómeros individuales**

Un ensayo no estereoselectivo es aceptable para la mayoría de los estudios de bioequivalencia (BE). Un ensayo estereoespecífico para la medición de los enantiómeros individuales se debe emplear cuando los enantiómeros exhiben propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes y la exposición de los enantiómeros, estimado por su relación AUC o la relación de C<sub>max</sub>, cambia cuando hay un cambio en la velocidad de absorción.

#### **7.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo**

Para la medición de concentraciones del compuesto y/o metabolitos activos en matrices biológicas, tales como suero, plasma, sangre y orina, el método bioanalítico aplicado debe estar bien caracterizado, totalmente validado y documentado a un nivel satisfactorio con el fin de producir resultados fiables.

La validación de los métodos bioanalíticos y el análisis de las muestras sometidas a los ensayos clínicos en seres humanos deben realizarse siguiendo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las disposiciones vigentes emitidas por autoridades reguladoras de referencia sobre el tema de la validación del métodos bioanalíticos.

Deben ser empleados los principios y procedimientos actuales para la validación de métodos bioanalíticos y el análisis de muestras de estudio.

Las características principales de un método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos son:

- selectividad;
- límite inferior de cuantificación;
- la función de respuesta y el rango de calibración (desempeño de la curva de calibración);
- exactitud;
- precisión;
- efecto de la matriz;
- estabilidad del analito(s) en la matriz biológica;
- estabilidad del analito(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento.

En general:

- El método analítico debe ser capaz de diferenciar el analito(s) de interés y, si es empleado, el estándar interno (IS), de los componentes endógenos en la matriz u otros componentes en la muestra;
- El límite inferior de cuantificación (LLOQ), siendo la concentración más baja de analito en una muestra, debe ser estimado para demostrar que el analito a esta

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- concentración se puede cuantificar de manera fiable, con una exactitud y precisión aceptables;
- La respuesta del instrumento con respecto a la concentración del analito debe ser establecida y evaluada en un rango de concentraciones determinada. La curva de calibración se debe preparar en la misma matriz de las muestras de los sujetos; esta matriz blanco debe ser enriquecida con concentraciones conocidas del analito. La curva de calibración debe estar constituida por una muestra blanco, una muestra cero y entre 6 y 8 muestras que cubran el rango esperado;
  - Se debe evaluar la precisión y la exactitud intraensayo e interensayo en muestras enriquecidas con cantidades conocidas de analito, las muestras de control de calidad QC, a un mínimo de tres concentraciones diferentes;
  - Cuando se utilizan métodos de espectrometría de masas el efecto matriz debe ser evaluado;
  - La estabilidad del analito en la solución madre y en la matriz debe ser evaluada en cada paso de la preparación y el análisis de la muestra, y considerar las condiciones de almacenamiento utilizadas;
  - Cuando hay más de un analito presente en las muestras de los sujetos, se recomienda demostrar la estabilidad de los analitos en la matriz en presencia de los otros analitos en condiciones estándar, tales como las pruebas de congelación-descongelación, almacenamiento a corto y largo plazo a temperatura ambiente, almacenamiento a largo plazo en condiciones de congelación;
  - Cuando se realizan cambios en un método analítico que ya ha sido validado, podría ser aceptable una validación parcial, dependiendo de la naturaleza de los cambios implementados.
  - Una validación cruzada es necesaria cuando los datos se obtienen por diferentes métodos dentro y entre estudios, o cuando los datos se obtienen dentro de un estudio realizado por diferentes laboratorios que aplican el mismo método;
  - El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado;
  - Los estándares de calibración y control de calidad deben ser procesados de una manera idéntica y al mismo tiempo que las muestras de los sujetos del mismo ensayo;
  - Las razones de reanálisis, reinyección y la reintegración de las muestras de los sujetos deben ser predefinidos en el protocolo, el plan de estudios o procedimientos operativos estándar - POE. La reinyección de una serie completa o de muestras estándar de calibración individuales o muestras de control de calidad simplemente porque la calibración o QC fracasaron, sin ninguna causa analítica identificada, se considera inaceptable. Para los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio;
  - En el análisis de las muestras de los sujetos, la precisión y la exactitud del método deben ser confirmados por re-análisis en una corrida analítica realizada en un día diferente (incurred samples reanalysis ISR). ISR debe realizarse para cada ensayo de bioequivalencia (BE). La extensión de las pruebas debe basarse en un conocimiento profundo del método analítico y del analito utilizados;
  - Las muestras provenientes de un sujeto en todos los periodos deben ser analizadas en la misma serie de análisis, si es posible.

Los procedimientos de validación, metodología y criterios de aceptación deben ser especificados en el protocolo de análisis y/o el POE. Todos los experimentos usados para soportar la solicitud y sacar conclusiones acerca de la validez del método deben ser descritos en el informe de la validación del método).

Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad,

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.

#### 7.6. Análisis estadístico

La principal preocupación en la evaluación de bioequivalencia (BE) es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. El análisis estadístico de la prueba de bioequivalencia (BE) debe demostrar que es poco probable que existan diferencias clínicamente significativas entre la biodisponibilidad (BD) del producto multifuente y del producto de referencia. Los procedimientos estadísticos deben ser especificados en el protocolo antes de que comience la etapa de recogida de datos.

El método estadístico para las pruebas de bioequivalencia (BE) se basa en la determinación del intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación de las medias de población transformadas logarítmicamente (multifuente/referencia) para los parámetros farmacocinéticos en consideración y llevando a cabo dos ensayos de una cola en un nivel de significancia del 5%. Para establecer bioequivalencia (BE), el intervalo de confianza calculado debe caer dentro del límite pre-establecido de bioequivalencia (BE). Los procedimientos deben conducir a un esquema de decisión que es simétrica con respecto a las formulaciones que se comparan (es decir, que conduce a la misma decisión si la formulación multifuente se compara con el producto de referencia o el producto de referencia frente a la formulación multifuente).

Todos los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis (por ejemplo, AUC y Cmax) deben transformarse logarítmicamente, ya sea utilizando logaritmos comunes o logaritmos naturales. La elección de cualquiera de ellos debe ser consistente y deberá ser mencionado en el informe del estudio.

Los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis transformados logarítmicamente, deben ser analizados mediante análisis de varianza (ANOVA). Normalmente, el modelo ANOVA debe incluir la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos.

Los métodos paramétricos, es decir, aquellos basados en la teoría de la distribución normal, son recomendados para el análisis de las medidas de bioequivalencia (BE) transformadas logarítmicamente.

El enfoque general es construir un intervalo de confianza del 90% para la magnitud  $\mu T/\mu R$  (donde T: test, R: referencia) y llegar a una conclusión de la equivalencia farmacocinética si este intervalo de confianza está dentro de los límites establecidos. La naturaleza paramétrica de los intervalos de confianza significa que este procedimiento es equivalente a la realización de dos pruebas de hipótesis unilaterales con un nivel de significancia de 5%. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza del 90% para la relación de las medias geométricas entre los parámetros del producto de fuentes múltiples frente al de referencia.

El mismo procedimiento se debe utilizar para el análisis de los parámetros en ensayos en el estado estacionario o recuperación urinaria acumulativa, si es necesario.

Para  $t_{max}$  se debe presentar la estadística descriptiva. Cuando  $t_{max}$  se considere clínicamente relevante, se debe realizar comparación para la mediana y el rango de  $t_{max}$  entre el producto de prueba y el de referencia, para excluir diferencias numéricas con importancia clínica. La comparación estadística formal rara vez es necesaria.

Generalmente, no es necesario calcular el tamaño de muestra para establecer si el poder estadístico es suficiente para  $t_{max}$ . Sin embargo, si  $t_{max}$  debe ser sometido a un análisis estadístico, este debe basarse en métodos no paramétricos y se debe aplicar a los datos

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

no transformados. Se debe tener un número suficiente de muestras alrededor de la concentración máxima para mejorar la precisión de la estimación de  $t_{max}$ . Para los parámetros que describen la fase de eliminación ( $t_{1/2}$ ) sólo se requiere estadística descriptiva.

Vea la sección 7.2.3 para obtener información sobre el tratamiento de los datos extremos. La exclusión de los datos solo por razones estadísticas o farmacocinéticas no es aceptable.

#### 7.6.1. Diseños secuenciales de dos etapas

En algunos casos puede no haber información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. En tales situaciones, un estudio de diseño secuencial de dos etapas se puede emplear de tal manera que se pueda estimar la variabilidad en la primera etapa del estudio. El número de sujetos empleados en la primera etapa se basa generalmente en la estimación de la varianza intra sujeto, con algunos sujetos adicionales para compensar abandonos. El análisis realizado al final de la primera etapa se toma como un análisis intermedio. Si se demuestra bioequivalencia (BE) en este punto, el estudio puede ser terminado. Si no se ha demostrado la bioequivalencia (BE) al final de la primera etapa, la segunda etapa se debe llevar a cabo empleando un número adecuado de sujetos adicionales de acuerdo con estimaciones de la varianza y la varianza calculada a partir de los datos de la etapa 1. Al final de la segunda etapa, los resultados de ambos grupos combinados se utilizan en el análisis final. Para utilizar un diseño de dos etapas, deben hacerse ajustes para proteger el error Tipo 1 tasa de error global y mantener al 5%. Para ello, tanto los análisis intermedios y finales deben llevarse a cabo en los niveles ajustados de significación con los intervalos de confianza calculados utilizando los valores ajustados.

Se recomienda que se emplee el mismo alfa ( $\alpha$ ) para ambas etapas. Esto da un alfa de 0,0294 para este caso (12), sin embargo, la cantidad de alfa que se gasta en el momento del análisis intermedio se puede ajustar a discreción del diseñador del estudio. Por ejemplo, la primera etapa puede ser planificada como un análisis donde no se gasta alfa en el análisis intermedio, ya que el objetivo es obtener información sobre la diferencia estimación puntual y la variabilidad, y donde todo el alfa se gasta en el análisis final con el intervalo de confianza del 90% convencional. En este caso no se hace ninguna prueba en contra de los criterios de aceptación durante el análisis intermedio y no se puede probar bioequivalencia (BE) en ese punto. El plan estadístico propuesto debe estar claramente definido en el protocolo del estudio, incluyendo el nivel de significación ajustado que se va a emplear en cada análisis.

Un factor para la etapa debe ser incluido en el modelo de ANOVA para el análisis final de los datos combinados de las dos etapas.

Este enfoque puede ser empleado tanto en estudios de diseños cruzados como en diseños paralelos.

#### 7.7. Rangos de aceptación

##### Relación AUC 0-t

El intervalo de confianza del 90% para esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa debe estar dentro de un rango de bioequivalencia (BE) de 80,00 a 125,00%. Si el IFA posee un índice terapéutico estrecho (NTI) el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111,11%.

El mismo criterio se aplica al parámetro  $AUC_T$  en estudios de dosis múltiples y para AUC parciales cuando sean necesarias para la realización de ensayos comparativos de un producto de liberación modificada.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

### **Relación de Cmax**

Para los datos de concentración máxima, el límite de aceptación de 80,00 a 125,00% se debe aplicar al intervalo de confianza del 90% para la relación de medias de Cmax. Sin embargo, esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa es inherentemente más variable que, por ejemplo, la relación de AUC, y en ciertos casos esta variabilidad puede hacer que demostrar bioequivalencia (BE) sea un desafío. Vea la sección 7.9.3 para obtener información sobre una aproximación para demostrar la bioequivalencia (BE) cuando la variabilidad intraindividual para Cmax es alta. Si el IFA posee un índice terapéutico estrecho, puede ser necesario restringir a 90,00 a 111,11%, el rango de aceptación de bioequivalencia (BE).

El mismo criterio se aplica a los parámetros de Cmax y Ctau en estudios de dosis múltiple.

### **Diferencia para tmax**

La evaluación estadística de tmax sólo tiene sentido si hay información clínicamente relevante de que el IFA tiene un inicio de acción rápido, o si existe preocupación sobre los efectos adversos. En tal caso, se debe realizar la comparación de los datos de la mediana y el rango de cada producto. Para otros parámetros farmacocinéticos se aplican las mismas consideraciones que se describen arriba.

## **7.8. Informe de resultados**

El informe de un estudio de bioequivalencia (BE) debe proporcionar la documentación completa incluyendo protocolo, realización y evaluación, diligenciando el formato que el INVIMA establezca para la presentación del informe, teniendo en cuenta las directrices de las guías emitidas por ICH para la preparación del informe del estudio. El investigador responsable (s) debe firmar las respectivas secciones del informe. Se deben establecer los nombres y afiliaciones del investigador responsable (s), sitio del estudio y el período de su ejecución.

Se deben proporcionar los nombres y los números de lote de los productos farmacéuticos utilizados en el estudio, así como la composición (s) del producto (s) en evaluación. Además es necesario reportar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, si es diferente. Además, el solicitante debe presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.

El informe de validación bioanalítico debe adjuntarse. Este reporte debe incluir la información requerida por el INVIMA, como se encuentra en el numeral 7.5.

