







ARTÍCULO ORIGINAL

Principales deficiencias en estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú (2019–2024)

Major Deficiencies in Therapeutic Equivalence Studies to Demonstrate Medicines Interchangeability in Peru (2019–2024)

Sheyla González-Avalos ^{1,a}, Enma Perez-Chauca ^{2,b}, José Correa-Vásquez ^{1,c}, Felicita Vergara-Gutiérrez ^{1,a}, Ysabel Gutiérrez-Aures ^{1,d}, Pedro M. Alva-Plasencia ^{3,e}, Humberto Gomes Ferraz ^{4,f}

¹ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, Lima, Perú.

² Unidad de Posgrado en Farmacia y Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.

³ Departamento de Farmacotecnia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.

⁴ Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil.

^a químico farmacéutico, especialista en Farmacia Clínica; ^b doctora en Farmacia y Bioquímica;

^c químico farmacéutico, especialista en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios;

^d médico; ^e doctor en Farmacia y Bioquímica; ^f doctor en Fármacos y Medicamentos.

RESUMEN

Objetivo. Identificar y analizar las deficiencias de los estudios presentados a la autoridad reguladora para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos en Perú entre 2019 y 2024. **Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, basado en los informes de estudios de equivalencia terapéutica rechazados (denegados, desistidos o abandonados) por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Los estudios se clasificaron como *in vivo* (bioequivalencia) o *in vitro* (bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutica, proporcionalidad de dosis o basados en la forma farmacéutica). Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los datos. **Resultados.** De los 176 estudios rechazados, la mayoría correspondieron a estudios de bioequivalencia (63,1%), con una tendencia creciente de rechazos a partir de 2023. La deficiencia transversal más crítica, que afectó a ambos tipos de estudios (*in vivo* e *in vitro*), fue la relacionada con la trazabilidad y la documentación del producto de referencia y multifuente. En los estudios *in vivo*, los problemas más frecuentes fueron la ausencia o deficiencias del reporte clínico (12,8%) y que el producto multifuente no fuera idéntico al comercializado (12,2%). En los estudios *in vitro*, las deficiencias más relevantes fueron la ausencia del protocolo o reporte del estudio de disolución (21,3%) y la falta de trazabilidad del producto de referencia y/o multifuente (15,3%).

Citar como:

González-Avalos S, Perez-Chauca E, Correa-Vásquez J, Vergara-Gutiérrez F, Gutiérrez-Aures Y, Alva-Plasencia PM, Ferraz HG. Principales deficiencias en estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú (2019–2024). Rev Cienc Polit Regul Farm. 2025;2(4): 5-19. doi: 10.64750/rcprf.2025.2.4.69

Recibido: 15-10-2025

Aceptado: 02-12-2025

Publicado: 30-12-2025

Correspondencia: Sheyla Katherine González Avalos

Correo electrónico:

sheyla.k.gonzalez.a@gmail.com



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2025, Revista Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica

Conclusión. Los principales motivos de rechazo están relacionados con la presentación de documentación inconsistente, incompleta o insuficiente, que compromete la evaluación regulatoria y la confiabilidad de los estudios.

Palabras clave: Intercambiabilidad de Medicamentos; Equivalencia Terapéutica; Bioequivalencia; Medicamentos Genéricos; Evaluación de Medicamentos.

ABSTRACT

Objective. To identify and analyze deficiencies in studies submitted to the Peruvian regulatory authority to demonstrate the interchangeability of medicines in Peru between 2019 and 2024. **Materials and methods.** An observational, descriptive, and retrospective study was conducted, based on reports of rejected (denied, withdrawn, or abandoned) therapeutic equivalence studies by the General Directorate of Medicines, Supplies, and Drugs (DIGEMID). The studies were classified as *in vivo* (bioequivalence) or *in vitro* (biowaiver base on the biopharmaceutical classification system, dose proportionality, or pharmaceutical form). Descriptive statistics were used for data analysis. **Results.** Of the 176 rejected studies, the majority were bioequivalence studies (63.1%), with a notable increase in rejections starting in 2023. The most critical deficiency, in both types of studies (*in vivo* and *in vitro*) was related to the traceability and documentation of the reference and multi-source product. *In vivo* studies, the most frequent problems were the absence of the clinical report (12.8%) or deficiencies in it, and the multi-source product not being identical to the marketed product (12.2%). *In vitro* studies has the most relevant deficiencies: the absence of a dissolution study protocol or report (21.3%) and the lack of traceability of the reference and/or multi-source product (15.3%). **Conclusion.** The main reasons for rejection are related to the submission of inconsistent, incomplete, or insufficient documentation, which compromises the regulatory evaluation and the reliability of the studies.

Keywords: Interchange of Drugs; Therapeutic Equivalency; Bioequivalence; Drugs, Generic; Drug Evaluation.

INTRODUCCIÓN

El acceso equitativo a medicamentos seguros, eficaces y de calidad constituye un pilar fundamental de las políticas sanitarias orientadas a garantizar la salud pública. En este contexto, la intercambiabilidad de medicamentos es una herramienta clave para promover el uso racional de medicamentos multifuentes (también denominados genéricos) y optimizar los recursos del sistema de salud. Para que un medicamento multifuente (de origen químico y con el mismo principio activo que el producto innovador) sea considerado intercambiable, debe demostrar equivalencia terapéutica con el producto de referencia mediante estudios *in vivo* de bioequivalencia o, en casos justificados, bioexenciones *in vitro* basadas en la comparación de perfiles de disolución^(1,2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA,

por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y la Agencia Europea Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) han establecido lineamientos que orientan el diseño, la ejecución y la validación de estudios de equivalencia terapéutica⁽³⁻⁵⁾. No obstante, la evidencia internacional indica que persisten deficiencias generales relacionadas con la planificación del estudio, la consistencia metodológica y la calidad de la documentación presentada. Entre los ejemplos más representativos se encuentran problemas en la validación bioanalítica, inconsistencias en la documentación y desviaciones metodológicas no justificadas, lo que conlleva al rechazo de los estudios de bioequivalencia y solicitudes de bioexención⁽⁶⁻¹⁰⁾. Estas limitaciones o deficiencias, ampliamente reportadas en distintas jurisdicciones, resaltan la necesidad de fortalecer la calidad de los estudios destinados a demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

En Perú, el Decreto Supremo (DS) N° 024-2018-SA regula la intercambiabilidad de los medicamentos y establece la obligación de presentar estudios de bioequivalencia o bioexención ante la autoridad reguladora nacional (ARN), representada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINSA), los cuales deben ser presentados por los titulares dentro de los plazos establecidos ⁽¹¹⁻¹³⁾.

A pesar de la regulación vigente, en el país no se dispone de estudios que describan y analicen las deficiencias identificadas por la DIGEMID en la evaluación de los estudios de equivalencia terapéutica, que suelen dar lugar a rechazos y se reflejan en el reducido número de medicamentos intercambiables oficialmente reconocidos ⁽¹⁴⁾. En este contexto, el objetivo del presente estudio es identificar y analizar las deficiencias de los estudios de equivalencia terapéutica presentados a la ARN para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos en Perú entre 2019 y 2024, con el fin de aportar evidencia que permita mejorar la calidad de los expedientes, priorizar intervenciones de capacitación y fortalecer las políticas nacionales orientadas a garantizar el acceso a medicamentos multifuentes intercambiables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo para analizar las deficiencias documentadas en los estudios de equivalencia terapéutica presentados a la DIGEMID para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes entre el 1 de abril de 2019 y el 31 de diciembre de 2024, periodo que coincide con la entrada en vigor del reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos (marzo de 2019).

