

## **DIRECTIVA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS**

### **1. FINALIDAD**

Asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se comercializan en el país.

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo General:**

Establecer las condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionalmente vigentes.

#### **2.2 Objetivos específicos:**

Establecer los criterios técnicos para realizar estudios de bioequivalencia entre medicamentos.

Establecer los criterios técnicos para demostrar equivalencia terapéutica entre medicamentos mediante estudios *in vitro*.

### **3. ÁMBITO DE APLICACIÓN**

- 3.1 Los medicamentos nacionales e importados que requieran demostrar equivalencia terapéutica están sujetos al cumplimiento obligatorio de esta directiva y normas complementarias que se aprueben.

### **4. BASE LEGAL**

- 4.1 Ley N° 26842, Ley General de Salud, modificada por Ley N° 29316.
- 4.2. Decreto Supremo N° 001-09-SA, Reglamento del Artículo 50° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- 4.3 Ley del Ministerio de Salud N° 27657.
- 4.4 Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley del Ministerio de Salud.
- 4.5 Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Reglamento de Organización y funciones del Ministerio de Salud.
- 4.6 Decreto Supremo 001-2003-SA, Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud.

- 4.7 Resolución Ministerial N° 1240-2004/MINSA, que aprueba la “Política Nacional de Medicamentos”.
- 4.8 Decreto Supremo N° 017-2006-SA, Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, modificado con Decreto Supremo N° 006-2007-SA.
- 4.9 Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM, Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.
- 4.10 Resolución Ministerial N° 585-99-SA/DM, Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos y Afines.

## 5. DISPOSICIONES GENERALES

**5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS:** Para efectos de la presente Directiva, se adoptarán las siguientes definiciones operativas:

5.1.1 **Alternativa farmacéutica:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo comprimidos, cápsulas) o en la forma química (por ejemplo sal, éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

5.1.2. **Biodisponibilidad:** Velocidad y cantidad con la cual el IFA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción.

5.1.3 **Bioequivalencia:** Comparación de las biodisponibilidades de un producto multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades después de su administración en la misma dosis molar, son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

5.1.4 **Bioexención:** Excepción de realizar estudios *in vivo* para demostrar equivalencia terapéutica.

5.1.5 **Biolote:** Muestra de lotes de escala industrial, o lotes pilotos no menores a un 10% del tamaño del lote de producción fabricados con

equipamiento, maquinaria y procesos similares a los que se planifican para los lotes de producción comercial. En el caso de tabletas y cápsulas se considera como mínimo, que esto es el 10% del tamaño del lote de producción o 100 000 unidades, lo que sea mayor, a menos que otra cosa se justifique.

- 5.1.6 **Centro de investigación Analítica:** Unidad funcional autorizada por el Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud (INS) donde se desarrollan los procesos y métodos analíticos y estadísticos adecuados de acuerdo con las normas Internacionales de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
- 5.1.7 **Centro de investigación Clínica:** Unidad funcional de la Institución de Investigación donde se conduce estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*.
- 5.1.8 **Estudios de equivalencia:** Permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el producto multifuente y el de referencia, empleando metodología *in vivo* o *in vitro*. A los fines del presente documento estudios de bioequivalencia se referirán sólo a estudios farmacocinéticos comparativos de equivalencia *in vivo* que determinen concentración plasmática o urinaria del medicamento y/o su metabolito activo en función del tiempo.
- 5.1.9 **Estudios de bioequivalencia:** Son estudios farmacocinéticos *in vivo* en seres humanos, en los cuales se mide el IFA y/o su(s) metabolito(s) en función del tiempo, en un fluido biológico accesible como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y Cmax que representan exposición sistémica.
- 5.1.10 **Equivalentes farmacéuticos:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.
- 5.1.11 **Equivalentes terapéuticos:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por

la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto.

- 5.1.12 **Entidad de Investigación:** Institución donde se desarrollan estudios de equivalencia terapéutica, en sus tres etapas (clínica, analítica y estadística). La entidad de investigación debe contar con un centro de investigación clínica y un centro de investigación analítica, pudiendo subcontratar alguno de estos centros.
- 5.1.13 **Farmacocinética lineal:** Relación de proporcionalidad directa existente entre la magnitud de las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas del medicamento, o entre las respectivas áreas bajo la curva.
- 5.1.14 **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).
- 5.1.15 **Intercambiabilidad:** Calidad de ser producto intercambiable.
- 5.1.16 **Matriz biológica:** Material de origen biológico en el cual se encuentra el IFA de interés.
- 5.1.17 **Medicamentos de uso crítico:** Son aquellos en los cuales las diferencias relativamente pequeñas de la dosis o concentración conducen a fallas terapéuticas y/o reacciones adversas graves que pudieran ser eventos persistentes, irreversibles, lentamente reversibles o potencialmente mortales.
- 5.1.18 **Medicamentos de alta variabilidad farmacocinética:** Son aquellos productos que contienen IFA con un coeficiente de variación (CV) intraindividual igual o mayor al 30%<sup>1</sup>.
- 5.1.19 **Líder del mercado:** Medicamento que al ser registrado ante la DIGEMID, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia, y es el más utilizado en el país.

---

<sup>1</sup> CV% obtenido a partir de la raíz cuadrada de los cuadrados medios residuales del ANOVA, multiplicada por 100

- 5.1.20 **Perfil de Disolución:** Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.
- 5.1.21 **Periodo de lavado:** Tiempo transcurrido entre dos administraciones de dosis sucesivas, necesario para que la cantidad remanente en el cuerpo sea una fracción insignificante de la cantidad inicial presente. Por lo general se establece como tiempo mínimo de este intervalo el correspondiente a cinco vidas medias de eliminación.
- 5.1.22 **Polimorfo:** IFA que tiene la característica de existir en diversas formas cristalinas.
- 5.1.23 **Producto de referencia o comparador:** Medicamento con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable.
- 5.1.24 **Medicamento intercambiable:** Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.
- 5.1.25 **Producto innovador:** Generalmente es aquél que fue autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia.
- 5.1.26 **Productos multifuentes:** Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes, que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.
- 5.1.27 **Profármaco:** IFA que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento.
- 5.1.28 **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Es un marco científico para clasificar IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad

de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

- 5.1.29 **Sujeto en investigación:** Es el individuo que participa voluntariamente en estudios de equivalencia terapéutica y puede ser una persona sana o un paciente.
- 5.1.30 **Patrocinador:** Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de un estudio de equivalencia terapéutica
- 5.1.31 **Riesgo sanitario alto:** 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 IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- 5.1.32 **Riesgo sanitario intermedio:** 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 IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- 5.1.33 **Riesgo sanitario bajo:** Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- 5.1.34 **Ventana terapéutica:** Intervalo de concentraciones plasmáticas de fármaco dentro del cual la posibilidad de obtener una terapia exitosa es satisfactoria. Este intervalo se establece entre las concentraciones mínimas que puede producir efectos terapéuticos y las concentraciones mínimas que pueden generar efectos tóxicos.

- 5.2 Los medicamentos multifuentes, deben cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia, debiéndose

presentar evidencia que demuestre que el producto en estudio, es intercambiable con el producto de referencia.

- 5.3 Para asegurar la intercambiabilidad, el producto multifuente debe ser equivalente terapéutico al producto de referencia. Dentro de los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* se incluyen los estudios farmacocinéticos (bioequivalencia), farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos. Para algunos medicamentos, la comparación *in vitro* mediante perfiles de disolución pueden ser suficientes para inferir equivalencia terapéutica. Para efectos de la presente directiva nos centraremos en los estudios de bioequivalencia y estudios *in vitro*. En caso de realizarse ensayos clínicos comparativos y farmacodinámicos, estos deben regirse por el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria.
- 5.4 Para determinar la intercambiabilidad de los medicamentos multifuentes, la DIGEMID exigirá la documentación pertinente que demuestre el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, de las especificaciones de control de calidad y de la equivalencia terapéutica.
- 5.5 La intercambiabilidad incluye los estudios de equivalencia terapéutica así como las indicaciones e instrucciones de uso.
- 5.6 Para determinadas formas farmacéuticas indicadas en el numeral 6.1, la intercambiabilidad se garantiza aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura y comprobando la observancia de las especificaciones pertinentes de la farmacopea.
- 5.7 Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral de liberación inmediata que contengan ingredientes farmacéuticos activos (IFA) señalados en los listados determinados por la DIGEMID, podrán optar por estudios *in vitro* (bioexenciones) para demostrar su equivalencia terapéutica.
- 5.8 Los medicamentos para administración oral de liberación inmediata, con acción sistémica no son elegibles para ser bioexenciones si cumplen los criterios señalados en el punto 6.3 de la presente directiva, los medicamentos de combinaciones a dosis fija con acción sistémica que contengan IFA que requieran estudios *in vivo* y los productos diseñados para ser disueltos en la cavidad bucal.

- 5.9 Cuando el medicamento contenga más de un IFA, se debe realizar el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos según corresponda.
- 5.10 Para medicamentos formulados como profármacos, que deban demostrar equivalencia terapéutica, la DIGEMID deberá evaluar si podrán optar por estudios comparativos *in vitro*.
- 5.11 En el caso de medicamentos que estén reconocidos como equivalentes terapéuticos y que posteriormente sufran cambios o se realice en ellos una reformulación o se produzcan cambios en el sitio o en el proceso de manufactura que puedan traer como consecuencia variaciones en la biodisponibilidad del mismo deberán presentar estudios de equivalencia según corresponda, de acuerdo a lo establecido en el Scale-Up and Postapproval Changes - SUPAC. En caso de otros tipos de cambios no señalados en el SUPAC, se presentaran estudios de bioequivalencia.
- 5.12 Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica y del mismo fabricante, el estudio de bioequivalencia se realizará con el de mayor concentración, cuyos resultados pueden ser extrapolables para concentraciones menores, siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones: proporcionalidad en la fórmula cualicuantitativa, farmacocinética lineal, procesos de fabricación validados y perfil de disolución similar. Dosis menores podrán ser usadas por razones de seguridad, siempre y cuando sean justificables.
- 5.13 Los estudios de equivalencia terapéutica deben realizarse con muestras provenientes de lotes de producción (biolote).

## **6. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS**

- 6.1 Los siguientes medicamentos no requieren estudios de equivalencia terapéutica:
- 6.1.1 Soluciones acuosas que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal u otros), que contengan idénticos IFA en las mismas concentraciones y los mismos o similares<sup>2</sup> excipientes.

---

<sup>2</sup> Se entiende por excipientes similares a aquellos que posean la misma función en la formulación (dispersante, agregante, espesante, etc) aunque no se trate de la misma molécula.

- 6.1.2 Soluciones para uso oral que contienen idénticos IFA en la misma concentración y los mismos o similares excipientes.
- 6.1.3 Granulados o polvos para ser reconstituidos como solución, cuando ésta cumpla los criterios señalados en los numerales 5.14.1 y 5.14.2.
- 6.1.4 Gases medicinales.
- 6.1.5 Productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas y que contengan idénticos IFA en las mismas concentraciones y los mismos o similares excipientes.
- 6.1.6 Productos de aplicación tópica (dérmica o mucosa), preparados como soluciones acuosas, que contengan idénticos IFA en las mismas concentraciones y los mismos o similares excipientes.
- 6.1.7 Aerosoles y soluciones acuosas para inhalación nasal que contengan idénticos IFA, en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración, y los mismos o similares excipientes.