Todos los resultados deben ser presentados con claridad. Las concentraciones medidas en cada sujeto y el tiempo de muestreo deben ser tabulados para cada formulación. Los resultados tabulados de las concentraciones del IFA analizadas en cada serie de análisis (incluyendo las corridas excluidas de los cálculos posteriores, junto con todos los estándares de calibración y las muestras de control de calidad de la respectiva corrida) también deben adjuntarse. Los resultados tabulados deben presentar la fecha de ejecución, sujeto, período de estudio, producto administrado (multifuelle o de referencia) y el tiempo transcurrido entre la administración del producto farmacéutico y la toma de muestras de sangre, en un formato claro. El procedimiento para el cálculo de los parámetros utilizados (por ejemplo AUC) de los datos primarios debe indicarse. Cualquier eliminación de los datos debe ser documentada y justificada.

Se deben graficar las curvas concentración sanguínea individual vs tiempo debe ser trazado en escala lineal/lineal y escala log/lineal. Todos los datos y los resultados

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

individuales se deben presentar, incluyendo la información sobre los sujetos que abandonaron. Los abandonos y/o las retiradas de sujetos deben ser reportados. Todos los eventos adversos ocurridos durante el estudio se comunicarán, junto con la clasificación de los acontecimientos, realizada por el médico. Además, se debe reportar cualquier tratamiento dado para hacer frente a eventos adversos.

Los resultados de todos los parámetros farmacocinéticos medidos y calculados deben ser tabulados para cada combinación sujeto-formulación, junto con la estadística descriptiva. El informe estadístico debe ser lo suficientemente detallado para repetir los análisis estadísticos si es necesario. Si los métodos estadísticos aplicados se desvían de los especificados en el protocolo de estudio las razones de las desviaciones deben explicarse.

## **7.9. Consideraciones especiales**

### **7.9.1. Productos de combinación en dosis fijas (CDF)**

Si la bioequivalencia (BE) de los productos de combinación en dosis fijas (CDF) se evalúa mediante estudios in vivo, el diseño del estudio debe seguir los mismos principios generales, como se describe en las secciones anteriores. El producto multifuente CDF debe compararse con el de referencia farmacéuticamente equivalente CDF. En ciertos casos (por ejemplo, cuando el producto de referencia CDF no está disponible en el mercado) productos separados administrados en combinación libre se pueden utilizar como referencia (3). Se deben elegir los tiempos de muestreo para que los parámetros farmacocinéticos de todas las IFAs sean evaluados adecuadamente. El método bioanalítico debe ser validado con respecto a todos los analitos medidos en presencia de los otros analitos. Los análisis estadísticos se deben realizar con los datos farmacocinéticos recogidos para todos los principios activos; los intervalos de confianza del 90% de la relación prueba/referencia de todos los ingredientes activos deben estar dentro de los límites de aceptación.

### **7.9.2. Variaciones clínicas importantes en biodisponibilidad (BD)**

Los innovadores deben hacer todo lo posible para proporcionar formulaciones con buenas características de biodisponibilidad (BD). Si el innovador desarrolla una mejor formulación, esta entonces debe servir como producto de comparación. Por definición una nueva formulación con una biodisponibilidad (BD) fuera del rango de aceptación para un producto farmacéutico existente, no es bioequivalente.

### **7.9.3. Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables**

Un "IFA altamente variable" ha sido definido como un IFA con una variabilidad intraindividual mayor al 30% en términos del coeficiente de variación para ANOVA (ANOVA-CV) (14). La demostración de la bioequivalencia (BE) del producto farmacéutico terminado - PFT que contienen IFA muy variables puede ser problemática debido a que entre más alto es el ANOVA-CV, mayor será el intervalo de confianza del 90%. Por lo tanto un gran número de sujetos deben incluirse en estudios con IFAs muy variables para alcanzar el poder estadístico adecuado.

Existen diferentes enfoques para abordar el estudio de IFAs de alta variabilidad, uno de ellos implica la ampliación de los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) basado en la desviación típica intra sujetos observada en los parámetros relevantes para el producto de referencia (15-17). De los dos parámetros de evaluación más comunes, C<sub>max</sub> es el que está sujeto a la mayor variabilidad, y por lo tanto es el parámetro para el que más se necesita un enfoque modificado.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

Para PFT altamente variables se recomienda que se lleve a cabo un estudio replicado parcial de tres vías (donde se administra el producto de referencia dos veces) o un estudio cruzado de cuatro vías completamente replicado para ampliar el intervalo de aceptación para C<sub>max</sub>, si la variabilidad intraindividual de la C<sub>max</sub> tras administraciones repetidas del producto de referencia es > 30%. Si este es el caso, los criterios de aceptación para C<sub>max</sub> se pueden ampliar a un máximo de 69,84 a 143,19%. El solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.

El alcance de la ampliación del intervalo de aceptación de C<sub>max</sub> es definido basado en la variabilidad intraindividual observada en el estudio de bioequivalencia (BE) mediante escala media-bioequivalencia (BE) de acuerdo con  $[U, L] = \exp [\pm k \cdot s_{WR}]$ , donde U es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, k es la constante de regulación de 0.760 y la  $s_{WR}$  es la desviación estándar intrasujeto de los valores log-transformados de C<sub>max</sub> del producto de referencia. La Tabla 2 da ejemplos de cómo los diferentes niveles de variabilidad conducen a diferentes límites de aceptación utilizando esta metodología.

Tabla 2. Límites de aceptación para diferentes niveles de variabilidad

CV (%) Intrasujeto	Límite inferior	Límite superior
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥50	69.84	143.19

$$* CV(\%) = 100 \sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$$

La media geométrica (GMR) para C<sub>max</sub> debe estar dentro del rango de aceptación convencional 80,00 a 125,00%.

El criterio de aceptación estándar de bioequivalencia (BE) para AUC debe ser mantenido sin escala. Si la variabilidad intraindividual de la C<sub>max</sub>, siguiendo administración replicada del producto de referencia, se encuentra que es <30%, los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) deben aplicarse tanto a las AUC y la C<sub>max</sub> sin escala.

Para los estudios de dosis múltiples, se puede aplicar un enfoque similar a los siguientes parámetros si la variabilidad intrasujeto es > 30%: C<sub>max</sub>, C<sub>tau</sub> y AUC parciales si es necesario. El criterio de bioequivalencia (BE) estándar de aceptación se aplicará a AUCT sin escala. El enfoque a emplear debe estar claramente definido prospectivamente en el protocolo de estudio.

### 8. Estudios de equivalencia farmacodinámicos

Los estudios en voluntarios sanos o pacientes utilizando mediciones farmacodinámicas pueden utilizarse para establecer la equivalencia entre dos productos farmacéuticos cuando el enfoque farmacocinético no es factible. Estudios de equivalencia farmacodinámicos pueden llegar a ser necesarios si el análisis cuantitativo del IFA y/o metabolito(s) en sangre, suero, plasma u orina no se puede hacer con la precisión y sensibilidad suficientes; sin embargo, esto es muy poco probable teniendo en cuenta la tecnología actual. Además, se requieren estudios de equivalencia farmacodinámicos en seres humanos si las mediciones de las concentraciones del IFA no se pueden utilizar como sustitutos de los puntos finales para la demostración de la eficacia y seguridad del producto farmacéutico particular, como es el caso de los productos farmacéuticos diseñados para actuar localmente. Sin embargo, los estudios sobre la disponibilidad local

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

basados en estudios farmacocinéticos solos o en combinación con estudios de disolución in vitro están siendo considerados como sustitutos de los puntos finales para la demostración de calidad biofarmacéutica equivalente y liberación en el sitio de acción de algunos productos que actúan a nivel local. Además, también se requieren estudios de bioequivalencia (BE) con el fin de demostrar la exposición sistémica equivalente para los propósitos de seguridad.

No se recomiendan estudios farmacodinámicos para productos farmacéuticos administrados por vía oral, para acción sistémica cuando el IFA se absorbe en la circulación y se debe emplear el enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la bioequivalencia (BE). Esto es porque la sensibilidad para detectar diferencias entre los productos en su calidad biofarmacéutica, liberación y absorción es menor con puntos finales farmacodinámicos o clínicos. Como la curva de dosis-respuesta para la farmacodinámica o los puntos finales clínicos son generalmente más planos que la relación entre los parámetros farmacocinéticos de dosis, es esencial para asegurar la validez interna del estudio demostrar la sensibilidad del ensayo, es decir, la capacidad de distinguir la respuesta obtenida por dosis adyacentes (dos veces o incluso diferencias de cuatro veces en la dosis). Es esencial llevar a cabo la comparación en el nivel de dosis a la que la respuesta es más pronunciada, lo cual puede requerir hacer un estudio piloto previo para su identificación. Además, la variabilidad en las medidas farmacodinámicas es generalmente mayor que en las medidas farmacocinéticas. Las medidas farmacodinámicas son a menudo objeto de un efecto placebo significativo, que se suman a la variabilidad y complican el diseño experimental. El resultado suele ser que un gran número de pacientes tendrían que estar involucrados en un estudio farmacodinámico para alcanzar el poder estadístico adecuado.

Si se van a utilizar estudios farmacodinámicos estos deben ser realizados tan rigurosamente como los estudios de bioequivalencia (BE) y deben seguirse los lineamientos establecidos por la Resolución 8430 de 1993.

Los siguientes requisitos deben ser considerados en la planificación, realización y evaluación de los resultados de un estudio destinado a demostrar la equivalencia mediante la medición de respuestas farmacodinámicas:

- La respuesta medida debe ser un efecto farmacológico o terapéutico que es relevante para demostrar eficacia y/o seguridad;
- La metodología debe ser validada por la precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad;
- Ni el producto multifuente, ni el producto de referencia deben producir una respuesta máxima durante el curso del estudio, ya que puede ser imposible detectar diferencias entre formulaciones dadas en dosis que producen el máximo o están cerca de los máximos efectos. Una investigación de la relación dosis-respuesta puede ser necesaria como parte del diseño;
- La respuesta debería medirse cuantitativamente, preferiblemente en condiciones de enmascaramiento doble ciego, y por medio de un instrumento que registre los eventos farmacodinámicos, que son sustitutos de las mediciones de las concentraciones plasmáticas. Cuando tales medidas no son posibles, se pueden utilizar las grabaciones en las escalas analógicas visuales. Cuando los datos se limitan a mediciones cualitativas (categorizadas), se requerirá un análisis estadístico especial apropiado;
- Los participantes deben ser examinados antes del estudio para excluir a los no respondedores. Los criterios frente a los cuales respondieron y que los diferencian de los no respondedores deben ser estipulados en el protocolo;
- En situaciones donde pueda presentarse un efecto placebo importante, la comparación entre los productos farmacéuticos sólo puede hacerse por una consideración a priori del efecto placebo potencial en el diseño del estudio. Esto

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

puede conseguirse mediante la adición de una tercera fase con el tratamiento con placebo durante el diseño del estudio;

- La patología subyacente y la historia natural de la enfermedad deben ser consideradas en el diseño del estudio. Debe haber una confirmación de que las condiciones de base son reproducibles;
- Se puede utilizar un diseño cruzado. Cuando esto no sea posible, se debe elegir un diseño de grupos paralelos.

La base para la selección de los productos de fuentes múltiples y los de referencia deben ser los mismos descritos en la sección 7.3.

En los estudios en los que se pueden registrar las variables continuas, el curso de tiempo de la intensidad de la acción puede ser descrita de la misma manera que en un estudio en el cual las concentraciones del plasma son medidas y los parámetros pueden derivarse a describir el área bajo la efecto- curva de tiempo, la respuesta máxima y el tiempo al cual esa respuesta máxima ocurre.

La comparación entre el multifuente y el producto de referencia se puede realizar de dos maneras diferentes:

- a. Análisis de dosis escala o potencia relativa: esta se define como la relación de la potencia del producto multifuente vs la del producto de comparación. Es una manera de resumir la relación entre las curvas de dosis-respuesta del producto multifuente y el de referencia;
- b. Análisis de la respuesta a gran escala: consiste en la demostración de la equivalencia (por lo menos dos niveles de dosis) en el punto final farmacodinámico.

Para que uno u otro enfoque sea aceptable un requisito mínimo es que el estudio tenga sensibilidad de ensayo. Para cumplir con este requisito, al menos dos niveles distintos de cero deben ser estudiados y un nivel de dosis debe demostrar ser superior al otro. Por lo tanto, se recomienda que al menos que lo justifique de otro modo se estudie más de una dosis tanto del producto multifuente como el de referencia. Sin embargo, es esencial que se estudien dosis en la parte vertical de la curva de dosis-respuesta. Si la dosis elegida es demasiado baja en la curva de dosis-respuesta, demostrar la equivalencia entre dos productos no es convincente, ya que estas podrían ser dosis subterapéuticas. Igualmente si una dosis en la parte superior de la curva de dosis-respuesta se incluye, se observarán efectos similares para dosis mucho más altas de las que se estudiaron y por lo tanto demostrar la equivalencia a este nivel de dosis también no sería convincente.

