



APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 131
 NOMINADA "NORMA QUE DEFINE LOS
 CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA
 EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN
 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE".-

EXENTO N° 27 /

SANTIAGO, 18 ENE. 2012

VISTO: Lo dispuesto en el artículo en 4° del Libro I del decreto con fuerza de ley N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley 2.763, de 1979 y de las leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones del incisos 2° y 3° del artículo 221°, del decreto supremo N° 3 de 2010, también del Ministerio de Salud y mediante el cual se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, lo solicitado mediante el Oficio Ordinario N° 2902 de 2011, por el Instituto de Salud Pública y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo N° 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente,

DECRETO:

ARTÍCULO PRIMERO.- Ratifíquese y ténganse por aprobada la "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE", aprobada previamente mediante la resolución exenta 727, de 14 de noviembre de 2005, del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO SEGUNDO: Modifíquese el número 1.15 de la norma aprobada, en el sentido de incorporar, a continuación de la frase "Instituto de Salud Pública", el siguiente texto, entre comas: "o en el extranjero en centros debidamente reconocidos y acreditados por dicha entidad".

ARTICULO TERCERO.- Una copia debidamente visada de la norma técnica que se aprueba y de este decreto, se mantendrá en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesionales Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

La norma técnica que se aprueba por este acto administrativo se expresa en un documento que consta de 53 páginas.

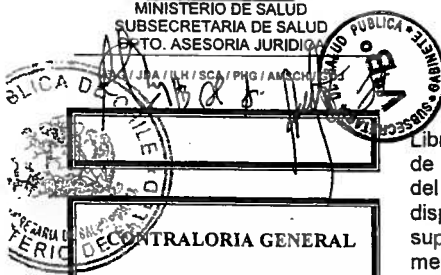
ARTICULO TERCERO.- La Norma Técnica que se aprueba a través del presente decreto, comenzará a regir desde la publicación del mismo en el Diario Oficial.

ANOTESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE.-

POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA


 DR. JAIME MAÑALICH MUXI
 MINISTRO DE SALUD

MINISTERIO DE SALUD
 SUBSECRETARIA DE SALUD
 DCTO. ASESORIA JURIDICA



CONTROLORIA GENERAL
TOMA DE RAZON
RECEPCION

| | | |
|----------------------|--|--|
| Depart. Jurídico | | |
| Dep. T.R. y Regist. | | |
| Depart. Contabil. | | |
| Sub.Dep. C. Central | | |
| Sub.Dep. E. Cuentas | | |
| Sub.Dep. C.P. y B.N. | | |
| Depart. Auditoría | | |
| Depart. VOPU y T | | |
| Sub. Dep. Munip. | | |

REFRENDACION

Ref. por \$.....
 Imputación.....
 Anot. por.....
 Imputación.....
 Deduc. Dcto.....

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURÍDICA
AMSCH

**NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS
DESTINADOS A ESTABLECER EQUIVALENCIA
TERAPEUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
EN CHILE**

RESOL. EXENTA N° 727/05

Publicada en el Diario Oficial de 29.11.05



Complementada por:

- Resolución exenta N° 159/06, publicada en el Diario Oficial de 08.06.06

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURÍDICA
AMSCH

**APRUEBA NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A
ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPEUTICA EN PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS EN CHILE**

EXENTA N° 727 /

Publicada en el Diario Oficial de 29 de noviembre de 2005

SANTIAGO, 14 de noviembre de 2005

VISTOS: lo dispuesto en el inciso segundo del artículo 41 del Decreto Supremo N° 1876 de 1995, de este Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos; en la Resolución N° 515 del Ministerio de Salud, publicada en el Diario Oficial del 2 de abril de 2004, que aprueba la Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de Salud;

CONSIDERANDO:

a) Que en conformidad a lo señalado en el inciso final del artículo 41 del Decreto Supremo N° 1876 de 1995, mediante su Oficio Ordinario N°10.521, de 26 de octubre de 2005, el Instituto de Salud Pública de Chile, propuso al Ministerio de Salud para su aprobación la "Norma que define criterios para establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile".

b) Que los estudios de equivalencia terapéutica se pueden realizar mediante estudios de biodisponibilidad comparativa, estudios farmacodinámicos comparativos y estudios clínicos comparativos, todos ellos *in vivo*.

c) Que los avances científicos y tecnológicos en el área de la biofarmacia han permitido desarrollar un sistema de clasificación biofarmacéutica, según el cual determinados productos farmacéuticos podrán optar a una bioexención, es decir, demostrar su equivalencia terapéutica sin necesidad de realizar estudios comparativos *in vivo*, sino que mediante estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro*.

d) Que para realizar los estudios de equivalencia terapéutica, ya sea a través de estudios comparativos de biodisponibilidad *in vivo* o a través de estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro*, y para excluir de estos estudios a determinados productos, se requiere definir y uniformar las condiciones que se deberán cumplir en cada caso; y

TENIENDO PRESENTE las facultades que me confieren los artículos 4° y 6° del Decreto Ley N°2763 de 1979, dicto la siguiente:

RESOLUCION

1°.- Apruébase la Norma que define los Criterios para establecer Equivalencia Terapéutica a Productos Farmacéuticos en Chile, documento que consta de 50 páginas, incluida la Bibliografía, el que visado por la Subsecretaría de Salud Pública se mantendrá en poder de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, Unidad de Farmacia, dependencia a la que corresponderá visar las copias que de dicho documento se emitan, con el fin de que guarden estricta fidelidad con su original.

2°.- Quienes estén interesados en tomar conocimiento de su contenido podrán solicitar copia autorizada de esta Resolución y de la Norma que en su virtud se aprueba en la dependencia referida en el párrafo anterior o en la Oficina de Partes de esta Secretaría de Estado.

**ANOTESE Y PUBLIQUESE.- PEDRO
GARCIA ASPILLAGA, MINISTRO DE SALUD.-**

NORMA QUE DEFINE CRITERIOS PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA A PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN CHILE

OBJETIVOS:

Esta norma se refiere a los requisitos para establecer la equivalencia terapéutica de productos farmacéuticos en Chile, a través de estudios cuyas bases científicas estén avaladas internacionalmente por organismos regulatorios.

1. Criterios generales:

1.1. La presente Norma es de cumplimiento obligatorio en el territorio nacional respecto de los estudios *in vivo* o *in vitro* para demostrar, cuando corresponda, la equivalencia terapéutica de los productos de múltiples fuentes que estén formulados con alguno de los principios activos de las listas aprobadas por Resolución del Ministerio de Salud.

1.2. Cuando sea pertinente, y de acuerdo al avance científico en la materia se elaborarán otros documentos técnicos específicos.

1.3. Los productos farmacéuticos de múltiples fuentes, deben cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia. Por lo tanto, se debe entregar evidencia razonable que permita establecer que el producto en estudio, es terapéuticamente equivalente e intercambiable con el producto de referencia.

1.4. Para asegurar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos de múltiples fuentes, la autoridad sanitaria exigirá la documentación pertinente que avale el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, de las Especificaciones de Calidad y de la Equivalencia Terapéutica.

1.5. Los productos de múltiples fuentes, registrados o al momento de solicitar registro en el país, deben presentar, cuando corresponda, estudios que permitan establecer equivalencia terapéutica ya sea "*in vivo*" o "*in vitro*", de acuerdo a los criterios que se definen en esta Norma.

1.6. Para algunos tipos de medicamentos, entre los cuáles se incluyen los productos parenterales formulados con principios activos muy solubles en agua, la intercambiabilidad se considera adecuadamente asegurada mediante la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura, la evidencia de conformidad con sus especificaciones de calidad y su rotulación en conformidad a lo dispuesto en el registro.

1.7. Para otros productos farmacéuticos, entre los que se incluyen los de origen biológico, tales como vacunas, hemoderivados y otros obtenidos por biotecnología, el concepto de intercambiabilidad implica consideraciones complejas que no son abordadas en este documento y, en consecuencia, quedan excluidos de la presente norma.

1.8. La presente Norma acepta como científicamente válidos los conceptos del "Sistema de Clasificación Biofarmacéutico" desarrollado por el profesor Dr. Gordon Amidon.

1.9. Para productos farmacéuticos formulados con pro-drogas, que deban demostrar equivalencia terapéutica, se deberá evaluar caso a caso si podrán optar a presentar estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro*, teniendo en consideración que la permeabilidad corresponde a la pro-droga cuando la conversión a la molécula activa se produce después de la absorción, y corresponde al principio activo, cuando la conversión ocurre antes de la absorción.

1.10. Los productos en formas farmacéuticas sólidas, para administración por vía oral, de liberación inmediata podrán optar a la bioexención para demostrar su equivalencia terapéutica, solo si están formulados con el tipo de principio activo que reúna las características establecidas por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y se encuentren en las listas que elabore la autoridad sanitaria competente.

1.11. No podrán optar a la bioexención señalada en el punto anterior los productos farmacéuticos, "diseñados para ser disueltos en la cavidad bucal" y los productos "en asociación en dosis fija de acción sistémica".

1.12. Los estudios para establecer equivalencia terapéutica, tanto "*in vivo*" como "*in vitro*", serán presentados al ISP para su aprobación. En caso de rechazo deberá hacerlo por resolución fundada.

1.13. El ISP será el encargado de determinar los productos de referencia que se usarán como comparadores para realizar los estudios que permitan establecer equivalencia terapéutica.

1.14. Los titulares de los respectivos registros sanitarios podrán determinar donde realizar los estudios de equivalencia terapéutica, previa autorización por parte del ISP del diseño del estudio y de las Unidades Clínicas y Analíticas en el caso de realizarse en Chile.

1.15. Los estudios para establecer equivalencia terapéutica tanto "*in vivo*" como "*in vitro*" deben realizarse en Chile en laboratorios autorizados por el Instituto de Salud Pública o en centros

reconocidos por la OMS, la Agencia Europea de Medicamentos (The European Agency, EMEA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), la Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud de Canadá, la Agencia Española de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo, el Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud, la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA), la Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA), la Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza (Swiss Medic)

1.16. Los productos con registros vigentes que al ser evaluados no demuestren equivalencia terapéutica deberán dejar de distribuirse, para lo cual el ISP notificará a través de una Resolución al titular del registro; no obstante lo anterior, podrán reformularse y presentar un nuevo estudio que permita establecer su equivalencia terapéutica con el producto de referencia. En caso de no cumplir este requerimiento deben retirarse del mercado conforme a lo dispuesto en el Art. 115 del D.S. 1876/95.

1.17. Los productos que soliciten registro sanitario y estén formulados con alguno de los principios activos de las listas aprobadas por Resolución del Ministerio de Salud, deben presentar, además de los antecedentes que demuestren calidad, seguridad y eficacia, los estudios para demostrar equivalencia terapéutica con el producto de referencia.

1.18. En el caso de productos que estén reconocidos como equivalentes terapéuticos y que posteriormente se elaboren en otra planta farmacéutica, deberán presentar nuevos estudios para validar su equivalencia terapéutica.

Las muestras para realizar los estudios de equivalencia terapéutica deben provenir de lotes de producción, conforme a las buenas prácticas de manufactura.

1.19. La condición de equivalencia terapéutica será suspendida o cancelada si se generan una o más alertas, debidamente documentadas, que indiquen inequivalencia del producto, entre ellos:

- ◆ Incumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura
- ◆ Rotulación incorrecta
- ◆ Especificaciones de productos terminado fuera de límites
- ◆ Reclasificación del riesgo sanitario del principio activo

1.20. Se priorizará la inclusión de principios activos a las listas que apruebe la autoridad competente de acuerdo a su riesgo sanitario

2. Referencias Normativas y Técnicas

Los siguientes documentos normativos contienen disposiciones que, a través de referencias en el texto de la norma, constituyen requisitos de la norma:

. La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964, enmendada por la XXIX Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, 1975; por la XXXV Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, 1983; la XLI Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Sept. 1989, la XLVIII Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, Oct. 1996 y la Asamblea de Edimburgo, Escocia, año 2000.

. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, CIOMS, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, OMS, Ginebra, 1993.

2.3. Resolución Exenta 952 del 4 de junio de 2001 del Ministerio de Salud que aprueba la Norma General número 57 sobre Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos, que se contiene en el documento titulado Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos.

2.4. Resolución 2088 del 6 de Diciembre del 1999, del Ministerio de Salud que aprobó las "Prácticas de Buena Manufactura", recomendadas por la OMS, contenidas en los Informes N° 32 y 33 del Comité de Expertos de la OMS, aprobadas por Resolución WHA.47.11 del 10 de Mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud y Resolución N° 8209 del 28 de Diciembre de 1999 que aprueba la "Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos", Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Chile, 1999.