Para las situaciones comprendidas en los numerales 6.1.2, 6.1.3, 6.1.5, 6.1.6 y 6.1.7, es de responsabilidad del patrocinador demostrar que los excipientes en el producto equivalente son los mismos o similares que los del producto de referencia.

- 6.2 Los requisitos de autorización y seguimiento de los Estudios de Equivalencia Terapéutica *in vivo* están contemplados en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, en lo que corresponda, y en el Manual de Procedimientos de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional de Salud
- 6.3 Para el caso de los estudios de equivalencia *in vitro*, los interesados deberán presentar ante la DIGEMID lo siguiente:
  - Solicitud de autorización para realizar estudios *in vitro*
  - Autorización del centro de investigación analítica para realizar estudios de equivalencia *in vitro*.
  - Protocolo de investigación
  - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura
  - Especificaciones de calidad del producto en estudio
  - Comprobante de pago

- 6.4 Medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*
- 6.4.1 Medicamentos para administración oral de liberación inmediata, con acción sistémica cuando se dan uno o más de los siguientes criterios:
- a) Medicamentos de uso crítico.
  - b) Ventana terapéutica (margen de seguridad) estrecha y/o curva dosis-respuesta empinada.
  - c) Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados al IFA o sus formulaciones (no relacionadas a problemas de disolución).
  - d) Evidencia científica de que polimorfos del IFA, excipientes y/o los procesos farmacéuticos empleados en la manufactura podrían afectar la bioequivalencia.
- 6.4.2 Medicamentos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante absorción sistémica (como parches transdérmicos, supositorios, gel de testosterona, anticonceptivos insertados en piel y otros).
- 6.4.3 Medicamentos de liberación modificada diseñados para actuar mediante absorción sistémica.
- 6.4.4 Productos de combinación a dosis fija con acción sistémica, donde al menos uno de los IFA requiere estudios *in vivo*.
- 6.4.5 Medicamentos diferentes a soluciones para uso no sistémico (para aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, etc.) y concebidos para actuar sin absorción sistémica. En estos casos, la equivalencia se establece a través de estudios comparativos: clínicos, farmacodinámicos, estudios dermatofarmacocinéticos y/o estudios *in vitro*. En ciertos casos, por razones de seguridad, puede requerirse la medición de la concentración del IFA, por ejemplo a fin de asegurar la absorción sistémica no deseada.

## 6.5 Estudios de bioequivalencia

### 6.5.1 Consideraciones generales

#### 6.5.1.1 Requerimientos

Los estudios de bioequivalencia deben diseñarse, realizarse e informarse según las disposiciones y requisitos de la presente directiva, siguiendo las normas de Buenas Prácticas Clínicas (OMS, ICH, Documento de las Américas - Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica), de acuerdo a los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones y, el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú.

#### 6.5.1.2. Principios éticos

- En toda investigación clínica prevalecerá el bienestar individual de los sujetos que participan en el estudio, sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.
- Los estudios deben ejecutarse según principios científicos reconocidos y con respeto a la integridad física y psicológica de los sujetos involucrados.
- Se podrán incluir sujetos sanos o enfermos (en determinados casos), quienes deben estar plenamente informados de las características del estudio y firmar su consentimiento informado.
- La mayoría de los estudios de bioequivalencia son estudios no terapéuticos sin ninguna ventaja clínica o beneficio potencial para el sujeto.
- Los voluntarios deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio. Dicha remuneración debe ser consignada en consentimiento informado.
- Se debe explicitar los medios de comunicación o el proceso de reclutamiento de los voluntarios.
- El protocolo debe estar aprobado por un Comité de Ética en Investigación.
- Se debe considerar los objetivos específicos, problemas y la relación riesgo/beneficio del estudio propuesto y que el diseño escogido sea científica y éticamente justificado.

#### 6.5.1.3 Patrocinador

- Debe verificar que los centros de investigación clínica y analítica cumplan los requisitos establecidos en la presente directiva, asimismo asume las responsabilidades

correspondientes al patrocinador, señaladas en el Reglamento de Ensayos Clínicos.

- Podrá delegar sus funciones a una organización de investigación por contrato (OIC) manteniendo la responsabilidad por la ejecución y resultados del estudio.

#### 6.5.1.4 Investigadores

- El investigador principal debe ser un médico con capacitación y conocimiento de las teorías farmacocinéticas, principalmente de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, conocer los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas y la normatividad peruana para la realización de ensayos clínicos, con experiencia para planificar, organizar y dirigir este tipo de estudios, registrado y habilitado para su ejercicio en el Colegio Profesional. Es el responsable del estudio
- El equipo de investigación deberá estar conformado por al menos un Químico Farmacéutico y otros profesionales de la salud que tengan una adecuada experticia, calificación y competencia para participar en el estudio propuesto, en lo que corresponda.

#### 6.5.1.5 Protocolo del estudio

- El protocolo y sus anexos deben ser aprobados por el Comité de Ética en Investigación del INS o por un Comité de Ética en Investigación registrado en el INS.
- El protocolo y sus anexos deben indicar el objetivo, procedimientos y justificación del estudio en seres humanos, la naturaleza y el grado de cualquier riesgo conocido, la metodología, criterios para la aceptación de bioequivalencia y asegurar que los sujetos elegidos para el estudio sean informados antes de firmar su consentimiento. Se debe establecer las responsabilidades para el patrocinador y la entidad investigadora en todas las etapas del estudio y de ser el caso de la OIC.
- El investigador y/o la entidad investigadora es responsable de asegurar que el protocolo sea estrictamente desarrollado y no debe realizar ningún cambio en el estudio sin un acuerdo con el patrocinador, excepto cuando sea necesario eliminar un riesgo o un peligro evidente para el sujeto en investigación.

- El estudio de bioequivalencia se debe realizar de acuerdo al protocolo firmado por la entidad investigadora y el patrocinador, cualquier enmienda posterior a la aprobación del protocolo debe ser autorizada previamente por el INS.

### 6.5.2 Diseño del estudio

El diseño más habitual es un estudio de dos secuencias (TR/RT), dos períodos (Período 1/Período 2), dos tratamientos (T/R), cruzado, al azar, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado (igual número de sujetos en cada secuencia) en sujetos sanos.

Secuencia	Periodo		
	1	Lavado	2
1 (RT)	R	----	T
2 (TR)	T	----	R

Se pueden adoptar otros diseños bien establecidos y estadísticamente apropiados, los que deben ser justificados por el patrocinador.

El período de lavado debe ser igual en todos los sujetos y su duración será de por lo menos 5 veces la vida media del IFA.

En la evaluación pre-dosis, particularmente en el segundo período, no debe haber trazas de la dosis anterior o estas deben ser menores al 5% de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) obtenida en el primer período. Si un voluntario posee valores pre-dosis por encima del 5% de C<sub>máx</sub>., debe ser excluido del estudio.

#### 6.5.2.1 Diseños alternativos

Para medicamentos administrados en sujetos sanos a dosis usuales, que son muy potentes y tóxicos debido a que pueden causar reacciones adversas serias o que se requiera altas dosis, se recomienda utilizar la menor dosis. Sin embargo, si la farmacocinética de la dosis menor no es proporcional a la dosis mayor o si el IFA presenta problemas de solubilidad, no es apropiado extrapolar los resultados de bioequivalencia de las dosis menores a las altas.

Para medicamentos administrados en sujetos sanos que muestren un efecto farmacológico inaceptable, podría requerirse realizar los estudios en pacientes voluntarios (en condición estable de su

enfermedad durante todo el estudio), mediante diseños: de grupos paralelos, de dosis múltiples, del estado estacionario, cruzados; los que deberán ser justificadas por el patrocinador.

Para medicamentos de alta variabilidad el diseño más adecuado es el diseño replicado de dos secuencias (TR/RT) y cuatro períodos.

#### 6.5.2.2 IFA con vida media larga (> 24 hrs.)

Se puede realizar un estudio cruzado de dosis única, siempre que el periodo de lavado sea adecuado (mínimo cinco vidas medias del IFA o su(s) metabolitos) y no exceda de tres a cuatro semanas. Si el estudio cruzado resulta problemático por el excesivo periodo de lavado, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos.

En ambos diseños los tiempos de recolección de las muestras deben ser los apropiados para asegurar el tránsito gastrointestinal completo (entre 2 y 3 días) del medicamento y la absorción del IFA; siendo la recolección de muestras sanguíneas hasta las 72 horas, a menos que periodos menores sean justificados.

#### 6.5.2.3 Estudios de dosis múltiples

Son de utilidad cuando el IFA es muy potente o tóxico para ser administrado a voluntarios sanos aun en dosis única. Por lo que se recomienda realizar un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes sin interrumpir el tratamiento.

Los resultados pueden ser evaluados sobre parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, pero debe tenerse en cuenta que estos últimos requieren, en general un mayor número de pacientes. En estos estudios, la dosificación será la establecida en el inserto del producto de referencia y el período de lavado será no menor a tres vidas medias (tres veces el tiempo de vida media terminal).

Estos estudios se aplican también en IFA que presentan una cinética no lineal al estado estacionario, cuando la sensibilidad del método no permite caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de la administración de dosis única y para formas farmacéuticas de liberación extendida con tendencia a la acumulación.

#### 6.5.2.4 Medicamentos de liberación modificada.

Comprenden a los medicamentos de liberación retardada y liberación extendida (conocidos como liberación controlada, liberación prolongada y liberación sostenida).

Todos los medicamentos de liberación modificada deben presentar datos sobre su biodisponibilidad.

Para establecer los estudios de bioequivalencia de los productos de liberación modificada, debe realizarse un estudio de dosis única no replicado cruzado y en ayunas comparando la dosis mas alta del producto multifuente y comparador. Se prefieren los estudios de dosis única, debido a la mayor sensibilidad para detectar la liberación del IFA a partir de la forma farmacéutica en la circulación sistémica. Para medicamentos de liberación extendida con tendencia a la acumulación, deben considerarse estudios de dosis múltiples.

Los estudios de bioequivalencia con medicamentos de liberación modificada, deben realizarse en ayunas y con alimentos, debido a que estos pueden modificar la liberación del IFA desde la forma farmacéutica. En caso de omisión de uno de estos estudios el patrocinador debe justificarlo.

Los criterios de aceptación de bioequivalencia para productos de liberación modificada, son esencialmente los mismos que para los productos de liberación inmediata.

### 6.5.3 Sujetos

#### 6.5.3.1 Número de sujetos

El número de sujetos siempre deberá ser justificado por el patrocinador y no debe ser menor de doce (seis sujetos en cada secuencia).

En el protocolo debe figurar su cálculo, fórmula o método utilizado y especificar la variabilidad intraindividual, la máxima diferencia a ser detectada (20%; 0,20), el nivel de significancia de 95% (error de Tipo I o Alfa =0,05) y la potencia al 80% (error tipo II o Beta=0,20).