Se consideraron las siguientes definiciones operativas:

Producto de referencia: medicamento innovador reconocido por la ARN y utilizado como comparador en los estudios de equivalencia terapéutica.

Producto multifuente: medicamento genérico o similar que busca demostrar intercambiabilidad con el producto de referencia.

Para fines del análisis, los estudios de equivalencia terapéutica se clasificaron en:

i) *In vivo*: estudios de bioequivalencia (BE).

ii) *In vitro*: bioexenciones por el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), basado en la proporcionalidad de dosis (PD) y según la forma farmacéutica (FF).

La deficiencia se definió como el incumplimiento de requisitos normativos o guías técnicas nacionales e internacionales aplicables al diseño, ejecución, análisis y/o documentación de los estudios de equivalencia terapéutica, como los de la OMS, la EMA, la FDA, el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada) y la normativa nacional vigente (DS N° 024-2018-SA, que aprueba el reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos).

La población estuvo conformada por los estudios de equivalencia terapéutica presentados en trámites de inscripción, reinscripción o cambio en el registro sanitario con el propósito de demostrar la intercambiabilidad ante la Dirección de Productos Farmacéuticos (DPF) de la DIGEMID durante el periodo de estudio. Dichos estudios presentaban diversas deficiencias, por lo que un mismo estudio podía incluir varias observaciones.

Criterios de inclusión

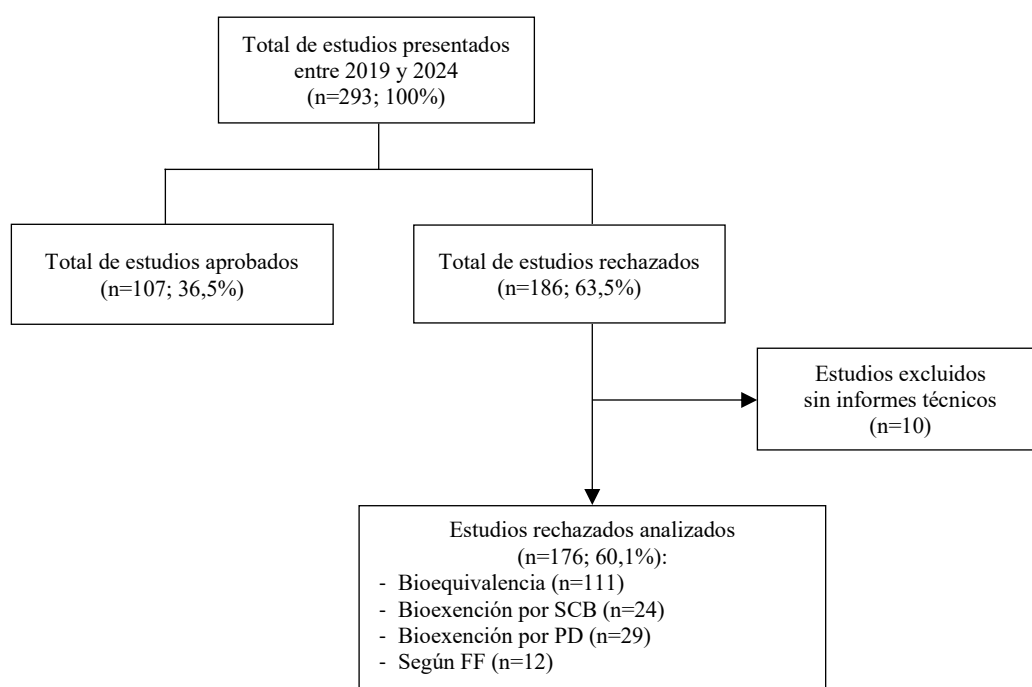
- Estudios de equivalencia terapéutica (*in vivo* o *in vitro*) que contaban con informes técnicos de evaluación emitidos por la DPF.
- Estudios cuyo trámite culminó en denegación, desistimiento o abandono debido a deficiencias detectadas.

Criterios de exclusión

- Estudios sin informe técnico emitido en el momento del análisis.
- Trámites no concluidos o pendientes de evaluación.

El proceso de identificación y selección de estudios se resume en la Figura 1.

Para identificar las deficiencias de los estudios, se solicitó a la DPF de la DIGEMID el acceso a la base de datos institucional que consolida la información de los estudios evaluados para demostrar la intercambiabilidad, la cual contiene los siguientes datos: número de expediente, fecha de presentación de la solicitud, solicitante, tipo de trámite, tipo de establecimiento, nombre del medicamento, ingrediente farmacéutico activo (IFA), concentración, forma farmacéutica, vía de



SCB: sistema de clasificación biofarmacéutica; PD: proporcionalidad de dosis; FF: forma farmacéutica.

Figura 1. Diagrama de selección de estudios.

administración, tipo de estudio, exigencia de estudios de equivalencia terapéutica, país de procedencia del estudio, tipo de documento emitido, número de informe y conclusión del estudio.

Los datos se recopilaron en hojas de cálculo de Microsoft Office Excel 2016 para caracterizar los estudios y clasificar las deficiencias identificadas. Dichas deficiencias se clasificaron según el tipo de estudio en las siguientes categorías: formato de aplicación, certificación de centros, etapa clínica, producto de referencia, producto multifuente, etapa analítica y validación, etapa estadística, condiciones para optar por la bioexención, perfil de disolución, solubilidad y permeabilidad, comparación de las características farmacéuticas y otras. La revisión y validación se realizaron de forma independiente por parte de los autores y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para analizar los datos de las deficiencias identificadas en los estudios durante el periodo de estudio. Todas las variables analizadas fueron consideradas como categóricas y se expresaron en porcentajes. Se utilizó Microsoft Excel,

versión 16.0, para el análisis de datos.

Consideraciones éticas

Este estudio no requirió la aprobación de un comité de ética ni el consentimiento informado, al no involucrar datos de pacientes ni información clínica individualizable.

RESULTADOS

Características de los estudios de equivalencia terapéutica rechazados en Perú

Se analizaron 176 estudios de equivalencia terapéutica rechazados (tabla 1). La mayoría correspondió a estudios de bioequivalencia (63,1%). El 55,1% de los estudios se presentaron de manera voluntaria, mientras que el 44,9% correspondió a medicamentos incluidos en el listado obligatorio establecido por la normativa. En relación con la procedencia, provenían principalmente de Asia (43,7%) y América Latina (32,9%). En cuanto a la forma farmacéutica, predominaron los sólidos orales (88,6 %), en consecuencia, la vía oral fue la más frecuente (93,7%). Además, el 71,6% correspondieron a trámites de cambio de importancia mayor.

Tabla 1. Características de los estudios rechazados en Perú (2019–2024).

Características	n (%)
Total de estudios analizados	176 (100)
Tipo de estudio	
Bioequivalencia	111 (63,1)
Proporcionalidad de dosis	29 (16,5)
Sistema de clasificación biofarmacéutica	24 (13,6)
Basado en la forma farmacéutica	12 (6,8)
Exigencia	
Voluntario	97 (55,1)
Obligatorio ^a	79 (44,9)
Región de procedencia	
Asia	77 (43,7)
América Latina	58 (32,9)
Europa	39 (22,2)
Norteamérica	1 (0,6)
África	1 (0,6)
Forma farmacéutica	
Tableta ^b	156 (88,6)
Solución oral ^c	9 (5,1)
Inyectable ^d	7 (4)
Parche	3 (1,7)
Solución tópica	1 (0,6)
Vía de administración	
Oral	165 (93,7)
Parenteral	7 (4)
Otros	4 (2,3)
Tipo de establecimiento	
Droguería	156 (88,6)
Laboratorio	20 (11,4)
Tipo de trámite	
Cambio	126 (71,6)
Inscripción	45 (25,6)
Reinscripción	5 (2,8)

^a Medicamentos incluidos en el listado para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según normativa vigente.