Los resultados obtenidos usando ambas aproximaciones deben ser proporcionados. En los dos casos, los intervalos de confianza observados, comparando el producto de fuentes múltiples y el de referencia, deben estar dentro de los márgenes de equivalencia elegidos para proporcionar pruebas convincentes de la equivalencia. En cuanto a los estudios de bioequivalencia (BE), los intervalos de confianza del 90% deben ser calculados para potencia relativa, mientras que intervalos de confianza del 95% deben calcularse para el análisis de la respuesta a gran escala. Cabe señalar que el rango de aceptación tal como se aplica para la evaluación de la bioequivalencia (BE) puede no ser apropiado. Para ambos enfoques los rangos de equivalencia elegidos deben ser especificados previamente y adecuadamente justificados en el protocolo.

## 9. Estudios clínicos de equivalencia

En algunos casos (véase el ejemplo en la sección 5.1, Estudios in vivo) los datos del perfil de concentración plasmática vs tiempo pueden no ser adecuados para la evaluación de la equivalencia entre dos formulaciones. Aunque en situaciones particulares los estudios farmacodinámicos pueden ser un instrumento adecuado para establecer la equivalencia,

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

en otros, este tipo de estudio no puede realizarse debido a la falta de parámetros farmacodinámicos significativos que se puedan medir; en estos casos tiene que ser realizado un ensayo clínico comparativo para demostrar la equivalencia entre dos formulaciones. Sin embargo, es preferible evaluar la equivalencia mediante la realización de un estudio farmacocinético en lugar de un ensayo clínico que es menos sensible y requeriría un gran número de sujetos para alcanzar el poder estadístico adecuado. Por ejemplo, se ha calculado que 8.600 pacientes tendrían que emplearse para alcanzar el poder estadístico adecuado para detectar una mejora del 20% en respuesta al IFA de estudio en comparación con el placebo (18,19). Del mismo modo se calculó que 2.600 pacientes con infarto de miocardio se requerirían para mostrar una reducción del 16% en el riesgo. Una comparación de dos formulaciones de la misma IFA basados en tales puntos finales requeriría un número aún mayor de sujetos (19).

Si se considera llevar a cabo un estudio de equivalencia clínica para demostrar la equivalencia, se aplican los mismos principios estadísticos que para los estudios de bioequivalencia (BE), aunque podría ser necesario un intervalo de confianza del 95% para los puntos finales farmacodinámicos y clínicos en contraste con el nivel de confianza del 90% empleado convencionalmente para los estudios farmacocinéticos. El número de pacientes que se incluyan en el estudio dependerá de la variabilidad de los parámetros objetivo y el intervalo de aceptación, y es generalmente mucho mayor que el número de sujetos necesarios en estudios de bioequivalencia (BE).

La metodología para establecer la equivalencia entre los productos farmacéuticos por medio de un ensayo clínico con un punto final terapéutico realizado en pacientes, no está todavía tan avanzado como para los estudios de bioequivalencia (BE). Sin embargo, algunos elementos importantes que deben ser definidos en el protocolo se pueden identificar de la siguiente manera:

- los parámetros blanco que por lo general representan puntos finales clínicos relevantes de los cuales el inicio, si es relevante y pertinente, y la intensidad de la respuesta deben ser evaluados
- el tamaño del rango de aceptación debe ser determinado caso por caso, teniendo en cuenta las condiciones clínicas específicas. Estos incluyen, entre otros, el curso natural de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos disponibles y el parámetro objetivo elegido. En contraste con los estudios de bioequivalencia (donde se aplica un intervalo de aceptación convencional) el tamaño del rango de aceptación en los ensayos clínicos debe establecerse individualmente de acuerdo a la clase terapéutica y a la indicación (s);
- el método estadístico utilizado actualmente es el enfoque de intervalos de confianza;
- los intervalos de confianza se pueden derivar de cualquiera de los métodos paramétricos o no paramétricos;
- cuando sea conveniente el diseño debe incluir un brazo de placebo;
- En algunos casos, es relevante incluir puntos finales de seguridad en las evaluaciones comparativas finales.

La base de la selección de los productos de fuentes múltiples y de comparación debe ser la misma descrita en el apartado 7.3.

#### 10. Estudios de equivalencia in vitro

Durante las últimas tres décadas las pruebas de disolución se han convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los productos farmacéuticos orales. El ensayo de disolución, en un principio exclusivamente una prueba de control de calidad, está emergiendo como una prueba de equivalencia sustituta para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Para estos productos (típicamente formas de dosificación oral sólidas que contienen sustancias activas con

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

propiedades adecuadas) la similitud en los perfiles de disolución in vitro, además de comparaciones de excipientes y un análisis riesgo-beneficio, se puede utilizar para documentar la equivalencia de un producto multifuente frente a un producto de referencia.

Cabe señalar que aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) (20) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.

#### **10.1. Pruebas de equivalencia in vitro en el contexto del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico**

##### **10.1.1. Sistema de Clasificación biofarmacéutica**

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se basa en la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal del fármaco. Permite clasificar el ingrediente farmacéutico activo en cuatro categorías:

- Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad;
- Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad;
- Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad;
- Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad.

La combinación de los resultados de disolución y un examen crítico de los excipientes del producto farmacéutico con estas dos propiedades del IFA son los cuatro factores principales que rigen la tasa y grado de absorción del IFA en las preparaciones sólidas de liberación inmediata, (21). Con base en sus propiedades de disolución, las formas de dosificación de liberación inmediata pueden ser clasificadas como de disolución "muy rápida", "rápida", o "No rápida".

Sobre la base de la solubilidad y permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo, la naturaleza de los excipientes y las características de disolución de la formulación farmacéutica, el enfoque según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ofrece la posibilidad de eximir al producto de la necesidad de comprobar la bioequivalencia (BE) farmacocinética in vivo de ciertas categorías de medicamentos de liberación inmediata. PFT orales que contienen un IFA que posee un índice terapéutico estrecho, no son elegibles para un bioexención basada en el enfoque de BCS.

##### **10.1.1.1. Alta solubilidad**

Un IFA se considera altamente soluble cuando la dosis más alta de una formulación farmacéutica sólida de administración por vía oral (según lo determinado por la autoridad reguladora competente, normalmente definida por el producto de referencia), es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8. El perfil de solubilidad vs pH del IFA debe determinarse a  $37 \pm 1$  °C en medios acuosos. Se recomienda un mínimo de tres determinaciones repetidas de solubilidad a cada condición de pH. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

##### **10.1.1.2. Alta permeabilidad**

Un IFA se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en seres humanos es 85% o más sobre la base de una determinación del balance de masa o en

*Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"*

comparación con una dosis intravenosa de referencia. Idealmente, el estudio de balance de masas o comparación con una dosis intravenosa de referencia se llevarán a cabo a la misma dosis que la utilizada para la clasificación de solubilidad. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

Los datos de biodisponibilidad (BD) absoluta o del estudio de balance de masa obtenidos de la literatura publicada pueden ser aceptados como prueba si se puede establecer claramente que los datos se obtuvieron de estudios diseñados adecuadamente.

La perfusión intestinal in vivo en humanos es un método alternativo aceptable.

Cuando se utiliza este método para los estudios de permeación, la idoneidad de la metodología debe ser demostrada, incluyendo la determinación de la permeabilidad relativa a la de un compuesto de referencia cuya fracción de la dosis absorbida se ha documentado que es al menos 85%, así como el uso de un control negativo.

Los datos de apoyo pueden ser proporcionados por los siguientes métodos de ensayo adicionales:

- a. perfusión intestinal in vivo o in situ utilizando modelos animales;
- b. permeación in vitro a través de una monocapa de células epiteliales cultivadas (por ejemplo, Caco-2) utilizando un método validado e IFAs con permeabilidades conocidas, aunque los datos de ninguno de los métodos (a) ni (b) se considerarían aceptables sobre una base independiente.

En estos experimentos la alta permeabilidad se determina con respecto a la alta permeabilidad de una serie de compuestos de referencia con permeabilidades y los valores documentados de la fracción absorbida, incluyendo algunos para los que la fracción de la dosis absorbida es al menos 85% (22).

#### **10.1.2. Determinación de las características de disolución de productos de fuentes múltiples en la consideración de un bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS**

Para la exención de un estudio de bioequivalencia (BE) in vivo para un producto de liberación inmediata, el producto multifuente debe exhibir características muy rápidas o rápidas de disolución in vitro (ver secciones 10.1.2.1 y 10.1.2.2), dependiendo de las propiedades de BCS del IFA. Los datos in vitro también deben demostrar la similitud de perfiles de disolución entre los productos de fuentes múltiples y de comparación.

##### **10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida**

Un producto multifuente se considera que es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del IFA se disuelve en 15 minutos a  $37 \pm 1$  °C usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- PH 1,2 solución de HCl o tampón;
- Un tampón de acetato pH 4,5;
- Un tampón de fosfato pH 6,8.

Se recomiendan tampones farmacopeicos (por ejemplo Ph.Int.) para su uso en estos tres valores de pH. Los tensioactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el producto farmacéutico contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento (Véase también la sección 10.2, perfiles de disolución comparativos.)

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

#### 10.1.2.2. IFAs de disolución rápida

Un producto multifuente se considera que es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la IFA se disuelve en 30 minutos a  $37 \pm 1$  ° C usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- pH 1,2 solución de HCl o tampón;
- pH 4,5 tampón de acetato;
- pH 6,8 tampón de fosfato.

Los tensioactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el producto farmacéutico contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento.

#### 10.2. Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS

Un bioexención basada en el BCS considera:

- a. La solubilidad y la permeabilidad intestinal del IFA (ver sección 10.1);
- b. La similitud de los perfiles de disolución de los productos de fuentes múltiples y de comparación en medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 (véase más adelante);
- c. Los excipientes utilizados en la formulación (véase más adelante);
- d. Los riesgos de una decisión de bioexención incorrecta en términos del índice terapéutico e indicaciones clínicas para el IFA (ver sección 5.1 para los casos en que se requiere un estudio in vivo para demostrar la bioequivalencia).

Sólo cuando hay una relación beneficio-riesgo aceptable en términos de salud pública se pueden aplicar métodos in vitro como los descritos en esta sección, como una prueba de la equivalencia del producto.

#### La reducción del riesgo y la evaluación de excipientes

El riesgo de llegar a una decisión incorrecta de que el producto multifuente es equivalente al producto de referencia puede ser reducido por la correcta clasificación del IFA y siguiendo las recomendaciones para las pruebas de disolución y la comparación de los perfiles de disolución. En todos los casos se deberá demostrar, además, que el uso de los excipientes incluidos en la formulación del producto multifuente están bien establecidos en productos que contienen ese IFA y que los excipientes utilizados no conducirán a diferencias entre el producto de referencia y el multifuente con respecto a los procesos que afectan la absorción (por ejemplo, por los efectos sobre la motilidad GI o interacciones con los procesos de transporte) o que puedan dar lugar a interacciones que alteren la farmacocinética del IFA.

En todos los casos, deben ser utilizados excipientes usuales en cantidades bien establecidas en productos multifuente. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (BD) del IFA, por ejemplo, manitol, sorbitol o surfactantes, deben ser identificados y su impacto debe ser evaluado. Estos excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.

Hay cierta flexibilidad en cuanto a las bioexenciones para productos que contienen IFAs clase 1 con respecto a los excipientes empleados, exceptuando los excipientes críticos como se discutió anteriormente. Se recomienda que los excipientes empleados estén presentes en el producto de referencia o en otros productos que contienen el mismo IFA

*Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"*

que el producto multifuente y que tienen las autorizaciones de comercialización en los países de referencia.

Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación (23).

Como regla general, cuanto más similar es la composición del producto multifuente a la del producto de comparación con respecto a los excipientes, menor es el riesgo de tomar una decisión inadecuada sobre la equivalencia utilizando una bioexención basada en BCS.

### **Productos sub y supra biodisponibles**

Una consideración adicional es el riesgo potencial para la salud pública y para el paciente individual debido a una decisión inapropiada con respecto a la bioequivalencia (BE). Esencialmente hay dos posibles resultados negativos.

El primero surge cuando el producto multifuente es sub biodisponible. En este caso la sustitución del producto de referencia con el producto multifuente podría conducir a una eficacia terapéutica reducida. Los IFAs que deben alcanzar una cierta concentración para ser eficaces (por ejemplo, antibióticos) son los más susceptibles a los problemas de sub-biodisponibilidad.

El segundo resultado negativo surge cuando el producto multifuente es supra biodisponible. En este caso la sustitución del producto de referencia con el producto multifuente podría conducir a la toxicidad. Los IFAs que exhiben efectos tóxicos a concentraciones cercanas al rango terapéutico son los más susceptibles a problemas de supra-biodisponibilidad. Por estas razones el índice terapéutico es una consideración importante en la determinación de si se puede aplicar o no una bioexención basada en el BCS.