### 6.5.3.2 Pérdidas y Retiros

Los patrocinadores deben seleccionar un número suficiente de sujetos considerando las posibles pérdidas o retiros del estudio. Debido a que el reemplazo de sujetos durante el estudio puede complicar el modelo y análisis estadísticos, generalmente no se recomienda reemplazar las pérdidas. Las razones para el retiro de sujetos (por ejemplo, efectos adversos serios o razones personales) deben ser informadas. Los patrocinadores que deseen reemplazar las pérdidas durante el estudio o consideren un diseño con voluntarios adicionales deben indicar esta intención en el protocolo. Es apropiado reclutar para el estudio un número de sujetos superior que el requerido según el cálculo del tamaño de la muestra. Estos sujetos se designarán como extras. En el protocolo debe quedar claramente establecido si las muestras obtenidas de los voluntarios “adicionales” serán analizadas, aunque no se requieran para el estudio estadístico.

### 6.5.3.3 Selección de sujetos

En el protocolo deberán figurar los criterios de inclusión y exclusión. Si el IFA esta indicado en sujetos de ambos sexos, deberán incluirse de manera proporcional, salvo que por razones de seguridad impidan hacerlo. En el protocolo debe señalarse que el investigador se asegurará que las mujeres no estén embarazadas ni se embaracen durante el estudio, lo que debe confirmarse antes del primer y segundo periodo o según corresponda.

#### A. Criterios de inclusión

- a) Hombres y mujeres con edad entre 18 hasta 55 años
- b) Tener un índice de masa corporal (IMC) con valores entre 18.5 y 27.
- c) Tener historia clínica, examen físico, electrocardiograma (ECG), exámenes de laboratorio complementarios con resultados dentro de los rangos normales.
- d) Aceptar y firmar libremente el consentimiento informado.

#### B. Criterios de exclusión: Cualquiera de los siguientes criterios excluirá al sujeto del estudio:

- a) Sujetos cuyos resultados de los siguientes exámenes complementarios del laboratorio, se encuentran fuera de los valores normales:

- Examen físico, electrocardiograma (ECG).
  - Análisis hematológico: hemoglobina, hematocrito, recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas.
  - Análisis bioquímico: urea, creatinina, bilirrubina total, albúmina, glucosa en ayunas, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO, TGP), colesterol total, triglicéridos y ácido úrico.
  - Análisis serológico: Hepatitis B, C y VIH.
  - Examen general de orina.
  - Examen de heces (coproparasitológico)
  - Radiografía de tórax
  - Exámenes especiales de acuerdo al medicamento con que se trabaja.
- b) Sujetos que han participado en cualquier estudio o hayan ingerido cualquier fármaco experimental dentro de los 3 meses que anteceden al inicio del estudio.
- c) Mujeres con resultado positivo de embarazo.
- d) Tener una medicación regular dentro de las 2 semanas que anteceden al inicio del estudio, o empezar cualquier medicación una semana antes del estudio, incluyendo recursos terapéuticos naturales.
- e) Sujetos que han sido sometidos a cualquier tipo de cirugía gastrointestinal, haber sido hospitalizados por cualquier motivo hasta 8 semanas antes del inicio del estudio.
- f) Sujetos con historia de abuso de alcohol, drogas ilícitas o ingerir bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas que anteceden al periodo de internamiento para iniciar el estudio.
- g) Sujetos con historia de enfermedad hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, psiquiátrica o epiléptica, hipotensión o hipertensión de cualquier etiología, que necesite tratamiento farmacológico o tener historia de infarto leve de miocardio, angina y/o insuficiencia cardiaca.
- h) Sujetos que han donado o perdido 450 mL o más de sangre dentro de los tres meses que anteceden al estudio, o mas de 1500 mL dentro de los 12 meses precedentes al estudio.
- i) Sujetos que ingieren más de 5 tazas de café o té por día.
- j) Sujetos fumadores.

- k) Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad.
- l) Sujetos con cualquier condición que les impida participar en el estudio según criterio del investigador.

#### 6.5.3.4 Supervisión del estado de salud de los sujetos durante el estudio.

El estado de salud de los sujetos, debe ser estrictamente supervisado antes, durante y después del estudio, especialmente en lo referente a la aparición de eventos adversos, así como a la presentación de toxicidad o enfermedades intercurrentes.

El investigador comunicará los eventos adversos serios y las reacciones adversas inesperadas de acuerdo a lo establecido en el artículo 108 del D.S. 017-2006 SA

El patrocinador notificará a la OGITT - INS los eventos adversos serios y reacciones adversas inesperadas de acuerdo a lo establecido en el artículo 109 del D.S. 017-2006 SA.

#### 6.5.3.5 Fenotipos genéticos

En caso de existir diferentes fenotipos genéticos, los diseños deben asegurar la distribución proporcional de tales fenotipos.

### 6.5.4 Estandarización del estudio

Para reducir la variabilidad no dependiente de los productos en estudio, se debe estandarizar las siguientes condiciones:

6.5.4.1 Dieta.

6.5.4.2. Ingesta de líquidos.

6.5.4.3 Ingesta de sustancias tales como determinados jugos de fruta, alcohol, cafeína.

6.5.4.4 Administración de medicamentos antes y durante el estudio.

6.5.4.5 Postura.

6.5.4.6 Actividad física.

6.5.4.7 Especificación del momento del día del estudio en el que los sujetos recibirán los medicamentos:

- Los sujetos deberán recibir los medicamentos en estudio luego de una noche por lo menos con 10 horas de ayuno.

- En la mañana del estudio, los sujetos no podrán ingerir agua una hora antes a la toma del medicamento.
- Durante la noche anterior, se permitirá la ingesta de agua.
- La dosis de cada uno de los medicamentos en estudio (multifuelle y referencia) será ingerida con un volumen estandarizado de agua entre 150 y 250 mL.
- Recién dos horas después de la toma del medicamento se permitirá la ingesta de agua.
- A las cuatro horas posteriores a la toma del medicamento se permitirá la ingesta de una comida estándar, que deberá ser igual para todos los sujetos y en ambos períodos del estudio.
- Si en el prospecto del producto de referencia se establece que debe tomarse con alimentos, el estudio de bioequivalencia deberá realizarse con la ingesta de alimentos; asimismo, las formulaciones de liberación modificada requieren un diseño de estudio que incluya alimentación. La comida de prueba deberá contener el 50% de las calorías totales provenientes de lípidos y poseer un alto contenido calórico (800 a 1000 calorías), de las cuales, 500 a 600 calorías provendrán de los lípidos, 250 calorías de los hidratos de carbono y 150 calorías de las proteínas. Los medicamentos se administrarán después de los treinta minutos de la ingesta de la comida.

#### 6.5.5 Medicamentos en estudio

##### 6.5.5.1 Selección del producto de referencia (comparador)

La DIGEMID seleccionará el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad:

- 1) La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Perú y que esté correlacionado<sup>3</sup> de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.
- 2) La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Perú; siempre que esté

---

<sup>3</sup> **Correlación:** Que el producto de referencia elegido en un país haya demostrado ser bioequivalente con el producto de referencia con el que se demostró la eficacia y seguridad en fases I-III (ya se mediante un estudio *in vivo* (BE), mediante una bioexención con determinación de  $f^2$  o mediante SUPAC)

correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.

3) La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno (no es fabricado en el primer país de origen), registrado y comercializado en Perú, siempre que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.

4) La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, la DIGEMID podrá elegir como producto de referencia el producto sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Perú.

5) La quinta elección corresponde al producto innovador importado de un país ICH u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia.

6) La sexta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad.

En caso de que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el Perú, la DIGEMID podrá elegir un nuevo producto de referencia, siguiendo el mismo orden de prioridad del numeral anterior.

#### 6.5.5.2 Producto multifuente

El producto multifuente a ser usado en el estudio de bioequivalencia debe ser idéntico al producto que se comercializará (o en comercialización), el que debe elaborarse bajo Buenas Prácticas de Manufactura. Las muestras deben ser tomadas a partir de un biolote.

En el protocolo y en el informe final, deberán figurar la fórmula cuali-cuantitativa, el número de lote y la fecha de vencimiento del producto multifuente, así como los requisitos de calidad de obras oficiales o técnica propia cuando no se encuentre en ellas. El contenido de IFA en el producto multifuente no debe diferir en +/- 5% en relación al producto de referencia.

#### 6.5.6 Conducción del estudio

##### 6.5.6.1 Selección de la dosis

En los estudios de bioequivalencia se debe utilizar la mayor dosis comercializada del medicamento, salvo que por razones de seguridad

deba utilizarse una dosis menor. Puede utilizarse dosis más elevadas si existen problemas analíticos siempre que no se supere la dosis máxima recomendada. En caso se emplee una dosis menor deberá justificarse y establecerse en el protocolo.

#### 6.5.6.2 Tiempos de muestreo

Las muestras deben tomarse con una frecuencia que permita determinar los siguientes parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), Área Bajo la Curva (AUC) tanto a tiempo  $t$  como su extrapolación a tiempo infinito ( $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{t-\infty}$  ò AUC total), tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) y constante de eliminación terminal ( $K_e$ ).

Como mínimo se tomarán una muestra pre-dosis, dos muestras antes de  $C_{m\acute{a}x}$ , dos muestras alrededor de  $C_{m\acute{a}x}$  y tres o cuatro muestras durante la fase de eliminación.

En los estudios de dosis únicas, los muestreos se deben efectuar por un periodo de tiempo suficiente para determinar experimentalmente al menos el 80% del AUC de la concentración plasmática extrapolada al infinito.

#### 6.5.6.3 Toma de las muestras y su recolección

Generalmente se tomaran muestras de sangre para determinar la concentración del IFA, siendo la matriz biológica el plasma o suero. Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una cantidad apropiada (alrededor de 40%) del fármaco se elimina inalterada en orina, entonces este fluido puede servir como la matriz biológica a muestrear.

Las muestras de sangre deben procesarse y almacenarse por un periodo no mayor de 12 meses, bajo condiciones estandarizadas que no permitan la degradación del IFA. Los controles de calidad (QC's) se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración. Dichas muestras deben almacenarse y ser analizadas junto con las muestras del estudio. El procedimiento de recolección de la muestras debe especificarse en el protocolo del estudio.

#### 6.5.6.4 Parámetros farmacocinéticos a ser valorados

- A. En los estudios de dosis únicas:
- a. **Área Bajo la Curva concentración/tiempo, desde tiempo 0 a tiempo t ( $AUC_{0-t}$ ).** Para su cálculo se empleará generalmente el método de integración trapezoidal, lineal o logarítmico; cualquier otro método debe ser especificado. El  $AUC_{0-t}$  debe ser por lo menos el 80% de  $AUC_{0-Infinito}$ .
  - b. **Área Bajo la Curva concentración/tiempo desde tiempo 0 a tiempo infinito ( $AUC_{0-Infinito}$ )** calculada mediante la fórmula:  
$$AUC_{0-Infinito} = AUC_{0-t} + (C_{últ.} / \beta)$$

Donde:  
 $C_{últ.}$ : es la última concentración medida.  
 $\beta$ : es la velocidad de eliminación terminal
  - c. **Concentración máxima ( $C_{máx}$ ),** es la máxima concentración obtenida del IFA o metabolito.  
Los parámetros  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-Infinito}$  y  $C_{máx}$  deben encontrarse dentro de los límites de bioequivalencia para considerar al producto multifuente bioequivalente con el producto de referencia.
  - d. **Tiempo máximo ( $T_{máx}$ ):** establece el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta alcanzar la concentración pico  $C_{máx}$ .