^b Incluye: tableta, tableta recubierta, tableta de liberación prolongada, tableta de liberación retardada, comprimido, comprimido recubierto, comprimido de liberación prolongada, comprimido gastrorresistente, cápsula y cápsula blanda.

^c Incluye: solución oral, gránulos para solución oral, jarabe y polvo para suspensión oral.

^d Incluye: polvo para solución inyectable y solución para perfusión.

La figura 2 muestra que el número total de estudios rechazados aumentó progresivamente hasta alcanzar su punto máximo en 2024.

Deficiencias en los estudios de bioequivalencia

Durante el período 2019–2024, se identificaron 773 deficiencias en los 111 estudios de bioequivalencia rechazados. Como se muestra en la figura 3, las deficiencias más frecuentes se concentraron en la etapa clínica (33,0%), el producto multifuente (22,5%), la etapa analítica/bioanalítica (17,5%) y el producto de referencia (13,3%).

La tabla 2 muestra que las deficiencias más frecuentes corresponden a la ausencia o deficiencias del reporte clínico (12,8%), seguido del uso de un producto multifuente no idéntico al comercializado (12,2%) y la ausencia o presencia de observaciones en el certificado de análisis del producto multifuente (10,4%). En la etapa clínica se encontraron otras deficiencias importantes, como la solicitud de aplicación incompleta o ausente (7,4%). En cuanto al producto de referencia, el fallo más frecuente fue que no correspondía al determinado por la ARN (8,2%). En la etapa bioanalítica, el principal hallazgo fue la ausencia del protocolo y/o reporte bioanalítico (6,6%). En la etapa estadística, la deficiencia más frecuente se relacionó con la ausencia o deficiencia del reporte estadístico (3,6%). Por último, se identificaron otras deficiencias vinculadas a la falta de certificación o autorización de los centros de estudio (3,8%) y el incumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) (0,4%) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (0,1%).

Deficiencias en los estudios de bioexención

Las deficiencias más frecuentes en las bioexenciones (SCB, PD y FF) están relacionadas con el producto de referencia y/o multifuente (figura 4). Las deficiencias en el perfil de disolución fueron las más frecuentes en los estudios por PD (44,2%) y la segunda causa más común en los estudios por SCB (23,9%). En los estudios basados en la FF, la deficiencia más importante se relacionó con la solicitud de aplicación incompleta o ausente (34,3%). Otras deficiencias relevantes fueron el sustento de solubilidad y permeabilidad (15,5%) para los estudios de SCB y las relacionadas con los requisitos de bioexención (22,9%) para los estudios basados en la FF.

La tabla 3 muestra las deficiencias en los estudios de bioexención, donde se observa que las más frecuentes estuvieron relacionadas con el perfil de disolución (35,0% en conjunto) y el producto de referencia o multifuente (35,5% en conjunto). En los estudios por el SCB, las deficiencias principales fueron la ausencia de certificados de análisis (16,9%) y la falta

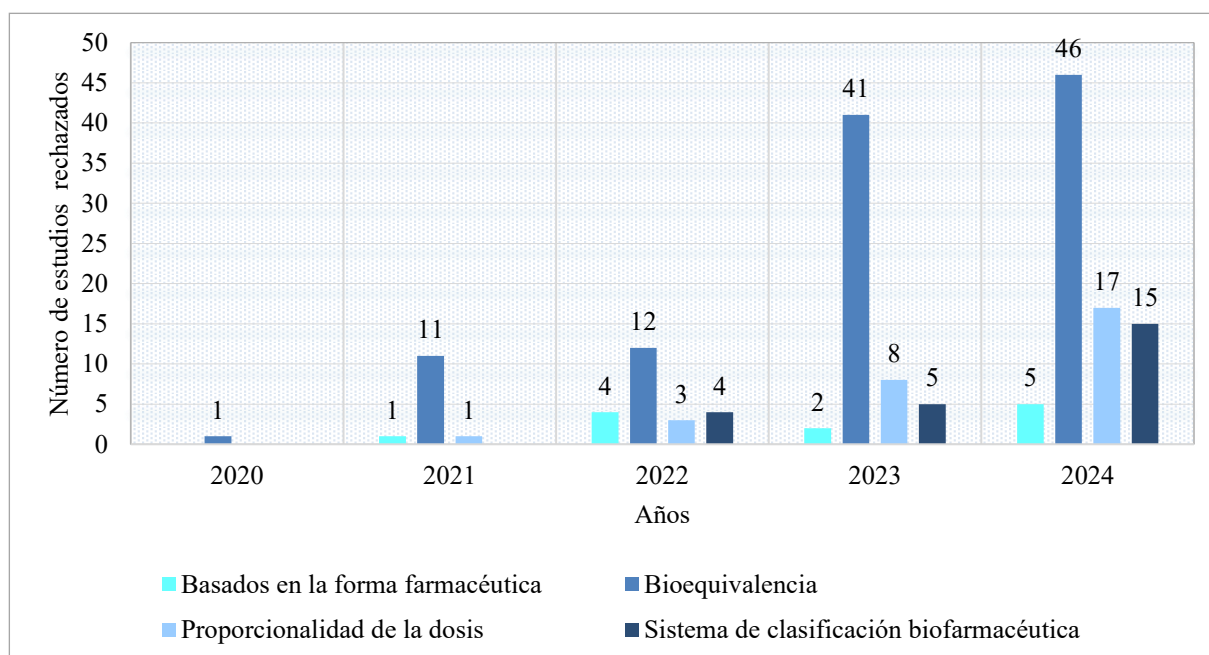


Figura 2. Número de estudios de equivalencia terapéutica rechazados por año.