2.5. Handbook Good Laboratory Practice (GLP), Quality Practices for Regulated non Clinical Research and Development, UNDP/World Bank/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases TDR.

www.who.int/tdr/publications/publications/glp-handbook.htm.

2.6. Norma Chilena Oficial *NCh-ISO17025.Of* 2001, "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración", "General requirements for the competence of testing and calibration laboratories", Norma declarada Oficial de la República de Chile por Resolución Exenta N° 529, de fecha 28 de diciembre de 2001, Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción, publicada en el Diario Oficial del 22 de Enero de 2002.

2.7. "Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability" *Working Document QAS/04.093/Rev.4 World Health Organization. Año 2005.*

3. Definiciones

Para los propósitos de la presente norma se entenderá por:

Biodisponibilidad:

Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre.

Estudios de Biodisponibilidad:

Estudios farmacocinéticos que a través de un diseño experimental preestablecido permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.

Estudios farmacocinéticos:

Ensayos "*in vivo*" que, mediante diseños experimentales preestablecidos, permiten establecer la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los principios activos y metabolitos de un producto farmacéutico.

Estudio para establecer equivalencia terapéutica:

Estudio comparativo –clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad o "*in vitro*"- entre un producto farmacéutico de referencia y otro en estudio.

Producto farmacéutico de referencia (comparador):

Producto determinado, como tal, por la autoridad sanitaria respecto del cual se compara otro que requiere evaluación de su equivalencia terapéutica.

Producto farmacéutico en estudio:

Producto farmacéutico que es sometido a una investigación sistemática para determinar su equivalencia terapéutica con respecto al producto de referencia, mediante estudios apropiados.

Estudios cinéticos de disolución:

Pruebas "*in vitro*" que, mediante condiciones experimentales científicamente definidas, permiten establecer el perfil cinético de disolución de un principio activo desde una forma farmacéutica sólida.

Equivalentes farmacéuticos:

Son productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos, o sus mismas sales o ésteres, en idéntica forma farmacéutica y vía de administración, pero no

necesariamente contienen los mismos excipientes, y que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad.

Productos Farmacéuticos de Múltiples Fuentes:

Medicamentos que son equivalentes farmacéuticos, que pueden ser o no equivalentes terapéuticos. Si se desea que sean intercambiables deben demostrar equivalencia terapéutica y cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia.

Equivalentes terapéuticos:

Dos productos farmacéuticos son Equivalentes Terapéuticos si son Equivalentes Farmacéuticos y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, determinados por estudios apropiados (clínicos, farmacodinámicos, de bioequivalencia, o "in vitro"). Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura.

Riesgo Sanitario:

Dentro del contexto de la equivalencia terapéutica se establece cuáles son las consecuencias para la salud cuando el principio activo se encuentra por fuera (por debajo o por encima) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva). De esta manera, relacionando ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos, pueden establecerse tres niveles de riesgo, como se describe a continuación:

Riesgo Sanitario Alto: Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo Sanitario Intermedio: Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo Sanitario Bajo: Es la probabilidad de la aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Bioexención:

Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios *in vivo* para el establecimiento de la equivalencia terapéutica, la cuál puede demostrarse mediante estudios *in vitro*

Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB):

Es un marco científico de referencia para la clasificación de principios activos basado en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se toma en cuenta el perfil cinético de disolución del fármaco, el SCB toma en consideración tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción del principio activo desde formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata o convencional, que son: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, los principios activos se clasifican de la siguiente manera:

- Clase 1: Alta solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad – Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad – Baja permeabilidad

4. Ámbito de aplicación: productos farmacéuticos de múltiples fuentes.

Los productos farmacéuticos que tengan que demostrar equivalencia terapéutica deberán hacerlo a través de estudios comparativos *in vivo*, o de acuerdo al estado de la técnica, podrán optar por hacerlo a través de estudios comparativos de cinética de disolución, farmacodinámicos o clínicos. Algunos productos farmacéuticos no requieren demostrar equivalencia terapéutica, aceptándose esta condición si cumplen las características que se definen en esta norma.

4.1 Tipos de Estudios Recomendados

Para establecer equivalencia terapéutica, previo cumplimiento de los requisitos pertinentes de BPM y rotulado, se recomiendan los siguientes procedimientos:

4.1.1. Un estudio de biodisponibilidad comparativa en seres humanos *in vivo*, en el cual se determine la concentración del principio activo o de la fracción terapéuticamente activa, y cuando corresponda de los metabolitos activos, en función del tiempo, en la sangre, el plasma, el suero, la orina u en otro fluido biológico apropiado.

Este procedimiento es particularmente aplicable a formas farmacéuticas destinadas a liberar el principio activo al torrente circulatorio para su distribución sistémica en el cuerpo.

4.1.2. Un estudio *in vitro*, que haya sido correlacionado cuantitativamente y sea predictivo de la biodisponibilidad en humanos.

4.1.3. Un estudio *in vivo* en seres humanos en el cual se mida un efecto farmacológico agudo apropiado, ya sea de la fracción terapéuticamente activa o, cuando corresponda, de sus metabolitos activos, en función del tiempo, cuando tal efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad. Este método se podrá aplicar para fármacos de acción sistémica, sólo cuando no se puedan aplicar procedimientos adecuados que permitan cuantificar el medicamento en la sangre o en la orina. Este procedimiento puede ser particularmente aplicable a formas farmacéuticas no diseñadas para que el principio activo se libere al torrente sanguíneo, y cuando la concentración sanguínea no se pueda utilizar como punto final de demostración de eficacia y seguridad.

4.1.4. Estudios clínicos bien controlados en seres humanos, que establezcan la seguridad y efectividad de los productos farmacéuticos, diseñados apropiadamente para determinar biodisponibilidad o establecer bioequivalencia.

Este procedimiento es el menos exacto, sensible y reproducible, y se puede considerar aceptable para formas farmacéuticas que liberan el principio activo al torrente circulatorio, cuando no se pueden desarrollar métodos analíticos que permitan el uso de los procedimientos señalados anteriormente. También aplica cuando los parámetros farmacodinámicos no se relacionan con la eficacia del producto o no son cuantificables, y cuando el perfil de las concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria no son adecuadas para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones.

Si el inicio y duración del efecto farmacológico está definido previamente, este método también se puede considerar suficientemente exacto para determinar la biodisponibilidad o bioequivalencia de formas farmacéuticas diseñadas para liberar el principio activo localmente, (por ejemplo, preparaciones tópicas para la piel, ojos y membranas mucosas), formas farmacéuticas diseñadas para que el principio activo no se absorba (por ejemplo, antiácidos o medios radio opacos) y broncodilatadores administrados por inhalación.

4.1.5. Un ensayo de disolución *in vitro* que asegure la biodisponibilidad *in vivo* (generalmente un perfil de disolución, calculando el factor de similitud, f_2 : bioexención)

4.1.6. Cualquier otro procedimiento, que sea considerado técnicamente adecuado por el ISP.

4.2 Productos farmacéuticos para los cuáles no son necesarios los estudios de Equivalencia.

Son equivalentes terapéuticos los siguientes tipos de productos si cumplen con las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Especificaciones de Calidad aprobadas en el registro

sanitario, poseen una rotulación apropiada y además cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- a) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía parenteral", por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal u otros, y contienen el mismo principio activo en igual dosis,
- b) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía oral" y contienen el mismo principio activo en igual dosis y que no contenga un excipiente respecto del cual exista evidencia de que modifica el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo,
- c) Los productos son gases medicinales de igual composición,
- d) Los productos están formulados como "polvos para reconstituir como solución acuosa", y la solución resultante cumple con el criterio a) antes señalado,
- e) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por vía "ótica" u "oftálmica", y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
- f) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados por "vía tópica", sin efecto sistémico y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
- g) Los productos están formulados como "soluciones acuosas" para ser administrados como "inhaladores o aerosoles nasales" y contienen el mismo principio activo en la misma dosis,
- h) Los productos que puedan optar a demostrar equivalencia terapéutica a través de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que los productos en estudio y de referencia se disuelvan 85% o más, respecto de la cantidad declarada, en 15 minutos o menos, en los tres medios de disolución recomendados por el SCB.

4.3 Productos farmacéuticos que deben demostrar su Equivalencia Terapéutica a través de estudios comparativos, *in vivo* o *in vitro*

4.3.1 Estudios comparativos "*In vivo*"

4.3.1.1 Los productos farmacéuticos que reúnan las características que se describen a continuación deberán demostrar su equivalencia terapéutica a través de estudios de biodisponibilidad comparativa *in vivo*:

- a) Productos farmacéuticos de liberación inmediata, administrados por vía oral, con acción sistémica, en cualquiera de los siguientes casos:
 - i. El principio activo posee estrecho margen de seguridad o posee curva dosis-respuesta con pendiente muy pronunciada, es decir, pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos.
 - ii. El principio activo presenta:

- ◆ farmacocinética complicada ya sea por absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico)
 - ◆ ventana de absorción a nivel del tubo intestinal
 - ◆ eliminación presistémica o metabolismo de primer paso elevado (>70%)
- iii. El principio activo posee propiedades fisicoquímicas desfavorables, que no hayan sido corregidas en la formulación del producto, por ejemplo:
- ◆ Inestabilidad Fisico-química
 - ◆ Variaciones metaestables que afectan la solubilidad y absorción del principio activo, por ejemplo polimorfos, solvatos y complejos,
 - ◆ El tamaño de partículas o el área superficial del principio activo es un factor determinante de la biodisponibilidad.
- iv. Existe evidencia documentada de que hay problemas de biodisponibilidad relacionados con el principio activo o con principios activos de estructura química y formulación similar.

b) Productos farmacéuticos no orales ni parenterales, diseñados para que el principio activo se absorba y se distribuya a nivel sistémico (por ejemplo, sistemas terapéuticos transdérmicos, supositorios).

c) Productos farmacéuticos de liberación modificada (prolongada, retardada, etc.) diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico.

d) Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención.

4.3.1.2. Los productos farmacéuticos que no están formulados como soluciones acuosas y están diseñados para actuar sin absorción sistémica (forma farmacéutica oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, etc.) deberán demostrar su equivalencia terapéutica a través de estudios farmacodinámicos o clínicos comparativos. Sin embargo, en algunos casos esto no excluye la necesidad potencial de medir las concentraciones del fármaco para evaluar la absorción parcial no deseada.

4.3.2. Estudios comparativos "In vitro" (Bioexenciones)

Los productos farmacéuticos fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura, rotulados adecuadamente y que reúnan las características que se describen a continuación podrán optar por demostrar su equivalencia terapéutica realizando estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro*.

a) Productos farmacéuticos que reúnan ambos requisitos:

- i. formulados en formas farmacéuticas sólidas, orales y con patrones de rápida liberación-disolución,
- ii. formulados con principios activos que cumplan los criterios establecidos por el SCB y que se encuentren aceptados o incorporados a normativas regulatorias internacionales reconocidas por OPS/OMS.

b) Productos formulados en nuevas dosificaciones, con principios activos destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean fabricados por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura, con los mismos procedimientos y además cumplan cada una de las siguientes condiciones:

- i. Se ha demostrado que la farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.
- ii. La composición cualitativa de las diferentes dosificaciones es esencialmente la misma.
- iii. La proporción entre principio activo y excipientes para las diferentes dosificaciones es esencialmente la misma o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma.
- iv. Se ha efectuado un estudio para establecer equivalencia terapéutica apropiado para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).
- v. Los productos cumplen los requisitos de estudios "*in vitro*" descritos en 4.3.2 a), exceptuándose por lo tanto las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

c) Productos ya aprobados como equivalentes terapéuticos que experimenten alguna de las siguientes modificaciones:

- i. Cambios menores en su formulación tales como, colorantes, saborizantes, preservantes.
- ii. Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos *in vivo* o *in vitro*, y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución "*in vitro*" descritos en 4.3.2 a)
- iii. Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de productos farmacéuticos que hayan demostrado equivalencia terapéutica por medio de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que no se altere la disolución rápida del producto y las dos versiones exhiban similares perfiles de disolución

d) Productos para los cuales se ha demostrado una correlación cuantitativa "*in vitro*"-"*in vivo*", y la velocidad de disolución "*in vitro*" del producto nuevo es equivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación.

5. Procedimientos *In vitro* para establecer Equivalencia Terapéutica

5.1. Generalidades

Las bases teóricas y científicas para establecer equivalencia terapéutica usando estudios comparativos de cinética de disolución *in vitro* se recogen en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico desarrollado por el Dr. Gordon Amidon y col., reconocido por organismos internacionales, entre ellos la FDA y OMS.