Adicionalmente deben calcularse:

- e. **Vida media ( $t_{1/2}$ ):** vida media terminal en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).
  - f. **Constante de eliminación  $\beta$  ( $kel\beta$ ):** es la velocidad de eliminación terminal (calculada con un método apropiado que debe establecerse en el protocolo).
- B. En los estudios en el estado estacionario:

- a. **AUC $\tau$** : Área bajo la curva en un intervalo de dosis  $\tau$ , en el estado estacionario.
- b. **C $_{m\acute{a}x}$** : es la máxima concentración obtenida.
- c. **C $_{m\acute{i}n}$** : es la mínima concentración encontrada al final de un intervalo de dosis.
- d. **Fluctuación %**:  $(C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n} / C_{m\acute{i}n}) * 100$ . En caso de que C $_{m\acute{i}n}$ , sea muy pequeña, se empleará como denominador C $_{promedio}$ , calculada con la siguiente fórmula:

$$C_{prom} = AUC_{0-t} / \tau$$

Este parámetro evalúa la fluctuación de concentración entre dos administraciones.

C. Cuando se utilicen muestras de orina:

- a. **Ae**: recuperación urinaria acumulativa.  
[Excreción urinaria acumulativa desde la administración a tiempo t (Aet), Excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito (Ae $^{\infty}$ )]
- b. Velocidad de excreción urinaria (dAe/dt).  
Estos parámetros reemplazan a AUC y C $_{m\acute{a}x}$ .

#### 6.5.6.5 Estudios de metabolitos

En las siguientes situaciones se debe medir los metabolitos en vez del fármaco madre:

- a) El fármaco en estudio es un pro-fármaco.
- b) Los niveles alcanzados por el fármaco madre son muy bajos como para establecer una medición exacta en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).
- c) El fármaco madre es inestable en la matriz biológica.
- d) Formación de un metabolito activo que contribuye significativamente a la seguridad y/o eficacia de la droga por metabolismo presistémico (fenómeno de primer paso), intestinal, hepático, etc. En este caso es recomendable la valoración del fármaco madre y del metabolito activo.

Cuando se mida el metabolito activo, el período de lavado y el tiempo de muestreo deben ser ajustados de acuerdo al perfil farmacocinético del metabolito.

#### 6.5.6.6 Estudios con alimentos para la determinación de la bioequivalencia

##### A. Formulaciones de liberación inmediata

Los estudios de bioequivalencia deben ser realizados con alimentos cuando el producto cause alteraciones gastrointestinales o si el rotulado señala la administración con alimentos.

##### B. Formulaciones de liberación modificada

Los estudios de bioequivalencia deben ser realizados con alimentos para evaluar su efecto y asegurar la ausencia de “dosis descarga” (falla de formulación al liberarse la dosis de una sola vez y no en un periodo de tiempo extendido).

#### 6.5.7 Cuantificación del IFA

La metodología analítica utilizada para la cuantificación del IFA y/o metabolitos, debe estar caracterizada, validada y documentada, asimismo debe estar descrita en el protocolo y en el informe final.

En la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia, deben aplicarse las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Detallar la metodología analítica utilizada para la determinación del IFA:

##### 6.5.7.1 Selectividad

##### 6.5.7.2 Curva de calibración: linealidad.

##### 6.5.7.3 Estándares control de calidad.

##### 6.5.7.4 Precisión Intra-día (CV%).

##### 6.5.7.5 Exactitud Intra-día.

##### 6.5.7.5 Precisión Inter-día (CV%).

##### 6.5.7.7 Exactitud Inter-día.

##### 6.5.7.8 Límite de cuantificación: LOQ

##### 6.5.7.9 Límite de detección: LOD

##### 6.5.7.10 Recuperación (%).

##### 6.5.7.11 Contaminación (Carry Over).

##### 6.5.7.12 Estabilidad del automuestrador

##### 6.5.7.13 Estabilidad de congelamiento y descongelamiento.

6.5.7.14 Estabilidad de corto plazo a temperatura ambiente.

6.5.7.15 Estabilidad a largo plazo.

6.5.7.16 Estabilidad de la solución madre (solución stock).

Todas las muestras de ambos periodos de un determinado sujeto deben ser analizadas en una misma corrida analítica

#### 6.5.8 Análisis estadístico

Los procedimientos estadísticos realizados para determinar si dos medicamentos son bioequivalentes deben señalarse claramente en el protocolo y en el informe final.

La metodología estadística estará basada en una determinación del intervalo de confianza de 90% para la razón de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ) transformados logarítmicamente de los productos en estudio (producto multifuente/producto de referencia) y la aplicación de dos pruebas de hipótesis unilaterales (two one-sided test) con un nivel de significancia de 5%. Para establecer la bioequivalencia farmacocinética, los límites del intervalo de confianza calculado deben estar dentro de un intervalo predeterminado por la autoridad reguladora.

El análisis estadístico debe comprender las siguientes etapas:

6.5.8.1 Transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ).

6.5.8.2 Análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, donde se evalúan todos los factores que intervienen en el estudio, es decir, factor tratamiento, periodo, secuencia, sujetos y efecto residual (que incluye toda fuente de variación no conocida).

6.5.8.3 Aplicación de pruebas estadísticas para establecer si existe una diferencia significativa entre el producto multifuente y el producto de referencia. Las dos pruebas estadísticas para establecer bioequivalencia son:

- Construcción de un intervalo de confianza de 90% para la diferencia de las medias de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, del producto multifuente y producto de referencia.

- Dos pruebas de hipótesis unilaterales (two one-sided test).

Para el análisis de los parámetros de estudios de dosis múltiples o datos urinarios acumulados se seguirá el mismo procedimiento.

Para Tmax se empleará estadística descriptiva, y en el caso de que requiera análisis estadístico, este será basado en métodos no paramétricos y se realizara a los datos no transformados.

En el protocolo debe especificarse los métodos para identificar y manejar posibles valores extremos (outliers). Asimismo deben señalarse y discutirse las posibles explicaciones farmacocinéticas y médicas para tales valores.

Los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ) deben transformarse logarítmicamente, utilizando logaritmos naturales (ln); sin embargo, se puede utilizar también logaritmos de base 10. El informe final debe indicar sin ambigüedad que logaritmos fueron utilizados, y el uso de los mismos debe ser consistente a lo largo del informe.

Si la distribución de los datos transformados logarítmicamente no es normal, se puede considerar el empleo de métodos no paramétricos siempre que la justificación para el empleo de estos métodos se haya señalado a priori en el protocolo.

#### 6.5.9 Criterios para la aceptación de Bioequivalencia

##### 6.5.9.1. Razón de Áreas Bajo la Curva ( $AUC_{0-t}$ y $AUC_{0-\infty}$ ).

El Intervalo de Confianza de 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). Si la ventana terapéutica del IFA es estrecha, este Intervalo de Confianza puede estrecharse de 90 a 111%, basándose en fundamentos clínicos de eficacia y seguridad.

##### 6.5.9.2. Razón de $C_{m\acute{a}x}$

El Intervalo de Confianza de 90% debe hallarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). En caso exista mayor variabilidad de  $C_{m\acute{a}x}$ , este Intervalo de Confianza puede ampliarse a 0,75-1,33, lo cual debe fundamentarse clínicamente, tomando en cuenta la eficacia y seguridad del medicamento.

### 6.5.9.3 Tmax

El análisis estadístico de Tmax se realizará si existe evidencia clínica documentada de rápido comienzo de acción del IFA o información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de Tmax se utilizará un Intervalo de Confianza de 90% no paramétrico, el cual deberá ser clínicamente relevante.

### 6.5.10 Presentación de resultados

Deben tabularse las concentraciones del IFA en plasma (sangre o suero) para cada sujeto, el tiempo de muestreo y la formulación del producto multifuente y de referencia. Asimismo deben identificarse las desviaciones del protocolo, como muestras perdidas o recolección de muestras tardías. Deben presentarse dos gráficos por cada sujeto y dos gráficos para los valores promedio de todos los sujetos, uno lineal (no transformados logarímicamente) y otro semilogarítmico, considerando las concentraciones del producto multifuente y referencia frente a los tiempos muestrales. Asimismo se presentará un gráfico resumen con los datos promedio no transformados logarímicamente de cada tiempo de todos los sujetos.

Se deberá adjuntar los cromatogramas de como mínimo el 20% del total de voluntarios, seleccionados al azar de manera que haya igual número de cromatogramas de voluntarios que recibieron la secuencia RT y TR, con sus respectivas curvas de calibración y controles de calidad; sin embargo, la DIGEMID podrá exigir la totalidad de los cromatogramas.

Se deberán presentar todos los datos, incluyendo los voluntarios que hayan abandonado el estudio.

Deberá presentarse toda la información correspondiente a los aspectos de seguridad (eventos y efectos adversos).

Los resultados deben ser presentados a la DIGEMID, de manera clara y ordenada para su evaluación. Se utilizarán los formatos del ANEXO 2 adjuntos. El Investigador Principal debe firmar el informe final, debiendo ser también firmado por el profesional responsable de la evaluación bioanalítica y el profesional responsable de la evaluación estadística.

Se dejará constancia del paquete estadístico utilizado.

### 6.5.11 Consideraciones Especiales

#### 6.5.11.1 Combinaciones a dosis fija

Cuando la equivalencia terapéutica de productos en combinación a dosis fija (CDF) es evaluada por estudios *in vivo*, el diseño del estudio debe seguir los mismos principios generales descritos en secciones previas. El producto multifuente en combinación a dosis fija debe ser comparado con el equivalente farmacéutico CDF de Referencia. En el caso que este producto no esté disponible en el mercado pueden ser usados productos separados administrados en libre combinación. Los tiempos de muestreo deben ser escogidos de tal forma que deben permitir evaluar adecuadamente los parámetros farmacocinéticos de todos los IFA. Los métodos bio-analíticos deben ser validados para todos los IFA evaluados y los análisis estadísticos deben ser desarrollados para todos los IFA con los datos farmacocinéticos obtenidos. El intervalo de confianza de 90 % del cociente prueba/referencia de todos los IFA deben estar dentro de los límites de aceptación.

#### 6.5.11.2. Aplicación del área bajo la curva trunca en la determinación de bioequivalencia

El AUC trunca se usa en los siguientes casos:

- a) Cuando se presenten concentraciones bajas en la porción terminal de la curva concentración plasmática versus tiempo, las cuales no pueden ser cuantificables por medio de un método analítico sensible y validado adecuadamente.
- b) Para productos de IFA con tiempo de vida media larga.

Las ventajas para el uso de AUC trunca son:

- a) Colectar mayor cantidad de muestras de sangre alrededor del  $T_{max}$ , para dar mayor precisión en la estimación de  $T_{max}$  y  $C_{max}$ .
- b) No requerir mayor sensibilidad del estudio para definir la fase de disposición.

#### 6.6 Medicamentos que pueden optar por la bioexención mediante estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica.

- 6.6.1 Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (> 85% liberados en 30 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase I, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.
- 6.6.2 Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase III, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades muy similares.
- 6.6.3 Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que contengan IFAs de Clase II (ácidos débiles) siempre que el IFA tenga un ratio dosis:solubilidad de 250 ml o menos a pH 6.8 y el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 min. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto de referencia a pH 1.2, 4.5 y 6.8
- 6.6.4 Nuevas dosificaciones de medicamentos con IFA destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:
- a) Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
  - b) Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.
  - c) Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.
  - d) Haber realizado un estudio para establecer equivalencia terapéutica 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 este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).

Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

6.6.5 Medicamentos aprobados como equivalentes terapéuticos que presenten alguna de las siguientes modificaciones:

- a) Cambios menores en su formulación tales como, colorantes, saborizantes y preservantes.
- b) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones 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 descritos en 6.6.2.
- c) Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de medicamentos 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.

6.6.6 Medicamentos que han demostrado una correlación cuantitativa *in vitro-in vivo*, y el perfil de disolución del producto nuevo es equivalente al del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer dicha correlación.

6.7. Estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica (Bioexenciones)

6.7.1. Consideraciones generales:

Una bioexepción basada en el SCB considera:

- a) La solubilidad y la permeabilidad del IFA.
- b) La similaridad del perfil de disolución del medicamento multifuente y del producto de referencia en un medio de pH 1.2, 4.5 y 6.8.
- c) Los excipientes empleados en la formulación.
- d) Los riesgos de una decisión de bioexepción incorrecta en términos de margen terapéutico e indicaciones clínicas para el IFA.

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 multifuente respecto del producto de referencia, en idénticas

condiciones experimentales y determinar su nivel de similitud a través del cálculo del Factor de Similitud.

Los excipientes incluidos en la composición de las formas farmacéuticas de liberación inmediata no deberán afectar la motilidad gastrointestinal u otros procesos que involucren la absorción del IFA, y no deberán interactuar con el IFA de manera que no altere la farmacocinética del mismo.

#### 6.7.2 Requisitos del estudio de disolución

En este documento, se considera que un medicamento es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad rotulada del IFA se disuelve dentro de 30 minutos y es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad rotulada del IFA se disuelve en 15 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm o el Aparato II a 75 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: solución de pH 1.2; 4.5 y 6.8.

##### 6.7.2.1 Condiciones experimentales

En un estudio de perfil de disolución, se deben seleccionar condiciones óptimas para obtener una adecuada diferenciación, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vivo-in vitro*.

Las condiciones experimentales deben ser idénticas para el producto multifuente y para el producto de referencia.

##### 6.7.2.2. Cantidad de unidades

Se debe realizar el perfil de disolución en 12 unidades posológicas como mínimo, de por lo menos dos lotes de fabricación, tanto del producto multifuente como del de referencia.

##### 6.7.2.3. Tiempos de toma de muestras

Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de veces para caracterizar el perfil de disolución del medicamento 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.

#### 6.7.2.4 Métodos

Los métodos de disolución más comúnmente empleados son: la canastilla (aparato I) y la paleta (aparato II) 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).

Las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato I USP a 100 rpm o en un Aparato II USP a 75 rpm, salvo casos excepcionales debidamente documentados.

#### 6.7.2.5. Medios de disolución

Se usa 900 mL o menos de los siguientes medios de disolución a los siguientes pHs:

- a) Solución de pH 1.2 HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas;
- b) Solución buffer de pH 4.5 y;
- c) Solución buffer de pH 6.8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas.

Cuando se amerite para (a) y (c), en caso de cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar fluidos gástrico o intestinal simulado USP con enzimas según corresponda.

#### 6.7.2.6. Temperatura

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

#### 6.7.2.7 Método Analítico

El método analítico que se utilice para cuantificar el IFA debe estar debidamente validado y cumplir con requisitos apropiados de linealidad, exactitud, precisión, estabilidad y rango. Además, se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito. Se debe utilizar una curva de calibración apropiada, construida con el estándar de referencia del IFA, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto. Se deben usar estándares de referencia primarios o estándares secundarios cuya trazabilidad sea conocida y certificada.

#### 6.7.2.8. 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 ejes.
- d) Verificar el centrado de los vasos.
- e) Evitar el 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 la desgasificación del medio de disolución.

- i) Verificar la temperatura del medio de disolución de todos los vasos.
- 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.

### 6.7.3 Criterio de aceptación de equivalencia “*in vitro*”

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

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo

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

$T_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del producto multifuente

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de  $f_2 \geq 50$ .

Para poder utilizar los datos promedios de disolución, el coeficiente de variación en el primer punto de muestreo no debe ser superior al 20% y no superar el 10% en el resto de los puntos de muestreo.

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 multifuente 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 mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ).

## 7. RESPONSABILIDADES

### 7.1 Instituto Nacional de Salud:

#### 7.1.1 OGITT

7.1.1.1 Autorizar y registrar los Estudios de bioequivalencia.

7.1.1.2 Registrar e inspeccionar los Centros de Investigación Clínica de las Entidades de Investigación.

#### 7.1.2 Centro Nacional de Control de Calidad

7.1.2.1 Autorizar los Centros de Investigación Analítica de las Entidades de Investigación para el desarrollo de Estudios de Equivalencia *in vitro* e *in vivo*.

7.1.2.2 Inspeccionar los Centros de Investigación Analítica de las Entidades de Investigación. Se eximirá de inspeccionar en los estudios en los que participe, en cuyo caso la responsabilidad será asumida por DIGEMID

### 7.2 DIGEMID

7.2.1 Autorizar y registrar los Estudios de Equivalencia *in vitro*.

7.2.2 Autorizar los Centros de Investigación Analítica de las Entidades de Investigación para el desarrollo de Estudios de Equivalencia *in vitro*.

7.2.3 Participar en las visitas de inspección en los Centros de Investigación Analíticas.

7.2.4 Emitir opinión vinculante respecto al Protocolo del Estudio de Equivalencia Terapéutica *in vivo*.

7.2.5 Participar en las visitas de inspección en los Centros de Investigación Clínica de las Entidades de Investigación.

## 8. DISPOSICIONES FINALES Y TRANSITORIAS

8.1. De acuerdo al avance científico en la materia la DIGEMID o el Instituto Nacional de Salud aprobarán documentos técnicos complementarios.

8.2. A partir de la vigencia de la presente directiva, se aceptarán los resultados de equivalencia *in vivo* e *in vitro* realizados en el país y en centros autorizados por 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, la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MHRA), la Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA), la Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza (Swiss Medic), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), y por la OMS; siempre y cuando el producto multifuente usado en el estudio, sea el que se comercialice o comercializará en nuestro país, respetando el producto de referencia aprobado por DIGEMID.

- 8.3 Cuando amerite y de acuerdo a evidencia científica, la DIGEMID establecerá la exigencia de estudios de bioequivalencia realizados en el Perú.
- 8.4 Los estudios para establecer equivalencia terapéutica *in vivo* (bioequivalencia) en el país, deben realizarse en entidades de investigación que cuenten con centros de investigación analítica autorizados por el INS y centros de investigación clínica que serán registrados por INS previa verificación del cumplimiento de los requisitos establecidos, en coordinación con DIGEMID.
- 8.5 Los estudios para establecer equivalencia *in vitro* en el país, deben realizarse en centros de investigación analítica autorizados por el INS, en coordinación con DIGEMID.
- 8.6 La DIGEMID, priorizando el riesgo sanitario de los ingredientes farmacéuticos activos, determinará la gradualidad para la exigencia de los estudios *in vivo* o *in vitro* para demostrar equivalencia terapéutica de los medicamentos de acuerdo a listados aprobados por Resolución Ministerial. La incorporación de nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos se realizará basada en estudios de impacto sanitario y económico que justifique dicha inclusión.
- 8.7 La DIGEMID determinará los medicamentos de referencia que se usarán como comparadores para realizar los estudios para establecer equivalencia terapéutica.
- 8.8 A partir de la entrada en vigencia de la presente norma se exigirán estudios de *bioequivalencia* a los medicamentos monofármacos que contengan el ingrediente farmacéutico activo ciclosporina 25, 50 y 100 mg capsulas. Sin embargo, para el caso de las solicitudes de inscripción y reinscripción en el registro sanitario de estos productos presentadas antes del 01 de enero del 2012, se podrá aceptar en lugar de los estudios de bioequivalencia una

declaración jurada firmada por el representante legal de la empresa, comprometiéndose a presentar dichos estudios hasta esa fecha.

- 8.9 Establézcase como producto de referencias para los medicamentos señalados en los numerales 8.8, el siguiente producto:  
NEORAL ® 100 mg cápsulas (NOVARTIS, USA)
- 8.10 Los productos de referencia deben ser adquiridos en los países señalados en el numeral precedente.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 9.1. Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability. In WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 2006 (Who Technical Report Series, N° 937), Annex 7:347-390.
- 9.2. Proposal to Waive the In Vivo Bioequivalence Requirements for the Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms. In WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 2006 (Who Technical Report Series, N° 937), Annex 8:391-437.
- 9.3. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Noviembre 2008. OPS. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia.
- 9.4. 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
- 9.5. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902):161–180 (update in progress).
- 9.6. HHS/FDA Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. .2003. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 9.7. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. In WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 929), Annex 5:94–142.
- 9.8. Additional Guidelines for organizations performing in vivo bioequivalence studies. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937) Annex 9: 439-461
- 9.9. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*, London, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Evaluation of Medicines in Human Use, 2001. Disponible en <http://eudora.org/emea.html>
- 9.10. Ministerio de Salud. Norma que Define Criterios para Establecer Equivalencia Terapéutica a Productos Farmacéuticos en Chile. Santiago, Noviembre 2005.
- 9.11. Minister of Health. Guidance for Industry Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs. Canada. May 2006.
- 9.12. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de Los Medicamentos. Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. República de Cuba, 2007
- 9.13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Apruébase el Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia. Buenos Aires, 2006.
- 9.14. Health Canada. Draft Comprehensive Summary – Bioequivalence (CS-BE). Canada, 2004.
- 9.15. Health Canada. Draft Guidance for Industry Preparation of Comparative Bioavailability Information for Drug Submissions in the CTD format. Canada, 2004.

- 9.16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" . Brasil, Maio 2003
- 9.17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência" . Brasil, Maio 2003
- 9.18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Brasil, Maio 2003
- 9.19. Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology. By Patterson S. and Jones B.
- 9.20. Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson M, Hubbard J. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs. *Pharmaceutical Research*, 2001, 18:728–733.
- 9.21. Tothfalusi L, Endrenyi L. Limits for scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Pharmaceutical Research*, 2003, 20:382–389.
- 9.22. *Guideline for bioequivalence studies of generic products (Japan)*. Tokyo, Japan, National Institute of Health Services, 1997 ([http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/Generic/be97E.html](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/Generic/be97E.html)).
- 9.23. *The International Pharmacopoeia*. Geneva, World Health Organization ([www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/](http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/)).
- 9.24. HHS/FDA Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, 2000 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).
- 9.25. Yu LX, et al. Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, 2002, 19:921–925.
- 9.26. Shah VP, et al. In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f<sub>2</sub>. *Pharmaceutical Research*, 1998, 15:889–896.
- 9.27. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. FDA .USA. May 2001.
- 9.28. 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.
- 9.29. Cronograma para Exigencia de Estudios de Equivalencia Entre Medicamentos con Alto Riesgo Sanitario; Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Política y Regulación de Salud A.N.M.A.T. Argentina, 1999.
- 9.30. 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.
- 9.31. Guidelines for Bioequivalence Studies of Generic Products, Japanese Guidance ([Http://www.Nihs.Go.Jp/Drug/Be.Guide\(E\)/Be97.Html](http://www.Nihs.Go.Jp/Drug/Be.Guide(E)/Be97.Html)).
- 9.32. 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. Junginger, K.K. Midha, H. Moller, M. Olling, V.P. Shah, D.M. Barends. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 2004; 93:1945–1956.
- 9.33. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Pyrazinamide. Becker C., Dressman J.B., Amidon G.L., Junginger H.E., Kopp S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky and Barends D.M. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 2008; 97:3709–3720.
- 9.34. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. Becker C., Dressman J.B., Amidon G.L., Junginger H.E., Kopp S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky and Barends D.M. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 2007; 96:522–531
- 9.35. Lindenberg M, Kopp S, Dressman J. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004; 58: 265–278
- 9.36. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernas H, Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky SA, Midha KK, Shah VP, Amidon GL. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol Pharm*, 2004;1(1):85-96
- 9.37. Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico OMS Serie de Informes Técnicos N° 902 Informe 36 Anexo 03.