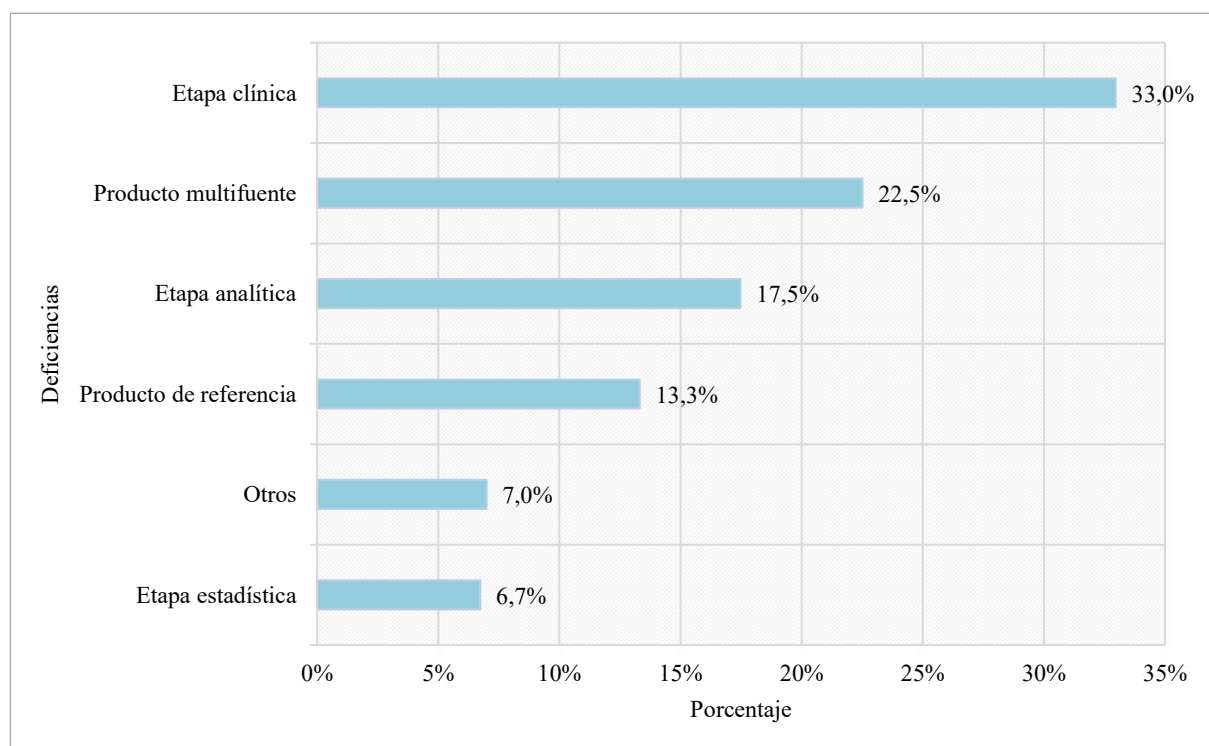


Figura 3. Distribución de las deficiencias en estudios de bioequivalencia rechazados

Tabla 2. Deficiencias de los estudios de bioequivalencia.

Deficiencias	n (%)
Total de deficiencias analizadas	773 (100,0)
Etapa clínica	
Ausencia o deficiencias del reporte clínico	99 (12,8)
Solicitud de aplicación incompleta o ausente	57 (7,4)
No inclusión de la fórmula cualicuantitativa en el protocolo e informe final	34 (4,4)
No remisión del protocolo del estudio	23 (3,0)
No presentación de la aprobación del comité de ética	17 (2,2)
No presentación de los <i>curriculum vitae</i> de los investigadores	11 (1,4)
No presentación del consentimiento informado de los participantes	8 (1,0)
Ausencia de información sobre aspectos de seguridad	6 (0,8)
Producto de referencia	
No corresponde al determinado por la ARN y/o no hay evidencia de trazabilidad	63 (8,2)
El CoA tiene observaciones o no ha sido presentado	35 (4,5)
No determinado por la ARN	5 (0,7)
Producto multifuente	
No es idéntico al comercializado	94 (12,2)
CoA con observaciones o ausente	80 (10,4)
Etapa bioanalítica	
No remite el protocolo y/o el reporte bioanalítico	51 (6,6)
No remite el protocolo y/o el reporte de la validación del método bioanalítico	35 (4,5)
No presenta los cromatogramas de al menos el 20% del total de voluntarios	26 (3,4)
El reporte bioanalítico y/o el reporte de validación contiene observaciones	10 (1,3)
No presenta los CoA del patrón de referencia y/o del estándar interno utilizado	7 (0,9)
No remite los SOP	6 (0,8)
Etapa estadística	
Ausencia o deficiencias en el reporte estadístico	28 (3,6)
No presenta los gráficos individuales y los promedios requeridos	16 (2,1)
No justifica el método estadístico	7 (0,9)
El protocolo no indica el software para realizar los cálculos estadísticos ni los factores del ANOVA.	1 (0,1)
Otros	
Falta de certificación o autorización de los centros de estudios (clínico, bioanalítico y/o estadístico)	29 (3,8)
El estudio no se presenta o tiene observaciones	21 (2,7)
No remite el certificado de BPM	3 (0,4)
El centro no cumple con las BPC	1 (0,1)

BPC: buenas prácticas clínicas, PR: producto de referencia, CoA: certificado de análisis, PM: producto multifuente, SOP: procedimientos operativos estándar, ANOVA: análisis de varianza, BPM: buenas prácticas de manufactura, ARN: autoridad reguladora nacional

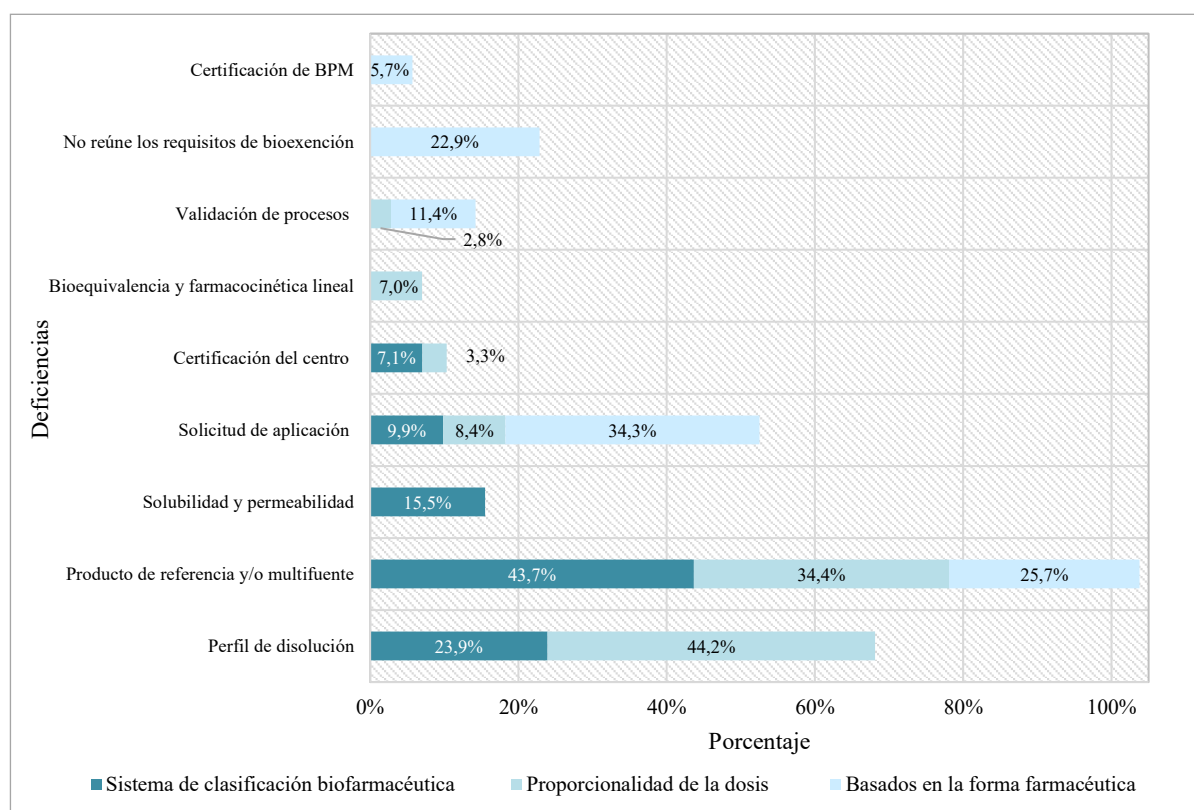


Figura 4. Distribución de las deficiencias en estudios de bioexención rechazados

de evidencia de trazabilidad (15,5%) del producto de referencia y/o multifuente. En los estudios por PD, las dos deficiencias más frecuentes fueron la ausencia o documentación incompleta del protocolo o reporte del estudio de disolución (27,4%) y la falta de evidencia en la trazabilidad del producto de referencia y/o multifuente (15,8%). En cuanto a los estudios basados en la FF, se encontró que la principal deficiencia fue la ausencia o información incompleta en la solicitud de aplicación (34,3%), seguido del incumplimiento de los requisitos establecidos para optar por la bioexención (22,9%).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que las deficiencias más frecuentes en los estudios evaluados entre 2019 y 2024 se concentraron en la trazabilidad de los productos de referencia y multifuente, la documentación clínica y bioanalítica, y la insuficiencia metodológica en los estudios de disolución y validación analítica. Estos hallazgos coinciden con los reportes de las autoridades reguladoras internacionales, que han señalado la documentación incompleta, la falta de consistencia metodológica y las deficiencias técnico-regulatorias como causas recurrentes de rechazo de estudios de bioequivalencia y bioexención ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