Se sabe que la absorción de un principio activo, después de la administración oral de un producto farmacéutico sólido, depende de la liberación de esa sustancia activa desde la forma farmacéutica, de la disolución del fármaco en los fluidos biológicos presentes en el sitio de absorción y de la permeabilidad del principio activo a través de membranas biológicas. En muchos casos, los dos primeros pasos señalados son críticos y en consecuencia la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del comportamiento *in vivo* del fármaco.

Basados en estas consideraciones generales, los ensayos de disolución *in vitro* para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata son útiles para:

- Establecer la calidad lote a lote de un producto farmacéutico.
- Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones.
- Asegurar la continuidad de la calidad del producto y su comportamiento después de ciertos cambios (en la formulación, procesos de manufactura, sitio de manufactura y escalamiento de los procesos de manufactura).
- Evaluar la equivalencia terapéutica de determinados productos.

Para que los resultados de un estudio de disolución *in vitro* sean considerados como criterio de equivalencia, se deben comparar los perfiles de disolución del producto en estudio respecto del producto de referencia, en idénticas condiciones experimentales y determinar su nivel de similitud a través del cálculo del Factor de Similitud, según lo señalado en el SCB.

5.2. Requisitos del Estudio de Disolución

En este documento, se considera que un producto farmacéutico es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios:

(1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

5.2.1. Condiciones Experimentales

Las condiciones experimentales del estudio de cinética de disolución *in vitro*, se deben establecer en forma apropiada, seleccionando las mejores condiciones para obtener un adecuado poder diferenciador, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vivo-in vitro*.

Nota: Las condiciones experimentales deben ser idénticas para el producto en estudio y para el producto de referencia.

5.2.1.1. Cantidad de unidades

Se debe realizar el perfil de disolución en 12 unidades posológicas como mínimo, de un mismo lote de fabricación, tanto del producto en estudio como del producto de referencia.

5.2.1.2. Tiempos de toma de muestras

Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto farmacéutico usando como mínimo, cuatro tiempos de muestreo, sin considerar el tiempo cero, y éstos deben ser los mismos para ambos perfiles. En ambos productos, una vez obtenido el 85% disuelto, es suficiente un punto de muestreo adicional.

5.2.1.3. Métodos

Los métodos de disolución más comúnmente empleados son los del canastillo (aparato 1) y de la paleta (aparato 2) de la USP. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir evaluar las características de disolución de una gran variedad de productos, por lo que se recomienda su uso, a menos que se demuestre que no son satisfactorios, en cuyo caso se pueden emplear métodos alternativos (celda de flujo u otros).

Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP.

La selección del aparato para probar la disolución (Aparato USP I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto.

Las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato USP I a 100 rpm o en un Aparato USP II a 50 rpm, salvo casos excepcionales debidamente documentados.

5.2.1.4. Medios de disolución

Se usa 900 mL de los siguientes medios de disolución a los siguientes pHs

- (1) una solución de pH 1,2 : Solución 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas;
- (2) una solución tamponada de pH 4,5 y
- (3) una solución tamponada de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Nota: Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas).

5.2.1.5. Temperatura

Todos los ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales, de liberación inmediata, se deben realizar a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

5.2.1.6. Método Analítico

El método analítico que se utilice para cuantificar el fármaco debe estar debidamente validado y cumplir con requisitos apropiados de linealidad, exactitud, precisión, estabilidad, selectividad y rango. Se debe utilizar una curva de calibración apropiada, construida con el estándar de referencia del principio activo, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto. Se deben usar estándares de referencia primarios o estándares secundarios cuya trazabilidad sea conocida y certificada.

5.2.1.7. Calibración y Verificación de equipos

Se debe validar todas las variables involucradas en el sistema, tanto las de la metodología analítica como las del aparato de disolución.

Antes de realizar el estudio, se debe:

- a) Realizar una inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- b) Realizar inspección del equipo que comprenda: geometría, nivel del baño y vibración externa presente
- c) Realizar inspección del sistema de agitación: verticalidad y centrado de los vástagos
- d) Verificar centrado de los vasos
- e) Evitar bamboleo
- f) Verificar la altura de las paletas o canastillas
- g) Verificar el sistema de muestreo (limpio y uniforme en todos los vasos)
- h) Verificar desgasificación del medio de disolución
- i) Verificar temperatura del medio de disolución (todos)
- j) Realizar pruebas de confiabilidad del equipo de disolución usando comprimidos calibradores (USP) cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación del lote evaluado.

5.3. Criterio de aceptación de Equivalencia “*in vitro*”

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2), dado por la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - E_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

Rt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto de referencia

Et = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto en estudio

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es ≥ 50 .

Para permitir el uso de datos promedios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los dos primeros puntos temporales ni más del 10% en los otros puntos temporales.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el producto de referencia es mayor al establecido en el punto anterior, se debe utilizar una prueba estadística, científicamente sustentable, para establecer un intervalo de confianza.

Cuando los productos, tanto de prueba como de referencia, disuelven el 85% o más de la cantidad declarada del fármaco en menos de 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 .

5.4. Presentación de Resultados del Estudio

Informe

El informe deberá incluir a lo menos:

- Antecedentes completos de los productos en estudio y de referencia y los resultados del control de calidad de los mismos.
- Las condiciones experimentales del estudio. Entre ellos el aparato empleado, la velocidad y el medio de disolución, así como también el método de valoración de las muestras (incluyendo la validación respectiva).
- Resultados de la Calibración y Verificación del Equipo de Disolución empleado
- Los porcentajes disueltos individuales y promedios, (incluyendo desviaciones estándar y coeficientes de variación), calculados respecto a la dosis declarada del fármaco, en forma de tablas y gráficos.
- Los resultados del factor de similitud entre el producto en estudio y el de referencia.
- Las referencias bibliográficas utilizadas

6. Procedimientos para establecer Equivalencia terapéutica mediante estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia)

6.1. Principios Básicos de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

6.1.1. Requisitos Normativos

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, que se realicen en el país, deberán cumplir completamente las disposiciones establecidas en la presente norma y estarán sometidos a la misma legislación que los estudios clínicos en el país, en lo que sea pertinente.

Todas las partes involucradas en el estudio deberán cumplir completamente toda otra regulación o requisito nacional existente, que sea aplicable.

En la planificación y realización de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se debe respetar lo establecido en:

- a) Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)
- b) Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
- c) Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

6.1.2. Principios Éticos

No se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos.

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se deben realizar en seres humanos adultos sanos. En algunas situaciones puede ser más apropiado realizar el estudio en enfermos, sin embargo no deben incluirse pacientes en un estudio a menos que el médico determine que ello implica un potencial beneficio para ellos.

Toda investigación en humanos se debe conducir de acuerdo con los principios éticos contenidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki (Referencia Normativa 2.1).

Toda investigación o experimentación en seres humanos debe respetar tres principios éticos básicos, a saber:

- ◆ Justicia
- ◆ Respeto por las Personas (Principio de Autonomía)
- ◆ Búsqueda del bien

6.2. Requisitos de Organización y Planificación del Estudio

6.2.1. Investigadores y Co-Investigadores

Se deben proporcionar las identidades y responsabilidades de los investigadores responsables del estudio y de la seguridad de los sujetos que participan en el estudio.

Se debe identificar cualquier co-investigador que participe en el estudio, incluyendo los responsables del componente clínico del estudio, de la valoración de los fármacos y del análisis estadístico.

Cada investigador debe poseer experiencia apropiada, calificación y competencia para llevar a cabo su parte en el estudio propuesto.

El investigador principal debe poseer título, capacitación y experiencia adecuada para dirigir el estudio. Lo anterior debe ser demostrado mediante el currículum vitae actualizado y/u otros documentos relevantes, como por ejemplo, certificado de título(s), constancia de experiencia en el área temática, constancia de pertenencia a instituciones de salud, académicas, privadas debidamente calificadas y/o grupos de trabajo con reconocimiento formal en el área.

El investigador principal debe poseer conocimientos acabados de las teorías farmacocinéticas que son inherentes a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y apoyar la planificación del estudio en un conocimiento suficiente de la farmacodinamia y la farmacocinética del principio activo en estudio y estar familiarizado con el uso apropiado de los productos bajo investigación.

El investigador principal debe conocer y cumplir con los requisitos de la BPC y todos los requisitos regulatorios nacionales aplicables, así como asegurar que todos los co-investigadores del estudio tengan la misma comprensión y apego a su cumplimiento.

6.2.2. Comité de Evaluación Ético-Científico (CEEC)

La realización de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia debe ser autorizada por el CEEC del Servicio de Salud que corresponda.

En caso que el Servicio de Salud no cuente con un CEEC el investigador y el patrocinador podrán recurrir a Comités ad hoc convocados por el Ministerio de Salud para ensayos clínicos, o a un Comité independiente externo, debidamente acreditado por la autoridad de salud que corresponda. En todos los casos los Comités deben estar constituidos y funcionar en acuerdo con las normativas vigentes.

6.2.3. Organizaciones de Investigación Contratadas (OIC)

Las OIC son Compañías, Centros, Instituciones, Unidades Clínicas o Laboratorios que proporcionan al patrocinador experiencia, recurso humano, infraestructura, etc., para conducir o ejecutar parte o la totalidad de los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia.

Estas OIC pueden ser contratadas por el patrocinador para realizar algunas o todas las responsabilidades del patrocinador durante el estudio.

Para realizar los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia, las OIC deberán reunir todos los requisitos señalados para las Unidades Clínicas en el punto 6.2.4., señalado más adelante, y las demás disposiciones aplicables de la presente norma.

Aunque ciertas funciones pueden ser delegadas a tales Organizaciones, el patrocinador mantiene la responsabilidad completa de las acciones de estas Organizaciones en lo que respecta al estudio contratado por el patrocinador. Ante el ISP, las OIC actúan como agentes del patrocinador.

6.2.4. Unidades Clínicas

6.2.4.1. Requisitos Generales

Las Unidades Clínicas deben estar autorizadas por el ISP para realizar la etapa clínica de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, de acuerdo a las normas sobre estudios clínicos (referencia normativa 2.3, en lo atinente) y a los requisitos establecidos en la presente norma.

La Unidad Clínica debe contar con una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos y de la información generada durante el curso del estudio.

La infraestructura y los recursos humanos y materiales deben permitir certificar que la institución cumple con los requerimientos básicos para que se desarrolle el estudio propuesto y que el sitio donde se realice el estudio es adecuado para conducirlo en forma segura y eficiente.

Las Unidades Clínicas deben contar con los Procedimientos Operativos Estándar y la instrumentación necesaria para cumplir el protocolo en forma apropiada.

Los exámenes clínicos a los sujetos deben ser realizados en laboratorios clínicos autorizados y que cumplan con Buenas Prácticas de Laboratorio.

6.2.4.2. Instalaciones de las Unidades Clínicas

Las unidades clínicas deben disponer de los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos del estudio en su fase clínica, tales como, un número apropiado de camas, comedor, baños, áreas de enfermería, áreas de toma de muestras, áreas de almacenamiento de muestras y un área de archivo.

La unidad deberá disponer de áreas y servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia.

Las condiciones ambientales no deben invalidar los resultados ni comprometer los procedimientos requeridos ni la exactitud de los mismos.

Las dimensiones de las áreas deben ser apropiadas para la colocación ordenada de equipos, servicios, reactivos, etc., para minimizar riesgos de accidentes o confusiones.

Se debe disponer de áreas para el almacenamiento de líquidos biológicos que garanticen estabilidad, seguridad, ausencia de contaminantes y un acceso limitado.

6.2.5. Auditoría del Estudio

Se entiende por auditoría, el examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, se documentaron y se informaron de acuerdo con el protocolo, los

procedimientos operativos estándar, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados.

Los investigadores deben permitir que se realicen auditorías por parte de los patrocinadores e inspecciones por la autoridad Sanitaria, proporcionando, para este propósito, acceso directo a los datos y documentos.

6.2.5.1. Auditorías del Patrocinador

El patrocinador, si lo estima necesario, puede efectuar una auditoría del lugar donde se realiza el estudio. Al término de la auditoría el patrocinador contactará al investigador principal para coordinar y asegurar que se efectúen las acciones correctivas apropiadas, para cada observación hecha en la auditoría.

6.2.5.2. Inspecciones del ISP

Para verificar los datos proporcionados, el ISP podrá inspeccionar el lugar donde se realice cualquier estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia que haya sido presentado al ISP para cumplir requisitos regulatorios.

6.2.6. Consentimiento Informado

Tiene por finalidad el asegurar que los individuos que participen en el estudio propuesto lo hagan sólo cuando éste sea compatible con sus valores, intereses y preferencias.

El consentimiento informado debe ser hecho libremente por cada sujeto participante en el estudio y adjuntado al informe final. Se deberá entregar a cada sujeto una copia del consentimiento informado, escrito, firmado y fechado.