### **Comparación de perfiles de disolución**

La aprobación de formulaciones multifuente utilizando estudios de disolución comparativos in vitro debe basarse en la generación de perfiles de disolución comparativos, en lugar de un ensayo de disolución de un solo punto. Para más detalles consultar el numeral 10.6

#### **10.2.1. Criterios de disolución para bioexenciones basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica según las propiedades de los ingredientes farmacéuticos activos**

La principal aplicación del BCS es proporcionar criterios para bioexención de productos multifuente. Los productos que tengan IFAs de las siguientes clases de BCS pueden ser elegibles para un bioexención:

- IFAs Clase 1 en el BCS, si los productos multifuente y de referencia son de disolución muy rápida;
- IFAs Clase 3 en el BCS, si los productos multifuente y de referencia son de disolución muy rápida;

En resumen, las bioexenciones para formas de dosificación sólidas orales basadas en BCS pueden ser considerados bajo las siguientes condiciones:

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- I. Las formas de dosificación de IFA que son altamente solubles, altamente permeable (BCS Clase 1) con un contenido de excipientes aceptable y un análisis de riesgo-beneficio favorable y que se disuelve rápidamente, son elegibles para un bioexención basado en la BCS demostrando que:
- II. La forma de dosificación se disuelve rápidamente (tal como se define en la sección 10.1.2.2) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al del producto de comparación en tampones acuosos a pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 usando el método de paletas a 75 rpm o el método de la canastilla a 100 rpm y cumple con los criterios de disolución perfil similitud,  $f_2 \geq 50$  (o criterio estadístico equivalente);
- III. Si tanto el producto de referencia como el producto multifuente se disuelven muy rápidamente (como se define en la sección 10.1.2.1) los dos productos se consideran equivalentes y una comparación del perfil no es necesaria.
- IV. Las formas de dosificación para IFAs que son muy solubles y tienen baja permeabilidad (Clase 3 en el BCS) son elegibles si cumplen todos los criterios (a-d) que figuran en la sección 10.2 y si la evaluación riesgo-beneficio es favorable en términos de la extensión, el sitio y el mecanismo de absorción.

En general, los riesgos de llegar a una decisión bioexención inapropiada necesitan ser evaluados de manera más crítica cuando el grado de absorción es menor (especialmente si biodisponibilidad absoluta <50%); por lo tanto, es esencial que los excipientes de la formulación del producto propuesto sean examinadas cuidadosamente. Con el fin de minimizar el riesgo de una decisión inapropiada, los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente la misma y cuantitativamente similar a la del de referencia.

Si se considera que el riesgo de llegar a una decisión inapropiada y los riesgos asociados para la salud pública y para los pacientes individuales es aceptable, el producto multifuente será elegible para un bioexención basada en BCS, cuando tanto el producto de referencia como el producto multifuente sean de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos como se describe en la sección 10.1.2.1).

### **10.3. Pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones**

Bajo ciertas condiciones, la aprobación de las diferentes dosis de un producto de origen múltiple se puede considerar sobre la base de perfiles de disolución si las formulaciones tienen composiciones proporcionalmente similares.

Para el propósito de esta guía las formulaciones proporcionales pueden definirse de dos maneras, teniendo en cuenta las concentraciones de las formas de dosificación.

#### **10.3.1. Formulaciones proporcionales**

- i. Todos los ingredientes activos e inactivos están exactamente en las mismas proporciones en las diferentes dosis (por ejemplo, una tableta de 50 mg tiene exactamente la mitad de todos los ingredientes activos e inactivos contenidos en una tableta de 100 mg y el doble de lo que estaría contenida en un comprimido de 25 mg). Para los productos de liberación inmediata, los componentes de recubrimiento, cubierta de la cápsula, colorantes y sabores no necesariamente deben satisfacer este requisito.
- ii. Para una PFT, donde la cantidad de la IFA en la forma de dosificación es relativamente baja (hasta 10 mg por unidad de dosificación o no más de 5% del

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

peso de la forma de dosificación), el peso total de la forma de dosificación sigue siendo similar para todas las concentraciones implicadas.

Para una bioexención se considera:

- Si las cantidades de los diferentes excipientes o contenido de la cápsula son los mismos para las concentraciones comparadas y sólo ha cambiado la cantidad del IFA;
- Si la cantidad de diluyente se modifica para tener en cuenta el cambio en la cantidad de IFA: las cantidades de otros excipientes núcleo o contenido de la cápsula debe ser el mismo para las dosis implicadas.

### **10.3.2. La clasificación de bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones**

#### **10.3.2.1. Comprimidos de liberación inmediata**

Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones para una serie de concentraciones de un producto de origen múltiple, cuando los productos farmacéuticos son fabricados con el mismo proceso de fabricación, se podrá conceder cuando:

- i. Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado para al menos una de las concentraciones de la formulación. Como se describe en la sección 7.4.1, la concentración estudiada suele ser la mayor, a menos que se elija una menor, por razones de seguridad y el IFA sea altamente soluble y muestre una farmacocinética lineal;
- ii. Todas las dosis son proporcionalmente similares en la formulación a la de la dosis estudiada;
- iii. Los perfiles de disolución para las diferentes dosis son similares a pH 1,2, 4,5, 6,8 y en el medios de control de calidad (QC), a menos que se justifique por la ausencia de condiciones de inmersión. Si las diferentes dosis del producto de prueba no muestran perfiles de disolución similares, debido a la ausencia de condiciones de inmersión en cualquiera de los medios anteriores, esto debe ser justificado, mostrando perfiles de disolución similares al probar la misma dosis por vaso (por ejemplo, dos comprimidos de 5 mg frente a un comprimido de 10 mg) o mostrando el mismo comportamiento en el producto de referencia.

En cuanto a la bioexención basada en BCS, si ambas dosis liberan 85% o más de la cantidad etiquetada del IFA en 15 minutos, utilizando todos los medios de disolución como se recomienda en la sección 10.2, la comparación del perfil con una prueba  $f_2$  es innecesario.

En el caso de una forma de dosificación de liberación inmediata con varias dosis que se desvía de la proporcionalidad es posible emplear bracketing, de modo que sólo las dos concentraciones que representan los extremos necesitan ser estudiadas in vivo.

Si la aprobación de una dosis de un producto se fundamenta en una bioexención basada en el BCS en lugar de un estudio de equivalencia in vivo, otras dosis de la serie también deben ser evaluadas basadas en bioexenciones según BCS en comparación con una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis.

#### **10.3.2.2. Comprimidos y cápsulas de liberación retardada**

*Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"*

Para los comprimidos de liberación retardada, para una serie de dosis de un producto multifuente, donde las dosis son proporcionalmente similares a la formulación estudiada in vivo, se puede conceder una bioexención para una concentración menor si demuestra que los perfiles de disolución son similares ( $f_2 \geq 50$ ), en las condiciones de prueba recomendadas para el producto de liberación retardada, por ejemplo, ensayo de disolución en medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas, seguido por disolución a pH 6,8. Al evaluar la proporcionalidad en la composición, se recomienda considerar la proporcionalidad de recubrimiento gastroresistente con respecto a la superficie (no al peso del núcleo) para tener la misma gastro-resistencia ( $\text{mg} / \text{cm}^2$ ).

Para cápsulas de liberación retardada, donde diferentes dosis han sido alcanzadas únicamente ajustando el número de microesferas que contienen el IFA, la similitud en el perfil de disolución de la nueva concentración (inferior) a la de la concentración aprobada ( $f_2 > 50$ ) bajo las condiciones recomendadas para los productos de liberación retardada (véase más arriba) es suficiente para una bioexención.

### 10.3.2.3. Comprimidos y cápsulas de liberación extendida

- a. Para los comprimidos de liberación extendida, cuando hay una serie de dosis de un producto multifuente que son proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos y tienen el mismo mecanismo de liberación del IFA, los estudios de bioequivalencia (BE) in vivo deben llevarse a cabo con la mayor concentración propuesta. Posteriormente, a las concentraciones inferiores de la serie se les puede conceder una bioexención si presentan perfiles de disolución similares a los de la mayor concentración,  $f_2 \geq 50$ , en tres tampones de pH diferentes (entre pH 1,2 y 7,5) y en los medios de control de calidad establecidos por el método de prueba recomendado.
- b. Para los comprimidos de liberación extendida con un mecanismo de liberación de bomba osmótica, la comparación de perfiles de disolución ( $f_2 \geq 50$ ) a las condiciones de prueba recomendadas es suficiente para una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de la formulación.
- c. En el caso las cápsulas de liberación extendida, donde las diferentes dosis han sido obtenidas ajustando el número de microgránulos que contienen el IFA, una comparación de perfiles de disolución ( $f_2 \geq 50$ ) a la condición de prueba recomendada es suficiente para una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de la formulación.

### 10.3.3. Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones

En cuanto a las bioexenciones basadas en el BCS, un modelo matemático independiente (por ejemplo la prueba  $f_2$ ) puede ser utilizado para comparar los perfiles de disolución de dos productos.

El perfil de disolución de los dos productos (la dosis de referencia y la concentración adicional) debe ser determinado bajo las mismas condiciones de ensayo.

Los tiempos de muestreo para los perfiles de disolución, tanto para la concentración de referencia como para las concentraciones adicionales deben ser el mismo. Por ejemplo:

- Para los productos de liberación inmediata 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos;
- Para los productos de liberación extendida de 12 horas: 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas;
- Para los productos de liberación extendida de 24 horas 1, 2, 4, 6, 8, 16 y 24 horas.  
Para la aplicación del valor  $f_2$  véase el Numeral 10.6

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

#### 10.4. Pruebas de equivalencia in vitro para las formas de dosificación no orales

En el caso de soluciones intravenosas micelares con la misma composición cualitativa y cuantitativa del agente tensioactivo, pero con cambios significativos en otros excipientes, una comparación in vitro podría evitar la necesidad de estudios in vivo si se garantiza la liberación de IFA desde la micela después de la dilución del PFT o administración IFA en el sistema sanguíneo (24).

Los productos de acción y de aplicación local, en forma de suspensiones acuosas que contienen el mismo IFA (s) en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables podrían eximirse de la demostración de la equivalencia por medio de la disponibilidad local, farmacodinámica o estudios clínicos si la caracterización in vitro es capaz de asegurar una estructura cristalográfica y distribución de tamaño de partícula similares, así como cualquier otra prueba in vitro específica para cada forma de dosificación, por ejemplo, disolución. Los detalles metodológicos de las técnicas mencionadas a continuación no están cubiertos en estas directrices. Información adicional acerca de estas técnicas debe buscarse a partir de directrices elaboradas por agencias reguladoras de referencia o de la literatura.

- a. Las suspensiones para nebulización con la misma composición cualitativa y cuantitativa que el producto de comparación pueden eximirse de presentar estudios in vivo, si se demuestra que las partículas en las suspensiones tienen la misma estructura cristalográfica y la distribución de tamaño de partícula que las del producto de comparación, así como la comparabilidad en cualquier otro adecuado ensayo in vitro, por ejemplo, disolución. Además, las microgotas nebulizadas deben exhibir una distribución similar de tamaño de partícula aerodinámico a la del producto de comparación.
- b. Las suspensiones para nebulización con diferente composición cualitativa y cuantitativa pueden aplicar a una exención si, además de los requisitos definidos anteriormente en a., la diferencia en la composición de los excipientes no altera la eficiencia nebulizador (por ejemplo, por la presencia o ausencia de un tensioactivo o conservante diferente) y la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (por ejemplo, alteración higroscopicidad del producto por la presencia de una cantidad diferente de sal como agente isotónico). Para ello, el estado de la técnica apropiada ensayo in vitro debe llevarse a cabo un ensayo apropiado de acuerdo con el estado del arte para asegurar la equivalencia del producto.

Cualquier diferencia en excipientes debe revisarse críticamente porque ciertos excipientes que se consideran irrelevantes en otra dosis formas (por ejemplo, conservantes, sustancias para ajustar la tonicidad o engrosamiento agente) puede afectar a la seguridad y / o eficacia del producto.