El predominio de deficiencias en los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* (63,1%) en comparación con los estudios *in vitro* refleja no solo su mayor complejidad metodológica, sino también las exigencias inherentes a su naturaleza clínica, analítica y estadística ⁽³⁻⁵⁾. Las empresas realizan estudios de bioequivalencia conforme a estándares internacionales para reutilizarlos en múltiples países, lo que es coherente con las buenas prácticas de confianza regulatoria (reliance) y reconocimiento internacional para América Latina ^(15,16). La normativa peruana, establece la obligación de presentar estudios de equivalencia terapéutica para determinados IFA, y a la vez permite a los titulares presentar sus estudios incluso cuando no se encuentran dentro de esta exigencia. En consecuencia, muchas empresas que ya han realizado estudios para otros mercados los utilizan para solicitar la intercambiabilidad ⁽¹¹⁾.

La procedencia geográfica de los estudios rechazados refuerza esta interpretación. La alta cantidad de estudios provenientes de Asia (43,7%) y América Latina (32,9%) refleja la heterogeneidad regulatoria entre regiones y los desafíos que esto supone para los titulares, quienes deben adaptar o replicar estudios para ajustarse a los requisitos específicos de cada país ⁽¹⁷⁾.

Tabla 3. Deficiencias comunes en los estudios de bioexención y según la forma farmacéutica

Deficiencias	SCB n (%)	PD n (%)	FF n (%)	Total n (%)
Perfil de disolución				
Ausencia o documentación incompleta del protocolo o reporte del estudio de disolución	9 (12,7)	59 (27,4)	n.a.	68 (21,3)
Incumplimiento de las condiciones de disolución (pH, volúmenes, tiempos, etc.)	2 (2,8)	8 (3,7)	n.a.	10 (3,1)
Resultados con un factor de similitud (f_2) menor a 50 o con un perfil de disolución que no alcanza el 85 % de la cantidad disuelta esperada	0 (0)	7 (3,2)	n.a.	7 (2,2)
Validación del método analítico incompleto o ausente	6 (8,4)	21 (9,8)	n.a.	27 (8,4)
Producto de referencia y/o multifuente				
Ausencia de CoA	12 (16,9)	15 (7)	0 (0)	27 (8,4)
Composición cualicuantitativa de excipientes: no comparable, no proporcional o con excipientes que alteran la absorción.	8 (11,3)	25 (11,6)	5 (14,3)	38 (11,8)
Falta de evidencia de trazabilidad	11 (15,5)	34 (15,8)	4 (11,4)	49 (15,3)
Falta de sustento de solubilidad y permeabilidad del IFA	11 (15,5)	n.a.	n.a.	11 (3,4)
Solicitud de aplicación incompleta o ausente.	7 (9,9)	18 (8,4)	12 (34,3)	37 (11,5)
No presenta la certificación del centro o esta se encuentra vencida.	5 (7)	7 (3,3)	0 (0)	12 (3,7)
No demuestra bioequivalencia en alguna dosificación	n.a.	7 (3,3)	n.a.	7 (2,2)
Falta de demostración de farmacocinética lineal en el rango terapéutico	n.a.	8(3,7)	n.a.	8 (2,5)
No presenta la validación de los procesos productivos	0 (0)	6 (2,8)	4 (11,4)	10 (3,1)
No reúne condiciones para ser exceptuado del estudio según la FF	0 (0)	0 (0)	8 (22,9)	8 (2,5)
No remite el certificado de BPM	0 (0)	0 (0)	2 (5,7)	2 (0,6)
Total	71 (100,0)	215 (100,0)	35 (100,0)	321 (100,0)

n.a.: no aplica; SCB: sistema de clasificación biofarmacéutica; PD: proporcionalidad de dosis; FF: forma farmacéutica; IFA: ingrediente farmacéutico activo; BPM: buenas prácticas de manufactura; CoA: certificados de análisis.

Esto evidencia la necesidad de promover la armonización y el reliance regulatorio para optimizar la eficiencia de la evaluación y alinear las prácticas locales con los estándares globales, lo que facilitaría el acceso a medicamentos multifuentes intercambiables.

El predominio de los estudios rechazados sobre las formas farmacéuticas sólidas orales (88,6%) concuerda con las prioridades establecidas en la normativa local, que exigen estudios de equivalencia terapéutica mayormente a los sólidos orales. Dado que las formas farmacéuticas sólidas orales son las que más se asocian y discuten en los estudios de bioequivalencia, es de esperar que concentren la mayor cantidad de rechazos ⁽¹¹⁾.

Asimismo, los rechazos muestran un predominio en los trámites de cambios de importancia mayor (71,6%), lo cual es congruente ya que la mayoría de IFA a los que se les exige demostrar intercambiabilidad se encuentran autorizados y los titulares lo solicitan a través de este tipo de trámite.

La tendencia ascendente de rechazos observada en 2023 y 2024 se asocia al cumplimiento progresivo de los plazos establecidos por la normativa local ⁽¹¹⁻¹³⁾. Si bien esta tendencia demuestra una mayor adhesión al proceso regulatorio, también implica un retraso en la disponibilidad de medicamentos multifuentes intercambiables y sugiere la necesidad de que la ARN intensifique los programas de capacitación y asistencia técnica dirigidos a los solicitantes.

Se identificaron 773 deficiencias de los estudios de bioequivalencia presentados a la DIGEMID. Las deficiencias más comunes (33,0%) se encuentran dentro de la etapa clínica, específicamente la ausencia o deficiencia del reporte clínico (12,8%). Este documento es esencial para verificar la concordancia con el protocolo del estudio aprobado y los datos clínicos obtenidos, incluyendo el diseño y la metodología del estudio. Su ausencia o deficiencias compromete la trazabilidad y la transparencia de la evaluación ⁽¹⁸⁾. Este hallazgo es similar al estudio de Moeti L *et al.* ⁽¹⁹⁾ quienes evidenciaron deficiencias similares en los informes clínicos presentados ante la Agencia Reguladora de Productos Sanitarios de Sudáfrica (SAHPRA). La alta frecuencia de esta deficiencia refleja la importancia de reforzar los controles documentales, la adherencia a las guías internacionales como la Guía del ICH (ICH E3), con el fin de asegurar, la trazabilidad, transparencia y validez de los estudios ^(3,5,20).

La segunda y tercera deficiencia más frecuentes estuvieron relacionadas con el producto multifuente, específicamente al uso de un producto multifuente no idéntico al comercializado o destinado a la comercialización (12,2%) y la presencia de observaciones en el certificado de análisis (CoA) o su ausencia (10,4%). Estas deficiencias son especialmente relevantes ya que el producto multifuente es aquel sobre el cual se demostrará la bioequivalencia. De acuerdo con la guía de la OMS y la EMA, el medicamento multifuente utilizado en el estudio debe ser idéntico en composición, características de calidad y proceso de manufactura al producto que será posteriormente comercializado ^(3,5). Por lo que, cualquier diferencia en los aspectos indicados afecta a la validez de los resultados del estudio.