El formato final del consentimiento informado debe ser aprobado por el CEEC y por el patrocinador y debe ser aceptado por el investigador principal antes del comienzo del estudio.

6.2.7. Incentivos e Indemnizaciones

Se puede pagar dinero a los participantes, como incentivo, por las molestias sufridas, el tiempo empleado y los gastos en que puedan incurrir en relación con su participación en el estudio. Sin embargo, los pagos no deben ser tan elevados como para persuadir a los sujetos a correr riesgos innecesarios o a ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva. El CEEC determinará si el monto establecido cumple el requisito exigido o es excesivo.

Todos los pagos, reembolsos y servicios médicos que se proporcione a los participantes en un estudio deben ser aprobados por el CEEC.

6.2.8. Protocolo del Estudio

El estudio se debe realizar de acuerdo a un protocolo escrito, acordado y firmado por el investigador y el patrocinador en forma previa al estudio. Cualquier cambio requerido

subsecuentemente debe ser similarmente acordado, firmado y agregado como anexo al protocolo.

El estudio no debe comenzar, y ningún sujeto debe ser enrolado, hasta que el CEEC haya revisado el protocolo y establecido su aprobación o dado una opinión favorable del estudio propuesto, en forma escrita.

Cualquier cambio importante en el protocolo debe ser informado al CEEC. Cualquier modificación en el método especificado para la evaluación estadística se aceptará solamente si el cumplir con el protocolo impediría una evaluación válida y si tal cambio en el procedimiento ha sido completamente justificado.

El protocolo del estudio debe ser un documento escrito que describa, entre otros, los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización del estudio.

El protocolo debe establecer además la naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido para los sujetos, el grupo desde el cual se propone seleccionar los sujetos y los medios para asegurar que ellos han sido adecuadamente informados antes de dar su consentimiento.

Se deben establecer además los procedimientos operativos estándar, el monitoreo y auditorías del estudio y la asignación de las responsabilidades relativas al estudio.

Se deben especificar de antemano las características farmacocinéticas que serán evaluadas, el procedimiento de ensayo y las normas que se observarán.

6.3. Sujetos Participantes en el Estudio

6.3.1. Caracterización de los Sujetos

La población de sujetos para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia debe ser tan homogénea como sea posible.

Se deben establecer claramente los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos en el estudio.

Para todos los sujetos involucrados en el estudio se deben establecer, en detalle, los siguientes parámetros:

a) Edad

Dentro de lo posible, se deben elegir los sujetos con un rango de edad lo más estrecho posible. En general, deben tener entre la edad legal para la mayoría de edad y la edad de inicio de cambios en la función orgánica asociados a la edad. Normalmente los estudios se realizan en sujetos que están en el rango de edad de 18 a 55 años.

b) Sexo

De acuerdo con las características del fármaco estudiado, los estudios se podrán realizar en voluntarios de sexo masculino, femenino o ambos. En este último caso el número de hombres y mujeres deberá ser el mismo.

Cuando existan diferencias farmacocinéticas, entre ambos sexos, bien documentadas, deben incluirse sólo voluntarios del mismo sexo. Si se decide seleccionar sujetos de los dos sexos, debe ser una muestra lo suficientemente grande, donde se demuestre que no hay diferencias en biodisponibilidad debido al sexo de los sujetos estudiados.

Se debe tomar en cuenta en toda ocasión la toxicidad para la función reproductora. El riesgo de las mujeres deberá ser considerado en cada caso individual y si es necesario, deberán protegerse de cualquier posible peligro para el feto.

c) Estado de Salud

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se realizan en voluntarios sanos, de manera de reducir cualquier variabilidad que no sea la concerniente a los productos farmacéuticos en estudio, a menos que la aplicación del fármaco esté limitada a una población especial o que la toxicidad del fármaco justifique la realización del estudio en pacientes.

El estado de salud de los sujetos debe ser verificado por:

- i. Evaluación clínica: examen físico, historia clínica y otros.
- ii. Exámenes clínicos de laboratorio: exámenes hematológicos, exámenes bioquímicos (incluidas pruebas de funciones hepáticas y renales), exámenes serológicos (prueba de la hepatitis B, prueba de la hepatitis C, VIH), examen general de orina y electrocardiograma, entre otros.
- iii. Radiografía de tórax, si procede.
- iv. Exámenes especiales de acuerdo al fármaco con que se trabaja

Los valores de laboratorio alterados deben ser reanalizados

El médico a cargo del estudio debe establecer las características psicológicas de los sujetos para excluir aquellos que probablemente no cumplan con las restricciones del estudio y/o no completen el estudio.

En lo posible, se deben excluir los sujetos que hayan sido tratados previamente por problemas gastrointestinales tales como úlceras, convulsiones, depresión o desórdenes hepáticos, en quienes hay riesgo de recurrencias durante el período que dure el estudio.

Se debe asegurar que las voluntarias mujeres no estén embarazadas o que no sea probable llegar a embarazarse hasta después del estudio. Esto se debe confirmar por una prueba de embarazo en orina justo antes de la primera y última dosis del estudio.

Si el fármaco produce efectos adversos, efectos farmacológicos o riesgos se consideren inaceptables para voluntarios sanos o si el fármaco es tóxico o particularmente potente, o el estudio necesita una dosis alta, puede ser necesario emplear en su lugar pacientes bajo tratamiento. Esta alternativa debe ser evaluada y explicada por el investigador.

Los sujetos deben ser de preferencia no fumadores y sin historia de abuso de alcohol o drogas. Si se incluyen fumadores éstos deben ser identificados como tales.

Los sujetos no deben consumir fármacos, por lo menos dos semanas previo al estudio, para eliminar la posible influencia inducida por éstos en el sistema enzimático hepático.

La historia médica debe contener toda la información global importante que pueda afectar el análisis de los datos obtenidos en el estudio y los documentos originales utilizados para completar el informe de reacciones adversas.

La historia médica puede ayudar a definir los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos en el estudio.

d) Relación Altura/Peso

El peso de los sujetos debe estar dentro del rango normal, de acuerdo a tablas aceptadas. En el caso de sujetos del mismo sexo, se recomienda que sus pesos varíen entre los límites más estrechos posibles.

Se recomienda que la relación altura/peso de los sujetos voluntarios sanos esté dentro del 15% del rango normal de acuerdo, por ejemplo, a *Tablas Ciba Geigy* o *Metropolitan Life*.

6.3.2. Numero de Sujetos

El número necesario de sujetos para un estudio de biodisponibilidad comparativa depende de:

- a) la varianza residual (o del error) asociado a la principal característica o parámetro estudiado (estimada sobre la base de una experiencia piloto, de estudios anteriores o datos publicados).
- b) Del nivel de significancia deseado.
- c) Del margen de desviación, respecto del producto de referencia, que es compatible con la bioequivalencia, la seguridad y la eficacia del producto en estudio.
- d) Del número de formas farmacéuticas a estudiar.
- e) De la capacidad de absorción y de la variabilidad inter e intra sujetos del principio activo.

El número de sujetos debe ser calculado en base a un método apropiado, basado en consideraciones estadísticas, que garanticen la confiabilidad de los resultados del estudio y que sea suficiente para proporcionar estimados razonables de los parámetros farmacocinéticos importantes y de su varianza.

El número de sujetos no debe ser menor a 12, normalmente es de 18 a 24, y debe ser siempre justificado.

6.3.3. Retiro de Sujetos

Los sujetos deben estar disponibles a lo largo de todo el estudio, por voluntad propia.

Las razones para el retiro (por ejemplo por eventos adversos) deben ser informadas y proporcionar los resultados de los niveles plasmáticos (séricos o sanguíneos) de los sujetos retirados. El investigador también tiene derecho a retirar del estudio un sujeto si éste no cumple con el protocolo o tiene una razón concreta para dudar de su veracidad.

La decisión, ya sea de incluir o excluir los resultados de un sujeto que ha variado respecto al protocolo, se debe hacer en forma previa al análisis estadístico.

6.3.4. Monitoreo de la Salud de los Sujetos

Durante el estudio, la salud de los sujetos debe ser monitoreada de tal manera que el comienzo de los efectos laterales, toxicidad o cualquier enfermedad intercurrente pueda ser registrada y tomar medidas apropiadas.

El monitoreo de la salud antes, durante y después del estudio debe ser responsabilidad de un médico calificado, debidamente identificado en el protocolo.

En caso de emergencia, el uso de cualquier fármaco debe ser informado señalando la dosis y el tiempo de administración.

6.3.5. Identificación de Eventos Adversos

Se debe poner atención a las condiciones de salud de los sujetos, antes, durante y después del estudio.

En particular, la incidencia, severidad y duración de los eventos adversos (definidos como cualquier efecto nocivo que se presenta durante el estudio, aunque no necesariamente tenga una relación causal con el fármaco) debe ser estrechamente monitoreada, registrada e informada.

La velocidad de absorción, así como los excipientes de la formulación pueden afectar la frecuencia, inicio y severidad de las reacciones adversas a fármacos.

El investigador debe juzgar la probabilidad que un evento adverso sea inducido, o no, por el fármaco en estudio.

Las preguntas concernientes a los eventos adversos se deben hacer por un observador *ciego* cada día que dure el estudio. El sujeto debe ser entrevistado en privado y el entrevistador no debe influir en las respuestas.

El investigador responsable deberá enviar al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), del ISP, la notificación de toda sospecha de reacción adversa que ocurra durante el desarrollo del estudio, para lo cual llenará una hoja individual, por cada evento adverso, con la información pertinente del individuo y las dosis recibidas, de acuerdo al Programa Nacional de Farmacovigilancia. Esta información deberá estar entregada antes de la presentación del estudio. En el caso de una reacción severa o fatal, dicha notificación deberá efectuarse dentro de las 24 horas hábiles siguientes de ocurrida la reacción.

6.4. Procedimiento Experimental

6.4.1. Estandarización de las Condiciones Experimentales

6.4.1.1. Postura y Actividad Física

A fin de minimizar la variabilidad intra e inter sujetos, éstos deben ser puestos en condiciones estandarizadas, en tanto sea posible y aceptable, respecto de su actividad física y postura para uniformar el flujo sanguíneo gastrointestinal y la motilidad.

Cada día del estudio debe mantenerse el mismo patrón de postura y actividad y, en la mayoría de los estudios, los sujetos no deben acostarse hasta a lo menos dos horas después de la ingesta del fármaco.

El protocolo debe establecer las reglas de actividad física de los sujetos.

6.4.1.2. Ingesta de Alimentos, Líquido y otras Sustancias

La administración de alimentos y líquidos debe ser cuidadosamente controlada, estrictamente estandarizada y especificada. De preferencia los sujetos deben abstenerse de tomar alimentos y bebidas susceptibles de influir en la función hepática o renal (por ejemplo bebidas alcohólicas o con contenido de xantinas).

La dieta debe ser congruente con el estudio y todos los sujetos deben recibir la misma dieta.

Los voluntarios no deben tomar ningún otro fármaco, incluyendo fármacos de venta libre, por un intervalo apropiado, antes y durante el estudio.

Si se trata de un estudio en dosis múltiple, todas las comidas deben ser estandarizadas y repetidas cada día del estudio, a horas regulares, y mantener un plazo entre la toma del medicamento y la toma del alimento.

Normalmente los sujetos deben ayunar por toda la noche, o por lo menos 12 horas, previo al estudio, para eliminar la influencia del bolo alimenticio. El ayuno consiste en no ingerir alimentos o sólidos, aunque es permitido ingerir líquidos, libres de alcohol y xantinas, la noche previa al estudio.

El fármaco puede ser administrado post-prandialmente en algunos casos, tales como cuando la administración después de las comidas está indicada en el régimen de dosificación, cuando la biodisponibilidad bajo condiciones de ayuno es marcadamente baja o cuando se describe una alta incidencia de efectos adversos severos.

En estudios post-prandiales se recomienda emplear una dieta baja en grasas, de 700 kcal o menos, que contenga no más de 20% de energía en lípidos.

Dos horas después de la administración del fármaco, se puede permitir la ingesta, estandarizada, de 250 mL de líquido libre de xantinas. Cuatro horas después de la administración del fármaco se puede administrar una comida estándar.

6.4.2. Administración de los Productos

Se recomienda que los sujetos ingieran el fármaco en ayunas, a menos que otra condición sea más apropiada por razones científicamente válidas.

Si es posible, el estudio se debe conducir de tal manera que los sujetos no sepan con certeza cuál producto se les está administrando. Así mismo, las personas que vigilan la

administración de los fármacos y las reacciones adversas, la que conduce los análisis de las muestras y la que analiza los datos experimentales, no deben conocer la identidad de los productos.