## 10. ANEXOS

ANEXO 1.- Protocolo de estudio de bioequivalencia

ANEXO 2.- Reporte del estudio de bioequivalencia

- ANEXO 3.- Protocolo del estudio de equivalencia in vitro para optar a bioexención
- ANEXO 4.- Reporte del estudio de equivalencia *in vitro*
- ANEXO 5.- Requisitos mínimo que deben cumplir los centros de investigación clínica
- ANEXO 6.- Requisitos que deben cumplir los centros de investigación analítica
- ANEXO 7.- Símbolos y abreviaturas

## ANEXO 1

### PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

El Protocolo contará con las siguientes partes:

**I. Datos Generales:**

- Título del estudio
- Código de identificación del estudio
- Institución donde se realizará el estudio (fase clínica, analítica y estadística)
- Nombre del investigador principal y coinvestigadores
- Nombre de Patrocinador

**II. Índice:**

**III. Resumen:**

- a. Título del estudio.
- b. Productos en estudio (test y referencia): denominación común internacional (DCI), concentración, nombre comercial, fabricante, lote, fecha de manufactura y fecha de expira.
- c. Objetivo
- d. Diseño del estudio
- e. Variable principal de evaluación
- f. Tipo de población
- g. Número de sujetos
- h. Período de lavado
- i. Recolección de la muestra (Nº de muestras y tiempo de muestreo)
- j. Duración del estudio, fecha de inicio y término.
- k. Métodos analíticos y equipos
- l. Software a usar para el análisis estadístico.

**IV. Información general**

- 1. Título del estudio
- 2. Código del estudio
- 3. Productos en estudio:
  - 3.1. Producto Multifuente: Especificar el DCI de los IFA, nombre comercial, fabricante, país, forma farmacéutica, concentración, dosis, denominación química y fórmula molecular.
  - 3.2. Producto de referencia: Especificar el DCI de los IFA, nombre comercial, fabricante, país, forma farmacéutica, concentración, dosis, denominación química y fórmula molecular y adjuntar el original o fotocopia del inserto del producto de referencia.
- 4. Nombre y dirección del patrocinador e institución ejecutante.

5. Nombre y dirección del Investigador Principal y coinvestigadores y el "Curriculum vitae" de cada uno.

**V. Objetivos del estudio**

**VI. Consideraciones éticas**

VII. **Diseño del estudio:** Tipo de estudio, descripción del método de aleatorización, período de lavado.

VIII. **Selección de sujetos:** Número de sujetos a participar (justificar), criterios de inclusión y exclusión.

Evaluación clínica, exámenes clínicos de laboratorio: electrocardiograma, exámenes hematológicos, bioquímicos, serológicos (hepatitis B, hepatitis C, VIH), beta HCG (para las mujeres) y orina. Criterios para discontinuar y retirarse del estudio.

IX. **Estandarización del estudio:** Restricciones y prohibiciones (antes, durante y después del estudio)

**X. Conducción del estudio**

a) Procedimientos clínicos

Dosis a administrar (cuando corresponda se debe justificar la selección de dosis a administrar)

Vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento

Cegamiento: Identificar qué grupos fueron cegados y en caso de no haber cegamiento proveer una justificación

Muestras biológicas a analizar

Obtención de las muestras (volumen por muestra y volumen total por sujeto)

Tiempos de muestreo

Recolección, identificación, manipulación y condiciones de conservación de las muestras

Reacciones adversas que pueden presentarse

Conducta a seguir frente a las reacciones adversas

b) Análisis de datos:

Procedimientos analíticos: Técnica analítica (descripción), método de validación a utilizar, cuantificación del IFA.

Parámetros de biodisponibilidad

Análisis estadístico: metodología, pruebas, programas informáticos a usar.

c) Archivo de datos

d) Confidencialidad

**XI. Referencias bibliográficas**

## ANEXO 2

### REPORTE DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

#### I. Datos Generales:

Título del estudio  
Código de identificación del estudio  
Institución donde se realizó el estudio (fase clínica, analítica y estadística)  
Nombre del investigador principal, coinvestigadores, responsables de la parte clínica, bioanalítica, estadística y de aseguramiento de la calidad.  
Nombre de Patrocinador  
Fecha del estudio  
Fotocopia de la autorización del estudio clínico y del consentimiento informado

#### II. Índice:

#### III. Resumen:

Título del estudio.  
Productos en estudio (multifunte y referencia): DCI, concentración, nombre comercial, fabricante, lote, fecha de manufactura y fecha de expira.  
Objetivo  
Diseño del estudio  
Variable principal de evaluación  
Tipo de población  
Número de sujetos  
Período de lavado  
Recolección de la muestra (Nº de muestras y tiempo de muestreo)  
Duración del estudio, fecha de inicio y término.  
Métodos analíticos y equipos  
Análisis estadístico  
Resultados  
Conclusiones

#### IV. Consideraciones éticas

Nombre del Comité de Ética que aprobó el estudio  
Fecha de aprobación del protocolo y  
Fecha de aprobación del consentimiento informado.

#### V. Productos en estudio

Producto	Producto Multifunte	Producto de Referencia
<b>BLOQUE DE INFORMACION</b>		
IFA(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico y/o Código)		
Nombre comercial		
Fabricante (cada estudio será válido sólo para un fabricante y un sitio de fabricación)		
País de procedencia		
Numero de lote		
Fecha de manufactura		N/A*
Fecha de vencimiento		
Concentración o potencia		
Forma farmacéutica		

Tamaño del biolote		N/A
Tamaño del lote de producción		N/A
Dosis administrada		
Vía de administración		
<b>BLOQUE DE CALIDAD</b>		
Formula cualitativa		
Especificaciones de calidad del IFA (Certificado de análisis) incluyendo polimorfismo (sólo si es pertinente al IFA estudiado)		
Especificaciones de calidad de los excipientes		N/A
Certificado de BPM		N/A
<b>ASEGURAMIENTO DE ADQUISICION Y CONSERVACION</b>		
Comprobante de compra del producto de referencia	N/A	
Documentos que evidencien que se tomaron las medidas necesarias para garantizar la integridad, calidad e identidad durante el almacenamiento y manipulación de los productos		
Evaluación del SCB del IFA y de perfiles de Medicamento terminado		

\* N/A: NO APLICA

Adjuntar original o fotocopia del inserto del producto de referencia

**VI. Objetivos del estudio**

**VII. Diseño del estudio**

Tipo de estudio

Descripción del método de aleatorización (Formato 1)

Período de lavado

**VIII. Sujetos del estudio**

Número de sujetos (justificación del tamaño de la muestra)

Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

Evaluación clínica, exámenes clínicos de laboratorio: electrocardiograma, exámenes hematológicos, bioquímicos, serológicos (hepatitis B, hepatitis C, VIH), beta HGC (para las mujeres) y orina. (Formato 2)

Motivos que llevaron a discontinuar y retirarse del estudio

**IX. Estandarización del estudio**

**X. Conducción del estudio**

a) Procedimientos clínicos

Dosis administrada (si corresponde con la justificación de la selección de dosis administrada)

Vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento

Cegamiento: Identificar que grupos fueron cegados (monitores del estudio, sujetos y analistas), justificar en caso de no haber cegamiento, identificar quien maneja los códigos del estudio e indicar cuando fueron revelados

Muestras biológicas analizadas

Obtención de las muestras (volumen por muestra y volumen total por sujeto)

Tiempos de muestreo y monitoreo de signos vitales (Formato 3)

Recolección, identificación y manipulación de las muestras

b) Información de los sujetos:

1) Características demográficas basales

Tipo de población (Por ejemplo voluntarios sanos o pacientes)

Raza y sexo

- Características especiales o notables (por ejemplo acetiladores rápidos)
- Edad, peso, talla e índice de masa corporal: Rango, promedio y desviación estándar. (Se deben incluir datos individuales) (Formato 4)
- 2) Número de fumadores incluidos en el estudio (cuando corresponda)
- Cantidad de cigarrillos por sujeto por día
- Comentario de su impacto en el estudio
- 3) Comentarios

c) Evaluación de seguridad

Reporte de reacciones adversas: Listar las reacciones adversas por número de sujetos, señalar si la reacción ocurrió luego de la administración del producto multifuente o de referencia, identificar cualquier relación causal y tratamiento requerido

Comentarios

## XI Resultados

a) Presentación de datos

Tablas de las concentraciones promedio e individuales de cada sujeto (Formato 5)

Gráficas individuales (2 por sujeto) de las concentraciones de los medicamentos versus tiempo (con datos no transformados y transformados logarítmicamente)

Gráficas de los valores promedio de las concentraciones de los medicamentos versus tiempo (con datos no transformados y transformados logarítmicamente)

b) Parámetros farmacocinéticos (Formato 6)

Señalar el método para el cálculo de AUC y método de extrapolación. Indicar ubicación en protocolo.

c) Análisis estadístico

- a. Tabla del Análisis de Varianza con datos logarítmicamente transformados (C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>)

### XI. Análisis de Varianza de dos vías para diseño cruzado 2x2

Fuente de variación	GL	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	Valor p
Secuencia					
Error interindividual					
Tratamiento					
Período					
Error intraindividual					
Total					

CV interindividual: .....%      CV intraindividual:.....%

- b. Intervalo de Confianza al 90% para C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>

Media Geométrica				
Parámetros	Test*	Referencia*	% de Razón de medias geométricas	IC al 90%
AUC <sub>0-t</sub> (unidades)				
AUC <sub>0-∞</sub> (unidades)				
C <sub>máx</sub> (unidades)				

\* Datos logarítmicamente transformados

- c. Resultados de las dos pruebas t unilaterales para los límites inferiores y límites superiores por Test de Schuirmann

Se debe adjuntar los resultados del análisis estadístico si el estudio se realiza también con alimentos.