- c. Las gotas nasales donde el IFA está en suspensión con la misma composición cualitativa y cuantitativa que el producto de referencia podrían no necesitar estudios in vivo si se demuestra que las partículas en suspensión tienen la misma estructura cristalográfica y la distribución de tamaño de partícula similar a la del producto de referencia, así como comparabilidad en cualquier otro ensayo in vitro adecuado, por ejemplo, disolución.
- d. Gotas nasales donde el IFA se encuentra en suspensión, con diferencias cualitativas o cuantitativas en la composición de excipientes con respecto al producto de comparación, podrían no requerir estudios in vivo si, además de los requisitos definidos anteriormente en c., la diferencia en la composición de excipientes no afecta a la eficacia ni a la seguridad (por ejemplo, un conservante diferente puede afectar el perfil de seguridad debido a una mayor irritación de las fosas nasales y una viscosidad diferente o tixotropía pueden afectar el tiempo de

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

- permanencia en el sitio de acción). Por tanto, cualquier diferencia en excipientes debe revisarse críticamente.
- e. Los aerosoles nasales de solución con la misma composición cualitativa y cuantitativa en excipientes se pueden conceder exenciones sobre la base de una batería de ensayos in vitro como se define por agencias reguladoras de referencia (18, 25).
  - f. Aerosoles nasales en solución con diferencias cualitativas y cuantitativas en la composición de los excipientes pueden no necesitarse si además de demostrar similitud en la batería de ensayos in vitro referidos en e., las diferencias en excipientes son revisados críticamente como se describe anteriormente en d..
  - g. Los aerosoles nasales en suspensión con la misma composición cualitativa y cuantitativa en excipientes pueden no aplicarse si, además de la batería de ensayos in vitro que se hace referencia más arriba en e., las partículas en suspensión se demuestra que tienen la misma estructura cristalográfica y distribución de tamaño de partícula similar, así como la comparabilidad en cualquier otro ensayo in vitro adecuado, por ejemplo, disolución.
  - h. Los aerosoles nasales en suspensión con diferencias cualitativas y cuantitativas en la composición de los excipientes podrían optar a bioexención, si además de la batería de ensayos in vitro referidos en e. y g., las diferencias en excipientes son revisados críticamente como se describe anteriormente en d.
  - i. En el caso de los inhaladores en solución o suspensión de dosis medida a presión, los estudios in vivo podrían no ser necesarios si se demuestra similitud en una batería de ensayos in vitro como se describe en las directrices específicas emitidas por agencias de referencia (26). Una exención a los estudios in vivo de un inhalador de polvo seco (DPI) no se considera viable a menos que el dispositivo para la DPI sea idéntico al de la referencia.
  - j. Para los geles tópicos farmacéuticamente equivalentes, la equivalencia puede demostrarse por medio de estudios de difusión de membrana in vitro de cuando los productos contienen esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables y el IFA (s) están en solución (27).
  - k. Suspensiones oftálmicas y óticas con la misma composición cualitativa y cuantitativa en excipientes pueden aplicar a una exención si se demuestra que las partículas en suspensión que tienen la misma estructura cristalográfica y una distribución de tamaño de partícula similar, así como la comparabilidad de cualquier otra prueba in vitro adecuada, por ejemplo, disolución.
  - l. Los productos que actúan localmente en el tracto gastrointestinal que contiene IFAs altamente solubles (como se define por BCS) en formas de dosificación de liberación inmediata pueden ser eximidos de la presentación de estudios de equivalencia in vivo con base en los mismos requisitos de disolución que se aplican para la bioexención basada en BCS.

**10.5. Pruebas de equivalencia in vitro para escalonamiento y cambios posteriores a la aprobación**

Aunque estas directrices se refieren principalmente a los requisitos de registro para los productos farmacéuticos multifuente, hay que señalar que, en determinadas condiciones, a raíz de los cambios permisibles a la formulación o fabricación después de la aprobación del PFT, las pruebas de disolución in vitro también pueden ser adecuadas para confirmar

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

la similitud de las características de calidad y rendimiento del producto. Información adicional sobre cuándo se pueden emplear pruebas de disolución para apoyar las variaciones del producto se proporciona en la guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos.

#### 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos

Las mediciones de disolución de dos productos farmacéuticos terminados (PFT) (por ejemplo, test y comparador o dos concentraciones diferentes) deben hacerse en las mismas condiciones de prueba. Un mínimo de tres puntos de tiempo (excluyendo cero) deben ser incluidos, los puntos de tiempo tanto para el comparador y el producto test deben ser los mismos. Los intervalos de muestreo deben ser cortos para una comparación de los perfiles (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos para una forma de dosificación de liberación inmediata). El punto de tiempo de 15 minutos es fundamental para determinar si un producto se disuelve muy rápidamente y para determinar si  $f_2$  debe calcularse. Para productos de liberación extendida los puntos de tiempo deben establecerse para cubrir toda la duración de la liberación esperada, por ejemplo, además de los anteriores puntos de tiempo: se debe recoger muestras a 1, 2, 3, 5 y 8 horas para productos de liberación de 12 horas y los intervalos de prueba adicionales serían necesarios en caso de mayor duración de la liberación.

Los estudios deben ser realizados en al menos tres medios de pH que cubren el rango fisiológico, incluyendo ácido clorhídrico pH 1,2, tampón pH 4,5 y tampón pH 6,8. Se recomiendan los tampones de la farmacopea internacional. También se aceptan otros tampones farmacopeicos con el mismo pH y la capacidad amortiguadora. El agua puede ser considerada como un medio adicional, especialmente cuando el IFA es inestable en los medios tamponados en la medida en que los datos son inutilizables.

Si tanto el producto de prueba (test) como el de referencia (comparador) muestran más 85% de disolución en 15 minutos los perfiles son considerados similares (no se requieren cálculos). De lo contrario es necesario:

- Calcular la similitud de los perfiles de disolución comparativos mediante la siguiente ecuación que define un factor de similitud ( $f_2$ )  
$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$
donde  $R_t$  y  $T_t$  son la media porcentual del IFA disuelto para la referencia (comparador) y el producto de prueba por cada punto de tiempo. Un valor  $f_2$  entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares;
- Un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (comparador);
- En el caso en el que 85% de disolución no pueda ser alcanzada debido a la mala solubilidad del IFA o el mecanismo de liberación de la forma de dosificación, la disolución debe llevarse a cabo hasta que se ha alcanzado una asíntota (meseta);
- Al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil. Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de,  $f_2$ . Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%;
- Cuando son productos de liberación retardada (por ejemplo con recubrimiento entérico), las condiciones recomendadas son medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas y tampón de pH 6,8;
- Cuando se comparan cápsulas de liberación extendida de microgránulos, donde las diferentes concentraciones han sido obtenidas únicamente ajustando el

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

número de microgránulos que contienen el IFA, una condición (por lo general la condición de liberación) será suficiente;

- Se debe evitar el uso de tensioactivos en las pruebas de disolución comparativa.

Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.

### Referencias

1. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights. Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization, 1994, Annex 1 C.
2. HHS/FDA Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered medicine products – general considerations. Rockville (MD): Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration; 2003  
(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>, accessed 20 February 2015).
3. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 929): 94–142.
4. Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on the Selection and use of Essential Medicines: sixth report. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850):97–137.
5. Handbook. Good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development, second edition. Geneva: World Health Organization, on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2009.
6. Guidelines for organizations performing in vivo bioequivalence studies. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2006: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 937).
7. Julious SA. Sample sizes for clinical trials with normal data. Stat Med. 2004; 23(12):1921–86.
8. Revision/update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 992).
9. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Commentary: the role of metabolites in bioequivalence. Pharm Res. 2004; 21 (8):1331–44.
10. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability J Pharmacokinetic Biopharm. 1987; 15(6):657–80.
11. Westlake WJ. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE, editor. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker; 1988:329–52.
12. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. Biometrika. 1977;64(2):191–99.
13. ICH E3, Structure and content of clinical study reports. Geneva: International Conference on Harmonisation (ICH) Secretariat/IFPMA; 1995.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

14. Blume HH, Midha KK. Bio-International 92, Conference on bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. J Pharm Sci. 1993;82(11):1186-9.
15. Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs and drug products. Pharm Res. 2001;18(6):728-33.
16. Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK. Scaling or wider bioequivalence limits for highly variable drugs and for the special case of C(max). Int J Clin Pharmacol Ther. 2003;41(5):217-25.
17. Tothfalusi L, Endrenyi L. Limits for scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products. Pharm Res. 2003;20(3):382-9.
18. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA. 1988;260(15):2259-63.
19. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
20. The International Pharmacopoeia. Geneva: World Health Organization ([www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/](http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/), accessed 5 January 2015).
21. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995; 12:413-20.
22. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP, et al. Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions. Pharm Res. 2002;19:921-5.
23. WHO guidelines on variations to a prequalified product. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO Technical Report Series, No. 981): 154.
24. Guideline on the investigation of bioequivalence, London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency; 2010 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf), accessed 5 January 2015).
25. European Medicines Agency – Compilation of individual product specific guidance on demonstration of bioequivalence. London: European Medicines Agency; 2014 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500179395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179395.pdf), accessed 20 February 2015).
26. HHS/FDA Draft guidance for industry, bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2003.
27. HHS/FDA Guidance for industry, nonsterile semisolid dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls; in vitro release testing and in vivo bioequivalence documentation. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

ANEXO TÉCNICO 2

LISTADO DE MEDICAMENTOS PARA LOS CUALES ES EXIGIBLE LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA (BE) CON SUS RESPECTIVOS PRODUCTOS DE REFERENCIA

No.	IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo)	Producto comparador de referencia	
		Nombre comercial	Fabricante
1	Ácido valproico	Valcote	Abbott
		Depakene	
2	Abiraterona	Zytiga	Janssen Cilag
3	Alprazolam	Xanax	Pfizer
4	Amiodarona	Cordarone	Sanofi Aventis
5	Anastrozol	Arimidex	Astrazeneca
6	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb
7	Atenolol	Tenormin	Astrazeneca
8	Axitinib	Inlyta	Pfizer
9	Azatioprina	Imuran	Excella GMBH
10	Azacidina	Vidaza	Celgene
11	Bicalutamida	Casodex	Astrazeneca
12	Biperideno	Akineton	Abbott
13	Bromocriptina	Parlodel	Novartis
14	Busulfan	Myleran	Aspen Global
15	Capecitabina	Xeloda	Roche
16	Carbamazepina	Tegretol	Novartis
17	Carbonato de litio	Eskalit SR	GlaxoSmithKline
		Theralite	Sanofi Aventis
18	Ciclosporina	Sandimmun neoral	Novartis
19	Ciproterona	Androcur	Bayer
20	Clobazan	Urbadan	Sanofi Aventis
21	Clonazepan	Rivotril	Roche
22	Ciclofosfamida	Endoxan	Baxter Dncology
23	Clorambucilo	Leukeran	Aspen Global
24	Crizotinib	Xalkori	Pfizer
25	Dabigatrán	Pradaxa	Boehringer Ingelheim
26	Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb
27	Diazepam	Valium	Roche
28	Dronedarona	Multaq	Sanofi Aventis
29	Erlotinib	Tarceva	Roche
30	Estramustina	Estracyt	Pfizer
31	Everolimus	Afinitor	Novartis
32	Exemestano	Aromasin	Pfizer
33	Fenitoína sódica	Epamin	Pfizer
		Epamin XR	
34	Flutamida	Flutamida	Teva
35	Gabapentina	Neurontin	Pfizer
36	Gefitinib	Iressa	Astrazeneca
37	Glimepirida	Amaryl	Sanofi Aventis
38	Goserelina	Zoladex	Astrazeneca
39	Hidroxiúrea (hidroxicarbamida)	Hydrea	Bristol Myers Squibb
40	Imatinib	Glivec	Novartis
41	Ibrutinib	Imbruvica	Janssen Cilag
42	Lamivudina	3TC	GlaxoSmithKline
43	Lamotrigina	Lamictal	GlaxoSmithKline
44	Lapatinib	Tykerb	Novartis
45	Levetiracetam	Keppra	UCB Pharma
46	Letrozol	Femara	Novartis
47	Levodopa + carbidopa	Sinemet	Merck Sharp and Dohme
48	Levotiroxina	Eutirox	Merck
		Synthroid	Abbott
49	Leflunomida	Arava	Sanofi Aventis
50	Lenalidomida	Revlimid	Celgene
51	Linagliptina	Trayenta	Boehringer Ingelheim
52	Melfalán	Alkeran	GlaxoSmithKline

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo)	Producto comparador de referencia	
		Nombre comercial	Fabricante
53	Metildigoxina	Lanitop	Roche
54	Metformina	Glucophage	Merck
55	Metotrexato	Metotrexato	Ebewe Pharma
56	Metoprolol	Betalol	Astrazeneca
57	Micofenolato de mofetilo	Cellcept	Roche
		Myfortic	Novartis
58	Nilotinib	Tasigna	Novartis
59	Octeotrida	Sandostatina	Novartis
60	Oxcarbazepina	Trileptal	Novartis
61	Pazopanib	Votrient	Novartis
62	Pioglitazona	Actos	Takeda
63	Pramipexol	Mirapex	Boehringer Ingelheim
64	Pregabalina	Lyrica	Pfizer
64	Propafenona	Rythmol	GlaxoSmithKline
65	Propranolol	Inderal	Astrazeneca
66	Rasagilina	Azilect	Teva pharmaceuticals
67	Rotigotina	Neupro	UCB Inc
68	Rivaroxaban	Xarelto	Bayer
69	Ruxolitinib	Jakavi	Novartis
70	Selegilina	Eldepryl	Somerset
71	Sitagliptina	Januvia	Merck Sharp & Dohme
72	Sirolimus	Rapamune	Pfizer
73	Sorafenib	Nexavar	Bayer
74	Sunitinib	Sutent	Pfizer
75	Talidomida	Thalomid	Celgene
76	Tamoxifeno	Nolvadex	Astrazeneca
77	Temozolomida	Temodal	Merck Sharp and Dohme
78	Tofacitinib	Xeljanz	Pfizer
79	Topiramato	Topamac	Janssen
80	Topotecan	Hycamtin	Novartis
81	Tretinoína	Vesanoid	Cheplapharm
82	Triptorelina	Trelstar	Actavis
83	Vemurafenib	Zelboraf	Roche
84	Vismodegib	Erivedge	Roche
85	Vorinostat	Zolinza	Merck Sharp and Dohme
86	Tacrolimus	Prograf	Janssen
87	Tamoxifeno	Nolvadex	Astrazeneca
88	Verapamilo	Isoptin	Abbott
89	Warfarina	Coumadin	Bristol-Myers
90	Zidovudina	Retrovir	GlaxoSmithKline

Adicionalmente, requieren estudios de Bioequivalencia (BE) los productos que se presenten en las siguientes formas farmacéuticas:

- Tabletas o cápsulas de liberación programada.
- Nuevas formas farmacéuticas orales diferentes a las ya aceptadas.
- Líquidos orales de liberación programada.
- Formas farmacéuticas para otras vías de administración (piel, mucosa, etc) que busquen efectos sistémicos
- Parenterales de liberación prolongada.