La administración de los productos debe ser estandarizada en cuanto a la hora de administración, al volumen de líquido (lo usual es 250 mL) y a la temperatura del líquido, para la administración de un producto por vía oral.

Cada día que corresponda administrar el fármaco, éste debe ser administrado aproximadamente a la misma hora y, cuando sea posible, el mismo día de la semana.

Cuando se realiza un estudio en dosis múltiple, a menos que otro procedimiento sea más apropiado por razones científicamente válidas, se deben administrar suficientes dosis del producto en estudio y referencia, de acuerdo con el rotulado del producto, para alcanzar las condiciones de equilibrio (*steady-state*).

6.4.3. Dosis y Ritmo de Administración

Generalmente se administra una unidad de dosis o una dosis clínica usual. Se puede emplear una dosis más alta, que no exceda la dosis máxima, cuando existen dificultades analíticas (por ejemplo un límite de detección alto).

Los estudios se diseñan, ya sea, para ser realizados después de la administración de una dosis única (estudio en dosis única) o después de la administración de dosis repetidas o múltiples (estudio en dosis múltiple), a fin de alcanzar el estado de equilibrio.

Para los estudios en dosis múltiple el esquema de administración debe respetar la posología habitualmente recomendada.

La elección de una u otra modalidad de administración depende no sólo de la forma de administración habitual del fármaco, sino que también de las ventajas e inconvenientes de cada modalidad de administración.

6.4.3.1. Estudio en Dosis Única

a) Ventajas del Estudio en Dosis Única

El estudio en dosis única es un procedimiento seguro para los voluntarios porque las dosis administradas son relativamente bajas y generalmente no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas.

Este tipo de estudio es cómodo para los voluntarios porque ingieren el medicamento una sola vez.

La duración del un estudio (y la toma de muestras) es relativamente corta, porque las muestras se comienzan a obtener inmediatamente después de ingerido el producto.

b) Inconvenientes del Estudio en Dosis Única

En los estudios en dosis única las tasas sanguíneas son bajas al inicio de la absorción y al final de la eliminación. Por ello, podrían existir problemas analíticos, ya que se necesitan métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas de principio activo.

Además, puede haber una disminución de la confiabilidad en los resultados si se realiza una extrapolación importante para el cálculo del ABC.

6.4.3.2. Estudio En Dosis Múltiple

a) Ventajas del estudio en Dosis Múltiple

Las tasas sanguíneas en el estado de equilibrio son mayores que después de la administración en dosis única, dando mayor confiabilidad a la interpretación de los resultados y permitiendo que la detección analítica sea más sencilla.

El período experimental (que comprende los muestreos) se limita al intervalo de administración, sea 6, 8 o 12 horas, y es independiente de la vida media del principio activo.

b) Inconvenientes de un Estudio en Dosis Múltiple

Las cantidades de fármaco en el organismo son elevadas a causa de la acumulación, lo que aumenta la probabilidad de producir problemas a los sujetos.

En la administración en dosis múltiple se debe alcanzar el equilibrio estable, es decir, en el intervalo de dosificación las entradas y salidas de fármaco se deben igualar. Para alcanzar el equilibrio, la duración total de la administración es larga, lo que se consigue después de aproximadamente siete a diez vidas medias de eliminación.

c) Necesidad de Estudio en Dosis Múltiple

En general los estudios en dosis única son suficientes, pero en ciertos casos, como los siguientes, pueden ser necesarios los estudios al estado de equilibrio:

- i. Si los problemas de sensibilidad del método de valoración de las muestras impiden efectuar mediciones de concentración plasmática suficientemente precisas después de una dosis única.
- ii. En caso de que la farmacocinética varíe en función de la dosis o del tiempo.
- iii. Para asociaciones de principios activos, si la diferencia entre sus concentraciones plasmáticas es muy alta.
- iv. Para fármacos altamente variables, por ejemplo fármacos ácido lábiles.
- v. Si hay diferencia en la velocidad de absorción, pero no en la cuantía de la absorción.
- vi. Si hay excesiva variabilidad en la biodisponibilidad de sujeto a sujeto.

6.4.4. Toma de las Muestras

6.4.4.1. Duración del Muestreo

En los estudios en dosis única los muestreos se deben efectuar por un período de tiempo suficiente para determinar experimentalmente al menos el 80% del área bajo la curva de

concentración plasmática extrapolada al infinito. La extrapolación para calcular el ABC entre el tiempo de obtención de la última muestra y el infinito debe estar fundada sobre el conocimiento de la constante de velocidad de la fase de disposición terminal.

En el curso de un estudio en el estado de equilibrio lo clásico es realizar el muestreo entre dos intervalos de dosis (por ejemplo 6; 8 o 12 hrs.). Sin embargo se recomienda efectuar los muestreos sobre un ciclo completo de 24 horas, para permitir evidenciar los ritmos circadianos, a menos que se pueda probar que estos ritmos no tienen ninguna importancia en la práctica.

6.4.4.2. Frecuencia de la Toma de Muestras

El esquema de toma de muestras debe ser diseñado de tal manera que tanto la velocidad como la cuantía de la absorción puedan ser caracterizadas adecuadamente.

Se debe obtener un número suficiente de muestras como para definir la curva de concentración plasmática versus tiempo lo más correctamente posible, garantizando el cálculo adecuado de los parámetros farmacocinéticos más relevantes. Esto significa que las muestras deben obtenerse con más frecuencia durante la fase de absorción (cuando el perfil cambia más rápidamente) y en las cercanías del máximo de la curva, y más distanciadas en la fase de eliminación.

Los fármacos que experimentan circulación enterohepática, y por lo tanto presentan dos máximos en la curva, deben ser muestreados cuidadosamente con el fin de precisar ambos máximos.

Si se usa orina como fluido de muestreo, se deben obtener suficientes muestras para permitir una estimación de la velocidad y cuantía de la absorción medida a través de la excreción renal del principio activo o de los metabolitos medidos, a menos que otro procedimiento sea más apropiado por razones científicamente válidas.

En un estudio en que se comparan formas farmacéuticas orales, los tiempos de muestreo deben ser idénticos.

En un estudio en que se compara una forma farmacéutica intravenosa y una forma farmacéutica oral, los tiempos de muestreo deben ser aquellos que se necesiten para describir tanto la fase de disposición de la forma farmacéutica intravenosa como la fase de absorción y disposición de la forma farmacéutica oral.

A menos que otro procedimiento sea más apropiado por razones científicamente válidas, los tiempos exactos a los cuales se toman las muestras deben ser espaciados de manera que se puedan estimar correctamente los siguientes parámetros:

- i. La concentración máxima de fármaco o su metabolito en la sangre (C_{max} .)
- ii. El Área Bajo la Curva de concentración-tiempo (ABC), hasta al menos el 80% del ABC conocida a infinito. Para fármacos o metabolitos de vida media muy larga se

podrá determinar el ABC durante un período de tiempo de a lo menos tres vidas medias.

- iii. El tiempo al que se alcanza la concentración máxima (**T_{max}**).
- iv. La constante de velocidad de disposición terminal del fármaco (λ_z)
- v. En estudios multidosis, se deben tomar suficientes muestras de sangre para definir adecuadamente la concentración sanguínea pre-dosis, en dos o más días consecutivos, para establecer que se alcanzaron las condiciones de equilibrio.
- vi. Cuando se emplean las curvas de excreción urinaria-tiempo, acumulativas, se deben tomar suficientes muestras de orina para definir la velocidad y cuantía de la excreción urinaria en tres o más días consecutivos para establecer que se alcanzaron las condiciones de equilibrio.

6.4.4.3. Número de Muestras

Para permitir el cálculo de los parámetros farmacocinéticos relevantes, lo más común es colectar 12-18 muestras por sujeto, por dosis. En general se estima apropiado obtener un mínimo cercano a 15 muestras: cinco en la fase ascendente de la curva de concentración plasmática versus tiempo; cinco alrededor de la concentración máxima y cinco en la fase de eliminación.

6.4.4.4. Fluido Biológico a Muestrear

Bajo condiciones normales, la sangre es el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones de fármaco. En la mayoría de los casos el fármaco puede ser medido en suero o plasma; sin embargo, en algunas circunstancias, la sangre total puede ser más apropiada para el análisis.

Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una cantidad apropiada (alrededor de 40%) del fármaco se elimina inalterada en la orina, entonces este fluido puede servir como el líquido biológico a muestrear.

6.4.4.5. Componente a Medir

En principio, se recomienda cuantificar la concentración del fármaco inalterado. Si se fundamenta, se puede cuantificar el metabolito activo más abundante, en vez del fármaco inalterado.

Generalmente no se requieren ensayos estereoselectivos. Sin embargo, cuando existen estereoisómeros con actividades diferentes en el efecto farmacológico principal, y se sabe que existe dependencia de la velocidad de absorción respecto de la absorción o eliminación estereoselectiva, se recomienda medir el enantiómero con actividad más alta.

6.4.5. Periodo de Depuración (*tiempo Wash-out*)

El periodo de depuración debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de esencialmente toda la dosis previa del fármaco desde el organismo.

Para comprobar que no existe efecto residual se deben tomar muestras blanco de sangre u orina según corresponda, antes de la administración de los productos en estudio.

La duración del periodo de depuración debe ser la misma para todos los sujetos. Se recomienda que éste sea mayor a 7-10 veces la vida media terminal promedio del fármaco, considerando la variabilidad en la velocidad de eliminación entre sujetos.

6.4.6. Diseño Experimental

6.4.6.1. Generalidades

El diseño del estudio debe minimizar la variabilidad que no sea atribuible al fármaco y eliminar sesgos, tanto como sea posible.

Para el caso de un estudio de bioequivalencia se debe usar, como primera preferencia, un diseño de estudio cruzado, no replicado, a menos que un diseño paralelo u otro diseño sea más apropiado por razones científicamente válidas.

En situaciones específicas, por ejemplo fármacos altamente variables y aquellos de vida media larga, se pueden elegir otros diseños, pero esto se debe justificar en el protocolo y en el informe del estudio.

Si no se emplea un diseño cruzado, el investigador deberá establecer que las diferencias observadas no se deben a los sujetos, antes de atribuirlos a las formas farmacéuticas.

El número de periodos y secuencias del estudio estará determinado en función del número de productos a evaluar, de forma de asegurar la validez estadística.

Las secuencias de administración de los productos referencia y en estudio deben ser especificadas por adelantado.

La asignación de los sujetos deberá ser al azar a cada secuencia del diseño cruzado.

6.4.6.2. Diseño Cruzado

El diseño cruzado intenta minimizar la variabilidad biológica entre sujetos. Consiste en administrar a un sujeto una formulación del fármaco en estudio, obteniéndose las muestras adecuadas y luego, cuando se ha eliminado el efecto de la primera administración, se le administra al mismo sujeto una formulación diferente del mismo fármaco.

Normalmente una de las formulaciones corresponde al producto en estudio (E) y la otra al producto de referencia (R)

Los diseños cruzados pueden ser no replicados o replicados, según se señala a continuación:

a) Diseño Cruzado No Replicado

Es un diseño que consiste en estudiar dos tratamientos (productos) en dos periodos y administrarlos en dos secuencias.

En el primer periodo, la mitad de los sujetos recibe la formulación en estudio y en el segundo periodo recibe el producto de referencia. Para la otra mitad de los sujetos voluntarios la situación es exactamente la contraria.

Un ejemplo de un diseño cruzado de 2x2, tiene la siguiente forma:

| | | Período | |
|-----------|---|---------|---|
| | | 1 | 2 |
| Secuencia | 1 | E | R |
| | 2 | R | E |

b) Diseño Cruzado Replicado

Este tipo de diseño se recomienda en un estudio de bioequivalencia individual y se usa para estimar las varianzas dentro de los sujetos de las medidas de los productos de referencia y en estudio y la varianza de la interacción sujeto-por formulación.

Para estudios replicados se recomienda un modelo de diseño cruzado de 2x4 que tiene la siguiente forma:

| | | Período | | | |
|-----------|---|---------|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Secuencia | 1 | E | R | E | R |
| | 2 | R | E | R | E |

Para este diseño, se deben usar los mismos lotes de las formulaciones E y R en las administraciones repetidas. Cada periodo debe estar separado por un periodo de depuración adecuado.

También se puede utilizar un diseño cruzado de 2x3 de la siguiente forma:

| | | Período | | |
|-----------|---|---------|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Secuencia | 1 | E | R | E |
| | 2 | R | E | R |

Este diseño requiere de un mayor número de individuos, en comparación con el diseño de 2x4, para alcanzar la misma potencia estadística para concluir bioequivalencia.