Discusión de los resultados

## **XII. Reporte del estudio analítico**

- 1) Técnica analítica
  - Protocolo analítico
  - Identificación del analito
  - Datos del estándar de referencia y del estándar interno
  - Técnica analítica empleada y su validación (citar referencia)
  - Métodos de detección
  - Fecha de análisis de las muestras de los sujetos
  - Periodo más largo de almacenamiento de las muestras de los sujetos
- 2) Curvas estándar
  - Listar los números y concentración de calibración de estándares usados
  - Señalar el número de curvas corridas durante el estudio
  - Resumir los datos descriptivos incluyendo la pendiente, intercepto y coeficientes de correlación
  - Describir el modelo de regresión incluyendo cualquier ponderación.
  - Señalar el límite de cuantificación y límite de detección (Resumir la precisión y exactitud del límite de cuantificación interdiario e intradiario)
- 3) Control de calidad de muestras
  - Identificar la concentración de las muestras de control de calidad, sus fechas de preparación y las condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis.
  - Señalar el número de las muestras de control de calidad por listas de inyección
- 4) Precisión y exactitud
  - Indicar la precisión y exactitud (interdiario e intradiario) de los controles de calidad analizados durante el análisis de las muestras de los sujetos
- 5) Análisis repetidos
  - a) Listar las repeticiones e identificar las muestras incluyendo: Valor inicial, razones de la repetición, valor o valores repetidos, valores aceptados y razón para la aceptación.
  - b) Reportar el número de repeticiones en porcentaje del total de muestras ensayadas
- 6) Cromatogramas: Señalar en la solicitud el lugar donde los cromatogramas están archivados.
  - Adjuntar cromatogramas de por lo menos el 20% de los sujetos (de dos listas de inyección), hasta un máximo de 5 sujetos.
  - Lo que debe incluir estándares, controles de calidad, muestras de los sujetos al tiempo basal y post dosis para ambos períodos. En cada cromatograma debe señalarse fecha de análisis, código de sujeto, período de estudio, tiempo de muestreo, analito, estándar o control de calidad con sus concentraciones, tiempos de retención del analito y del estándar interno, áreas o alturas de los picos.

Comentarios

## **XIII. Reporte de la validación bioanalítica (Formato 7)**

1. Precisión y exactitud
  - a. Intradía e interdía.
  - b. Intradía e interdía en caso de revalidación (cuando corresponda)
2. Estabilidad

- Estabilidad del automuestreador.
- Estabilidad de congelamiento y descongelamiento.
- Estabilidad de corto plazo a temperatura ambiente.
- Estabilidad a largo plazo.
- Estabilidad de la solución madre (solución stock)

3. Especificidad
4. Recuperación
5. Contaminación (Carry Over)
6. Comentarios

**XIV. Conclusiones y recomendaciones**

**XV. Referencias Bibliográficas**

**FORMATOS**

- Formato N° 1 Esquema de aleatorización
- Formato N° 2 Resultados de análisis clínicos de sujetos
- Formato N° 3 Signos vitales de los sujetos (durante el estudio)
- Formato N° 4 Características demográficas basales
- Formato N° 5 Concentración plasmática de voluntarios
- Formato N° 6 Parámetros farmacocinéticos
- Formato N° 7 Reporte de validación bioanalítica
- Formato N° 8 Reanálisis de muestra

**Formato N° 1  
Esquema de aleatorización**

Sujeto	Periodo I	Periodo II
	Fecha de ingreso (.../.../...)	Fecha de ingreso (.../.../...)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
.		
.		
.		

Colocar “T”, para el medicamento multifuente y “R”, para el medicamento de referencia.

**Formato N° 2**  
**Resultados de análisis clínicos de sujetos**

Sujeto	Sexo	Hematología		Bioquímica				Serológicos*			Perfil Hepático						O r i n a	Parasitológico*	H G C**	E C G*		
		Hematocrito	Hb	Glucosa	U r e a	Creatinina	Colesterol	Triglicéridos	Hepatitis A	Hepatitis C	V I H*	Albúmina	Bilirrubina T	Bilirrubina directa	Bilirrubina indirecta	T G O					T G P	Fosfatasa alcalina
1																						
2																						
3																						
4																						
5																						
6																						
7																						
8																						
9																						
10																						
.																						
.																						
.																						
Valores normales		♀ 36-47 ♂ 38-54	12-16 13-18	60-100	15-39	0.6-1.1 0.9-1.3	Hasta 200	150-199	Neg	Neg	NR	3,5-5,0	Hasta 1,1	Hasta 0,2	Hasta 0,8	Hasta 40	Hasta 41	Hasta 105 Hasta 115	N	N	Neg	N

Leyenda:

Neg - Negativo  
NR - No reactivo  
N - Normal

(\*) Análisis clínicos que no se realizan post estudio

(\*\*) Análisis que se realiza también antes del internamiento del segundo periodo

Los análisis clínicos que no se incluyen en el presente formato y que por las características del medicamento en estudio, deben realizarse; también deben considerarse en el presente formato.

**Formato N° 3**  
**Signos vitales de los sujetos**

Sujetos	Signos vitales	Tiempos de muestreo (hrs)															
		Basal															
1	P.A Pulso T°																
2	P.A Pulso T°																
3	P.A Pulso T°																
4	P.A Pulso T°																
5	P.A Pulso T°																
6	P.A Pulso T°																
7	P.A Pulso T°																
8	P.A Pulso T°																
9	P.A Pulso T°																
10	P.A Pulso T°																
11	P.A Pulso T°																
12	P.A Pulso T°																
13	P.A Pulso T°																
14	P.A Pulso T°																
15	P.A Pulso T°																
.	P.A Pulso T°																
.	P.A Pulso T°																
.	P.A Pulso T°																

Leyenda:  
P.A.: Presión arterial  
T° : Temperatura

**Formato N° 4**  
**Características Demográficas Basales**

<b>Sujeto</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raza*</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Talla (m)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
.						
.						
.						
Media	N/A	N/A				
DS	N/A	N/A				
Mín	N/A	N/A				
Máx	N/A	N/A				

\* Asiática, negra, caucásico, mestizo y otros



**Formato N° 6**  
**Parámetros farmacocinéticos**

Sujeto	C <sub>máx</sub>		T <sub>máx</sub>		AUC <sub>0-t</sub>		T <sub>1/2</sub>		K <sub>e</sub>		AUC <sub>0-∞</sub>	
	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
.												
.												
.												
Media												
Mediana												
D. S.												
MG												
CV												
Mínimo												
1° Cuartil												
3° Cuartil												
Máximo												

C<sub>máx</sub>: Concentración máxima; T<sub>máx</sub>: Tiempo para la concentración máxima; K<sub>e</sub>: Constante de eliminación; T<sub>1/2</sub>: Vida media de eliminación; AUC<sub>0-t</sub>: Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el último tiempo medido; AUC<sub>0-∞</sub>: Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito  
Estadísticas resumen:

## Formato N° 7

### Reporte de validación bioanalítica

Información requerida	Datos
Ubicación del reporte de validación del método bioanalítico	Indicar el volumen(s) y pagina (s)
Analito	Indicar el nombre del analito (s)
Estándar Interno	Identificar el estándar interno utilizado
Descripción del Método	Breve descripción del método analítico
Límite de cuantificación	LOQ, unidades
Recuperación del analito (%)	%
Recuperación del estándar interno (%)	%
Concentraciones de la curva estándar (unidades/mL)	Rango de la curva estándar y unidades de concentración apropiadas
Concentraciones QC (unidades/mL)	Listar todas las concentraciones utilizadas: QCA, QCB, QCC u otros.
Precisión Intradía QC (%)	Porcentaje por nivel de QC
Exactitud intradía QC (%)	Porcentaje por nivel de QC
Precisión Interdía QC (%)	Porcentaje por nivel de QC
Exactitud interdía QC (%)	Porcentaje por nivel de QC
Estabilidad a corto plazo (hrs)	Horas a Temperatura ambiente
Estabilidad de la solución stock( días)	Días a 4°C
Estabilidad del automuestreador (hrs)	Horas a 4°C
Estabilidad de congelamiento – descongelamiento (ciclos)	# ciclos
Estabilidad de almacenamiento a largo plazo (días)	17 Días a -20°C (u otro)
Integridad de dilución	Concentración diluida (Numero de veces)
Selectividad	Picos no interferentes en muestras de plasma blanco
Contamination (Carry over)	Ausencia de picos en el tiempo de retención del analito en muestras de plasma blanco

Incluir la tabla de cada analito.

Adjuntar todos los procedimientos operativos estándar del método de validación.

**Formato N° 8**  
**Reanálisis de muestras**

No. Estudio								
Información adicional en Volumen(s), Pagina(s)								
Razones por las cuales se repitió el ensayo	Numero de muestras reanalizadas				Números de datos recalculados usados después del reanálisis			
	Numero		% total del ensayo		Numero		% total del ensayo	
	T	R	T	R	T	R	T	R
Farmacocinetica <sup>1</sup>								
Razón A (e.j.m. bajo LOQ)								
Razón B								
Razón C								
Etc.								
Total								

1 – Si ninguna repetición fue realizada por razones farmacocinéticas, colocar "0.0."

Incluir la tabla de cada analito.

**ANEXO 3**  
**PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO PARA OPTAR A**  
**BIOEXENCION**

El protocolo del estudio deberá incluir:

**I. Datos Generales:**

Título del protocolo

Identificación del centro de investigación analítica o laboratorio biofarmacéutico donde se realizó el estudio.

Datos del investigador principal y responsables de la parte analítica.

Nombre de Patrocinador

Fechas de inicio y de término del estudio, según cronograma propuesto.

Fotocopia de la aprobación del protocolo correspondiente al estudio in vitro para demostrar equivalencia terapéutica.

**II. Cronograma del estudio**

**III. Contenido del Protocolo**

- Título del estudio
- Número y fecha de la versión del protocolo del estudio
- Información sobre los IFA(s) referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad (incluir referencias bibliográficas)
- Antecedentes de estudios in vitro y/o de correlaciones in vivo-in vitro si los hubiera
- Objetivos del estudio
- Producto en estudio:

*Proceso de fabricación: Se describirá brevemente el proceso de fabricación, entregando información relevante, como lista de excipientes utilizados indicando procedencia y documentación que avale su calidad, cantidad de excipientes empleados en la formulación y las funciones previstas para cada excipiente, especificaciones de producto terminado.*

- Metodología operativa:  
*Describir en forma breve la forma como se llevará a cabo el estudio de disolución completo*

*Estudio de disolución: indicar aparato de disolución, soluciones tampones, metodología analítica y validación (describir la metodología a emplear y la forma como se validará: Especificidad, rango, linealidad, exactitud, precisión, precisión intermedia y robustez), la estabilidad de la solución estándar, estabilidad de las muestras e influencia del filtro (describir como se procederá)*

Información científica y válida que respalden la solubilidad y permeabilidad del fármaco

**IV. Documentación a adjuntar:**

- Certificados de BPM del laboratorio fabricante del producto multifuente, entregado por la autoridad reguladora correspondiente
- Comprobante de pago correspondiente para autorización del protocolo en estudio, Solicitud de autorización del protocolo en estudio, curriculum vitae del investigador principal,
- Declaración jurada del investigador de conducir el estudio, en concordancia con la normativa vigente en el país y
- Carta de compromiso de respeto a lo establecido en el protocolo, del investigador principal.

- Información sobre los Productos a estudiar

**Producto multifuente:** IFA(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico y/o Código), nombre comercial, fabricante, lugar y país de procedencia, concentración o potencia, forma farmacéutica, especificaciones de calidad de las materias primas empleadas en la fabricación del producto (IFA y excipientes), especificaciones del producto terminado y proyecto de inserto.

**Producto de referencia:** IFA(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico, nombre comercial, fabricante, país de procedencia, concentración o potencia, forma farmacéutica, fórmula cualitativa del producto (y cuantitativa si tuviera) y copia de inserto.