Asimismo, la ausencia u observaciones del CoA del producto multifuente, representa un hallazgo crítico, puesto que impide verificar la calidad del lote utilizado en el estudio. Por lo tanto, la caracterización y la trazabilidad del medicamento multifuente antes del inicio del estudio son esenciales. Este hallazgo coincide con el de Liu Q *et al.* ⁽²¹⁾ quienes observaron que el 10,8 % de los estudios de bioequivalencia presentados a la FDA presentaban deficiencias relacionados con la falta de datos sobre la potencia y la uniformidad de contenido del producto de prueba.

Con relación al producto de referencia, se encontraron deficiencias debido que no correspondía con el determinado por la ARN y/o no existía trazabilidad (8,2%). Esto coincide con lo reportado

en otras ARN en donde la incorrecta selección o documentación insuficiente del producto de referencia constituye una de las deficiencias frecuentes encontradas en los estudios sometidos a evaluación ^(18,19).

En la etapa bioanalítica, las deficiencias más frecuentes correspondieron a la remisión de protocolo y/o reporte bioanalítico (6,6%), la ausencia del protocolo y/o reporte de validación del método bioanalítico (4,5%) y la no presentación de los cromatogramas de al menos el 20% (3,4%). Estos hallazgos reflejan errores en la documentación que pueden llevar a resultados inexactos o sesgados en los estudios de bioequivalencia. De acuerdo con lo indicado en las guías de la FDA, ICH y OMS, la etapa bioanalítica debe estar sustentada en un protocolo que incluya los procedimientos de validación, metodología y criterios de aceptación, un reporte de validación del método con los resultados que permitan respaldar su validez y el reporte analítico, el cual debe contener los resultados de la determinación de las muestras, muestras de calibración y control de calidad, análisis repetidos, reinyecciones y reintegraciones, y un número representativo de cromatogramas ^(3,18,22).

Nuestros hallazgos son consistentes con los reportados por otras ARN. Así, Williamson LN *et al.* ⁽¹⁰⁾ identificaron las deficiencias bioanalíticas más comunes de las solicitudes de bioequivalencia presentadas ante la FDA, encontrando que el 62% correspondían a problemas en la validación del método bioanalítico. De manera similar, Liu Q *et al.* ⁽²¹⁾ reportaron que las deficiencias relacionadas con la validación y/o el informe del método bioanalítico constituyeron la segunda deficiencia más común en las solicitudes de medicamentos genéricos evaluadas por la FDA representado el 16,5%. Del mismo modo, Moeti L *et al.* ⁽¹⁹⁾ reportaron que, las deficiencias relacionadas al análisis de las muestras biológicas representaron el 16%, mientras que los problemas en el informe bioanalítico constituyeron el 6%, lo cual es semejante con lo observado en el presente estudio. A estos hallazgos se suman los del estudio interregional de Pawar *et al.* ⁽²⁰⁾ quienes analizaron las cartas de deficiencia emitidas por la FDA entre 2014 y 2023.

En dicho estudio se reportó que el 35 % de las deficiencias totales correspondían a estudios de bioequivalencia, siendo la validación del método la sección con mayor proporción de fallas. Además, identificaron un incumplimiento frecuente de las guías de la FDA, lo que enfatiza la importancia de

adherirse estrictamente a los estándares regulatorios en esta etapa del desarrollo de medicamentos genéricos. Fortalecer la calidad de la presentación del reporte bioanalítico, conforme a las guías internacionales vigentes, permitirá aumentar la fiabilidad de los resultados.

Las deficiencias más frecuentes encontradas en la etapa estadística fueron la ausencia o deficiencias del reporte estadístico (3,6%) y la omisión de los gráficos individuales y promedios (2,1%). Estas cifras se encuentran por debajo de las reportadas en otros estudios. Moeti *et al.*⁽¹⁹⁾ reportaron deficiencias en el análisis estadístico del 10%, relacionados con los cálculos de los parámetros farmacocinéticos. Asimismo, en otro estudio, la exclusión de sujetos del análisis estadístico sin una justificación adecuada representó el 0,9% de las deficiencias⁽²¹⁾. La persistencia de estas deficiencias evidencia la necesidad de fortalecer la calidad de la presentación del análisis estadístico en los estudios de bioequivalencia sometidos a evaluación.

Además, la falta de certificación o autorización de los centros encargados de realizar los estudios de bioequivalencia representa el 3,8%. Este porcentaje es menor en relación a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Moeti L *et al.*⁽¹⁹⁾, quienes identificaron que las deficiencias relacionadas con el patrocinador, los centros de investigación, las instalaciones, los laboratorios, los datos, la documentación y los informes, incluidos los expedientes de los participantes, constituyeron el 44% del total de deficiencias.

La bioexención es un enfoque científico-regulatorio que permite sustituir los estudios de bioequivalencia *in vivo* por datos comparativos *in vitro*. Sin embargo, esta sustitución está sujeta a condiciones estrictas; si la evidencia *in vitro* es insuficiente, deja de ser válida la justificación para la excepción del estudio *in vivo*⁽²³⁾. El aumento en los rechazos de los estudios de bioexención (17 por PD, 15 por SCB y 5 por FF en 2024) evidencia la rigurosidad en la evaluación de dichos estudios. Los hallazgos reflejan deficiencias en la comprensión y aplicación de los requisitos para el desarrollo del estudio del perfil de disolución y en la documentación de los productos de referencia o multifuente, los cuales carecen de evidencia de trazabilidad. Estas observaciones coinciden con los hallazgos reportados por Moeti *et al.*⁽¹⁹⁾, quienes identificaron que la falta de documentación adecuada de los métodos de disolución y deficiencias en la caracterización del producto de referencia representan motivos recurrentes para el rechazo de

solicitudes basadas en estudios de bioexención en la SAHPRA.

Los resultados confirman que la rigurosidad en el desarrollo del perfil de disolución y su validación analítica son componentes esenciales para la aceptación de solicitudes de bioexención basadas en el SCB y proporcionalidad de dosis, donde es indispensable demostrar perfiles de disolución en medios fisiológicos. Además, la frecuente identificación de diferencias cualitativas y cuantitativas en los excipientes de la formulación y la falta de justificación de su impacto en la absorción del principio activo concuerdan con los marcos regulatorios internacionales, donde la comparabilidad de la calidad de la formulación es un criterio fundamental para la concesión de bioexenciones^(21,24).

Las recomendaciones internacionales exigen que las formulaciones sean cualitativamente idénticas y cuantitativamente similares, salvo justificación científica robusta; sin embargo, como también destaca Moeti *et al.*⁽¹⁹⁾, este criterio continúa siendo un reto para los solicitantes que presentan incongruencias o documentación insuficiente⁽⁸⁾. Esto sugiere la necesidad de reforzar la comprensión de los requisitos técnicos asociados a la aplicación del enfoque del SCB en el desarrollo de formulaciones.