6.4.7. Estudio Preliminar (*Screening*)

Antes de realizar el estudio definitivo se aconseja llevar a cabo un estudio preliminar en dos o más sujetos, con el propósito de facilitar la toma de decisiones en relación con la duración y la frecuencia del muestreo, el número de muestras y la factibilidad del método analítico, entre otros.

Los resultados y conclusiones de esta fase deben ser incorporados en el informe final.

6.5. Requisitos de los Productos a Evaluar

6.5.1. Requisitos de Manufactura

Los lotes de los productos usados en los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia deben ser elaborados por Laboratorios certificados por el ISP en el cumplimiento de las Normas de BPM o por la autoridad regulatoria correspondiente en el caso de productos farmacéuticos importados.

Los certificados de cumplimiento de tales Normas deben incluirse en el informe del estudio.

El producto en estudio debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial proyectado. Por esta razón las muestras del producto farmacéutico en estudio deberán ser manufacturadas usando los mismos equipos y bajo las mismas condiciones empleadas para la producción a escala industrial.

Las muestras se deben tomar, idealmente, desde lotes a escala industrial. Cuando esto no sea posible, se pueden usar lotes de producción piloto o a pequeña escala, no menores a un 10% del tamaño del lote de producción a escala industrial proyectado.

6.5.2. Requisitos de Calidad

Tanto el producto en estudio como el producto de referencia deberán demostrar que cumplen todas las especificaciones de farmacopea u otras aplicables de identidad, valoración, calidad y pureza y, si es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y velocidad de disolución.

En el caso de productos ya comercializados, éstos deben cumplir completamente con el registro sanitario actualizado (fórmula, especificaciones de calidad, rótulos, estabilidad, etc.) antes de ser sometidos al estudio.

Los controles de calidad de los productos farmacéuticos en estudio y referencia se deben realizar antes de iniciar el estudio de bioequivalencia.

Los lotes de los productos en estudio y de referencia deben poseer al menos un año de vigencia, antes de su fecha de caducidad, al momento de realizar el estudio.

Junto con el informe del estudio de bioequivalencia se deben proporcionar todos los resultados de los controles de calidad *in vitro*, realizados en los lotes del producto en estudio y del producto de referencia.

La información respecto al procedimiento de manufactura y a los resultados de los análisis realizados deben establecer que el producto en estudio es de calidad apropiada para el uso clínico y para la investigación proyectada.

El contenido de principio activo en el producto en estudio no debe diferir más de $\pm 5\%$, con respecto al producto de referencia.

Si la valoración de principio activo en el producto de referencia se desvía en más de 5% de la correspondiente al 100% del contenido declarado, esta diferencia se debe usar, subsecuentemente, para normalizar por la dosis las mediciones de biodisponibilidad, para facilitar la comparación entre los productos en estudio y referencia.

La Unidad Clínica donde se realice el estudio debe mantener un registro de recepción, uso, destino y balance de los productos en estudio y de referencia, para dar cuenta en los monitoreos o auditorías pertinentes.

6.5.3. Dosificación de los Productos

Para realizar el estudio se debe usar la dosis equivalente molar de cada producto.

Para fármacos con estrecho margen terapéutico o con características farmacocinéticas no lineales, la biodisponibilidad se debe establecer para cada dosificación del fármaco.

Para otros fármacos en los cuales la proporción de excipientes con respecto al principio activo y las características de disolución sean las mismas, es suficiente establecer la biodisponibilidad o bioequivalencia de una dosificación.

La decisión de si todas las dosificaciones de un determinado producto deben ser estudiadas dependerá de la cuantía en la cual difieren las formulaciones entre dosificaciones. (ver punto 4.3.2 letra b)).

6.5.4. Selección del Producto de Referencia

Los estudios de bioequivalencia se deben realizar comparando el producto en estudio con un producto de referencia apropiado, a menos que otro procedimiento sea más adecuado por razones científicamente válidas.

Para productos equivalentes farmacéuticos, el producto de referencia será, de preferencia, el producto innovador, para el cual su calidad haya sido bien establecida y su eficacia y seguridad haya sido probadas en estudios clínicos. Alternativamente se podrá elegir un producto farmacéutico no innovador que reúna las características apropiadas.

En ambas situaciones, para que un producto sea seleccionado como de referencia, se debe demostrar, mediante estudios *in vivo* adecuados, que éste posee características de biodisponibilidad apropiadas.

A nivel nacional el producto de referencia será definido por el ISP.

6.6. Etapa Analítica

6.6.1. Laboratorio de Ensayo

El laboratorio de ensayo, donde se realice la etapa analítica del estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia debe cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio o, alternativamente, con la Norma Chilena Oficial NCh-ISO 17025. Of 2001 y con los demás requisitos pertinentes de la presente norma.

6.6.2. Diseño del Método Analítico

Antes de comenzar el desarrollo de un método analítico, para ser empleado en un estudio de bioequivalencia, se deben considerar y definir los siguientes componentes:

6.6.2.1. El componente a analizar

Normalmente la evaluación de la bioequivalencia se realiza sobre las mediciones de la concentración del principio activo.

En algunas circunstancias, se puede requerir la determinación de algún metabolito presente. Si hay biotransformación, se debe utilizar el metabolito que se encuentre en mayor concentración. La medición de la concentración de los productos de biotransformación se emplea esencialmente en el caso de prodrogas.

6.6.2.2. El Fluido Biológico

La cuantificación de los fármacos generalmente se realiza en sangre, plasma o suero.

Si se mide la excreción urinaria, la velocidad de excreción urinaria debe correlacionarse con las concentraciones plasmáticas del principio activo y el producto determinado debe representar la fracción mayor de la dosis. En algunos casos, la concentración del fármaco en algún otro fluido biológico (ejemplo saliva) puede permitir establecer una adecuada correlación con el efecto farmacológico.

6.6.2.3. El Rango de Concentración del Método

El intervalo de concentraciones para el estudio dependerá de la dosis administrada, así como de las características farmacocinéticas del fármaco en estudio.

Se debe establecer un intervalo de concentraciones dentro del cual el método analítico sea capaz de determinar, con la exactitud y precisión adecuadas, la concentración del fármaco o metabolito en estudio.

El método debe ser lo suficientemente sensible para poder cuantificar la concentración del fármaco a todos los tiempos de muestreo establecidos.

6.6.2.4. La Técnica Analítica

Los métodos analíticos que se apliquen para cuantificar el fármaco en el fluido biológico deben ser bien caracterizados, completamente validados y documentados, para satisfacer los requisitos de especificidad, exactitud, sensibilidad, precisión, linealidad, estabilidad y otros.

Al diseñar un método analítico se debe buscar que éste sea simple, económico y confiable.

La técnica analítica se establecerá dependiendo de la matriz biológica y de las características fisicoquímicas del componente por analizar, así como de la sensibilidad que se requiera.

Generalmente se emplean técnicas sensibles y específicas, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía gaseosa (CG), cromatografía de gases con detector de masa (CG/MS), radioinmunoensayo (RIA) y electroforesis capilar (EC), aunque se pueden emplear otros métodos que demuestren ser apropiados.

Si se emplean métodos cromatográficos se deben utilizar técnicas con estándar interno, debiéndose justificar su prescindencia.

Generalmente es aceptable un método de cuantificación no estereoselectivo; sin embargo, bajo ciertas circunstancias, puede ser apropiado un método que distinga entre enantiómeros de un fármaco quiral.

6.6.3. Manipulación y Tratamiento de las Muestras Biológicas

Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse en conformidad con los procedimientos y/o normativas de bioseguridad aplicables.

Idealmente, el analista no debe conocer la identidad (origen comercial u otro) de los productos analizados. Las muestras deben ser identificadas y codificadas para mantener dicha confidencialidad.

6.6.3.1. Transporte

El transporte de muestras biológicas debe llevarse a cabo de acuerdo con un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) que considere el tipo de contenedor, el registro de las condiciones de transporte (temperatura, humedad y tiempo), y la correcta identificación de las muestras.

6.6.3.2. Recepción

La recepción, identificación, distribución interna, conservación, mantenimiento, utilización y reserva de las muestras sometidas a análisis debe hacerse de acuerdo a un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

El laboratorio de ensayo debe disponer de un sistema documentado para identificar en forma inequívoca las muestras que serán analizadas y asegurar que, en ningún momento, pueda producirse confusión en la identidad de las mismas. En el momento de la recepción debe registrarse la condición en que se recibe la muestra, incluyendo cualquier anomalía o desviación de la condición normal (por ejemplo muestra descongelada, hemolizada, etc.) Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas con la Unidad Clínica.

6.6.3.3. Almacenamiento

El laboratorio de ensayo debe contar con instalaciones y equipos adecuados para el almacenamiento de muestras biológicas, que sean apropiados para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento requeridas.

Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad, estabilidad e integridad durante todo su período de almacenamiento, considerando incluso la influencia del envase primario (posibilidad de interacción y/o adsorción). El envase primario debe ser el mismo para todas las muestras.

Se debe contar con procedimientos para el registro y control de la temperatura durante el período de almacenamiento de las muestras.

El laboratorio de ensayo debe poseer PNO que consideren las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas en caso de contingencia (por ejemplo fallas eléctricas, servicios de limpieza) y para la eliminación de las muestras biológicas.

6.6.4. Mantención de Registro de Datos, Documentación y Muestras

Las instalaciones del laboratorio de ensayo deben estar equipadas para la recepción y almacenamiento adecuado de protocolos, datos originales, informes finales, informes de revisiones e inspecciones del programa de garantía de calidad y de las muestras de los productos evaluados.

Los archivos deberán ser conservados de manera de facilitar su almacenamiento ordenado y una rápida localización.

El local e instalaciones del laboratorio de ensayos deben permitir el manejo y archivo de la documentación en condiciones de seguridad, para evitar pérdidas, destrucción, violación de confidencialidad, etc.

El patrocinador o la Organización de Investigación Contratada (si el estudio fuera realizado bajo contrato), deberán retener muestras de reserva del producto en estudio y del producto de referencia, utilizados en el estudio de bioequivalencia, por un período de a lo menos cinco años después que el estudio fue aprobado, o cinco años después de la fecha en que se completó el estudio.

Los registros de datos y la documentación que se deriven del estudio se deben mantener por igual período.

6.7. Parámetros Farmacocinéticos

6.7.1. Generalidades

Los parámetros de utilidad para la toma de decisiones en un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia se agrupan en dos tipos:

- a) Los que dan cuenta de la cantidad de fármaco absorbido, tales como el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$).
- b) Los que dan cuenta de la velocidad de absorción, tales como el tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$), la constante de velocidad de absorción (k_a) y perfil de velocidad (*).

(*) Los parámetros farmacocinéticos tanto directos (por ejemplo, k_a y perfil de absorción) como indirectos (por ejemplo $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ de absorción, tiempo medio de residencia, (TMR), son limitados en su capacidad para establecer la velocidad de absorción. Se recomienda cambiar el enfoque de los parámetros de velocidad de absorción a medidas de exposición sistémica. Se puede seguir usando $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, pero más en términos de su capacidad para evaluar la exposición que de su capacidad para reflejar la velocidad y la cantidad absorbida. Las medidas de exposición sistémica se definen en términos de las fracciones tempranas, máximas y totales del perfil de concentración plasmática – tiempo.

Los parámetros farmacocinéticos se deben evaluar a partir de los resultados originales del estudio. No se recomienda la utilización exclusiva de parámetros obtenidos a partir de modelización, a menos que el modelo farmacocinético haya sido validado para el principio activo y los productos evaluados.

Las mediciones de exposición total (como el ABC extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$)) y exposición máxima (como $C_{m\acute{a}x}$) se consideran, por lo general, los parámetros más útiles para el establecimiento de la bioequivalencia de productos de liberación inmediata administrados oralmente.

Se debe precisar el método de cálculo de los valores del ABC. Para el cálculo del ABC_{0-t} se recomienda usar la regla de los trapecoides.

Para datos de excreción urinaria los parámetros correspondientemente más útiles son la excreción urinaria acumulativa ($A_{e,x}$) y la velocidad de excreción urinaria (dA_e/dt).

Los datos de velocidad de absorción usando análisis de momento y/o deconvolución también son útiles.

Para determinar la biodisponibilidad de un producto farmacéutico que tenga cinética dosis dependiente (sistema no lineal), se deben usar otros métodos basados en razones científicamente válidas.

6.7.2. Parámetros Farmacocinéticos en Estudios en Dosis Única

Se deben calcular, como mínimo, los siguientes parámetros farmacocinéticos, en un estudio de bioequivalencia en dosis única, para cada combinación sujeto-formulación:

6.7.2.1. Exposición Temprana (**)

ABC_p: Área bajo la curva parcial, truncada en la mediana de los valores de t_{máx} de la población para la formulación de referencia.