5 ABR 2016

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

ANEXO TÉCNICO 3

BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)

Guía de inspección de centros de BD y BE

1. ETAPA CLÍNICA

1.1. Instalaciones – Condiciones generales

No.	Tipo	Item
1.1.1.	INF	¿Cuál es el área física destinada a hospitalización de los participantes?
1.1.2.	INF	¿Existen fuentes de polución o contaminación?
1.1.3.	N	¿Los alrededores de los edificios están limpios?
1.1.4.	R	En cuanto al aspecto externo ¿los edificios presentan buena conservación (libre de grietas, filtraciones, etc)?
1.1.5.	N	Los pisos, paredes y techos ¿son apropiados para las actividades desarrolladas en el área?
1.1.6.	N	¿Las instalaciones están construidas de tal forma que impidan la entrada de insectos y otros animales?
1.1.7.	R	¿La iluminación es apropiada?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

1.2. Instalaciones auxiliares

No.	Tipo	Item
1.2.1.	R	¿Existen vestieres en cantidades suficientes para los funcionarios (relacionar área y número de empleados)?
1.2.2.	N	¿Están en condiciones higiénicas apropiadas?
1.2.3.	R	¿Existen baños en cantidades suficientes para los funcionarios (relacionar el área y la cantidad de funcionarios)?
1.2.4.	N	¿Están en condiciones higiénicas apropiadas?
1.2.5.	R	¿El acceso a los baños es independiente de las áreas destinadas a internar a los participantes?
1.2.6.	N	¿Existe generador de energía eléctrica para los casos de emergencia?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

1.3. Área de hospitalización

No.	Tipo	Item
1.3.1.	I	¿Hay un área exclusiva para los voluntarios en el periodo de hospitalización?
1.3.2.	N	¿La iluminación en el área de internación es apropiada?
1.3.3.	N	¿La ventilación en el área de internación es apropiada?
1.3.4.	INF	¿Cómo es la distribución de las camas? ¿En una enfermería o en varias habitaciones?
1.3.5.	INF	¿Cuáles son los muebles y el equipamiento de las áreas donde están las camas?
1.3.6.	N	¿Existe un número suficiente de baños?
1.3.7.	N	¿Los baños están en condiciones higiénicas y cuentan con agua caliente y fría, toallas, jabones y secadores?
1.3.8.	N	¿Hay puesto de enfermería?
1.3.9.	INF	¿Cuál es el área de la enfermería?
1.3.10.	R	¿Existe área de descanso para el personal de enfermería?
1.3.11.	I	¿Cuenta con un médico de planta en el lugar del estudio?
1.3.12.	R	¿Existe un área de descanso para el médico?
1.3.13.	N	¿Hay consultorio para la evaluación de los voluntarios?
1.3.14.	I	¿La unidad clínica dispone de UCI?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
1.3.15.	INF	¿El sistema de UCI es parte de la unidad clínica o se cuenta con un transporte asistencial medicalizado?
1.3.16.	I	En el caso del transporte asistencial medicalizado, ¿está disponible en el lugar de detención en el periodo de mayor riesgo de eventos adversos graves?
1.3.17.	I	En el caso de transporte asistencial medicalizado, ¿están preestablecidas unidades fijas para transferir al voluntario?
1.3.18.	INF	¿Cuál es la distancia entre el área de hospitalización y la UCI?
1.3.19.	INF	¿Hay cafetería?
1.3.20.	N	¿Existe una zona de recreación para los voluntarios?
1.3.21.	INF	¿Qué equipos y muebles dispone el área recreativa?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.4. Equipos

No.	Tipo	Ítem
1.4.1.	R	¿Los equipos e instrumentos están ordenados de forma racional?
1.4.2.	R	¿Hay disponible un sistema de alimentación ininterrumpida para los equipos de emergencia?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.5. Consultorio/Enfermería

No.	Tipo	Ítem
1.5.1.	I	¿Tienen esfigomanómetro? ¿En qué condiciones?
1.5.2.	N	¿Son calibrados periódicamente?
1.5.3.	I	¿Tienen estetoscopio? ¿En qué condiciones?
1.5.4.	I	¿Tienen termómetros? ¿En qué condiciones?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.6. Carro de paro

No.	Tipo	Ítem
1.6.1.	I	¿Tienen máscara de oxígeno?
1.6.2.	I	¿Tiene ambú ?
1.6.3.	I	¿Posee laringoscopio?
1.6.4.	I	¿Posee cánula de intubación con manguito en buenas condiciones?
1.6.5.	I	¿Posee jeringas desechables?
1.6.6.	I	¿Hay medicamentos para emergencias? ¿Cuáles?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.7. Sala de preparación de muestras

No.	Tipo	Ítem
1.7.1.	INF	¿Las muestras son preparadas en unidad clínica o son enviadas a otra unidad?
1.7.2.	R	¿Existe una sala reservada para la preparación de muestras?
1.7.3.	N	¿Existe una centrífuga? ¿tiene sistema de refrigeración? ¿está calibrada?
1.7.4.	N	¿Existe un procedimiento de limpieza y descontaminación de la centrífuga?
1.7.5.	R	¿Hay un congelador?
1.7.6.	N	¿Existe registro de temperatura de los congeladores? ¿Los termómetros utilizados son calibrados por un laboratorio acreditado?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

1.7.7.	R	¿Hay un refrigerador?
1.7.8.	N	¿Existe un registro de temperatura de los refrigeradores?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.8. Documentación

No.	Tipo	Ítem
1.8.1.	N	¿Hay registros clínicos del estudio teniendo en cuenta sus particularidades?
1.8.2.	N	¿Las fichas clínicas de los voluntarios contienen todos los datos necesarios (edad, sexo, dirección, etc.)?
1.8.3.	I	¿Los datos personales de los voluntarios son manejados guardando el secreto médico?
1.8.4.	INF	¿El sistema de entrada de datos es computarizado o manual?
1.8.5.	N	¿Existen controles para los medicamentos dispensados?
1.8.6.	I	¿Los registros médicos de los voluntarios son mantenidos por un período mínimo de cinco años?
1.8.7.	R	¿Existe banco de datos de voluntarios?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.9. Buenas prácticas clínicas para efectos de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

No.	Tipo	Ítem
1.9.1.	I	¿El protocolo del estudio y las enmiendas son sometidos a un Comité de Ética en Investigación (CEI)?
1.9.2.	I	¿Todos los protocolos son aprobados por un CEI?
1.9.3.	I	¿Los estudios son conducidos en conformidad con un protocolo previamente aprobado?
1.9.4.	INF	¿La institución posee un CEI?
1.9.5.	INF	¿Un investigador o algún miembro de su equipo hace parte del CEI? En caso afirmativo ¿se abstiene de evaluar sus propias investigaciones?
1.9.6.	I	¿El CEI hace parte de una institución certificada?
1.9.7.	I	¿El consentimiento informado está fechado y firmado antes del inicio del estudio?
1.9.8.	INF	¿Quién es el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado?
1.9.9.	N	¿Los estudios son conducidos de acuerdo con las normas nacionales e internacionales vigentes?
1.9.10.	N	¿Toda la información generada en el estudio clínico se registra y almacena para asegurar informes precisos?
1.9.11.	N	¿Existe un campo específico para el registro de eventos adversos en las fichas clínicas?
1.9.12.	N	¿Los eventos adversos serios están siendo notificados ante el CEI e Invima?
1.9.13.	I	¿La confidencialidad de los registros de voluntarios se mantiene correctamente?
1.9.14.	N	¿Los medicamentos de los estudios son almacenados en un lugar apropiado de temperatura y humedad?
1.9.15.	N	¿Los medicamentos de los estudios son dispensados de acuerdo con las normas del estudio?
1.9.16.	N	¿A los voluntarios se les garantiza el cubrimiento integral en salud relacionado con la investigación y las posibles consecuencias derivadas de la misma?
1.9.17.	N	¿Hay una compensación para los voluntarios que participaron en los estudios?
1.9.18.	R	¿Existe procedimiento de monitorización del estudio por parte del patrocinador?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
1.9.19.	N	¿Hay procedimiento de remisión médica para los voluntarios en los que se detecte una enfermedad en los exámenes pre-estudio?
1.9.20.	N	¿Existe un compromiso de tratamiento médico continuado en caso de secuelas causadas por efectos adversos de los medicamentos?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.10. Cuerpo técnico

No.	Tipo	Ítem
1.10.1.	N	¿El investigador principal tiene experiencia en la realización de estudios clínicos?
1.10.2.	N	¿El equipo cuenta con apoyo de un cuerpo médico?
1.10.3.	N	¿El equipo cuenta con apoyo de un equipo de enfermería?
1.10.4.	N	¿Existe un programa de capacitación y entrenamiento de funcionarios?
1.10.5.	N	¿Existen registros de capacitación y entrenamiento de funcionarios?
1.10.6.	N	¿El personal está uniformado?
1.10.7.	N	¿Los uniformes se encuentran limpios y en buen estado?
1.10.8.	N	¿El número de encargados de la recolección de las muestras es suficiente para la cantidad de voluntarios hospitalizados en cada período?
1.10.9.	R	En el caso de que la hospitalización de voluntarios realizada en una unidad no hospitalaria, ¿el médico que acompaña el estudio cuenta con la certificación en atención de emergencias?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 1.11. Procedimientos

No.	Tipo	Ítem
1.11.1.	INF	¿Cuáles son los exámenes realizados a los voluntarios?
1.11.2.	INF	¿Cuál es el período de validez de los exámenes realizados a los voluntarios?
1.11.3.	N	La inclusión de los voluntarios en el estudio, ¿se hace respetando dentro del plazo de validez del examen de un máximo de tres meses?
1.11.4.	INF	¿Cómo es el procedimiento de hospitalización de los voluntarios?
1.11.5.	INF	¿Quién recibe a los voluntarios en el lugar de hospitalización?
1.11.6.	R	¿Al ingreso se realiza el inventario de las pertenencias de los voluntarios con el fin de asegurarse de que no están trayendo alimentos, medicinas y otros?
1.11.7.	R	¿Los voluntarios reciben un uniforme y un kit que contiene artículos de higiene personal para su uso durante la hospitalización?
1.11.8.	R	¿Hay una pre-consulta inmediatamente antes de la admisión de voluntarios?
1.11.9.	N	¿Los voluntarios son hospitalizados el día antes de ingerir el producto?
1.11.10.	INF	¿Quién es el encargado de recibir, guardar y almacenar los medicamentos del estudio?
1.11.11.	N	¿El procedimiento de preparación y limpieza de camas de hospitalización es apropiado?
1.11.12.	INF	¿Quién acompaña a los voluntarios en la administración e ingesta de los medicamentos?
1.11.13.	I	¿La primera muestra de sangre se realiza antes de la ingestión del medicamento?
1.11.14.	I	¿Los tiempos de recogida se respeten de acuerdo con las disposiciones del protocolo?
1.11.15.	INF	¿Qué tipo de material se utiliza en la recolección de muestras (tubos, jeringas, etc)?
1.11.16.	N	¿Se realiza control de tensión arterial y temperatura a los voluntarios en el período de hospitalización?
1.11.17.	I	¿El menú es preparado por un nutricionista de acuerdo con las especificaciones de cada estudio?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
1.11.18.	INF	¿Cuál es procedimiento establecido para la alimentación de los voluntarios?
1.11.19.	I	¿Se realizan exámenes clínicos y de laboratorio después de la realización del estudio?
1.11.20.	N	¿Se registran las complicaciones durante la hospitalización de los voluntarios?
1.11.21.	INF	En caso de eventos adversos, ¿cuál es el procedimiento adoptado?
1.11.22.	INF	¿Cuál es el procedimiento para dar de alta a los voluntarios?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**1.12. Procedimientos operativos estandarizados (POE)**

No.	Tipo	Ítem
1.12.1	N	¿Existe un POE para el reclutamiento o selección de los voluntarios?
1.12.2.	N	¿Existe un POE para la recolección de muestras durante la hospitalización?
1.12.3.	N	¿Existe un POE para la identificación y preparación de las muestras?
1.12.4.	N	¿Existe un POE para el almacenamiento y transporte de las muestras?
1.12.5.	N	¿Existe un POE para la hospitalización de los voluntarios?
1.12.6.	N	¿Existe un POE para la atención de emergencias de los voluntarios?
1.12.7.	N	¿Existe un POE para la limpieza y preparación de las áreas de hospitalización de los voluntarios?
1.12.8.	N	¿Existe un POE para el descarte de material biológico y no biológico?
1.12.9.	N	¿Existe un POE para recibir y controlar los medicamentos en estudio?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**1.13. Diseño del estudio**