## ANEXO 4

### REPORTE DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO

El informe de los resultados del estudio deberá incluir:

#### I. Datos Generales:

- Título del estudio
- Identificación del centro de investigación analítica o laboratorio biofarmacéutico donde se realizó el estudio.
- Nombre del investigador principal y responsables de la parte analítica.
- Nombre de Patrocinador
- Fecha del estudio
- Fotocopia de la aprobación del protocolo correspondiente al estudio in vitro para demostrar equivalencia terapéutica.

#### II. Productos a estudiar

Producto	Producto Multifuente	Producto de Referencia
<b>BLOQUE DE INFORMACION</b>		
IFA(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico y/o Código)		
Nombre comercial		
Fabricante		
País de procedencia		
Número de lotes		
Tamaño de los lotes (deben ser lotes pilotos (10% de los lotes de producción), o de 100 000 unid, lo que sea mayor; fabricados con equipamiento, maquinaria y procesos similares a los que se planifican para los lotes de producción comercial.		N/A
Fecha de manufactura		N/A*
Fecha de vencimiento		
Concentración o potencia		
Forma farmacéutica		
<b>BLOQUE DE CALIDAD</b>		
Formula cualitativa y cuantitativa para el Producto multifuente y cualitativa (y cuantitativa, si es disponible) para Producto de referencia		
Especificaciones de calidad del IFA y certificado de análisis del producto terminado para los lotes con los cuales se realiza el estudio		
Especificaciones de calidad de los excipientes		N/A
Certificado de BPM		N/A
<b>ASEGURAMIENTO DE ADQUISICION Y CONSERVACION</b>		
Comprobante de compra del Producto de referencia	N/A	
Documentos que evidencien que se tomaron las medidas necesarias para garantizar la integridad, calidad e identidad durante el almacenamiento y manipulación de los productos		

\* N/A: No Aplica

#### III. Cronograma del estudio

#### IV. Informe de Resultados de estudios de disolución in vitro

*Equipos empleados adjuntando informe de verificación operacional y performance*  
*Metodología analítica y validación:* Especificidad, rango, linealidad, exactitud, precisión, precisión intermedia y robustez.

*Estabilidad:* de la solución estándar y de las muestras

*Influencia del filtro:* En caso de ser necesario.

*Resultados de liberación-disolución de los productos multifuente y de referencia:* % de fármaco disuelto en cada intervalo de prueba para cada unidad posológica individual, % promedio de fármaco disuelto, el rango (mayor y menor) de disolución y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa), para ambos productos, en los tres medios de disolución utilizados, representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos (multifuente y de referencia) en los tres medios de disolución y resultados del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenidos en cada uno de los tres medios ((formato 11, 12 y 13).

Se debe adjuntar antecedentes científicos válidos que respalden la solubilidad y permeabilidad del fármaco

#### V. Conclusiones

##### Formatos

Formato N° 11: Reporte del estudio de equivalencia *in vitro*

Formato N° 12: Datos individuales por tableta

Formato N° 13: Factor de Similitud ( $f_2$ ) por producto, para lotes 1 y 2 del producto multifuente vs producto de referencia (Lote PR)

#### Formato N° 11

##### Reporte del estudio de equivalencia *in vitro*

Condiciones de Disolución		Aparato:										
		Velocidad de agitación:										
		Medio:										
		Volumen:										
		Temperatura:										
Especificaciones												
Laboratorio donde se realiza la disolución (Nombre y dirección)												
N° de Estudio	Fecha de análisis	Identificación del Producto \ N° de lote. Fecha de fabricación y vencimiento del producto multifuente y del producto de referencia	Concentración y forma farmacéutica	N° de unidades		Tiempo de muestreo (minutos u horas)					Ubicación del reporte de estudio	
# de reporte de estudio		Producto Multifuente	Mg Tableta Capsula	12	Promedio							
					Rango							
					%CV							
# de reporte de estudio		Producto de Referencia	Mg Tableta Capsula	12	Promedio							
					Rango							
					%CV							

Indicar las concentraciones en cada medio de disolución para el producto multifuente y producto de referencia

**Formato N° 12**  
**DATOS INDIVIDUALES POR TABLETA**

**pH del medio de disolución**

Muestra de referencia

Muestra multifuente

Equipo de disolución:

Lote

Lote

Fecha

calibración

Fecha muestreo

Fecha vencimiento

Fecha vencimiento

**MUESTRA REFERENCIA**

T (min)	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Sumatoria	% Promedio	CV %

**MUESTRA MULTIFUENTE**

T (min)	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Sumatoria	% Promedio	CV %

**Formato N° 13**

**Factor de Similitud ( $f_2$ ) por producto, para lotes 1 y 2 del producto multifuente vs producto de referencia (Lote PR)**

Nombre del producto multifuente			Lote		Fecha de Vencimiento	
Nombre del producto de referencia			Lote		Fecha de Vencimiento	
Producto multifuente	Producto de Referencia	Medio	Factor de similitud ( $f_2$ )	Observaciones por lote	Conclusión por lote	
LOTE 1	LOTE PR	pH 1.2				
LOTE 1	LOTE PR	pH 4.5				
LOTE 1	LOTE PR	pH 6.8				
LOTE 2	LOTE PR	pH 1.2				
LOTE 2	LOTE PR	pH 4.5				
LOTE 2	LOTE PR	pH 6.8				
CONCLUSION FINAL						

## ANEXO 5

### Requisitos que debe cumplir el Centro de Investigación Clínica para el desarrollo de estudios de Equivalencia Terapéutica in vivo

El centro de investigación clínica debe estar inscrito en el registro de centros de investigación de la OGITT del INS.

#### Instalaciones:

1. Área de internamiento con espacio adecuado para los sujetos del estudio.
2. Contar con habitaciones y camas necesarias para los sujetos, lo cual debe detallarse en el protocolo de estudio.
3. El Área de internamiento debe tener servicios higiénicos, fácilmente accesibles y en cantidad suficiente para el número de sujetos que participan en el estudio.
4. Consultorio para la evaluación y registro de los sujetos.
5. Área de acceso restringido para operaciones farmacéuticas (almacén, reempaque, dispensación y documentación).
6. Área para el procesamiento de muestras
7. Área para el almacenamiento de las muestras.
8. Área para sujetos: Se debe planificar un espacio físico cercana al área de internación para fines de alimentación pre-internamiento. El área no puede estar espacialmente alejada porque dificulta el control del equipo de investigación
9. Unidad de cuidados intensivos (UCI).
10. Área de emergencia.
11. Área de enfermería.
12. Área de Archivo de Documentación con acceso restringido, alarma de incendios y plan de contingencia.
13. Deben contar con un laboratorio de análisis clínicos, donde se realicen ensayos hematológicos, de orina y otros análisis que se especifiquen en el protocolo de estudio y que cuente con una área de toma de muestras.

#### Personal

1. El personal debe ser calificado, entrenado y en cantidad suficiente para las actividades que realiza. La cantidad de personas dependerá de la complejidad de los estudios que realiza el centro de investigación clínica. El personal responsable de la planificación y conducción del estudio debe ser calificado, con suficientes conocimientos y experiencia en el campo.
2. La conducción de la etapa clínica del estudio de bioequivalencia debe ser llevado a cabo con un grupo de personas con las siguientes responsabilidades:
  - a. Investigador principal: De acuerdo a la norma
  - b. Co-investigadores: De acuerdo a la norma
  - c. Coordinador(a) de estudio: Responsable de la Garantía de la calidad
  - d. Químico Farmacéutico
  - e. Nutricionista
  - f. Médico(s) de planta en el área de estudio para el monitoreo clínicos de los sujetos en investigación.
  - g. Enfermera(s)
  - h. Técnico(s) de enfermería
  - i. Técnico(s) de laboratorio

#### Equipamiento

- El centro de investigación clínica debe contar por lo menos con lo siguiente:
- a. Carro de recuperación completo: Cánula de intubación con cuff, Ambú, laringoscopio, oxígeno y medicamentos necesarios en caso de emergencias.
  - b. Material de enfermería: Tensiómetro, estetoscopio y termómetros
  - c. Centrífuga
  - d. Congeladora a - 20 °C
  - e. Refrigeradora

## ANEXO 6

### REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS CENTROS DE INVESTIGACION ANALITICA

1. El centro de investigación analítica (CIA) debe aplicar los principios generales de las buenas prácticas de laboratorio (BPL).
2. El CIA debe contar con un sistema de aseguramiento de la calidad.
3. **Instalaciones**
  - El laboratorio debe contar con espacio suficiente e infraestructura adecuada para realizar los análisis requeridos. Áreas separadas para las actividades específicas.
  - Debe contar con todos los servicios necesarios como agua, electricidad, gas y aire, en forma adecuada e ininterrumpida.
4. **Equipos**
  - Los equipos analíticos e instrumentos deben estar calibrados, calificados, con programa de mantenimiento actualizado
  - Los equipos usados en la ejecución del estudio deben estar identificados para asegurar su trazabilidad.
  - Contar con un número suficiente de computadoras con capacidad y memoria necesaria para el uso requerido
5. **Documentación**
  - Contar con parámetros de validación de los métodos analíticos deben estar descritos en el protocolo.
  - Deben contar con registros e instructivo de uso de los equipos.
  - Los métodos usados deben estar descritos y validados.
  - Debe contar con un procedimiento para la validación de métodos analíticos.
  - Se debe contar con acceso restringido a la información relacionada con el análisis estadístico
  - Se debe contar con procedimientos para el ingreso, archivo y almacenamiento de datos.
  - El análisis estadístico debe estar especificado en el protocolo del estudio
  - Contar con programas que tengan capacidad de proporcionar información de calidad, confiable y exacta, los cuales deben estar especificados en el protocolo de estudio
  - Deben contar con procedimiento para el ingreso de datos
  - Todas las fuentes y datos originales de análisis realizados deben estar archivados en el CIA
6. **Personal**

La conducción de la etapa analítica del estudio de bioequivalencia debe ser llevado a cabo por lo menos con un grupo de personas con las siguientes responsabilidades:

  - a. Director de estudio
  - b. Responsable de aseguramiento de la calidad
  - c. Responsable de control de calidad
  - d. Químico Farmacéutico
  - e. Técnico de laboratorio

## ANEXO 7

### SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Para efecto de esta Directiva se entiende por:

$Ae_{\infty}$	Excreción urinaria acumulativa extrapolada a infinito.
$Aet$	Excreción urinaria acumulativa desde la administración al tiempo t.
ANOVA	Análisis de varianza.
AUC	Área bajo la curva.
$AUC_{0-t}$	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.
B	Velocidad de eliminación Terminal
$AUC_{0-\infty}$	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito.
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CIA	Centro de Investigación Analítico
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración plasmática máxima.
$C_{m\acute{i}n}$	Concentración plasmática mínima.
$C_{\acute{u}lt}$	Última concentración media
DCI	Denominación Común Internacional
ICH	Conferencia Internacional de Armonización.
IFA	Ingrediente Farmacéutico activo
IMC	Índice de masa corporal
$K_e$	Constante de eliminación Terminal
MI	Mililitros.
Mm	Milímetros.
OGITT	Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica.
OIC	Organización de Investigación por Contrato
OMS	Organización Mundial de Salud
R	Producto de referencia
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
Seg	Segundos
SUPAC	Scale-Up and Postapproval Changes
T	Producto Test
$T_{1/2}$	Vida media de eliminación.
$T_{m\acute{a}x}$	Tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce la concentración plasmática máxima.
USP	Farmacopea de los Estados Unidos.