(**) Está indicada en ensayos de eficacia/inocuidad y/o estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos apropiados que exigen un mejor control de la absorción del fármaco en la circulación sistémica (por ejemplo para asegurar el inicio rápido de un efecto analgésico o para evitar una baja excesiva de la tensión arterial de un antihipertensivo)

6.7.2.2. Exposición Total

ABC_{0-t}: área bajo la curva desde tiempo cero a tiempo t, medida hasta la última concentración cuantificada, usando la regla trapezoidal.

ABC_{0-∞}: área bajo la curva desde tiempo cero a tiempo infinito, en que:

$$ABC_{0-\infty} = ABC_{0-t} + C_t/\lambda_z$$

donde:

C_t= última concentración de fármaco cuantificada

λ_z= constante de velocidad de eliminación terminal, calculada de acuerdo a un método apropiado.

6.7.2.3. Exposición Máxima

C_{máx}: concentración plasmática máxima, obtenida directamente de los datos, sin interpolación.

6.7.2.4. Otros Parámetros

t_{máx}: tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima, obtenido directamente de los datos, sin interpolación.

Otros parámetros farmacocinéticos: Para información adicional se recomienda presentar volumen de distribución (V_d), vida media (t_{1/2}) y tiempo medio de residencia (MRT), señalando los métodos usados para estimarlos.

Perfiles de Absorción: En algunas situaciones se considera apropiado utilizar los perfiles de absorción, para realizar la comparación entre los productos.

6.7.3. Parámetros Farmacocinéticos en Estudio en Dosis Múltiple

En un sistema lineal, en un estudio en dosis múltiple en el estado estacionario, el ABC durante un intervalo de dosis es directamente proporcional a la fracción de la dosis absorbida y es igual al ABC_{0-x} después de una dosis única.

Por lo tanto, cuando se alcanzan las condiciones del estado estacionario, se puede usar una comparación de las concentraciones sanguíneas durante un intervalo de dosis, para definir la fracción de principio activo absorbido.

En un estudio de bioequivalencia en dosis múltiple, se deben determinar, como mínimo, los siguientes parámetros farmacocinéticos del componente investigado:

$ABC_{0-\tau}$: área bajo la curva de un intervalo de dosis en el estado estacionario, donde τ es el intervalo de dosis (medida de la exposición total).

$C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática máxima, obtenida directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.

$t_{m\acute{a}x}$: tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima, obtenido directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.

$C_{m\acute{i}n}$: concentración de fármaco al final de cada intervalo de dosis durante el estado estacionario y concentración mínima absoluta (si difiere de $C_{m\acute{i}n}$), después de la administración de la última dosis.

C_{av} : concentración de fármaco promedio en el estado estacionario, donde:

$$C_{av} = ABC_{0-\tau} / \tau$$

GF: grado de fluctuación en el estado estacionario, donde:

$$GF = 100\% * (C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n}) / C_{av}$$

6.8. Etapa Estadística

6.8.1. Análisis de Varianza

Usualmente, la primera etapa del análisis estadístico de los datos farmacocinéticos en estudio de bioequivalencia consiste en un análisis de varianza (ANOVA) donde se evalúan todos los factores que intervienen en el estudio, vale decir, tratamientos (productos investigados), períodos, secuencias, sujetos en la secuencia y varianza residual (que incluye toda fuente de variación no conocida).

Previo a la aplicación del ANOVA a los datos del estudio se requiere haber establecido el cumplimiento de una serie de supuestos, inherentes al análisis de varianza, los que, aplicándolos a los estudios de bioequivalencia se describen como sigue:

a) Aleatorización de las muestras

Significa que los sujetos elegidos para el estudio deben ser asignados al azar a las secuencias del estudio.

b) Homogeneidad de varianzas

Significa que las varianzas asociadas con los dos tratamientos, como entre los grupos secuencia, deben ser iguales o a lo menos comparables. Lo anterior se demuestra con pruebas estadísticas.

c) Aditividad (linealidad) del modelo estadístico

Significa que los efectos principales del modelo estadístico, tales como sujetos, secuencia, período y tratamiento, para un estudio cruzado estándar, deben ser aditivos. No debe haber interacciones entre esos efectos.

Al transformar a logaritmo los parámetros farmacocinéticos se asume aditividad en el modelo.

d) Independencia y normalidad de los residuos

Significa que los residuos del modelo deben estar distribuidos normal e independientemente. En otras palabras, los datos del estudio de bioequivalencia deben tener una distribución normal.

6.8.2. Transformación de los Datos

En general, se debe realizar transformaciones de los datos en forma previa al ANOVA, para mejorar el cumplimiento de los supuestos de esta prueba, ya que muchos datos biológicos corresponden más a una distribución logarítmica normal que a una distribución normal.

Si las suposiciones no se cumplen en forma satisfactoria se debe utilizar una prueba estadística no paramétrica en lugar del ANOVA.

Los datos dependientes de la concentración, tales como ABC y C_{max} , deben ser logarítmicamente transformados antes del análisis estadístico, para satisfacer los supuestos del análisis de varianza.

T_{max} , generalmente se analiza sin transformación logarítmica.

Si un investigador estima que los datos de un estudio de bioequivalencia en particular deben ser analizados estadísticamente en base a la escala original, en vez de la escala transformada logarítmicamente, debe proporcionar una justificación basada en una razón científica y presentar el método usado.

6.8.3. Pruebas Estadísticas

El análisis estadístico que se aplique dependerá del diseño experimental del estudio de bioequivalencia y de los objetivos que se persiguen con el estudio.

Una vez realizado el ANOVA se utilizan diferentes pruebas estadísticas con el propósito de establecer si existe una diferencia significativa entre los productos en estudio y referencia.

Siempre que las medidas de bioequivalencia (vale decir, ABC, $C_{m\acute{a}x}$) cumplan con los supuestos de cada prueba, se recomienda el uso de las siguientes pruebas estadísticas para establecer la bioequivalencia promedio:

a) Construcción de un intervalo de confianza de 90% para la diferencia de las medias de las medidas de bioequivalencia, transformadas logarítmicamente, de los productos en estudio (E) y referencia (R)

b) Prueba de dos Hipótesis Monocaudales (*Two One-Sided Test Procedure*)

Otros métodos estadísticos alternativos, científicamente válidos, podrán ser utilizados en el caso de que las medidas de bioequivalencia no cumplan con los supuestos inherentes a las pruebas anteriormente señaladas.

6.8.4. Aproximación No Paramétrica

En el caso de que existan dudas respecto a la distribución logarítmica normal (de ABC y $C_{m\acute{a}x}$) o normal (de $t_{m\acute{a}x}$) se recomienda emplear una prueba no paramétrica apropiada.

$T_{m\acute{a}x}$ generalmente se informa con estadísticas descriptivas; si se sometiera a un análisis estadístico, éste debe estar basado en métodos no paramétricos.

Otros parámetros también pueden ser evaluados por métodos no paramétricos cuando las estadísticas descriptivas no requieren asumir distribuciones específicas, por ejemplo usar medianas en vez de medias.

6.8.5. Fuentes de Variabilidad

Antes de calcular las pruebas paramétricas se deben revisar los datos de interés en busca de fuentes de variabilidad, tales como datos aberrantes o efecto residual.

Se debe investigar, además, la posibilidad de que existan fuentes de variabilidad que sean diferentes para los distintos productos que se están evaluando. Esto implica la investigación de:

- efecto de los periodos (o fases)
- efecto secuencia (grupo u orden)
- efecto residual o *carry-over*.
- interacción sujeto-producto (en los casos en que el problema de intercambiabilidad es crucial)

6.8.6. Bioequivalencia Poblacional e Individual

En algunas situaciones específicas puede ser más apropiado emplear, en forma complementaria, un diseño de estudio que considere la determinación de la bioequivalencia individual y/o poblacional, además de la bioequivalencia promedio considerada en la presente norma.

6.9. Criterios de Bioequivalencia

6.9.1. ABC

Para establecer la bioequivalencia promedio de fármacos que no poseen características farmacocinéticas y clínicas complejas, el intervalo de confianza de 90% debe estar dentro de los límites de bioequivalencia de 80 a 125%, para la razón de las medias del ABC del producto en estudio respecto del producto de referencia. Lo anterior tomando en cuenta la recomendaciones para la transformación logarítmica de los datos farmacocinéticos.

La construcción de tal intervalo de confianza es equivalente a la aplicación de la prueba de dos hipótesis monocaudales al 5% de nivel de significación.

Es decir, la aplicación de esta prueba asegura que, si dos productos verdaderamente difieren en más de lo que se permite por el criterio de bioequivalencia antes mencionado, no hay más de 5% de posibilidades de que ellos sean aprobados como equivalentes.

Lo anterior refleja el hecho de que lo más importante, desde el punto de vista regulatorio, es la protección del paciente contra la posibilidad de aceptar bioequivalencia si ésta no es verdadera.

Para fármacos con un rango terapéutico particularmente estrecho se puede requerir que el rango de aceptación de ABC sea más pequeño, usualmente 90-111%, lo cual deberá ser justificado clínicamente.

En el caso de algunos fármacos que presenten una farmacocinética muy variable en el organismo podría aceptarse un rango de aceptación mayor, si esto es clínicamente apropiado.

6.9.2. $C_{m\acute{a}x}$

El cociente entre $C_{m\acute{a}x}$ del producto en estudio y $C_{m\acute{a}x}$ del producto de referencia es un medida inherentemente más variable que el cociente entre las ABC.

Para fármacos que no poseen características farmacocinéticas y clínicas complicadas, el límite de bioequivalencia de $C_{m\acute{a}x}$ es de 80 a 125%. Podría ser apropiado un rango de aceptación más amplio, pero éste debe ser justificado científicamente, tomando en cuenta consideraciones de seguridad y eficacia.

6.9.3. $T_{m\acute{a}x}$

Aunque $t_{m\acute{a}x}$ puede parecer un parámetro apropiado para establecer bioequivalencia, a menudo es difícil establecer exactamente la significancia de las diferencias, las cuales varían de un fármaco a otro.

La evaluación estadística de $t_{m\acute{a}x}$ tiene sentido si hay un objetivo clínicamente relevante para una acción o liberación rápida, o signos de relación con los efectos adversos.

El rango de aceptación para $t_{m\acute{a}x}$ se deberá determinar para cada fármaco, el cual deberá ser clínicamente relevante.

Para establecer bioequivalencia, los resultados del estudio de bioequivalencia deben ser aceptables para más de un parámetro farmacocinético.

7. Bibliografía

- A Comparison of the two one-Sided test Procedure and the Power Approach for Assessing the Equivalence of Average Bioavailability, Schuirmann D., Journal of Pharmakinetics and Biopharmaceutics, Vol. 15, N°6, 1987.
- A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of "in vitro" Drug Product Dissolution and "in vivo" Bioavailability, Amidon G., Lennemäs H., Shah V., Crison J., Pharmaceutical Research Vol. 12, N°3, 1995.
- AAPS Workshop on Biopharmaceutics in the New Millennium: Regulatory Approaches to Bioavailability and Bioequivalence, Libro Resúmenes de Conferencias, Washington DC, Sept. 2000.
- Applications for FDA Approval to Market a New Drug or an Antibiotic Drug, Code Of Federal Regulations, Título 21, Part 314 -, Washington, USA, 1999.
- Aspectos Regulatorios de la Bioequivalencia de Medicamentos (Primera y Segunda Parte), Concha A. M. Pharmakon, Revista Oficial del Colegio de Químico Farmacéuticos de Chile, Abril y Agosto 2000.
- Average, Population and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence, Guidance For Industry, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Agosto 1999.
- Bioanalytical Methods Validation for Human Studies, Guidance For Industry, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1998.
- Bioavailability And Bioequivalence Requirements, Code of Federal Regulations, Título 21, Part 320 -, Washington, USA, 1999.
- Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations, Guidance For Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Octubre 2000
- Biodisponibilidad de Medicamentos, Simposio Internacional I, Aquiles Arancibia, Regina Pezoa, Editores, Universidad de Chile, Ed. Universitaria, 1992.
- Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Pezoa R., Gaete G., Proyecto Fondecyt 0776/91, Chile, 1994.
- Biofarmacia, Ed. El Manual Moderno, S.A.de C.V., México D.F., 87; 1983.
- Bioavailability Studies In Man, Nordic Guidelines, Prepared By Nordic Council On Medicines In Cooperation with the Drug Regulatory Authorities In Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, 1st Edition, NLN Publication N°18, Nordiska Lakemedelsnämnden, Nordic Council On Medicines, Uppsala, Sweden, 1987.