No.	Tipo	Ítem
1.13.1.	N	¿El responsable de la etapa tiene calificación en estadística?
1.13.2.	INF	¿El centro cuenta con asesoría de un estadístico?
1.13.3.	N	¿El responsable participa en la planeación del estudio (diseño experimental, tamaño de muestra, etc.)?
1.13.4.	N	¿Existen criterios para definir el diseño de un experimento?, ¿cuáles?
1.13.5.	I	¿El método de asignación de los voluntarios a la secuencia de la ingesta de medicamentos es al azar? ¿Qué procedimiento se utilizó?
1.13.6.	INF	¿Cuáles son los softwares utilizados?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**1.14. Procesamiento de datos**

No.	Tipo	Ítem
1.14.1.	N	¿Existe un POE en la aplicación de la Fase de Estadística y/o en la obtención de los parámetros farmacocinéticos?
1.14.2.	N	¿Existe un procedimiento para la revisión de los datos obtenidos en los tiempos de recolección de muestras?
1.14.3.	INF	¿Cómo se hace la transcripción de los datos de los cromatogramas a las hojas de cálculo de trabajo?
1.14.4.	INF	¿Cuál es el procedimiento adoptado en el caso de muestras faltantes y/o problemas con los cromatogramas?
1.14.5.	N	¿Los acontecimientos de los pasos anteriores se documentan?
1.14.6.	N	¿El responsable recibe información sobre los eventos ocurridos en los pasos anteriores?
1.14.7.	INF	¿Cómo se obtienen los parámetros farmacocinéticos?
1.14.8.	INF	¿Cuántas transcripciones de datos se realizan hasta el término de la corrida analítica de los datos de los voluntarios?
1.14.9.	N	¿Hay un registro de fechado y firmado para comprobar los datos

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

		transcritos?
1.14.10.	INF	¿Las transcripciones de datos se realizan manualmente o a través de una interfaz digital?
1.14.11.	INF	¿Cuáles son los medios para la presentación de la información generada en el proceso?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

### 1.15. Análisis estadístico

No.	Tipo	Ítem
1.15.1.	R	¿Se realiza un análisis preliminar (exploratorio) de los datos antes de proceder a la evaluación estadística?
1.15.2.	INF	¿Cuáles son los puntos abordados en el análisis preliminar? ¿Realizan representación gráfica?
1.15.3.	N	¿Cuáles son los criterios adoptados para la detección de datos atípicos o valores discrepantes?
1.15.4.	INF	¿Cuáles son las medidas adoptadas por la detección de observaciones atípicas?
1.15.5.	N	¿Los datos son transformados antes de realizar el ANOVA?
1.15.6.	I	¿El análisis de varianza consideró los efectos de la secuencia (grupo), de los voluntarios dentro de la secuencia, el período y el tratamiento?
1.15.7.	I	¿El análisis ANOVA se realiza con base en el diseño experimental adoptado en el estudio evaluado?
1.15.8.	INF	El análisis se llevó a cabo después de la evaluación de los residuos?
1.15.9.	R	Se utiliza alguna metodología para verificar la presencia de un efecto de interacción entre el tiempo y el tratamiento (efecto residual)?
1.15.10.	INF	¿Cuáles son los métodos utilizados para la determinación de los intervalos de confianza?
1.15.11.	N	¿Los softwares empleados en el análisis estadístico son apropiados?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

## 2. ETAPA BIOANALÍTICA

### 2.1. Instalaciones-condiciones generales

No.	Tipo	Ítem
2.1.1.	INF	¿Cuál es el área física del laboratorio?
2.1.2.	INF	¿Hay fuentes de polución o contaminación ambiental cercanas a la empresa?
2.1.3.	N	¿Los alrededores de los edificios están limpios?
2.1.4.	N	En cuanto al aspecto externo, ¿lo(s) edificio(s) tiene (n) buena conservación (sin grietas, filtraciones, etc.)?
2.1.5.	N	¿Las instalaciones se construyeron para permitir la protección contra la entrada de insectos y otros animales?
2.1.6.	N	¿Los pisos, paredes y techos son apropiados para las actividades desarrolladas en el área?
2.1.7.	INF	¿La zona es exclusiva para el análisis de material biológico?
2.1.8.	N	¿El acceso está restringido a los empleados?
2.1.9.	N	¿La iluminación es adecuada?
2.1.10.	N	¿El aire acondicionado es adecuado? ¿Se realiza el control y registro de temperatura y humedad con termómetros certificados por un laboratorio acreditado?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

### 2.2. Instalaciones auxiliares

No.	Tipo	Ítem
2.2.1.	R	¿Hay vestuarios en cantidad suficiente en relación con el área y el número de empleados?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
2.2.2.	N	¿Están en condiciones de higiene adecuadas?
2.2.3.	R	¿Hay baños en cantidad suficiente (se refieren a la zona y el número de empleados)?
2.2.4.	N	¿Están en condiciones de higiene adecuadas?
2.2.5.	R	¿El acceso a los baños es independiente de las áreas técnicas de laboratorio?
2.2.6.	INF	¿Hay generador de electricidad para casos de emergencia?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.3. Organización del ambiente laboral**

No.	Tipo	Ítem
2.3.1.	R	¿El espacio físico está distribuido adecuadamente para llevar a cabo las actividades de laboratorio?
2.3.2.	R	¿El posicionamiento de los mesones, con respecto a los armarios y equipo es funcional?
2.3.3.	R	¿La posición de congeladores y refrigeradores es funcional?
2.3.4.	R	¿El área de circulación técnica es buena?
2.3.5.	R	¿Hay un lugar adecuado para colocar el material de vidrio de uso inmediato?
2.3.6.	R	¿El acceso a la corriente eléctrica es fácil?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.4. Organización de los mesones de trabajo**

No.	Tipo	Ítem
2.4.1.	N	¿Los mesones son adecuados (en relación con el material de construcción)?
2.4.2.	N	¿Están limpios?
2.4.3.	N	¿Los POEs son accesibles a los técnicos?
2.4.4.	R	¿Existen soportes para las pipetas automáticas?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.5. Buenas prácticas de laboratorio para efectos de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia**

No.	Tipo	Ítem
2.5.1	N	¿Existe un sistema de calidad, con personal designado para asegurar que las responsabilidades se llevan a cabo de conformidad con los principios de las normas técnicas existentes?
2.5.2.	N	¿El Programa de calidad es divulgado a todos los empleados?
2.5.3.	N	¿El laboratorio cuenta con un responsable de calidad?
2.5.4.	INF	¿El responsable de calidad tiene otras obligaciones de rutina en el laboratorio?
2.5.5.	N	¿La gestión de la calidad acostumbra a hacer la auditoría interna?
2.5.6.	N	¿La periodicidad de la auditoría interna es por lo menos anual?
2.5.7.	N	¿Existen registros de auditorías internas?
2.5.8.	I	¿El jefe de la etapa analítica tiene calificaciones y experiencia en relación con las actividades que realiza?
2.5.9.	R	¿Existe un programa de capacitación para los funcionarios?
2.5.11	N	¿El personal está capacitado y orientado a fin de garantizar la ejecución adecuada y cabal de los procesos y procedimientos definidos?
2.5.12.	N	¿Los nuevos procedimientos de laboratorio se implementan sólo después de una minuciosa evaluación y de la aprobación de Garantía de la Calidad?
2.5.13.	N	¿El laboratorio posee organigrama?
2.5.14.	I	¿Existen POES?

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
2.5.15.	N	¿Los procedimientos son apropiados y utilizados por las diferentes áreas?
2.5.16.	N	¿El laboratorio posee registros en las diferentes áreas?
2.5.17.	N	¿Existe manual de calidad?
2.5.18.	R	¿El manual de calidad es de fácil acceso para el cuerpo técnico del laboratorio?
2.5.19.	N	¿ El Manual de Calidad incluye las responsabilidades individuales del personal técnico y de gestión ¿
2.5.20.	INF	¿El laboratorio posee certificación de alguna entidad competente?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.6. Procedimientos Operativos Estandarizados**

No.	Tipo	Ítem
2.6.1.	N	¿Existe un POE para el transporte y la recepción de muestras?
2.6.2.	N	¿Existe un POE para el almacenamiento de las muestras?
2.6.3.	N	¿Existe un POE para la identificación de muestras?
2.6.4.	N	¿Existe un POE para el lavado de material de vidrio?
2.6.5.	N	¿Existe un POE para el uso, mantenimiento y validación de sistemas cromatográficos?
2.6.6.	N	¿Existe un POE para la validación de métodos analíticos?
2.6.7.	N	¿Existe un POE para estudios de estabilidad de fármacos en fluidos biológicos?
2.6.8.	N	¿Existe un POE para el mantenimiento del medidor de pH?
2.6.9.	N	¿Existe un POE para el mantenimiento de los sistemas de refrigeración?
2.6.10.	N	¿Existe un POE para el mantenimiento de las balanzas?
2.6.11.	N	¿Existe un POE para el mantenimiento del sistema de agua?
2.6.12.	N	¿Existe un POE para establecer las secuencias en las corridas analíticas?
2.6.13.	N	¿Existe un POE para el manejo de las pipetas?
2.6.14.	N	¿Existe un POE para desinfección y descarte de material biológico y no biológico?
2.6.15.	N	¿Existe un POE para la evaluación de calidad de los cromatogramas?
2.6.16.	N	¿Existe un POE para establecer los criterios para el reanálisis de muestras?
2.6.17.	N	¿Existe un POE para la preparación de soluciones y patrones?
2.6.18.	N	¿Existe un POE para el análisis farmacocinético de los datos obtenidos?
2.6.19.	N	¿Existe un POE para el almacenamiento de la documentación de los estudios?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.7. Equipos**

No.	Tipo	Ítem
2.7.1.	INF	¿Cuáles son los equipos utilizados para el análisis de las muestras?
2.7.2.	R	¿Existe un procedimiento de desinfección de equipos?
2.7.3.	R	¿Un manual de operación de cada equipo está disponible en el laboratorio?
2.7.4.	R	¿Los equipos e instrumentos están distribuidos de forma racional?
2.7.5.	R	¿Existe estabilizador de corriente eléctrica?
2.7.6.	N	¿Existe un sistema ininterrumpido de corriente eléctrica (UPS) para los equipos de laboratorio?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.8. Sistemas cromatográficos**

No.	Tipo	Ítem
-----	------	------

5 ABR 2016

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

2.8.1.	I	¿Los equipos cromatográficos son calificados/certificados periódicamente?
2.8.2.	INF	¿Cuál es la periodicidad?
2.8.3.	INF	¿Cuál es la fecha de la última calificación/certificación realizada a los equipos cromatográficos?
2.8.4.	N	¿La calificación/certificación fue realizada por una empresa calificada?
2.8.5.	N	¿Poseen un programa de mantenimiento preventivo y correctivo para esos equipos?
2.8.6.	N	¿Existen registros de mantenimiento preventivo y correctivo para esos equipos?
2.8.7.	N	¿Los equipos cromatográficos están instalados adecuadamente?
2.8.8.	N	¿Poseen procedimiento para uso, mantenimiento y almacenamiento de columnas cromatográficas?
2.8.9.	INF	¿Las columnas son utilizadas para más de un estudio?
2.8.10.	I	¿Se respeta el rango de temperatura ideal para el funcionamiento de los equipos?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.9.            Sistemas de refrigeración o climatización**

No.	Tipo	Ítem
2.9.1.	INF	¿Cuáles son las especificaciones de temperatura de los congeladores?
2.9.2.	N	¿Existe registro de temperatura de los congeladores?
2.9.3.	INF	¿Los congeladores están identificados?
2.9.4.	N	¿Se respeta la capacidad de almacenamiento de los congeladores?
2.9.5.	N	¿Existe registro de temperatura de los refrigeradores?
2.9.6.	I	¿Existen procedimientos alternos en caso de falla de energía para preservar el contenido de los refrigeradores?
2.9.7.	N	¿Existen termómetros instalados adecuadamente en los sistemas de refrigeración?
2.9.8.	N	¿Existe registro de la temperatura ambiente?
2.9.9.	N	¿Tienen higrómetro y registro de humedad ambiental?
2.9.10.	R	¿Existe un procedimiento para el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos de climatización?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.10.            Sistemas de agua**

No.	Tipo	Ítem
2.10.1	INF	¿Cuáles son los equipos utilizados en la purificación de agua?
2.10.2.	INF	¿Existe depósito para almacenamiento del agua purificada?
2.10.3.	INF	En caso de que exista, ¿por cuánto tiempo permanece almacenada?
2.10.4.	N	¿Al agua utilizada se le realiza control de calidad?
2.10.5.	INF	¿Con qué frecuencia?
2.10.6.	N	¿Existe registro de control de calidad del agua?
2.10.7.	R	¿Existe procedimiento para el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos de purificación de agua?
2.10.8.	N	¿Existe un registro del mantenimiento del sistema de tratamiento de agua?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.11.            Balanza analítica**