La ausencia de evidencia documental del producto de referencia o comparador y las deficiencias en la trazabilidad observadas en este estudio reflejan un patrón similar al reportado en otras regiones, donde la identificación y justificación apropiada del producto de referencia continúa representando un desafío. Según Charoo NA *et al.*⁽²⁵⁾, la selección del producto de referencia es un aspecto central en el desarrollo de medicamentos genéricos, dado que la falta de documentación adecuada puede comprometer la validez de los estudios de bioequivalencia y obstaculizar la aprobación regulatoria. En Zimbabwe, se ha reportado que la deficiente justificación y documentación de productos de referencia es un factor que contribuye al rechazo de solicitudes regulatorias y limita el uso efectivo de mecanismos como la bioexención⁽⁷⁾.

En Perú, la normativa indica los criterios para la selección del producto de referencia, jerarquizando su elección y enfatizando la importancia de la trazabilidad. Es decir, exige que el producto de referencia cuente con información sustentatoria que garantice su autenticidad y procedencia, lo cual está alineado con las recomendaciones de la OMS para asegurar la autenticidad y confiabilidad del producto de referencia⁽²⁶⁾.

La experiencia regulatoria de Chile demuestra que un fortalecimiento normativo acompañado de transparencia y fiscalización puede reducir significativamente las brechas en el cumplimiento de los estudios de equivalencia terapéutica. Desde que la bioequivalencia se volvió obligatoria en 2012, la implementación progresiva de listados oficiales, la definición de plazos y la exigencia de demostrar bioequivalencia para mantener la autorización sanitaria han mejorado el cumplimiento ⁽²⁷⁾.

En Perú, a diferencia de Chile, la obligatoriedad de demostrar intercambiabilidad se estableció oficialmente en setiembre de 2018 ⁽¹¹⁾, y durante el período analizado en este estudio solo se aprobaron 107 estudios de bioequivalencia, lo que refleja tanto la etapa inicial de implementación como la persistencia de deficiencias que aún requieren atención especial.

En América Latina, la aplicación de las bioexenciones basadas en el SCB muestra una gran heterogeneidad. Por ejemplo, dos países podrían evaluar la misma molécula genérica de manera distinta: uno permitiría la exención mediante un estudio *in vitro*, mientras que el otro exigiría un estudio *in vivo*, lo que genera barreras regulatorias adicionales para la industria ⁽²⁸⁾. Esta variabilidad podría reducirse mediante la estandarización de criterios, como propone la guía ICH M9, favoreciendo la armonización internacional, el uso eficiente de recursos y el cumplimiento de estándares de calidad en los estudios presentados ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, se basa en un diseño descriptivo y retrospectivo, que solo tiene en cuenta expedientes presentados ante la DIGEMID entre 2019 y 2024. Este enfoque no permite establecer relaciones causales ni evaluar los factores internos de los laboratorios o droguerías que podrían influir en las deficiencias detectadas. Debido al limitado número de informes evaluados, no se realizó un análisis estadístico.

Además, se excluyeron trámites sin informe técnico, por lo que los resultados no reflejan la totalidad de solicitudes presentadas. Debido a la alta carga operativa y al volumen de expedientes que gestiona la DIGEMID, es posible que algunos estudios sometidos a evaluación aún no hayan sido revisados o no cuenten con un informe técnico emitido en el momento del cierre del estudio. Por ello, los hallazgos reflejan únicamente los expedientes concluidos y accesibles. Finalmente, aunque se realizaron comparaciones con experiencias internacionales, las

diferencias regulatorias y metodológicas entre países limitan la generalización directa de los hallazgos a otros contextos regulatorios. No obstante, se destaca la relevancia del estudio, ya que permite visibilizar las principales causas de rechazo identificadas hasta la fecha, y aporta evidencia útil para orientar acciones de mejora.

Los hallazgos del estudio evidencian la necesidad de fortalecer las capacidades técnicas de los titulares, centros de investigación y laboratorios, así como de promover la estandarización de la documentación, el cumplimiento riguroso de las guías internacionales y la implementación de mecanismos de acompañamiento regulatorio que mejoren la calidad de los expedientes presentados y reduzcan las tasas de rechazo de los estudios, contribuyendo así a un acceso más eficiente a medicamentos intercambiables de calidad ⁽³²⁻³⁴⁾.

En conclusión, los estudios de equivalencia terapéutica rechazados por la DIGEMID corresponden principalmente a estudios de bioequivalencia procedentes de Asia y América Latina, y de aquellos cuyas formas farmacéuticas principales son tabletas y cápsulas. La principal deficiencia que afecta tanto a los estudios *in vivo* como a los *in vitro* está relacionada con la trazabilidad y la documentación del producto de referencia y multifuente. En los estudios *in vivo*, las deficiencias más frecuentes fueron la ausencia o las deficiencias en el reporte clínico y el uso de un producto multifuente no idéntico al comercializado; mientras que, en los estudios *in vitro* las deficiencias más relevantes fueron la ausencia o documentación incompleta del protocolo o reporte del estudio de disolución, y la falta de evidencia de trazabilidad del producto de referencia y/o multifuente. Esto evidencia que los principales motivos de rechazo están relacionados con la presentación de documentación inconsistente, incompleta o insuficiente, lo que compromete la evaluación regulatoria y la confiabilidad de los estudios.

Se recomienda que la industria estandarice los procedimientos internos para la preparación de documentos, garantice la total transparencia de los productos utilizados, validen rigurosamente los métodos analíticos y los perfiles de disolución antes de su presentación regulatoria. Para facilitar el cumplimiento del reglamento y sus requisitos, la ARN debería implementar estrategias de capacitación, listas de verificación basadas en estándares internacionales, así como publicar guías, políticas y avisos que permitan a las empresas comprender mejor la regulación y comprender en detalle la infor-

mación técnica (cómo evaluar, interpretar y reportar los resultados de los estudios). Estas acciones contribuirían a reducir de manera significativa el número de rechazos y a facilitar el acceso a medicamentos multifuente intercambiables de alta calidad.

Contribuciones de autoría: Los autores declaran que cumplen con los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT: SGA conceptualización. SGA, EPC, JCV, FVG, YGA, PAP, HGF metodología, recolectaron la información, redacción, corrección y edición. Todos revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión final.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

Renuncia de responsabilidad: Los autores son responsables de todas las opiniones expresadas en este manuscrito, y estas no representan a la DIGEMID del MINSA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2011 [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-implementacion-estrategias-medicamentos-genericos-paises-america-latina-caribe>
2. Perez-Chauca E, Ferraz HG. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(2):337-44. doi: [10.17843/rpmesp.2021.382.7322](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322)
3. World Health Organization. Annex 8 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Internet]. WHO Technical Report Series No. 1052 [Internet]. Geneva; WHO: 2024 [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1052_annex8.pdf?sfvrsn=277ee0f8_5&download=true
4. Food and Drug Administration. Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application [Internet]. Rockville, MD: FDA; 2021 [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug>
5. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of bioequivalence [Internet]. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 [Internet]. London: EMA; 2010 [citado el 11 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
6. World Health Organization. Frequent deficiencies in Bioequivalence study Protocols Guidance Document [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado el 11 de agosto de 2025]. Disponible en: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Frequent-Deficiencies_BE-Protocols_April2025_0.pdf
7. Samunda BT, Sithole T, Khoza S. A Retrospective Analysis of Applications for Registration of Generic Medicines Processed by the Medicines Control Authority of Zimbabwe. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 Mar;57(2):287-294. doi: [10.1007/s43441-022-00469-y](https://doi.org/10.1007/s43441-022-00469-y).
8. Moeti L, Litedu M, Joubert J. Common deficiencies found in generic Finished Pharmaceutical Product (FPP) applications submitted for registration to the South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA). *J Pharm Policy Pract*. 2022 Jan 12;15(1):6. doi: [10.1186/s40545-021-00398-5](https://doi.org/10.1186/s40545-021-00398-5).
9. Do Carmo AC, Piras SS, Rocha NF, Gratieri T. Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). *Biomed Res Int*. 2017;2017:7894937. doi: [10.1155/2017/7894937](https://doi.org/10.1155/2017/7894937).
10. Williamson LN, Conner DP, Stier EM, Davit BM. Common bioanalytical deficiencies with bioequivalence submissions in Abbreviated New Drug Applications. *Bioanalysis*. 2014 Feb;6(4):441-5. doi: [10.4155/bio.13.329](https://doi.org/10.4155/bio.13.329).
11. Ministerio de Salud. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Decreto Supremo N° 024-2018-SA [Internet]. Diario Oficial El Peruano; 2018 [citado el 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/203819-024-2018-sa>
12. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 030-2023-SA. Ampliación del plazo establecido en el último párrafo de la Cuarta Disposición Complementarias Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado por Decreto Supremo N° 024-2018-SA [Internet]. Lima, Perú: MINSA, 2023 [citado el 12 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4881942-030-2023-sa>
13. Ministerio de Salud. Resolución que aprueba el listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica

- para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de lo dispuesto por la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado por Decreto Supremo N° 024-2018-SA. Resolución Ministerial N° 404-2021-MINSA [Internet]. Lima, Perú: Diario Oficial El Peruano; 2021 [citado el 12 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1773598-404-2021-minsa>
14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Medicamentos Intercambiables [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2025 [citado el 12 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/intercambiabilidad-de-medicamentos/medicamentos-intercambiables/>
 15. Durán CE, Cañas M, Urtasun MA, Elseviers M, Andia T, Vander Stichele R, Christiaens T. Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2021 Apr 9;45:e10. doi: [10.26633/RPSP.2021.10](https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.10).
 16. Rodríguez H, De Lucia ML. A Proposal of a Combined Convergence Regulatory Strategy Applied to Post-approval Changes by Latin American Countries, Reducing Workload and Allowing Continuous Improvement to Guarantee the Quality, Safety, and Efficacy of Medicines. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 23;8:768376. doi: [10.3389/fmed.2021.768376](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.768376).
 17. Kotsybar J, Hakeem S, Zhang L, Jiang W. Global harmonization of immediate-release solid oral drug product bioequivalence recommendations and the impact on generic drug development. *Clin Transl Sci*. 2023 Dec;16(12):2756-2764. doi: [10.1111/cts.13670](https://doi.org/10.1111/cts.13670).
 18. Althunian TA, Alzenaidy BR, Alroba RA, Almadani OA, Alqahtani FA, Binajlan AA, et al. Bioequivalence trials for the approval of generic drugs in Saudi Arabia: a descriptive analysis of design aspects. *BMC Med Res Methodol*. 2024 Apr 5;24(1):82. doi: [10.1186/s12874-024-02207-4](https://doi.org/10.1186/s12874-024-02207-4).
 19. Moeti L, Litedu M, Joubert J. Bioequivalence Common Deficiencies in Generic Products Submitted for Registration to the South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA). *Ther Innov Regul Sci*. 2022 Sep;56(5):822-838. doi: [10.1007/s43441-022-00429-6](https://doi.org/10.1007/s43441-022-00429-6).
 20. Pawar J, Hegde N, Sharma S. Regulatory frameworks and filing discrepancies in generic drug approvals: A cross-regional study with analysis of FDA ANDA deficiencies. *Ann Pharm Fr*. 2025 Sep;83(5):876-889. doi: [10.1016/j.pharma.2025.03.001](https://doi.org/10.1016/j.pharma.2025.03.001).
 21. Liu Q, Davit BM, Cherstniakova SA, Dandamudi S, Walters JF, Lee CH, et al. Common deficiencies with bioequivalence submissions in abbreviated new drug applications assessed by FDA. *AAPS J*. 2012 Mar;14(1):19-22. doi: [10.1208/s12248-011-9312-7](https://doi.org/10.1208/s12248-011-9312-7).
 22. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [Internet]. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [Internet]. Rockville, MD: FDA; 2018 [citado el 14 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry>.
 23. Van Oudtshoorn JE, García-Arieta A, Santos GML, Crane C, Rodrigues C, Simon C, et al. A Survey of the Regulatory Requirements for BCS-Based Biowaivers for Solid Oral Dosage Forms by Participating Regulators and Organisations of the International Generic Drug Regulators Programme. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):27-37. doi: [10.18433/J3X93K](https://doi.org/10.18433/J3X93K).
 24. Moeti L, Litedu M, Joubert J. Common Deficiencies Found in the Active Pharmaceutical Ingredient (API) Section of Non-sterile Generic Products Submitted for Registration by SAHPRA. *Ther Innov Regul Sci*. 2022 Mar;56(2):276-290. doi: [10.1007/s43441-021-00359-9](https://doi.org/10.1007/s43441-021-00359-9).
 25. Charoo NA. Converging Generic Drug Product Development: Bioequivalence Design and Reference Product Selection. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Nov;59(11):1335-1355. doi: [10.1007/s40262-020-00912-z](https://doi.org/10.1007/s40262-020-00912-z).
 26. World Health Organization. Bioequivalence [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado el 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/bioequivalence>
 27. Kaplan WA, Cárdenas J, Mansilla C, Tobar T, Wirtz VJ. The implementation of the bioequivalence certification policy in Chile: An analysis of market authorization data. *PLoS One*. 2019 May 29;14(5):e0217334. doi: [10.1371/journal.pone.0217334](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217334).
 28. Miranda-Pérez de Alejo C, Aceituno Álvarez A, Mendes Lima Santos G, Fernández Cervera M, Jung-Cook H, Cabrera-Pérez MÁ. Policy of Multisource Drug Products in Latin America: Opportunities and Challenges on the Application of Bioequivalence In Vitro Assays. *Ther Innov Regul Sci*. 2021 Jan;55(1):65-81. doi: [10.1007/s43441-020-00191-7](https://doi.org/10.1007/s43441-020-00191-7).
 29. Miranda C, Aceituno A, Fernández M, Mendes G, Rodríguez Y, Llauró V, et al. ICH Guideline for Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaiver (M9): Toward Harmonization in Latin American Countries. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 10;13(3):363. doi: [10.3390/pharmaceutics13030363](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030363).
 30. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms M13A [Internet]. 2024 [citado 12 de agosto de 2025]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf

31. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9 [Internet]. 2019 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf.
32. Kulkarni SB, Gaikwad VL. Common chemistry, manufacturing, and control deficiencies in abbreviated new drug applications assessed by the US Food and drug administration: Hurdle to access cost-effective medicines. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2023 Sep-Oct;123:107295. doi: [10.1016/j.vascn.2023.107295](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2023.107295).
33. Nerkar P, Patil A, Shaha G, Deshmukh V. Comparative study of regulatory requirement for preparation of dossier for registration of oral solid dosage form in Zimbabwe and Myanmar. *Int J Drug Regul Aff*. 2023 Jun 15;11(2):68-74. doi: [10.22270/ijdra.v11i2.602](https://doi.org/10.22270/ijdra.v11i2.602).
34. Kaliyeva D, Turgambayeva A, Kerimbayeva Z. Registration procedure of generic drugs in the Republic of Kazakhstan and Europe: Review. *J Clin Med Kazakhstan*. 2022 Feb 25;19(1):23-7. doi: [10.23950/jcmk/11721](https://doi.org/10.23950/jcmk/11721).