- Boletín para Profesionales ANMAT, Número Especial Dedicado a Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Vol X, nº 3-4 unificados, ANMAT, Argentina, Agosto 2002.
- Comisión de Bioequivalencia del Instituto de Salud Pública de Chile, Acuerdos de Reuniones, año 2002.
- Comisión ISP-Industria Farmacéutica, en el tema de Bioequivalencia, Actas Nº 1, Nº 2 y Nº 3, Instituto de Salud Pública de Chile, Agosto –Oct. 2002.
- Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos, Caracas, Venezuela, 13-15 Enero de 1999, Informe Final, Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE), División de Desarrollo de Sistemas de Salud (HSP), OPS/OMS, Junio 1999.
- Cronograma para Exigencia de Estudios de Equivalencia Entre Medicamentos con Alto Riesgo Sanitario; Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaria de Política y Regulación de Salud A.N.M.A.T. Argentina, 1999.
- Curso Internacional de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Apuntes, organizado por FEFAS, SOQUIFICH e ISP, Abril 2002.
- Curso Regional de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Módulos 1 y 2, Apuntes, organizado por FDA y OPS, Caracas, Venezuela, 5-8 Diciembre 2001.
- Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms, Dressman J, Amidon G., Reppas C., Shah V., Pharmaceutical Research, Vol. 15, Nº1, 1998.
- Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form, Guidance For Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Agosto 1997.
- Documento Común en Calidad de Genéricos, Materias Primas y Bioequivalencia, II Grupo de Trabajo EAMI, IV Encuentro de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos, Costa Rica, Sept. 2000.
- Documentos conteniendo las Observaciones recibidas desde la Industria Farmacéutica Chilena, Las Universidades y de Profesionales Especializados respecto del Proyecto Norma para Realizar Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos en Chile", Segunda Versión, Instituto de Salud Pública de Chile, Julio, 2001.
- El Reporte Belmont, Principios Eticos y Normas para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación. The National Commission for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behavioral Research, 1979.
- Electronic Orange Book, Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science, Office of Generic drugs, updated Octubre 2002. www.fda.gov

- o Evaluación de los Avances en la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Desde la Primera Conferencia Convocada por la OPS, Informe Encargado por FIFARMA para la Segunda Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de la OPS, Washington, 2, 3 y 4 de Nov. 1999, Prof. José Manuel Cousiño, Chile, Julio 1999.
- o FIP, Bio International '99 Conference, Libro Resúmenes de Conferencias, 29 Sept. -01 Oct. 1999, Londres, Inglaterra.
- o Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, aprobada en Chile por Resolución N° 8209 del 28 de Diciembre de 1999.
- o Guía para la Industria, Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para Productos Farmacéuticos Administrados Oralmente-Consideraciones Generales. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER), FDA, Octubre de 2000, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- o Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)Center for Veterinary Medicine (CVM) Mayo 2001.
- o Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Enero 2001.
- o Guidelines for Bioequivalence Studies of Generic Products, Japanese Guidance (Http:www.Nihs.Go.Jp/Drug/Be.Guide(E)/Be97.Html).
- o Handbook Good Laboratory Practice (GLP), Quality Practices for Regulated non Clinical Research and Development, UNDP/World Bank/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases TDR. www.who.int/tdr/publications/publications/glp-handbook.htm.
- o III Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Acuerdos Finales, Washington D.C. USA, Abril 2002.
- o Implementación de Requerimientos de Bioequivalencia en Latinoamérica: En Búsqueda de una Solución, Informe Encargado Por FIFARMA para la Segunda Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de La OPS, Washington, 2, 3 y 4 de Nov. 1999, Dra. Elizabeth R. De Sanabia, Facultad De Farmacia, U.C.V. Venezuela.
- o In vivo Bioequivalence Studies, Based on Population and Individual Bioequivalence Approaches, Guidance For Industry, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1997.
- o Institutional Review Boards, Code of Federal Regulations, Título 21, Part 56 Washington, USA, 1999.

- o International Comparator Products for Bioequivalence Testing, WHO Drug Information Vol. 13, No.3, 1999.
- o Intervalos de Confianza y no Valores P: Estimación en vez de Pruebas de Hipótesis; Martín J. Gardner y Douglas G. Altman, Publicación Científica, Aspectos Metodológicos, Éticos y Prácticos en Ciencias de la Salud, Publicación Científica N° 550, OPS/OMS, 1994.
- o Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional, Alberto Pellegrini Filho, Ruth Macklin, Editores, OMS/OPS, Serie Publicaciones, Programa Regional de Bioética, División de Salud y Desarrollo, OPS/OMS, 1999.
- o La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964, enmendada por la XXIX Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, 1975; por la XXXV Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, 1983; la XLI Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Sept. 1989 y la XLVIII Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, Oct. 1996. y la Asamblea de Edimburgo, Escocia, año 2000.
- o La Réglementation des Médicaments dans la Communauté Européenne, Volumen III addendum N°2, "Notes Explicatives sur la Qualité, la Sécurité et Efficacité des Médicaments à Usage Humain", 1992.
- o Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en la Investigación Farmacéutica Moderna, Un Reto para la Universidad y la Empresa, A. Monge, Universidad de Navarra, Curso Internacional Formas Farmacéuticas Modernas, P. Universidad Católica de Chile, Nov. 1993.
- o Lista de los Principios Activos Contenidos en los Productos Farmacéuticos que Requieren Demostrar su Biodisponibilidad, Concha A.M., Pezoa R., Arancibia A., Mayo 1999.
- o Los Estudios de Equivalencia Entre Medicamentos en los Países de América Latina, Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas, ALIFAR, Segunda Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de la OPS, Washington, 2,3 y 4 Nov. 1999.
- o Manual de Investigación Clínica, Rodríguez, G. Editorial ICIC, Costa Rica, 1999.
- o Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) 1998, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Training and Comunications, Division of Library and Information Services, Enero 1999.
- o Medicamentos Esenciales y Tecnología, Serie 18, II Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Nov. 1999, Washington, DC, Informe Final, División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud OPS/OMS, Marzo 2000.

- Medicamentos Genéricos y Requerimientos de Bioequivalencia, Velasquez A., Del Val M., Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, Documento Entregado en el III Encuentro de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos, España, Oct. 1999.
- Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability, WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report, (Who Technical Report Series, N° 863), Geneva, 1996.
- Norma Chilena, NCh 2-1999: Guía para la Estructuración de Normas Chilenas y Especificaciones Técnicas, Instituto Nacional de Normalización, Chile, 1999.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos Genéricos Intercambiables, Criterios y Requisitos para Demostrar Intercambiabilidad y Requisitos a que deben Sujetarse los Terceros Autorizados, Diario Oficial del 25 Marzo 1998, México.
- Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, ICH, 1998.
- Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capitulo XIV, De La Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Venezuela, 4º Rev. Act. 1998.
- Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, Deadline for Comments, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999.
- On Testing of Individual Bioequivalence, Wang W., Department of Mathematics and Statistics, Wrigh State University, U.S.A., 1998.
- On Testing of Population Bioequivalence, Wang W., Department of Mathematics and Statistics, Wrigh State University, U.S.A., 1998.
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, CIOIMS, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, OMS, Ginebra, 1999
- Pautas Sobre Buenas Prácticas de Laboratorio, Red Latinoamericana de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad de Medicamentos del Sector Salud Editor Principal Ileana R. Santich, Programa Regional de Medicamentos Esenciales, OPS, Scorpio Editores, Colombia, 1989.
- Pharmacocinétique, Principes Fondamentaux, J.P. Labaune, 2º Edición Masson Editores, París, 1988.
- Prácticas de Buena Manufactura, Recomendadas por la OMS., contenidas en los Informes N° 32 y 33 del Comité de Expertos de la OMS, Resolución WHA.47.11, del 10

- de Mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud, aprobadas en Chile por Resolución 2088 del 6 de Diciembre del 1999, del Ministerio de Salud.
- o Principios y Medidas de Regulación para el Control de Medicamentos, Documento Interno del Ministerio de Salud de Chile, 1999.
 - o Protection of Human Subjects, Code of Federal Regulations, Título 21, Part 50: Washington, USA, 1998.
 - o Recomendaciones para la Aplicación de los Estudios de BD de acuerdo al D.S 1876/95 que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Productos Farmacéuticos, Pezoa R., Arancibia A., Concha A.M., Enero 1996.
 - o Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, DS 1876/95, Ministerio de Salud, Chile, 1995
 - o Reglamento Técnico para Medicamentos Genéricos, Resol. ANVS N° 391 del 09/08/99 y Ley N° 9.787 del 10/02/99 República Federativa Do Brasil.
 - o Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos, Depto. Programas de las Personas, Ministerio de Salud, Chile, 1999, oficializada por Resolución Exenta 952 del 4 de junio de 2001 del Ministerio de Salud que aprueba la Norma General número 57 sobre Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos.
 - o Remington's Pharmaceutical Sciences 18, Chapter 76 "Bioavailability and Bioequivalency Testing", Anthony R. Disanto, Phd.
 - o Report on Bioavailability of Oral Dosage Formulations of Drugs Used for Systemic Effects, Report A, "Drugs With Uncomplicated Characteristics", "Guidelines for Bioavailability Testing and Standards for Bioequivalence of Drugs with Uncomplicated Characteristics", Expert Advisory Committee On Bioavailability, Health Protection Branch, Canadá, 1990.
 - o Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, Norma Chilena Oficial NCh-ISO 17025.Of 2001, Norma declarada Oficial de la República de Chile por Resolución Exenta N° 529, de fecha 28 de diciembre de 2001, Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción, publicada en el Diario Oficial el 22 de Enero de 2002.
 - o Requisitos para el Registro de Productos Farmacéuticos Registrados y Elaborados en un Estado Parte Productor similares a Productos Registrados en el Estado Parte Receptor, Mercosur/GMC/RES N°23/95, 1995.
 - o Resolução - RDC nº 10, de 2 de janeiro de 2001 Republicado por ter saído com incorreções, no original, publicado no D.O.U. nº 6-E, Seção I, Pág. 18, de 9 de janeiro de 2001 Revogada pela Resolução -RDC nº84, de 19 de março de 2002 A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/10_01rdc.htm

- o Rol Emergente de la Prueba de Disolución en el Mundo Regulador; Vinod P. Shah, Revista Farmacia Sudamericana, Volumen 8, Nº 2, pág. 3-4, 2000.
- o Material Docente del Programa Internacional de Biofarmacia. Instituto de Salud Pública de Chile. Drug Delivery Foundation (DDF), USA. Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Sociedad de Químicos Farmacéuticos de la Industria de Chile (SOQUIFICH). 2003-2005
- o Reuniones del Grupo de Trabajo en Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Acuerdos, Ciudad de Panamá, Panamá, Agosto 2005.
- o Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design, Guidance For Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1992.
- o Proyecto de Norma para Realizar Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en Chile, Concha A. M., Instituto de Salud Pública de Chile, 2002
- o Text on Validation of Analytical Procedures, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH Steering Committee, Oct. 1994
- o Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique, Aïache J.M., Besner J.G., Buri P., Leblanc P.P., Lesne M., et Collaborateurs, Deuxième Édition, Editions Vigot, Les Presses de l'Université de Montreal.
- o U.S. Pharmacopeia/National Formulary, USP.24/NF19, <1088> "In Vitro and In Vivo Evaluation of Dosage Forms", <1090> "In Vivo Bioequivalence Guidance", USA, 2000.
- o WHO Essential Medicines List, 14th Edition, march 2005. http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf
- o Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Agosto 2000.
- o Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. H.Vogelpoel, J.Welink, G.L. Amidon, H.E. Junjinger, K.K. Midha, H. Moller, M.Olling, V.P. Shah, D.M. Barends. Journal Pharmaceutical Sciences, Vol 93, Nº8, August 2004
- o Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Chloroquine Phosphate, Chloroquine Sulfate and Chloroquine Hydrochloride. R.K. Verbeeck; H.E.Junjinger, K.K.

Midha, V.P. Shah, D.M. Barends. Journal Pharmaceutical Sciences, Vol 94, N° 07, Julio 2005

- o Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride. H. Kortajarvi, M. Yliperttula, J.B. Dressman, H.E. Dressman, H.E.Junjinger, K.K. Midha, V.P. Shah, D.M. Barends. Journal Pharmaceutical Sciences, Vol 94, N°8, August 2005
- o Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen. H. Potthast, J.B. Dressman, H.E.Junjinger, K.K. Midha, H. Deser, V.P. Shah, H. Vogelpoel, D.M. Barends. Journal Pharmaceutical Sciences, Vol 94, N° 10, Octubre 2005
- o Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to establish interchangeability. Draft Revision. Working document QAS/04.093/rev4. World Health Organization 2005
- o Proposal to Waive the In Vivo Bioequivalence Requirements for the Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms. Working document QAS/04.109/rev1. World Health Organization 2005
- o Revision/Update of the Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Products for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products. Working document QAS/05.143/rev1. World Health Organization 2005