No.	Tipo	Ítem
2.11.1.	N	¿La balanza analítica se encuentra certificada por una entidad acreditada?
2.11.2.	N	¿La balanza analítica se encuentra instalada de acuerdo con las recomendaciones del fabricante?
2.11.3.	N	¿Existe un procedimiento operativo estandarizado para el uso de la

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

		balanza analítica?
2.11.4.	INF	¿Existe un procedimiento para el mantenimiento preventivo y correctivo de la balanza analítica?
2.11.5.	INF	¿El procedimiento de verificación de la calibración es efectuado diariamente?
2.11.6.	N	¿Existe registro de las calibraciones realizadas?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.12. Potenciómetro

No.	Tipo	Ítem
2.12.1.	I	¿El laboratorio analítico posee un potenciómetro?
2.12.2.	N	¿Existe un procedimiento para el uso del potenciómetro?
2.12.3.	R	¿Existe un procedimiento para el mantenimiento preventivo y correctivo del potenciómetro?
2.12.4.	N	¿Existe un registro de las calibraciones del potenciómetro?
2.12.5.	N	¿El potenciómetro es revisado usando por lo menos dos puntos de pH?
2.12.6.	N	¿Los tampones de chequeo son almacenados de acuerdo con las recomendaciones del fabricante?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.13. Centrífuga

No.	Tipo	Ítem
2.13.1.	N	¿La centrífuga se encuentra instalada de acuerdo con las recomendaciones del fabricante?
2.13.2.	R	¿La centrífuga posee sistema de refrigeración?
2.13.3.	R	¿Existe un POE para el uso de la centrífuga?
2.13.4.	R	¿Existe un procedimiento para el mantenimiento preventivo y correctivo de la centrífuga?
2.13.5.	R	¿Existe un registro del mantenimiento de la centrífuga?
2.13.6.	N	¿Existe un procedimiento para la limpieza y descontaminación de la centrífuga?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.14. Vidriería y pipetas

No.	Tipo	Ítem
2.14.1.	R	¿Se realizan evaluaciones para verificar la calidad del proceso de lavado de vidrio?
2.14.2.	R	¿La vidriería volumétrica está certificada por un laboratorio acreditado?
2.14.3.	R	¿La vidriería volumétrica es mantenida en un lugar adecuado?
2.14.4.	INF	¿Cuál es el material de los viales usados para las corridas analíticas?
2.14.5.	N	¿Los viales utilizados son descartados?
2.14.6.	N	¿Las pipetas automáticas son certificadas?
2.14.7.	R	¿Existe un procedimiento para el uso de las pipetas automáticas?
2.14.8.	INF	¿La periodicidad del mantenimiento y calibración de las pipetas automáticas es mínimo anual?
2.14.9.	N	¿Existen registros de mantenimiento/calibración de las pipetas automáticas?
2.14.10.	N	¿Existe un procedimiento para la limpieza/descontaminación de las pipetas y micropipetas?
2.14.11.	I	¿Las puntas utilizadas son descartadas?
2.14.12.	I	¿Se realizan evaluaciones para verificar la calidad del proceso de lavado de vidrio?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.15. Reactivos

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

No.	Tipo	Ítem
2.15.1.	I	¿Los reactivos tienen número de lote, concentración e impurezas?
2.15.2.	I	¿Los reactivos están dentro del período de validez?
2.15.3.	N	¿El almacenamiento de los reactivos es hecho de acuerdo con las recomendaciones del fabricante?
2.15.4.	N	¿El laboratorio cuenta con registro de temperatura y humedad en los locales de almacenamiento?
2.15.5.	R	¿El laboratorio realiza control de inventario?
2.15.6.	R	¿Los reactivos se separan en clases (inflamables, no inflamables, oxidantes, ácidos y bases)?
2.15.7.	N	¿El laboratorio cuenta con cabina de seguridad para el manejo de reactivos tóxicos?
2.15.8.	N	¿Están bien rotuladas las soluciones preparadas en el laboratorio?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.16. Fase móvil

No.	Tipo	Ítem
2.16.1.	INF	¿Cuál es el grado de pureza de los solventes utilizados para preparar la fase móvil?
2.16.2.	INF	¿Cuál es el grado de pureza de los aditivos para preparar la fase móvil (sales, ácidos, tampones, etc.)?
2.16.3.	I	¿El agua utilizada en la preparación de la fase móvil es Tipo 1?
2.16.4.	R	¿La fase móvil es preparada diariamente?
2.16.5.	INF	¿El pH de la fase móvil es previamente verificado para la realización de las corridas analíticas?
2.16.6.	R	¿Se realiza filtración de la fase móvil?
2.16.7.	INF	¿Cuáles son los métodos para filtrar la fase móvil?
2.16.8.	R	¿Se realiza proceso de desgasificación de la fase móvil?
2.16.9.	INF	¿Cuál es el proceso de desgasificación de la fase móvil?
2.16.10.	INF	¿Cuál es el procedimiento de limpieza adoptado para la limpieza del filtro del reservorio de fase móvil?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.17. Sustancias químicas de referencia

No.	Tipo	Ítem
2.17.1.	INF	¿Utilizan sustancias químicas de referencia farmacopeicas?
2.17.2.	I	¿Las sustancias químicas de trabajo (patrones secundarios) poseen certificado de análisis?
2.17.3.	INF	¿Los patrones secundarios son proporcionados por una institución independiente de la empresa contratante?
2.17.4.	N	¿Los patrones de referencia son almacenados en un lugar adecuado?
2.17.5.	R	¿Existe un registro de control de inventario para las sustancias de referencia?
2.17.6.	N	¿Existe procedimiento de descarte de patrones vencidos?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

#### 2.18. Muestras

No.	Tipo	Ítem
2.18.1.	N	¿Existe un registro de recepción de muestras?
2.18.2.	R	¿El laboratorio cuenta con una lista de verificación para la recepción de muestras (datos de temperatura histórica e identificación de muestras, condiciones de envasado, etc.)?
2.18.3.	INF	¿Cuál es la temperatura de almacenamiento de las muestras biológicas?
2.18.4.	I	¿Las muestras biológicas están almacenadas de forma adecuada en los

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

		congeladores? ¿Existen controles de temperatura utilizando termómetros certificados por un laboratorio acreditado?
2.18.5.	I	¿Las muestras están adecuadamente rotuladas conteniendo todos los datos necesarios para su identificación?
2.18.6.	INF	¿Las muestras biológicas se disponen en alícuotas? ¿Cuál es procedimiento adoptado?
2.18.7.	N	¿En el caso de re-análisis de muestras, está debidamente justificado y registrado?
2.18.8.	N	¿En el caso de pérdida de muestras, están debidamente justificadas y registrados?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.19. Transporte externo de muestras**

No.	Tipo	Ítem
2.19.1.	INF	¿Existe transporte interno de muestras biológicas?
2.19.2.	INF	¿Las muestras biológicas son procesadas en su lugar de origen?
2.19.3.	N	¿Existe un conocimiento previo de las fechas de despacho aéreo o terrestre?
2.19.4.	N	¿Se usan cajas térmicas con material de refrigeración adecuado para el tiempo de transporte de las muestras biológicas?
2.19.5.	R	¿Las muestras biológicas se acompañan de un dispositivo registrador de temperatura durante el trayecto?
2.19.6.	INF	¿Cuál es el medio empleado para el transporte externo de muestras?
2.19.7.	INF	¿Cuál es el tiempo promedio de duración del transporte externo de las muestras?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.20. Transporte interno de muestras**

No.	Tipo	Ítem
2.20.1	INF	¿Cómo es el transporte interno de las muestras?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.21. Validación de métodos analíticos**

No.	Tipo	Ítem
2.21.1.	I	¿El laboratorio posee registros completos de las validaciones?
2.21.2.	I	¿Se realizan estudios exactitud y precisión dentro de límites aceptables?
2.21.3.	N	¿Se realizan análisis para la determinación del límite de cuantificación?
2.21.4.	N	¿Se determina el nivel de recuperación del método?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.22. Estabilidad**

No.	Tipo	Ítem
2.22.1.	I	¿Se realizan estudios de estabilidad en los ciclos de congelamiento y descongelamiento de las muestras?
2.22.2.	I	¿Se realizan estudios de estabilidad de corta duración?
2.22.3.	I	¿Los estudios de estabilidad contemplan el período entre la recolección de las muestras y el análisis de la última muestra del estudio (estabilidad de larga duración)?
2.22.4.	I	¿Se llevó a cabo el estudio de la estabilidad del fármaco en las soluciones madre?
2.22.5.	I	¿Se realiza el estudio de estabilidad post – procesamiento?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

**2.23. Bioseguridad- protección colectiva**

No.	Tipo	Ítem
2.23.1	R	¿Existe un comité de bioseguridad?
2.23.2	R	¿El cuerpo técnico del laboratorio es sometido periódicamente a exámenes de seguridad?
2.23.3	R	¿Existe un programa de vacunación para los funcionarios?
2.23.4	N	¿Existe programa de tratamiento de desechos?
2.23.5	N	¿Se realiza descontaminación de residuos biológicos producidos durante las actividades del laboratorio?
2.23.6	N	¿Qué cuidados se toman en el acondicionamiento y descarte final de los residuos químicos?
2.23.7	R	¿Se utilizan los recipientes adecuados para el descarte del material de vidrio roto?
2.23.8	N	¿Hay una ducha de emergencia y un lava ojos?
2.23.9	N	¿Están disponibles extintores de incendios y arena o granulados absorbentes?
2.23.10	N	¿Se realiza prevención y notificación de accidentes?
2.23.11	R	¿Existe señalización educativa para prevenir riesgos?
2.23.12	N	¿Existe información disponible en caso de emergencia así como teléfonos de hospitales, primeros auxilios y bomberos
2.23.13	R	¿Hay un botiquín de primeros auxilios en caso de accidente?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.24. Protección individual**

No.	Tipo	Ítem
2.24.1	N	¿El laboratorio orienta a los funcionarios en el uso de equipos de protección individual (EPI)?
2.24.2	N	¿Se utilizan batas largas de manga larga?
2.24.3	N	¿Los funcionarios utilizan guantes desechables?
2.24.4	N	¿Los empleados utilizan gafas de seguridad o caretas?
2.24.5	R	¿Los funcionarios utilizan máscaras?
2.24.6	N	¿Los funcionarios utilizan zapatos cerrados o zapatillas de protección?
2.24.7	N	¿Los funcionarios utilizan vestimentas que protejan las piernas (pantalones largos)?
2.24.8	R	¿El lavado de los uniformes de los funcionarios es responsabilidad del laboratorio?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**2.25. Documentación**

No.	Tipo	Ítem
2.25.1	INF	¿Cuáles son los medios de archivo de los cromatogramas del estudio y los demás documentos?
2.25.2	R	¿Los documentos de los estudios son de fácil acceso?
2.25.3	I	¿La documentación de los estudios es archivada por un período mínimo de 10 años?

I: Imprescindible    INF: Informativo    N: Necesario    R: Recomendable

**A. Clasificación de los ítems para las visitas de inspección**

El criterio de clasificación se basa en el riesgo potencial inherente a cada elemento en relación con la calidad y la seguridad del proceso y seguridad de los trabajadores en su interacción con las actividades llevadas a cabo, lo que garantiza la fiabilidad de los resultados.

**a. ESENCIAL (I):** Se considera elemento ESENCIAL aquel que de acuerdo con las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD)/Bioequivalencia

Continuación de la resolución "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarse y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"

(BE) de Medicamentos, puede influir de forma crítica en la calidad y la seguridad de los ensayos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la realización de los estudios. Definido por SÍ o NO.

- b. **NECESARIO (N):** Se considera como NECESARIO aquel ítem que según las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD)/Bioequivalencia (BE) de Medicamentos, puede influir en un grado menos crítico en la calidad o seguridad de los ensayos y de la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante los estudios. Definido por SÍ o NO.

Observación: Cada ítem NECESARIO que no cumplió, en la siguiente visita de renovación de la certificación será clasificado como indispensable en las próximas inspecciones.

- c. **RECOMENDABLE (R):** Se considera recomendable un ítem que de acuerdo con las Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD)/Bioequivalencia (BE) de Medicamentos pueden impactar en un nivel no crítico la calidad, la seguridad de los ensayos y seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante los estudios. Definido por SÍ o NO.

Observación: El ítem recomendable que no cumpla en una inspección será clasificado como necesario en las siguientes inspecciones. Sin embargo, nunca será tratado como ESENCIAL.

- d. **IV. INFORMATIVO (INF):** Se considera como elemento informativo aquel que presenta una información descriptiva, que no afecta la calidad ni la seguridad de los ensayos ni la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante.

**B. Referencias**

Guía de inspección en centros de biodisponibilidad/bioequivalencia  
Agencia nacional de vigilancia sanitaria (ANVISA) - Brasil  
Dirección general de medicamentos coordinación de inspección en centros de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia

Roteiro de inspeção em centros de biodisponibilidade/bioequivalência  
Agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA)  
Gerência-geral de medicamentos coordenação de inspeção em centros de equivalência farmacêutica e bioequivalência